

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

УДК:616-084.831-005.1

**ИСТАТОВ ХУРШИД ЭРГАШЕВИЧ**

**ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО МОЗГОВОГО  
ИНСУЛЬТА**

Специальность 5А510109 неврология

**МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ**

**На соискание степени магистра по неврологии**

**Научный руководитель:**

**д.м.н, профессор Джурабекова А.Т.**

**Самарканд - 2015**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                   |                                                                                                                                    |              |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ</b> |                                                                                                                                    | <b>4</b>     |
| <b>Введение</b>                   |                                                                                                                                    | <b>5-7</b>   |
| <b>ГЛАВА I</b>                    | <b>Современные представления о патогенезе, клиники, течения и профилактике ишемического мозгового инсульта (обзор литературы).</b> | <b>8-35</b>  |
| 1.1                               | Современные представления о патогенезе церебральной ишемии.                                                                        | 8-12         |
| 1.2                               | Неврологические нарушения, вопросы течения и прогнозирования при ишемическом мозговом инсульте                                     | 12-32        |
| 1.3                               | Клиническая эффективность статинов.                                                                                                | 32-35        |
| <b>ГЛАВА II</b>                   | <b>Клинический материал и методы исследования.</b>                                                                                 | <b>36-48</b> |
| 2.1                               | Общая характеристика материала.                                                                                                    | 36           |
| 2.2                               | Клинико-неврологические исследования.                                                                                              | 37-41        |
| 2.2.1                             | Клиническая характеристика больных с ишемическим атеротромботическим инсультом.                                                    | 41-45        |
| 2.3                               | Ультразвуковая доплерография.                                                                                                      | 45-48        |
| 2.4                               | Исследование липидов крови.                                                                                                        | 48           |
| 2.5                               | Оценка иммунологического статуса.                                                                                                  | 48           |
| 2.6                               | Нейровизуализационные исследования головного мозга.                                                                                | 48           |
| <b>ГЛАВА III</b>                  | <b>Показатели липидного и иммунологического спектра у больных с атеротромботическим инсультом.</b>                                 | <b>49-56</b> |
| 3.1                               | Показатели липидного спектра у больных основной группы и группы сравнения.                                                         | 49-52        |
| 3.2                               | Показатели системного гуморального иммунного статуса.                                                                              | 53-56        |
| <b>ГЛАВА IV</b>                   | <b>Допплерографические и нейровизуализационные</b>                                                                                 | <b>57-63</b> |

|                                  |                                                                                                                                       |              |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|                                  | <b>показатели атеротромботических инсультов.</b>                                                                                      |              |
| 4.1                              | Состояние церебральной гемодинамики у больных с инсультом атеротромботического и нетромботического генеза в сопоставительном аспекте. | 57-61        |
| 4.2                              | Нейровизуализационные характеристики атеротромботических инсультов.                                                                   | 61-63        |
| <b>ГЛАВА V</b>                   | <b>Восстановительная терапия. Динамика показателей липидного спектра и гемостаза в ходе лечения статинами.</b>                        | <b>64-70</b> |
| 5.1                              | Динамика клинических показателей больных, перенесших инсульт, в процессе восстановительной терапии.                                   | 64-65        |
| 5.2                              | Динамика лабораторных показателей у больных, перенесших инсульт, при лечении статинами.                                               | 65-67        |
| 5.3                              | Динамика маркеров воспаления у больных, перенесших атеротромботический инсульт, при лечении статинами.                                | 68-70        |
| <b>Заключение</b>                |                                                                                                                                       | <b>71-79</b> |
| <b>Выводы</b>                    |                                                                                                                                       | <b>80</b>    |
| <b>Практические Рекомендации</b> |                                                                                                                                       | <b>81</b>    |
| <b>Список Литературы</b>         |                                                                                                                                       | <b>82-94</b> |

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

|             |                                            |
|-------------|--------------------------------------------|
| <b>МК</b>   | мозговой кровоток                          |
| <b>АТБ</b>  | атеросклеротическая бляшка                 |
| <b>МАГ</b>  | магистральная артерия головы               |
| <b>КТ</b>   | компьютерная томография                    |
| <b>МРТ</b>  | магниторезонансная томография              |
| <b>КИМ</b>  | комплекс интима-медиа                      |
| <b>БОФ</b>  | белок острой фазы                          |
| <b>СРБ</b>  | С-реактивный белок                         |
| <b>ЦИК</b>  | циркулирующий иммунный комплекс            |
| <b>ИИ</b>   | ишемический инсульт                        |
| <b>NMDA</b> | N-метил-D-аспартат                         |
| <b>ОСА</b>  | общая сонная артерия                       |
| <b>ВСА</b>  | внутренняя сонная артерия                  |
| <b>НБА</b>  | надблоковая артерия                        |
| <b>ОХС</b>  | общий холестерин                           |
| <b>ЛПВП</b> | холестерин липопротеидов высокой плотности |
| <b>ЛПНП</b> | холестерин липопротеидов низкой плотности  |
| <b>ТГ</b>   | Триглицериды                               |
| <b>ИА</b>   | индекс атерогенности                       |

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** Проблема острого ишемического инсульта является одной из основных проблем современной неврологии, актуальность изучения которой обусловлена как высокой частотой заболеваемости населения, достигающий в мировом масштабе до 6 миллионов случаев ежегодно, так и высоким уровнем летальности колеблющимся по данным различных авторов от 18 до 30% в течение первого года заболевания. Подсчитано, что общий риск повторного нарушения мозгового кровообращения в первые два года после перенесенного инсульта составляет от 4 до 14% , причем в течение первого месяца повторный ишемический инсульт развивается, у 2-3% выживших, в первый год - у 10-16% выживших, затем - около 5% ежегодно, что в 15 раз превышает аналогичный показатель в общей популяции для соответствующего возраста и пола (А.В Фонякин 2010). В этой связи ишемический инсульт занимает первое место в структуре первичной инвалидности среди неврологических больных.

Больные с последствиями мозгового инсульта составляют наиболее трудный контингент реабилитационных учреждений. Улучшение качества медицинской помощи привело к уменьшению числа летальных исходов в остром периоде заболевания, однако среди тех, что выжили, 19-35% больных остаются глубокими инвалидами и требуют ухода, а к работе возвращается не более 31-46% пациентов трудоспособного возраста. При этом больше одной трети больных - лица трудоспособного возраста, а в последние годы замечается тенденция к дальнейшему "омоложению" этого заболевания.

До настоящего времени многие вопросы патогенеза, диагностики, течения и прогноза ишемического мозгового инсульта остаются нераскрытыми, являются предметом дискуссии и требуют дальнейшего изучения. Ограничены сведения о клинко-патогенетических подходах к

первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта. Отсутствуют данные об эффективности мер вторичной профилактики инсультов в отношении развития повторного ОНМК, показателей инвалидизации, возвращения к активной трудовой деятельности и социальной адаптации, а также летальности.

Таким образом, изучение патогенетических механизмов развития ишемического мозгового инсульта в остром периоде, разработка его диагностических и прогностических критериев, а также изучение путей оптимизации медикаментозной коррекции являются основой для разработки клинико-патогенетических подходов к проблеме вторичной профилактики ишемического инсульта.

**Цель исследования:** разработать клинико-патогенетические подходы к вторичной профилактике инсульта.

**Задачи исследования.**

1. Установить возможное наличие взаимосвязи между показателями липидного профиля и иммунной системы больных с ишемическим инсультом.
2. Изучить необходимость коррекции показателей липидного профиля у больных с острым ишемическим инсультом и обосновать сроки и длительность применения гиполипидемических препаратов в динамике.
3. Оценить эффективность методов вторичной профилактики в оптимизации исходов острого ишемического инсульта.

**Научная новизна.**

1. Изучение состояния липидного профиля больных, как в остром периоде церебральной ишемии, так и в раннем восстановительном периоде.
2. Оценка эффективности реабилитационных программ, направленных на восстановление утраченных неврологических функций у больных в восстановительном периоде ОНМК и изучена их эффективность в профилактике повторных нарушений мозгового кровообращения.

3. Разработка программы проведения реабилитационных мероприятий больным с разработкой наиболее оптимальных сроков назначения гиполипидемической терапии.

**Апробация работы:** Утверждение темы 22.11.2013 г. на кафедральном совещании и на факультетском совещании педиатрического факультета 28.01.2014 г. Апробация работы проводилась 08.11.14г на кафедральном заседании и 9.12.14г на межкафедральном заседании (неврология, терапия, психиатрия).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 5 научных работ: 4 статьи, 1 тезис.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 94 страницах, иллюстрирована 8 таблицами и 4 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы -113 источников: из которых 79 русскоязычных источников, 22 зарубежных и 12 отечественных.

# **Глава I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИКИ, ТЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОГО МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА.**

## **1.1. Современные представления о патогенезе церебральной ишемии**

Высокая летальность и инвалидизация больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга обуславливает особую актуальность исследований, посвященных данной проблеме. Пациенты с сосудистыми заболеваниями головного мозга составляют до 20% от всех больных с патологией нервной системы. Из них 23% составляют мозговой инсульт. Стойкая инвалидизация вследствие инсульта составляет 3,2 на 10000 населения, к труду возвращается 20,2% работающих ранее больных. Высокие показатели инвалидизации среди трудоспособного возраста придает проблеме инсульта социальный характер. Известно что, причиной развития инсульта могут быть заболевания сердечнососудистой системы, почек, системы кроветворения и т.д. в этой связи инсульты можно отнести к мультидисциплинарным проблемам, т.е. изучаемым на стыке нескольких медицинских наук.

В основе патогенеза ишемического инсульта лежит сложный патобиохимический процесс, включающий каскад патофизиологических нарушений, как в зоне очага, так и в окружающей его зоне гипоксически-ишемических нарушений - «пенумбре». Величина пенумбры зависит от множества факторов: острота развития процесса, состояние коллатерального русла, фонового заболевания, приведшему к развитию острой ишемии и т.п., а объем самой пенумбры во многом определяет степень неврологического дефекта и время реабилитационного периода.

В начале 80-х годов XX ст. была сформирована концепция ишемической полутени (пенумбры), т.е. ткани мозга (внутри и вокруг центральной зоны тяжело ишемизированного участка мозга), которая в



меньшей степени ишемизирована и содержит электрически невозбудимые, но жизнеспособные клетки, на основании концепции порогового ишемического кровотока. При снижении уровня кровотока ниже 55 мл/100 г/мин в первую очередь ингибируется синтез белков, но функция нейронов еще сохранена. Вслед за этим происходит стимуляция анаэробного гликолиза (при 35 мл/100 г/мин), освобождение определенных нейротрансмиттеров (глутамата, аспартата), нарушение энергетического метаболизма. Когда мозговой кровоток приближается к 20 мл/100 г/мин, фракция экстракции кислорода становится максимальной и эта степень ишемии считается верхним порогом ишемии, т.е. порогом утраты электрической функции нейрона с сохранением их мембранного потенциала. Дальнейшее снижение мозгового кровотока (менее 15 мл/100г/мин) вызывает исчезновение вызванного потенциала, т.е. аноксическую деполяризацию, но структурная организация клеток сохраняется. Критический порог мозгового кровообращения для развития необратимого повреждения клеток составляет 10 мл/100г/мин. На этой стадии недостаток кислорода прекращает метаболизм в митохондриях и активирует анаэробный путь расщепления глюкозы, вызывая снижение рН, за счет накопления пирувата, лактата и развитие ацидоза. Нарушаются энергозависимые функции мембран, в результате чего ионы  $K^+$  выходят из клетки, а ионы  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$  и воды входят в клетку, вызывая цитотоксичность. Такая степень ишемии представляет собой порог утраты клеточного ионного гомеостаза (т.е. мембранную недостаточность). Эти пороги обозначают верхние и нижние пределы кровотока при ишемической полутени.

Нейрональное повреждение при остром ишемическом инсульте провоцируется цитотоксическими свободными радикалами. Одним из таких агрессивных радикалов является  $NO^+$  радикал, способствующий нейрохимическому повреждению клеток в области ишемического очага. Установлена важная роль в развитии ишемического повреждения мозга

эксайтотоксичности (от английского *excite* - возбуждать), обусловленной дисбалансом между возбуждающими и тормозящими нейротрансмиттерными системами, (21). К каналам, проводящим входящий кальциевый ток при воздействии на нейромедиаторы, относят глутамат (N-метил-D-аспартат) активируемые NMDA рецепторы. Известно, что именно этот тип глутаматных рецепторов преобладают в центральной нервной системе (ЦНС) позвоночных. NMDA рецепторы не только контролируют передачу возбуждающего нервного импульса от клетки к клетке, но и отвечают за глубокие изменения в структуре и свойствах синапсов.

Известно, что при нормальных условиях существует стабильное равновесие между активностью глутаматэргической и ГАМК-эргической нейротрансмиттерными системами. Выявленное при остром ишемическом инсульте разобщение в динамике изменений уровня возбуждающих и тормозных аминацидергических нейротрансмиттеров свидетельствует о том, что в развитии острой церебральной ишемии принимают участие не только феномен «эксайтотоксичности», но и формирование дисбаланса между возбуждающими и тормозными механизмами с признаками недостаточности защитного торможения в первые часы инсульта (46). Эти данные согласуются с экспериментальными о снижении внутриклеточной концентрации глутамата при нарастающей глобальной и фокальной ишемии мозга. Серое и белое вещества мозга являются высокочувствительными к гипоксически-ишемическим повреждениям и антагонисты NMDA рецепторов играют решающую роль в их защите от повреждения, представляющего дегенерацию не только коры мозга, но и структур белого вещества миелина и аксона.

Степень дисбаланса между возбуждающими и тормозными нейротрансмиттерными системами, оцениваемая по уровню соответствующих аминокислот в спинномозговой жидкости, во многом определяет тяжесть клинических проявлений ишемического инсульта и возможности восстановительного процесса.

Рядом исследований установлено, что формирование 50% от окончательного объема инфаркта головного мозга происходит в первые 90 мин. с момента развития инсульта, 80% - в течение 360 мин, в связи с чем, первые 3-6 часов получили название «терапевтического окна», в пределах которого лечебные мероприятия могут быть наиболее эффективными за счет уменьшения объема ишемической полутени.

Анализ динамики развертывания молекулярных и биохимических механизмов, «запускаемых» острой фокальной ишемией мозга, установил четкую временную последовательность их проявления. В течение первых 3 ч с момента острого нарушения мозгового кровообращения максимально представлен энергетический дефицит в ишемизированной ткани; через 3-6 ч - глутаматная эксайтотоксичность, нарушение кальциевого гомеостаза и лактат-ацидоз, угасающие к концу первых суток. Отдаленные последствия ишемии начинают проявляться на 2-3-м часу, достигают максимума через 12-36 ч (оксидантный стресс и локальное воспаление), на 2-3-е сутки (апоптоз) и сохраняться длительно (в течение нескольких месяцев).

Несмотря на значительные электронно-микроскопические изменения и гибель части органелл, клетки могут поддерживать высокий уровень биосинтетических процессов, поскольку параллельно с деструктивными изменениями органелл усиливается внутриклеточная регенерация. Процесс компенсации начинается в первые недели после инсульта, и продолжается, в течение первого года после начала заболевания, затем его интенсивность убывает, но возможность восстановления сохраняется и в более поздние сроки. Процесс компенсации обеспечивается наличием многосторонних анатомических связей между различными отделами нервной системы и пластичностью нервных центров. При этом, важное место имеют особенности организации специфических афферентов по неспецифическому типу и принцип перекрытия афферентных возбуждений на различных уровнях в центральной нервной системе (ЦНС). Такие зоны перекрытия имеются уже

в стволе мозга и особенно отчетливо представлены в неспецифических и ассоциативных ядрах таламуса, а также на уровне коры больших полушарий. Утраченная функция восполняется целой функциональной системой с наличием многосторонних анатомических связей с взаимодействующими центральными и периферическими образованиями, создающими единый комплекс. Проблема восстановления связана с теорией динамической локализации функций и их системной организацией, что позволило считать реорганизацию функций основным механизмом их восстановления. Это нашло подтверждение в фактах конвергенции на одни и те же нейроны множества импульсов, несущих разномодальную информацию. В основе современных представлений о пластичности центральной нервной системы лежат принцип полисенсорной функции нейрона (или нейронального пула) и иерархичность структур ЦНС. Важно также учитывать возможность воздействия на "патологическую" систему через активизацию т.н. антисистем, что достигается либо физиологическими механизмами саногенеза, либо фармакологическими воздействиями.

Данные исследования явились теоретическим обоснованием возможности значительного восстановления нарушенных вследствие инсульта функций и обусловили необходимость их детальной клинико-неврологической оценки.

## **1.2. Неврологические нарушения, вопросы течения и прогнозирования при ишемическом мозговом инсульте**

В литературе подробно рассмотрена динамика неврологических нарушений в остром и раннем восстановительном периодах инсульта с избирательным анализом двигательных, чувствительных, речевых расстройств.

Многие авторы указывают на необходимость объективной количественной оценки показателей неврологического статуса больных для анализа динамики неврологических нарушений и прогнозирования их нарушения. В зарубежной литературе широко распространено понятие Activity of Daily Living (ADL), - активность в повседневной жизни, отражающее способность больного к самообслуживанию и перемещению, выделяют 8 групп ADL в зависимости от возможности выполнения различных видов бытовой деятельности. Общепринятой в Европе и США является шкала Barthel, интегральный показатель которой - Barthel индекс отражает способность больного есть, купаться, умываться, одеваться, контролировать тазовые функции, пользоваться туалетом, переходить с кровати на стул, передвигаться, взбираться по лестнице. Другой шкалой оценки общего состояния больного является шкала инвалидности Rankin (Rankin Disability Scale), согласно которой выделяют 5 степеней инвалидности, где 1 соответствует почти полной норме, а 5 - тяжелому состоянию с полной невозможностью самообслуживания.

Проблема прогнозирования степени и сроков неврологических нарушений является одной из наиболее актуальных и вместе с тем сложных. Так, S.Giaquinto, считает, что в восстановительном периоде инсульта наиболее важное прогностическое значение имеют такие факторы, как локализация и степень очага, пол и возраст больного, длительность коматозного состояния в остром периоде, личностные особенности больного и наличие мотивации к выздоровлению. Существенную роль играют также продолжительность, интенсивность и сроки начала реабилитационных мероприятий.

Возможности восстановительного лечения многие авторы также оценивают по-разному. Так, Л.А.Черникова, Е.В.Собольникова (2001), D.T.Wade, R.L.Hewer наблюдали, что через 6 месяцев половина выживших обслуживают себя и являются «функционально независимыми». M.Thorngren et al. сообщают, что через 12 месяцев 99% больных могли

самостоятельно передвигаться по квартире, 92-95% - подниматься по лестнице, 90% - совершать все гигиенические процедуры. При этом темп восстановления максимален в первые 3 или 3-6 месяцев заболевания. Так, при обследовании значительной группы больных установлено, что количество пациентов самостоятельно передвигающихся по квартире в сроки 3, 6, 12 месяцев с момента развития заболевания, практически не увеличилось и составило соответственно 80%, 82% и 81%. S.Shah et al. наблюдали на более значимое увеличение показателей индекса Bartel (на 34 пункта в среднем) в первые 2-3 месяца.

Функциональные возможности мозга во многом зависят от состояния мозгового кровообращения. Ангиографические и доплерографические методы исследования, показывающие степень проходимости сосудов, линейную скорость кровотока и состояние коллатерального кровообращения, позволяют судить об уровне мозгового кровотока в различных областях мозга. Применение в клинической практике количественных методов измерения мозговой кровотока (МК) даёт объективную картину состояния мозгового кровообращения, позволяет ближе подойти к интимным механизмам связей, существующих между функцией, метаболизмом и кровоснабжением. Имеются основания полагать, что уровни полушарного мозгового кровообращения и регионарного мозгового кровообращения могут выступать в качестве прогностического критерия восстановления нарушенных функций.

Все исследователи относят инициальную тяжесть двигательного дефекта к одному из основных определяющих факторов восстановления. Если в острой стадии инсульта у больных наблюдался легкий гемипарез, то восстановление движений, как правило, было полным. При инициально-тяжелых двигательных нарушениях (гемиплегии) у значительной части больных степень восстановления была небольшой. Однако само по себе наличие тяжелого двигательного дефекта в острой стадии инсульта ещё не означает плохого прогноза восстановления.

