

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус

Биохимические предикторы и маркеры инфаркта головного мозга

под редакцией проф., д.м.н. В.С. Камышникова

Минск 2013

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Республиканский научно-практический центр
неврологии и нейрохирургии

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус

**БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ И
МАРКЕРЫ ИНФАРКТА ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Под редакцией проф., д.м.н. В.С. Камышникова

Минск, 2013

УДК 616-831-005.8 : 615.015 : 616-037

ББК 53.6

Г 65

Рекомендовано в качестве научного издания Ученым Советом БелМАПО (ректор профессор, д.м.н. Ю.Е. Демидчик) — протокол № 6 от 12.06.2013 г. и Ученым Советом РНПЦ неврологии и нейрохирургии (директор доцент, к.м.н. А.Л. Танин) — протокол № 3 от 22.05.2013 г.

Авторы: Гончар И.А., Степанова Ю.И., Прудывус И.С.

Рецензенты:

Зам. директора по науке Института физиологии НАН Беларуси, член-корр. НАНБ, д.м.н., проф. В.А. Кульчицкий,
Зав. кафедрой нервных и нейрохирургических болезней БГМУ, д.м.н., проф. А.С. Федулов,
профессор кафедры нервных и нейрохирургических болезней БГМУ, д.м.н., проф. А.Е. Семак,
доцент кафедры нервных и нейрохирургических болезней БГМУ, к.м.н., доцент А.В. Борисов

Гончар, И.А., Степанова, Ю.И., Прудывус, И.С.

Г 65 Биохимические предикторы и маркеры инфаркта головного мозга/ Под редакцией проф., д.м.н. В.С. Камышникова. — Минск: БелМАПО, 2013. — 512 с.

Gontschar I.A., Stepanova J.I., Prudyvus I.S. Biochemical Predictors and Markers of Ischemic Stroke (in Russian) / Ed. Prof. V.S. Kamyschnikov. — Minsk, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 2013. — 512 p.

ISBN 978-985-499-401-7

© И.А. Гончар, Ю.И. Степанова,
И.С. Прудывус

ISBN

© Оформление БелМАПО, 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление	3
Определения, обозначения и сокращения	8
Введение	13
Глава 1. Диагностика нарушений мозгового кровообращения и лечение пациентов с инфарктом мозга	16
1.1. Актуальность проблемы инсульта	17
1.2. Формы острых нарушений мозгового кровообращения	19
1.3. Классификация острых нарушений мозгового кровообращения по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ–10)	21
1.4. Периоды мозгового инсульта	23
1.5. Этапы оказания медицинской помощи	24
1.6. Тромболизис при ишемическом инсульте	25
1.7. Критерии диагностики основных патогенетических подтипов ишемического инсульта	29
1.8. Медикаментозная терапия с применением антитромбоцитарных и гипотензивных препаратов при территориальных и гемодинамических инфарктах мозга	33
1.9. Прогрессирующий инфаркт мозга: предикторы, патогенетические механизмы и лечение	42
1.10. Антитромботическая, гипотензивная, противоаритмическая медикаментозная терапия при прогрессирующем инфаркте мозга	70
Литература	74
Глава 2. Патогенетические механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера при острой церебральной ишемии ..	92
2.1. Основные аспекты патогенеза ишемического инсульта	93
2.2. Эндотелиальная дисфункция при инфаркте головного мозга ..	94

2.3. Биомаркеры в диагностике острых нарушений мозгового кровообращения	104
Литература	113
Глава 3. Эндотелин	120
3.1. Эндотелин-зависимые эффекты при цереброваскулярной патологии ишемического генеза	120
3.2. Гиперэкспрессия эндотелина-1 — маркер тяжелого неврологического дефицита в острейшем периоде инфаркта мозга.....	137
Литература	147
Глава 4. Натрийуретические пептиды	155
4.1. Значение семейства натрийуретических пептидов при сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии	155
4.2. Экспрессия предсердного натрийуретического пептида и клинические характеристики пациентов с острым инфарктом мозга.....	166
4.3. Предсердный натрийуретический пептид как предиктор выживаемости пациентов, перенесших инфаркт мозга	177
4.4. Способ прогнозирования выживаемости пациентов, перенесших инфаркт мозга	184
Литература	190
Глава 5. Сосудистый эндотелиальный фактор роста.....	196
5.1. Патофизиологические механизмы стимуляции ангиогенеза и нейропротекторного эффекта сосудистого эндотелиального фактора роста при инфаркте мозга	196
5.2. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в острейшем периоде ишемического инсульта	202
5.3. Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста у пациентов с острым инфарктом мозга	208
5.4. Сосудистый эндотелиальный фактор роста как биомаркер неврологического дефицита при инфаркте мозга	216

5.5. Сосудистый эндотелиальный фактор роста как предиктор летальности после инфаркта мозга	224
5.7 Способ прогнозирования клинического исхода инфаркта мозга	232
Литература	239
Глава 6. Фактор некроза опухоли-альфа	244
6.1. Фактор некроза опухоли-альфа — маркер воспалительного ответа при инфаркте мозга	244
6.2. Фактор некроза опухоли-альфа и клинические характеристики пациентов с острым инфарктом мозга.....	253
6.3. Фактор некроза опухоли-альфа — предиктор функционального исхода у пациентов с острым инфарктом мозга.....	261
6.4. Фактор некроза опухоли-альфа — предиктор выживаемости у пациентов с инфарктом мозга	271
6.5. Способ прогнозирования клинического исхода ишемического инсульта.....	280
Литература	285
Глава 7. Высокочувствительный С-реактивный белок	292
7.1. Клинико-лабораторная значимость определения С-реактивного белка	292
7.2. Экспрессия высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с острым инфарктом мозга	299
7.3. С-реактивный белок — предиктор функционального исхода острого инфаркта мозга	311
7.4. Высокочувствительный С-реактивный белок в оценке вероятности наступления летального исхода у пациентов с инфарктом головного мозга.....	323
7.5. Способ прогнозирования клинического исхода острого инфаркта головного мозга.....	335
Литература	343

Глава 8. Д-димеры	350
8.1. Диагностическая ценность Д-димеров при инсульте	350
8.2. Экспрессия Д-димеров у пациентов с острым инфарктом мозга.....	359
8.3. Уровень Д-димеров как предиктор функционального исхода острого инфаркта мозга	370
8.4. Д-димеры и выживаемость пациентов, перенесших инфаркт мозга	379
8.5. Способ прогнозирования клинического исхода инфаркта головного мозга с использованием Д-димеров	388
Литература.....	393
Глава 9. Тех-полимер-тест	400
9.1. Клинико-лабораторное значение Тех-Полимер-теста при остром инфаркте головного мозга.....	400
9.2. Опыт применения Тех-Полимер-теста и оптической агрегатометрии тромбоцитов при остром ишемическом инсульте.....	408
Литература.....	423
Глава 10. Фактор Виллебранда при инфаркте головного мозга	426
10.1. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции при цереброваскулярной патологии	426
10.2. Фактор Виллебранда и клинические характеристики пациентов с инфарктом мозга	434
10.3. Прогностическая значимость определения активности антигена фактора Виллебранда в отношении функционального исхода инфаркта мозга	444
10.4. Фактор Виллебранда — предиктор выживаемости пациентов после инфаркта мозга.....	454
10.5. Способ прогнозирования исхода ишемического инсульта с использованием уровня фактора Виллебранда	466

Литература.....	474
Глава 11. Методы эндотелиальной протекции.....	482
Литература.....	490
Заключение.....	493
Печатные труды авторов по теме монографии	495
Статьи в научных журналах.....	495
Статьи в рецензируемых сборниках научных работ.....	499
Материалы конференций.....	500
Тезисы докладов.....	504
Учебно-методическое пособие	507
Инструкции.....	508
Методические пособия	508
Рекомендации	508
Описания к изобретениям	508
Патенты.....	509
Положительные решения на выдачу патентов на изобретения	509
Приоритетные справки на изобретения	510

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АДФ	аденозиндифосфат
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АСК	ацетилсалициловая кислота
АТ	агрегационная активность тромбоцитов
БСК	болезни системы кровообращения
БСМП	больница скорой медицинской помощи
БЦА	брахиоцефальные артерии
ВББ	вертебробазиллярный бассейн
ВБС	вертебробазиллярный синдром
ВМК	внутричерепное кровоизлияние
ВСА	внутренняя сонная артерия
ВСР	вариабельность сердечного ритма
вСРБ	высокочувствительный С-реактивный белок
ГАМК	γ-аминомасляная кислота
ГМФ	гуанозинмонофосфат
ГЭБ	гематоэнцефалический барьер
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДВС-синдром	синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
ДД	Д-димеры
ДИ	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДС	диагностическая специфичность
ДСА	дигитальная субтракционная ангиография
ДЧ	диагностическая чувствительность
ДЭ	дисфункция эндотелия
ЕД	единица
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт

ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИГМ	инфаркт головного мозга
ИГМ ЗМЦ	ИГМ задней мозговой циркуляции
ИИ	ишемический инсульт
КБА	каротидный бассейн артерий
КИМ	комплекс интима-медиа
КТ	компьютерная томография
КТА	компьютерно-томографическая ангиография
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
МАГ	магистральные артерии головы
МКБ-10	международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; десятый пересмотр
МНО	международное нормализованное отношение
МНУП	мозговой натрийуретический пептид
МРА	магнитно-резонансная ангиография
МРТ	магнитно-резонансная томография
МШР	модифицированная шкала Рэнкина
НЗ	различия статистически незначимы
НУП	натрийуретические пептиды
НФГ	нефракционированный гепарин
ОА	основная артерия
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОКС	острый коронарный синдром
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОПЦ	отрицательная прогностическая ценность
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
ПА	позвоночная артерия
ПАП	комплекс плазмин-антиплазмин
ПМА	передняя мозговая артерия

ПНМК	преходящее нарушение мозгового кровообращения
ПНУП	предсердный натрийуретический пептид
ППЦ	положительная прогностическая ценность
ПРИТ	палата реанимации и интенсивной терапии
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКМФ	растворимые комплексы фибрин-мономеров
РНК	рибонуклеиновая кислота
САД	систолическое артериальное давление
САК	субарахноидальное кровоизлияние
СМА	средняя мозговая артерия
СРБ	С-реактивный белок
СЭФР	сосудистый эндотелиальный фактор роста
ТГВ	тромбоз глубоких вен нижних конечностей
ТИА	транзиторная ишемическая атака
ТИКБ	тотальный инсульт в каротидном бассейне
ТКД	транскраниальная доплерография
ТЛТ	тромботическая терапия рекомбинантным тканевым активатором плазминогена
ТПТ	Тех-Полимер-тест
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ФВ	фактор фон Виллебранда
ФНО- α	фактор некроза опухоли-альфа
ФП	фибрилляция предсердий
ФПА	фибринопептид А
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧИКБ	частичный (парциальный) инсульт в каротидном бассейне
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭПФ	эндотелин-превращающий фермент
ЭТ	эндотелин
ЭЭГ	электроэнцефалограмма

ADAMTS-13	металлопротеиназа плазмы крови
AUK	площадь под характеристической кривой
BDNF	нейротропный фактор мозга
F1+2	фрагменты протромбина 1+2
FGFb	фактор роста фибробластов
HGF	фактор роста гепатоцитов
IL	интерлейкины
ICAM-1	молекулы межклеточной адгезии
LF/HF	коэффициент симпатовагального баланса
Lp-PLA2	фосфолипаза A2
mApEn	модифицированная приближительная энтропия
MaxRR	максимальная длительность кардиоинтервалов
MCP-1	белок хемотаксиса моноцитов
MedRR	медиана кардиоинтервалов
MinRR	минимальная длительность кардиоинтервалов
MMPs	матриксные металлопротеиназы
MoRR	мода кардиоинтервалов
MPO	миелопероксидаза
NIHSS	шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения
NO	нейрональный оксид азота
PAI — 1	ингибитор активатора плазминогена-1
PGF	тромбоцитарный фактор роста
ROC-анализ	анализ рабочей характеристической кривой
RRHS	обратный синдром Робин Гуда
SDNN	среднее квадратическое отклонение кардиоинтервалов
SSS	Скандинавская шкала инсульта
TAT	комплексы тромбин-антитромбин
TGF-β	трансформирующий фактор роста-бета
TNF-α	фактор некроза опухоли-альфа

TOAST	классификация патогенетических вариантов инсульта, разработанная в исследовании «Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment»
tPA	тканевой активатор плазминогена
VEGF	васкулоэндотелиальный, или сосудистый эндотелиальный фактор роста

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям о патогенезе ишемического инсульта, атеросклеротическое поражение экстракраниальных и интракраниальных артерий является ведущей причиной возникновения и прогрессирования острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ишемического генеза [Суслина З.А., 2005, 2009; Смертина Е.Г., 2009; Хамидова З.М., 2012]. Риск возникновения первичных и повторных ишемических инсультов, обусловленных макроангиопатией, непосредственно связан со стабильностью атеросклеротической бляшки, интенсивностью микроэмболических сигналов, величиной остаточного просвета стенозированной мозговой артерии и выраженностью коагулологических нарушений.

В основе острого ишемического повреждения нейронов при развитии очага инфаркта головного мозга (ИГМ) находится сложный каскад взаимодействия эндотелия сосудистой стенки, гемостатических факторов, нейронов и микроглии. Кислородное голодание тканей стимулирует выработку эндотелиальными клетками маркеров дисфункции эндотелия, продуцируемых эндотелиоцитами кровеносных сосудов, макрофагами, нейронами и нейроглией в ответ на гипоксическое повреждение головного мозга. Активируются так называемые «гены гибели клеток», ответственные за развитие апоптоза, или запрограммированной смерти клеток ишемической полутени, в результате расширения которой увеличивается объем инфаркта.

Острый ИГМ требует неотложной медицинской помощи, объединяющей усилия неврологов, терапевтов, нейрорадиологов, специалистов лабораторной диагностики. Наибольшими перспективами для широкого внедрения, согласно мнению современных специалистов в области ангионеврологии, обладают эндоваскулярные методы реканализации церебральных артерий и сокращение времени «от двери до иглы» для проведения внутривенного тромболитика [Eesa M. et al., 2011; Lapchak P.A. et al., 2013]. Проведенные клинические исследования показали, что быстрое обследование и проведение безотлагательной терапии позволяют улучшить клинические исходы у пациентов с инсультом [Sacchetti A. et al., 2013; Markaki I. et al., 2013].

Стратификация факторов риска неблагоприятных событий при ИГМ остается несовершенной, несмотря на проведение большого ко-

личества исследований для прогнозирования клинических исходов ОНМК. В связи с этим достаточно важным представляется выявление биохимических маркеров неблагоприятного клинического течения церебрального инфаркта, что может быть полезным дополнением к улучшению прогнозирования исходов острой цереброваскулярной катастрофы.

В последние годы появилось новое направление научного поиска — протеомика, которая определяется как изучение «протеома», то есть всех белков, синтезируемых в отдельной клетке или в организме в целом [Cox J., Mann M., 2007]. Высокая значимость белков для обеспечения тех или иных функций или построения молекулярных структур тканей и органов опосредует их вовлеченность в различные физиологические и патологические процессы с потенциальными возможностями использования в качестве эффективных диагностических маркеров, а также лекарственных средств. Протеомика располагает внушительным методическим арсеналом, который позволит добиться прогресса протеомных исследований состояний организма человека в сочетании с детальным анализом метаболических процессов, что качественно усилит потенциал современной клинической лабораторной биохимии.

Определение набора биомаркеров острой и хронической ишемии головного мозга может индивидуализировать организационные подходы при планировании объема лечебной и диагностической помощи пациентам. Включение в клинические исследования маркеров цереброваскулярных заболеваний ускоряет поиск новых терапевтических стратегий и содействует объективной оценке результатов проводимых клинических испытаний. Наиболее перспективными для рутинного применения в инсультном отделении признаны эндотелиальные, гемостатические, воспалительные сывороточные биомаркеры, а также белковые молекулы, образующиеся вследствие повреждения глии и нейронов мозга [Whiteley W. et al., 2009; DeGraba T.J. et al., 2011; Jickling G.C., Sharp F.R., 2011].

На сегодняшний день остается дискуссионным вопрос об оптимальном варианте панели лабораторно-диагностических критериев как острого, так и хронического нарушения мозгового кровообращения. Основная проблема оценки риска развития цереброваскулярных заболеваний, а также прогнозирования их исходов заключается в разрозненности и разнородности используемых биохимических маркёров.

Имеется большое количество литературных данных по отдельным маркерам, участвующим в патогенезе инсульта. Тем не менее, единого алгоритма, позволяющего анализировать одновременно несколько диагностических маркеров в сочетании с наиболее важными демографическими и клиническими характеристиками, в настоящее время не намечено. Дополнение протокола диагностики ОНМК включением ряда наиболее информативных биомаркеров значительно повысило бы эффективность проводимой терапии с учетом возможности индивидуального подхода.

В данном издании приводятся результаты многолетних исследований авторов по проблеме острого ишемического инсульта. Освещены новые теоретические и практические аспекты применения биомаркеров для диагностики и контроля лечения, а также в качестве предикторов исхода острого инфаркта головного мозга. Описаны разработанные авторами способы прогнозирования клинического течения и исхода острого ИГМ, приведены основные группы лекарственных препаратов, применяемых для коррекции различных проявлений заболевания у пациентов с ишемическим инсультом.

Исследователи предприняли попытку обозначить пути решения проблемы прогнозирования функционального исхода и долгосрочной стратификации риска летальности при инфаркте мозга с использованием доступных лабораторно-диагностических технологий в современных условиях стационара путем исследования таких метаболитов, как эндотелин-1, сосудистый эндотелиальный фактор роста, предсердный натрийуретический пептид, фактор некроза опухоли-альфа, Д-димеры, фактор Виллебранда, высокочувствительный С-реактивный белок, а также с помощью проведения Тех-Полимер-теста.

Авторы надеются, что это специализированное издание, содержащее современные подходы к оценке роли биохимических маркеров дисфункции эндотелия, гемоваскулярного гомеостаза и воспаления в клинике острого инфаркта головного мозга будет в полной мере отражать спектр профессиональных интересов врачей различных специальностей, а также научных сотрудников, занимающихся исследованием цереброваскулярной патологии.

ГЛАВА 1.

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МОЗГА

И.А. Гончар

Прогрессирующее клиническое течение ишемического инсульта, связанное с нарастанием очагового неврологического дефицита и снижением уровня сознания, развивается в остром периоде инфаркта головного мозга у 16-43% пациентов, повышая вероятность тяжелой инвалидизации и летального исхода. Прогрессирование ишемического инсульта может быть следствием недостаточности коллатерального кровоснабжения, геморрагической трансформации очага инфаркта, увеличения внутриартериального тромба, повторного инсульта с вовлечением пораженного или нового сосудистого бассейна, отека мозга с повышением внутричерепного давления, нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма, судорожных припадков. Учет ведущих патогенетических механизмов прогредиентного течения инфаркта мозга позволяет стратифицировать пациентов в группы риска для интенсивного наблюдения и лечения.

Ключевые слова: инфаркт головного мозга, ишемический инсульт, патогенетические механизмы, прогрессирующий инсульт.

Diagnostics of cerebral blood flow disturbances and treatment of patients with brain infarct

I.A. Gontschar

Progressive clinical course of ischemic stroke which is associated with the growth of focal neurological deficits and decreasing of consciousness level, develops in acute period of stroke in 16-43% of patients. It increases the likelihood of severe disability and death. The progression of ischemic stroke may be due to lack of collateral blood supply, hemorrhagic transformation of brain infarct, inlarging of intra-arterial thrombus, recurrent stroke with involving of the affected or new vascular pool, cerebral edema with increased intracranial pressure, dysregulation of autonomic modulation of heart rate, seizures. The account of pathogenetic mechanisms leading to progressive course of cerebral infarction can allow stratifying patients into risk groups for intensive observation and treatment.

Key words: cerebral infarction, ischemic stroke, pathogenic mechanisms, progressive stroke.

1.1. Актуальность проблемы инсульта

Инсульт является одной из лидирующих причин заболеваемости и смертности населения во всех странах мира; он служит второй по распространенности причиной деменции и наиболее часто встречающейся причиной эпилепсии у взрослых [1]. При этом отмечены значительные различия в показателях заболеваемости и смертности от острых нарушений мозгового кровообращения у жителей стран с различным уровнем дохода [2]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что за последние 40 лет заболеваемость инсультом в экономически развитых странах снизилась на 42 %, в то время как в странах с менее высоким доходом заболеваемость ОНМК увеличилась более чем на 100 % [3]. Несмотря на меньшую продолжительность жизни в странах со средним и низким доходом, на их долю приходится 85 % смертей, вызванных острой церебральной катастрофой и 87 % потерянных лет жизни, связанных с постинсультной инвалидностью [4]. Если современные тенденции заболеваемости инсультом и старения населения будут сохраняться неизменными, то смертность от инсульта в развивающихся странах увеличится в течение следующих десяти лет на 20 % [5], при этом единственной эффективной мерой предотвращения пандемии инсульта является профилактика острых и хронических сосудистых заболеваний головного мозга. Это обусловлено широкой распространенностью артериальной гипертензии (АГ), курения, абдоминального ожирения, низкой физической активности и нездорового питания в странах Восточной Европы [6], в том числе в Республике Беларусь [7].

Согласно официальным материалам Министерства здравоохранения Республики Беларусь [8], за последние годы смертность от болезней системы кровообращения (БСК), по сравнению с другими причинами смерти, устойчиво занимает первое место. В 2008 г. она составила 729,5 на 100 тысяч населения, или 52,7% от всех умерших, в 2009 г. — 755,7 на 100 тысяч населения, или 54,1% от всех умерших, в 2010 г. — 778,7 на 100 тысяч населения, или 53,9% от всех умерших, в 2011 г. — 741,1 на 100 тысяч населения, или 52,0% от всех умерших. В республике имеет место выраженная направленность к росту смертности трудоспособного населения от БСК.

По данным Министерства здравоохранения Республики Беларусь за 2011 год [8], цереброваскулярные болезни занимают второе место после кардиосклероза среди причин смертельных исходов населения Республики Беларусь по классу «Болезни системы кровообращения» — 22,4 % (2009 г. — 24,0%, 2010 г. — 23,3%).

Согласно РНПЦ неврологии и нейрохирургии Министерства здравоохранения Республики Беларусь, среднереспубликанский показатель заболеваемости инсультом демонстрирует постоянную тенденцию к росту, составляя 369,9 на 100 тысяч взрослого населения в 2009 г., 371,0 на 100 тысяч — в 2010 г. и 378,0 на 100 тысяч — в 2011 г.

В Республике Беларусь отмечается рост первичной заболеваемости инсультом: в 2011 г. инсульт перенесли 29 261 человек, что на 1,8% больше, чем в 2010 г. (28 733 чел.). Несмотря на рост количества ОНМК, общее число умерших по причине инсульта продолжает снижаться. Так, данный показатель за 12 месяцев 2010 г. достиг значения 12 152 человек, за аналогичный период 2011 г. — 11 476 чел. (-5,5%) и за 2012 г. — 10 146 чел. (-11,6%). В трудоспособном возрасте показатели смертности от инсульта в республике проявили тенденцию к снижению: в 2012 г. общее число умерших от ОНМК лиц трудоспособного возраста составило 1574 чел., что на 19,2% случаев меньше аналогичных данных за 2011 г. (1949 чел.).

Инсульт занимает одно из лидирующих мест среди всех причин инвалидизации взрослого населения нашей республики. Наблюдается рост первичной инвалидности вследствие мозгового инсульта как в абсолютных цифрах (7 278 чел. в 2010 г. по сравнению с 6 375 чел. в 2004 г.), так и в интенсивных показателях: $9,22 \pm 0,11$ на 10 000 населения в 2010 г. по сравнению с $8,27 \pm 0,10$ на 10 000 населения в 2002 г.) [9]. При этом к труду возвращаются лишь 20% лиц, перенесших ОНМК, а 30% пациентов постоянно нуждаются в постороннем уходе [10].

Несмотря на то, что решающее значение в снижении смертности и инвалидизации вследствие инсульта принадлежит первичной профилактике, существенный вклад в этот процесс может дать оптимизация системы помощи пациентам ОНМК, подразумевающая внедрение новых научно обоснованных лечебных и диагностических технологий, включая реабилитационные мероприятия и профилактику повторного инсульта.

1.2. Формы острых нарушений мозгового кровообращения

Острое нарушение мозгового кровообращения — понятие, которое включает в себя мозговой инсульт, малый инсульт (инсульт с обратимым неврологическим дефицитом) и преходящее нарушение мозгового кровообращения [11].

Инсульт — это острое цереброваскулярное заболевание, представленное очаговыми неврологическими и общемозговыми нарушениями, развивающееся внезапно вследствие нарушения мозгового кровообращения, сохраняющегося не менее 24 ч. К инсультам относят ишемические инсульты (ИИ), или инфаркты головного мозга, геморрагические инсульты (кровоизлияния в мозг) и субарахноидальные кровоизлияния (прорыв крови в подпаутинное пространство и желудочковую систему головного мозга). Такие виды кровоизлияний, как эпидуральные и субдуральные гематомы, имеют в большинстве случаев травматическую этиологию и не описываются под термином «ОНМК».

Малый инсульт, или инсульт с обратимым неврологическим дефицитом — это инсульт, при котором в течение первых 3-х недель заболевания происходит восстановление неврологического дефицита.

Преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК) — клинический синдром, развившийся внезапно вследствие острого нарушения церебральной циркуляции с полным восстановлением нарушенных функций в течение 24 часов, при котором очаговое повреждение мозга по данным компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) отсутствует. ПНМК включают в себя как **транзиторные ишемические атаки (ТИА)**, так и **гипертонические церебральные кризы**. ПНМК с очаговой симптоматикой, развившейся вследствие локальной ишемии головного мозга, обозначаются как **ТИА**. **Гипертонический церебральный криз** характеризуется появлением общемозговых, реже очаговых неврологических симптомов, вторичных по отношению к гипертензии, на фоне значительного подъема артериального давления (АД). Наиболее тяжелой формой криза является **острая гипертоническая энцефалопатия**, в основе которой лежит нарушение ауторегуляции мозгового кровотока с повышением проницаемости стенок мелких сосудов, сопровождаю-

щееся отеком головного мозга, образованием периваскулярных мелкоочаговых кровоизлияний и энцефалолиза.

Частота встречаемости различных видов инсульта широко варьирует. Ишемические инсульты составляют 65-87%, геморрагические ОНМК (включая внутримозговые гематомы и субарахноидальные кровоизлияния) — 10-20%, ТИА и другие виды ПНМК — 10-15% [2].

Выделяют более 100 коррегируемых и некоррегируемых факторов риска развития ОНМК [1]. Важнейшими коррегируемыми факторами риска инсульта считают:

- артериальную гипертензию (АГ);
- курение;
- заболевания сердца;
- патологию магистральных артерий головы;
- нарушения липидного обмена;
- сахарный диабет;
- гемостатические нарушения;
- злоупотребление алкоголем;
- гиподинамию;
- неправильное питание.

К некоррегируемым факторам, или маркерам риска ОНМК, относят:

- пол;
- возраст;
- этническую принадлежность;
- наследственность.

Клинические проявления зависят от локализации и характера поражения артериального бассейна. Они характеризуются следующими симптомами:

- слабостью конечностей (гемипарезом);
- онемением конечностей (гемигипестезией);
- нарушением речи и высших мозговых функций (афазией, апраксией, дизартрией);
- нарушением зрения (гемианопсией, диплопией);
- нарушением сознания;
- шаткостью, головокружением, нарушением глотания.

1.3. Классификация острых нарушений мозгового кровообращения по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ–10)

Класс VI. Болезни нервной системы (G00-G99)

G45 Преходящие транзиторные церебральные ишемические приступы (атаки) и родственные синдромы

G45.0 Синдром вертебробазилярной артериальной системы

G45.1 Синдром сонной артерии (полушарный)

G45.2 Множественные и двусторонние синдромы церебральных артерий

G45.3 Преходящая слепота

G45.4 Транзиторная глобальная амнезия

G45.8 Другие транзиторные церебральные ишемические атаки и связанные с ними синдромы

G45.9 Транзиторная церебральная ишемическая атака неуточненная

G46 Сосудистые мозговые синдромы при цереброваскулярных болезнях

G46.0 Синдром средней мозговой артерии

G46.1 Синдром передней мозговой артерии

G46.2 Синдром задней мозговой артерии

G46.3 Синдром инсульта в стволе головного мозга

G46.4 Синдром мозжечкового инсульта

G46.5 Чисто двигательный лакунарный синдром

G46.6 Чисто чувствительный лакунарный синдром

G46.7 Другие лакунарные синдромы

G46.8 Другие сосудистые синдромы головного мозга при цереброваскулярных болезнях

Класс IX. Болезни системы кровообращения (I00 — I99)

Цереброваскулярные болезни (I60 — I69)

I60 Субарахноидальное кровоизлияние

- I60.0 Субарахноидальное кровоизлияние из каротидного синуса и бифуркация
- I60.1 Субарахноидальное кровоизлияние из средней мозговой артерии
- I60.2 Субарахноидальное кровоизлияние из передней соединительной артерии
- I60.3 Субарахноидальное кровоизлияние из задней соединительной артерии
- I60.4 Субарахноидальное кровоизлияние из базилярной артерии
- I60.5 Субарахноидальное кровоизлияние из позвоночной артерии
- I60.6 Субарахноидальное кровоизлияние из других внутричерепных артерий
- I60.7 Субарахноидальное кровоизлияние из внутричерепной артерии неуточненной
- I60.8 Другое субарахноидальное кровоизлияние
- I60.9 Субарахноидальное кровоизлияние неуточненное

I61 Внутримозговое кровоизлияние

- I61.0 Внутримозговое кровоизлияние в полушарие субкортикальное
- I61.1 Внутримозговое кровоизлияние в полушарие кортикальное
- I61.2 Внутримозговое кровоизлияние в полушарие неуточненное
- I61.3 Внутримозговое кровоизлияние в ствол мозга
- I61.4 Внутримозговое кровоизлияние в мозжечок
- I61.5 Внутримозговое кровоизлияние желудочковое
- I61.6 Внутримозговое кровоизлияние множественной локализации
- I61.8 Другое внутримозговое кровоизлияние
- I61.9 Внутримозговое кровоизлияние неуточненное

I62 Другое нетравматическое внутричерепное кровоизлияние

- I62.0 Субдуральное кровоизлияние (острое) (нетравматическое)
- I62.1 Нетравматическое экстрадуральное кровоизлияние
- I62.9 Внутричерепное кровоизлияние (нетравматическое) неуточненное

I63 Инфаркт мозга

- I63.0 Инфаркт мозга, вызванный тромбозом прецеребральных артерий
- I63.1 Инфаркт мозга, вызванный эмболией прецеребральных артерий
- I63.2 Инфаркт мозга, вызванный неуточненной закупоркой или стенозом прецеребральных артерий
- I63.3 Инфаркт мозга, вызванный тромбозом мозговых артерий
- I63.4 Инфаркт мозга, вызванный эмболией мозговых артерий
- I63.5 Инфаркт мозга, вызванный неуточненной закупоркой или стенозом мозговых артерий
- I63.6 Инфаркт мозга, вызванный тромбозом вен мозга, непиогенный
- I63.8 Другой инфаркт мозга
- I63.9 Инфаркт мозга неуточненный

I64 Инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт

I67 Другие цереброваскулярные болезни

I69 Последствия цереброваскулярных болезней

1.4. Периоды мозгового инсульта

- острейший период — первые 3 суток,
- острый период — до 21-30 суток,
- ранний восстановительный период — от 1 до 6 месяцев,
- поздний восстановительный период — от 6 месяцев до 2 лет,
- период стойких остаточных явлений — свыше 2 лет.

Повторным считается ОНМК, произошедшее по истечении 10 дней после первого инсульта.

Основным условием повышения эффективности оказания медицинской помощи пациентам с острым инсультом являются:

- установление патогенетического варианта заболевания,
- выбор оптимальной лечебной тактики,
- предупреждение повторного ОНМК,
- профилактика соматических осложнений,
- ранняя реабилитация.

1.5. Этапы оказания медицинской помощи

1. Догоспитальный этап оказания медицинской помощи пациентам с предположительным диагнозом ОНМК: проведение комплекса неотложных лечебных и реанимационных мероприятий, направленных на поддержание жизненно важных функций, экстренная транспортировка пациентов с ОНМК в приемный покой районных, городских и областных больниц, на базе которых имеются специализированные инсультные отделения или койки неврологических отделений, круглосуточно работающий кабинет КТ, МРТ.

2. Госпитальный этап.

Этап приемного покоя: диагностика типа ОНМК (кровоизлияние или инфаркт мозга) и определение показаний для госпитализации в отделение или в ПРИТ, нейрохирургическое отделение.

В неврологическом отделении: уточнение патогенетического подтипа ИГМ, причины инсульта, выбор адекватной лечебной тактики и ранняя реабилитация.

В палате реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ): проведение тромболизиса, комплекса неотложных мероприятий и интенсивной терапии по показаниям.

В нейрохирургическом отделении: оказание экстренной нейрохирургической помощи в лечении ИГМ, внутримозговых, внутрижелудочковых гематом и САК.

В рентгеноэндоваскулярном отделении: проведение внутриартериального тромболизиса, механической тромбэктомии, стентирования стенозированной церебральной артерии.

3. Реабилитационный этап: в раннем восстановительном периоде в отделении неврологической реабилитации городских, областных и республиканских больниц — восстановление неврологического дефицита.

Амбулаторно-поликлинический уровень оказания помощи: ранняя и поздняя реабилитация пациентов, перенесших инсульт, в отделениях реабилитации районных, городских и областных поликлиник.

Вторичная профилактика.

1.6. Тромболизис при ишемическом инсульте

Главная цель лечения пациентов с инфарктом мозга — снижение ишемического повреждения головного мозга и максимальное восстановление нарушенных неврологических функций. Эффективность медицинской помощи при ОНМК имеет четкую временную зависимость от сроков, прошедших после закупорки церебральной артерии и критического падения (прекращения) мозгового кровотока. В связи с этим главным девизом ангионеврологов стало выражение: «время — это мозг», т.е. потеря времени — это потеря клеток мозга [12]. При ИИ в зоне ишемического повреждения каждую минуту происходит гибель 2 миллионов нейронов.

В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца по оказанию неотложной помощи пациентам с острым инфарктом мозга за 2013 год [12], непосредственно после доставки пациента в стационар должна быть выполнена КТ головного мозга и интерпретированы ее результаты для принятия решения о проведении тромболизиса. Мультимодальная МРТ, перфузионная КТ, КТ-ангиография не могут заменить КТ в качестве первоочередных методов нейровизуализационной диагностики у пациентов, являющихся кандидатами на тромболизис. В течение первых 5 ч инсульта неконтрастная КТ не показывает свежие очаги церебральной ишемии, но позволяет исключить внутричерепное кровоизлияние, при котором введение фибринолитических препаратов противопоказано.

Системный внутривенный тромболизис

При ишемическом инсульте вследствие закупорки крупной мозговой артерии в первые 3 часа от начала заболевания и отсутствии у пациента геморрагических изменений при КТ-исследовании головы рекомендовано проведение медикаментозного тромболизиса рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (ТЛАТ) в дозе 0,9-1,1 мг/кг массы тела пациента (10% препарата вводится болюсно, остальная доза — в/в капельно в течение 60 минут). ТЛАТ может проводиться только в отделениях реанимации и интенсивной терапии в учреждениях здравоохранения, способных обеспечить соблюдение всех показаний и противопоказаний к данному методу лечения [12].

Тромболизису тканевым активатором плазминогена подлежат пациенты в возрасте 18 лет и старше, клинический диагноз ишемического инсульта (с определяемым неврологическим дефицитом) которым поставлен неврологом и подтвержден данными КТ головного мозга. Время от начала симптомов должно быть менее 3 ч до начала лечения. Внутривенное введение тканевого активатора плазминогена — альтернативы не рекомендуется в случаях, если невозможно точное определение начала ИГМ или если инсульт диагностирован после сна (при пробуждении пациента).

Рекомендации по проведению системного (внутривенного) тромболизиса

- Развитие неврологической симптоматики не более чем за 3 часа до начала терапии.
- Обязательное проведение КТ головы для исключения геморрагического инсульта, а также обширного ишемического повреждения (очаг пониженной плотности более 1/3 полушария большого мозга) с признаками выраженного отека мозга, что значительно увеличивает риск геморрагических осложнений и является фактором, лимитирующим применение тромболизиса.
- Клинические критерии, исключающие возможность проведения тромболитической терапии:
 - малая или быстро исчезающая неврологическая симптоматика (сумма баллов по шкале инсульта Национальных институтов здравоохранения < 5);
 - выраженные неврологические нарушения (сумма баллов по NIHSS > 20);
 - судорожный приступ в дебюте заболевания;
 - наличие в анамнезе внутримозгового кровоизлияния или геморрагического диатеза (содержание тромбоцитов в крови менее 100 000 в 1 мкл);
 - повышение АД свыше 185/110 мм рт. ст.;
 - желудочно-кишечное кровотечение менее чем за 21 сутки до тромболизиса;
 - гематурия давностью менее чем 21 сутки до тромболизиса;

- инфаркт мозга или черепно-мозговая травма давностью менее 3 месяцев до тромболизиса;
- хирургическое вмешательство или травма (за исключением травмы головы) за 14 суток до тромболизиса;
- инфаркт миокарда давностью менее 3 месяцев до тромболизиса;
- субарахноидальное кровоизлияние;
- наличие признаков активного кровотечения или травмы (перелома) при осмотре пациента;
- лечение гепарином в период менее 48 часов до тромболизиса с повышением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ);
- пункция артерии в месте, в котором невозможна компрессия артерии, за 7 суток до тромболизиса.
- Лабораторные критерии, исключающие возможность проведения тромболитической терапии:
 - АЧТВ более 15 с (если пациент получал гепарин до начала терапии);
 - международное нормализованное отношение (МНО) свыше 1,7 (если пациент находится на терапии варфарином);
 - уровень глюкозы в крови менее 2,75 или более 22 ммоль/л.

Пациенты, подвергшиеся внутривенному введению тканевого активатора плазминогена, не должны получать ацетилсалициловую кислоту, клопидогрель, тиклопидин, гепарин, варфарин или другие анти-тромботические, антикоагулянтные и антиагрегантные препараты в течение первых 24 ч после лечения. Необходимо ограничить доступ к центральным венам и артериям (не проводить пункцию и катетеризацию) в течение первых 24 ч после тромболитической терапии.

Принципы лечения АГ у пациентов с острым ишемическим инсультом при проведении тромболитической терапии

Измерение АД на обеих руках перед ТЛТ

Повышение АД > 185/110 мм рт. ст.

- Каптоприл — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента: внутрь или суб-

лингвально 0,025-0,05 г. При сублингвальному приему гипотензивный эффект наступает через 10 минут.

- Эналаприл — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента: внутривенно в дозе 0,00125 г в течение 5 минут.
- Клонидин — стимулятор центральных α_2 -адренорецепторов: сублингвально 0,00015-0,0003 г (эффект наступает через 20-40 мин), внутримышечно или подкожно 0,5-1,5 мл 0,01% раствора. Возможно назначение клонидина внутривенно медленно (в течение 5-6 мин) 0,5-1 мл 0,01% раствора в 10-20 мл изотонического раствора натрия хлорида. Снижение АД наступает через несколько минут и продолжается 4-6 ч.
- Бензогексоний — ганглиоблокирующее средство: внутримышечно или подкожно 0,0125-0,025 г (0,5-1 мл 2,5% раствора), при необходимости можно вводить повторно (3-4 инъекции в день).
- Пентамин — ганглиоблокирующее средство: внутривенно медленно 0,2-0,5 мл 5% раствора, разведенного в 20 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% глюкозы. Можно вводить внутримышечно 0,5-2,0 мл 5% раствора.

* В зарубежных руководствах [E.C. Jauch et al., 2013] для снижения АД рекомендованы лабеталол 10-20 мг в/в, или никардипин в/в титровать по 2,5 мг каждые 5-15 минут.

ТЛТ не проводят

Стойкое повышение АД > 185/110 мм рт. ст., несмотря на проводимую гипотензив-

ную терапию	
Во время ТЛТ или после процедуры:	
<ul style="list-style-type: none"> • измерение АД каждые 15 минут в первые 2 часа от начала реперфузионной терапии; • измерение АД каждые 30 мин в последующие 6 часов; • измерение АД каждый час в последующие 16 часов 	
Повышение систолического АД до уровня 180-230 мм рт. ст., диастолического АД до уровня 105-120 мм рт. ст.	Моксонидин 0,2 мг внутрь или каптоприл, эналаприл, клонидин, бензогексоний, пентамин по схеме, указанной выше. При недостаточном гипотензивном эффекте — дроперидол 2,0 мл внутримышечно
Стойкое повышение АД, несмотря на проводимую терапию	Остановка и прекращение ТЛТ
Повышение систолического АД > 140 мм рт. ст.	> 140 мм рт. ст. показан в/в капельно нитроглицерин 5 мг с последующим введением нитропрусида натрия 1-2 мг в/в

Снижение АД у пациентов, пребывающих в приемном покое стационара, зависит от проведения или непроведения фибринолитической терапии. Проведение ТЛТ при АД > 185/110 мм рт. ст. противопоказано из-за высокого риска геморрагических осложнений. Так как время «терапевтического окна», определяющего эффективность проведения ТЛТ, при инфаркте мозга ограничено 3 часами, большинство пациентов со стойкой артериальной гипертензией не являются потенциальными кандидатами для внутривенного введения альтеплазы.

1.7. Критерии диагностики основных патогенетических подтипов ишемического инсульта

В соответствии с общепризнанной в международных исследованиях классификацией TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [13] выделяют следующие патогенетические подтипы ишемического инсульта: инсульты вследствие поражения крупных артерий,

кардиоэмболические, лакунарные, установленной редкой этиологии и неустановленного/ смешанного генеза.

Атеротромботический инфаркт мозга

Понятие «атеротромботический инсульт» (церебральная макроангиопатия) объединяет в себе ранее отдельно рассматривавшиеся варианты артерио-артериальной эмболии и инсульта вследствие стенотического поражения магистральных артерий головного мозга.

Диагностические критерии:

1. Наличие атеросклеротического поражения магистральных артерий мозга (окклюзия, гемодинамически значимый стеноз или ulcerация соответствующей крупной экстра- и/ или интракраниальной артерии) на стороне, соответствующей очаговому поражению головного мозга.
2. Транзиторные ишемические атаки в анамнезе.
3. Начало — чаще постепенное, ступенеобразное, с прогрессивным нарастанием симптоматики на протяжении часов или суток.
4. Размер очага инфаркта мозга на КТ, МРТ — от малого до обширного.

Кардиоэмболический инфаркт мозга

Для кардиоэмболического инсульта характерно наличие факторов кардиогенной эмболии, выявляемых в результате клинических и пара-клинических методов обследования.

Факторы высокой вероятности: искусственный клапан сердца; стеноз митрального клапана с фибрилляцией предсердий (ФП); ФП в сочетании с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями; тромбоз левого предсердия; инфаркт миокарда давностью до 4 нед.; тромбоз левого желудочка; дилатационная кардиомиопатия; акинезия левого желудочка; миксома предсердия; инфекционный эндокардит.

Возможные причины кардиогенной эмболии: пролапс митрального клапана; обызвествление створок митрального клапана; стеноз митрального клапана без ФП; турбуленция в левом предсердии; аневризма межпредсердной перегородки; открытое овальное отверстие; тахикардия без кардиозаболеваний; биопротез клапана сердца; ревматический

эндокардит; тяжелая сердечная недостаточность; гипокинетический сегмент в левом желудочке; инфаркт миокарда давностью от 4 нед. до 6 мес.

Диагностические критерии:

1. Локализация единичного или множественного инфарктных очагов — преимущественно бассейн задних ветвей левой средней мозговой артерии. Размер очага чаще средний или большой, расположение — корково-подкорковое. Характерно наличие геморрагической трансформации инфаркта по данным КТ, МРТ.

2. Острое начало у бодрствующего пациента. Неврологический дефицит максимально выражен в дебюте заболевания. Анамнестически и по данным параклинических методов обследования — признаки системной эмболии.

3. При ангиографии и/ или транскраниальной дуплекс-сонографии:

- окклюзия крупных интракраниальных артерий и их ветвей;
- доказательства миграции эмбола или симптом «исчезающей окклюзии» (реканализация окклюзированной артерии);
- отсутствие выраженного атеросклеротического поражения сосуда проксимально по отношению к закупорке интракраниальной артерии;
- микроэмболические сигналы при транскраниальной доплерографии.

Лакунарный инфаркт мозга

Лакунарный, или малый глубинный инфаркт развивается при закупорке мелких перфорирующих артерий (церебральная микроангиопатия).

Диагностические критерии:

1. В анамнезе — АГ с характерными изменениями мелких внутримозговых артерий (липогиалиноз), реже — стенозирующий эшелонированный атеросклероз, эмболии, васкулиты.

2. Локализация одного или нескольких мелких глубинных очагов различной степени давности в зоне кровоснабжения перфорирующих лентикулостриарных артерий (подкорковые ядра и внутренняя капсула), кортико-медуллярных артерий (подкорковое белое вещество в об-

ласти семиовального центра, лучистого венца и перивентрикулярно). Размер очагов — малый, от 5 мм до 2 см в диаметре.

3. Начало — чаще интермиттирующее, симптоматика нарастает в течение нескольких часов или суток. АД повышено до 210/110 мм рт. ст. Ведущими клиническими синдромами лакунарного ишемического инсульта при АГ являются: синдром дизартрии, неловкой руки, атактический гемипарез — 28,2%; сенсомоторный инсульт — 23,1%; синдром поражения в вертебрально-базиллярном бассейне — 15,4%; синдром дизартрии и неловкой руки — 5,1%; гиперкинез в руке, ноге — 2,6%; односторонняя атаксия и парез стопы — 5,1%; чисто двигательный инсульт — 10,3%; прочее — 5,1%.

Отсутствие общемозговых и менингеальных симптомов, а также нарушений высших корковых функций при локализации очага в доминантном полушарии. Течение — часто по типу "малого инсульта".

Ишемические инсульты установленной редкой этиологии и неопределенной / смешанной этиологии

В соответствии с классификацией TOAST, в четвертую группу патогенетических вариантов инфаркта мозга объединены инсульты, вызванные установленными, но редкими причинами, такими как диссекция экстра- или интракраниальных артерий, коагулопатия, серповидно-клеточная анемия и т.д.

Пятая группа подтипов ИГМ включает инсульт смешанной этиологии — с двумя и более установленными этиологическими факторами, как, например, выраженный стеноз внутренней сонной артерии и свежий инфаркт миокарда; наличие ulcerозной бляшки крупных размеров в области бифуркации общей сонной артерии и пароксизмальной ФП и т.д. В эту же группу целесообразно включать пациентов с неполным алгоритмом обследования, т.е. без дуплекссонографии и транскраниальной доплерографии артерий мозга.

При неуточненном патогенетическом варианте инфаркта мозга назначают антитромботические лекарственные средства, нормализуют системную гемодинамику, осуществляют коррекцию АД.

1.8. Медикаментозная терапия с применением антитромбоцитарных и гипотензивных препаратов при территориальных и гемодинамических инфарктах мозга

В остром и подостром периодах ишемического инсульта резкие колебания артериального давления и сердечного ритма способствуют нарушению ауторегуляции церебрального кровотока [14]. В острейшем периоде инсульта, а также на 6-7 сут. пребывания в стационаре и перед выпиской проводят суточный мониторинг АД, чтобы выявить эпизоды чрезмерного повышения и понижения кровяного давления и осуществить коррекцию гипотензивной терапии.

Тактика снижения АД у пациентов со стенозами экстракраниальных артерий зависит от патогенетического варианта развития очага острой церебральной ишемии на фоне стеноза. Информацию о наличии и выраженности стеноза экстракраниальных артерий, состоянии церебральной гемодинамики получают с помощью ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и транскраниальной доплерографии.

По данным выполненной магнитно-резонансной или компьютерной томографии выделяют территориальные и гемодинамические инфаркты мозга.

Территориальный инфаркт развивается вследствие тромботической или кардиоэмболической окклюзии крупной мозговой артерии:

- кортикальный вариант;
- субкортикальный вариант.

Гемодинамический инфаркт развивается вследствие резкого падения АД дистальнее зоны атеросклеротического поражения (стеноза, окклюзии) крупных экстра- и интракраниальных сосудов:

- инфаркты «в зоне дальнего луга» обычно локализуются в белом веществе, получающем кровоснабжение в концевых зонах длинных перфорирующих артерий. Появляются вследствие неполноценности коллатерального кровотока при гемодинамически значимом стенозе внутренней сонной или средней мозговой артерий;
- инфаркты водораздела локализуются между территориями артериальных бассейнов мозга, обычно в теменно-затылочной области.

При назначении гипотензивной и антитромбоцитарной терапии учитывают выраженность стеноза, состояние интракраниального кровотока, время от начала инсульта и наличие соматических заболеваний. Для поддержания оптимального уровня церебрального кровотока в наиболее уязвимых областях мозга снижение АД проводят под контролем доплерографии, по данным которой линейная скорость кровотока в средней мозговой артерии должна быть не ниже 70% от возрастной нормы.

Тактика снижения АД у пациентов, не получающих фибринолитическую терапию, в острейшем периоде ИГМ

В 1-е сутки ИГМ гипотензивную терапию назначают при повышении систолического АД > 220 мм рт. ст., диастолического АД > 120 мм рт. ст.

Пациентам, получающим **гепарин и низкомолекулярные гепарины (НМГ)**, гипотензивные препараты назначают при повышении систолического АД > 200 мм рт. ст., диастолического АД > 100 мм рт. ст.

Снижение АД в острейшем периоде ИИ проводят при наличии следующей соматической патологии:

- острый инфаркт миокарда,
- застойная сердечная недостаточность,
- острая расслаивающая аневризма аорты.

Степень снижения АД в 1-е сутки ИИ должна составлять не более 15-25% от исходного уровня.

Ишемический инсульт при АГ и стенозе экстракраниальных артерий $\geq 70\%$.

Острейший период (первые 24 ч от начала инсульта)

При подъеме систолического артериального давления (САД) > 200-220 мм рт. ст., диастолического артериального давления (ДАД) > 110-120 мм рт. ст. :

- каптоприл 25-50 мг внутрь или сублингвально;
- моксонидин 0,2 мг внутрь;
- клонидин 0,015-0,03 мг сублингвально — препарат показан при подъеме АД, сопровождающемся психомоторным возбуждением.

Таблетированное назначение препаратов позволяет титровать их дозу, добиваясь медленного постепенного снижения АД, не превышающего в течение 15 мин 10 мм рт. ст. для САД и 5 мм рт. ст. для ДАД. Целевой уровень АД для лиц с АГ в анамнезе 180/100-105 мм рт. ст., без АГ — 160-180/90-100 мм рт. ст.

Территориальные инфаркты

Антитромбоцитарная терапия

Прямые антикоагулянты (гепарин или низкомолекулярные гепарины) под контролем АЧТВ и количества тромбоцитов у пациентов:

- с сочетанным стенозированием экстра- и интракраниальных артерий;
- сопутствующей фибрилляцией предсердий;
- прогрессирующим течением инсульта при стенозе экстракраниальных артерий > 70%;
- гепарин в первые сутки -5-10 тыс ЕД в/в болюсно, затем инфузионно 5-10 тыс. ЕД со скоростью 12-15 ЕД / (кг в час) под контролем АЧТВ или по 5 тыс ЕД 4 раза/сут п/кожно в окологрудинную клетчатку под контролем АЧТВ в течение 5-7 сут с постепенным снижением дозы и последующим переводом на не прямые антикоагулянты или антиагреганты.
- низкомолекулярные гепарины (надропарин кальция, далтепарин натрия, эноксапарин натрия) п/к по схеме 2 р/сут 5-7 сут.

Прямые антикоагулянты не назначают при следующих состояниях:

1. Артериальное давление выше 200/ 100 мм рт ст.
2. Аневризма церебральных артерий.
3. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга.
4. Обширный инфаркт мозга, диаметр которого соответствует более 50% зоны кровоснабжения средней мозговой артерии (СМА).
5. Гипертоническая микроангиопатия сосудов мозга, подтвержденная методами КТ или МРТ- ангиографии.
6. Геморрагические синдромы.
7. Грибковый, бактериальный или септический эндокардит.
8. Варикозное расширение вен пищевода.

9. Кровоточащая пептическая язва.
10. Печеночная и почечная недостаточность.

Гемодинамические инфаркты

Антитромбоцитарная терапия

- Ацетилсалициловая кислота внутрь — в первые сутки 325 мг, затем в дозе 1 мг/кг/сут. (50-150 мг/сут).

Противопоказания к назначению ацетилсалициловой кислоты

1. Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в фазе обострения.
2. Гемофилия, геморрагический диатез.
3. Снижение содержания тромбоцитов.
4. Выраженные нарушения функции почек.
5. 1 и 3-й триместры беременности.
6. Повышенная чувствительность, аллергические реакции при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, бронхиальная астма.

При снижении САД < 120 мм рт. ст., ДАД < 60 мм рт. ст. показаны:

- гемодилюция коллоидными и кристаллоидными растворами: гидроксипропилкрахмал 6%, 10% раствор 250-500 мл/сут, 10% раствор декстрана/ натрия хлорида 250-500 мл/сут.;
- при отсутствии эффекта — адреномиметики: допамин 2,5-10 мкг/кг/мин внутривенно инфузионно.

Острый период (первые 3 сут)

Если пациент ранее не принимал систематически гипотензивные препараты, препараты для снижения АД не показаны, если АД не превышает 180/105 мм рт. ст.

Пациентам с ИГМ на фоне **хронической сердечной недостаточности** (ХСН) назначают низкие дозы лекарственных средств для восстановления сократимости камер сердца, увеличения сердечного выброса и нормализации кровоснабжения головного мозга:

1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ):

- эналаприл внутрь 2,5-5 мг 2 раза в сутки;

- лизиноприл 2,5 -5 мг 2 раза в сутки;
- каптоприл 6,25 мг 2-3 раза в сутки;
- фозиноприл 2,5-5 мг 2 раза в сутки.

2. Бета-блокаторы:

- метопролол (таблетки пролонгированного действия) 12,5 мг внутрь 2 раза в сутки;
- бисопролол 1,25-2,5 мг внутрь;
- карведилол 3, 125 мг внутрь;
- атенолол 12,5 мг 2 раза в сутки;
- небиволол 2,5-5 мг внутрь;
- пропранолол 12,5 мг 2 раза в сутки.

3. Диуретики:

- гидрохлортиазид 25 мг внутрь утром натощак при H2a стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН) с признаками застоя;
- гидрохлортиазид + антагонисты альдостерона в низких дозах: спиронолактон 150 мг внутрь 1-2 раза в сутки в первой половине дня.

При **хронической сердечной недостаточности и желудочковых аритмиях**, а также для поддержания синусового ритма при пароксизмальной фибрилляции предсердий:

- бета-блокаторы + амиодарон 200 мг внутрь 3 раза в сутки.

При **фибрилляции предсердий**:

1. сердечные гликозиды:

- дигоксин 0,125-0,25 мг внутрь 2 раза в сутки под контролем электрокардиограммы (ЭКГ);

2. бета-блокаторы + дигоксин;

3. антагонисты кальция:

- верапамил 40-80 мг внутрь 3-4 раза в сутки;
- дилтиазем 60-180 мг внутрь 1-2 раза в сутки

Продолжают антитромбоцитарную терапию.

Подострый период (3 сут — первые 3 нед)

Постепенно АД снижают до уровня, не превышающего 160-180 мм рт. ст. для САД и 90-100 мм рт. ст. для ДАД. По данным доплерографии ЛСК в инсилатеральной и контралатеральной СМА должна быть $\geq 70\%$ возрастной нормы.

Показано использование лекарственных средств с преимущественно позитивным действием на периферическое сосудистое сопротивление:

1. Ингибиторы АПФ:

- эналаприл внутрь 5-10 мг 2 раза в сутки;
- лизиноприл 5-10 мг 2 раза в сутки;
- каптоприл 12,5-25 мг 2-3 раза в сутки;
- фозиноприл 5-10 мг 2 раза в сутки;
- периндоприл 4-8 мг внутрь 1 раз в сутки.

2. Блокаторы рецепторов ангиотензина II:

- эпросартан 600 мг внутрь 1 раз в сутки.

Продолжают терапию ХСН, нарушений сердечного ритма.

Антитромбоцитарная терапия

1. прямые антикоагулянты (гепарин или низкомолекулярные гепарины)

2. ацетилсалициловая кислота внутрь 50-150 мг/сут. или клопидогрель 75 мг/сут или ацетилсалициловая кислота 50-75 мг + дипиридамол 200 мг 2р/сут;

3. антикоагулянты непрямого действия:

- варфарин 2,5 — 5 мг внутрь в 17-00 ч.;
- фениндион 30-60 мг/сут в 2-3 приема внутрь.

Противопоказания к назначению клопидогреля

- первые 6 суток инфаркта мозга;
- тромбоцитопения $< 150 \times 10^9/\text{л}$.

Антикоагулянты непрямого действия назначают пациентам:

- с сопутствующей фибрилляцией предсердий.

Противопоказания к назначению непрямых антикоагулянтов

- выраженная церебральная микроангиопатия;

- геморрагическая трансформация инфаркта мозга;
- повышенная возможность падений, ударов;
- эпилепсия;
- алкоголизм;
- геморрагические диатезы;
- невозможность контроля МНО.

Ишемический инсульт при АГ и стенозе экстракраниальных артерий < 70%

Острейший период (первые 24 ч от начала инсульта)

При подъеме САД > 200-220 мм рт. ст., ДАД > 110-120 мм рт. ст.: каптоприл, моксонидин, клонидин в дозах, указанных выше. При недостаточном гипотензивном эффекте — дроперидол 2,0 мл внутримышечно.

При **артериальной гипотензии** (САД < 120 мм рт. ст., ДАД < 60 мм рт. ст.) показаны: коллоидные и кристаллоидные растворы (гидроксизилкрахмал 6%, 10% раствор 250-500 мл/сут, 10% раствор декстрана/ натрия хлорида 250-500 мл/сут.); при отсутствии эффекта — адrenomиметики: допамин 2,5-10 мкг/кг/мин внутривенно инфузионно.

Антитромбоцитарная терапия

Прямые антикоагулянты (гепарин или низкомолекулярные гепарины) под контролем АЧТВ и количества тромбоцитов у пациентов:

- с сочетанным стенозированием экстра- и интракраниальных артерий > 50%;
- сопутствующей фибрилляцией предсердий;
- прогрессирующим течением инсульта или повторными ТИА в анамнезе.

Назначают гепарин, низкомолекулярные гепарины (надропарин кальция, далтепарин натрия, эноксапарин натрия) п/к по схеме, указанной выше; ацетилсалициловую кислоту внутрь — в первые сутки 325 мг, затем в дозе 1 мг/кг/сут. (50-150 мг/сут).

Острый период (первые 3 сут)

Если пациент ранее не принимал систематически гипотензивные препараты, препараты для снижения АД не показаны, если АД не пре-

вышает 180-160/105-90 мм рт. ст. Проводят терапию ХСН, фибрилляции предсердий по схеме, указанной выше. Как правило, у пациентов с ХСН данной терапии оказывается достаточно для поддержания АД ниже указанных пределов.