Восстановление двигательных функций происходит в основном в первые 6 месяцев после инсульта, восстановление бытовых и трудовых навыков может продлиться до года, а в отдельных случаях и на более длительный срок. Пик восстановления движений, по данным, обычно приходится на период первых 2-3 месяцев после инсульта, что согласуется с данными других авторов.

Наиболее благоприятный прогноз восстановления речи отмечается при наличии моторной афазии в остром периоде инсульта; значительное и полное восстановление наблюдалось во всех случаях относительно негрубых инициальных речевых расстройств. Тотальная и грубая сенсомоторная афазия имели плохой прогноз, особенно если грубая сенсомоторная афазия сохранялась и через 3-4 месяца после инсульта. В случаях с более благоприятным исходом сенсомоторная афазия в первые месяцы после инсульта трансформировалась в моторную или сенсорную афазию.

Наличие у больных речевых нарушений в виде сенсорной или моторной афазии не оказывало существенного влияния на восстановление двигательных функций и бытовых навыков, ограничивая лишь восстановление трудоспособности и социальных контактов. Грубая сенсомоторная и комплексная моторная афазия сочетались с медленным темпом восстановления бытовых навыков.

При речевых нарушениях лучшее восстановление речи отмечается в более молодой возрастной группе.

Многие отечественные и зарубежные авторы обнаружили при кровоизлиянии в мозг более быстрый и полный регресс афазии, конструктивно-пространственной апраксии и анозогнозии по сравнению с больными, перенесшими инфаркт.

Внедрение в практику КТ мозга позволило в рамках несколько условного срока острой стадии инсульта (21 день) для каждого конкретного случая установить период развития деструктивных процессов

в головном мозге, ограничивающих проведение некоторых видов реабилитационной терапии. Продолжительность этих процессов определяется сроками начала регресса отека мозга и дислокационных явлений, а при прорыве крови в ликворную систему временем существования подострой открытой гидроцефалии (ГЦ). При отсутствии дислокационных явлений и выраженного отека показанием к активизации больных и переводу их в вертикальное положение служит стабилизация гемодинамических показателей.

По мнению P.T.Tangeman et al., J.Salter et al. В.Н. Бикмуллина неодинаковые результаты объясняются, прежде всего, выбором различной лечебной и реабилитационной тактики. Хотя роль реабилитации ни у кого не вызывает сомнений, неясны ещё и многие методологические вопросы восстановительной терапии: сроков её начала, длительности проведения, отбора больных, необходимости повторных курсов и т.д.

Важность ранней реабилитации связана, во-первых, с рядом осложнений острого периода, во многом обусловленных гипокинезией и гиподинамией (тромбофлебиты конечностей, тромбоэмболии легочной артерии и т.д.), и, во-вторых, с опасностью развития и прогрессирования вторичных патологических состояний (спастические контрактуры, «телеграфный стиль» при моторной афазии и т.д.). На значение ранней реабилитации указывает большинство исследователей, многие из них подчеркивают, что более раннее начало реабилитации способствует более полному восстановлению функционального дефекта, влияет на темп восстановления.

В отношении длительности реабилитации среди специалистов не существует единого мнения. Некоторые исследователи считают, что восстановительный период длится до 3 месяцев, другие полагают, что восстановление может продолжаться и после 6 месяцев.

Целесообразность проведения реабилитационных мероприятий не в реабилитационных центрах общего типа, а в специализированных



отделениях по реабилитации больных с инсультом подчеркивается многими исследователями, т.к. в этом случае имеются: 1) медицинская преемственность, начиная от острой стадии инсульта и 2) реабилитационный персонал, специализирующийся на восстановлении инсульта.

Профилактические мероприятия начинаются в первые 1-3 месяца после развития инсульта, т.е. в острый и ранний восстановительный периоды. Своевременно начатое комплексное дифференцированное лечение позволяет предотвратить развитие контрактур и в значительной степени уменьшить психическую и социальную дезадаптацию больных.

Среди методов лечения больных, перенесших мозговой инсульт, на амбулаторном этапе применяются медикаментозные средства, кинезотерапия физиотерапевтические процедуры, занятия с логопедом, психотерапия, назначаемые дифференцированно в зависимости от характера основного заболевания, клинических синдромов, периода развития болезни, степени выраженности нарушений, с учетом патогенетических и саногенетических механизмов заболевания.

Разработка концепции патогенетической гетерогенности инсульта является существенным достижением современной неврологии. В рамках данной концепции, инсульт предстает как исход различных по характеру патологических состояний сосудистой системы мозга. Общим для различных типов ишемического инсульта (ИИ) является лишь сосудистый бассейн или структурные образования головного мозга, в которых произошла сосудистая катастрофа. Согласно общепринятой классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) ИИ различают 5 подтипов являющихся следствием: 1) атеросклеротического поражения крупных артерий, 2) кардиогенной эмболии, 3) окклюзии мелких артерий, 4) других установленных заболеваний и 5) неустановленной этиологии. Выделение 5 подтипов продиктовано как различиями в лечебной тактике острейшего периода ИИ, так и в плане

разработки мер вторичной профилактики ИИ. Однако, рядом работ доказана малая эффективность и несовершенство классификации и алгоритма диагностики TOAST.

На наш взгляд более удачной является классификация НИИ неврологии РАМН, согласно которой выделяют атеротромботический (включая артерио-артериальную эмболию), кардиоэмболический, гемодинамический, лакунарный и инсульт по типу гемореологической микроокклюзии. Их диагностика осуществляется по данным анамнеза (транзиторные ишемические атаки, тромбоемболии других органов, артериальная гипертензия, сроки развития очаговой или иной симптоматики, физиологическое состояние и артериальное давление при развитии инсульта), данные неврологического статуса (наличие лакунарного синдрома, наличие общемозговой симптоматики, менингеального синдрома), результаты нейровизуализационных методов (КТ или МРТ). При этом учитывается количество и размер очагов пониженной плотности, геморрагический компонент в очаге пониженной плотности, локализация поражения. Важным аспектом в диагностике ИИ являются результаты ультразвукового исследования (наличие гемодинамически значимого стеноза экстра- и/или интракраниальной артерий), результаты исследования сердечно-сосудистой системы (эхо-, электрокардиография, холтеровское мониторирование).

Существует мнение, что инфаркты с различными механизмами имеют территориальные различия на КТ или МРТ, что не может быть всеобъемлющим фактом. Например, лакунарный инфаркт, имеющий различную этиологию, может иметь КТ изображение как инфаркт мозга вследствие магистральных артерий головы. Также можно отметить, что гемодинамические инсульта не имеют определенной локализации на КТ изображении, хотя территория их должна соответствовать зонам смежного кровообращения. В свете выше изложенных данных современной

литературы актуальным представляется разработка новых диагностических критериев подтипа ИИ.

Атеросклеротическое поражение церебральных или перичеребральных артерий до 70% случаев служит причиной развития ИИ. Известно, что атеросклероз - это мультифокальный процесс имеющий прогрессивное течение. По данным различных авторов частота атеросклеротического поражения МАГ у больных с ИБС колеблется от 1,3 до 88,7%. Атеросклеротический каротидный стеноз это дополнительный фактор высокого риска развития как инфаркта миокарда, так и ИИ. Для уменьшения риска развития, с точки зрения ангиохирургии, при мультифокальном стенозе крупных артерий, первоочередными являются операции аортокоронарного шунтирования, после чего выполняется каротидная эндартерэктомия. Несмотря на это, мы нашли несколько работ утверждающих, что наличие атеросклероза одного из сосудистых бассейнов, не предполагает вовлечение второго или третьего бассейна, и имеют место определенные различия между механизмами их поражения. Так, например, атеросклероз нижних конечностей встречается у мужчин с частотой до 96,1%, в то время как у женщин всего лишь до 23,2%. Имеются различия в структуре дислипидемии при каротидном и коронарном атеросклерозе, что по нашему мнению также свидетельствует о различиях в патогенезе атеросклероза в различных сосудистых бассейнах. Это в свою очередь подтверждает необходимость детального изучения атерогенеза у больных с различными типами ИИ.

Атеросклеротическое поражение экстракраниальных отделов МАГ встречаются в 3 раза чаще, чем поражение интракраниальных их отделов. Излюбленной локализацией являются дуги аорты и области бифуркации крупных сосудистых стволов. Это объясняется большим гемодинамическим напряжением в этих отделах МАГ и высоким риском травматизации эндотелия, что в свою очередь приводит к образованию бляшки, а усиленная турбуленция в этой области приводит к

прогрессированию атероматозного поражения. Бляшки в устье внутренней сонной артерии констатируется до 65%. Морфологически это локальное поражение от её начального сегмента, протяженностью до 2 см. Именно эта бляшка является источником тромбоза внутримозговых артерий [78]. При этом, важно учитывать роль каротидного синуса, имеющего соседствующее расположение, в регуляции тонуса мозговых артерий, как о дополнительном факторе риска развития ИИ. Определенное значение в развитии церебральной ишемии могут иметь бляшки в дуге аорты, по данным Шамуров Ю.С. [88] они увеличивают риск развития ИИ в 4 раза.

Достоверно эффективным способом профилактики ИИ при атеросклеротическом поражении МАГ является метод каротидной эндартерэктомии. Однако к ангиохирургу пациенты обращаются относительно редко. Рост атеросклеротической бляшки в размерах ограничивает приток крови к мозгу, приводит к снижению перфузии вещества мозга и к развитию диспропорции между потребностями и гемодинамическим обеспечением мозга. В литературе имеется термин «гемодинамический стеноз». Его гемодинамическая значимость определяется не только степенью сужения просвета сосуда, но и протяженностью участка стеноза, а также сопротивления сосудистого бассейна. Клинически принято считать гемодинамически значимым стеноз с сужением просвета сосуда на 75% и более. Снижение кровотока нарастает по мере прогрессирования стеноза. По классификации А.В.Покровского при оценке нарушений гемодинамики выделяет умеренный стеноз (20-60%), выраженный (60-80%), критический (80-99%) в окклюзию. По критериям European Carotid Surgery Trial умеренным считается стеноз 30-70%), тяжелым - более 70% просвета сосуда. Гемодинамически значимый стеноз не всегда проявляется клинически, а если и проявляется, то не обязательно вследствие гипоперфузии. Т.е. развитие ИИ возможно на любом этапе развития стеноза, однако 80%

стеноз является опасным уровнем, потому как именно данную степень стеноза чаще приходится диагностировать больным с ИИ.

Однако гемодинамический механизм не является ведущим в механизме ИИ при атеросклеротическом поражении МАГ. Имеются многочисленные работы подтверждающие развитие сосудисто-мозговой недостаточности задолго до достижения гемодинамически значимого стеноза. Так по данным Н. Van Dame от 30 до 50% больных с транзиторными ишемическими атаками имели гемодинамически незначимый стеноз. Последнее определяет механизм атеротромбоза, как ведущий в патогенезе ИИ. Первым, убедительно доказавшим, что разрыв атеросклеротической бляшки (АТБ) служит причиной развития тромбоза был Р. Constantinides. На основании анализа аутопсий больных умерших от острого инфаркта миокарда, он пришел к выводу, что образование тромба вызвано повреждением фиброзной пластинки АТБ. Jackson объявил, что причиной ТИА является временная закупорка мозгового сосуда сгустком крови. В настоящее время рядом работ установлено, что клиническое и прогностическое значение атеросклероза определяется морфологической стадией АТБ. И степень атеротромботической опасности на различных стадиях развития АТБ разная. На ранних стадиях АТБ имеют тонкую соединительнотканную капсулу, внутри которой находится большое количество липидов. На этой стадии они наиболее ранимы, нестабильны и являются высоко тромбогенными. Как правило, причиной разрыва бляшки служит её механическое, в том числе гемодинамическое повреждение. Другой причиной разрыва может быть инфильтрация АТБ воспалительными клетками. Контакт содержимого АТБ с тромбоцитами приводит к запуску механизма коагуляции и пристеночного тромбоза. Состояние гиперкоагуляции играющая ключевую роль приводит к росту тромба прикрепленного к АТБ и закупоривает просвет сосуда, вызывая гипоперфузию в зоне васкуляризации и ишемическое повреждение мозга (атеротромботический подтип ИИ). Кроме этого, вследствие фрагментации

тромботических масс, может сформироваться тромбоз меньшего размера, который приводит к закупорке более дистальных артерий (артерио-артериотромбоз). Случаи эмболии сосудов содержимым бляшки принято обозначать как атероэмболия. Верификация (прижизненная) микроэмболических сигналов осуществляется методом транскраниальной доплерографии. Известно, что асимптомная микроэмболизация при каротидном стенозе повышает риск развития инсультального инсульта. Таким образом, атеротромбоз и артерио-артериальная эмболия как причины развития ишемического повреждения мозга сопряжены с наличием так называемых "активных", "нестабильных" или "склонных к разрыву", "ранимых" бляшек.

Но высокоинформативным в диагностике атеросклеротического поражения МАГ является метод ультразвукового дуплексного сканирования. Его высокая информативность связана с возможностью определять не только локализацию стенотического процесса, но и степень сужения просвета сосуда и самое главное его протяженность и состояние самой АТБ. О состоянии сосудистой стенки можно судить по ее толщине, которая характеризуется величиной комплекса интима-медиа (КИМ), эхогенности интимы, дифференцировке слоев, характеру поверхности. За нормальную величину каротидного КИМ в дистальном участке общей сонной артерии принимают значение, в среднем равное 1,0 мм (0,9-1,1 мм). Увеличение этого показателя говорит об атеросклеротическом поражении различных сосудистых бассейнов.

Имеются исследования, подтверждающие о взаимосвязанности высоких показателей КИМ и риском развития острой сосудистой недостаточности. Кроме этого, динамика КИМ позволяет судить об эффективности проводимой гиполипидемической терапии. В работах Г.И.Кунцевич и соавт. доказано, что по мере нарастания тяжести клинических проявлений ИБС происходит увеличение КИМ сонных артерий. По денситометрическим показателям бляшки могут быть

гиподенсивными (гипоэхогенными относительно окружающих просвет артерии тканей), гиперденсивными (гиперэхогенными) и изоденсивными; по однородности ткани - гомо- и гетерогенными. Сочетание этих характеристик позволяет выделять бляшки четырех типов: гомогенные гиподенсивные (1 тип) и гиперденсивные (4 тип), гетерогенные с преобладанием гиподенсивного (2 тип) и гиперденсивного (3 тип) компонента. Ряд авторов выделяют 5 тип - бляшка, неподдающаяся идентификации из-за выраженного кальциноза, дающего плотную акустическую тень. По данным различных авторов, возможность дуплексного сканирования в определении структурных особенностей атеросклеротических бляшек варьирует от 85 до 90%.

Имеется отчетливая связь с неврологическим дефицитом, и изменениями на КТ изображениях головного мозга. В частности, "симптомными" обычно бывают бляшки 1,2 и 3 типов.

Метод определения маркеров воспаления в крови можно назвать одним из современных и точных методов диагностики нестабильной бляшки. В формировании АСБ принимают участие воспалительные клетки - мононуклеарные фагоциты и Т-лимфоциты. Моноциты/макрофаги при помощи адгезивных молекул проникают в подэндотелиальное пространство и поглощая липопротеиды низкой плотности приводят к превращению последних в пенистые клетки. Последние дают начало липидным полосткам-первой морфологической стадии АСБ. Далее макрофаги/моноциты выделяют хемотаксины, митогены, факторы роста, привлекающие в интиму гладкомышечные клетки из медиа, тем самым продолжая рост АСБ [70]. Присутствие в крови больных с атеросклерозом Т-лимфоцитов указывает на иммунный, может и аутоиммунный характер атерогенеза. Особо большое содержание макрофагов и т-лимфоцитов в области поврежденных бляшек, которые, как известно, осложняются различными сосудистыми катастрофами. Вырабатываемый Т-лимфоцитами  $\gamma$ -интерферон подавляет синтез коллагена

гладкомышечными клетками. Кроме того, Т-лимфоциты активизируют макрофаги, те в свою очередь выделяют металлопротеазы, расщепляющие коллаген бляшки, что в свою очередь дестабилизируют бляшку. В повреждении целостности бляшки определенная роль отводится протеазам, растворяющим перицеллюлярный матрикс. В ходе ряда исследований стало ясно, протеазы выделяются воспалительными клетками АСБ и вследствие растворения перицеллюлярного матрикса приводят к образованию эрозий и разрывов покрышки АСБ [92]. Активированные лейкоциты продуцируют цитокины и другие медиаторы воспаления, как в периферической крови, так и в очаге воспаления, для обеспечения клеточного взаимодействия в зоне поврежденной бляшки, что в свою очередь приводит к увеличению цитокинового профиля, что коррелирует с различными проявлениями атеросклеротического процесса. Системное действие цитокинов заключается в стимуляции синтеза протеинов или белков острой фазы (БОФ).

По мнению ряда авторов, прямым стимулом к активации макрофагов и Т-лимфоцитов в АСБ служат окисленные формы липопротеидов низкой плотности. Наряду с этим имеются работы подтверждающие роль хронической инфекции и специфических возбудителей в стимуляции системного и локального воспаления.

На основании выше изложенного можно предположить о связи воспалительного процесса в АСБ как фактора определяющего её морфологическое состояние и предопределяющего клиническое течение заболевания. Это заставляет искать новые маркеры воспаления в АСБ. Это могут быть как цитокины, так и вырабатываемые ими молекулы адгезии или БОФ. Из БОФ наибольшее внимание уделяется С-реактивному белку (СРБ). На фоне воспаления его концентрация увеличивается до 1000 раз и более. Причем, даже незначительное его повышение может свидетельствовать о наличии «субклинического воспаления» в сосудистой стенке. В последние годы разработаны высокочувствительные методы



определения СРБ, которые могут быть дополнительным лабораторным тестом оценки степени риска развития и прогрессирования атерогенеза. Рядом работ определена диагностическая значимость повышения ВЧ СРБ в развитии мультифокального атеросклероза и в периферических артериях.

Сочетание высокого содержания ВЧ СРБ и гипергликемии приводит к развитию острого инфаркта миокарда, чаще у мужчин. Его уровень достоверно выше при нестабильной, чем при стабильной стенокардии, больные ИБС с повышением этого показателя заслуживают особого внимания и нуждаются в активной превентивной терапии.

Изучение ВЧ СРБ для ишемического инсульта продолжается так как имеется небольшое число работ посвященных этому вопросу, в которых приводятся разноречивые данные. Некоторые авторы Choi и соавт., считают, что повышение ВЧ СРБ характерно для АГ, но не для атеросклероза каротидных сосудов. Исследования Framingham Heart Study показало, что повышение ВЧ СРБ имеет половые особенности и чаще сочетается у женщин с атеросклерозом каротидного бассейна, в то время как у мужчин, с данной патологией он не определяются. Имеются работы, доказывающие предикторную роль ВЧ СРБ, в то же время, свидетельствуя о низком содержании его у больных старшего возраста. По данным исследования больных K.Winbeck и соавт. пришли к выводу, что повышение ВЧ СРБ соответствует высоким значениям КИМ и соответственно большому количеству бляшек в сонных артериях. При этом корреляции между степенью стеноза МАГ и уровнем ВЧ СРБ не выявлено. Однако результаты исследований подтверждают, что высокое содержание ВЧ СРБ в течении длительного времени, способствует росту АСБ. Установлена взаимосвязь уровня ВЧ СРБ и течения атеросклеротического процесса. При симптомном стенозе содержание ВЧ СРБ выше, чем при асимптомном, а риск повторных сосудистых эпизодов также выше. Исходя из вышесказанного можно утверждать, что уровень ВЧ СРБ может являться маркером атеросклеротического процесса.

Остаётся открытым вопрос о роли и месте СРБ в атерогенезе. Является ли он непосредственным участником или он является всего лишь лабораторным маркером атеросклеротического процесса. По данным некоторых авторов, СРБ стимулирует продукцию моноцитами тканевого фактора. Он участвует в образовании «пенистых» клеток за счет усиления захвата ЛПНП макрофагами и в привлечении моноцитов в зону АСБ посредством связывания со специфическими для него рецепторами, индуцирует экспрессию клеточных молекул адгезии на мембране эндотелиальных клеток, усиливает выработку свободных радикалов нейтрофилами в процессе "респираторного взрыва". СРП легко и прочно связывается с ЛП и становится физиологическим аналогом их апобелков. Образующиеся при этом циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК): СРБ + ЛП повреждают интиму сосуда, откладываются в ней и становятся аутоантигенами, способствуют запуску местной и системной воспалительной реакции. Все это подтверждает роль СРБ как непосредственного участника атерогенеза.