У пациентов со стенозом экстракраниальных артерий < 70%, в связи с необходимостью проведения антитромбоцитарной терапии, если САД превышает 180-160 мм рт. ст., ДАД — 105-90 мм рт. ст., назначают комбинированную гипотензивную терапию с сочетанием 2-3 гипотензивных препаратов в сравнительно невысоких дозировках:

- ингибиторы АПФ + диуретики;
- ингибиторы АПФ + бета-блокаторы;
- ингибиторы АПФ + диуретики + бета-блокаторы;
- ингибиторы АПФ +антагонисты кальция;

Дозы препаратов:

1. Ингибиторы АПФ:

- эналаприл внутрь 5-10 мг 2 раза в сутки;
- лизиноприл 5-10 мг 2 раза в сутки;
- каптоприл 25 мг 2-3 раза в сутки;
- фозиноприл 5-10 мг 2 раза в сутки.

2. Бета-блокаторы:

- метопролол (таблетки пролонгированного действия) 12,5-25 мг внутрь 2 раза в сутки;
- бисопролол 2,5-5 мг внутрь;
- карведилол 3, 125-6,5 мг внутрь;
- атенолол 12,5-25 мг 2 раза в сутки;
- небиволол 5 мг внутрь;
- пропранолол 12,5-25 мг 2 раза в сутки.

3. Диуретики:

- гидрохлортиазид 25 мг внутрь утром натощак;
- индапамид 2,5 мг утром;
- спиронолактон 150 мг внутрь в первой половине дня.

4. Антагонисты кальция:

- амлодипин 5-10 мг внутрь.
- дилтиазем 60-180 мг внутрь 1-2 раза в сутки

Продолжают антитромбоцитарную терапию.

Подострый период (3 сут — первые 3 нед)

Постепенно АД снижают до уровня, не превышающего 140-160 мм рт. ст. для САД и 85-90 мм рт. ст. — для ДАД. По данным доплерографии линейная скорость кровотока в инсилатеральной и контралатеральной средней мозговой артерии должна быть $\geq 70\%$ возрастной нормы. В этом периоде проводят повторное мониторирование АД для индивидуализации гипотензивной терапии. При падении в течение суток АД на 30 мм рт. ст. отменяют один из гипотензивных препаратов либо снижают их дозировку. При скачках АД выше 180/100 мм рт. ст. увеличивают дозу гипотензивных препаратов (в первую очередь ингибиторов АПФ).

При повышении тонуса парасимпатической вегетативной нервной системы (по данным кардиоинтерваломеррии) назначение бета-блокаторов не показано.

Показано использование лекарственных средств с преимущественно позитивным действием на периферическое сосудистое сопротивление, таких, как ингибиторы АПФ (при недостаточном эффекте вместе с диуретиками) или блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Антитромбоцитарная терапия

1. Прямые антикоагулянты с последующим переходом, при наличии показаний, на антикоагулянты непрямого действия: варфарин, фенндион.

2. Ацетилсалициловая кислота внутрь 50-150 мг/сут. или клопидогрель 75 мг/сут или ацетилсалициловая кислота 50-75 мг + дипиридамол 200 мг 2р/сут.

3. При непереносимости АСК, клопидогреля — дипиридамол 200 мг 2р/сут.

Нейропротекторную, антибактериальную, симптоматическую терапию проводят по общим принципам ведения пациентов с инфарктом мозга.

Таким образом, назначение гипотензивных препаратов в остром периоде ишемического инсульта при стенозе магистральных артерий мозга вызвано необходимостью увеличения сердечного выброса для стабилизации церебрального кровотока у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а также невозможностью проведения

антиромботической терапии при высоком АД из-за опасности геморрагических осложнений.

В соответствии с Приказом Министра здравоохранения Республики Беларусь № 878 от 09.09.2011 г. «Об утверждении инструкции по профилактике инфаркта мозга и транзиторных ишемических атак» пациенты с ИГМ или ТИА, имеющие умеренный (50-69%) или выраженный (70-99%) стеноз гомолатеральной сонной артерии, в течение 2 недель после ОНМК должны быть направлены на консультацию к сосудистому хирургу для выполнения операции каротидной эндартерэктомии [13]. С учетом возраста, тяжести состояния, сопутствующих факторов риска вместо каротидной эндартерэктомии в случае умеренного или выраженного стеноза пациентам может быть выполнена эндоваскулярная ангиопластика со стентированием сонных или позвоночных артерий в сроки не позднее 6 месяцев от дебюта ОНМК.

1.9. Прогрессирующий инфаркт мозга: предикторы, патогенетические механизмы и лечение

Ухудшение состояния пациентов с инфарктом головного мозга в течение первых 7 суток госпитализации является широко распространенным явлением, представляя непосредственную угрозу для выживаемости и благоприятного функционального исхода острого нарушения мозгового кровообращения [16].

Если ухудшение в первые 48-72 ч ассоциировано с неврологическими механизмами «инсульта в ходу», то в нарастании неврологического дефицита и общемозговой симптоматики на 4-7 сутки большую роль играют системные причины, такие как инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, электролитный дисбаланс, инфекционные осложнения [17, 18].

У пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями нарастание неврологической симптоматики обусловлено продолжающимся кровотечением, в то время как при субарахноидальных геморрагиях ухудшение вызвано повторным разрывом внутричерепной аневризмы и/или вазоспазмом [19]. В случае ишемического инсульта существует ряд сложных патофизиологических механизмов, приводящих к утяжелению клинической картины ОНМК.

Понятие «прогрессирующий инсульт»

Первые публикации с описанием нарастающего ишемического повреждения мозга при окклюзии базилярной артерии принадлежат американским авторам [20, 21]. В наши дни данному вопросу посвящены как отдельные оригинальные исследования отечественных и зарубежных неврологов [16, 22, 23, 24, 25, 26, 27], так и публикации, отражающие результаты международных триалов [28, 29, 30, 31, 32]. До сих пор весьма существенной методологической проблемой остается отсутствие стандартного определения «инсульта с ухудшением». Для его обозначения были предложены различные термины: «прогрессирующий инсульт», «инсульт в развитии», «инсульт в прогрессии», «прогредиентный инсульт», «инсульт в ходу». На наш взгляд, общим для этих понятий является следующее: диагноз прогрессирующего инсульта устанавливают тогда, когда нарастание неврологического дефицита и снижение уровня сознания после поступления в стационар зафиксировано в медицинской документации неврологами или медсестрами, имеющими специальную подготовку по оценке состояния пациента с помощью специализированных инсультных шкал [33].

В Европейском исследовании острого инсульта (ECASS) раннее ухудшение при инсульте было определено как снижение уровня сознания на 2 и более балла или нарастание пареза на 3 и более баллов Скандинавской шкалы инсульта (СШИ) в течение первых 24 ч пребывания в инсультном отделении [28, 29]. В публикации английских неврологов, основанной на анализе данных последовательной серии 873 пациентов с ИИ, критерием ухудшения было нарастание неврологического дефицита на 1 пункт СШИ в течение первых 3 суток лечения [27].

Необходимо упомянуть, что спектр специализированных инсультных шкал, применяемых для констатации прогредиентного клинического течения ОНМК, значительно различается в зависимости от методологических подходов. Так, зарубежные авторы для диагностики прогрессирования тотального инсульта в каротидном бассейне, парциального инсульта в каротидном бассейне и инсульта в вертебробазилярном бассейне (в соответствии с Оксфордской классификацией ОНМК — The Oxford Community Stroke Project classification) применяли снижение на один или более баллов Канадской шкалы инсульта, а

для диагностики ухудшения у пациентов с лакунарным инсультом — уменьшение суммарной оценки по модифицированной шкале Рэнкина (МШР) на 1 или более балл [34]. Н. Kwan и Р. Hand (2006) предложили в качестве критерия диагностики «инсульта с ухудшением» увеличение балльной оценки по шкале NIHSS [35, 36, 37] на два и более пунктов или летальный исход между первыми и пятыми сутками пребывания в стационаре.

В настоящее время мы используем определение прогрессирующего инсульта как ОНМК, при котором нарастание очагового неврологического дефицита и/или снижение уровня сознания в течение первых 7 суток заболевания соответствуют 2 или более баллам шкалы NIHSS [16, 38].

Частота прогрессирующего инсульта

По данным различных исследователей, частота прогрессирующего течения инсульта широко варьирует — от 16 до 43% [28, 31, 35]. У пациентов, включенных в Гарвардский объединенный регистр инсульта, нарастание неврологической симптоматики зафиксировано в 20% случаев [39]. По данным других авторов, частота прогрессирования при геморрагическом ОНМК составила 22%, в то время как при негеморрагическом — лишь 7% [35]. В Барселонском регистре инсульта 37% из 3577 последовательно включенных пациентов характеризовались ранним неврологическим ухудшением [40].

Частота прогрессирования ОНМК составила 25% в японском исследовании острого ИИ [34]. При анализе Лозаннского регистра инсульта отмечено, что ухудшение клинического состояния развилось у 34% из 1968 пациентов с некардиоэмболическим ИГМ и у 15% из 770 чел. с кардиоэмболическим инсультом ($p < 0,001$) [33].

По данным Немецкого объединенного исследования инсульта, частота неблагоприятного клинического течения негеморрагического ОНМК была гораздо ниже — 13%. Это можно объяснить строгими критериями включения в исследование — учитывались лишь пациенты, поступившие в течение первых 4 ч от дебюта острой мозговой катастрофы, а ухудшение диагностировали при увеличении оценки по NIHSS на ≥ 1 пункт в течение первых 3 суток госпитализации [41]. Кроме того, последовательная серия 1964 пациентов с инсультом

включала 18 человек с транзиторной ишемической атакой. По мнению авторов, причинами ухудшения в 33,6% случаев было нарастание зоны острой церебральной ишемии, в 11,3% — повторный инфаркт мозга, в 27,3% — отек мозга с повышением внутричерепного давления и в 10,5% — геморрагическая трансформация зоны инфаркта.

Невысокая частота прогрессирования ИГМ (16%) отмечена в исследовании V.G. Karerov et al. (2006), что можно объяснить организацией специализированных инсультных отделений Stroke Unit, внедрением современных способов лечения инсульта, таких как внутривенный и внутриартериальный тромболизис, эндоваскулярная реканализация закупоренных артерий и др. [17].

Таким образом, содержание материалов опубликованных исследований различается по срокам от момента развития инициальных симптомов инсульта до поступления пациента в стационар, применяемыми для констатации ухудшения балльными шкалами, продолжительностью наблюдения за пациентами в стационаре, этиологическими подтипами ОНМК [34, 39, 42].

Предикторы прогрессирующего инсульта

Ряд крупных зарубежных исследований был посвящен выделению клинических и радиологических факторов для прогнозирования «инсульта в прогрессии».

Клиническими предикторами раннего (в течение первых 5 суток) ухудшения при ИИ принято считать [19]:

- инициальную тяжесть инсульта;
- фибрилляцию предсердий;
- сахарный диабет;
- артериальную гипотензию;
- чрезмерно высокое артериальное давление;
- лакунарный инфаркт мозга.

Радиологические предикторы прогрессирующего ИГМ:

- закупорка крупной мозговой артерии;
- отек мозга на ранних КТ;
- обширная зона инфаркта, превышающая 33% бассейна средней мозговой артерии;

- повышение плотности (гиперденсность) СМА при КТ-сканировании.

В уже упомянутой статье немецких неврологов [41] с помощью мультивариантной логистической регрессии определены клинические предикторы острого ИИ: окклюзия внутренней сонной артерии (ВСА), окклюзия ствола СМА, обширный инфаркт мозга в бассейне СМА, стволовой инсульт и сахарный диабет. Дополнительными клиническими факторами риска прогрессирующего ИГМ считают ФП, курение, высокий уровень мочевины крови и лейкоцитоз [35].

В работе P. Birschel et al. (2004) установлено, что с увеличением возраста пациентов повышается вероятность неблагоприятного течения ОНМК [31]. По мнению других авторов, напротив, возраст, наряду с полом и функциональным состоянием пациента до инсульта не является независимым фактором риска ухудшения при ИГМ [28, 34, 35]. Выраженность первоначальных симптомов инсульта повышает вероятность прогрессирования ИИ. В публикации T. J. DeGraba et al. (1999) для определения прогноза проведено дихотомическое деление тяжести инсульта по шкале NIHSS на ≤ 7 баллов и > 7 баллов. При этом в группе пациентов с легким неврологическим дефицитом частота ухудшения клинического состояния равнялась 14,8%, а в группе с умеренным и тяжелым — 65,9% [43]. Аналогично сниженный уровень сознания при поступлении в инсультное отделение ассоциирован с прогрессирующим развитием острой ишемии мозга [34].

Патогенетический вариант заболевания оказывает непосредственное влияние на частоту прогрессирования ОНМК. Установлено, что тотальный инфаркт в каротидном бассейне характеризуется нарастанием неврологического дефицита в 67% случаев, в то время как парциальный ИГМ — лишь в 8% [34, 35]. По мнению некоторых авторов, некардиоэмболический вариант ИИ имеет большую склонность к прогрессированию, чем кардиоэмболический, а при малых глубинных инфарктах мозга нарастание неврологической симптоматики наблюдается чаще, чем при нелакунарных подтипах инсульта [34, 39, 42].

M. Barber et al. (2004) выделил два независимых предиктора нарастания очаговой симптоматики ИИ в течение первых 72 ч заболевания: сахарный диабет и высокие цифры АД в момент поступления в стационар [27]. Кроме того, в работе показано, что раннее назначение варфарина снижает частоту прогрессирующего течения ишемического

ОНМК и, как следствие, неблагоприятных клинических исходов и смерти.

Авторами монографии проведено проспективное обсервационное когортное исследование 76 пациентов с острым кардиоэмболическим инфарктом мозга при ФП. В зависимости от клинического течения инсульта пациенты распределены на 2 группы: группа с прогрессирующим течением инфаркта мозга ($n=39$) и группа с регрессирующим течением заболевания ($n=37$). Выделены клинические паттерны неблагоприятного течения инсульта, сопровождающегося нарастанием неврологической симптоматики: локализация очага ИГМ в бассейне сонных артерий ($p = 0,004$), поражение правого каротидного бассейна артерий ($p = 0,001$), сердечная недостаточность \geq Н2а ст. ($p = 0,04$), АГ 3 ст. ($p = 0,044$), заболевания желудочно-кишечного тракта ($p = 0,039$), урологическая патология ($p = 0,019$), женский пол ($p = 0,003$), оценка по шкале NIHSS на момент госпитализации ≥ 12 баллов ($p < 0,001$) [44].

Т. А. Baird et al. (2003) осуществили мониторинг уровня глюкозы в венозной и капиллярной крови 25 пациентов в течение первых 72 ч от развития ИГМ. Функциональные исходы ИИ оценивали с помощью клинических и радиологических данных, выполняя МРТ на 1-е, 5-е и 85-е сутки заболевания [45]. Гипергликемия, превышающая 7 ммоль/л, была связана с возрастанием объема церебральной ишемии по данным диффузионно-взвешенной МРТ и тяжелым неврологическим дефицитом по NIHSS и МШР.

Несмотря на применение тромболитика, гипергликемия, встречающаяся у каждого третьего пациента с ИГМ, заметно ухудшает исход инсульта, так же как и сахарный диабет в анамнезе [28, 29, 46, 47, 48, 49]. По данным Международного регистра тромболитика при инсульте (SITS-ISTR), гипергликемия независимо ассоциирована с высокой смертностью ($p < 0,001$), низким уровнем функциональной независимости ($p < 0,001$) и возрастанием частоты симптомных внутримозговых кровоизлияний после применения альтеплазы при ИГМ [50].

Повышенный уровень глюкозы в крови в результате проведенных исследований признан маркером тяжести цереброваскулярной катастрофы [51, 52], вместе с тем жесткий контроль гликемии с помощью инсулинотерапии не может быть рекомендован всем пациентам с инсультом для предотвращения прогрессирования ИГМ, так же, как и нет

окончательных рекомендаций по целевому уровню глюкозы крови в остром периоде ОНМК [53, 54, 55, 56]. В соответствии с актуальными рекомендациями Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации инсульта (AHA/ASA) инсулинотерапия должна быть назначена пациентам с острым инсультом при повышении уровня глюкозы выше 185 мг/дл (или 10 ммоль/л) [57].

Гипергликемия при ИГМ оказывает дополнительное пагубное воздействие на ишемизированную ткань головного мозга, страдающую от ацидоза вследствие процессов анаэробного гликолиза, накопления молочной кислоты и свободных радикалов, нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, развития отека мозга, а также геморагической трансформации зоны инфаркта [58, 59].

Роль артериальной гипертензии и гипотензии в прогрессировании симптомов ИИ окончательно не установлена [2, 60, 61, 62, 63]. Подъем АД ≥ 180 мм рт. ст. может усугубить отек мозга и тем самым вызвать прогрессирование острой церебральной ишемии, в то время как чрезмерное снижение кровяного давления вызывает редукцию мозгового кровотока и нарастание кислородного голодания в области пенумбры [64, 65, 66, 67, 68].

При анализе результатов лечения 304 пациентов с острым ишемическим ОНМК получены данные, свидетельствующие о существовании U-образной зависимости между уровнем кровяного давления и клинической картиной ИГМ. При возрастании систолического АД на каждые 10 мм выше уровня 180 мм рт. ст. риск раннего неврологического ухудшения увеличивался на 40%, а риск плохого исхода ОНМК — на 23%. Уровень систолического АД < 100 мм рт. ст. и диастолического АД < 70 мм рт. ст. при поступлении в клинику также ассоциированы с нарастанием неврологического дефицита в остром периоде ИИ и плохим неврологическим исходом [69]. Однако необходимо отметить, что при проведении статистического анализа данных обнаруженные эффекты высокого и низкого АД исчезли после поправки на использование гипотензивных лекарственных препаратов и падение АД > 20 мм рт.ст. в течение первых суток инсульта, причем последнее обстоятельство признано важным прогностическим фактором неудовлетворительных результатов лечения пациентов с ИИ. Мета-анализ исследований по АД в остром периоде ИИ, включающий 9008 пациентов, показал, что наибольшую опасность в плане смерти или плохого

восстановления нарушенных неврологических функций у пациентов с ИГМ представляют как чрезмерно повышенное, так и слишком низкое АД [70].

В мультицентровом проспективном обсервационном исследовании испанских неврологов, объединившем результаты 3-месячного наблюдения за 1092 пациентами с ИГМ, показано, что измеренные в приемном отделении уровни систолического АД > 181 мм рт. ст., а также < 136 мм рт. ст. связаны с неблагоприятным исходом инсульта [71]. Однако самым интересным выводом данного исследования было обнаружение связи возраста, снижения АД и прогноза для пациента. У пожилых пациентов снижение АД в острейшем периоде ИИ приводило к неблагоприятному клиническому исходу. Особенно заметно это проявлялось у лиц старше 80 лет: назначение антигипертензивной терапии непосредственно в приемном отделении для снижения систолического АД > 27 мм рт. ст. определяло худший прогноз по сравнению с пациентами, не получавшими лечения (относительный риск (ОР) = 21,7 {95% доверительный интервал (ДИ): от 13,6 до 33,5} по сравнению с ОР = 8,5 {95% ДИ: от 3,2 до 19,6}).

В связи с активным внедрением тромболизиса в рутинную неврологическую практику проведен ряд исследований по определению оптимальных границ АД при проведении тромболизиса, так как высокие цифры АД считаются фактором риска развития внутримозговых геморагий, осложняющих острый период ИГМ [72]. Нарастание неврологического дефицита после введения альтеплазы, равное или превышающее 4 балла шкалы NIHSS, обусловлено в первую очередь развитием симптомного внутричерепного кровоизлияния при возрастании систолического АД > 185 мм рт. ст. и диастолического АД > 110 мм рт. ст. [73,74]. Окклюзия или выраженный стеноз крупной мозговой артерии являются фактором риска развития раннего ухудшения при инфаркте мозга по данным ряда авторов [33, 34, 75, 76]. Прогностическая ценность магнитно-резонансной томографии в отношении раннего (в течение 48 ч) неврологического ухудшения при ИГМ определена индийскими авторами [75]. У пациентов с окклюзией крупной мозговой артерии, выявленной при магнитно-резонансной ангиографии, риск прогрессирующего клинического течения инсульта был в 18 раз выше, чем у обследованных без окклюзии (ОР = 18 {95% ДИ: от 1,6 до 209}); $p = 0,02$), а вероятность тяжелой инвалидизации, определенная

как МШР ≥ 3 балла — в 7 раз выше (ОР = 7 {95% ДИ от 1,2 до 38}; $p = 0,04$).

Для выявления частоты неблагоприятного клинического течения острого инфаркта мозга канадские неврологи проанализировали данные компьютерно-томографической ангиографии (КТА) у 23 пациентов с ИИ или ТИА. Наличие выраженного артериального стеноза (но не окклюзии) характеризовалось усугублением очаговой неврологической симптоматики и степени инвалидизации у 17% пациентов [77]. Согласно W. S. Smith et al., визуализированная посредством КТА окклюзия ВСА или основной артерии (ОА), наряду с возрастом и тяжестью инициальных неврологических симптомов является независимым фактором риска неблагоприятного клинического исхода ИГМ [78].

Таким образом, прогрессирующее ИИ является частым и неблагоприятным осложнением острого периода заболевания, ухудшающим прогноз и увеличивающим вероятность инвалидизации и смертельного исхода. Факторы, способные привести к падению мозгового кровотока и нарастанию зоны церебральной ишемии, весьма многообразны и до конца не изучены. Несмотря на значительное количество проведенных за последние 25 лет научных исследований «инсульта в ходу», до сих пор нет единого мнения о причинах развития и способах преодоления этого грозного осложнения ОНМК. Необходимы дальнейшие исследования для выделения надежных предикторов прогрессирующего ИИ, удобных для применения в ангионеврологической практике.

Патогенетические механизмы прогрессирования инфаркта мозга

Несколько патогенетических механизмов объясняют прогрессирующее ИГМ [19]. Они включают в себя недостаточность коллатерального кровоснабжения, геморрагическую трансформацию инфаркта, увеличение внутриартериального тромба, повторный ИИ с вовлечением пораженного или нового сосудистого бассейна, повышение внутричерепного давления, судорожные припадки.

Новые технологии нейровизуализации, такие как КТ, МРТ, КТА, магнитно-резонансная ангиография (МРА), дигитальная субтракционная ангиография (ДСА), ультразвуковое дуплексное сканирование артерий, ТКД-мониторирование предоставляют широкие возможности

для понимания патофизиологических механизмов ухудшения при ИГМ [79, 80, 81]. Мультимодальные методы нейровизуализации, основанные на технологиях КТ и МРТ, на фоне применения новых терапевтических подходов к ведению пациентов приобретает все большую роль в первоначальной оценке и лечении пациентов, так как определяют тип, местоположение и размеры очага ишемического и геморрагического ОНМК, наличие отека и дислокации мозга, выявляют особенности артериальной и венозной сети мозга, уровень перфузии головного мозга, а также наличие и размеры ишемической полутени [82, 83, 84, 85, 86].

Недостаточность коллатерального кровоснабжения

Закупорка одной из крупных церебральных артерий, к которым относятся ВСА, СМА, передняя мозговая артерия (ПМА), ОА и позвоночная артерия (ПА), является одним из наиболее важных независимых предикторов нарастания неврологического дефицита [26]. В случае недостаточного развития коллатеральной сосудистой сети окклюзия мозговой артерии приводит к критическому падению скорости мозгового кровотока дистальнее окклюзии в соответствующем сосудистом бассейне [87]. Транзиторная ишемическая атака в клиническом смысле представляет собой антипод прогрессирующего ИИ [88], так как при ней неврологическая симптоматика исчезает при восстановлении кровотока в пораженной артерии, а при прогрессивном ИГМ, наоборот, нарастает вплоть до развития смерти мозга. Улучшение циркуляции крови в заинтересованном сосудистом бассейне мозга может происходить либо вследствие растворения тромба, закупорившего мозговую артерию, либо при активном включении в процесс кровоснабжения коллатералей. Расширение зоны инфаркта мозга происходит при снижении мозговой перфузии на фоне недостаточного развития и функционирования коллатеральных путей мозгового кровотока [89, 90]. Недостаточность коллатерального кровотока проявляется при поражении микроциркуляторного русла, например, при микроангиопатии, обусловленной сахарным диабетом или гипертензивной ангиопатией [91, 92].

Это приводит к локальной гипоксии мозга и усилению региональных метаболических нарушений, развитию отека мозга и усугублению

повреждения нейронов под действием свободных радикалов [48, 92]. Недостаточное функционирование коллатералей приводит к усилению метаболических нарушений в зоне пенумбры и, как следствие, нарастанию зоны ишемического некроза нейронов [93]. Нарушение синаптической передачи при сохранности клеточных мембран является потенциально обратимым нарушением при условии восстановления адекватного кровоснабжения нейронов [94]. Для оценки степени восстановления просвета закупоренной артерии может быть проведена повторная транскраниальная доплерография, дуплекснография, МРА, КТ или ДСА [82, 85, 86, 95, 96].

Увеличение внутриартериального тромба

В прошлом нарастание зоны инфаркта мозга объясняли исключительно увеличением размеров тромба внутри заинтересованной артерии [19]. Исследования, проведенные в последние десятилетия с использованием МРА, обнаружили окклюзию магистральных артерий мозга и неполноценное функционирование коллатералей как основные причины «инсульта в ходу» [75, 84, 96]. Гиперфузия дистальнее места критического падения мозгового кровотока способствует замедленному растворению тромба и вносит свой синергичный вклад в нарастание мозговой ишемии [87].

Исследователями предпринимались попытки выполнения повторных церебральных ангиографий у пациентов с прогрессирующим неврологическим дефицитом [98]. На первоначальных ангиограммах у 15 пациентов с ИГМ были визуализированы: окклюзия ВСА — у 3 чел., стеноз ВСА — у 2, окклюзия ствола СМА — у 5, окклюзия ветвей СМА — у 2, неизмененные церебральные артерии — у 3 чел. При повторном контрастировании артериального русла мозга, выполненном после ухудшения состояния, были диагностированы окклюзии других крупных церебральных сосудов, нарастание размеров внутрипросветного тромба, окклюзии коллатералей, а также реканализация ранее закупоренной артерии. Это свидетельствует о многообразии патофизиологических механизмов нарушения мозгового кровотока при прогрессировании ИГМ и о необходимости полного всестороннего обследования пациентов для исключения других потенциальных причин ухудшения состояния [76].

При рассмотрении циркуляторных и перфузионных нарушений в качестве основной причины нарастания тяжести ИИ были предложены 3 основных патогенетических механизма нарушения мозгового кровотока в зоне инфаркта [99]:

1. Закупорка крупной церебральной артерии, такой как ВСА, СМА, ПМА, ОА или ПА с развитием вазогенного отека и расширением зоны некроза за счет пенумбры.
2. Выраженный стеноз церебральной артерии при наличии развитых коллатералей, когда очаг ИГМ расширяется из-за увеличения степени стенозирования вплоть до полной закупорки пораженной артерии или критического падения мозгового кровоснабжения из-за низкого перфузионного давления крови.
3. Появление новых окклюзированных артерий, в первую очередь при кардиогенном источнике церебральной эмболии, с вовлечением уже пораженных или интактных сосудистых бассейнов.

Повторный ишемический инсульт

Риск повторного ишемического инсульта наиболее высок в течение первой недели после ОНМК, особенно у пациентов с макроангиопатией [32, 100]. Среди пациентов с прогрессирующим ИГМ повторный инсульт был причиной нарастания неврологической симптоматики в 11,3% случаев, в то время как отек мозга с повышением внутричерепного давления — в 27,3%, а вторичное паренхиматозное кровоизлияние — в 10,5% [41]. Эмболия из атеросклеротической сосудистой бляшки или из полости сердца может быть причиной повторного ИГМ как в месте инициального ИИ, так и в другом сосудистом бассейне. Диагностика микроэмболии с помощью ТКД полезна для стратификации пациентов с повышенным риском ухудшения, обусловленного повторным ишемическим поражением мозга [101, 102, 103].

При мониторинговании церебрального кровотока у 73 пациентов с инфарктом мозга в бассейне средней мозговой артерии в течение 10 ± 8 суток с помощью доплерографии L. Valton et al. установили, что при наличии микроэмболических сигналов риск повторного ИГМ в этот период составляет 4,3 случая на 100 пациенто-дней, а при отсутствии микроэмболических сигналов — лишь 0,5 [104]. В работе английских исследователей установлены возможности ТКД в выявлении

микроэмболов, исходящих с поверхности воспаленной атеросклеротической бляшки, стенозирующей на 50-99% просвет ипсилатеральной общей сонной артерии в области ее бифуркации [105].

Отек мозга

Повышение внутричерепного давления обуславливает 19% всех случаев ухудшения при ИИ [41]. При инсультах передней циркуляции риск развития отека мозга не очень высок и составляет около 10-20% [26].

В случае закупорки основного ствола СМА отек при инфаркте мозга развивается на четвертые сутки. Понятие «злокачественный» ИИ применяют в отношении обширного инфаркта в бассейне СМА, вызывающего уже в первые сутки отек и дислокацию мозга [106, 107, 108].

Клиническими признаками вклинения ствола головного мозга в намет мозжечка являются снижение уровня сознания, двусторонний птоз, появление симптоматики со стороны непораженного полушария. В случае развития злокачественного ИГМ сопровождающий его отек мозга имеет цитотоксический характер и плохо поддается лечению при введении осмотических диуретиков, вынуждая врачей идти на крайние меры в виде гемикраниектомии [106]. Исследование инфарктов в бассейне СМА показало, что инициальная оценка по шкале NIHSS > 20 баллов, тотальный ИГМ и объем очага поражения > 145 см³ по данным диффузионно-взвешенной МРТ ассоциированы с развитием фатального отека мозга [109].