Другим важным белком воспаления является фибриноген. Он участвует в каскаде реакций свертывания крови, стимулирует её вязкость и агрегацию тромбоцитов и других форменных элементов, он также может быть признаком воспаления, связанного с атеросклерозом. Проведя дуплексное сканирование прецеребральных артерий у больных старше 60 лет, Maat и соавт. установили, что уровень фибриногена так же, как и ВЧ СРП, коррелирует с величиной КИМ и количеством атеросклеротических бляшек. Это нашло своё подтверждение и в ряде других работ. Нами найдены работы, свидетельствующие о том, что фибриноген стимулирует пролиферацию гладких мышечных клеток, в интиме сосудов связывается с липопротеидами. Но по другим данным он является скорее маркером, чем медиатором воспаления. Уровень фибриногена определяется такими факторами как: возраст, пол, уровень липидов в плазме, ожирение, курение, социально-экономический статус. Высокая вариабельность

показателя фибриногена у больных с различной локализацией и формами атеросклероза не позволяют считать высокий уровень фибриногена диагностически значимым для атерогенеза.

Один из белков острой фазы воспаления обладает высокой тропностью к липидам и циркулирует в крови в ассоциации с ЛПНП и ЛПОНП, что способствует блокированию поглощения клетками ЛПНП и ЛПОНП и как следствие этого гиперлипидемии. Этот ассоциант называется ЛП (а). По своей структуре он схож с молекулами холестерина и ЛПНП, но имеет дополнительный крупный липопротеин, обозначаемый в литературе как апо ЛП (а). Различают 6 фенотипов ЛП (а). Он является гомологом плазминогена, в результате он конкурирует с ним за места связывания и способствует снижению синтеза плазмина и ингибированию фибринолиза. Так можно утверждать, что ЛП (а) влияет на два механизма атерогенеза: способствует гиперлипидемии и ингибированию фибринолиза. Другие проатерогенные действия ЛП (а) относительно мало изучены, однако к ним относят такие как: образование тучных клеток, продукция свободных радикалов моноцитами, пролиферация гладких мышечных клеток, хемотаксис моноцитов к клеткам эндотелия, снижение активности лизосомальных ферментов моноцитов и дисфункция эндотелия. В 90% случаев уровень ЛП (а) генетически детерминирован и имеет тенденцию к увеличению с возрастом.

По данным Baldassare и др. уровень ЛП (а), превышающий 30 мг/дл, коррелирует с высоким КИМ. Однако только при выраженной гиперлипидемии, у больных с нормальным или умеренно повышенным холестерином такой взаимосвязи не было. Исследовав динамику показателей дуплексного сканирования сонных артерий у 826 человек в течение 5 лет, Kronenberg et al., отметили более высокую скорость прогрессирования каротидного атеросклероза при повышенном значении ЛП (а). Наличие артериальной гипертензией при повышении ЛП (а) способствует раннему прогрессированию атеросклеротического

поражения сонных артерий. По сообщению Iwa-moto et al. высокие значения ЛП (а) соответствуют не только большой толщине бляшек в сонных артериях, но и их гипоэхогенному характеру, что является ультразвуковым признаком нестабильности АСБ.

Таким образом, имеющиеся данные не позволяют сделать окончательный вывод о клинической ценности скринингового исследования ЛП(а). По-видимому, этот показатель может быть дополнительным для целенаправленного определения риска сердечно-сосудистой патологии у больных с наследственной отягощенностью, с сочетанием традиционных факторов риска [84, 97]. В целом же, несмотря на 40-летнюю историю изучения, этот липопротеин до сих пор называют "загадочным".

В современной литературе имеются данные указывающие на зависимость смертности от острых сосудистых процессов (инфаркта и инсульта) от продукции печенью БОФ. При этом наблюдается превалирование концентрации глобулинов над альбуминами, вследствие чего крупнодисперсные белки уменьшают отрицательный заряд эритроцитов и повышают скорость оседания эритроцитов (СОЭ). На 2014 здоровых Erickssen et al. доказал, что ускорение СОЭ является предиктором острой коронарной смерти. Andresdottir et al., Zeltser et al. на основании изучения более 15 тыс. человек, показали, что при низком значении ВЧ СРБ, СОЭ может играть роль маркера воспаления. А по данным Natali et al. - она повышается в соответствии с увеличением количества пораженных коронарных артерий по данным ангиографии.

Каждая воспалительная реакция сопровождается изменением со стороны системы крови. Это объясняется главенствующей ролью лейкоцитов - основных эффекторов воспаления. Краевое стояние лейкоцитов и их миграция в очаг воспаления вызывает преходящую, лейкопению с последующим лейкоцитозом. Активация кроветворения в этом случае вызвана усиленной выработкой стимулированными

лейкоцитами очага и крови гемопостических факторов - интерлейкинов, колониестимулирующих факторов. Поэтому в литературных источниках обсуждается значение лейкоцитоза и отдельных его составляющих как маркеров активного течения атеросклеротического процесса.

Нейтрофилы мало представлены атеросклеротических бляшках, но многие авторы отмечают сопряженность не только моноцитоза, но и нейтрофилеза с атеросклерозом. Имеются сообщения и об увеличении количества нейтрофилов в периферической крови при атеросклеротическом поражении различных сосудистых бассейнов. Обращает на себя внимание тот факт, что они касаются, в основном, нестабильных состояний. Так, по данным Note et al. именно нейтрофилы определяли лейкоцитоз, который явился предиктором инфаркта миокарда и смерти у больных ИБС. В проспективном исследовании Haumer показано, что нейтрофилы, но не другие клетки белой крови являются фактором риска развития кардиоваскулярных событий (инфаркта миокарда, инсульта, каротидной эндартерэктомии, аортокоронарного шунтирования, смерти) у больных с симптомами периферической артериальной недостаточности. Avanzas et al. при помощи коронарографии установили, что у больных с ишемической болезнью сердца повышение количества нейтрофилов в периферической крови соответствует бляшкам с неровными контурами и с дефектами заполнения, являющимися ангиографическими признаками нестабильности. Таким образом, создается впечатление, что нейтрофильный сдвиг формулы крови совпадает с фазами обострения атеросклеротического процесса, что соответствует физиологической роли нейтрофилов как клеток, определяющих течение острого воспаления. Известно, что пролиферативный пул клеток атеросклеротической бляшки претерпевает фазовые изменения. Нейтрофилы - наиболее ранние и короткоживущие из них, с функцией "утилизации" продуктов разрушения на месте повреждения. Имеющиеся данные не подтверждают однозначно роль нейтрофилов в

атеросклеротическом воспалении. Рядом работ доказана опосредованная роль лейкоцитов в развитии эндотелиальной дисфункции на фоне гиперхолестеринемии. При этом эндотелиальная дисфункция бывает обусловлена гиперпродукцией лейкоцитами (полиморфнонуклеарными) супероксида. Кроме этого, увеличение экспрессии интергина нейтрофилам обеспечивает прочную адгезию нейтрофилов к эндотелию и миграцию у больных атеросклерозом. Мигрирующую сквозь эндотелий полиморфнонуклеарные лейкоциты высвобождают хемотаксические факторы для моноклеаров и индуцируют экспрессию на эндотелии молекул адгезии. Таким образом, нейтрофилы обеспечивают перекисное окисление липидов в реакции, именуемой "респираторный взрыв", в результате которой продуцируются их атерогенные фракции и свободные радикалы, повреждающие клетки эндотелия. Доказан факт активации этой функции нейтрофилов при атеросклерозе, вызываемой цитокинами, СРП и другими медиаторами воспаления. Т.е. полиморфноядерные лейкоциты продуцируют пептиды, приводящие к модификации ЛПНП и ЛП в эндотелиальных клетках и экстарцеллюлярном матриксе.

Другим аспектом атерогенеза можно назвать эндотелиальную дисфункцию (ЭД). Эндотелий - сложная и многофункциональная система, обеспечивающая гомеостаз путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов: тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция), их анатомического строения (синтез/ингибирование факторов пролиферации), гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов), местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов).

Каждая из перечисленных функций напрямую или косвенно связаны с прогрессированием атеросклероза. Эндотелий является не только медиатором, но и одновременно и мишенью атерогенного процесса. Под воздействием ряда патологических факторов риска, изменяются свойства эндотелия. К факторам риска можно отнести инфекционные

агенты, провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли), циркулирующие иммунные комплексы, недоокисленные ЛИ, БОФ. Наряду с этим, эндотелий атакуют многочисленные воспалительные лейкоциты (нейтрофилы, моноциты, Т-лимфоциты), что неизбежно ведет к его функциональным и структурным изменениям: эндотелиоциты начинают вырабатывать медиаторы дальнейшего поражения сосудистой стенки, участках, подверженных наибольшему гемодинамическому стрессу, отмечается перестройка эндотелиального актинового цитоскелета, в результате которой происходит локальное повышение проницаемости сосудистой интимы. Основной причиной развития ЭД в условиях гиперхолестеринемии, принято считать нарушение локальной продукции NO, и выработку избыточного количества эндотелийзависимого супероксида, который в свою очередь инактивирует синтезированные молекулы NO, и тем самым, стимулирует окисление липопротеидов низкой плотности, способствуя мембранодеструкции эндотелиоцитов пероксинитритом и гидроксильными радикалами. ЭД имеет значение, для клинической практики и наиболее информативным её маркером является подавление синтеза NO. Сложность диагностики заключается в коротком сроке распада молекулы NO. Именно поэтому уровень его в крови принято определять по уровню его метаболитов. В качестве потенциальных маркеров ДЭ рассматриваются несколько субстанций, продукция которых может отражать функцию эндотелия: фактор Виллебрандта, гомоцистеин, тканевой активатор плазминогена и его ингибитор, тромбомодулин, молекулы клеточной адгезии. Наиболее реальным способом оценки состояния эндотелия *in vivo* является исследование эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии разработанное Celermajer D.S.. На основании исследования ЭЗВД у крыс с предрасположенностью к инсульту M.Volpe et al. высказали гипотезу о том, что ее нарушение может участвовать в патогенезе этого заболевания. Но в настоящее время ЭЗВД при мозговом инсульте, в том

числе атеротромботическом, мало изучена. Как показывают литературные источники ЭД имеет место у больных с наследственной отягощенностью по атеросклерозу и при гиперхолестеринемии.

Исследование атерогенеза у больных каротидным инсультом имеет безусловное теоретическое значение, так как раскрывает механизмы повреждения сосудистой стенки. Значимо оно и для клиницистов, так как позволяет оценивать текущую и прогностическую ситуацию и определять варианты терапевтической коррекции и профилактики рецидивов имеющейся сосудистой патологии. Важное место в лечении атеросклероза отводится статинам.

### **1.3. Клиническая эффективность статинов**

Ингибиторы редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) нашли широкое применение в первичной и вторичной профилактике острых сосудистых заболеваний. Рядом многоцентровых исследований доказана их эффективность в плане снижения инвалидности и смертности вследствие инфаркта миокарда. На данный момент времени нет однозначного мнения об их эффективности в развитии мозговых ишемических инсультов. Так по данным Великого регистра инсульта до 68% больных перенесших ишемический инсульт, вследствие атеросклероза, при выписке из стационара не назначаются статины. Это находит своё объяснение в гиполипидемическом их действии, а связь гиперлипидемии с инсультом, не так очевидна как с ИБС. Проведенный мета-анализ 45 проспективных исследований в целом у 45000 пациентов (длительность наблюдения 16 лет, 13397 случаев инсульта) продемонстрировал отсутствие ассоциации между риском инсульта и сывороточным уровнем холестерина. Это явление интерпретировалось по-разному: более позднее развитие инсульта по сравнению с ИБС, меньшая чувствительность каротидных артерий, чем коронарных к дислипидемии [7], а главное - анализ полученных данных



часто проводился без учета гетерогенной природы острого нарушения мозгового кровообращения. Важным является тот факт, что в крупных исследованиях главное место отводилось изучению влияния статинов на ИБС, в то время как проблеме инсульта отводилась второстепенное значение [96]. Тем не менее, рядом многоцентровых исследований ASCOT, LIPID, PROSPER доказано достоверное снижение частоты инсультов при лечении статинами. Причем, выявлена зависимость между снижением риска инсульта и степенью снижения уровня ХС и ЛП в ряде исследований (LIPID) до 19%. Исследование The Scandinavian simvastatin survival study (4 S) при наблюдении за 4444 больными ИБС в течение 5,4 лет на фоне лечения аторвастатином установило снижение риска ишемического инсульта на 30%. В крупнейшем исследовании с применением статинов - Heart Protection Study (HPS) [245] при лечении 20 536 больных с ИБС и ее эквивалентами (в том числе цереброваскулярными заболеваниями) в течение 5 лет отметило снижение инсультов на 27% независимо от этиологии в группе аторвастатина.

Эффективность вторичной профилактики инсульта, в частности, у больных ИБС подтвердили исследования MIRACL, Grease, мета-анализы Bucher H.V. et al., Crouse J.R. et al., Mascio et al.. Благоприятные эффекты статинов включали в себя также снижение частоты транзиторных ишемических атак, и необходимости оперативного лечения атеросклероза сонных артерий. В настоящее время общей тенденцией является расширение показаний для назначения статинов: половина больных, перенесших инсульт любого подтипа, нуждается в лечении статинами.

Рядом ангиографических исследований показано, что лечение статинами вызывает регресс коронарного атеросклероза или по крайней мере замедляет его прогрессирование. Установлено, что препараты этой группы оказывают сходное влияние и на течение атеросклероза сонных артерий. Например, Corti и соавт. с помощью МРТ констатировали уменьшение толщины стенок сонных артерий у 18 больных с

гиперхолестеринемией, получавших аторвастатин в течение 12 месяцев. В 3-х летнем исследовании ACAPS установлено достоверное уменьшение КИМ общей сонной артерии у 919 больных с начальными признаками атеросклероза, принимавших 20-40 мг ловастатина, на фоне которого было достигнуто снижение ХС ЛПНП на 28%. Эффект статинов превосходит эффект от применения других гиполипидемических средств при одинаковой степени снижения уровня холестерина в крови.

Положительные результаты отмечены при лечении больных с нормальным и даже низким содержанием холестерина в крови. Все это привело к разработке гипотезы о плейотропных (множественных) эффектах статинов. Некоторые из них способствуют стабилизации атеросклеротической бляшки за счет уменьшения объема липидного ядра (или его стабилизации), укрепления покрышки благодаря противовоспалительному эффекту, влияния на гладкомышечные клетки и синтез коллагена, подавления выработки метал-матриксинтеза, нормализации локальной функции эндотелия и уменьшения вероятности спастических реакций - триггеров разрыва. Другие эффекты заключаются в системном их действии и выражаются в восстановлении и улучшении эндотелий зависимой вазодилатации, нормализации реологических и тромбообразующих свойств крови. Обсуждается антиоксидантное и антипролиферативное действие статинов, их способность стимулировать ангионеогенез, некоторые органные эффекты.

Одним из значимых плейотропных эффектов статинов является их влияние на ЭД. В ряде исследований показано, что аторвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин значительно улучшают потокзависимую вазодилатацию плечевой артерии у больных с наследственной гиперхолестеринемией, острым коронарным синдромом при краткосрочной терапии. Обсуждаются механизмы их влияния на функцию эндотелия: уменьшение экспрессии молекул адгезии и эндотелина, индукция экспрессии NO-синтетазы эндотелиоцитами,

снижение феномена активации нейтрофилов, улучшение барьерных функций эндотелиоцитов. Они могут быть самостоятельными и опосредованными гиполипидемическим эффектом препаратов. В единичных работах указывается на отсутствие нормализации функции эндотелия под влиянием статинов, в частности, у больных, перенесших инфаркт миокарда.

В заключение следует отметить, что сведения о влиянии статинов на маркеры воспаления являются неполными, зачастую противоречивыми, а для категории больных с каротидным атеросклерозом, как правило, отсутствуют. Необходимость уточнения этих данных диктуется перспективой их использования для выявления кандидатов для терапии статинами, когда нет "липидных" показаний к ее применению. Подчеркивается необходимость изучения динамики не только ВЧ СРП, но и других маркеров воспаления для уточнения этой категории больных.

На, основании проведенного тщательного анализа современной литературы мы не нашли достаточно сведений о роли атеротромботического процесса в патогенезе ишемических инсультов, нет работ по изучению состояния иммунной системы у больных с атеротромботическим инсультом. Нами не найдено работ указывающих на сочетанного влияние нарушений липидного, спектра, иммунных нарушений на степень риска повторного инсульта и методах вторичной профилактики с учетом иммунологических расстройств.

## Глава II. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика материала.

Для решения поставленных научных целей и задач нами исследовано 74 пациентов перенесших ишемический инсульт (ИИ), находившихся на лечении в неврологическом отделении клиники СамМИ. Из них I группа - 39 пациентов с ишемическим инсультом на фоне церебрального атеросклероза и II группа - 35 пациентов с ишемическим инсультом на фоне церебрального атеросклероза в сочетании с гипертонической болезнью. Необходимо отметить, что все пациенты были в восстановительном или резидуальном периодах инсульта. Контрольную группу составили 10 человек сопоставимые по возрасту и полу.

Важно отметить, что в 40% случаев мы встречали мультифокальный атеросклероз с поражением сосудов сердца и мозга. Коронарный атеросклероз в 2,1% случаев осложнялся постинфарктным кардиосклерозом.

При распределении по полу мы выявили преобладание лиц мужского пола в соотношении 1,5:1. Средний возраст больных составил  $58,4 \pm 6,1$  лет.

Методы исследования включали общеклинические методы: общий анализ крови и мочи. Биохимические исследования включали коагулограмму крови, исследование оксида азота крови, изучение липидного спектра и холестерина. Иммунологические исследования включали изучение показателей специфического иммунитета в тканях и сосудах головного мозга. Состояние мозгового кровотока мы исследовали методом ультразвуковой доплерографии.

## 2.2. Клинико-неврологические исследования

У всех пациенты детально изучены особенности неврологического статуса, а также анамнеза. При изучении анамнеза мы обращали внимание на давность инсульта, тяжесть неврологических симптомов и нарушение сознания в острый период инсульта. Кроме того, на сосудистый бассейн, в котором произошла острая сосудисто-мозговая катастрофа, а также фоновое заболевание послужившее причиной инсульта. Влияние тяжести основного заболевания на тяжесть и степень неврологического дефицита при ИИ.

Всем больным проведено клинико-неврологическое обследование. При этом обращалось внимание на наличие и степень выраженности недостаточности со стороны черепно-мозговой иннервации, двигательной сферы, характер мышечного тонуса, степень изменения сухожильных рефлексов, наличие патологических знаков, расстройств координации и нарушений чувствительности, функции тазовых органов, наличие нарушений высших мозговых функций. Тяжесть больных оценивали по двум клиническим шкалам NIHSS (шкала степени тяжести инсульта Американского института неврологических расстройств) и Скандинавской. В исследование не включены крайне тяжелые больные, согласно клиническим шкалам NIHSS (не более 29 баллов) и Скандинавской (не менее 11 баллов). Известно, что данные шкалы применяются для определения степени тяжести неврологического дефицита вследствие инсульта. Они включают в себя такие параметры как уровень сознания, состояние мышечного тонуса конечностей, сила мышц конечностей, а также показатели рефлекторной сферы. Максимальный балл по скандинавской шкале составляет 60, минимальный - 9. Клиническая шкала степени тяжести инсульта Американского института неврологических расстройств (NIHSS) включает в себя примерно те же показатели что и Скандинавская, однако, балльная оценка включает меньше пунктов, поэтому максимальный составляет 30, а минимальный 10 баллов.

Обследование больных включало анализ анамнестических данных, объективных соматических и неврологических симптомов заболевания.

В ходе исследования фиксировались традиционные факторы риска мозгового инсульта: артериальная гипертензия, наследственная отягощенность, курение, избыточный вес, гиподинамия, социальная депривация.

Диагностические критерии факторов были соответственно существующим критериям диагностики. Артериальную гипертензию констатировали при АД 145/95 мм рт. ст. и выше, а также при нормальном АД, если обследуемый получал адекватную гипотензивную терапию. Кроме того учитывались данные офтальмоскопии и электрокардиографии. Отмечали длительность, максимальное известное и привычное артериальное давление, медикаментозную коррекцию и ее эффективность.

При наличии сердечно-сосудистых заболеваний (мозговой инсульт, инфаркт миокарда, проявления периферического атеросклероза) у родственников первой степени родства для мужчин моложе 55 лет, для женщин - моложе 65, наследственность считалась отягощенной.

К курильщикам мы относили больных имевших стаж курения более 2 лет, а также бросивших курить менее 2 лет назад вне зависимости от количества выкуриваемых в день сигарет. Оценивали длительность курения и его интенсивность (по индексу курильщика = количество выкуриваемых сигарет в день  $\times$  12).

Избыточную массу тела регистрировали по Индексу Кетле - масса (в кг) /рост (в метрах). При значениях индекса Кетля более 29 расценивалось как избыточная масса тела.

Гипокинезию в своих наблюдениях мы определяли из расчета физической нагрузки. В случаях, когда продолжительность физической нагрузки во время досуга (прогулки на свежем воздухе, занятия физкультурой и спортом, физическая работа на подсобном участке и т.п.)

составляла менее 10 часов в неделю, а продолжительность малоподвижной работы была не менее 5 часов, в день мы констатировали гипокинезию.

Безработные или низкооплачиваемых больных, не имеющих родственников, а также проживающих в неудовлетворительных социально-бытовых условиях мы относили к лицам с социальной депривацией.

Неврологическая симптоматика группировалась в синдромы сосудистого поражения мозга по классификации OCSF (Oxfordshire Community Stroke Project). Клинико-неврологическое обследование производилось с внесением поправок о регрессе симптоматики со слов больных и по данным медицинской документации. В итоге ретроспективно сформировано представление о состоянии неврологических функций в момент максимального развития симптомов.

Неврологический дефицит оценивался по Скандинавской неврологической шкале инсульта (SCA), которая состоит из перечня основных мозговых функций (сознание, речь, движения лица, языка и глаз, движения конечностей, ходьба, ориентация) с их балльной оценкой. При сохранности всех перечисленных функций количество баллов составляет 60.

Степень самообслуживания определялась по шкале Бартела [80], в которой оценивается возможность самостоятельного выполнения основных действий и бытовых манипуляций: питания, одевания, передвижения, умывания и прочее (приложение 4). Полная сохранность возможности самообслуживания соответствует оценке 100 баллов.

Важно отметить, что большинство больных (86,6% больных) находились в раннем восстановительном периоде инсульта, остальные с острым, резидуальным и поздним восстановительным периодами. Данные представлены на диаграмме.

Важно отметить, что из исследований исключены больные с сахарным диабетом, ревматизмом, острыми и хроническими

воспалительные заболевания внутренних органов, тяжелым и длительным течением артериальной гипертензии, заболеваниями сердца, которые могли бы явиться источником кардиогенной эмболии. Клинические особенности основной группы наблюдений, описанные далее не характеризуют ишемический инсульт в целом, так как имеют определенную специфику, обусловленную стремлением сформировать когорту больных с атеротромботическим его вариантом.

Проведенное нами изучение анамнеза выявило наличие инсультов и ТИА. Они предшествовали данному острому нарушению мозгового кровообращения в среднем за  $1,92 \pm 2,12$  года (с колебаниями от недели до 5 лет) у 63 (25,5%) больного: 21 перенесли инсульт, 42 - ТИА, одному из них была произведена каротидная эндартерэктомия. Анализ больных с повторными ОНМК показал, что большинство больных (45) было с атеротромботическим инсультом, а 16 перенесло лакунарный инфаркт.

Далее нами проанализировано течение острейшего периода инсульта. Несмотря на то, что начало инсульта у всех обследованных больных происходило при нормальных показателях системной гемодинамики, оно имело острый характер. Симптомы инсульта развивались в течении секунд у 21,0% больных, минут - у 18,6%, часов - у 37,2%, нескольких суток (не более 3) - у 15,8% больных. Молниеносное развитие инсульта отметили 21,0% больных, постепенное и ступенеобразное нарастание - соответственно 59,1% и 19,9% больных. Кратковременная утрата сознания в момент манифестации заболевания с последующим ее восстановлением отмечена у 7 больных. У 16 они появились во время сна, что объясняет отсутствие сведений о скорости и характере развития симптомов.

Для острого периода инсульта не было характерно наличие общемозговой симптоматики. Только у 4 больных в острую стадию заболевания отмечены умеренные общемозговые симптомы: головные боли, несистемное головокружение, легкая оглушенность. Клиническая



картина заболевания у большинства больных была представлена (94,7%) - только, очаговыми неврологическими симптомами. Диагноз ишемического инсульта во всех случаях установлен еще на догоспитальном этапе.

### **2.2.1. Клиническая характеристика больных с ишемическим атеротромботическим инсультом.**

У 60,3% больных был синдром тотального инфаркта передней зоны кровоснабжения. Клинически он характеризовался гемипарезом с выпадением чувствительности по гемитипу с вовлечением двух из трех областей: лица, руки или ноги; гомонимной гемианопсией и расстройством высших корковых функций. Синдром частичного инфаркта передней зоны кровоснабжения или частичное поражение каротидного бассейна - ЧПКБ (два или три компонента ТПКБ, или анатомически ограниченные расстройства чувствительности и/или движения) - у 27,5% больных. Синдром лакунарного инфаркта или лакунарное поражение - ЛП (гемипарез и/или гемиплегия с вовлечением не менее трех областей: лица, руки и ноги, без гемианопсии и корковых симптомов) - отмечен у 12,2% больных.

Лакунарное поражение мозга имело разнообразные клинические проявления. Так в наших наблюдениях с ЛП -21 перенесли сенсомоторный инсульт (73,3%), а больных с чисто двигательным, чисто сенсорным инсультом и атактическим гемипарезом было по 3 человека (по 8,9 %).

Диагноз ишемического инсульта верифицировался методом компьютерной томографии. При сопоставлении топического и нейровизуализационного диагноза нами получены интересные данные.

Локализация зоны ишемии мозга уточнялась данными компьютерной томографии которая выполнена 80% больных в различные сроки заболевания. У 13% больных ишемический очаг не определялся на КТ. При учете данных нейровизуализации группа больных с инфарктом

передней зоны кровоснабжения увеличилась на 6 человек за счет больных с синдромом лакунарного поражения.

Возможное несоответствие топического клинического и томографического диагнозов известно. В нашем случае у 9 больных оно объясняется стриокапсулярной локализацией инсульта, установленной на КТ, и у 4 - при корковом поражении - расположением очага в "неречевом" полушарии. К тому же 10 больных имели синдром сенсомоторного инфаркта, который, по данным литературы, в 10% и более процентов случаев может не соответствовать мелким глубинным очагам.

Выраженность неврологического дефицита в основной группе больных составила  $51,26 \pm 6,25$  баллов по Скандинавской неврологической шкале инсульта (SCA) с колебаниями индивидуальных значений от 20 до 55. Средний балл по шкале NIHSS  $18,3 \pm 4,7$ . Данные балльные оценки позволяют расценивать состояние больных как тяжелое или средней тяжести. При первичном физикальном обследовании для уточнения степени стеноза магистральных артерий нами производилась аускультация общих и внутренних сонных артерий. Наличие систолического шума над артериями шеи, как признак стенозирования сосудов отмечено у больных (15,8% от общего количества пациентов с ультразвуковыми признаками стенозирования (стеноз  $>60\%$ ) прецеребральных артерий). Для более детального уточнения наличия стеноза всем больным выполнено ультразвуковая доплерография брахицефальных сосудов и транскраниальная доплерография.

С помощью полученных данных ультразвуковых исследований мы определили степень стеноза магистральных артерий. Это в свою очередь позволило квалифицировать инфаркт мозга как атеротромботический у больных. Критериями диагностики в наших наблюдениях были данные ультразвукового исследования МАГ и клинический синдром инфаркта по классификации OCSF, уточненный данными нейровизуализации. Инфаркт передней зоны кровоснабжения (ТПКБ и ЧПКБ) вызывается окклюзией

корковой ветви СМА (корковый инфаркт), либо ствола СМА или ВСА (инфаркт всей зоны СМА, а при хороших корковых коллатералях - стриакapsулярный). Причиной окклюзии в этом случае является эмболия из сердца или проксимальных артерий, а также тромбоз ВСА. Больные с потенциальными кардиальными источниками эмболии (мерцательная аритмия, ревматизм, недавний - до 6 недель - инфаркт миокарда, и т.п.) в исследование не включались. Кардиоэмболический инсульт, как правило, вызывает ТПКБ, который мы отмечали в 10 случаях. Инсульты у больных с синдромами ТПКБ и ЧПКБ после уточнения локализации поражения нейровизуализационными данными, рассматривались как атеротромботические при наличии выраженных атеросклеротических изменений гомолатеральных сонных артерий, выявленных с помощью УЗДГ БЦС. К ним же отнесены и не визуализированные с помощью КТ инсульты, которые проявлялись клиническими синдромами ЛП (сенсомоторным инсультом), но без АГ, с УЗДГ признаками стеноза в гомолатеральных сонных артериях при наличии фактора риска атеросклероза.

Сформированные группы больных были сопоставлены по факторам риска. Больные с атеротромботическим инсультом были существенно старше. В этой группе достоверно преобладали мужчины, реже встречалась артериальная гипертензия, чаще отмечен факт курения и был значимо больше его стаж, чем у больных с неатеротромботическим инсультом. По остальным факторам риска подгруппы не отличались.

По особенностям клинической картины подгруппы больных различались мало (табл.2.1). Атеротромботический инсульт несколько реже развивался во время сна, чем лакунарный - основной подтип неатеротромботического инсульта. Возможно, данная закономерность объясняется утренними подъемами АД. Течение атеротромботического инсульта характеризовалось постепенным развитием симптомов, в течении минут и часов, но мгновенное появление симптоматики отмечено

достоверно чаще, чем при лакунарном, что можно объяснить эмбологенным механизмом ишемии. Подтвердилась известная закономерность об относительной тяжести каротидного инсульта по сравнению с лакунарным поражением: больные первой подгруппы имели меньше баллы по шкале Бартела, чем второй.

**Таблица 2.1.**

**Клинические особенности патогенетических подтипов инсульта в основной группе**

| Клинические особенности                         | Инсульт             |                       |
|-------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|
|                                                 | Атеротромботический | Неатеротромботический |
| Сочетание с ИБС и периферическим атеросклерозом | 25,2%               | 15,09%                |
| Инсульты и ТИА в анамнезе (п)                   | 28,3                | 20,7%                 |
| Начало во время сна (п)                         | 3,6 %               | 18,8%                 |
| Темп развития (п): секунды, минуты              | 42,78%              | 24,5%                 |
| Часы                                            | 36,59%              | 35,8%                 |
| Сутки                                           | 14,9%               | 16,98%                |
| Характер развития (п):                          | 42,78%              | 20,7%                 |
| Мгновенно                                       | 24,7%               | 7,54%                 |
| Ступенеобразно                                  | 13,9%               | 5,66 %                |
| Постепенно                                      | 55,6%               | 66,03%                |
| Клинический синдром ЛП (п)                      | 17,5%               | 71,69%                |
| SCA (баллы)                                     | 52,80±8,31          | 55,0±3,96             |
| Бартел (баллы)                                  | 83,47±15,26         | 97,41±2,11            |
| NIHSS шкала (баллы)                             | 13,09±4,53          | 19,4±2,45             |

На основании чего можно высказать мнение, что атеротромботический инсульт, особенно легкий, мало отличается от

других вариантов инфаркта мозга. Из этого вытекает, что трудность дифференциальной диагностики патогенетических подтипов инсульта по клиническим данным предполагает необходимость разработки их дополнительных диагностических критериев.

## **Методы исследования**

### **2.3. Ультразвуковая доплерография.**

Метод ультразвуковой доплерографии основан на эффекте Доплера, сущность которого заключается в том, что при отражении ультразвука от движущегося объекта (эритроциты), его частота меняется согласно формуле:

$$F_d = F_o - F_i = 2 F_o \times V / C_i,$$

где

$F_d$ - разность между частотой падающего и отраженного ультразвука,

$F_o$ - частота падающего ультразвука,

$V$  - скорость движения отражающей поверхности,

$F_i$  - частота отраженного звука,

$C_i$  - скорость распространения ультразвука в данной среде, составляющая для тканей организма около 1450 м/с.

Используя эффект Доплера и зная прямую связь между доплеровской частотой и скоростью отражающей поверхности мы могли дать оценку состоянию кровотока в сосудах.

Доплеровскую картину у больных изучали методом спектрального анализа доплеровского сигнала. Доплеровские ворота устанавливали размерами не более половины диаметра исследуемого сосуда. Зондирующий ультразвуковой луч посылали по отношению к направлению основного кровотока под максимально острым углом, не превышающим 60 градусов. В процессе исследования оценивали аудио- и

спектрограммы. По аудиограмме предварительно судили о наличии или отсутствии турбулентности. В нормальном сосуде концентрация энергии в области высоких частот доплеровского сигнала, особенно в период систолического пика, придает звуку гладкий свистящий оттенок в отличие от грубого шумящего звука, характерного для наличия турбулентностей. Обусловлено это тем, что в местах сужения сосуда, резкого перепада его диаметра возникают неправильности движения кровотока так, что основная часть эритроцитов движется с большими или меньшими, чем в норме, скоростями. Спектрограмма оценивалась качественно и количественно. Получаемая в реальном масштабе времени спектрограмма состоит из точек разного цвета, совокупность которых дает спектр скоростей в поперечном сечении артерии во время одного сердечного цикла. Положение данной точки по отношению к оси ординат (шкала частот) соответствует определенной линейной скорости кровотока (в килогерцах), а ее цвет - удельному весу данной частоты в спектре (при максимальной представленности точки окрашиваются в красный, при минимальной в синий цвет).

Качественный анализ заключается в оценке формы огибающей кривой, состояния артериального «окна» под систолическим пиком, выраженности энергетического спектра волны. Качественный анализ выражался в расчете частотных параметров гемодинамики: максимальной систолической частоты, характеризующей максимальную скорость в лоцируемой точке в момент систолы и являющейся основным показателем спектрального анализа, максимальной диастолической частоты, отражающей минимальную систолическую скорость в лоцируемой точке. Эти показатели рассчитываются в килогерцах, на основе вычисляемых компьютером аппарата отводящих кривых как среднее арифметическое за несколько последовательно взятых сердечных циклов.

Всем обследованным проведена УЗДГ БЦС по общим сонным (ОСА), внутренним сонным (ВСА) и надблоковым (НБА) артериям, а

также транскраниальная доплерография (с изучением гемодинамики по СМА, ПМА, ЗМА) выполненных на аппарате «LOGIDOP-4» фирмы «Kransbuchler» (Германия) с датчиком частотой 2, 4 и 8 МГц с определением линейной (ЛСК) и средней (ТАМ) скорости кровотока, индекса Пурсело (RI) и Гослинга (PI). Индекс Пурселло (индекс периферического сопротивления сосудов) вычисляли по формуле:

$$RI=V_s-V_d/V_s$$

где:

$V_s$ - максимальная систолическая скорость,

$V_d$ - конечная диастолическая скорость

Индекс Гослинга вычисляли по формуле:

$$PI=V_s-V_d : V_m$$

$V_m$ -средняя за сердечный цикл

Оценка проходимости в экстракраниальном отделе сонных артерий проводилась с использованием функциональной пробы - каротидного компрессионного теста.

Исследования проводились в положении лежа на спине, с головой, повернутой в противоположную сторону по отношению к лоцируемым сосудам. Для обеспечения лучшего контакта с кожей использовался водорастворимый гель производства компании «Hewlett-Packard» (США). Общую сонную артерию исследовали у нижнего края грудинно-ключично-сосцевидной мышцы, ее бифуркацию - у верхнего края щитовидного хряща. Внутреннюю сонную артерию лоцировали кпереди от угла нижней челюсти. Надблоковую артерию находили, располагая датчик у внутреннего угла глаза. Кровоток в позвоночной артерии изучали, располагая датчик за ушной раковиной на сосцевидном отростке височной кости.

Позвоночную артерию лоцировали в надключичной и подключичной области. Компьютер прибора регистрировал полученные в

результате исследования данные в виде сводной таблицы или отдельно в каждой из точек локации.

#### **2.4. Исследование липидов крови**

Исследование липидов крови проводилось в условиях биохимической лаборатории.

#### **2.5. Оценка иммунологического статуса.**

Для оценки иммунологического статуса использовали методы, рекомендованные Институтом Иммунологии МЗ РФ. Иммунологические исследования проведены на частных медицинских центрах “Бионур” и “Зармед”.

#### **2.6. Нейровизуализационные исследования головного мозга**

Магнитно-резонансно-томографические исследования проведены в частном мед.центре «Зармед». Стандартный протокол T1-взвешенного МРТ-исследования в режиме спин-эхо в коронарной проекции включал время-эхо - 13 сек, время повтора 37 мсек, угол отклонения спинов - 45 градусов, поле обзора 180x180, размер матрицы 256x256, количество срезов - 12, толщина среза - 5 мм. T2-взвешенные спин-эхо исследования в аксиальной проекции включали время-эхо - 13 сек, время повтора 37 мсек, угол отклонения спинов - 45 градусов, поле обзора 180x180, размер матрицы 256x256, количество срезов - 12, толщина среза - 5 мм.

Магнитно-резонансная томография проводилась с целью уточнения типа инсульта, локализации ишемического очага и его объема. Кроме того, нами произведен расчет линейных показателей желудочковой системы мозга.



## **ГЛАВА III. ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО И ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СПЕКТРА У БОЛЬНЫХ С АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ**

### **3.1. Показатели липидного спектра у больных основной группы и группы сравнения**

Проведенные нами ультразвуковые исследования больных показали, что поражение экстрацеребральных сосудов у больных с атеротромботическим инсультом часто носило двусторонний или множественный характер. Излюбленной локализацией явились места гемодинамического напряжения (устья или изгибы артерий). Развитие и рост АТБ в данных участках сосудов носит вполне закономерный характер. Обращает на себя внимание наличие в этой группе 23% больных без стеноза МАГ (или гемодинамически незначимого, с сужением просвета сосуда менее 30%). Этот факт подтверждает гипотезу о том, что степень стеноза не является определяющей в механизмах развития ОНМК. В этой связи, с целью уточнения механизма атеротромбоза у больных с гемодинамически незначимым поражением МАГ, мы изучили средние значения липидного спектра в сопоставительном с группой сравнения аспекте. Средние значения показателей липидного спектра крови у больных, перенесших ОНМК, были в пределах нормы (табл.3.3). Как известно, нормальные значения составляют для ОХС <5 ммоль/л, ХС ЛПВП >1 ммоль/л, ТГ <2,3 ммоль/л, ХС ЛПНП <3 ммоль/л (Г.П.Арутюнов). Из представленных в таблице 3.1 данных следует, что при атеротромботическим подтипе инсульта все показатели липидного спектра были незначительно хуже, чем при лакунарном.

Таблица 3.1.

## Показатели липидного спектра сыворотки крови у больных ОНМК

| Показатель<br>(ммоль/л) | норма | Больные<br>ОНМК | ОНМК         |                 | Р     |
|-------------------------|-------|-----------------|--------------|-----------------|-------|
|                         |       |                 | Атеротромбоз | Нетромботическ. |       |
| ОХС                     | 5,00  | 4,52±0,88       | 4,56±0,95    | 4,38±0,63       | 0,389 |
| ХСЛПНП                  | 3,00  | 2,80±0,80       | 2,87±0,85    | 2,59±0,56       | 0,124 |
| ХСЛПВП                  | 1,00  | 0,99±0,26       | 0,97±0,26    | 1,06±0,27       | 0,128 |
| ИА                      | 4,00  | 3,82±1,49       | 3,94±1,46    | 3,46±1,09       | 0,154 |
| ТГ                      | 2,3   | 1,61±0,71       | 1,64±0,70    | 1,49±0,73       | 0,350 |

Полученные нами практически нормальное состояние липидного спектра, у обследованных больных, обусловлено влиянием перенесенного ОНМК, которое как любое острое состояния (инфаркт миокарда, лихорадка, оперативные вмешательства) сопровождается снижением ОХС, больше за счет ХС ЛПНП, на период 6-12 недель. В тоже время отмечается некоторое повышение ТГ. Такие изменения обусловлены влиянием катехоламинов и кортикостероидов, а также имеющим место небольшим снижением ХС ЛПВП.