Геморрагическая трансформация ИГМ

Геморрагическая трансформация очага инфаркта является нередким явлением и представляет собой как бессимптомно протекающие петехиальные геморрагии, так и обширные вторичные гематомы со сдавлением мозговых структур [110]. На фоне рутинной терапии ИИ частота симптомной геморрагической трансформации ИГМ составляет 0,6%, а в случае применения более агрессивных методов лечения, таких как внутривенное введение фибринолитиков, механическая экстракция тромба или внутриартериальный тромболитизис — 3-20% [111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118]. Согласно A. S. Kim et al. (2011), реканализация закупоренной артерии достигается в результате эндоваску-

лярной тромбэктомии в 72,9% интервенционных вмешательств, в то время как при проведении внутривенного тромболитика с альтеплазой — в 46,2% [119]. При использовании интервенционного вмешательства симптоматическое внутримозговое кровоизлияние (при котором оценка клинического состояния пациента по шкале NIHSS снижается на 4 и более балла) осложняет 8,6% всех реканализаций, а также появляется у 15,4% пациентов без восстановления проходимости церебральной артерии. Для внутривенного введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена аналогичные показатели составляют 3,6% и 13,3% соответственно.

По данным клиники Mayo (США), среди 3864 пациентов с ИГМ, подвергнутых эндоваскулярной тромбэктомии в период с 2006 по 2008 гг., у 15,5% развилось симптоматическое внутримозговое кровоизлияние. При дополнении процедуры экстракции эмбола введением фибринолитика частота интракраниального кровотечения была еще выше — 20% [120]. В статье A. Rouchaud et al. (2011), основанной на анализе данных 47 пациентов с острым ИИ, частота симптоматического кровоизлияния, осложнившего механическую эмболэктомию, составила 8%, а частота реканализаций — 79%; лучшие результаты были получены у пациентов с изолированной окклюзией СМА [121].

Необходимо отметить, что вызванная тромболитиком геморрагическая трансформация острого инфаркта мозга подразделяется на четыре категории: геморрагический ИГМ 1-го и 2-го типа и паренхиматозная гематома 1-го и 2-го типа [122]. Геморрагический инфаркт понимают как мелкие петехиальные кровоизлияния по периферии инфарктного очага (1-го типа) или сливные кровоизлияния в зоне ИГМ, не сдавливающие окружающие ткани (2-го типа). Установлено, что геморрагические инфаркты мозга могут быть проявлением успешного восстановления церебральной перфузии, ведущего к сокращению размеров ИГМ и благоприятному клиническому исходу заболевания [123]. Паренхиматозные гематомы — это внутримозговые кровоизлияния с масс-эффектом. Лишь внутримозговые гематомы 2-го типа, объем которых превышает одну треть очага ИГМ, связаны с ухудшением клинического состояния пациентов. Другие авторы оба вида паренхиматозных кровоизлияний относят к симптоматическому кровоизлиянию, осложняющему тромболитик [124].

Факторы риска развития внутримозговых кровоизлияний, связанных с тромболизисом, включают: пожилой возраст, тяжесть неврологического дефицита при поступлении в стационар, гипергликемию, а также признаки масс-эффекта на первоначальном КТ-изображении [117, 120, 124, 125, 126, 127]. По мнению J. L. Saver, хотя тромболизис с внутривенным введением альтеплазы увеличивает риск симптоматического внутримозгового кровоизлияния, частота этого грозного осложнения невелика. Так, необходимо провести тромболизис не менее чем у 100 пациентов с ИГМ, чтобы развился один неблагоприятный исход вследствие симптоматической геморрагии [126]. Особые надежды эндоваскулярные хирурги возлагают на высокотехнологичные, но дорогостоящие системы для внутрисосудистой эмболэктомии, такие, как «Mersi», «Penumra», «Solitaire» [113, 128].

Реокклюзия артерии

Частота повторной закупорки церебральной артерии, ответственной за появление очага ИГМ, как причины раннего нарастания неврологических симптомов, существенно выросла с появлением интервенционных технологий реканализации [87, 128, 129, 130, 131]. A.V.Alexandrov et al. (2002) сообщает о результатах внутривенного введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена у 60 пациентов с ИГМ, вызванном окклюзией СМА, под непрерывным ТКД-мониторингом церебрального кровотока [132]. Полное восстановление проходимости артерии в результате проведения тромболизиса было достигнуто у 18 (30%) пациентов, частичное — у 29 (48%) и у 13 (22%) пролеченных пациентов СМА осталась закупоренной. Частота реокклюзий СМА составила 34% (16 из 47 чел.). По данным доплерографии, у 25% пациентов, первоначально откликнувшихся на введение тромболитика, реокклюзия развилась до болюсного введения альтеплазы, у 19% — через 30 мин после введения тромболитика, у 19% — к концу инфузии и еще у 37% чел. — между 60 и 120 минутами. Ухудшение клинического состояния ≥ 4 баллов шкалы NIHSS констатировано у 50% пациентов с повторной закупоркой СМА по сравнению с 10% пациентов с успешной реканализацией ($p < 0,0001$).

По данным M. Rubiera et al. (2006), независимыми предикторами повторной окклюзии средней мозговой артерии являются выражен-

ность неврологического дефицита, частичная реканализация СМА после внутривенного введения альтеплазы и сопутствующее атеросклеротическое поражение ипсилатеральной сонной артерии [133]. Использование транскраниальной доплерографии у таких пациентов может диагностировать повторную закупорку церебральной артерии, а также помочь в отборе пациентов, подлежащих так называемой «бридж-терапии» («bridging therapy») — сочетанному применению внутривенного и внутриартериального тромболизиса с механической эмболизацией [129, 130, 131, 132, 133, 134, 135]. В медицинских центрах, не располагающих возможностью мониторинга церебрального кровотока на ультразвуковых аппаратах экстра-класса, в качестве вспомогательных технологий при проведении интервенционных процедур при ИГМ могут быть использованы внутрисосудистое ультразвуковое исследование, электроэнцефалография и церебральная оксиметрия [136].

Новый термин, введенный в неврологическую литературу в течение посленых лет — это «Обратный синдром Робин Гуда» («Reversed Robin Hood syndrome — RRHS») — синдром межполушарного обкрадывания, т.е. ситуация, когда кровоток в пораженном сосудистом бассейне падает за счет перетока крови в сосуды контралатерального полушария [137, 138, 139]. RRHS диагностируют по данным доплеровского мониторинга артерий как снижение линейной скорости кровотока в пораженной СМА по отношению к возросшей скорости кровотока в СМА на противоположной инсульту стороне. Частота данного феномена достигает 7% в последовательной серии пациентов с ИГМ. «Обратный синдром Робин Гуда» рассматривают как одну из причин раннего неврологического ухудшения при инсульте при отсутствии других известных факторов прогрессирования ИГМ [140]. Факторами риска данного синдрома являются молодой возраст, мужской пол, сохраняющаяся окклюзия церебральной артерии и повышенная сонливость пациента [137, 138].

Судорожные приступы

Частота эпилептических приступов в остром периоде инсульта составляет от 2 до 33% [141]. В 5% случаев судороги могут быть причиной прогрессирования ИИ [142].

В исследовании С. Denier et al. (2010), выполненном на когорте из 321 чел. с острым ИИ, частота ранних эпилептических приступов, возникших в течение первых двух недель ОНМК, равнялась 4,3%; при этом корковые инфаркты водораздела, расположенные на границе соседних сосудистых бассейнов, были достоверно связаны с высокой частотой постинсультной эпилепсии, по сравнению с корковыми территориальными ИГМ (23,1% и 5,3% соответственно; $p = 0,007$) [143].

Обычно судорожные пароксизмы, развивающиеся у пациентов с обширными ИГМ корковой локализации, вызывают временное усугубление неврологической симптоматики (так называемые параличи Тодда) [144]. Однако продолжительные генерализованные приступы, а также длительно не купирующиеся парциальные припадки являются причиной стойкого неврологического ухудшения [145, 146, 147]. Так как бессудорожные эпилептические приступы тоже могут вызывать ухудшение состояния пациентов, следует учитывать, что их сложно диагностировать клинически — необходимо проведение электроэнцефалографического обследования [148]. Оснащение палат интенсивной терапии высокотехнологичным оборудованием для постоянного мониторинга электроэнцефалограммы (ЭЭГ) дает возможность своевременно диагностировать ухудшение состояния пациентов, обусловленное нарастающей ишемией головного мозга, а также неотложные состояния и системные нарушения, требующие безотлагательного вмешательства, такие как судорожный синдром, повышение внутричерепного давления, кровотечение, гипоксия, гипотензия, ацидоз и другие [149].

При назначении противосудорожных препаратов необходимо учитывать возможность их фармакокинетического взаимодействия с антитромбоцитарными препаратами. Наиболее доступным с экономической точки зрения является карбамазепин-ретард, он может быть применен у пожилых пациентов, не принимающих антикоагулянты. Низкие дозы габапентина и ламотриджина являются препаратами «первой линии» в случае одновременного назначения антикоагулянтов пациентам с ИГМ [150]. Кроме того, габапентин в дозировке от 900 до 1800 мг/сутки остается единственным препаратом с доказанной эффективностью действия, вызывающим стойкую ремиссию эпилепсии у пациентов после инсульта [151].

Вегетативный дисбаланс

При изучении проблемы прогрессирующего ИИ в последние годы все большее внимание уделяют нарушению вегетативного контроля сердца и сосудов [152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162]. Симпатическая гиперактивность сопровождается выраженной вазоконстрикцией, повышением плазменного уровня ангиотензина-2, уменьшением числа артериол в скелетных мышцах, увеличением артериального давления, гипергликемией [161, 163]. Это, в свою очередь, приводит к развитию и прогрессированию системных нарушений вегетативной регуляции сердца и сосудов, усугублению клинического состояния пациентов с ИГМ [159, 164].

Регистрация 5-минутных записей ЭКГ с анализом variability сердечного ритма (ВСР) у 79 пациентов с атеротромботическим ИГМ позволила определить кардиоинтервалометрические паттерны, патогномоничные для неблагоприятного клинического течения инсульта, который характеризуется выраженным угнетением функциональных резервов вегетативной регуляции ритма сердца [165, 166, 167]. При сравнении данных ВСР пациентов с прогрессирующим и регрессирующим течением ишемического ОНМК получена достоверная разница по ряду временных и спектральных показателей. Прогрессирование симптоматики инсульта проявлялось снижением максимальной длительности кардиоинтервалов ($p = 0,011$ при сравнении с регрессирующим ИГМ), медианы длительности кардиоинтервалов ($p = 0,049$), относительной мощности спектра ВСР в области высоких частот ($p = 0,013$), индекса централизации ($p = 0,013$), симпатовагального баланса ($p = 0,022$) и увеличением частоты сердечных сокращений ($p = 0,048$).

В то же время острый период лакунарного ИИ в правом каротидном бассейне артерий с умеренным нарушением очаговых неврологических функций сопровождается централизацией вегетативного обеспечения сердечного ритма, вызванной повышением активности надсегментарных отделов вегетативной нервной системы, относительной симпатикотонией и угнетением парасимпатической автономной модуляции [163, 169]. При анализе 5-минутной ВСР 59 пациентов с лакунарным ИИ выявлена полушарная асимметрия симпатической и парасимпатической регуляции сердечного ритма, которая может стать

причиной развития фатальных аритмий в восстановительном периоде инсульта. У пациентов с острым лакунарным ИГМ в правом КБА по сравнению с левым КБА ($n=18$) и вертебробазиллярным бассейном (ВББ) выявлено достоверное снижение среднего квадратического отклонения кардиоинтервалов ($SDNN=47,5$ мс; $p = 0,032$), максимальной длительности интервалов RR ($MaxRR=887$ мс; $p = 0,026$), медианы RR ($Med=800$ мс; $p = 0,018$), моды RR ($Mo=795$ мс; $p = 0,016$), повышение частоты сердечных сокращений ($ЧСС=75$ в минуту; $p = 0,018$), что свидетельствует о выраженной симпатикотонии [169, 170].

Выполнено проспективное клинико-кардиоинтервалометрическое исследование 218 пациентов с острым ИИ: 50 чел. с прогрессивным течением ИГМ и 168 — без нарастания неврологического дефицита [124]. Для определения предикторов неблагоприятного развития ишемического инсульта в модель пошагового дискриминантного анализа были включены 43 клинических, демографических, электрокардиографических, лабораторных параметра. В заключительную прогностическую модель, позволяющую правильно классифицировать вариант клинического течения инсульта в 83% случаев, вошли пять независимых предикторов прогрессирования ИГМ: пол, мощность спектра ВСР в области низких частот, максимальное значение длительности кардиоинтервалов, время от дебюта инсульта до госпитализации и характер развития инициальных неврологических симптомов. Получены следующие значения дискриминантной функции: Лямбда Уилкса = 0,575, каноническая корреляция = 0,652, хи-квадрат преобразование = 51,127 ($N=218$), $p < 0,001$, которые говорят о хорошей дискриминации и корректности предложенной классификации. Разработан способ прогнозирования прогрессирующего клинического течения некардиогенного ИГМ, который позволяет правильно классифицировать вариант клинического течения инсульта в 83% случаев [16, 171].

С помощью логистической регрессии данных кардиоинтервалометрического обследования 71 пациента с острым инсультом (24 чел. с прогрессирующим ИГМ и 47 — с регрессирующим) разработан способ прогнозирования прогрессирующего течения ИГМ при перманентной форме фибрилляции предсердий, определены параметры ВСР, являющиеся независимыми предикторами прогрессирующего клинического течения кардиоэмболического ИГМ. В конечную логит-модель вошли: индекс напряжения Баевского (SI), коэффициент симпатовагального

баланса (LF/HF) и вариационный размах кардиоинтервалов. Специфичность модели составляет 87,2% {95% ДИ: 73,6-94,7%}, чувствительность — 45,8% {95% ДИ: 26,2-66,8%}, точность (безошибочность) прогноза — 73,2% {95% ДИ: 61,2-82,7%} [16], что легло в основу разработанного способа прогнозирования клинического течения острого инфаркта головного мозга у пациентов с ФП [171].

С помощью пошагового дискриминантного анализа разработан **способ прогнозирования клинического исхода острого некардиоэмболического инфаркта мозга**. Выделены **6 независимых предикторов** неблагоприятного исхода острого ИИ, определенного как выраженная инвалидизация ≥ 6 баллов шкалы NIHSS или летальный исход: выраженность неврологической симптоматики на момент госпитализации по шкале NIHSS, модифицированная приближительная энтропия (mApEn), минимальная длительность кардиоинтервалов (Min RR), злоупотребление алкоголем, транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе, патология периферических артерий. Получены следующие значения дискриминантной функции: Лямбда Уилкса = 0,504, каноническая корреляция = 0,705, хи-квадрат преобразование = 74,771 (N=204), $p < 0,0001$. В целом данная модель позволяет правильно классифицировать неблагоприятный или благоприятный вариант клинического исхода инсульта в 84,3% случаев [172]. Результаты исследования позволили объективизировать значение параметров вегетативной регуляции сердечного ритма и клинических данных в прогнозе клинического течения острого некардиоэмболического ИГМ.

Ухудшение состояния пациентов позже 72 ч от начала инсульта чаще обусловлено системными причинами, такими как воспалительные заболевания, электролитные нарушения, осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, пролежни и т.д. Проанализировав опыт лечения 11 757 пациентов с ИГМ, госпитализированных с 2003 по 2008 гг. в отделения Stroke Unit, датские исследователи сообщили, что, несмотря на раннее проведение нейровизуализации, своевременное назначение антиагрегантных или антикоагулянтных препаратов, наблюдение терапевта, специалиста по питанию и реабилитолога, 25,3% пациентов в остром периоде инсульта имели как минимум одно осложнение, обусловленное соматическим заболеванием. Наиболее часто встречалась урологическая инфекция — 15,5%, реже — пневмония — 8,8%, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта —

7,0% [173]. По данным X. Tong et al. (2010), частота таких осложнений, как острый инфаркт миокарда, пневмония, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфекции мочевыводящих путей составила 1,6%, 2,9%, 0,8%, 0,3% и 10,1% соответственно [174]. Поэтому оптимальными путями профилактики осложнений в остром периоде ИИ являются индивидуализация ухода и ранняя мобилизация пациентов [175].

Ведение пациентов с прогрессирующим ишемическим инсультом

С учетом высокой частоты прогрессирования неврологической симптоматики в остром периоде ИИ оптимальным решением является госпитализация всех пациентов с ИИ в специализированное инсультное отделение (для зарубежных клиник — отделение Stroke Unit) с обученным медицинским персоналом, оснащенное соответствующим медицинским оборудованием [116, 176]. Регулярные осмотры врачами-специалистами позволяют своевременно выявить пациентов с факторами риска прогрессирования ИГМ, имеющих явные признаки нарастания очаговой и/или общемозговой симптоматики, для перевода в палату реанимации и интенсивной терапии. Так как на практике усугубление неврологического дефицита обусловлено комплексом причин, положительный эффект лечения может быть достигнут лишь с применением комплексной терапии [177, 178].

Базисная терапия инсульта, которую проводят у всех пациентов независимо от типа ОНМК, включает меры, обеспечивающие контроль температуры тела, достаточное поступление кислорода, профилактику обезвоживания, интеркуррентных инфекций, пролежней и тромбозов, регуляцию функций мочевого пузыря и кишечника [179].

Конкретные мероприятия по предупреждению и лечению прогрессирующего течения ИГМ зависят от основного патогенетического механизма, вызвавшего ухудшение, для своевременного распознавания которого необходима повторная оценка неврологического статуса с использованием специализированных балльных шкал инсульта, таких, как NIHSS, возможность неотложного проведения диагностических методов исследования: КТ и МРТ головного мозга с функцией визуализации сосудистого русла, дуплексного сканирования брахиоцефаль-

ных артерий и ТКД, внутриаартериальной ДСА, ЭЭГ, ЭКГ, эхокардиографии, церебральной оксиметрии [69, 80, 179, 180].

Окклюзия крупной внутримозговой артерии является самой частой причиной ухудшения состояния пациентов с острым ИГМ [112, 181, 182]. Несмотря на отсутствие прямых доказательств, в современной ангионеврологической литературе высказывается мнение о потенциальной эффективности бридж-терапии — сочетания нескольких видов интервенционных вмешательств, таких как внутривенный и внутриаартериальный тромболизис, механическое удаление внутриаартериального тромба, ангиопластика со стентированием для предупреждения окклюзии и реокклюзии заинтересованной артерии, вызывающей нарастание неврологического дефицита [119, 120, 183, 184]. В последовательной серии 74 пациентов, получавших внутривенный тромболизис, частота неврологического ухудшения достигла 38% среди лиц с закупоркой крупной мозговой артерии и лишь 3% — среди пациентов без окклюзии [75]. Возможность сочетанного использования мультимодальных нейровизуализационных технологий для изображения пенумбры и сосудистого русла мозга повышает эффективность отбора пациентов, имеющих показания для успешного проведения интервенционной реканализации [85, 86, 84, 112, 113, 185].

Вызывают интерес результаты пилотного исследования когорты 58 пациентов с однократным инсультом в бассейне левой СМА, получавших внутривенный или внутриаартериальный тромболизис [185]. В центре внимания исследователей были предикторы восстановления речи в первые 9 ч от развития ИГМ. Всем обследованным были выполнены перфузионная КТ и КТА. Регрессионная модель восстановления неврологического дефицита, имеющая точность 91%, включала адекватное кровоснабжение серого вещества угловой извилины (39 поле Бродмана) и нижней трети островковой извилины, окклюзию интракраниального отдела ВСА или сегментов М1, М2 средней мозговой артерии на первоначальной КТА, оценку афазии при поступлении в стационар по шкале NIHSS.

Альтернативный подход к лечению пациентов с отеком мозга, вызванным острым ИГМ, состоит в улучшении коллатерального кровоснабжения [19]. Если ведущим механизмом нарастания зоны инфаркта мозга является снижение церебральной перфузии вследствие падения системного АД, терапевтические мероприятия должны быть направле-

ны на подъем АД путем дополнительного назначения жидких растворов и прессорных медикаментов [186, 187].

Индуцированная артериальная гипертензия, применяемая при лечении отсроченной ишемии мозга у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием в составе «гипертензивной-гемодилузионной-гиперобъемной терапии» (triple H therapie), не получила своего обоснования в крупных рандомизированных клинических исследованиях [189]. В проведенных небольших исследованиях по испытанию индуцированной АГ при ИГМ пациентам вводили фенилэфрин, в некоторых случаях — в сочетании с гиперволемией [190, 191]. Основной целью проведенных исследований было увеличение притока крови в зону ишемизированной нервной ткани — в зону пенумбры. В экспериментальной работе Н.К. Shin et al. (2008) продемонстрировано, что «мягкая» АГ, вызванная фенилэфрином, усиливает коллатеральный кровоток и оксигенацию нервной ткани, улучшая тем самым метаболизм как в ядре церебрального инфаркта, так и в зоне ишемической полутени у мышей [192]. Авторы предлагают использовать «мягкий» подъем АД у пациентов с окклюзией крупной церебральной артерии до проведения внутриартериального тромболизиса во время «бридж-терапии».

Однако основные вопросы по поводу безопасности и потенциальной пользы индуцированной АГ в острейшем периоде ИИ еще не решены [190, 193, 194]. Так, противоположную точку зрения на высокие цифры АД в дебюте инсульта отразило двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Е.С. Wilson et al. (2010), посвященное экономической оценке эффективности антигипертензивной терапии по сравнению с плацебо у 171 пациента [195]. Конечными точками исследования были выживаемость и степень функционального восстановления, оцененная как МШР < 4 баллов через 2 недели и через 3 месяца после ишемического или геморрагического ОНМК. После рандомизации пациенты получали 5 мг лизиноприла сублингвально (либо по назогастральному зонду при нарушении глотания) и лабеталол 50 мг внутрь или внутривенно. Целевое САД равнялось 145-155 мм рт. ст., допускалось снижение повышенного САД более чем на 15 мм рт. ст. по сравнению с исходным. Согласно выводам этого пилотного исследования, антигипертензивная терапия при наличии показаний может быть назначена пациентам в первые 36 ч

ИИ, так как стоимость лечения пациентов, получавших лизиноприл или лабетолол, оказалась ниже, а клинический исход ИГМ у них — лучше по сравнению с группой, получавшей плацебо.

Межгрупповой анализ результатов исследования 1360 пациентов, получавших в первые 72 ч ИГМ терапию телмисартаном (антагонистом ангиотензиновых рецепторов) в дозе 80 мг/сутки, в исследовании PRoFESS показал, что мягкое снижение АД не сопровождалось статистически значимым возрастанием частоты повторного инсульта, тяжелой инвалидизации или летального исхода [196].

Исследование СННIPS, объединившее 5 неврологических клиник Великобритании, включало пациентов с острым ИГМ, пролеченных телмисартаном или лабетололом в первые 36 ч от дебюта ОНМК. Снижение систолического АД в первые 36 ч инсульта до целевого уровня < 160 мм рт. ст. не вызывало прогрессирования неврологического дефицита в остром периоде инсульта [197].

Новый подход к восстановлению мозгового кровообращения в зоне инфаркта предложен в статье немецких авторов, отражающей результаты лечения 35 пациентов с прогрессирующим ИГМ (увеличение оценки по NIHSS ≥ 2 баллов в течение первых 96 ч) путем внутривенного введения 80 мг тирофибана — непептидного антагониста P₂/P₃ гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов [198]. Межгрупповой анализ выявил значительные различия действия тирофибана в зависимости от патогенетического подтипа ИИ. У пациентов с микроангиопатией зарегистрировано восстановление неврологических функций на 3,4 балла NIHSS, в то время как у пациентов с макроангиопатией — лишь на 0,8 ($p = 0,048$).

Наиболее распространенным препаратом для лечения ИИ является ацетилсалициловая (АСК) кислота — антиагрегант, ингибирующий в течение 1 часа после его приема фермент циклооксигеназу, снижая тем самым продукцию тромбоксана А₂ — стимулятора агрегации тромбоцитов [14, 199, 200, 201, 202, 203]. Это препятствует образованию тромбов, редуцируя тем самым риск ишемического ОНМК [204]. В настоящее время ацетилсалициловая кислота (в составе препаратов аспирина, кардиомагнил, аспикард, терапин и др.) рекомендована для профилактики повторного ишемического инсульта в первые 48 ч после некардиоэмболического ИГМ (т.е. атеротромботического и лакунарного) в дозе 1 мг/кг веса в сутки [15, 205, 206, 207]. У пациентов с непе-

реносимостью АСК, аспиринорезистентностью, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, наличием сопутствующего сахарного диабета, атеросклероза периферических артерий вместо аспирина целесообразен прием клопидогрела (в составе препаратов клопидогрел, атерокард, зилт, плавикс и др.) в дозе 75 мг в сутки или 25 мг аспирина в сочетании с 200 мг дипиридамола медленного высвобождения 2 раза в сутки [208, 209]. По данным экспертов США, стоимость монотерапии аспирином составляет 12 долларов в месяц, клопидогрелем — 166 долларов, аггреноксом (ацетилсалициловая кислота + дипиридамол) — 180 долларов [206].

В исследованиях З.А. Суслиной с соавт. [200] показано, что клопидогрел у пациентов с сосудистыми ишемическими заболеваниями мозга наряду с антиагрегантной и эндотелийпротекторной активностью обладает выраженными гиполипидемическими свойствами. В исследовании CAPRIE при наблюдении за когортой пациентов с ИГМ, принимающих антитромбоцитарные препараты ($n = 19\,185$ чел.), достижение кумулятивной конечной точки исследования, включающей инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистую смерть, на фоне АСК было на 8,7% выше, чем на фоне клопидогрела ($p = 0,043$). Причем клопидогрел на 26% эффективнее снижал частоту повторных ишемических событий по сравнению с АСК [73].

Рандомизированное контролируемое исследование FASTER осуществлено с целью разработки ранней (первые 24 ч) и агрессивной терапии малого инфаркта мозга и ТИА аспирином в сочетании/или без клопидогрелем или симвастатитом [210]. В течение первых 90 суток наблюдения повторный ИИ перенесли 7,1% пациентов, принимающих клопидогрел + аспирин и 10,8% чел. из группы аспирина ($OR = 0,7$ {95% ДИ: 0,3-1,2}). В то же время частота повторного ИГМ у пациентов, принимающих симвастатин с аспирином, была выше, чем в группе, принимающих один аспирин: 10,6% и 7,3% соответственно ($OR = 1,3$ {95% ДИ: 0,7-2,4}, т.е. отмечено увеличение абсолютного риска повторного инсульта на 3,3% {95% ДИ: 2,3 до 8,9}). Анализ побочных эффектов препаратов, подразумевающий внутричерепное кровоизлияние для клопидогрела и миозит — для симвастатина, не выявил значимых различий безопасности терапии между группами пациентов.

Авторы рандомизированного китайского исследования CLAIR показали, что у пациентов с острым ИГМ или ТИА, вызванными симп-

томатическим стенозом брахиоцефальных или внутримозговых артерий, сочетание клопидогрела (75 мг) с аспирином (75-160 мг) вызывает достоверное уменьшение количества микроэмболических сигналов, регистрируемых методом транскраниальной доплерографии, по сравнению с пациентами, получающими монотерапию аспирином (снижение ОР на 42,4% {95% ДИ: 4,6-65,2} [211]. Высказано предположение о целесообразности добавления клопидогрела к антитромботической терапии аспирином у пациентов с высоким риском повтора ишемического инсульта. Однако в крупном рандомизированном мультицентровом исследовании CHARISMA эта точка зрения не подтвердилась. Было проведено испытание двойной комбинированной антиагрегантной терапии АСК и клопидогрелем у пациентов с сосудистыми факторами риска и показано, что данная терапия не имеет преимуществ с точки зрения клинического развития инсульта, увеличивая одновременно частоту внутримозговых кровоизлияний [212].

Раннее использование антиагрегантных препаратов после ТИА и инсульта с обратимым неврологическим дефицитом, как продемонстрировано в триале EXPRESS [213], связано с 80%-ным снижением риска повторного ИГМ в первые 3 месяца после ОНМК. Антиагреганты применяют для снижения выраженности микроэмболии с поверхности атеросклеротических бляшек, которые являются потенциальными источниками повторного ишемического цереброваскулярного эпизода [214, 215, 216, 217]. По результатам мультицентрового испытания ESPRIT, комбинация аспирина (30-325 мг в сутки) с дипиридамолом замедленного высвобождения (200 мг два раза в сутки) более эффективна для профилактики повторного ИГМ, чем монотерапия аспирином [218]. Недостаточный, с клинической точки зрения, антиагрегантный эффект АСК в профилактике раннего неврологического ухудшения, обусловленного повторным ИИ, может быть объяснен широкой вариабельностью индивидуальной чувствительности пациентов к аспирину и существующей разницей антитромботического эффекта, вызываемого различными дозами и лекарственными формами АСК [203, 219, 220, 221, 222]. Назначение клопидогрела в первые 6 суток ишемического инсульта не рекомендовано производителями препарата, в связи с чем данный препарат не используют для предупреждения прогрессирующего течения ИГМ. Реальную помощь в подборе наиболее эффективного антиагрегантного препарата у пациентов с фактора-

ми риска инсульта оказывает мониторинг параметров оптической и импедансной агрегатометрии тромбоцитов на фоне назначения антитромботической терапии [201, 202, 203, 204, 225, 226, 227, 228].

Для снижения риска повторной церебральной эмболии при ИГМ применяют антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином (НФГ). В исследовании IST сравнили результаты подкожного введения двух доз НФГ (5000 ЕД в сутки и 12500 ЕД два раза в сутки) в сочетании/ без сочетания с аспирином (300 мг в сутки) в первые 48 ч заболевания [209, 229]. Ни одна из доз НФГ не продемонстрировала преимуществ при оценке отдаленных исходов лечения через 6 мес. В актуальных рекомендациях по ишемическому инсульту Американской ассоциации сердца совместно с Американской ассоциацией инсульта указано: «Раннее назначение антикоагулянтов не уменьшает риск раннего неврологического ухудшения» [62, 230]. Данных о проведенных рандомизированных международных испытаниях пока недостаточно для окончательного вывода о пользе назначения в остром периоде ИГМ нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (таких как фраксин, клексан или фраксипарин), а также гепариноидов у пациентов с внутрисердечными или внутриартериальными тромбами, признанных факторами высокого риска повторения ИИ. Альтернативой раннему (в первые 3 ч) назначению гепарина в настоящее время признан внутривенный тромболитис, эффективность которого в настоящее время доказана [231, 232]. Кроме того, раннее назначение антикоагулянтов не показано пациентам с обширным ИГМ ввиду опасности геморрагической трансформации очага инфаркта мозга [233, 234]. С этой же целью не назначают прямые антикоагулянты и антиагреганты в течение 24 ч после внутривенного введения альтеплазы. Имобилизованным пациентам с ИГМ показано введение антикоагулянтов в невысоких дозировках для профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболических осложнений [62].

Отек мозга при ишемическом ОНМК, как уже упоминалось выше, имеет цитотоксическую природу и нечувствителен к введению кортикостероидных гормонов. При ухудшении состояния на 3-4 сутки, вызванном повышением внутричерепного давления при отеке мозга, может быть назначен короткий курс гипервентиляционной терапии и осмотических диуретиков. При наличии нейрохирургического отделения рассматривают вопрос о проведении операции декомпрессионной

гемикраниэктомии, которое в ряде специализированных зарубежных клиник является рутинной процедурой у пациентов моложе 60 лет [106, 107, 235, 236]. Рандомизированное контролируемое испытание HAMLET, включавшее 95 чел., рассматривало возможности проведения срочной гемикраниэктомии в первые 48 ч у пациентов со злокачественным ИГМ в бассейне СМА, смертность при котором в обычных условиях составляет 80% [237]. Проведение раннего нейрохирургического вмешательства при отеке мозга повышало выживаемость пациентов с ИГМ и вероятность благоприятного функционального исхода инсульта (МШР ≤ 4 балла) [238, 239]. Увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера вокруг зоны ишемического повреждения мозга по данным перфузионной КТ является маркером риска злокачественного течения ИИ при окклюзии СМА. Н. Bektas et al. (2010) считают данный способ нейровизуализации полезным инструментом для прогнозирования отека мозга и оценки потребности в нейрохирургическом вмешательстве [240].

Таким образом, наиболее важные положения, касающиеся прогрессирования острого ИИ, состоят в следующем:

Прогрессирование неврологического дефицита в остром периоде ИГМ является распространенным осложнением инсульта и ассоциировано с повышением летальности и ухудшением клинического исхода заболевания.

Основные патогенетические механизмы прогрессивности ИГМ включают недостаточность коллатерального кровообращения, увеличение внутриартериального тромба в зоне инфаркта, повторный инфаркт мозга, отек мозга с повышением внутричерепного давления, судорожные припадки, нарушение вегетативной регуляции сердечного ритма и геморрагическую трансформацию зоны инфаркта.

Клиническими предикторами нарастания неврологической симптоматики у пациентов с ИИ считают тяжесть инициального неврологического дефицита, закупорку крупной мозговой артерии, артериальную гипотензию, ФП и сахарный диабет.

Нейровизуализационными критериями прогрессирования ИГМ являются снижение плотности мозга более 33% бассейна СМА, гиперденность средней мозговой артерии и отек мозга на КТ, выполненной в первые 24 ч от начала симптомов инсульта.

Мультимодальные технологии сканирования мозга дают возможность прогнозировать ухудшение клинического состояния, вызванное инфарктом мозга, и мониторировать состояние пациентов в остром периоде ИГМ.

При прогрессирующем течении ИИ возможно быстрое ухудшение клинического состояния пациентов, в связи с чем успеха можно ожидать лишь от срочных и интенсивных методов диагностики, стратификации риска и лечения.

1.10. Антитромботическая, гипотензивная, противоаритмическая медикаментозная терапия при прогрессирующем инфаркте мозга

Ниже приведены рекомендации по применению антитромботических, гипотензивных, противоаритмических лекарственных препаратов при прогрессирующем инфаркте мозга [16].

Пациентам с острым ИГМ проводят диагностические и лечебные процедуры в соответствии с протоколами оказания лечебно-диагностической помощи на стационарном этапе. При выявлении клинических и параклинических предикторов прогрессирования ИГМ пациентов переводят в палату интенсивной терапии для стабилизации гемодинамики, ЧСС.

Уточняют причины прогрессирования ИГМ, такие как:

- увеличение размеров ИГМ, геморрагическая трансформация инфаркта, отек мозга - КТ, МРТ;
- гипергликемия, сгущение крови, гипоксемия - лабораторное обследование;
- падение перфузионного давления крови – регистрация АД, ЧСС, ЭКГ, ВСР;
- инфекция дыхательных путей, почек - консультация терапевта, рентгенография легких и др.

Так как около половины пациентов с ИГМ имеют нарушения глотания различной степени выраженности, для профилактики обезвоживания необходимо обеспечить введение 0,9% раствора хлорида натрия в необходимых объемах.

Некардиоэмболический прогрессирующий ИГМ

Антитромботическая терапия

1. Прямые антикоагулянты (гепарин или низкомолекулярные гепарины) под контролем АЧТВ и количества тромбоцитов у пациентов:
 - гепарин в первые сутки -5-10 тыс ЕД в/в болюсно, затем инфузионно 5-10 тыс. ЕД со скоростью 12-15 ЕД (до 1000 ЕД)/(кг час) под контролем АЧТВ или по 5 тыс ЕД 4 раза/сут п/кожно в околопупочную клетчатку под контролем АЧТВ в течение 5-8 сут с постепенным снижением дозы и последующим переводом на непрямые антикоагулянты или антиагреганты;
 - низкомолекулярные гепарины (надропарин кальция, далтепарин натрия, эноксапарин натрия) п/к по схеме 2 р/сут 5-7 сут.

При наличии противопоказаний к применению гепарина и низкомолекулярных гепаринов назначают ацетилсалициловую кислоту — в первые сутки 500-325 мг, затем в дозе 1 мг/кг/сут. (50-150 мг/сут).

1. При снижении САД < 120 мм рт. ст., ДАД < 60 мм рт. ст. показаны:
 - гемодилюция коллоидными и кристаллоидными растворами: гидроксиэтилкрахмал 6%, 10% р-р 250-500 мл/сут, 10% р-р декстрана/ натрия хлорида 250-500 мл/сут.;
 - при отсутствии эффекта — адреномиметики: допамин 2,5-10 мг/кг/мин внутривенно инфузионно.
2. При суправентрикулярной и/или желудочковой экстрасистолии, синусовой тахикардии, выраженной симпатикотонии по данным 5-минутной регистрации ВСП показаны бета-блокаторы:
 - метопролол (таблетки пролонгированного действия) 12,5-25,0 мг внутрь 2 раза в сутки;
 - бисопролол 2,25-5,0 мг внутрь;
 - карведилол 3,125 мг внутрь;
 - атенолол 12,5-25,0 мг 2 раза в сутки;
 - небиволол 2,5-5-10,0 мг внутрь.

Кардиоэмболический прогрессирующий ИГМ при фибрилляции предсердий:

Антитромботическая терапия

1. Прямые антикоагулянты (гепарин или низкомолекулярные гепарины) под контролем АЧТВ и количества тромбоцитов у пациентов:

- гепарин в первые сутки -5-10 тыс ЕД в/в болюсно, затем инфузионно 5-10 тыс. ЕД со скоростью 12-15 ЕД (до 1000 ЕД)/(кг час) под контролем АЧТВ или по 5 тыс ЕД 4 раза/сут п/кожно в окологривочную клетчатку под контролем АЧТВ в течение 5-8 сут с постепенным снижением дозы и последующим переводом на непрямые антикоагулянты;
- низкомолекулярные гепарины (надропарин кальция, далтепарин натрия, эноксапарин натрия) п/к по схеме 2 р/сут 5-7 сут.

Антикоагулянты непрямого действия (целевой уровень МНО 2-3):

- варфарин 2,5 — 5 мг внутрь в 17-00 ч.;
- фениндион 30-60 мг/сут в 2-3 приема внутрь.

При наличии противопоказаний к применению прямых и непрямых антикоагулянтов назначают ацетилсалициловую кислоту — в первые сутки 500-325 мг, затем в дозе 1 мг/кг/сут. (50-150 мг/сут).

2. При снижении САД < 120 мм рт. ст., ДАД < 60 мм рт. ст. показана гемодилюция коллоидными и кристаллоидными растворами: гидроксизилкрахмал 6%, 10% р-р 250-500 мл/сут, 10% р-р декстрана/натрия хлорида 250-500 мл/сут.

При отсутствии эффекта — адrenomиметики: допамин 2,5-10 мкг/кг/мин внутривенно инфузионно.

При синусовом ритме у пациентов с пароксизмами фибрилляции предсердий в анамнезе и суправентрикулярной экстрасистолии, синусовой тахикардией, выраженной симпатикотонии по данным 5-минутной регистрации ВСП показаны бета-блокаторы:

- метопролол (таблетки пролонгированного действия) 12,5-25,0 мг внутрь 2 раза в сутки;
 - бисопролол 2,25-5,0 мг внутрь;
 - карведилол 6,25-12,5- 25,0 мг 2 раза в сутки внутрь;
 - атенолол 12,5-25,0 мг 2 раза в сутки внутрь;
 - небиволол 2,5-5-10,0 мг внутрь;
- или антагонисты кальция:
- верапамил, 120 -480мг/сут. внутрь;
 - 120-480мг/сут внутрь.

4. При желудочковой экстрасистолии, а также для поддержания синусового ритма при пароксизмах фибрилляции предсердий в анамнезе:

- амиодарон 200 мг внутрь 3 раза в сутки.

5. При фибрилляции предсердий с целью урежения желудочкового ритма до 60-80 уд./мин. назначают бета-блокаторы (см. выше).

При недостаточном урежающем эффекте или при исходной частоте желудочкового ритма > 120 уд. мин.:

- бета-блокаторы + дигоксин 0,125-0,25 мг внутрь 2 раза в сутки под контролем ЭКГ.

При наличии противопоказаний к бета-блокаторам назначают антагонисты кальция:

- верапамил 40-80 мг внутрь 3-4 раза в сутки;
- дилтиазем 60-180 мг внутрь 1-2 раза в сутки.

При недостаточном урежающем эффекте этой комбинации переходят на комбинацию: амиодарон 200 мг 3 раза в сутки + дигоксин 0,125-0,25 мг внутрь 2 раза в сутки под контролем ЭКГ.

6. При хронической сердечной недостаточности и желудочковых аритмиях:

- амиодарон 200 мг внутрь 3 раза в сутки;
- диуретики:
- гидрохлортиазид 25 мг внутрь утром натощак — при N2a стадии ХСН с признаками застоя;
- гидрохлортиазид + антагонисты альдостерона в низких дозах: спиронолактон 150 мг внутрь 1-2 раза в сутки в первой половине дня.

Брадиаритмии, такие как синдром слабости синусового узла, атрио-вентрикулярные блокады 2 степени, брадисистолическая форма постоянной и пароксизмальной ФП требуют проведения холтеровского мониторинга ЭКГ с последующей консультацией кардиолога для решения вопроса о временной электрокардиостимуляции. При постоянном характере брадиаритмий необходимо принимать решение о постановке постоянного эндокардиального кардиостимулятора.

Нейропротекторную, гипотензивную, антибактериальную, симптоматическую терапию проводят по общим принципам ведения пациентов с инфарктом мозга.

Следует учитывать, что состояние мозгового кровообращения находится в непосредственной зависимости не только от выраженно-

сти макро- и микроангиопатических изменений церебральных артерий, но и от уровня системного артериального давления, насосной функции сердца, сердечного ритма, величины периферического сосудистого сопротивления, а также от состояния симпато-парасимпатического баланса вегетативной нервной системы. Параметры вегетативной регуляции сердечного ритма наряду с клиническими характеристиками служат паттернами ухудшения состояния в остром периоде ишемического инсульта. Знания врача о факторах риска ухудшения клинического состояния позволяют в первые сутки госпитализации в инсультное отделение выделить группу риска среди пациентов с инфарктом головного мозга для проведения адекватных лечебных и диагностических мероприятий.

В заключение следует отметить, что прогрессирующее клиническое течение ишемического инсульта, связанное с нарастанием очагового неврологического дефицита и снижением уровня сознания, развивается в остром периоде ИГМ у 16-43% пациентов, повышая вероятность тяжелой инвалидизации и летального исхода. Прогрессирование инсульта может быть следствием недостаточности коллатерального кровоснабжения, геморрагической трансформации очага инфаркта, увеличения внутриартериального тромба, повторного инсульта с вовлечением пораженного или нового сосудистого бассейна, отека мозга с повышением внутричерепного давления, нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма, судорожных припадков. Учет ведущих патогенетических механизмов прогрессивного течения инфаркта мозга позволяет стратифицировать пациентов в группы риска для интенсивного наблюдения и лечения.

Литература

1. Feigin, V.L. Stroke prevention in the developing world / V.L. Feigin, R. Krishnamurthi // *Stroke*. — 2011. — Vol. 42 (12). — P. 3655-3658.
2. AHA Statistical Update: Heart Disease and Stroke Statistics — 2013 Update. A Report From the American Heart Association / S. Alan [et al.] // *Circulation*. — 2013. — Vol. 127. — P. 6-245.
3. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review / V.L. Feigin [et al.] // *Lancet Neurol*. — 2009. — Vol. 8. — P. 355–369.

4. Global and regional burden of disease and risk factors: systematic analysis of population health data / A.D. Lopez [et al.] // *Lancet*. — 2006. — Vol. 367. — P. 1747–1757.
5. Strong, K. Preventing stroke: saving lives around the world / K. Strong, C. Mathers, R. Bonita // *Lancet Neurol*. — 2007. — Vol. 6. — P. 182–187.
6. Ezzati, M. Comparative quantification of mortality and burden of disease attributable to selected risk factors / M. Ezzati, S.V. Hoorn, D.A. Lopez // *Global Burden of Disease and Risk Factors*. — New York: Oxford University Press, 2006. — P. 241–268.
7. Кулеш, С.Д. Мозговой инсульт: комплексный анализ региональных эпидемиологических данных и современные подходы к снижению заболеваемости, инвалидности и смертности: монография / С.Д. Кулеш. — Гродно: ГрГМУ, 2012. — 204 с.
8. Смертность в Республике Беларусь за 2010–2011 гг. http://med.by/content/stat/stat2012/2011_2.pdf. Date of access: 20.04.2013.
9. Смычек, В.Б. Анализ показателей инвалидности вследствие мозгового инсульта в Республике Беларусь / В.Б. Смычек, А.В. Копыток, Н.И. Васильченко // *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. — 2011. — № 4 (12). — С. 112–119.
10. Особенности вегетативного статуса пациентов с инфарктом головного мозга в сравнении с состояниями-предикторами / В.Б. Смычек [и др.] // *Міжнародний неврологічний журнал*. — 2012. — № 4. — С. 76–81.
11. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 288 с.
12. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association / E.C. Jauch [et al.] // *Stroke*. — 2013. — Vol. 44 (3). — P. 870–947.
13. Недзьведь, Г.К. Дифференцированная гипотензивная терапия при ишемическом инсульте: инструкция по применению / Г.К. Недзьведь, С.А. Лихачев, И.А. Гончар // Мн.: ДокторДизайн, 2006. — 24 с.
14. Диагностика и лечение ишемического инсульта, обусловленного стенозом экстракраниальных артерий и артериальной гипертензией: инструкция по применению (рег. 124-1207, утв. 06.06.2008) / И.А. Гончар, Г.К. Недзьведь, С.Я. Свиридович, Э.В. Крупень // *Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб. инструктив.-метод. док. (офиц. изд.)*. — Минск: ГУ РНМБ, 2008. — Вып. 9, Т.2. — Гематология и трансфузиология. Лабораторное дело. Неврология. Нейрохирургия. — С. 142–153.
15. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.09.2011 г. № 878 «Об утверждении инструкции по профилактике инфаркта мозга и транзиторных ишемических атак». — 22 с.
16. Применение клинических и кардиоинтервалометрических предикторов для предупреждения прогрессирования инфаркта мозга / Гончар И.А. [и др.] // *Инструкция по применению*. — №150-1110 от 17.02.2011 г. — Минск: ООО «Компания «РОСНА»», 2011. — 16 с. <http://www.med.by/methods/inst.php?inst=82/> Дата доступа: 19.04.2013.

17. Stroke-in-evolution: infarct-inherent mechanisms versus systemic causes / V. G. Karepov [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* — 2006. — Vol. 21. — P. 42-46.
18. Alawneh, J. A. Hemodynamic Factors and Perfusion Abnormalities in Early Neurological Deterioration / J. A. Alawneh, R. R. Moustafa, J.C. Baron // *Stroke.* — 2009. — Vol. 40. — P. 443-450.
19. Thanvi, B. Early neurological deterioration in acute ischaemic stroke: predictors, mechanisms and management / B. Thanvi, S. Treadwell, T. Robinson // *Postgrad. Med. J.* — 2008. — Vol. 84. — P. 412-417.
20. Millikan, C. H. Studies in cerebrovascular disease, I: the syndrome of intermittent insufficiency of the basilar arterial system / C. H. Millikan, R. G. Siekert // *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.* — 1955. — Vol. 30. — P. 61-68.
21. Millikan, C. H. Studies in cerebrovascular disease, III: the use of anticoagulant drugs in the treatment of insufficiency or thrombosis within the basilar arterial system / C. H. Millikan, R. G. Siekert, R. M. Shick // *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.* — 1955. — Vol. 30. — P. 116-126.
22. Гончар, И. А. Методические подходы к исследованию проблемы прогрессирующего течения ишемического инсульта / И. А. Гончар // *Неврология и нейрохирургия в Беларуси.* — 2011. — №1 (09). — С. 152-158.
23. Гончар, И. А. Паттерны прогрессирующего клинического течения некардиоэмболического ишемического инсульта / И. А. Гончар // *Медицинская панорама.* — 2010. — №8. — С. 55-60.
24. Гончар, И. А. Построение прогностической модели прогрессирования некардиоэмболического инфаркта головного мозга с помощью дискриминантного анализа / И. А. Гончар // *Медицинские новости.* — 2011. — №1. — С. 69-76.
25. Гончар, И. А. Состояние variability сердечного ритма у больных с прогрессирующим атеротромботическим инфарктом мозга / И.А. Гончар // *Дальневосточный медицинский журнал.* — 2011. — № 2. — С. 12-15.
26. Deterioration following spontaneous improvement: sonographic findings in patients with acutely resolving symptoms of cerebral ischemia / A. V. Alexandrov [et al.] // *Stroke.* — 2000. — Vol. 31. — P. 915-919.
27. Predictors of early neurological deterioration after ischaemic stroke: a case-control study // M. Barber [et al.] // *Gerontology.* — 2004. — Vol. 50. — P. 102-109.
28. Neurological deterioration in acute ischemic stroke: potential predictors and associated factors in the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) I / A. Davalos [et al.] // *Stroke.* — 1999. — Vol. 30. — P. 2631-2636.
29. Davalos, A. Potential mechanisms of worsening / A. Davalos, J. Castillo // *Cerebrovasc. Dis.* — 1997. — Vol. 7, № 5. — P. 19-24.
30. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke / N. Vila [et al.] // *Stroke.* — 2000. — Vol. 31, № 10. — P. 2325-2329.
31. Birschel, P. Progressing stroke: towards an internationally agreed definition / P. Birschel, J. Ellul, D. Barer // *Cerebrovasc. Dis.* — 2004. — Vol 17. — P. 242-252.
32. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequen-

- tial comparison / P. M. Rothwell [et al.] // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P. 1432–1442.
33. Yamamoto, H. Different predictors of neurological worsening in different causes of stroke / H. Yamamoto, J. Bogousslavsky, G. van Melle // *Arch. Neurol.* — 1998. — Vol. 55. — P. 481–486.
34. Deteriorating ischemic stroke in 4 clinical categories classified by the Oxfordshire Community Stroke Project / H. Tei [et al.] // *Stroke*. — 2000. — Vol. 31. — P. 2049–2054.
35. Kwan, J. Early neurological deterioration in acute stroke: clinical characteristics and impact on outcome / J. Kwan, P. Hand // *QJM*. — 2006. — Vol. 99. — P. 625–633.
36. Гончар, И. А. Современные системы оценки степени тяжести больных с инфарктом мозга / И. А. Гончар // *Медицинский журнал*. — 2005. — № 3. — С. 124–126.
37. Гончар, И. А. Шкальная оценка клинического состояния больных в остром периоде инсульта / И. А. Гончар // *Медицинские новости*. — 2006. — №1. — С. 47–50.
38. Гончар, И. А. Методические подходы к исследованию проблемы прогрессирующего течения ишемического инсульта / И. А. Гончар // *Неврология и нейрохирургия в Беларуси*. — 2011. — №1 (09). — С. 152–158.
39. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registr / J. P. Mohr [et al.] // *Neurology*. — 1978. — Vol. 28. — P.754–762.
40. Marti-Vilalta, J. L. The Barcelona Stroke Registry / J. L. Marti-Vilalta, A. Arboix // *Eur. Neurol.* — 1999. — Vol. 41. — P. 135–142.
41. Neurologic worsening during the acute phase of ischemic stroke / C. Weimar [et al.] // *Arch. Neurol.* — 2005. — Vol. 62. — P. 393–397.
42. Steinke, W. Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits / W. Steinke, S. C. Ley // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33. — P. 1510–1516.
43. Progression in acute stroke: value of the initial NIH stroke scale score on patient stratification in future trials / T. J. DeGraba [et al.] // *Stroke*. — 1999. — Vol. 30. — P. 1208–1212.
44. Гончар, И. А. Клинические характеристики больных с прогрессирующим течением кардиоэмболического инфаркта мозга / И. А. Гончар // *Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: Рецензируемый сборник научных трудов. Вып. 12. / Под ред. С.А. Лихачева*. — Минск, 2009. — С. 84–93.
45. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome / T. A. Baird [et al.] // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34. — P. 2208–2214.
46. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke / A. Bruno [et al.] // *Neurology*. — 1999. — Vol. 52. — P. 280–284.
47. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial / A. Bruno [et al.] // *Neurology*. — 2002. — Vol. 59. — P. 669–674.
48. Progressing neurological deficit secondary to acute ischemic stroke. A study on predictability, pathogenesis, and prognosis / D. Toni [et al.] // *Arch. Neurol.* — 1995. — Vol. 52. — P. 670–675.

49. Jorgensen, H. S. Effect of blood pressure and diabetes on stroke in progression / H. S. Jorgensen // *Lancet*. — 1994. — Vol. 344. — P. 156–159.
50. Association of Admission Blood Glucose and Outcome in Patients Treated With Intravenous Thrombolysis: Results From the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR) / N. Ahmed [et al.] // *Arch. Neurol.* — 2010. — Vol. 67, № 9. — P. 1123–1130.
51. Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study / L. Candelise [et al.] // *Lancet*. — 2007. — Vol. 369. — P. 299–305.
52. Intensive insulin therapy in the critically ill patients // G. van den Berghe [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 1359–1367.
53. Honiden, S. Analytic Review: Glucose Controversies in the ICU / S. Honiden, S. E. Inzucchi // *J. Intensive Care Med.* — 2011. — Vol. 26. — P. 135–150.
54. Gray, C. S. Poststroke hyperglycemia: natural history and immediate management / C. S. Gray, A. J. Hildreth, G. K. Alberti, J. E. O'Connell // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35. — P. 122–126.
55. Finfer, S. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients / S. Finfer // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 1283–1297.
56. Persistent Hyperglycemia > 155 mg/dL in Acute Ischemic Stroke Patients: How Well Are We Correcting It?: Implications for Outcome / B. Fuentes [et al.] // *Stroke*. — 2010. — Vol. 41. — P. 2362–2365.
57. Part 11: Adult Stroke: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care / E. C. Jauch [et al.] // *Circulation*. — 2010. — Vol. 122. — P. 818–828.
58. Lindsberg, P. J. Hyperglycemia in acute stroke / P. J. Lindsberg, R. O. Roine // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35. — P. 363–364.
59. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study / M. W. Paesons [et al.] // *Ann. Neurol.* — 2002. — Vol. 52. — P. 20–28.
60. Kinlay, S. Changes in Stroke Epidemiology, Prevention, and Treatment // *Circulation*. — 2011. — Vol. 124. — P. 494–496.
61. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke / H. P. Adams [et al.] // *Stroke*. — 2007. — Vol. 38. — P. 1655–1711.
62. Secondary Prevention of Atherothrombotic Events After Ischemic Stroke / H. P. Adams [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. — 2009. — Vol. 84, № 1. — P. 43–51.
63. Spence, J. D. Treating Hypertension in Acute Ischemic Stroke / J. D. Spence // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54. — P. 702–703.
64. Ayata, C. Ischaemic brain oedema / C. Ayata, A. H. Ropper // *J. Clin. Neurosci.* — 2002. — Vol. 9. — P. 113–124.
65. Очерки ангионеврологии / Под ред. З. А. Суслиной. М.: Из-во «Атмосфера», 2005. — 368 с.
66. Недзьведь Г.К., Лихачев С.А., Гончар И.А. Дифференцированная гипотензивная терапия в остром периоде ишемического инсульта // *Медицинская панорама*. — 2005. — №11. — С. 71–73.
67. Гончар И.А., Недзьведь Г.К., Лихачев С.А. Критерии диагностики и некоторые аспекты лечения основных патогенетических вариантов ишемиче-

ского инсульта при артериальной гипертензии // Медицинская панорама. — 2005. — №11. — С. 73-75.

68. Недзьведь Г.К., Гончар И.А., Нечесова Т.А. Современные подходы к проведению антигипертензивной терапии у больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями // Медицинские новости. — 2006. — №5. — С. 63-67.

69. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome / J. Castillo [et al.] // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 520-526.

70. Geeganage, C. M. Relationship Between Therapeutic Changes in Blood Pressure and Outcomes in Acute Stroke: A Metaregression / C. M. Geeganage, P. M.W. Bath // Hypertension. — 2009. — Vol. 54. — P. 775-781.

71. Age Determines the Effects of Blood Pressure Lowering During the Acute Phase of Ischemic Stroke: The TICA Study / R. Leira [et al.] // Hypertension. — 2009. — Vol. 54. — P. 769-774.

72. Frequency of Increased Blood Pressure Levels During Systemic Thrombolysis and Risk of Intracerebral Hemorrhage / L. Kellert [et al.] // Stroke. — 2011. — Vol. 42. — P. 1702-1706.

73. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/ SNIS/ SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary // J. NeuroIntervent. Surg. — 2011. — Vol.3. — P. 100-130.

74. AHA Statistical Update: Heart Disease and Stroke Statistics — 2013 Update. A Report From the American Heart Association / Alan S. [et al.] // Circulation. — 2013. — Vol. 127. — P. 6-245.

75. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke / V. Rajajee [et al.] // Neurology. — 2006. — Vol. 67. — P. 980-984.

76. Гончар, И. А. Способ диагностики атеротромботического ишемического инсульта с выраженным стенозом магистральных артерий: пат. 12998 Респ. Беларусь МПК (2009), А 61В 5/055 / И.А. Гончар [и др.]; заявитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (БҮ). — № а 20080194; заявл. 2008.02.21.; опубл. 2010.04.30 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2010. — № 2. — С. 52.

77. Frequency and Clinical Course of Stroke and Transient Ischemic Attack Patients With Intracranial Nonocclusive Thrombus on Computed Tomographic Angiography / V. Puetz [et al.] // Stroke. — 2009. — Vol. 40. — P. 193-199.

78. Significance of Large Vessel Intracranial Occlusion Causing Acute Ischemic Stroke and TIA / W. S. Smith [et al.] // Stroke. — 2009. — Vol. 40. — P. 3834-3840.

79. Ischemic stunning of the brain: early recanalization without immediate clinical improvement in acute ischemic stroke / A. V. Alexandrov [et al.] // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 449-452.

80. Stunned brain syndrome: serial diffusion perfusion MRI of delayed recovery following revascularisation for acute ischaemic stroke / O. Y. Bang [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2011. — Vol. 82. — P. 27-32.