Таблица 3.2

## Липидный спектр в основной группе и группе сравнения

| Липиды крови<br>(ммоль/л) | Группы больных |             | Р     |
|---------------------------|----------------|-------------|-------|
|                           | Сравнения      | Основная    |       |
| ОХС                       | 6,45 ± 1,40    | 4,52 ± 0,88 | 0,000 |
| ХСЛПНП                    | 5,08±1,22      | 2,80 ± 0,79 | 0,000 |
| ХСЛПВП                    | 1,39 ±0,52     | 0,99 ± 0,26 | 0,000 |
| ИА                        | 4,01 ± 1,46    | 3,82 ± 1,49 | 0,70  |
| ТГ                        | 1,61 ±0,91     | 1,60 ±0,71  | 0,96  |

Из таблицы 3.2 наглядно, что у больных с инсультом уровень ОХС существенно ниже, чем у больных с асимптомным каротидным атеросклерозом в основном за счет ХС ЛПНП. Возможно, это обусловлено низкими показателями антиатерогенной фракции липидов. Такая направленность изменений липидных фракций носит закономерный характер, то есть соответствует той, что возникает после ОНМК.

В ходе анализа полученных данных нами определена связь дислипидемии с тяжестью клинического течения ОНМК. Нормальный липидный спектр чаще был у больных, перенесших тяжелый инсульт, чем легкий ( $R=4,68$ ;  $P=0,030$ ). Связь нормального липидного спектра с тяжестью инсульта подтверждена также проведенным нами корреляционным анализом ( $R=0,21$ ;  $P=0,030$ ). Однако, отсутствие достоверных различий ТГ в основной группе и группе сравнения противоречит этой закономерности. Отсутствие динамики липидограммы в постинсультном периоде определяет второй спорный момент данной гипотезы. Т.е. к концу раннего и позднего восстановительного периодов больные имели нормальные показатели липидного обмена (табл.3.3).

**Таблица 3.3**

**Основные показатели липидограммы в динамике постинсультного периода**

| Показатель,<br>ммоль/л | Длительность постинсультного периода в месяцах |           |           |           |
|------------------------|------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
|                        | менее одного                                   | один      | два       | 3 и более |
| ОХС                    | 4,59±0,98                                      | 4,49±0,86 | 4,51±0,86 | 4,51±0,95 |
| ХС ЛПНП                | 2,90±0,74                                      | 2,84±0,87 | 2,68±0,87 | 2,69±0,78 |
| ХСЛПВП                 | 1,03±0,26                                      | 0,95±0,26 | 1,02±0,29 | 1,02±0,23 |

**Примечание:** различий между группами нет.

На основании полученных данных можно заключить, что высокая антиатерогенная фракция ХС у больных группы сравнения - это не

прединсультное фоновое состояние, а особенность липидного обмена, обуславливающая благоприятное, асимптомное, течение каротидного атеросклероза. Важно отметить, что при нормальных средних значениях уровней липопротеидов индивидуальные показатели некоторых больных, основной группы, отличались от нормы.

У всех лиц группы сравнения, кроме одного человека, отмечена гиперлипидемия за счет повышения ЛПНП. Обращает на себя внимание тот факт, что в этой группе ХСЛПВП были выше нормы только у трех и ТГ у одного человека соответственно.

Полученные результаты показателей липидного спектра свидетельствует о не прямой зависимости состояния его и риска развития острого ишемического инсульта. Кроме того не у всех больных с гиперлипидемией и наличием стенозирования МАГ наблюдался в наших наблюдениях инсульт. Для более детального изучения взаимосвязи гиперлипидемии и стенозирующего поражения МАГ и их роли в развитии ИИ, мы сопоставили показатели липидного спектра и доплерографические показатели.

Отмеченная ранее достоверная связь атеротромботического инсульта с курением предполагает необходимость изучения влияния данного фактора риска инсульта на показатели липидного спектра. Анализ показал, что ОХС достоверно выше у курящих, чем у некурящих больных (соответственно  $4,74 \pm 1,12$  и  $4,59 \pm 1,01$  ммоль/л;  $P=0,516$ ) -за счет ХС ЛПНП (соответственно  $3,08 \pm 1,08$  и  $2,85 \pm 1,02$  ммоль/л;  $P=0,271$ ). Значимым оказалось снижение концентрации ХС ЛПВП у курящих больных (соответственно  $0,99 \pm 0,31$  и  $1,12 \pm 0,32$  ммоль/л;  $P=0,037$ ). Такие неблагоприятные изменения атерогенной и антиатерогенной фракций привели к существенному ( $P=0,017$ ) повышению индекса атерогенности у курящих больных ( $4,05 \pm 1,49$  при  $3,35 \pm 1,34$  у некурящих). Уровень триглицеридов в подгруппах не различался (соответственно  $1,61 \pm 0,70$  и  $1,61 \pm 0,78$  ммоль/л;  $P=0,991$ ).

### 3.2. Показатели системного гуморального иммунного статуса

Как было ранее отмечено, в развитие атеросклероза важная роль принадлежит иммунным механизмам. Согласно современной концепции атеросклероз представляется как системное хроническое воспалительное заболевание интимы артерий крупного и среднего калибра с вовлечением моноцитов/макрофагов, Т-лимфоцитов и гладкомышечных клеток. В качестве индукторов рассматриваются различные факторы, в частности окисленные ЛПНП. Активированные макрофаги выделяют металлопротеиназы, катепсин S, которые деградируют коллаген, ослабляют покрышку, делают ее легко ранимой. Т-клетки подавляют секреторную активность гладкомышечных клеток и уменьшают их количество, вызывая апоптоз клеток, выделяют в кровь различные цитокины и молекулы клеточной адгезии, и как следствие захват макрофагами ЛПНП. В ответ на эти провоспалительные стимулы гепатоциты синтезируют белки острой фазы. Длительно поддерживаемая в организме активация макрофагально-моноцитарной системы из адаптивной постепенно превращается в повреждающую, при которой не только нарушается регуляция печенью липидного обмена, но и создаются условия для прогрессирования ДЛП и атеросклероза, а также для развития их осложнений. Поэтому представляло интерес исследование иммунных параметров больных во взаимосвязи с показателями липидного обмена. В качестве контроля были нами взяты больные с гипертоническим кризом.

Проведенные в этом плане исследования показали дисбаланс в содержании иммуноглобулинов как у больных основной, так и контрольной групп (рис. 1). Так, у больных с ОНМК содержание IgG достоверно снижалось в 1,45 раза ( $P < 0,001$ ), а уровень IgA и IgM сохранялись в пределах нормативных значений. В то же время у больных контрольной группы содержание IgG снижалось в 1,37 раза ( $P < 0,01$ ),

уровень IgA возрастал в 1,26 ( $P>0,05$ ), а IgM снижался в 1,32 раза ( $P<0,01$ ), относительно значений практически здоровых лиц.

**Рисунок 1**

**Содержание иммуноглобулинов (мг/дл) в сыворотке крови  
обследованных больных,  $M\pm m$**



Сравнивая показатели содержания иммуноглобулинов между основной и контрольной группами следует сказать, что у больных с ОНМК содержание IgG и IgA превышали таковые контрольной группы больных, причем, если уровень IgG имел лишь тенденцию к снижению, то содержание IgA достоверно было ниже в 1,28 раза ( $P<0,05$ ). В то же время содержание IgM превышало таковые контрольной группы больных в 1,26 раза ( $P<0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют об активизации первичного иммунного ответа и замедлении вторичного иммунного ответа у обследованных больных. Причем, замедление вторичного иммунного ответа более выражено появляется у больных основной группы, чем в контрольной. Следует сказать, что активизация первичного иммунного ответа в основном была характерна для больных контрольной группы, выбросом антител в сосудистый просвет иммунных белков (IgM), вследствие развития гипертензивного криза. Подтверждением этому

являются высокие значения секреторного IgA у больных контрольной группы. Наблюдаемое нами снижение уровня IgG у обследованных нами больных, особенно с ОНМК, видимо, связано с иницированием формирования аутоиммунных комплексов ЛПНП+IgG. Такие комплексы усиливают захват эндотелиоцитами модифицированных ЛПНП и формированию воспалительного очага.

Циркуляция острофазных белков при дислипидемии и ОНМК ведут к активации и последующей дисрегуляции системы мононуклерных фагоцитов и системы лимфоидной ткани организма. Циркулирующие комплексы СРБ+ЛП, избыток ХС и ЛПНП, особенно м-ЛПНП, в условиях экспрессии молекул адгезии сосудистого эндотелия, повреждают интиму сосуда, откладываются в ней и, становясь аутоантигенами, запускают местную воспалительную и системную аутоиммунную реакции. Наблюдается снижение активности Т-супрессорного звена и активация В-звена иммунитета. *In vitro* отмечается двукратное снижение пролиферативного ответа лимфоцитов крови на митоген. Однако, в Т-зависимых зонах селезёнки и лимфоузлов происходит активация лимфоцитогенеза, и это может указывать на блок оттока бластных клеток из органов иммуногенеза, т.е. на дисрегуляцию иммунных процессов в организме.

Для выяснения роли неспецифической иммунной защиты организма больных с ОНМК нами была изучена комплементарная активность сыворотки крови обследованных. Проведенные исследования показали снижение комплементарной активности до  $35,1 \pm 2,3$  и  $39,6 \pm 1,2$  усл. ед., соответственно в основной и контрольной группах, при значении этого показателя у практически здоровых лиц  $50,0 \pm 2,4$  усл.ед.

Для объяснения полученных данных, видимо, необходимо рассмотреть механизм удаления ЛПНП. В первую очередь денатурируются АпоВ белки ЛПНП секретлируемыми нейтрофилами активными радикалами кислорода. Далее денатурированные ЛПНП опсонизируют

компоненты комплемента и клетки эндотелия путем трансцитоза переносят флогены в субэндотелиальное пространство интимы, а оседлые макрофаги матрикса, используя сквенджер-рецепторы (мусорщики), поглощают их и подвергают протеолизу в лизосомах. Однако этот процесс замедляется при высоких концентрациях ЛПНП, вследствие низкой комплементарной активности. При протеолизе АпоВ белков в лизосомах макрофаги не способны гидролизовать эфира холестерина, вследствие отсутствия специфических эстераз, подвергаются некрозу и поражению интимы.

Таким образом, у больных гипертоническим кризом в сыворотке крови наблюдается достоверное снижение уровня IgG и IgM, увеличение секреторного IgA. В отличие от больных с гипертоническим кризом, у пациентов с ОНМК отмечено более выраженное уменьшение IgG, что, видимо, связано с образованием комплексов с ЛПНП, на фоне сохранения нормативных значений IgA и IgM.



## **Глава IV. ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ**

### **4.1. Состояние церебральной гемодинамики у больных с инсультом атеротромботического и нетромботического генеза в сопоставительном аспекте**

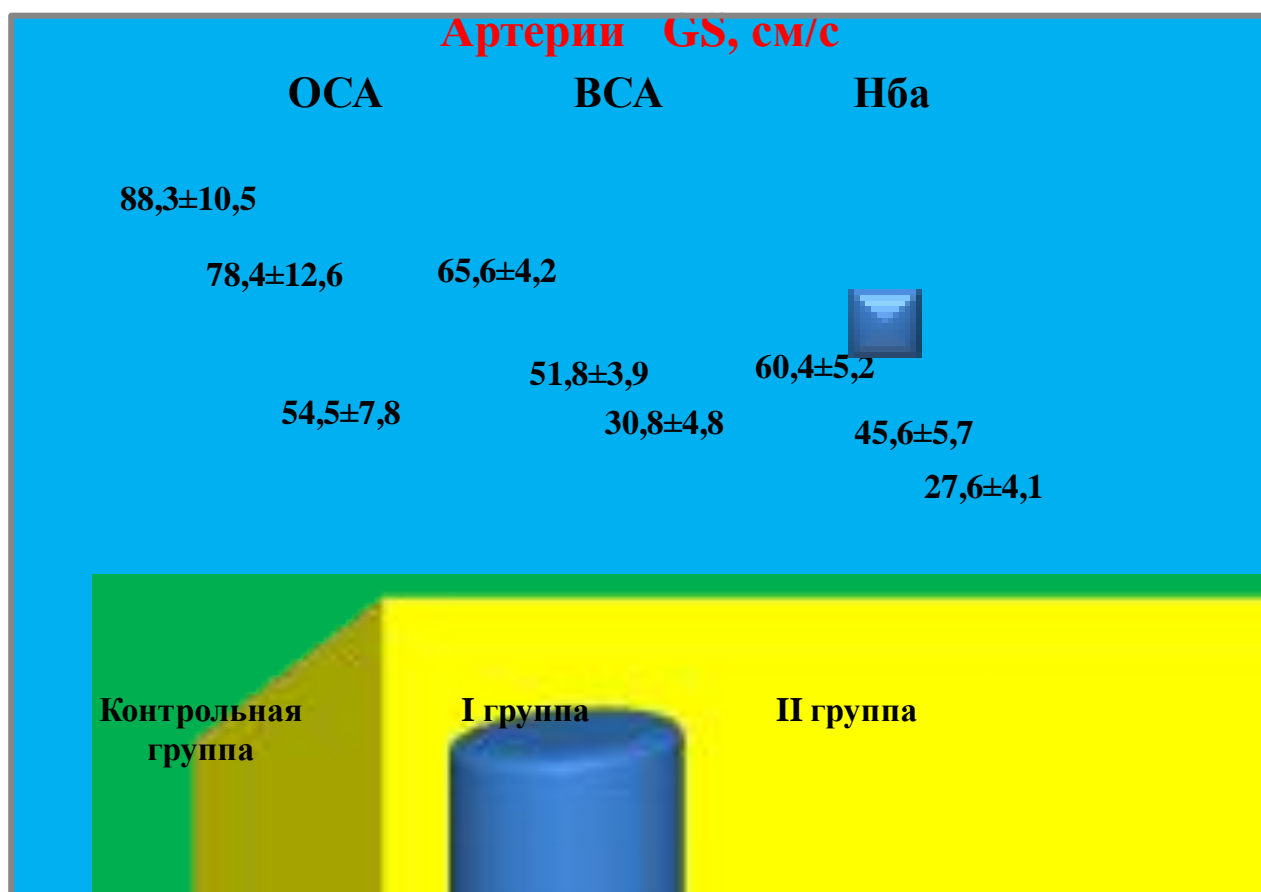
Современная патогенетически обоснованная терапия ишемических инсультов не возможно без ранней и полноценной диагностики на ранних стадиях заболевания. В этом плане большим подспорьем является метод ультразвуковой доплерографии. Он позволяет глубже и детальнее изучить особенности гемодинамики у больных с мозговыми инсультами. Существует мнение, что УЗДГ, проведенная в первые 8 часов от начала заболевания, имеет высокую прогностическую ценность. Несмотря на ряд авторов указывают на высокую достоверность УЗДГ данных полученных и в более поздний период инсульта. Кроме того, метод УЗДГ позволяет с высокой степенью достоверности предопределить исход заболевания. Однако, до настоящего времени остается недостаточно изученным вопрос изменения состояния гемодинамики при различных формах повторных ишемических инсультов.

В современной литературе имеется большое число работ посвященных изучению состояния мозговой гемодинамики с применением различных проб и тестов. Известно большое прогностическое значение показателей цереброваскулярной реактивности, компрессионного теста, теста с нитроглицерином. Однако, большинство исследователей изучает изменения характеристик фонового кровотока церебральной гемодинамики в острейшем периоде ИИ. В этой связи нами было проведено сравнение характеристик фонового кровотока двух групп больных ишемическим полушарным инсультом, у которых мозговая

катастрофа протекала на фоне различных этиологических факторов. Кроме этого с целью изучения реактивности сосудов мы проводили компрессионную пробу. Результаты представлены рисунке 2 (в острейшей стадии проведено исследование кровотока по среднемозговой артерии у больных с мозговым инсультом на фоне церебрального атеросклероза и у больных с инсультом на фоне церебрального атеросклероза и гипертонической болезни).

**Рисунок 2**

**Допплерографические показатели кровотока по брахицефальным сосудам больных с ИИ атеротромботического и нетромботического генеза**



Как показали наши исследования, атеротромботические ИИ сопровождались диффузными двухсторонними атеросклеротическими изменениями. Последнее выразалось в изменении доплерографической кривой по OCA и VCA, и значительным снижением уровня ЛСК и средней

скорости кровотока (ТАМ), признаками повышения ригидности сосудистой стенки. В I группе больных стенотические изменения в большинстве случаев затрагивали и как ОСА, так и ВСА. Степень стенозирования достигала критических значений у 30% заболевших. У 71,66% больных с атеросклеротическими ОНМК было выявлено снижение реактивности сосудов в ответ на компрессионную пробу. Снижение линейной скорости кровотока более чем на 30%, у большинства из них это снижение затрагивало как ОСА, ВСА так и надблоковую артерию. У 8,33% больных направление кровотока по надблоковой артерии было ретроградным, а у 35% больных в ответ на компрессионную пробу антеградный кровоток изменялся на ретроградный. Примечательным является тот факт, что относительно часто (в 40,0% случаев) степень стенозирования экстракраниальных каротидных БЦС была в той или иной степени больше на противоположной пораженному полушарию стороне. Кроме того, в данной группе обследованных было статистически значимое повышение индекса Пурсело (более чем на 40%) и Гослинга (более чем на 70%), что, как известно, свидетельствует о повышении сопротивления кровотоку и повышении периферического сопротивления и ригидности БЦС.

Во второй группе больных, где ИИ развивался на фоне сочетания атеросклероза и гипертонической болезни УЗДГ-картина характеризовалась ранним развитием грубых стенотических изменений, чаще в бассейне внутренней сонной артерии (78,8%), которые превалировали с контра- или ипсилатеральной стороне и сопровождалась умеренным двухсторонним ангиоспазмом. Также в данной группе часто встречались гемодинамические значимые стенозы, часто достигающие до степени окклюзии экстракраниальных каротидных БЦС, что статистически значимо превышает встречаемость окклюзионного поражения у больных с ОНМК атеросклеротического генеза ( $p < 0,01$ ). Реактивность сосудов в данной группе больных у большинства была снижена. В 20% случаев

регистрировался ретроградный кровоток по надблоковой артерии, а у 60% антеградный кровоток в ответ на компрессионную пробу изменялся в ретроградном направлении с гемодинамическим значимым снижением скорости кровотока в надблоковой артерии и умеренным повышением уровня сосудистого тонуса.

Анализ показателей внутримозгового кровотока выявил то, что при атеротромботических ИИ доминируют признаки снижения перфузии по СМА с увеличением сопротивляемости сосудистой стенки, а также повышение ЛСК по гомолатеральной ПМА, являющиеся признаком стеноза того или иного сегмента СМА (иногда с одновременным увеличением ЛСК по ЗМА). Помимо этого, в данной группе больных отмечалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение перфузии и по каротидным артериям контралатерального полушария. Наличие асимметричного магистрального типа кровотока и признаков затруднения перфузии на фоне периферической вазоконстрикции и артериолосклероза выявлено нами в 17,39% случаев наблюдений в данной группе больных.

Во второй группе больных нами выявлено статистически значимое превалирование признаков асимметрии кровотока с гипоперфузией в пораженном бассейне ( $p < 0,05$ ). При проведении компрессионной пробы нами определено локальное изменение ЛСК с признаками турбулентности, а также умеренное повышение ЛСК по ПМА, значительно возрастающее при компрессии контралатеральной ОСА и значительное усиление ЛСК по ЗМА при компрессии гомолатеральной ОСА со снижением реагирования СМА в ответ на компрессионную пробу наблюдалось у 44,89%. Отсутствие кровотока по СМА или наличие остаточного кровотока так же статистически значимо чаще наблюдались во второй группе больных - у 8,16%. В 26,53% случаев больных этой группы нами зарегистрировано умеренное повышение ЛСК с нарастанием индекса периферического сопротивления и сосудистого тонуса.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали значительные различия в гемодинамических показателях по экстракраниальным сосудам каротидного бассейна при ОНМК различной этиологии. Так, при атеросклеротическом поражении доминируют диффузное снижение скорости кровотока по каротидным БЦА при наличии их стенотического поражения диффузного двухстороннего характера, с повышением ригидности и тонуса исследованных сосудов. В интракраниальных сосудах превалирует диффузное снижение скорости кровотока на фоне нарастания ригидности сосудистой стенки. При сочетании атеросклероза и гипертонической болезни ОНМК сопровождались ранним развитием стенотических изменений, со статистически значимым превалированием случаев окклюзионного поражения с признаками умеренного ангиоспазма. Интракраниальная перфузия характеризовалась асимметрией кровотока с гипоперфузией в пораженном бассейне.