81. Relative recirculation: a fast, model-free surrogate for the measurement of blood-brain barrier permeability and the prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke / S. Wu [et al.] // *Invest. Radiol.* — 2009. — Vol. 44, № 10. — P. 662-668.
82. Kidwell, C. S. Advances in neuroimaging of acute stroke / C. S. Kidwell, J. P. Villablanca, J. L. Saver // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 2000. — Vol. 2, №2. — P. 126-135.
83. Kidwell, C. S. Imaging of the brain and cerebral vasculature in patients with suspected stroke: advantages and disadvantages of CT and MRI // C. S. Kidwell, A. W. Hsia // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2006. — Vol. 6, № 1. — P. 9-16.
84. Kidwell, C. S. The role of CT and MRI in the emergency evaluation of persons with suspected stroke / C. S. Kidwell, M. Wintermark // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2010. — Vol. 10, №1. — P. 21-28.
85. Burgess, R. E. Use of MRI in the assessment of patients with stroke / R. E. Burgess, C. S. Kidwell // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* — 2011. — Vol. 11, №1. — P. 28-34.
86. Kunst, M. M. Ischemic stroke / M. M. Kunst, P. W. Schaefer // *Radiol. Clin. North. Am.* — 2011. — Vol. 49, №1. — P. 1-26.
87. Caplan, L.R. Worsening in ischemic stroke patients: is it time for a new strategy? / L. R. Caplan // *Stroke.* — 2002. — Vol. 33. — P. 1443-1445.
88. Changes in Intracortical Excitability After Transient Ischemic Attack Are Associated With ABCD2 Score / J. D. Edwards [et al.] // *Stroke.* — 2011. — Vol. 42. — P. 728-733.
89. White Matter Hyperintensity Burden and Susceptibility to Cerebral Ischemia / N. S. Rost [et al.] // *Stroke.* — 2010. — Vol. 41. — P. 2807-2811.
90. The Pattern of Leptomeningeal Collaterals on CT Angiography Is a Strong Predictor of Long-Term Functional Outcome in Stroke Patients With Large Vessel Intracranial Occlusion / F. O. Lima [et al.] // *Stroke.* — 2010. — Vol. 41, №10. — P. 2316 — 2322.
91. MacDougall, N. J. Hyperglycaemia and infarct size in animal models of middle cerebral artery occlusion: systematic review and meta-analysis / N. J. MacDougall, K. W. Muir // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2011. — Vol. 31, №3. — P. 807-818.
92. Pulsinelli, W. Pathophysiology of acute ischaemic stroke / W. Puisinelli // *Lancet.* — 1992. — Vol. 339. — P. 533-536.
93. CT Angiography Clot Burden Score and Collateral Score: Correlation with Clinical and Radiologic Outcomes in Acute Middle Cerebral Artery Infarct / I. Y. L. Tan [et al.] // *Am. J. of Neuroradiol.* — 2009. — Vol. 30. — P. 525-531.
94. Ali, L. K. The ischemic stroke patient who worsens: new assessment and management approaches / L. K. Ali, J. L. Saver // *Rev. Neurol. Dis.* — 2007. — Vol. 4. — P. 85-91.
95. Akopov, S. Hemodynamic studies in early ischemic stroke: serial transcranial Doppler and magnetic resonance angiography evaluation / S. Akopov, G. T. Whitman // *Stroke.* — 2002. — Vol. 33. — P. 1274-1279.

96. Intracranial Hemodynamics Is Altered by Carotid Artery Disease and After Endarterectomy: A Dynamic Magnetic Resonance Angiography Study / B. J. Macintosh [et al.] // *Stroke*. — 2011. — Vol. 42. — P. 979-984.
97. Selim, M. H. Management of Acute Stroke Patients With Rapidly Resolving Deficits and Persistent Vascular Occlusion: A Real Clinical Equipoise / M. H. Selim, C. A. Molina // *Stroke*. — 2010. — Vol. 41. — P. 3007-3008.
98. Angiographical analysis of acute cerebral infarction followed by “cascade”-like deterioration of minor neurological deficits. What is progressing stroke? / T. Irino [et al.] // *Stroke*. — 1983. — Vol. 14. — P. 363-368.
99. Alawneh, J. A. Hemodynamic Factors and Perfusion Abnormalities in Early Neurological Deterioration / J. A. Alawneh, R. R. Moustafa, J.-C. Baron // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40. — P. 443-450.
100. Early ischemic lesion recurrence within a week after acute ischemic stroke / D. W. Kang [et al.] // *Ann. Neurol.* — 2003. — Vol. 54. — P. 66-74.
101. King, A. Doppler Embolic Signals in Cerebrovascular Disease and Prediction of Stroke Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. King, H. S. Markus // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40. — P. 3711-3717.
102. Iguchi, Y. Microembolic signals at 48 hours after stroke onset contribute to new ischaemia within a week / Y. Iguchi [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2008. — Vol. 79. — P. 253-259.
103. The Use of Embolic Signal Detection in Multicenter Trials to Evaluate Antiplatelet Efficacy: Signal Analysis and Quality Control Mechanisms in the CARESS (Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic carotid Stenosis) Trial / R. Dittrich [et al.] // *Stroke*. — 2006. — Vol. 37. — P. 1065-1069.
104. Microembolic signals and risk of early recurrence in patients with stroke or transient ischemic attack / L. Valton [et al.] // *Stroke*. — 1998. — Vol. 29. — P. 2125-2128.
105. Carotid Plaque Inflammation Is Associated With Cerebral Microembolism in Patients With Recent Transient Ischemic Attack or Stroke: A Pilot Study / R. R. Moustafa [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. — 2010. — Vol. 3. — P. 536-541.
106. Huttner, H. B. Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives / H. B. Huttner, S. Schwab // *The Lancet Neurology*. — 2009. — Vol. 8. — P. 949 — 958.
107. Huttner, H. B. Hemispherectomy for middle cerebral artery infarction / H. B. Huttner, E. Jüttler, S. Schwab // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. — 2008. — Vol. 8. — P. 526-533.
108. Outcome after decompressive craniectomy in patients with severe ischemic stroke / S. Harscher [et al.] // *Acta Neurochirurgica*. — 2005. — Vol. 148, №1. — P. 31-37.
109. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging / C. Oppenheim [et al.] // *Stroke*. — 2000. — Vol. 31. — P. 2175-2181.
110. Grunwald, I. Q. Endovascular Stroke Treatment Today / I. Q. Grunwald [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. — 2011. — Vol. 32. — P. 238-243.

111. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial / W. S. Smith [et al.] // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36. — P. 1432–1438.
112. MRI-Based Selection for Intra-Arterial Stroke Therapy: Value of Pre-treatment Diffusion-Weighted Imaging Lesion Volume in Selecting Patients With Acute Stroke Who Will Benefit From Early Recanalization / A. J. Yoo [et al.] // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40. — P. 2046-2054.
113. The Penumbra Stroke System: a technical review / A. J. Yoo [et al.] // *J. NeuroIntervent. Surg.* — 2011. — Vol. 3, №2. — P. 1112-1119.
114. Stroke Intervention: Catheter-Based Therapy for Acute Ischemic Stroke / C. J. White [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58. — P. 101-116.
115. Rescue, Combined, and Stand-Alone Thrombectomy in the Management of Large Vessel Occlusion Stroke Using the Solitaire Device: A Prospective 50-Patient Single-Center Study / V. Costalat [et al.] // *Stroke*. — 2011. — Vol. 42. — P. 1929-1935.
116. Current Status of Endovascular Stroke Treatment / P. M. Meyers [et al.] // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123. — P. 2591-2601.
117. Baker, W. L. Neurothrombectomy Devices for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: State of the Evidence / W. L. Baker [et al.] // *Ann. Inter. Med.* — 2011. — Vol. 154. — P. 243-252.
118. Outcome of Patients With Negative CT Angiography Results for Arterial Occlusion Treated With Intravenous Thrombolysis / R. Mikulik [et al.] // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40. — P. 868-872.
119. Kim, A. S. A Cost–Utility Analysis of Mechanical Thrombectomy as an Adjunct to Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator for Acute Large-Vessel Ischemic Stroke / A. S. Kim, M. N. Nguyen-Huynh, S. C. Johnston // *Stroke*. — 2011. — Vol. 42. — P. 2013-2018.
120. Patient Outcomes With Endovascular Embolectomy Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Study of the National Inpatient Sample: 2006 to 2008 / W. Brinjikji [et al.] // *Stroke*. — 2011. — Vol. 42. — P. 1648-1652.
121. Outcomes of Mechanical Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Clinical Registry Study and Systematic Review / A. Rouchaud [et al.] // *Stroke*. — 2011. — Vol. 42. — P. 1289-1294.
122. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study / V. Larrue [et al.] // *Stroke*. — 1997. — Vol. 28. — P. 957–960.
123. Conscious Sedation Versus General Anesthesia During Endovascular Therapy for Acute Anterior Circulation Stroke: Preliminary Results From a Retrospective, Multicenter Study / A. Abou-Chebl [et al.] // *Stroke*. — 2010. — Vol. 41. — P. 1175-1179.
124. Does dementia increase risk of thrombolysis? A case-control study / A. Alshekhlee [et al.] // *Neurology*. — 2011. — Vol. 76. — P. 1575-1580.
125. Is Thrombolysis Safe in the Elderly? Analysis of a National Database / A. Alshekhlee [et al.] // *Stroke*. — 2010. — Vol. 41. — P. 2259-2264.

126. Saver, J. L. Hemorrhage After Thrombolytic Therapy for Stroke: The Clinically Relevant Number Needed to Harm / J. L. Saver // *Stroke*. — 2007. — Vol. 38. — P. 2279-2283.
127. Early profiles of clinical evolution after intravenous thrombolysis in an unselected stroke population / M. G. Delgado [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2010. — Vol. 81. — P. 282-285.
128. Acute Stroke Intervention / A. A. Khalessi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* — 2011. — Vol. 4. — P. 261-269.
129. Mazighi, M. Bridging Therapy in Acute Ischemic Stroke: Are We Ready for a New Standard of Care? / M. Mazighi, J. Labreuche // *Stroke*. — 2011. — Vol. 42. — P. 880-881.
130. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study / M. Mazighi [et al.] // *Lancet Neurol.* — 2009. — Vol. 8, №9. — P. 802-809.
131. Patterns and predictors of blood-brain barrier permeability derangements in acute ischemic stroke / O. Y. Bang [et al.] // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40, №2. — P. 454-461.
132. Alexandrov, A. V. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator / A. V. Alexandrov, J. C. Grotta // *Neurology*. — 2002. — Vol. 59. — P. 862-867.
133. Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke / M. Rubiera [et al.] // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36. — P. 1452-1456.
134. Bringing Forward Reperfusion with Oxygenated Blood Perfusion beyond Arterial Occlusion during Endovascular Procedures in Patients with Acute Ischemic Stroke / M. Ribo [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. — 2010. — Vol. 31. — P. 1899-1902.
135. Comparison of Safety and Clinical and Radiographic Outcomes in Endovascular Acute Stroke Therapy for Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion With Intubation and General Anesthesia Versus the Nonintubated State / M. A. Jumaa [et al.] // *Stroke*. — 2010. — Vol. 41. — P. 1180-1184.
136. Babikian, V. L. Outcome Improvement in Acute Stroke Revascularization Procedures / V. L. Babikian, T. N. Nguyen // *Stroke*. — 2010. — Vol. 41. — P. 577-578.
137. Prevalence and Risk Factors Associated With Reversed Robin Hood Syndrome in Acute Ischemic Stroke / A. V. Alexandrov [et al.] // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40. — P. 2738-2742.
138. Reversed Robin Hood Syndrome in Acute Ischemic Stroke Patients / A. V. Alexandrov [et al.] // *Stroke*. — 2007. — Vol. 38. — P. 3045-3048.
139. Association of reversed Robin Hood syndrome with risk of stroke recurrence / P. Palazzo [et al.] // *Neurology*. — 2010. — Vol. 75, №22. — P. 2003-2008.
140. Reversed Robin Hood Syndrome in a Patient With Luxury Perfusion After Acute Ischemic Stroke / V. K. Sharma [et al.] // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123. — P. 243-244.

141. Camilo, O. Seizures and Epilepsy After Ischemic Stroke / O. Camilo, L. B. Goldstein // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35. — P. 1769-1775.
142. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators / K. C. Johnston [et al.] // *Stroke*. — 1998. — Vol. 29. — P. 447-453.
143. Watershed Infarctions Are More Prone Than Other Cortical Infarcts to Cause Early-Onset Seizures / C. Denier [et al.] // *Arch. Neurol.* — 2010. — Vol. 67, №10. — P. 1219-1223.
144. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults / C. Lamy [et al.] // *Neurology*. — 2003. — Vol. 60, №3. — P. 400-404.
145. Persistent worsening of stroke sequelae after delayed seizures / J. Bogousslavsky [et al.] // *Arch. Neurol.* — 1992. — Vol. 49. — P. 385-388.
146. Status Epilepticus After Stroke / S. K. Velioglu [et al.] // *Stroke*. — 2001. — Vol. 32. — P. 1169-1172.
147. Neligan, A. Frequency and Prognosis of Convulsive Status Epilepticus of Different Causes: A Systematic Review / A. Neligan, S. D. Shorvon // *Arch. Neurol.* — 2010. — Vol. 67. — P. 931-940.
148. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome / P. M. Vespa [et al.] // *Neurology*. — 2003. — Vol. 60. — P. 1441-1446.
149. Friedman, D. Continuous Electroencephalogram Monitoring in the Intensive Care Unit / D. Friedman, J. Claassen, L. J. Hirsch // *Anesth. Analg.* — 2009. — Vol. 109. — P. 506-523.
150. Ryvlin, P. Optimizing therapy of seizures in stroke patients / P. Ryvlin, A. Montavont, N. Nighoghossian // *Neurology*. — 2006. — Vol. 67, № 4. — P. 3-9.
151. Gabapentin in late-onset poststroke seizures / J. Alvarez-Sabin // *Neurology*. — 2002. — Vol. 59, №12. — P. 1991-1993.
152. Изучение флуктуаций сердечного ритма: нелинейный подход / А.В. Фролов [и др.] // *Функциональная диагностика*. — 2009. — №1. — С. 23-26.
153. Кардиоинтервалометрические показатели больных с прогрессирующим инфарктом мозга / И.А. Гончар // *Медицинские новости*. — 2010. — Т.1, № 185. — С. 59-64.
154. Нелинейный анализ сердечного ритма // Девятая научно-практическая конференция «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы» / А.В. Фролов [и др.] // *Сборник научных статей*. — М.: Научно-технический центр «МЕДАСС», 2007. — 543 с. — С. 218-222.
155. Электрофизиологическое обследование больных с прогрессирующим течением ишемического инсульта при артериальной гипертензии методом электрокардиографии с анализом вариабельности сердечного ритма // *Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии* / И.А. Гончар [и др.] // *Материалы IV Международной научно-практической конференции*. — Витебск, ВГМУ, 2007. — 350 с. — С. 145-149.
156. Результаты кардиоинтервалометрии у пожилых больных с острым атеротромботическим инфарктом мозга // *О совершенствовании геронтологической помощи в республике: Материалы Республиканской научно-*

практической конференции, посвященной дню пожилых людей / И.А. Гончар [и др.] // Мн.: БелМАПО, 2008. — 170 с. — С. 50-51.

157. Нелинейные аспекты анализа сердечного ритма // Современные информационные и телемедицинские технологии для здравоохранения / А.В. Фролов [и др.] // Материалы II Международной конференции (Минск, Беларусь, 1-3 октября 2008). — Мн.: НАНБ, 2008. — С. 322-326.

158. Изучение флюктуаций сердечного ритма с целью диагностики и прогноза / А.В. Фролов [и др.] // Медэлектроника — 2008. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: сб. науч. ст. V Междунар. науч.-тех. конф., Минск, Беларусь, 11-12 декабря 2008 г. — Минск: БГУИР, 2008. — 480 с. — С. 29-32.

159. Temporary parameters of neurovegetative status in patients with progreduated atherothrombotic ischemic stroke / I. A. Gontschar [et al.] // European Journal of Neurology: Abstracts of the 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies. — 2008. — Vol. 15, № 3. — P. 241.

160. Кардиоинтервалометрические показатели больных с прогрессирующим инфарктом мозга / И. А. Гончар [и др.] // Медицинские новости. — 2010, Т. 1, № 185. — С. 59-64.

161. Гончар, И. А. Паттерны прогрессирующего клинического течения некардиоэмболического ишемического инсульта / И. А. Гончар // Медицинская панорама. — 2010. — №8. — С. 55-60.

162. Состояние автономного нервного контроля сердечного ритма у больных с прогрессирующим течением инфаркта мозга / И.А. Гончар [и др.] // Медэлектроника — 2008. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: сб. науч. ст. V Междунар. науч.-тех. конф., Минск, Беларусь, 11-12 декабря 2008 г. — Минск: БГУИР, 2008. — 480 с. — С. 233-237.

163. Вариабельность сердечного ритма в остром периоде лакунарного инфаркта мозга / И.А. Гончар [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2011. — №8, — Т. 111. — Прил. Инсульт. — Вып. 2. — С. 15-20.

164. Вариабельность сердечного ритма у больных с прогрессивным течением атеротромботического ишемического инсульта при артериальной гипертензии / И.А. Гончар [и др.] // Всероссийская Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы психиатрии и неврологии»: материалы / Под ред. чл.-корр. РАМН, профессора Одинака М.М. и профессора Шамрея В.К., «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». — СПб: Изд-во «Человек и его здоровье», 2007 г. — 268 с. — С. 130.

165. Гончар, И. А. Состояние вариабельности сердечного ритма у больных с прогрессирующим атеротромботическим инфарктом мозга / И.А. Гончар // Дальневосточный медицинский журнал. — 2011. — № 2. — С. 12-15.

166. Изменения автономного нервного контроля сердечного ритма у больных с прогрессирующим атеротромботическим инфарктом мозга / И. А. Гончар [и др.] // Труды I Национального Конгресса «Кардионеврология», Москва, 1-2 декабря 2008 г. / МЗ и СР РФ, РАМН, Научн. Совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России, Научный центр неврологии РАМН,

Российский кардиологический научно-производственный комплекс; редкол.: М.А. Пирадов, А.В. Фоякин. — Москва, 2008. — С. 312.

167. Изменения автономного нервного контроля сердечного ритма у больных с прогрессирующим атеротромботическим инфарктом мозга / И.А. Гончар [и др.] // Труды I Национального Конгресса «Кардионеврология», Москва, 1-2 декабря 2008 г. / МЗ и СР РФ, РАМН, Научн. Совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России, Научный центр неврологии РАМН, Российский кардиологический научно-производственный комплекс; редкол.: М.А. Пирадов, А.В. Фоякин. — Москва, 2008. — 390 с. — С. 312.

168. Состояние вегетативного нервного контроля кардиоритма по данным кардиоинтервалометрии у больных с лакунарным ишемическим инсультом / И.А. Гончар [и др.] // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. — 2011. — №1 (09). — С. 108-120.

169. Параметры вариабельности сердечного ритма у больных с лакунарным инфарктом мозга / И.А. Гончар [и др.] // Мат. Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии» / под ред. акад. РАМН З.А. Суслиной, проф. М.А. Пирадова. — М.: Изд-во МАИ, 2009. — 387 с. — С. 303.

170. Решение о выдаче патента на изобретение от 21.12.2012 г. на «Способ прогнозирования клинического течения некардиоэмболического ишемического инсульта на его ранней стадии» / И.А. Гончар; заявитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (БҮ). — № а20101345; заявл. 2010.09.16.

171. Решение о выдаче патента на изобретение от 27.03.2013 г. на «Способ прогнозирования клинического течения острого инфаркта головного мозга у больного с мерцательной аритмией» / И.А. Гончар; заявитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (БҮ). — № а20101450; заявл. 2010.10.07.

172. Решение о выдаче патента на изобретение от 03.04.2013 г. «Способ прогнозирования клинического исхода некардиоэмболического инфаркта головного мозга в остром периоде» / И.А. Гончар; заявитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (БҮ). — № а20110047; заявл. 2010.01.12.

173. Ingeman, A. Processes of Care and Medical Complications in Patients With Stroke / A. Ingeman [et al.] // Stroke. — 2011. — Vol. 42. — P.167-172.

174. Medical Complications Among Hospitalizations for Ischemic Stroke in the United States From 1998 to 2007 / X. Tong [et al.] // Stroke. — 2010. — Vol. 41. — P. 980-986.

175. Years of Optimum Health Lost Due to Complications After Acute Ischemic Stroke: Disability-Adjusted Life-Years Analysis / K.S. Hong [et al.] // Stroke. — 2010. — Vol. 41. — P. 1758-1765.

176. Comparing and Predicting the Costs and Outcomes of Patients with Major and Minor Stroke Using the Boston Acute Stroke Imaging Scale Neuroimaging

Classification System / L. E. Cipriano [et al.] // *Am. J. of Neuroradiol.* — 2009. — Vol. 30. — P. 703-709.

177. Лихачев, С.А. Антигипертензивная терапия при основных подтипах инфаркта мозга / С.А. Лихачев, И.А. Гончар, Г.К. Недзьведь // *Здравоохранение.* — 2007. — №2. — С. 19-23.

178. Лихачев, С.А. Базисная терапия ишемического инсульта у больных с артериальной гипертензией / С.А. Лихачев, И.А. Гончар, Г.К. Недзьведь // *Медицинские новости.* — 2006. — №7. — С. 37-41.

179. Magnetic resonance imaging results can affect therapy decisions in hyperacute stroke care / J. O. Heidenreich [et al.] // *Acta Radiol.* — 2008. — Vol. 49, №5. — P. 550-557.

180. An acute ischemic stroke classification instrument that includes CT or MR angiography: the Boston Acute Stroke Imaging Scale / F. Torres-Mozqueda [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2008. — Vol. 29, №6. — P. 1111-1117.

181. Arterial Wall Enhancement Overlying Carotid Plaque on CT Angiography Correlates With Symptoms in Patients With High Grade Stenosis / J. M. Romero [et al.] // *Stroke.* — 2009. — Vol. 40. — P. 1894-1896.

182. Refining the Definition of the Malignant Profile: Insights From the DEFUSE-EPIHET Pooled Data Set / M. Mlynash [et al.] // *Stroke.* — 2011. — Vol. 42. — P. 1270-1275.

183. Predicting Language Improvement in Acute Stroke Patients Presenting with Aphasia: A Multivariate Logistic Model Using Location-Weighted Atlas-Based Analysis of Admission CT Perfusion Scans / S. Payabvash [et al.] // *Am. J. of Neuroradiol.* — 2010. — Vol. 31. — P. 1661-1668.

184. The IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study / The IMS II Trial Investigators // *Stroke.* — 2007. — Vol. 38. — P. 2127-2135.

185. Neuro-imaging of cerebral ischemic stroke / K. O. Lövblad [et al.] // *J. Neuroradiol.* — 2008. — Vol. 35, №4. — P. 197-209.

186. Недзьведь, Г.К. Дифференцированная гипотензивная терапия в остром периоде ишемического инсульта / Г.К. Недзьведь, С.А. Лихачев, И.А. Гончар // *Медицинская панорама.* — 2005. — №11. — С. 71-73.

187. Недзьведь, Г.К. Дифференцированная гипотензивная терапия при ишемическом инсульте / Г.К. Недзьведь, С.А. Лихачев, И.А. Гончар // *Мн.: ДокторДизайн.* 2006. — 24 с.

188. Диагностика и дифференцированное патогенетическое лечение ишемического инсульта в бассейне каротидных артерий / Г.К. Недзьведь [и др.] // *Инструкция на метод.* — Мн.: ООО «Фортес», 2005. — 29 с.

189. Wityk, R. L. Blood pressure augmentation in acute ischemic stroke / R. L. Wityk // *J. Neurol. Sci.* — 2007. — Vol. 261, №1-2. — P. 63-73.

190. A pilot randomized trial of induced blood pressure elevation: effects on function and focal perfusion in acute and subacute stroke / A. E. Hillis [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* — 2003. — Vol. 16, №3. — P. 236-246.

191. Mistri, A. K. Pressor therapy in acute ischemic stroke: systematic review / A. K. Mistri, T. G. Robinson, J. F. Potter // *Stroke.* — 2006. — Vol. 37, №6. — P. 1565-1571.

192. Mild induced hypertension improves blood flow and oxygen metabolism in transient focal cerebral ischemia / H. K. Shin [et al.] // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39, №5. — P. 1548-1555.
193. Induced hypertension improves cerebral blood flow in acute ischemic stroke / J. A. Chalela [et al.] // *Neurology*. — 2005. — Vol. 64, №11. — P. 1979.
194. Способ лечения артериальной гипертензии в подостром периоде атеротромботического ишемического инсульта: пат. 12846 С1 Респ. Беларусь, МПК (2009), А 61В 5/0402 / И.А. Гончар [и др.]; заявитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь. — № а 20071654; заявл. 2007.12.29. ; опубл. 2010.02.28 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2010. — № 1. — С. 58.
195. Controlling hypertension immediately post stroke: a cost utility analysis of a pilot randomised controlled trial / E. C. F. Wilson [et al.] // *Cost. Eff. Resour. Alloc.* — 2010. — Vol. 23. — P. 3-8.
196. Effect of telmisartan on functional outcome, recurrence, and blood pressure in patients with acute mild ischemic stroke: a PROFESS subgroup analysis / P. M. Bath [et al.] // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40, №11. — P. 3541-3546.
197. Controlling hypertension and hypotension immediately post stroke (CHNIPS)--a randomised controlled trial / J. Potter [et al.] // *Health Technol. Assess.* — 2009. — Vol. 13, №9. — P. 1-73.
198. Philipps, J. Treatment of Progressive Stroke with Tirofiban — Experience in 35 Patients / J. Philipps [et al.] // *Cerebrovascular Diseases* // 2009. — Vol. 28, №5. — P. 435-438.
199. Гемостазиология в клинической и лабораторной практике: учеб. пособие / В. С. Камышников [и др.] — Минск: Адукацыя і выхаванне. — 2011. — 320 с.
200. Суслина, З. А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения с позиций доказательной медицины. 2-е изд. / З. А. Суслина, М. М. Танамян, М. А. Домашенко // М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — 224 с.
201. Лихачев, С. А. Ишемический инсульт: современные методы лабораторного мониторинга антитромботической терапии. Учебно-методическое пособие / С. А. Лихачев, Ю. И. Степанова, И. А. Гончар // Минск: ООО «В.И.З.А. Групп», 2008. — 97 с.
202. Шитикова, А. С. Механизм действия ацетилсалициловой кислоты на процессы гемостаза / А. С. Шитикова // *Медицинский академический журнал*. — 2003. — № 1. — С. 23-35.
203. Антитромботическая терапия во вторичной профилактике ишемического инсульта / Е. В. Мельникова [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2010. — №12, Вып. 2. — С. 23-27.
204. Гончар, И.А. Антитромбоцитарная терапия при инфаркте мозга / И.А. Гончар, С.А. Лихачев, Г.К. Недзьведзь // *Здравоохранение*. — 2007. — №10. — С. 28-33.
205. Кардионеврология / Под ред. З.А. Суслиной, А.В. Фоякина. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2011. — 264 с.

206. Cucchiara, B. L. Antiplatelet therapy for secondary prevention of stroke / B. L. Cucchiara, S. R. Messe // UpToDate website: <http://www.uptodate.com/contents/antiplatelet-therapy-for-secondary-prevention-of-stroke> / Date of access: 26.07.2011.
207. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke / P. A. G. Sandercock [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD000029. DOI: 10.1002/14651858.CD000029.pub2// Date of access: 20.04.2013.
208. Практическая кардионеврология / Под ред. З.А. Суслиной, А.В. Фонякина. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2010. — 304 с.
209. The International Stroke Trial database / P. A. Sandercock [et al.] // *Trials*. — 2011. — Vol. 12. — P. 101.
210. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial / J. Kennedy [et al.] // *Lancet Neurology*. — 2007. — Vol. 6. — P. 961-969.
211. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial / K. S. Wong [et al.] // *Lancet Neurol*. — 2010. — Vol. 9, №5. — P. 489-497.
212. Effect of clopidogrel on the rate and functional severity of stroke among high vascular risk patients: a prespecified substudy of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) trial / G. J. Hankey [et al.] // *Stroke*. — 2010. — Vol. — 41, №8. — P. 1679-1683.
213. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison / P. M. Rothwell [et al.] // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P. 1432–1442.
214. Prospective validation of the ABCD2 score for patients in the emergency department with transient ischemic attack / J. J. Perry [et al.] // *CMAJ*. — 2011. — Vol. 183, №10. — P. 1137–1145.
215. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients / Antithrombotic Trialists Collaboration // *BMJ*. — 2002. — Vol. 324. — P 71-86.
216. Uchiyama, S. Transient ischemic attack, a medical emergency / S. Uchiyama // *Brain Nerve*. — 2009. — Vol. 61, №9. — P. 1013-1022.
217. Couillard, P. Predicting recurrent stroke after minor stroke and transient ischemic attack / P. Couillard, A. Y. Poppe, S. B. Coutts // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2009. — Vol. 7, №10. — P. 1273-1281.
218. ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial / ESPRIT Study Group [et al.] // *Lancet*. — 2006. — Vol. 367 (9523). — P. 1665-1673.
219. Is there an ideal way to initiate antiplatelet therapy with aspirin? A crossover study on healthy volunteers evaluating different dosing schemes with whole blood aggregometry / S. H. Meves [et al.] // *BMC Res. Notes*. — 2011. — Vol. 5. — P. 4-106.

220. Michelson, A. D. Resistance to antiplatelet drugs / A. D. Michelson, A. L. Frelinger, M. I. Furman // *Eur. Heart J.* — 2006, № 8 (Suppl. G.). — P. 53-58.
221. Frelinger, A. L. Residual arachnoid acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1- and cyclooxygenase-2-independent pathway: a 700-patient study of aspirin resistance / A. L. Frelinger // *Circulation.* — 2006. — №113. — P. 2888-2896.
222. Schrör, K. What is aspirin resistance? / K. Schrör // *Br. J. Cardiol.* — 2010. — Vol. 17, № 1. — P. 5-9.
223. Лихачев, С.А. Антитромботическая терапия инфаркта мозга: Современные методы лабораторного мониторинга / С.А. Лихачев, Ю.И. Степанова, И.А. Гончар // Германия, Саарбрюкен: LAP. Lambert Academic Publishing. — 2012. — С. 95.
224. Показатели оптической агрегатометрии тромбоцитов в остром периоде инфаркта мозга / И.А. Гончар // *Неврология и нейрохирургия в Беларуси.* — 2011. №3 (11). — С. 76-85.
225. Технология импедансной агрегатометрии тромбоцитов и значение ее использования при обследовании у больных с острым ишемическим инсультом / Ю.И. Степанова [и др.] // *ARS Medica.* — 2011. — №13 (49). — С. 142-146.
226. Состояние системы гемостаза в остром периоде ишемического инсульта / Ю.И. Степанова [и др.] // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа.* — 2012. — №2 (02). — С. 50-57.
227. Степанова, Ю.И. Характеристика агрегационной способности тромбоцитов у пациентов с инфарктом мозга при выраженном стенозе церебральных артерий / Ю.И. Степанова, А.И. Гончар, С.А. Лихачев // *Саратовский научно-медицинский журнал.* — 2012. — Т. 8, №3. — С. 674-678.
228. Опыт применения оптической агрегатометрии тромбоцитов и Тех-Полимер-теста при остром ишемическом инсульте / Ю.И. Степанова [et al.] // *Тромбоз, гемостаз и реология.* — 2013. — № 1 (63). — С. 48-56.
229. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 9435 patients with acute ischaemic stroke / International Stroke Trial Collaborative Group // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 1569-1581.
230. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / L. B. Goldstein [et al.] // *Stroke.* — 2011. — Vol. 42, №2. — P. 517-584.
231. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke / The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group // *N. Engl. J. — Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1581-1587.
232. Диагностика и лечение инсульта: Рекомендации / С.А. Лихачев [et al.] // Минск: РНПЦ неврологии и нейрохирургии, 2008. — 70 с.
233. Гончар, И.А. Современные аспекты антикоагулянтной терапии в остром периоде ишемического инсульта / И.А. Гончар, С.А. Лихачев, Г.К. Недзвеведь // *Медицинская панорама.* — 2006. — №6 (63). — С. 54-57.

234. Ючино, К. Острый инсульт / К. Ючино, Д. Пари, Д. Гротта. / 2-е издание. Под ред. Чл.-кор. РАМН В.И. Скворцовой / К. Ючино // М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2012. — 262 с.
235. Staykov, D. Hemispherectomy in Malignant Middle Cerebral Artery Infarction / D. Staykov, R. Gupta // Stroke. — 2011. — Vol. 42. — P. 513-516.
236. Decompressive Surgery for Severe Brain Edema / J. Diedler [et al.] // J. Intensive Care Med. — 2009. — Vol. 24, №3. — P. 168-178.
237. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials / K. Vahedi [et al.] // The Lancet Neurology. — 2007. — Vol. 6. — P. 215 — 222.
238. Outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in patients older than 70 years old / J.W. Yu [et al.] // J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg. — 2012. — Vol.4, №2. — P. 65-74.
239. The clinical efficacy of decompressive craniectomy in patients with an internal carotid artery territory infarction / S.H. Yoo [et al.] // J Korean Neurosurg Soc. — 2012. — Vol.52, №4. — P. 293-299.
240. Increased Blood–Brain Barrier Permeability on Perfusion CT Might Predict Malignant Middle Cerebral Artery Infarction / H. Bektas [et al.] // Stroke. — 2010. — Vol. 41. — P. 2539-2544.

ГЛАВА 2.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Ю.И. Степанова

В главе описаны патогенетические механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера, связанные с дисфункцией эндотелия, а также систематизирована информация о клинико-лабораторной ценности ряда биохимических маркеров и метаболических факторов при острых нарушениях мозгового кровообращения. Представлены сведения о широком спектре физиологических и патофизиологических реакций, которые реализуются путем активации нейроспецифических протеинов, а также их роли в развитии цереброваскулярной патологии ишемического генеза.

Ключевые слова: патогенетические механизмы острой церебральной ишемии, дисфункция эндотелия, гематоэнцефалический барьер, биохимические маркеры, метаболиты, протеомика, острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт головного мозга, ишемический инсульт.

Pathogenetic mechanisms of destruction of blood-brain barrier at acute cerebral ischemia

J.I. Stepanova

It has been shown the pathogenetic mechanisms of alteration of blood-brain barrier connected to the endothelial dysfunction and systematized information on clinical laboratory values of biochemical markers and metabolic factors in acute stroke in this chapter. It was presented information on a wide variety of physiological and pathophysiological reactions which implement by neurospecific proteins activating. Besides, it was considered their role in the development of ischemic cerebrovascular pathology.

Key words: pathogenetic mechanisms of acute cerebral ischemia, endothelial dysfunction, blood-brain barrier, biochemical markers, metabolites, proteomics, acute cerebrovascular accident, brain infarction, ischemic stroke.

2.1. Основные аспекты патогенеза ишемического инсульта

На долю ишемических инсультов приходится около 80% всех видов острых нарушений мозгового кровообращения. В результате недостаточности кровоснабжения головного мозга из-за стеноза (окклюзии) магистральных артерий головы или артерий мозга, а также тромбоза или эмболии церебральных артерий формируется инфарктный очаг вследствие грубых стойких нарушений метаболизма нейрональных и глиальных структур мозга [1] (рис. 2.1).

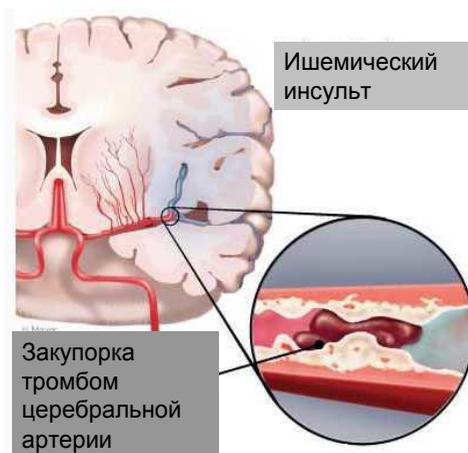


Рисунок 2.1 — Формирование инфарктного очага мозга при ишемическом инсульте (Jickling G.C., Sharp F.R., 2011)

К основным факторам риска ишемических нарушений мозгового кровообращения относят пожилой и старческий возраст (на каждые 10 лет жизни риск развития инсульта увеличивается в 3 раза), пол (страдают мужчины старше 55 лет, женщины — старше 65 лет), артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию, атеросклероз церебральных и прецеребральных (сонных и позвоночных) артерий, курение, патологию сердечно-сосудистой системы (фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда), сахарный диабет, тромбофилические состояния, связанные с повышенным тромбообразованием, развитие которого провоцируется повреждением сосудистого эндотелия и его дисфункцией, замедлением и турбулентностью кровотока в области атероматозного стеноза,

повышением агрегации тромбоцитов и эритроцитов, запуском коагуляционного каскада и угнетением локального фибринолиза [2].

Церебральные ишемические процессы сопровождаются депривацией энергетических реакций и накоплением в поврежденной зоне недоокисленных продуктов, образующихся в условиях анаэробного гликолиза, нарушением функционирования мембранных электролитных каналов, повышением проницаемости клеточных мембран и гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), в результате чего в нейроны из экстрацеллюлярного пространства проникает вода. Это ведет к формированию вазогенного отека, при этом увеличивается объём мозга и возрастает внутричерепное давление. Отек головного мозга развивается через несколько минут после развития локальной ишемии, его выраженность напрямую зависит от размеров очага инфаркта мозга.

Патогенез ИИ представлен на рисунке 2.2. Гипоксия головного мозга, обусловленная снижением мозгового кровотока, вызывает «ишемический каскад» патобиохимических реакций, приводящих к некрозу ишемизированной ткани [3]. На молекулярном уровне этапы ишемического каскада опосредуются большим количеством различных белков и других биологически активных веществ, которые преимущественно образуются в сосудистой эндотелии и являются факторами нейрохимической регуляции (рис.2.3) [4]. К ним относятся:

- низкомолекулярные соединения (глутамат, ГАМК, допамин, оксид азота);
- нейропептиды, имеющие гормональные и нейромедиаторные свойства (ангиотензин-1, эндотелин-1, энкефалины, натрийуретические пептиды);
- трофические факторы (васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), нейротропный фактор мозга (BDNF) и др.);
- цитокины (провоспалительные медиаторы) — интерлейкины (IL-1b, IL-6, IL-10), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α).

2.2. Эндотелиальная дисфункция при инфаркте головного мозга

К настоящему времени установлено, что сосудистый эндотелий — это активная эндокринная система гуморальной регуляции гемоваску-

лярного гомеостаза, принимающая участие в модулировании сосудистого тонуса, регуляции транспорта растворенных веществ в сосудистую стенку, а также в росте и дифференцировке эндотелиоцитов, формировании внеклеточного матрикса, активизации хемотаксических, воспалительных и репаративных процессов в ответ на локальное повреждение. Кроме того, эндотелий определяет баланс профибринолитической и протромбогенной активности крови. Основные функции эндотелия, которые осуществляются посредством синтеза эндотелиальных гистогормонов, представлены в таблице 2.1 [5-7]. Секреторную способность эндотелия стимулируют нейрогормоны, медиаторы и другие биологически активные вещества (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин и др.), тромбоцитарные факторы, выделяющиеся при дегрануляции кровяных пластинок в результате их активации (серотонин, аденозиндифосфат (АДФ), тромбин), а также изменение скорости кровотока, в т.ч. при повышении артериального давления.

Многочисленные функции эндотелия, определяющие тромбогенность сосудистой стенки, воспалительные изменения интимы, вазореактивность, а также стабильность атеросклеротической бляшки, напрямую или косвенно связаны с развитием инфаркта головного мозга [8]. Серьезное внимание при изучении патогенеза ОНМК уделяется проатерогенной эндотелиопатии, которая проявляется дисфункцией эндотелия (ДЭ), как наиболее ранней фазой повреждения сосудистой стенки [9]. Ведь задолго до клинических проявлений атеросклероза в интиме и субэндотелиальном слое артерий запускается сложный патогенетический механизм формирования атеромы, а также внутрисосудистой активации тромбоцитов, других гемических агентов, приводящих к развитию тромбоза, что в конечном итоге реализуется в виде острых сосудистых событий (рис. 2.2, 2.3).

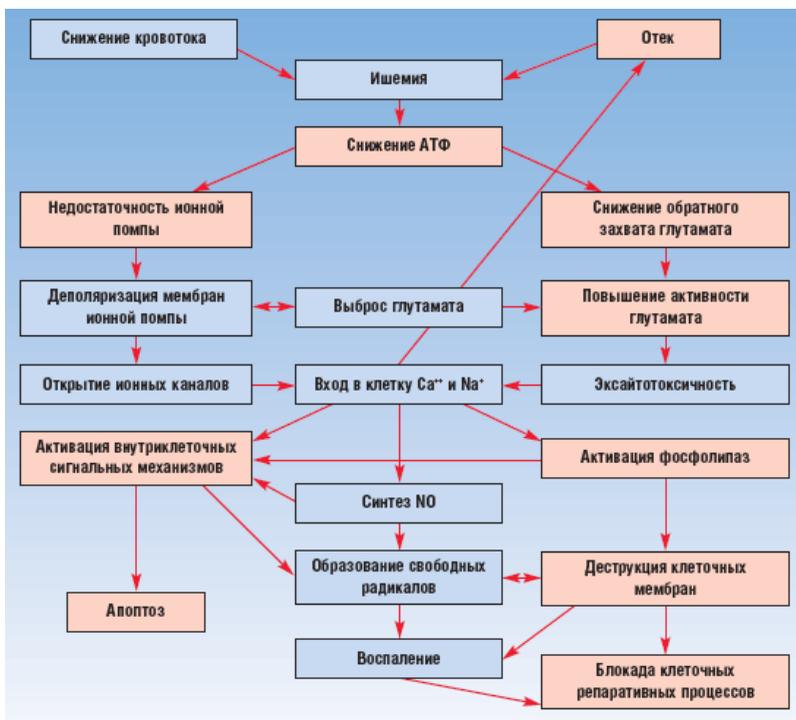


Рисунок 2.2 — Ишемический каскад: ведущие механизмы нейрональной смерти (модификация Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001)

В настоящее время пристальное внимание уделяется метаболическим факторам, способным вызывать дисфункцию или повреждение эндотелия. Число таких факторов увеличивается по мере накопления знаний и возможностей лабораторной диагностики (фактор фон Виллебранда, С-реактивный белок, интерлейкины, фибриноген, фактор некроза опухолей, тканевой ингибитор активатора плазминогена и многие другие). Ряд исследователей относят эти метаболически активные вещества к так называемым «нелипидным» факторам риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, играющим важную роль в их патогенезе, что требует переосмысления некоторых патогенетических механизмов развития данной патологии [10-14].



Рисунок 2.3 — Молекулярные механизмы, участвующие в развитии ишемического каскада, где NO — нейрональный оксид азота, TNF- α — фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor- α), HGF — фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor), BDNF — нейротропный фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor), VEGF — васкулоэндотелиальный фактор роста (vascular endothelium growth factor), ГАМК — γ -аминомасляная кислота, ЭТ-1 — эндотелин-1, НУП — натрийуретические пептиды.

Эндотелиальная дисфункция — это, прежде всего, дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, атромбогенных и ангиопротективных метаболитов с одной стороны и вазоконстрикторных, протромботических, ангиопролиферативных субстанций с другой, представленных в таблице 2.1.

Таблица 2.1 — Регуляторные факторы сосудистого эндотелия

Факторы регуляции сосудистого тонуса	
констрикторы	дилататоры
Эндотелины	Оксид азота (NO или эндотелиальный фактор релаксации)
Ангиотензин-2	Эндотелины
Тромбоксан A ₂ (TXA ₂)	Простациклин (pGI ₂)
Простагландин H ₂	Эндотелиновый фактор деполаризации (EDHF)

Факторы регуляции ангиогенеза	
стимуляторы	ингибиторы
Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)	Оксид азота (NO)
Фактор роста фибробластов (FGFb)	Простациклин (<i>pGI₂</i>)
Эндотелин-1	Натрийуретические пептиды — общий, предсердный, мозговой (CNP, ANP, BNP)
Ангиотензин-II	
Супероксидные радикалы	
Факторы регуляции гемостаза	
протромбогенные	антитромбогенные
Тромбоцитарный ростовой фактор (<i>pGF</i>)	Оксид азота (NO)
Активаторы тромбоцитов (<i>pAF</i>)	Тканевой и урокиназный активаторы плазминогена (t-PA, uPA)
Ингибиторы активатора плазминогена (<i>pAI -1, PAI -2</i>)	Простациклин (<i>pGI₂</i>),
Фактор Виллебранда (FvW)	Тромбомодулин (TM)
Ангиотензин-II	Антитромбин (AT)
Эндотелин-1	Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI)
Рецептор CD40 (член суперсемейства рецепторов TNF)	Липопротеин-ассоциированный ингибитор коагуляции (LACI)
Рецепторы, активируемые протеиназами (<i>pAR</i>)	АДФаза (CD39)
	Протеин S
	Эндотелиальный рецептор протеина C (EPCR)
Факторы регуляции местного воспаления	
стимуляторы	ингибиторы
Фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α)	Оксид азота (NO)
Рецептор CD40 (член суперсемейства рецепторов TNF)	
Супероксидные радикалы	
Факторы регуляции адгезии лейкоцитов	

молекулы адгезии	антигены
Селектины Р и Е	Главный комплекс гистосовместимости (МНС)
Молекулы межклеточной адгезии (ICAM)	
Молекулы адгезии сосудистого эндотелия (VCAM)	
Ростовые факторы	
промоутеры	ингибиторы
Тромбоцитарный фактор роста (pGF)	Гепарина сульфат
Фактор роста фибробластов (FGFb)	Трансформирующий фактор роста-β (TGF-β)
Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1)	Оксид азота (NO)
Интерлейкин-1 (IL-1)	Простациклин
	Брадикинин

Результаты современных исследований позволяют рассматривать ДЭ как ранний предиктор атеросклероза [15], сопровождающий состояния, ассоциированные с высоким цереброваскулярным риском: курение [16], дислипидемия [17], артериальная гипертензия [18,19], ожирение [20], сердечная недостаточность [21] и сахарный диабет 1 и 2 типов [22,23]. Не следует забывать, что ДЭ может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органах и тканях, так как может способствовать формированию тромбоза сосудов или ангиоспазма, что, в частности, наблюдается при сердечно-сосудистой патологии [24]. С другой стороны, нарушения регионарного кровообращения и развитие ишемии могут приводить к ДЭ.

К настоящему времени сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции как ключевого звена атерогенеза, являющегося одним из основных механизмов развития инфаркта мозга атеротромботического генеза [24-26]. На ранних стадиях атерогенеза наблюдается нарушение функции сосудистого эндотелия. В связи с повышением эндотелиальной проницаемости многие компоненты крови, включая гемостатические факторы, присутствуют как в сформированных, так и в созревающих атеросклеротических образованиях. Все клетки в

бляшке могут экспрессировать тромбиновые рецепторы и запускать коагуляционный каскад крови [27,28].

Уязвимое положение эндотелия, который в виде монослоя покрывает изнутри сосудистую стенку, делает его чувствительным к различным воздействиям, в т.ч. известным сосудистым факторам риска [29]. На поверхности эндотелия расположены специализированные рецепторы к различным макромолекулам, в том числе к холестерину липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Так, при гиперхолестеринемии происходит оседание на стенках сосудов атерогенных липопротеинов, при окислении которых высвобождаются свободные кислородные радикалы и образуются окисленные формы ЛПНП [30]. Они обладают прямым цитотоксическим действием и вызывают повреждение эндотелия за счет активизации экспрессии тканевого фактора и ингибитора активации плазминогена, а также стимуляции адгезии моноцитов к интиму сосудов с образованием пенистых клеток — макрофагов, которые скапливаются в субэндотелиальном пространстве и аккумулируют липиды [31]. Кроме того, пенистые клетки секретируют биологически активные соединения, включая хемотаксины, митогены и факторы роста, которые вызывают миграцию гладкомышечных клеток и фибробластов из медиа в интиму, их пролиферацию и образование соединительной ткани.

При процессах свободно-радикального окисления происходит активное разрушение оксида азота кислородными радикалами, активизация синтеза эндотелина-1, что приводит к ослаблению вазодилатации и усилению вазоконстрикции, в результате формируется стойкая артериальная гипертензия, которая также модифицирует морфологию и функции эндотелия [32]. С возрастом эндотелиальный синтез оксида азота падает, что ещё в большей степени усиливает аномальную реактивность эндотелия в отношении сосудосуживающих факторов, в том числе к курению.

Сосудистый эндотелий является единым органом, регулирующим гемодинамику и перфузию тканей адекватно потребностям каждого органа, что проявляется разнообразием строения сосудов [6]. Эндотелий легочных, почечных, церебральных или коронарных сосудов характеризуется одинаковым гистологическим строением, однако существенно различается по метаболическим особенностям, рецепторным комплексам, ферментативным системам, набору мессенджеров и ме-

диаторов. В эндотелиальных клетках сосудов среднего и крупного калибра преобладают синтетическая и метаболическая функции, в то время как особенность строения капилляров определяет их основную функцию — транспортную.

Высокие энергетические потребности головного мозга обеспечиваются за счет активного транспорта кислорода и энергетических субстратов (через ГЭБ), так как нормальное функционирование мозга возможно лишь в условиях кислородного, электролитного и биохимического гомеостаза [33]. В головном мозге особенно развита микроциркуляторная сосудистая сеть, капилляры которой имеют более тонкий эндотелий с большим числом пиноцитозных везикул и транспортных систем. Это указывает на высокую метаболическую активность и проницаемость для определенного ряда веществ, которая постепенно возрастает от микрососудов мягкой мозговой оболочки к паренхиме головного мозга. Структура эндотелиоцитов церебральных вен, характеризующаяся многочисленными внутрицитоплазматическими везикулами и вакуолями, микроворсинками на клеточных мембранах, также указывает на их высокую транспортную способность, преимущественно в отношении воды. Морфологическим субстратом ГЭБ, структура которого представлена на рисунке 2.4, в первую очередь являются эндотелиальные клетки мозговых капилляров [34]. Они имеют ряд особенностей и отличаются наличием большого количества уплотненных межклеточных контактов, интрацеллюлярных пор, митохондрий, а также высокой концентрацией окислительных ферментов на своей поверхности, что обеспечивает активный двухсторонний транспорт веществ между нейрональной тканью и кровью [35].

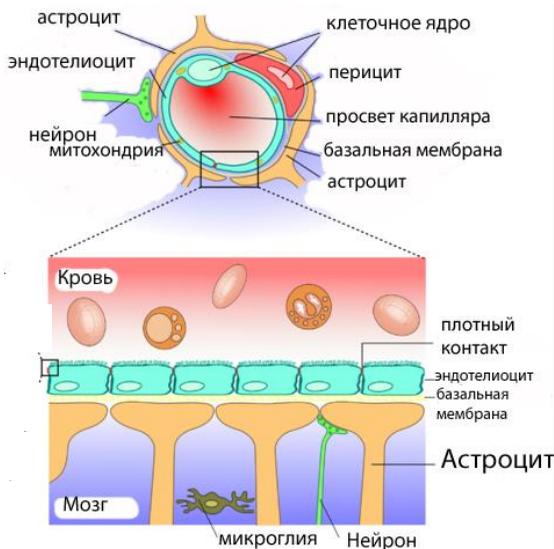


Рисунок 2.4 — Структура гематоэнцефалического барьера (В.Т. Hawkins, Т.Р. Davis, 2005)

Эндотелиальная дисфункция наряду со структурно-функциональными изменениями сосудистой стенки при артериальной гипертензии, атеротромбозе и гиперкоагуляции повышают проницаемость ГЭБ, нарушают ауторегуляцию мозгового кровотока и увеличивают вероятность ишемического повреждения головного мозга [36] (рис. 2.5). Известно, что одним из патогенетических механизмов нейронального повреждения и гибели при острой церебральной ишемии является оксидативный стресс [3]. Стимуляция свободно-радикального окисления в мозге при активации индуцибельной NO-синтазы ведет к повышенному синтезу оксида азота, имеющего свойства свободного радикала, и увеличению продукции цитокинов, что усиливает повреждение ГЭБ и способствует развитию цитотоксического отека ишемизированного участка головного мозга.

Негативные последствия ДЭ церебральных сосудов приводят к нарушению их сосудодвигательной функции, усиленной пролиферации сосудистой стенки на уровне меди, изменению структуры и числа эндотелиоцитов, приобретению внутренней поверхностью сосудистой стенки адгезивных свойств, увеличению ее проницаемости для провоспалительных агентов, активации циркулирующих в крови тром-

боцитов и гемостатических факторов [37, 38]. В результате запускается процесс миграции лейкоцитов через эндотелий в ткань мозга, который вызывает, в том числе, поражение здоровых клеток нервной ткани, а также ведет к ангиогемическому дисбалансу и усугублению ишемии поврежденных церебральных тканей.



Рисунок 2.5 — Патогенетические механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера при острой церебральной ишемии (модификация N. Weiss et al., 2009)

Таким образом, основные эффекты эндотелия реализуются путем выделения ряда биологически активных веществ в ответ на определенные стимулы, которые и определяют адекватность той или иной реакции сосудистой стенки. Следовательно, от нормального функционирования эндотелиоцитов зависит тонус сосудов, определяющий системную гемодинамику (общее сосудистое сопротивление, артериальное давление), атромбогенность сосудистой стенки и активность тромбоцитов, коагуляционных факторов крови, воспалительный и оксидантный статус организма, а также структурная целостность всех слоев сосудистой стенки и степень проявления атерогенеза. Очевидно, что

разбалансировка этих регуляторных влияний ведет к изменениям в органах и тканях, которые служат патофизиологической основой для развития многих патологических процессов, в том числе цереброваскулярных заболеваний. Установление степени эндотелиального повреждения, коррекция и поддержание адекватного функционирования сосудистого эндотелия является одной из наиболее актуальных задач современной диагностики и терапии ОНМК.

2.3. Биомаркеры в диагностике острых нарушений мозгового кровообращения

Несмотря на то, что в настоящее время установлены факторы риска и патофизиологические механизмы развития инфаркта мозга, доступные методы диагностики заболевания не всегда эффективны, поэтому остается актуальной задача разработки и внедрения в клиническую практику новых современных методов диагностики и прогнозирования тяжести и исхода ОНМК ишемического генеза. В конечном итоге её решение позволит практикующему неврологу не только назначить адекватную терапию, способную эффективно воздействовать на сформировавшийся неврологический дефицит, но и подобрать схему медикаментозной профилактики с целью предупреждения повторных цереброваскулярных событий. Следовательно, поиск новых методов диагностики и лечения, позволяющих эффективно снижать медицинские и социальные последствия ИИ, является одним из приоритетных направлений современной неврологии.

Сложность и физиологическое разнообразие патофизиологических процессов при инсульте обуславливает серьёзную проблему существующих диагностических подходов при ОНМК, которые не в полной мере обеспечивают выживаемость и последующую реабилитацию пациентов. Диагностика ОНМК базируется прежде всего на методе нейровизуализации с использованием магнитно-резонансной и компьютерной томографии, а также на клинической верификации диагноза. В последнее десятилетие в научной литературе активно обсуждаются надежные и доступные тесты для диагностики ИГМ, определения его этиопатогенетических подтипов, тяжести неврологического дефицита, клинического течения и исхода заболевания [39-41].

В последнее время все больше внимания привлекают новые направления в лабораторной диагностике различных патологических состояний, в том числе технологии протеомики и метаболомики, сочетание которых представляет собой качественно новый подход к изучению патогенеза заболеваний [42-44]. Расширение знаний о метаболических путях, участвующих в запуске патологического процесса, создание диагностических панелей биомаркеров увеличивает количество потенциальных терапевтических мишеней и открывает дверь в будущее развитие персонализированной медицины.

По данным современной научной литературы, отмечается низкая диагностическая и прогностическая ценность многих биохимических показателей, поэтому приоритетной задачей клинической лабораторной диагностики является повышение их аналитической достоверности, а также разработка и внедрение в практику новых биохимических маркеров — биологически активных белков, выполняющих специфические функции, характерные для нервной системы [45-49].

Их можно классифицировать по локализационно-структурному принципу (нейрональные, глиальные; мембраноассоциированные, цитоплазматические и т.д.), а также выделять маркеры, присутствующие в норме и при патологии [42]. На наш взгляд, наиболее рациональной является классификация по функциональному принципу, представленная в таблице 2.2.