#### **4.2. Нейровизуализационные характеристики атеротромботических инсультов**

Нередко в наших наблюдениях картина мозгового инсульта осложнялась нарушениями в виде расстройств сознания, очагового стволово-корешкового синдрома; нарушения витальных функций (расстройства дыхательного и сердечно-сосудистого центров), мышечно-дистонического синдрома; пирамидных симптомов с гомолатеральной стороны, - гемипарезов, патологических стопных и кистевых знаков, расстройств в рефлекторной сферы.

У 48,24% (I группа) больных в первые часы заболевания развилась классическая картина осложненного ИИ, состоявшая из признаков поражения полушарных, диэнцефальных и стволовых образований: расстройство сознания, диэнцефальных дисфункций (вегетативные нарушения), очагового стволово-корешкового синдрома (мезенцефального,

понтинного и бульбарного уровней); нарушения гомолатеральных пирамидных путей (гомолатеральные гемипарезы, двусторонние патологические знаки, расстройство рефлекторной сферы) и мышечно-дистонического синдрома. В 67,7% случаев такие формы заканчивались фатально в течении острого периода (21 день).

У 56,25% (II группа) больных отмечался повторный ишемический инфаркт.

Весьма важным в диагностике мозгового инсульта является компьютерно-томографическое исследование. Для более глубокого изучения структурных изменений головного мозга и развития различных осложнений, в остром периоде заболевания больным этой группы была проведена КТ.

Компьютерно-томографические изменения в мозге (объем очага полушария, наличие массивного отека полушарных «структур, смещения срединных структур мозга, асимметричной деформации желудочков мозга) у больных с осложненным мозговым инсультом представлены в таблице 4.2.

**Таблица 4.2**

**Нейровизуализационные показатели головного мозга у больных мозговым инсультом в остром периоде заболевания**

| Нейровизуализационный показатель больных ишемическим инсультом | Частота наблюдаемых изменений в % от числа больных в группах |           |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------|
|                                                                | I группа                                                     | II группа |
| Объем очага полушария более 30 см <sup>3</sup>                 | 25,0                                                         | 25,9      |
| Массивный отек полушария (пораженного)                         | 19,1                                                         | 27,7      |
| Смещение срединных структур мозга                              | 36,9                                                         | 40,5      |
| Асимметричная деформация желудочков мозга                      | 82,1                                                         | 84,8      |

**Примечание:** n - количество обследованных больных.

Как показывает вышеизложенная таблица, при КТ исследованиях у 25% больного объем полушарного очага был более 30 см<sup>3</sup>. Гидроцефалия

отмечена у 92,7% больных, асимметричность и деформация желудочков - у 81,2%, смещение срединных структур - у 36,4%, массивный отек пораженного полушария - у 18,75%. Это свидетельствует о значимых изменениях структуры мозга у данной категории больных.

При КТ исследовании больных второй группы из исследованных больных у 25,9% объем ишемического очага в полушарии был более 30 см<sup>3</sup>. В острейшем периоде смещение срединных структур отмечалось у 40,7%, у 96,3% больных имело место генерализованная гидроцефалия, а у больных имел место генерализованный отек пораженного полушария (27,7%). У большей части больных второй группы (85,1% больных) нами в последующем констатированы повторные ИИ в течении острейшего периода. Тогда как у больных первой группы рецидив острой ишемии мозга отмечался лишь в 8,33% случаев. Сравнивая по тяжести больных группы с ИИ, можно отметить, что наибольшая частота осложнений и неблагоприятных исходов наблюдалась у лиц с преимущественным поражением диэнцефальной области, неспецифических ретикулярных систем ствола мозга. Больше летальных исходов отмечалось у больных второй группы, где внутримозговые осложнения встречались чаще. Таким образом, проведенный анализ нейровизуализационных показателей мозга у больных с ИИ, выявил ряд особенностей, которые можно рассматривать как предвестники повторных мозговых катастроф. По нашему мнению к ним можно отнести такие нейровизуализационные показатели как: массивный отек мозга и смещение срединных структур. Так в группе больных с более высокой частотой встречаемости данных нейровизуализационных показателей вероятность развития повторного ИИ в течении острого периода была достоверно выше.

## Глава V. ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

### 5.1. Динамика клинических показателей больных, перенесших инсульт, в процессе восстановительной терапии

Большинство больных отмечали клиническое улучшение, которое заключалось в уменьшении неврологического дефицита, улучшении настроения и общего самочувствия. У всех больных было нормализовано артериальное давление. Динамика неврологического статуса представлена в таблице 5.1.

Таблица 5.1

Динамика состояния больных, перенесших ОНМК, при лечении в специализированном неврологическом отделении

| Метод оценки                        | Балльная оценка    |               | p <sup>^</sup> |
|-------------------------------------|--------------------|---------------|----------------|
|                                     | Исходное состояние | После лечения |                |
| Скандинавская неврологическая шкала | 54,08±5,95         | 56,17±5,08    | 0,000          |
| Шкала Бартела                       | 97,41±6,25         | 99,01±3,82    | 0,002          |
| шкала NIHSS                         | 13,09±4,53         | 26,3±6,21     | 0,000          |

Из представленных данных следует, что у больных существенно регрессировал неврологический дефицит по SCA, возросла возможность самообслуживания по шкале Бартела и почти в 2 раза увеличилась балльная выраженность по шкале NIHSS.

Известно, что реабилитационные мероприятия имеют комплексный характер и являются мультидисциплинарными. Они включают не только медикаментозную терапию и лечебную физкультуру, но и работу с психологом (при наличии постинсультной депрессии), занятия с логопедом (если имеется нарушение речи). Но, кроме того, успех реабилитационных мероприятий определяется рядом факторов



сопутствующих или препятствующих реабилитации. К ним относятся возраст больного, сроки начала комплексной реабилитации, давность инсульта, полноценность реабилитационных мероприятий и т.п. В этой связи нами изучена зависимость реабилитационных мероприятий от возраста, давности инсульта и исходных показателей тяжести инсульта по Скандинавской шкале и шкале NIHSS.

Возраст не оказывал влияния на эффективность реабилитационных мероприятий, скорее всего потому, что обследованный контингент был не старше 70 лет. Срок инсульта, что ожидаемо, отрицательно коррелировал с успешностью лечения. Изменение неврологического статуса зависело от его исходного состояния: чем более сохранены были неврологические функции, тем меньшая динамика их отмечалась в процессе лечения. На этот результат повлияли больные с отсутствием неврологического дефекта в начале лечения и с балльной оценкой 54,08 балла по SCA. На процесс восстановления значимо влияла латерализация очага ишемии.

Восстановление неврологических функций у больных с локализацией инсульта в левом полушарии происходило гораздо интенсивнее, чем при право-полушарной. Данная закономерность для группы в целом получена за счет больных с тяжелым ОНМК.

## **5.2. Динамика лабораторных показателей у больных, перенесших инсульт, при лечении статинами**

Проведенный анализ липидного спектра показал высокие показатели атерогенных фракций ХС в крови у больных с перенесенным атеротромботическим инсультом. Поэтому больные, перенесших атеротромботический инсульт, принимали статины (препарат аторвастатина - Амвастан) в суточной дозе 10 мг и 80 мг.

У больных, получавших базисную терапию без применения симвастатина, липидный спектр сыворотки крови не изменился (табл.5.2), наметилась небольшая тенденция к росту ЛП.

**Таблица 5.2**

**Динамика липидного спектра сыворотки крови больных  
атеротромботическим инсультом в процессе восстановительного  
лечения без применения статинов**

| Липиды крови     | До лечения  | После лечения | p <sup>^</sup> |
|------------------|-------------|---------------|----------------|
| ОХС, ммоль/л     | 4,47+0,70   | 4,48±0,85     | 0,914          |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 2,78+0,64   | 2,80+0,88     | 0,896          |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,01+0,26   | 1,03±0,21     | 0,366          |
| ИА, ед           | 3,72+1,32   | 3,41+0,99     | 0,087          |
| ТГ, ммоль/л      | 1,46+0,59   | 1,48+0,53     | 0,726          |
| ЛП(а), мг/дл     | 34,61+28,61 | 39,00+26,06   | 0,352          |

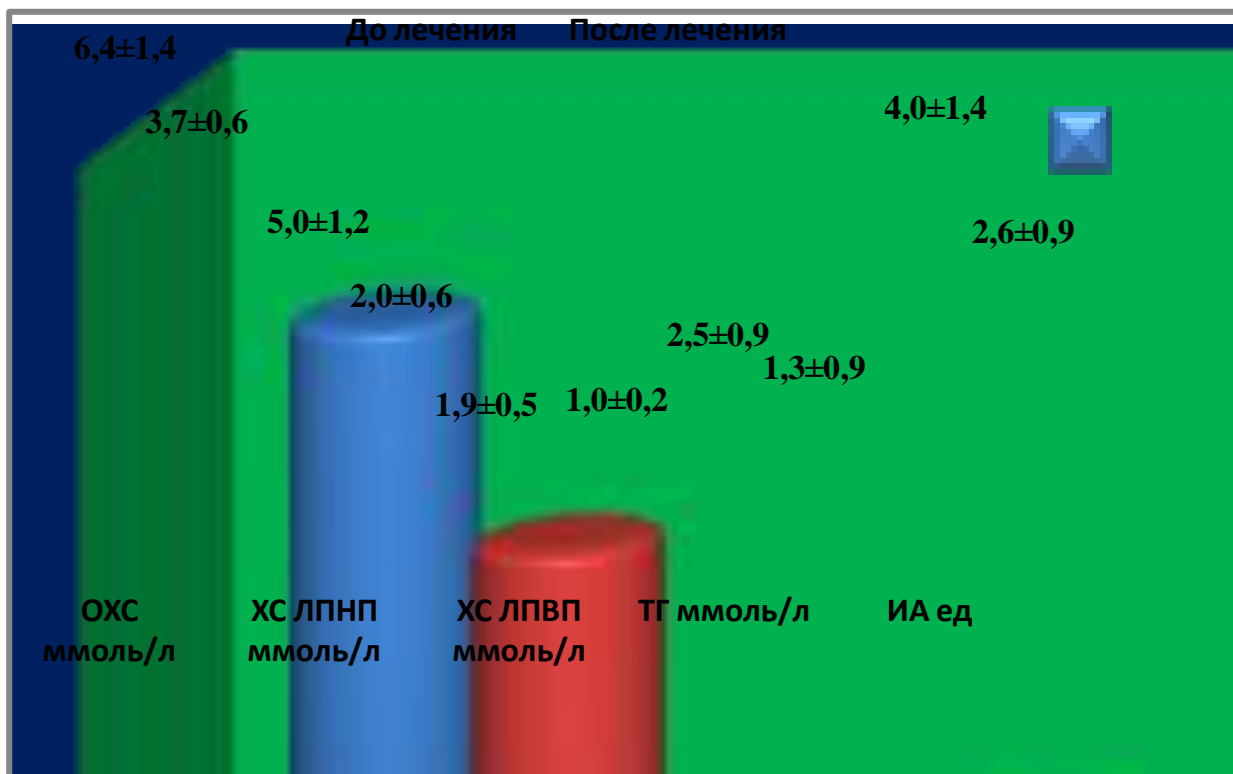
У больных, получавших статины, произошло существенное снижение ОХС, ХС ЛПНП и ИА. Несколько менее выраженным, но также статистически достоверным было повышение ХС ЛПВП и уменьшение концентрации ТГ (рис.3).

Из-за высокой дисперсности значений ЛП(а) (интерквартильный размах 6,28-55,21 мг/дл) статистически достоверных различий до и после лечения статинами для парных сравнений не получено (рис.3). При сравнении значений этого липопротеида до и после лечения способом для независимых групп получены отчетливые различия (40,53±33,18 и 26,83±22,62 мг/дл), но все-таки недостоверные (P=0,192). Во всяком случае, средние значения этого показателя хотя бы не имели тенденции к росту, как это произошло в группе без применения статинов (табл.5.2). Анализ по качественному бинарному признаку - ЛП(а)>30 мг/дл - показал, что количество больных с высоким уровнем ЛП(а) после лечения увеличилось в обеих группах, но при лечении аторвастатином - в виде

тенденции ( $\hat{x}=2,48$ ;  $P= 0,115$ ), а без него - почти достоверно ( $\hat{x}^л=3,21$ ;  $P= 0,070$ ).

**Рисунок 3**

**Динамика липидного спектра сыворотки крови больных атеротромботическим инсультом в процессе восстановительного лечения с применением статинов**



Терапия статинами вызвала удлинение тромбинового времени, при этом уровень фибриногена при лечении статинами не изменился, минимальная (4,5%) тенденция к росту была недостоверной. Корреляция динамики фибриногена с динамикой других показателей при лечении статинами отсутствовала.

Побочных эффектов при лечении аторвастатином не отмечено. В процессе лечения увеличились АЛТ ( с  $29,70\pm 11,74$  до  $35,03\pm 13,74$  ед.,  $P=0,019$ ) и лет (с  $30,06\pm 10,90$  до  $33,61\pm 13,25$  ед,  $P=0,056$ ), но ни в одном случае не наблюдалось кратного увеличения печеночных ферментов, являющегося показанием для его отмены.

### 5.3. Динамика маркеров воспаления у больных, перенесших атеротромботический инсульт, при лечении статинами

Все больные, получавшие статины, перенесли атеротромботический инсульт. Прослежена динамика маркеров воспаления в процессе краткосрочной (24 дня) терапии. Оценка ее производилась статистическими методами для зависимых групп.

У больных с базисной терапией существенного изменения маркеров воспаления не отмечено, за исключением снижения СОЭ (табл.5.3).

**Таблица 5.3**

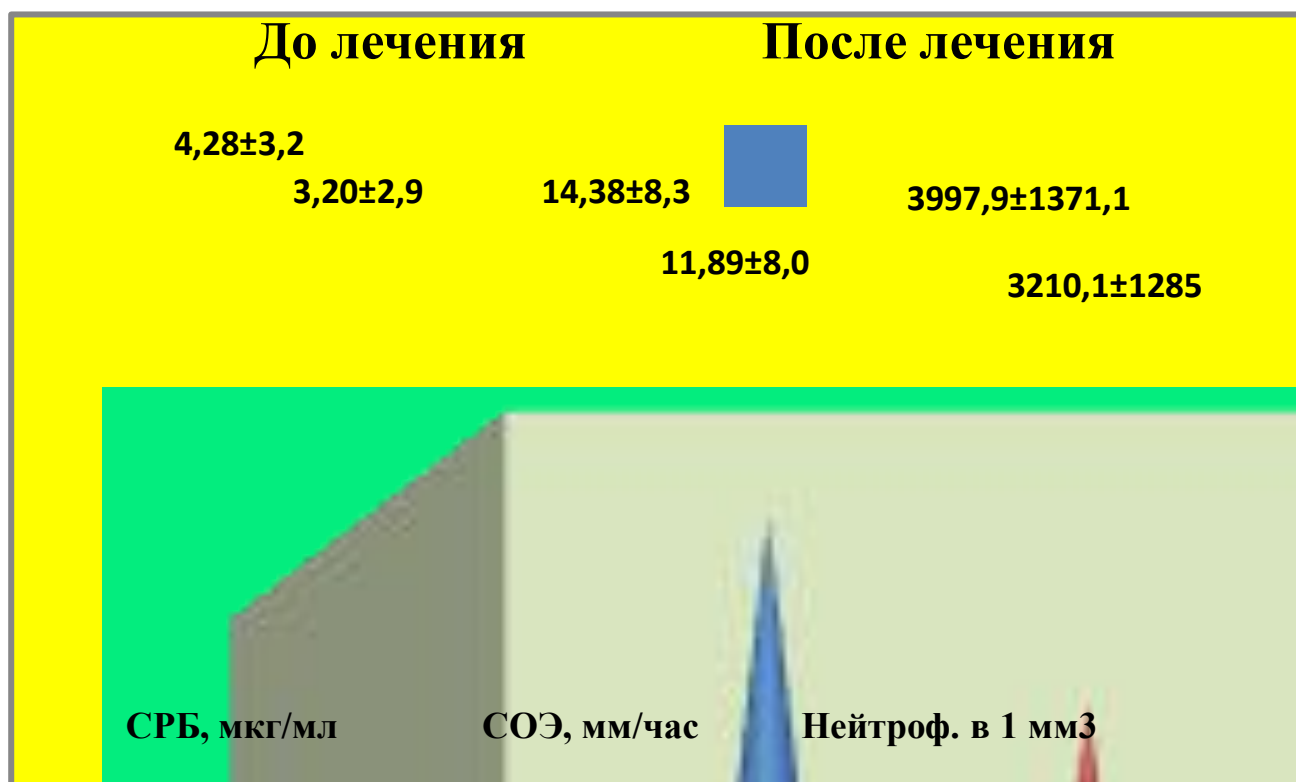
#### **Динамика маркеров воспаления у больных, перенесших инсульт, в процессе восстановительного лечения без применения статинов**

| Маркеры         | До лечения    | После лечения | абс.        | А%   |
|-----------------|---------------|---------------|-------------|------|
| Воспаления      |               |               |             |      |
| СРБ,            | 3,97±3,09     | 3,47±3,03     | 0,49±1,78   | 12,5 |
| мкг/мл          |               |               |             |      |
| СОЭ, мм/час     | 19,00±12,81   | 11,00±7,06    | 8,00±7,81   | 42,1 |
| Нейтроф. в 1 мм | 3828,7±1386,6 | 3965,1±1498   | -136,4±38,1 | -3,5 |

Данные о динамике изучаемых показателей у больных, принимавших статины, представлены в рис. 4.

Как наглядно из представленной рисунки 4, в процессе краткосрочной терапии аторвастатином отмечена выраженная тенденция к снижению СРБ в виде уменьшения его концентрации в сыворотке крови на 25,2%. В группе больных, не получавших препарат, уровень БОФ снизился на 0,49±1,78 мкг/мл, что составило 12,5% от исходного. Частота высокого ВЧСРБ (>3 мкг/мл) в группе лечившихся аторвастатином достоверно ( $\chi=8,25$ ;  $P=0,004$ ) снизилась. Степень снижения СРБ не коррелировала с динамикой липидного спектра. Таким образом, влияние статинов на СРБ не опосредовано их гиполипидемическим эффектом.

**Динамика маркеров воспаления у больных, перенесших  
атеротромботический инсульт, при краткосрочной терапии статинами**



Таким образом, реабилитация больных, перенесших инсульт, в условиях неврологического отделения проходит успешно и приводит к уменьшению неврологического дефицита и социальной дезадаптации больных, улучшает способность их к самообслуживанию. Регресс симптоматики во многом обусловлен естественным течением восстановительного периода инсульта. Реабилитационные мероприятия более эффективны в ранних сроках инсульта и у больных с левополушарной локализацией ишемического повреждения мозга.

Комплекс воздействий, направленных на уменьшение эмоциональных расстройств, достаточно эффективен и приводит к оптимизации психоэмоционального статуса большинства больных. Однако, выраженная постинсультная депрессия, которая чаще встречается после тяжелого ОНМК, корригируется не столь успешно и требует

дополнительных активных воздействий, в частности, лечения антидепрессантами. Постинсультная астения также довольно резистентна к терапии. Особенно устойчивой является физическая астения. Не смотря на отчетливый регресс в процессе терапии, астенические расстройства нуждаются в дополнительной коррекции противоастеническими препаратами.

При положительной клинической динамике прокоагуляционные сдвиги в системе гемостаза, показатели липидного обмена, маркеры системного воспаления при базисной терапии не меняются.

Терапия аторвастатином вызывает выраженное дозозависимое снижение ХС ЛПНП и менее выраженное - ТГ, а также повышение ХС ЛПВП. Препарат хорошо переносится. В процессе краткосрочной терапии статинами отмечено удлинение тромбинового времени. Подобный прокоагуляционный эффект отмечен в литературе.

Статины при краткосрочной терапии оказывают противовоспалительное действие у больных атеротромботическим инсультом, которое доказывается снижением концентрации ВЧСРБ, липидпродуцирующей способности культивируемых лейкоцитов и уменьшением СОЭ. Уровень фибриногена при этом значимо не меняется. Статины препятствуют естественному росту концентрации ЛП(а) в постинсультном периоде и нормализуют функцию эндотелия. Последний эффект отчасти опосредован ростом антиатерогенной фракции липопротеидов. Лейкоцитарная формула в процессе лечения статинами не меняется. Противовоспалительные эффекты статинов являются самостоятельными, не связанными с их гиполипидемическим действием. Они не зависят от фонового уровня холестерина сыворотки крови и максимально выражены у больных с исходно высокими значениями маркеров воспаления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современное определение гетерогенности ишемического инсульта предусматривает множественное число его этиологических факторов. По данным ряда авторов, до 75% процентов всех ИИ имеют атеротромботический механизм развития. Последний напрямую связан с атеросклеротическим поражением пре- или перещеребральных артерий. Ключевое значение при этом придается нарушению липидного обмена и воспалительным процессам в сосудистой стенке. Детальное изучение данных аспектов атеросклеротического поражения артерий головы будет способствовать улучшению как теоретических аспектов проблемы развития и прогрессирования атеросклероза, так и более глубокой разработке вопросов диагностики и мер вторичной профилактики инсульта.

Несмотря на разностороннюю изученность проблема острого ишемического инсульта, в частности его осложнений остаётся одной из актуальных проблем ангионеврологии. Показатели инвалидизации вследствие инсульта в настоящее время по различным данным достигает до 3,2 на 10000 населения. Омоложение контингента больных, лиц трудоспособного возраста придает проблеме социальный характер. Как правило, причиной инсульта являются не только сердечнососудистые заболевания, нарушения реологических свойств крови и т.п. что придает проблеме мультидисциплинарный характер.

В современной литературе имеется ряд работ освещающих динамику различных расстройств при ишемическом инсульте. Рядом авторов, в том числе и российскими, разработаны шкалы для оценки жизненной активности, с целью уточнения динамики проводимых реабилитационных мероприятий.

Известно, что функциональное состояние мозга во многом зависит от его кровообращения. Эта проблема требует более детального изучения,

так как мнения различных источников расходятся, и в этой связи возникает необходимость детального уточнения влияния мозгового кровообращения при остром ишемическом инсульте. Отсутствие в острой стадии инсульта полной корреляции между КТ данными и тяжестью симптоматики, с одной стороны, и уровнем мозгового кровообращения с другой, исследователи объясняют такими патофизиологическими феноменами, как: синдром избыточной («роскошной») перфузии в пораженном полушарии, эффект дишиза в контралатеральном полушарии и синдром обкрадывания также требуют детализации.

Таким образом, изучение патогенетических механизмов развития ишемического мозгового инсульта в остром периоде, разработка его диагностических и прогностических критериев, а также изучение путей оптимизации медикаментозной коррекции являются основой для разработки клиничко-патогенетических подходов к проблеме вторичной профилактики ишемического инсульта.

Цель исследования: разработать клиничко-патогенетические подходы к вторичной профилактике инсульта.

Для решения поставленных научных целей и задач нами исследовано 74 пациентов перенесших ишемический инсульт (ИИ), находившихся на лечении в неврологическом отделении клиники СамМИ. Из них I группа - 39 пациентов с ТИА и II группа - 35 пациентов с ишемическим инсультом. Необходимо отметить, что все пациенты были в раннем или позднем восстановительном и резидуальном периодах инсульта.

При распределении по полу мы выявили преобладание лиц мужского пола в соотношении 1,5:1. Средний возраст больных составил  $58,4 \pm 6,1$  лет.

Методы исследования включали общеклинические методы: общий анализ крови и мочи. Биохимические исследования включали коагулограмму крови, исследование оксида азота крови, изучение



липидного спектра и холестерина. Состояние мозгового кровотока мы исследовали методом ультразвуковой доплерографии.

Неврологическая симптоматика группировалась в синдромы сосудистого поражения по классификации OCSF (Oxfordshire Community Stroke Project). Неврологический дефицит оценивали по скандинавской шкале, степень самообслуживания по шкале Бартел, уровень депрессии оценивали по шкале Бека, и уровень астении по анкете астении MFI-20, используемой для количественной оценки основных ее проявлений.

Как показало изучение острейшего периода, инсульт, протекал при нормальных показателях АД и имел среднюю продолжительность развития от нескольких минут (18,6%), до нескольких часов (37,2%). Как правило (59,3%), клинические симптомы нарастали ступенеобразно. Кратковременная утрата сознания отмечена всего лишь у 3 больных, что свидетельствует о более остром течении сосудистого процесса.

Наличие общемозговой симптоматики не было характерно для острого периода. Только у 4 больных они нами отмечены, что свидетельствует о больших размерах «резервного пространства» большинства обследованных больных. Распределение больных по клиническим группам согласно классификации OCSF, у 74% больных был синдром инфаркта передней зоны кровоснабжения, синдром тотального инфаркта передней зоны кровоснабжения или тотальное поражение каротидного бассейна - ТПКБ у 4 больных и 2 больных перенесли лакунарное поражение мозга.

Выраженность неврологического дефицита в основной группе больных составила  $51,26 \pm 6,25$  баллов по Скандинавской неврологической шкале инсульта (SCA) с колебаниями индивидуальных значений от 20 до 55. Способность к самообслуживанию по шкале Бартела у большинства больных была высокой со средним значением показателя  $92,89 \pm 10,41$  при максимально возможном - 100 баллов (размах показателя от 20 до 100 баллов). Среднее значение показателя дезадаптации по Оксфордской

шкале составило  $2,16 \pm 1,2$  при его колебаниях от 0 до 5 баллов. Таким образом, большинство больных перенесло относительно легкий инсульт (более 55 баллов по SCA). На основании наших исследований можно высказать мнение, что атеротромботический инсульт, особенно легкий, мало отличается от других вариантов инфаркта мозга. Из этого вытекает, что трудность дифференциальной диагностики патогенетических подтипов инсульта по клиническим данным предполагает необходимость разработки их дополнительных диагностических критериев.

Проведенный нами анализ доплерографических показателей обследованных больных выявил атеросклеротическое поражение прецеребральных сосудов.

Обращает на себя внимание наличие в группе 23% больных без стеноза МАГ (или гемодинамически незначимого, с сужением просвета сосуда менее 30%). Это подтверждает гипотезу о том, что степень стеноза не является определяющей в механизмах развития ОНМК. В этой связи, с целью уточнения механизма атеротромбоза у больных с гемодинамически незначимым поражением МАГ, мы, изучили средние значения липидного спектра в сопоставительном с группой сравнения аспекте.

Полученные нами практически нормальное состояние липидного спектра, у обследованных больных, обусловлено влиянием перенесенного ОНМК, которое как любое острое состояния (инфаркт миокарда, лихорадка, оперативные вмешательства) сопровождается снижением ОХС, больше за счет ХС ЛПНП, на период 6-12 недель. В тоже время отмечается некоторое повышение ТГ. Такие изменения обусловлены влиянием катехоламинов и кортикостероидов, а также имеющим место небольшим снижением ХС ЛПВП.

В отличие от больных с гипертоническим кризом, у пациентов с ОНМК отмечена лишь тенденция к изменению уровня АпоА1 и АпоВ, тогда как содержание ЛП снижается, особенно при наличие гиперхрлестеринемии. Это указывает на не целесообразность

использования липолипидемических препаратов в острейшем периоде ОНМК, а использование их после выхода из острейшего периода.

Состояние мозгового кровотока определяли методом ультразвуковой доплерографии брахицефальных сосудов и транскраниальной доплерографии. Проведенное УЗДГ - исследование каротидных брахицефальных сосудов показало разнообразную УЗДГ - картину и была своеобразной для каждой из обследованных групп больных.

Атеросклеротические ОНМК сопровождались диффузными двухсторонними атеросклеротическими изменениями доплерографической кривой ОСА и ВСА со значительным снижением уровня ЛСК и ТАМ, повышением ригидности сосудистой стенки. В данной группе больных стенотические изменения в большинстве случаев затрагивали и как ОСА, так и ВСА. Степень стенозирования достигала критических значений у 28,6% заболевших. У 71,42% больных с атеросклеротическими ОНМК было выявлено снижение реактивности сосудов в ответ на компрессионную пробу. У 8,57% больных направление кровотока по надблоковой артерии было ретроградным, а у 34,28% больных в ответ на компрессионную пробу антеградный кровоток менялся на ретроградный. Довольно часто (у 40,0% обследованных) в данной группе степень стенозирования экстракраниальных каротидных БЦС была в той или иной степени больше на противоположной пораженному полушарию стороне. В данной группе обследованных было статистически значимое повышение индекса Пурсело (более чем на 40%) и Гослинга (более чем на 70%), что свидетельствует о повышении сопротивления кровотоку и повышении периферического сопротивления и ригидности БЦС.

При сочетании атеросклероза и гипертонической болезни ОНМК УЗДГ - картина характеризовалась ранним развитием грубых стенотических изменений, которые чаще локализовались в бассейне

внутренней сонной артерии, превалировали с той или другой стороны и сопровождалась умеренным двухсторонним ангиоспазмом. В данной группе наиболее часто встречались гемодинамические значимые стенозы, часто достигающие до степени окклюзии экстракраниальных каротидных БЦС, что статистически значимо превышает встречаемость окклюзионного поражения у больных с ОНМК атеросклеротического генеза ( $p < 0,01$ ). Реактивность сосудов в данной группе больных у большинства была снижена. В 20% случаев регистрировался ретроградный кровоток по надблоковой артерии, а у 60% антеградный кровоток в ответ на компрессионную пробу изменялся в ретроградном направлении с гемодинамическим значимым снижением скорости кровотока в надблоковой артерии и умеренным повышением уровня сосудистого тонуса.

При сочетании атеросклероза и гипертонической болезни при полушарных инсультах статистически значимо превалируют признаки асимметрии кровотока с гипоперфузией в пораженном бассейне ( $p < 0,05$ ). Локальное изменение скорости кровотока с признаками турбулентности, а также умеренное повышение ЛСК по ПМА, значительно возрастающее при компрессии контралатеральной ОСА и значительное усиление ЛСК по ЗМА при компрессии гомолатеральной ОСА со снижением реагирования СМА в ответ на компрессионную пробу наблюдалось у 45,71%. Отсутствие кровотока по СМА или наличие остаточного кровотока так же статистически значимо чаще наблюдались при ОНМК сочетанного генеза - у 7,69%. У 26,15% заболевших ОНМК на фоне атеросклероза и гипертонической болезни зарегистрировано умеренное повышение ЛСК с нарастанием индекса периферического сопротивления и сосудистого тонуса.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали значительные различия в гемодинамических показателях по экстракраниальным сосудам каротидного бассейна при ОНМК различной

этиологии. Так, при атеросклеротическом поражении доминируют диффузное снижение скорости кровотока по каротидным БЦА при наличии их стенотического поражения диффузного двухстороннего характера, с повышением ригидности и тонуса исследованных сосудов. В интракраниальных сосудах превалирует диффузное снижение скорости кровотока на фоне нарастания ригидности сосудистой стенки. При сочетании атеросклероза и гипертонической болезни ОНМК сопровождались ранним развитием стенотических изменений, со статистически значимым превалированием случаев окклюзионного поражения с признаками умеренного ангиоспазма. Интракраниальная перфузия характеризовалась асимметрией кровотока с гипоперфузией в пораженном бассейне.

Проведенный анализ нейровизуализационных показателей мозга у больных с ИИ, выявил ряд особенностей которые можно рассматривать как предвестники повторных мозговых катастроф. По нашему мнению к ним можно отнести такие нейровизуализационные показатели как: массивный отек мозга и смещение срединных структур. Это связано с полученными нами данными. Так в группе больных с более высокой частотой встречаемости данных нейровизуализационных показателей вероятность развития повторного ИИ в течении острого периода была достоверно выше.

Известно, ишемический каскад при ишемическом инсульте, не зависимо от этиологического фактора сопровождается нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Кроме того, известно, что в зоне пенумбры также отмечается выброс глутамата, на который ткань мозга отвечает в виде усиления факторов собственного иммунитета. В конечном итоге в острой фазе ИИ происходит высвобождение и выброс в кровотоки забарьерных антигенов мозга.

Использование нейроспецифических белков в качестве маркеров различных патологических изменений, происходящих в ЦНС, является

одним из перспективных направлений современной медицины и неврологии в частности. Нами изучались высокоспецифичные белки нервной ткани в сыворотке крови у больных с ишемическим инсультом для определения роли повреждения нейрональных и глиальных клеток в патогенезе осложненного течения и возможности прогнозирования процесса, степени тяжести и исхода заболевания.

При ишемическом инсульте в крови появляются нейроспецифические аутоантигены и антитела к ним, свидетельствующие о повреждении различных типов нервных клеток - нейроглии и нейронов, с последующей аутоиммунной реакцией. Антитела к нейроспецифическим белкам нейроглии являются наиболее эффективными аутоиммунными маркерами степени повреждения нервной ткани при осложненном мозговом инсульте, - чем выше уровень антител к GFAP, тем тяжелее проявления осложненного инсульта. Понимание всего многообразия иммунных реакций, возникающих при интрацеребрально осложненном ишемическом инсульте, позволяет более полно представить процесс индукции аутоиммунных реакций и их влияние на головной мозг при ИИ.

Таким образом, реабилитация больных, перенесших инсульт, в условиях неврологического отделения приводит к уменьшению неврологического дефицита и социальной дезадаптации больных, улучшает способность их к самообслуживанию. Регресс симптоматики во многом обусловлен благоприятным течением восстановительного периода инсульта. Реабилитационные мероприятия более эффективны в ранних сроках инсульта и у больных с левополушарной локализацией ишемического повреждения мозга. При положительной клинической динамике прокоагуляционные сдвиги в системе гемостаза, показатели липидного обмена, маркеры системного воспаления при базисной терапии не меняются.

Терапия аторвастатином вызывает выраженное дозозависимое снижение ХС ЛПНП и менее выраженное - ТГ, а также повышение ХС

ЛПВП. Препарат хорошо переносится. В процессе краткосрочной терапии статинами отмечено удлинение тромбинового времени. Подобный прокоагуляционный эффект отмечен в литературе.

Статины при долгосрочной терапии оказывают противовоспалительное действие у больных атеротромботическим инсультом, которое доказывается снижением концентрации ВЧСРБ, липидпродуцирующей способности культивируемых лейкоцитов и уменьшением СОЭ. Уровень фибриногена при этом значимо не меняется. Статины препятствуют естественному росту концентрации ЛП в постинсультном периоде и нормализуют функцию эндотелия. Последний эффект отчасти опосредован ростом антиатерогенной фракции липопротеидов. Лейкоцитарная формула в процессе лечения статинами не меняется. Противовоспалительные эффекты статинов являются самостоятельными, не связанными с их гиполипидемическим действием. Они не зависят от фонового уровня холестерина сыворотки крови и максимально выражены у больных с исходно высокими значениями маркеров воспаления.

## ВЫВОДЫ

1. Таким образом, у больных с ИИ отмечено более выраженное уменьшение IgG, что, видимо, связано с образованием комплексов с ЛПНП, на фоне сохранения нормативных значений IgA и IgM.
2. Терапия аторвастатином (амвастан) вызывает выраженное дозозависимое снижение ОХС, ИА, ХС ЛПНП и менее выраженное - ТГ, а также повышение ХС ЛПВП. В процессе долгосрочной терапии статинами отмечено удлинение тромбинового времени.
3. Реабилитационные мероприятия более эффективны в ранних сроках инсульта. При комплексной терапии статинами, в динамике прокоагуляционные сдвиги в системе гемостаза, показатели липидного обмена, маркеры системного воспаления меняются в положительную сторону.



## **ПРАКТИЧЕСКИ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Больным перенесшим инсульт рекомендуется комплексная терапия с включением аторвастатина в дозировке 40 мг/сут. независимо от приема пищи, обеспечивающая эффективные реабилитационные мероприятия и вторичную профилактику инсульта. Каждые 4 недели определяют липидный состав крови и при снижении ОХС в плазме крови ниже 3,6 ммоль/л дозу аторвастатина необходимо уменьшить.
2. Больные с атеросклерозом, имеющие факторы риска по инсульту, должны подвергаться тщательному осмотру с включением ультразвуковых исследований сосудов шеи, анализу крови на триглицериды и холестерин.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асадуллаев М.М., Бобошарипов Ш.Х. ишемик инсульт ва дисциркулятор энцефалопатия билан хасталанган беморларда когнетив бузилишлар холати. Неврл. 2(58) **2014**.
2. Гафуров Б.Г., Захидов А.Я., Арифджанов Ш.Х., Мубораков Ш.Р. Эффективность Цераксона в остром периоде ишемического инсульта. // Журн. Неврология.- №3-4.- 2008.- С.54-56.
3. Гафуров Б. Г. Современные принципы лечения острого мозгового инсульта / Б. г. гафуров // Не- / Б. г. гафуров // Не- / Б. г. гафуров // Не- Б. г. гафуров // Не- гафуров // Не- // Не- // Не- врология.— 2008.— № 3–4.— С. 50
4. Джурабекова А.Т., Хакимова С.З.,Расулова Ф.М Кенжаева Ш.К., Бурибаева А., Истатов Х., Клиническая характеристика цереброваскулярных расстройств при гипертонической болезни у лиц молодого возраста. Журн.Вестник врача. – Самарканд **2013**, №3 – с.89-94
5. Ибодуллаев З.Р., Шамуратова Г.Б., Киличев И.А., Мирзаева Д.Б. Инсультни бошидан кечирган беморларда хавфли омилларнинг функционал тикланиш даражасига таъсирини урганиш натижалари. // Журн. Неврология.- 2008.-№3-4.- С.58.
6. Ибодуллаев З.Р., Шамуратова Г.Б. Инсультга олиб келувчи хавфли омиллар ва уларга карши курашишнинг бугунги ахволи // Журн. Неврология.- 2008.-№2.- С.52-54.
7. Киличев И.А., Шомуратова Г.Б., Мирзаева Н.С., Ахмедов Ш.Ж. Орол буйи худудида мия инсультлари структураси //Неврология.-2010.-№ 4.- С.107.
8. Маджидова Е.Н., Сагатов Д.Р. Сравнительная оценка эффективности применения Церебролизина и эмоксипина при ишемическом инсульте у лиц молодого возраста. // Журн. Неврология.-2008.-№3-4.-С63.

9. Рахимбаева Г.С., Мусаева Ю.А., Курамбаева С.Р., Кусаева Д.М. Особенности этиологии и диагностики ишемического инсульта у молодых пациентов //Неврология.-2010.- № 4.-С.119.
10. Расулова Ф.М., Хакимова С.З., Исмати З.О., Курбанов А.А. Принципы организации и эффективность различных методов реабилитации больных после ишемического инсульта. Журн. Вестник врача. – Самарканд **2013**, №3 – с. 82-83
11. Халимова Х.М., Якубова М.М. Эффективность церебролизина при ишемическом инсульте в зависимости от полиморфизма генов MTHFR, FAA и FV. // Журн. Неврология -2008.-№3-4.-С.258.
12. Халимова Х.М., Якубова М.М., Ибрагимова М.П. Ген АПФ и ишемический инсульт. // Журн. Неврология -2008.-№3-4.-С.259.
13. Алферова В.В. Роль семикарбазид-чувствительной аминоксидазы в нарушении детоксикации эндогенных соединений у больных ишемическим инсультом / В.В. Алферова // Журн.неврологии и психиатрии. Вып. 2. Инсульт.–**2011**. – Т. 111, №4. –С. С. 19 – 22.
14. Ажермачева, М. Н. Реологические свойства крови в острейший период ишемического инсульта и их взаимосвязь со степенью тяжести неврологических проявлений / М.Н. Ажермачева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – **2013**. – Т.12, № 5. – С. 5-13.
15. Амелин А.В. Нооцепт в лечении умеренных когнитивных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом / А.В. Амелин, А.Ю. Илюхина, А.А. Шмонин // Журн. неврологии и психиатрии. – **2011**. –Т. 111, № 10. – С. 44 – 46. Антипенко .Е. А.
16. Адаптогенные эффекты мексидола при хронической ишемии головного мозга/Е. А. Антипенко // Журнал неврологии и психиатрии, **2012**. т.№ 3.-С.44-49.
17. Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга/ С.А.Румянцева [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. Инсульт. Вып.2. – **2011**. –Т.111, №4. – С 28 – 31.

18. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения / З.А.Суслина [и др.]– Москва, 2009.– 224 с.
19. Артериальная гипертония и церебральный инсульт (Текст) / О. П. Шевченко (и др.). - М. : Реафарм, **2011**. - 200 с.
20. Арутюнов, Г. П. Лечение атеросклероза: актуальные вопросы стратегии и тактики (Текст) / Г. П. Арутюнов // Клиническая фармакология и терапия. — 2009.-Т. 8, № 1. — С. 34-39.
21. Асташкин Е.И. Влияние актовегина на энергетический обмен клеток при ишемии / Е.И.Асташкин.– Москва, 2009. – С 1 – 4.
22. Бархатова В.П. Основные направления нейропротекции при ишемии мозга // Неврол. журн.- 2007.- №4.- С42-50.
23. Брайнин М. Ведение острого инсульта в условиях специализированного отделения. II Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.-2008.-Вып.9.-С.49-51. (Инсульт: приложение к журн.)
24. Бурцев Е.М., Гринштейн В.Б., Назаров С.Б. Изменение гемостаза и иммунитета в остром периоде инсульта // Журнал неврологии и психиатрии.-2009.-№3.-С.45-48.
25. Бурцев Е.М., Ястребцева И.П., Красношекова Л.И., Жданов А.В. Постинсультные состояния // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова, Инсульт (приложение).- 2010. - № 4. - С. 33-38.
26. Вахнина Н.В. Лечение ишемического инсульта / Н.В. Вахнина // Русский медицинский журнал. – **2013**. –1641. ([http://www.rmj.ru/articles\\_6004.htm](http://www.rmj.ru/articles_6004.htm))
27. Василенко Ф.И. Осложненный инсульт - концептуальная проблема современной ангионеврологии // Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов. - Казань, 2007.-С.209.
28. Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.- 2008.- Вып.9.-С.8-10. (Инсульт: приложение к журн.)

29. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.-2009.- Вып.1.-С.34-40. (Инсульт: приложение к журн.)
30. Виленский Б.С. 6-я Международная конференция по проблеме инсульта и 3-я Конференция Средиземноморской ассоциации по изучению инсульта (Монако, 12-15 марта 2009г.) // Неврологический журнал.-2009.-№5, Т.8.-С.61-63.
31. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. - СПб.: Фолиант, **2012.** - 397 с.
32. Влияние ранней коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза на клиническую и морфологическую картину инфаркта мозга/ С.А.Румянцева [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии . – 2010. –№ 8. –С. 16 – 21
33. Галкин А.С. Сравнительная характеристика эффективности нейрометаболических и вазоактивных препаратов при проведении реабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт / А.С.Галкин, В.В. Ковальчук, А.О.Гусев // Журн. неврологии и психиатрии. – **2011.** –Т. 111, № 10. –С. 47 – 50.
34. Гомазков О. Н. Уровни химической регуляторной дезинтеграции при ишемической патологии мозга / Гомазков О. Н. // Дизрегуляторная патология нервной системы / Под. ред. Гусева Е. И., Крыжановского Г. Н. — М.: Медицина, 2009. — С. 423-461.
35. Готто, А. М. Развитие концепций дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (Текст) : лекция / А. М. Готто // Русский медицинский журнал. - 2007. - Т. 14, № 17. - С. 1259 - 1265.
36. Гуревич, В. С. Современные представления о патогенезе атеросклероза (Текст) / В. С. Гуревич // Болезни сердца и сосудов. - Гулевская, Т. С. Структурно-функциональные уровни сосудистой системы и патология головного мозга при атеросклерозе и

- артериальной гипертонии. (Текст) / Т. С. Гулевская, В. А. Моргунов // Очерки ангионеврологии. -М. : Издательство «Атмосфера», 2008. - С. 49 – 65.
37. Гринберг Д.А., Аминофф М., Саймон Р.П. Клиническая неврология / Пер. с англ.. О.С. Левина.-М.: МЕДпресс-информ, 2009.-520с.
38. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Плотонова И.А. Терапия ишемического инсульта.// Журн. Consillium medicum.-2008.-№5, Т5.-С.21-30.
39. Дарий В.И. Изменение нейроспецифичных белков у больных с интрацеребрально осложненным мозговым ишемическим инсультом // Запорожский медицинский журнал. - 2007.- № 5-6.- С.33-35.
40. Добрынина Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте / Л.А.Добрынина, Л.А. Калашникова, Л.Н. Павлова // Журн. неврологии и психиатрии . –**2011**. – №3. – С. 4 – 8.
41. Ершов В.И. Сравнительные аспекты применения нейропротекторов при ведении больных с ишемическим инсультом / В.И. Ершов // Журн. неврологии и психиатрии. Инсульт. – **2011**. –Вып.2. –№2. –С. 41 – 44.
42. Жирнова И.Г., Комелькова Л.В., Максимова М.Ю., Охтова Ф.Р. Динамика молекул адгезии у больных с ишемическим инсультом. / Материалы съезда X Всероссийский съезд неврологов с международным участием. - Нижний Новгород. **2012г.** – с.10
43. Жулев Н.М., Пустозеров В.Г., Жулев С.Н. Цереброваскулярные заболевания. Профилактика и лечение инсультов. - СПб.: Невский Диалект, 2008.- 384 с.
44. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта / Е.В.Силина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. –**2011**. – Т. 111, № 12. – С.36 – 42.
45. Ионова, В. Г. Реологические свойства крови при ишемических нарушениях мозгового кровообращения (Текст) / В. Г. Ионова, З. А.

- Суслина // Неврологический журнал. - **2012.** - № 3. — С. 4 — 9.
46. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. Суслиной З. А., Пирадова М. А. М.: МЕД пресс-информ, 2008. 288 с.
47. Камчатнов П.Р. Применение винпотропила при ишемических поражениях головного мозга/ П.Р. Камчатнов, К.А. Зайцев, Д.Б. Денисов // Журн. неврологии и психиатрии. – **2011.** –Т. 111, №3. – С. 76 – 78.
48. Касте М. Как улучшить качество медицинской помощи больным с инсультом в общенациональном масштабе? Опыт Финляндии // Журн. неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова.-2008.- Вып.9.-С.65-71. (Инсульт: приложение к журн.)
49. Катунина Е.А. Применение ипидакрина в восстановительном периоде ишемического инсульта / Е.А.Катунина // Рус. мед. журн.– 2008. – Т. 16, № 12. –С. 1633 – 1637.
50. Качество жизни у больных с ишемическим инсультом на фоне немедикоментозных средств реабилитации/ И.Б.Козловская[ и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – **2011.** –Т. 111, № 8. –С. 63 – 68.
51. Клинико-лабораторная оценка показателей оксидантного статуса в цереброспинальной жидкости у больных ишемическим инсультом / В.Н.Федоров [и др.]// Журн. неврологии и психиатрии. – **2011.** –Т. 111, Вып 2, №8. – С.31 – 34.
52. Ковальчук В.В. Влияние мексидола на неврологический дефицит, социально-бытовую адаптацию и синдромы неглекта и «отталкивания» у пациентов после инсульта / В.В.Ковальчук // Журн. неврологии и психиатрии. Вып. 2. Инсульт. – **2011.** – Т. 111, №12. – С. 52 – 57.
53. Комелькова И.Г., Максимова М.Ю., Ионова В.Г. Охтова Ф.Р. Иммунный статус у больных в остром периоде ишемического инсульта. // Аллергология и иммунология. Материалы XV11 международного конгресса по реабилитации в медицине и

- иммунологии. Нью-Йорк, США. - **2012г.** - №13. – Т.1. - с.88-89.
54. Котова О.В. Профилактика инсультов: неучтенные возможности / О.В. Котова // Рус. мед. журн. – **2012.** – № 10. – С. 514-516.
55. Козелкин А.А., Дарий В.И., Козелкина С.А., Никулина Р.П., Столбинская О.В. Компьютерно-томографические и доплерографические корреляции у больных с полушарными мозговыми инсультами с интрацеребральными осложнениями в остром периоде // Український медичний альманах.-2006. №6.С.62-64
56. Кузнецова С.М. Этиопатогенез инсульта. Клинические варианты // Doctor.-2007 .-№3.-С. 13-16.
57. Ларина Н.В. Ишемический инсульт: генетические и возрастные аспекты / Н.В. Ларина, В.В. Самохвалова // Пробл. старения и долголетия. – **2012.** – Т. 21, № 1. – С. 73-96.
58. Лечение ишемического каротидного инсульта с позиций доказательной медицины : результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования / Л.В.Стаховская [и др.] // Журн. Фарматека. –**2011.** – № 9.– С. 60 – 66.
59. Максимова М.Ю., Комелькова Л.В., Охтова Ф.Р. Факторы межклеточного взаимодействия при ишемическом инсульте. // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. – **2014.** - №2. – с.15-19
60. Маркин С.П. Реабилитация больных с острым нарушением мозгового кровообращения / С.П.Маркин // Журнал неврологии и психиатрии. –Инсульт. – 2010. –Т. 110, Вып. 2. – С.41 – 45.
61. Новая лечебная стратегия при церебральных инсультах: опыт работы отделения для больных с инсультом в Санкт-Петербурге / Скоромец А.А., Монро П., Сорокоумов В.А. и др. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.-2009.-Вып.9-С.56-61. (Инсульт: приложение к журн.)



62. Острые нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте (обзор зарубежных эпидемиологических исследований) / Н.В. Пизова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – Вып. 2. Инсульт. – **2011.** – №4. – С. 55 – 63.
63. Особенности клинических проявлений острого и восстановительного периода у больных разного пола с инсультами (Текст) / Д. А. Евлоева (и др.) // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова: приложение «Инсульт». - **2012.** - Вып. 6. - С. 32 - 35.
64. Парфенов В.А. Лечение и профилактика ишемического инсульта. // Consillium medicum.-**2011.**-Т.4, №2.-С. 11-15.
65. Парфенов В.А., Вахнина Н.В. Артериальная гипотензивная терапия при ишемическом инсульте. // Неврол. журн. **2011.**- №4.- С. 19-22.
66. Полищук Н., Трещинский А. Интенсивная терапия при остром ишемическом инсульте. //Doctor.-**2013.**-№3, С 20-23.
67. Прахова Л.Н. Применение ПЭТ в диагностике ишемических поражений в бассейне средней мозговой артерии / Л.Н.Прахова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – 2009. – Т 12, № 2. –С. 35 – 40.
68. Практикум по ультразвуковой доплерографии артерий головы и мозга (Текст) / Г. Ф. Семин (и др.). - Ереван : «Тигран Мец», 2010. — 112 с.— Библиогр. : с. 83 - 84.
69. Профилактика инсульта с позиций доказательной медицины: ABC / Яворская В.А., Фломин Ю.В., Диолог Н.В., Гребенюк А.В. // Український медичний часопис.-**2014.**-№4 (42).-С.49-59.
70. Пустоханова Л.В. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта и возможности их коррекции нейромидином / Л.В. Пустоханова, Е.М.Морозова // Журн. неврологии и психиатрии. Вып. 2. Инсульт. – **2011.** –Т. 111. – С. 23 – 27.
71. Путилина М.В. Нейропластичность как основа ранней реабилитации

- пациентов после инсульта / М.В.Путилина // Журн. неврологии и психиатрии. – Вып. 2. Инсульт. – **2011.** –Т. 111, №12. – С.64 – 69.
72. Сахаров, В. Ю. Дисциркуляторная энцефалопатия у пациентов пожилого и старческого возраста (Текст) / В. Ю. Сахаров, Г. О. Ленина // Тезисы докладов I Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт», // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова: приложение «Инсульт». - **2013.** - Вып. 9 - С. 219 - 220.
73. Сергеев Д.В., Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Домашенко М.А., Сергеева А.Н., Охтова Ф.Р. Новые возможности нейропротекции при ишемическом инсульте. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – **2011.** - №4. – с.56-63.
74. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Нервные болезни. Учебник для студентов. 5-е изд. М: МЕДпресс-информ **2012.**
75. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии // Журн. неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова.-2009.- Вып.9.-С20-25. (Инсульт: приложение к журн.)
76. Стаховская Л.В. Дифференцированная вторичная профилактика инсульта: дополнение к рекомендациям / Л.В.Стаховская // Consilium medicum. Приложение. Неврология. – 2009. –№ 1. –С. 16 – 18.
77. Суслина З.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / З.А.Суслина, М.А. Пирадов.– Москва : МЕДпресс – информ, 2009. – 288с
78. Танашян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. Антиагрегационная активность сосудистой стенки в остром периоде ишемического инсульта //Ангиология и сосудистая хирургия,- **2011**, №1, с. 10-16
79. Титов, В. Н. Патогенез атеросклероза для XXI века (Текст) / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. -2008. - № 1.-С. 3-11.

80. Федин А.И. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении острой ишемии мозга / Неотложные состояния в неврологии. Москва, Орел, 2009.-С.132-140.
81. Федин А.И., Румянцева С.А. Интенсивная терапия ишемического инсульта.- М.: Медицинская книга, **2012**.- 248 с.
82. Фишер М. Нейропротекция при остром ишемическом инсульте. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.-2008.-Вып.9-С.49-51. (Инсульт: приложение к журн.)
83. Федотова А. В. Применение L-карнитина у больных с хронической ишемией головного мозга/А. В. Федотова, О. П. Миронова, А. И. Федин // Журнал неврологии и психиатрии, **2013**. т.№ 5.-С.48-53.
84. Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Особенности кардиальной патологии при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта // Невролог, журн.- 2008.- №5.-С.12-15
85. Фонякин А.В. Роль антитромботической терапии во вторичной профилактике ишемического инсульта у пациентов с сочетанным поражением сосудистых бассейнов / А.В.Фонякин, Л.А.Герасимова // Атмосфера. Нервные болезни. – 2010. –№ 1. –С. 2 –5.
86. Хабиров Ф.А. Комплексный подход к реабилитации постинсультных больных с двигательным дефицитом в раннем восстановительном периоде/ Ф.А. Хабиров // Журн.неврологии и психиатрии, Вып. 2. Инсульт. – **2011**. – №4. – С. 32 – 36.
87. Л.Н. Максюткина, Н.Ю. Абрамычева // Нервные болезни. **2012**. № 2. С. 21–26.
88. Шамуров Ю.С., Василенко А.Ф. Взаимосвязь между системой регуляций агрегатного состояния крови и процессами перекисного окисления липидов в остром периоде ишемического инсульта // Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов,- Казань, 2010.- С. 315.
89. Щепанкевич Л. А., Вострикова Е. В., Пилипенко П. И.

- Особенности липидного профиля у больных с ишемическим инсультом, развившимся на фоне сахарного диабета 2 типа [Электронный ресурс] / Щепанкевич Л. А. // Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание. – **2012.** – № 3. – Режим доступа: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=724](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=724)
90. Щепанкевич Л. А., Вострикова Е. В., Пилипенко П. И. Липидный профиль и методы его коррекции у больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2 типа [Электронный ресурс] / Щепанкевич Л. А. // Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание. – **2013.** – № 2.– Режим доступа: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=983](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=983)
91. Щепанкевич Л. А. , Танащян М. М. , Вострикова Е. В. , Пилипенко П.И. Возможности медикаментозной коррекции дислипидемии, макро- и микрореологических нарушений у больных с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа [Электронный ресурс] / Щепанкевич Л. А. // Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание. – **2014.** – № 3. – Режим доступа: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1481](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1481)
92. Selective glial vulnerability following transient global ischemia in rat brain (Text) / С. К. Petito (et al.) // J. Neuropathol. Exp. Neurol. - 2008. - Vol. 57. - P. 231 -238
93. Brea D., Sobrino T., Ramos-Cabrer P. et. al. Inflammatory and Neuroimmunomodulatory Changes in Acute Cerebral Ischemia // Cerebrovasc Dis. — 2009. — Vol. 27. — Suppl. 1. — P. 48-64.
94. Graham S.H., Chen J. Programmed cell death in cerebral ischemia III Cereb Blood Flow Metab.-**2011.**-№21.-P.99-109.
95. Hedley C.A., Craig J.S., Carole M.G. et al. Clinical outcome following acute ischemic stroke relates to both activation and autoregulatory inhibition of cytokine production. BMC Neurology 2007.
96. Hoche B., Liefeldt L., Quaschnig T. Soluble CD154 is a unique predictor

- of nonfatal and fatal atherothrombotic events in patients who have end-stage renal disease and are on hemodialysis // J. Am. Soc. Nephrol. 2007; Vol. 18(4): P. 1323–1330.
97. Ischemic stroke in the elderly: an overview of evidence/ R.L. Chen [et al.] // Nat. Rev. Neurol. –2010. –N 6. –P. 256 – 265.
  98. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A Scientific Statement From the Stroke Council of the American Stroke Association / Adams et al. // Stroke. –**2013.**–№34.–P. 1056-1083.
  99. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/K.L. Furie [et al.] //American Stroke Association. Stroke . –**2011.**–Vol. 42. –P. 227 – 276.
  100. Kelli P.G., Ning M.M. Oxidant stress and MMP-9 in acute ischemic stroke. Stroke 2008; 3:24-26.
  101. Licata G., Tuttolomondo A., Raimondo DD. et al. Immuno-inflammatory activation in acute cardio-embolic strokes in comparison with other subtypes of ischaemic stroke //Thromb Haemost. – 2009. - №101(5). – P. 929-937.
  102. Maximova M.Ju., Komelkova L.V., Okhtova F.R., Zhirnova I.G. Adhesion molecules in acute ischemic stroke. // Allergy, asthma, immunophysiology: from basic science to clinical application. Italy.– **2013.** – p.125-127.
  103. Maximova M.Ju., Komelkova L.V., Okhtova F.R. Immunodeficit change in ischemic stroke. // Allergology and Immunology. XX World Congress on immunopathology, respiratory allergy & Astma. New-York. **2014**
  104. Mechanical ventilation in patients with hemispheric ischemic stroke / Berrouschot J., Rosseler A., Koster J., Schneider D. // Crit Care Med.– **2012.**–№28(8).–P.2956-2961.
  105. Nakase T., Yamazaki T., Ogura N. et al. The impact of inflammation

- on the pathogenesis and prognosis of ischemic stroke //J Neurol Sci. - 2008. - №15; 271(1-2). – P. 104-109.
106. Nayak A .R., Kashyap R.S., Purohit H.J. et al. Evaluation of the inflammatory response in sera from acute ischemic stroke patient of IL-2 and IE-10. *Inflamm Res*, 2009; 58(10): 687-91.
107. Rodriguez-Yáñez M., Castillo J. Role of inflammatory markers in brain ischemia //*Curr Opin Neurol.* – 2008. - №21(3). – P. 353-357.
108. Rosell A., Cuadrado E., Ortega-Aznar A. et al. MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke //*Stroke.* – 2008. - №39(4). – P. 1121-1126.
109. Spontaneous intracerebral hemorrhage / Qureshi AL et al. // *N Engl J Med.* **2011**.-№344.-P. 1450-1460.
110. Spontaneous Reperfusion After Ischemic Stroke is Associated With Improved Outcome / Barber P.A., Stephen M. Davis, Bernard Infeld et al. // *Stroke.* **2012**.-V.32.-P.-2356-2358.
111. Stein T., Ringelb P., Hacke W. Treatment options for large hemispheric stroke / *Neurology.* **2013**.-№57.-P.61-68.
112. Tuttolomondo A., Di Raimondo D. et al. Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke //*Curr Pharm Des.* – 2008. - №14(33). – P. 3574-3589.
113. Yamagami K., Yamamoto Y., Toyokuni S., Hata K., et al. Heat shock preconditioning reduces the formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and 4-hydroxy-2-nonenal modified proteins in ischemia-reperfused liver of rats // *Free Radic. Res.* - **2013**.- Vol.36, № 2.- P. 169-176.