Таблица 2.2 — Биохимические маркеры и их клиническое использование при ОНМК

Биомаркеры	Происхождение	Функция	Клиническое использование
Нейроспецифические биомаркеры повреждения ткани ЦНС			
Белок S100B	Продуцируется астроцитами	Кальций-связывающий белок, вовлеченный в клеточный цикл пролиферации и дифференцировки	Диагностика [50, 51]
			Объем инфаркта [52-54]
			Тяжесть инсульта [52, 54, 55]
			Геморрагиче-

			ская транс- формация [56]
Глиофибрил- лярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein — GFAP)	Продуцируется астроцитами, гепатоцитами	Структурный элемент клеток гематоэнцефа- лического ба- рьера	Диагностика [57, 58]
Нейроспецифи- ческая енолаза (neuron-specific enolase — NSE)	Продуцируется нейронами	Нейрональный фермент гли- колиза	Диагностика [51]
	Продуцируется при нейробла- стоме, уремии		Объём ин- фаркта [52] Тяжесть ин- сульта [59]
N-метил-D- аспартат- рецепторные белки и их ан- титела (N- methyl-D- aspartate receptor Antibodies — NMDA-R Ab)	NMDA- рецепторы име- ются только в головном мозге и участвуют в развитии глута- мат-опосредо- ванной эксайто- токсичности, лежащей в ос- нове ишемии головного мозга	Аутоантитела к NR2A / NR2B субъединицам NMDA-рецеп- тора — при ишемии пеп- тидные фраг- менты NMDA- рецептора от- рываются, по- являются в кро- вяном токе и вызывают им- мунный ответ	Диагностика [60, 61]
			Тяжесть ин- сульта [60, 61]
Основной белок миелина (myelin-basic protein — MBP)	Продуцируется олигодендроци- тами, клетками Шванна при поврежде- нии миелина	Миелинизация нейрональных структур цен- тральной и пе- риферической нервной систе- мы	Диагностика [58]
			Объём ин- фаркта [54]
			Тяжесть ин- сульта [54]

Мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide — BNP)	Синтезируется в эндотелии сосудов и структурах головного мозга	Про-адренергическое действие путем непосредственной стимуляции симпатических нервных окончаний	Риск инсульта [62,63] Кардиоэмболический инсульт [64]
Биомаркёры воспаления			
С-реактивный белок (C-reactive protein — CRP)	Синтезируется в печени	Участвует в острой фазе воспалительного ответа	Диагностика [65]
			Риск инсульта [66-69]
Интерлейкин-6 (IL-6)	Цитокин Т-лимфоцитов и макрофагов	Участвует в острой фазе воспалительного ответа	Объём инфаркта [59, 70-72]
			Тяжесть инсульта [70]
			Летальность [59, 71]
Фактор некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor - α — TNF- α)	Цитокин, продуцируется клетками воспаления, нейроглии, эндотелия	Участвует в острой фазе воспалительного ответа, оказывает цитотоксическое действие	Объём инфаркта [59]
			Тяжесть инсульта [59]
			Летальность [73]
Молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (vascular cell adhesion molecule - VCAM-1)	Иммуноглобулин	Осуществляет лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие	Диагностика [50]
			Объём инфаркта [59]
Молекулы межклеточной адгезии	Иммуноглобулин	Осуществляет лейкоцитарно-	Объём инфаркта [59]

зии 1 типа (inter-cellular adhesion mole- cule — ICAM-1)		эндотелиальное взаимодейст- вие	Тяжесть ин- сульта [59]
			Летальность [73]
Матриксные металлопротеи- назы (matrix metalloproteinases 2,9 types — MMP2, MMP9)	Протеолитичес- кие ферменты (внеклеточные цинк-зависимые эндопептидазы)	Разрушают все виды белков внеклеточного матрикса, игра- ют роль в ре- моделировании тканей, ангио- генезе, проли- ферации, ми- грации и диф- ференциации клеток	Диагностика [50, 74]
			Объём ин- фаркта [59]
			Тяжесть ин- сульта [59]
Геморраги- ческая транс- формация [75– 78]			
Ассоциирован- ный с беремен- ностью протеин плазмы-А (pAPP-A).	Цинксодержа- щая металло- протеиназа, про- дуцируется клетками атеро- склеротической бляшки, осо- бенно неста- бильной	Разрушают все виды белков внеклеточного матрикса	Риск инсульта [79,80]
Неоптерин (NP)	Высокоспеци- фичный высо- кочувствитель- ный маркер ак- тивации макро- фагов	Участвует во всех этапах формирования и развития ате- росклеротиче- ской бляшки, в активации кле- точного имму- нитета	Риск инсульта [81,82]
Биомаркёры липидного метаболизма			

Лipopоpтеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (Lipoprotein-associated phospholipase A2 — Lp-PLA2)	Продуцируется клетками воспаления	Гидролизует окисленные фосфолипиды в ЛПНП, тромбоцитарный фактор активации ацетилгидролазы	Риск инсульта [66, 83-87]
Аполипопротеины CI, CIII (apolipoproteins C-I, C-III — ApoC-1, ApoC-III)	Лipopоpтеины	Участвуют в метаболизме липидов: входят в состав хиломикронов, ЛПОНП, ЛПВП; являются активаторами фермента лецитинхолестеринацилтрансфераза	Диагностика [88]
Гемостатические биомаркеры			
Фибриноген (Fibrinogen)	Гликопротеин синтезируется в печени, предшественник фибрина	Коагуляционный гемостаз, обеспечение необратимой агрегации тромбоцитов и формирование стабильного тромбоцитарного тромба, острофазовый белок воспаления	Риск инсульта [89–91]
Д-димер (D-Dimer — DD)	Продукт деградации фибрина	Маркер острого тромбооб-	Диагностика [92]

	плазмином	разования (тромбинемии и плазминемии)	Кардиоэмболический инсульт [93-95]
Фактор фон Виллебранда (vWF)	Гликопротеин секретируется эндотелиальными клетками, тромбоцитами	Участвует в коагуляционном гемостазе, тромбоцитарной адгезии и агрегации, связывает фактор VIII	Диагностика [50, 74]
Растворимый гликопротеин V (soluble glycoprotein V — sGPV).	Гликопротеин высвобождается с поверхности тромбоцитов под действием тромбина в процессе коагуляции	Участвует в формировании тромбоцитарного тромба, является маркером артериального тромбоза при ишемическом инсульте	Диагностика [96]
Другие биомаркеры			
ДНК плазмы (plasma deoxyribonucleic acid –DNA)	Маркер лизиса ишемизированных клеток	Фрагментированная ДНК в плазме	Исход инсульта [97]
			Объём инфаркта [95]
Белок митохондриальной дисфункции при болезни Паркинсона (parkinson disease (autosomal	Уровень протеинов повышается при нейродегенеративных заболеваниях	РНК-связывающий белок	Диагностика [98,99]

recessive, early onset) 7 — PARK7)			
Нуклеозид дифосфат киназа (nucleoside diphosphate kinase A — NDKA)		Переносчик нуклеозид фосфатов	Диагностика [98,99]
Нейротрофический фактор роста типа В (B-type neurotrophic growth factor — BNGF)	Ростовой фактор	Регуляция роста и дифференцировки нейронов	Диагностика [74]
Асимметричный диметиларгинин (ADMA)	Конкурентный аналог аргинина	Участвует в патогенезе атеросклероза	Риск инсульта [100]
Модифицированный ишемией альбумин (ischemia-modified albumin — IMA)	Образуется при ишемии, когда в результате оксидативного стресса свободные радикалы отщепляют от молекулы альбумина N-концевой фрагмент	Теряет способность связывать и транспортировать металлы, участвует в ишемическом повреждении клеток	Диагностика [101,102]
Белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 4 (insulin-like	Белок связывает инсулиноподобный фактор роста 4	Оказывает нейропротективный эффект	Исход инсульта [103,104]

growth factor binding protein 4 — IGFBP4)			
Гомоцистеин	Аминокислота — гомолог цистеина, отличается от неё на одну метиленовую группу (-CH ₂ -); синтезируется из метионина	Обратно конвертируется в метионин при помощи фолиевой кислоты и витаминов В6, В12 и В1. Гипергомоцистеинемия — предиктор развития острых церебральных сосудистых событий	Риск инсульта [105,106]

Определение уровней белковых биомаркеров позволяет выявлять риски развития ИГМ, а также осуществлять его раннюю диагностику, поскольку значимые изменения концентрации метаболитов зачастую предшествуют тем повреждениям церебральных структур, которые можно выявить инструментальными методами. Кроме того, исследование нейроспецифических протеинов дает возможность прогнозировать течение и исход заболевания, осуществлять мониторинг его лечения [107,108].

Таким образом, важнейшим аспектом фундаментальных исследований в ангионеврологии является изучение биохимических сдвигов при ишемии мозга, что позволяет расширить понимание сложных механизмов патогенеза инфаркта мозга и разработать терапевтические подходы к коррекции метаболических нарушений. Наряду с методами нейровизуализации, представляет большой интерес изучение экспрессии нейроспецифических белков в качестве маркёров инфаркта головного мозга. Нами проведено исследование уровня различных биохимических и гемостатических факторов в острейшем периоде ишемиче-

ского инсульта, а также проанализированы их основные демографические и клинические характеристики, на основании чего предпринята попытка оценить информативность изученных маркёров с целью уточнения патогенетических механизмов и усовершенствования диагностики ОНМК.

Литература

1. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. Heart Association/American Stroke Association [Электронный ресурс]. — 2010. — Режим доступа: [www: http://stroke.ahajournals.org](http://stroke.ahajournals.org) . — Дата доступа: 12.04.2013 г.
2. Виберс, Д. Инсульт [Text]: клиническое руководство / Д.Виберс, В.Фейгин, Р.Браун; пер.с англ.и ред.В.Л.Фейгина. — 2-е изд.,испр.и доп. — М.:БИНОМ;СПб.:Диалект : [s. n.], 2005. — 608 с.
3. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Гусев Е.И., Скворцова В.И. // М.: "Медицина", 2001. — 328 с.
4. Secades, J.J. Probably role of citicoline in stroke rehabilitation: review of the literature / J.J. Secades // Rev. Neurol. — 2012. — Vol.54. — 173–179.
5. Endemann, D.H. Endothelial dysfunction / D.H. Endemann, E.L. Schiffrin // FASEB J. — 1999. — Vol.13. — P.883-892.
6. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н.Н. Петрищев [и др.]; под ред. Н.Н. Петрищева. — СПб: Изд-во СПбГМУ, 2003.
7. Эндотелий: функция и дисфункция / З.А. Лупинская [и др.] // Бишкек: КРСУ, 2008. — 373 с.
8. Состояние функции эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения / М.А. Домашенко [и др.] // Неврологический журнал. — 2007. — № 6. — С. 10-14.
9. Гавриш, А.С. Проатерогенная эндотелиопатия: монография / А.С. Гавриш // К.: Четверта хвиля, 2009. — 416 с.
10. Шушляпин, О. И. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца: диагностика, критерии прогноза и перспективные подходы к терапии / О. И. Шушляпин, Л. Г. Кононенко, И. М. Маник // Український кардіологічний журнал. — 2006. — № 3. — С. 126-131.
11. Iskra, T. Hemostatic markers of endothelial injury in ischaemic stroke caused by large or small vessel disease / T. Iskra, W. Turaj, A.Słowik // Pol. Merkur. Lekarski. — 2006. — Vol. 21, №125. — P.429-433.
12. Elkind, M. S. High-Sensitivity C-Reactive Protein, Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, and Outcome After Ischemic Stroke / M. S. Elkind, K. W. Tai // Arch. Intern. Med. — 2006. — № 166. — P.2073–2080.

13. Chamorro, A. Infection After Acute Ischemic Stroke A Manifestation of Brain-Induced Immunodepression / A. Chamorro, X. Urra, A.M. Planas // *Stroke*. — 2007. — № 38. — P.1097.
14. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke — sequential change and differences in stroke subtype / K. Kozuka [et al.] // *Atherosclerosis*. — 2002. — Vol. 161, № 1. — P. 161-168.
15. Endothelial dysfunction and atherosclerosis: focus on novel therapeutic approaches / A. Briasoulis [et al.] // *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov.* — 2012. — Vol. 7, №1. — P.21-32.
16. Rajj, L. Cigarette smoke-induced endothelium dysfunction: role of superoxide anion / L. Rajj, E.G. De Master, E.A. Jaimes // *J. Hypertens.* — 2001, May. — Vol. 19, №5. — P.891-897.
17. Lee, I.K. Endothelial dysfunction: its relationship with acute hyperlipidemia / I.K. Lee, H.S. Kim, J.H. Bae // *Clin. Pract.* — 2002. — Vol.129. — P.59–64.
18. Arshed, A. Endothelial dysfunction and hypertension cause or effect? / A. Arshed, A. Quyyumi, S. Riyaz // *Hypertension*. — 2010. — Vol.55. — P. 1092-1094.
19. Vascular Inflammation and Endothelial Dysfunction in Experimental Hypertension / C. Savoia [et al.] // *Intern. J. of Hypertens.* — 2011. — Vol. 281. — P.8.
20. Abdominal adiposity predicts endothelial dysfunction in uncomplicated obesity: An analysis of traditional and novel risk factors / D. Robert [et al.] // *Am. J. Hypertens.* — 2001. — Vol.14. — P.1320-1326.
21. Vitamin C preserves endothelium function in patients with coronary heart disease after a high-fat meal / L. Ling [et al.] // *Clin. Card.* — 2002. — Vol.25. — P.219–224.
22. Endothelial dysfunction in diabetes / A.S. De Vriese [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol.130, №5. — P.963-974.
23. Hadi, A.R. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus / A.R. Hadi, A. Suwaidi // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2007 — Vol.3, №6. — P. 853–876.
24. Vischer, U.M. Von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease / U.M. Vischer // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 4, № 6. — P. 1186-1193.
25. Домашенко, М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Домашенко. — М., 2006. — 31 с.
26. Дисфункция эндотелия у больных с ишемическим инсультом / А.А. Шутов [и др.] // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2005. — №14. — С. 42-45.
27. Волошин, П.В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П.В.Волошин, В.А. Малахов, А.Н. Завгородняя // Харьков, 2006. — 92 с.
28. Yang, Z. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis / Z. Yang, X.F. Ming // *Clin. Med. Res.* — 2006. — Vol. 4, № 1. — P. 53-65.
29. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / P.J. Esper [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2006. — Vol. 5, № 4. — P. 415-419.

30. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk / P.O. Bonetti [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 168-175.
31. Boyle, J.J. Macrophage Activation in Atherosclerosis: Pathogenesis and Pharmacology of Plaque Rupture / J.J. Boyle // *Current Vascular Pharmacology.* — 2005. — Vol. 3. — P. 63-68.
32. Landmesser, U. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis? / U. Landmesser, B. Hornig, H. Drexler // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109, № 2. — P. 27-33.
33. Ohtsuki, S. New Aspects of the Blood–Brain Barrier Transporters; Its Physiological Roles in the Central Nervous System / S. Ohtsuki // *Biol. & Pharm. Bull.* — 2004. — № 27 (10). — C. 1489–1496.
34. Hawkins, B.T. The Blood-Brain Barrier. Neurovascular Unit in Health and Disease / B.T. Hawkins, T.P. Davis. // *Pharm. Rev.* — 2005. — Vol. 57, №. 2. — P. 173-185.
35. Smith, M.W. Endocytosis at the blood-brain barrier: from basic understanding to drug delivery strategies / M.W. Smith, M. Gumbleton // *J. Drug Target.* — 2006. — № 14. — C. 191-214.
36. Abbott, N.J. Dynamics of CNS barriers: evolution, differentiation, and modulation / N.J. Abbott // *Cell. Mol. Neurobiol.* — 2005. — Vol. 25. — C. 5–23.
37. Tsuyoshi, C. Pivotal Roles of Monocytes/Macrophages in Stroke / Tsuyoshi C., Keizo U. // *Mediators of Inflammation.* — 2013. –Vol. 75. — P.91-103.
38. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases / N. Weiss [et al.] // *Biochem. Biophys. Acta.* — 2009. — Vol.1788. — C. 842-857.
39. Verma, S. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease / S. Verma, M.R. Buchanan, T.J. Anderson // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108. — P. 2054-2059.
40. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review / W. Whiteley [et. al.] // *Stroke.* — 2009. — Vol. 40, №5. — P. 380-389.
41. Potential Blood Biomarkers for Stroke / M. Carlos Laborde [et. al.] // *Expert Rev. Proteomics.* — 2012. — Vol.9, №4. — P.437-449.
42. Jickling G.C. Blood Biomarkers of Ischemic Stroke / G.C. Jickling, F.R. Sharp // *Neurotherapeutics.* — 2011. — Vol.8, №3. — P. 349–360.
43. Overview of the HUPO Plasma Proteome Project: results from the pilot phase with 35 collaborating laboratories and multiple analytical groups, generating a core dataset of 3020 proteins and a publicly-available database / G.S. Omenn [et al.] // *Proteomics.* — 2005. — Vol.5, №13. — P.3226–3245.
44. Proteomic and functional alterations in brain mitochondria from Tg2576 mice occur before amyloid plaque deposition / F. Gillardon [et al.] // *Proteomics.* — 2007. — Vol.7, №4. — P. 605–616.
45. Koh, P.O. Proteomic analysis of focal cerebral ischemic injury in male rats / P.O. Koh // *J. Vet. Med. Sci.* — 2010. –Vol.72, №2. — P. 181–185.
46. Вельков, В.В. На пути к ранней диагностике сердечно-сосудистых событий: многомаркерные панели и ультрочувствительные тропонины / В.В. Вельков // *Медицинский алфавит. Лаборатория.* — 2011. — №1. — С. 30-36.

47. Whiteley, W. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke. A systematic review / W. Whiteley, M.C. Tseng, P. Sandercock // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39. — P. 2902-2909.
48. Сыскина, Е.Н. Биохимические маркеры состояния ткани мозга и гемостаза у больных с тяжелыми формами инфарктов мозга в артериях каротидной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Сыскина. — М., 2011 — 24 с.
49. Шабалина, А.А. Гемостаз и биохимические маркеры повреждения ткани мозга при атеротромботическом и лакунарном подтипах ишемического инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Шабалина. — М., 2008. — 31 с.
50. Novel diagnostic test for acute stroke / J.R. Lynch [et al.] // *Stroke*. — 2004. — Vol.35. — P.57–63.
51. Biochemical markers in acute ischemic stroke / M.D. Hill [et al.] // *CMAJ*. — 2000. — Vol.162. — P.1139–1140.
52. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke / U. Missler [et al.] // *Stroke*. — 1997. — Vol.28. — P.1956–1960.
53. Evaluation of serum s100b as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction / C. Foerch [et al.] // *Arch. Neurol.* — 2005. — Vol.62. — P.1130–1134.
54. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: The national institute of neurological disorders and stroke recombinant tissue plasminogen activator stroke study / E.C. Jauch [et al.] // *Stroke*. — 2006. — Vol.37. — P.2508–2513.
55. Serum s100b predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion / C. Foerch [et al.] // *Stroke*. — 2004. — Vol.35. — P.2160–2164.
56. Elevated serum s100b levels indicate a higher risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute stroke / C. Foerch [et al.] // *Stroke*. — 2007. — Vol.38. — P.2491–2495.
57. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke / C. Foerch [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2006. — Vol.77. — P.181–184.
58. Protein s-100b, neuron-specific enolase (nse), myelin basic protein (mbp) and glial fibrillary acidic protein (gfap) in cerebrospinal fluid (csf) and blood of neurological patients / K.J. Lamers [et al.] // *Brain Res. Bull.* — 2003. — Vol.61. — P.261–264.
59. Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia / S. Sotgiu [et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2006. — Vol.13. — P.505–513.
60. Blood test detecting autoantibodies to n-methyl-d-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke / S.A. Dambinova [et al.] // *Clin. Chem.* — 2003. — Vol.49. — P.1752–1762.
61. Dambinova, S.A. Multiple panel of biomarkers for tia/stroke evaluation / S.A. Dambinova, G.A. Khounteev, A.A. Skoromets // *Stroke*. — 2002. — Vol.33. — P.1181–1182.

62. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke / K. Nakagawa [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* — 2005. — Vol.19. — P.157–164.
63. High plasma brain natriuretic polypeptide level as a marker of risk for thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation / H. Shimizu [et al.] // *Stroke.* — 2002. — Vol.33. — P.1005–1010.
64. Brain Natriuretic Peptide Predicts Functional Outcome in Ischemic Stroke / N.S. Rost [et al.] // *Stroke.* — 2012. — Vol. 43. — P. 441-445.
65. Evaluation of c-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: A statement for health care professionals from the crp pooling project members / M. Napoli [et al.] // *Stroke.* — 2005. — Vol.36. — P.1316–1329.
66. Lipoprotein-associated phospholipase a2, high-sensitivity c-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the atherosclerosis risk in communities (aric) study / C.M. Ballantyne [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2005. — Vol.165. — P.2479–2484.
67. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease / J.F. Arenillas [et al.] // *Stroke.* — 2003. — Vol.34. — P.2463–2468.
68. C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men / J.D. Curb [et al.] // *Circulation.* — 2003. — Vol.107. — P.2016–2020.
69. Plasma concentration of c-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: The framingham study / N.S. Rost [et al.] // *Stroke.* — 2001. — Vol.32. — P.2575–2579.
70. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome / C.J. Smith [et al.] // *BMC Neurol.* — 2004. — Vol.4. — P.2.
71. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke / N. Vila // *Stroke.* — 2000. — Vol.31. — P.2325–2329.
72. Plasmatic level of neuroinflammatory markers predict the extent of diffusion-weighted image lesions in hyperacute stroke / J. Montaner [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2003. — Vol.23. — P.1403–1407.
73. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: A potential therapeutic target / M. Castellanos [et al.] // *Stroke.* — 2002. — Vol.33. — P.982–987.
74. Early biomarkers of stroke / M.A. Reynolds [et al.] // *Clin. Chem.* — 2003. — Vol.49. — P.1733–1739.
75. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke / M. Castellanos [et al.] // *Stroke.* — 2003. — Vol.34. — P.40–46.
76. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: Temporal profile and relation to neurological impairment / J. Montaner [et al.] // *Stroke.* — 2001. — Vol.32. — P.1759–1766.

77. Matrix metalloproteinase expression is related to hemorrhagic transformation after cardioembolic stroke / J. Montaner [et al.] // *Stroke*. — 2001. — Vol.32. — P.2762–2767.
78. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke / J. Montaner [et al.] // *Circulation*. — 2003. — Vol.107. — P.598–603.
79. Pregnancy-associated plasma protein-A in patients with cerebrovascular diseases—a pilot study / L. Fialová [et al.] // *Prague Med. Rep.* — 2006. — Vol.107, №1. — P.37-45.
80. Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Is Markedly Expressed by Monocyte-Macrophage Cells in Vulnerable and Ruptured Carotid Atherosclerotic Plaques A Link Between Inflammation and Cerebrovascular Events / G. Sangiorgi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol.47, №11. — P.2201-2211.
81. Detection of neopterin as parameter of potential monocyte activation in patients with acute ischemic stroke / I.M. Cojocaru [et al.] // *Rome J. Intern. Med.* — 2007. — Vol.45, №4. — P.365-369.
82. Osteopontin and Neopterin Predict Stroke Risk in Patients with Prior Stroke or Transient Ischemic Attack. Results of the Analysis of 13 Biomarkers from the SPARCL Study / P. Ganz [et al.] // *Circulation*. — 2010. — Vol.122. — P. 130-133.
83. Lipoprotein-associated phospholipase a2 activity and risk of recurrent stroke / M.S. Elkind [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* — 2009. — Vol.27. — P.42–50.
84. Gorelick, P.B. Lipoprotein-associated phospholipase a2 and risk of stroke / P. B. Gorelick // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — Vol.101. — P.34–40.
85. Lipoprotein-associated phospholipase a(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: Collaborative analysis of 32 prospective studies / A. Thompson [et al.] // *Lancet*. — 2010. — Vol.375. — P.1536–1544.
86. Lipoprotein-associated phospholipase a2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: The rotterdam study / H.H. Oei [et al.] // *Circulation*. — 2005. — Vol.111. — P.570–575.
87. Lipoprotein-associated phospholipase a2, hormone use, and the risk of ischemic stroke in postmenopausal women / S. Wassertheil-Smoller [et al.] // *Hypertension*. — 2008. — Vol.51. — P.1115–1122.
88. Apoc-i and apoc-iii as potential plasmatic markers to distinguish between ischemic and hemorrhagic stroke / L. Allard [et al.] // *Proteomics*. — 2004. — Vol.4. — P.2242–2251.
89. Napoli, M. Prognostic influence of increased c-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke / M. Napoli, F. Papa, V. Bocola // *Stroke*. — 2001. — Vol.32. — P.133–138.
90. Ernst, E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature / E. Ernst, K.L. Resch // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — Vol.118. — P.956–963.
91. Hyperfibrinogenemia is associated with specific histocytological composition and complications of atherosclerotic carotid plaques in patients affected by transient ischemic attacks / A. Mauriello [et al.] // *Circulation*. — 2000. — Vol.101. — P.744–750.

92. Hemostatic markers in acute transient ischemic attacks / E.A. Fon [et al.] // *Stroke*. —1994. — Vol.25. — P.282–286.
93. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers / J. Montaner [et al.] // *Stroke*. — 2008. — Vol.39. — P.2280–2287.
94. Gene expression in peripheral blood differs after cardioembolic compared with large-vessel atherosclerotic stroke: Biomarkers for the etiology of ischemic stroke / H. Xu [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* — 2008. — Vol.28. — P.1320–1328.
95. 42. Signatures of cardioembolic and large-vessel ischemic stroke / G.C. Jickling [et al.] // *Ann. Neurol.* — 2010. — Vol.68. — P.681–692.
96. Soluble platelet glycoprotein V is a marker of thrombosis in patients with ischemic stroke / V. Wolff [et al.] // *Stroke*. — 2005. — Vol.36, №3. — P.17-19.
97. Prognostic use of circulating plasma nucleic acid concentrations in patients with acute stroke / T.H. Rainer [et al.] // *Clin. Chem.* — 2003. — Vol.49. — P. 562–569.
98. Park7 and nucleoside diphosphate kinase a as plasma markers for the early diagnosis of stroke / L. Allard [et al.] // *Clin. Chem.* — 2005. — Vol.51. — P. 2043–2051.
99. PARK7 and nucleoside diphosphate kinase A as plasma markers for the early diagnosis of stroke / A. Laure [et al.] // *Clin. Chem.* — 2005. — Vol.1. — P. 356-365.
100. Asymmetric dimethylarginine as a risk marker for early-onset ischemic stroke in Indian population / S.N. Mamatha [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* — 2011. — Vol.412, №1-2. — P. 139–142.
101. Ischemia-modified albumin in acute stroke / H. Abboud [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* — 2007. — Vol.23, №2-3. — P.216-220.
102. The usefulness of albumin-adjusted ischemia-modified albumin index as early detecting marker for ischemic stroke / J.H. Ahn [et al.] // *Neurol. Sci.* — 2011. — Vol.32, №1. —P.133-138.
103. Insulin-like growth factor I: a potential neuroprotective compound for the treatment of acute ischemic stroke? / R. Kooijman [et al.] // *Stroke*. — 2009. — Vol.40. — P.83-88.
104. Predictive value of circulating insulin-like growth factor I levels in ischemic stroke outcome / M. Bondanelli [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol.91. — P.3928-3934.
105. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction / A. Hassan [et al.] // *Brain*. — 2004. — Vol.127. — P.212–219.
106. Herrmann W. Significance of hyperhomocysteinemia // *Clin. Lab.* — 2006. —Vol. 52, № 7–8. — P. 367–374.
107. Wunderlich, M.T. Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke / M.T. Wunderlich, C.W. Wallesch, M. Goertler // *J Neurool Sci.* — 2004. — Vol.227. — P.49–53.
108. The proteome of human brain after ischemic stroke / E. Cuadrado [et al.] // *J Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2010. — Vol.69. — P.1105–1115.

ГЛАВА 3. ЭНДОТЕЛИН

3.1. Эндотелин-зависимые эффекты при цереброваскулярной патологии ишемического генеза

Ю.И. Степанова, И.А. Гончар

В подглаве анализируется информация об участии в биохимических процессах представителей семейства эндотелинов, которые рассматриваются в качестве эндотелиальных гистогормонов паракринного действия. Представлены сведения об эндотелиновых рецепторах и большом спектре физиологических и патофизиологических реакций, которые реализуются путем активации специфических рецепторов и рассматриваются как основа для оценки роли эндотелинов в развитии цереброваскулярных заболеваний ишемического генеза. Многообразие экспериментальных и клинических работ, посвященных эндотелину и способам фармакологической коррекции эндотелин-зависимых процессов, демонстрирует его высокую биологическую активность, связанную с эндотелием и гладкой мускулатурой сосудов практически всех органов, включая мозг, сердце, легкие и др.

Ключевые слова: цереброваскулярная патология, дисфункция эндотелия, инфаркт мозга, ишемический инсульт, эндотелин, эндотелин-превращающий фермент, эндотелиновые рецепторы.

Endothelin-dependent affects at cerebrovascular ischemic diseases

I.A. Gontschar, J.I. Stepanova

Information about endothelin peptides system and the concept of endothelin as a paracrine acting endothelial regulators is reviewed in this subchapter. It has been presented the data about endothelin receptors and wide specter of physiological and pathophysiological reactions, which are realized by activation of specific receptors and determined as a base of endothelins role at the development of cerebrovascular ischemic diseases. There are many experimental and clinical studies here are devoted to endothelin and approaches of pharmacological correction of endothelin-

dependent processes. It has been demonstrated the high biological activity of endothelin is connected to vessels endothelium and smooth muscles of all organs including brain, heart, lungs and others.

Key words: cerebrovascular pathology, endothelial dysfunction, brain infarct, ischemic stroke, endothelin, endothelin-converting enzyme, endothelin receptors.

Эндотелиальная дисфункция является одним из патогенетических механизмов развития многих патологических состояний, особое место среди которых занимает цереброваскулярная патология ишемического генеза. Сохранение целостности и физиологической активности эндотелия является основой эндогенной защиты организма от атеросклеротического повреждения сосудистой стенки, в ответ на которое под влиянием вазоконстрикторов происходит сокращение поврежденного и близлежащих к нему участков артерии, а также нарушение микроциркуляции в окружающих органах и тканях [1].

Эндотелий сосудистой стенки имеет неоднородную структуру: эндотелиоциты церебральных, коронарных, легочных сосудов различаются по экспрессии генов и спектру структурных белков, медиаторов и рецепторов, представленных на их поверхности. Так, эндотелиальные клетки легочной артерии содержат больше ангиотензин-превращающего фермента, чем мозговые артерии, однако его секреция в мозговых артериях происходит быстрее [2]. Патологические процессы в эндотелиальных клетках также развиваются избирательно: разные по локализации эндотелиоциты имеют неодинаковую чувствительность к атеросклерозу, ишемическим нарушениям, развитию отека и другим деструктивным факторам [3].

Сосудистый эндотелий регулирует тонус сосудов, высвобождая сосудосуживающие и сосудорасширяющие медиаторы, которые контролируют не только сосудистый тонус, но и структуру, а также проницаемость сосудистой стенки, локальные процессы гемостаза, фибринолиза и воспаления. При эндотелиальной дисфункции баланс продукции этих биологически активных субстанций нарушается, в результате чего уменьшается эндотелий-зависимая релаксация сосудов. Одним из наиболее мощных сосудосуживающих веществ является семейство эндотелинов.

В физиологических концентрациях эндотелины (ЭТ) действуют на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких — активируют рецепторы на гладкомышеч-

ных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию прежде всего на уровне микроциркуляции. При этом ЭТ являются одним из факторов, играющих важную роль в механизмах развития острого и хронического нарушения мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, нарушения ритма сердца, атеросклеротических повреждений сосудов, легочной и сердечной гипертензии и других патологических процессов [3; 4]

Кроме указанного действия, ЭТ обладают выраженной митогенной активностью в отношении клеток эндотелия и гладкомышечных клеток, а также вызывают экспрессию молекул клеточной адгезии.

Эндотелин был открыт в 1988 г. как эндотелиевый фактор с высокой вазомоторной активностью [4]. Он является основным вазоконстрикторным пептидным гормоном из группы цитокинов, его сосудосуживающий потенциал в 10 раз выше, чем у ангиотензина II [5]. В настоящее время выделены и очищены четыре изоформы эндотелина, состоящие из 21 аминокислотного остатка: ЭТ-1, -2, -3 и -4. [6,7]. Эндотелин-3 считается относительно специфичным для головного мозга, где он образуется в наибольшем количестве.

Подобно другим пептидным гормонам, эндотелины образуются при протеолитическом расщеплении специфического Big-эндотелина, состоящего из 38 аминокислотных остатков, под действием мембрано-связанной металлопротеиназы — эндотелин-превращающего фермента (ЭПФ). Физиологическое значение расщепления Big-эндотелина состоит в том, что вазоконстрикторная активность эндотелинов в 140 раз выше по сравнению с активностью своего предшественника. Эндотелины имеют очень короткий период полураспада (около 40 сек.), в то время как период полураспада Big-эндотелина намного больше [8]. Основной механизм действия эндотелинов заключается в активации высвобождения кальция, что вызывает [9]:

- 1) стимуляцию адгезии и агрегации тромбоцитов и вторичного гемостаза;

- 2) сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящие к утолщению стенки сосудов и вазоконстрикции.

Наибольшей биологической активностью обладает ЭТ-1 (рис. 3.1). Он образуется не только в эндотелии, но и в гладких мышцах сосудов, нейронах, астроглии, мезенгиальных клетках почек, печени и других органов. Полупериод жизни ЭТ-1 в тканях составляет — 10-20 мин., в

плазме крови — 4-7 мин. Легкие удаляют из организма до 90% эндотелинов. Эндотелин-1 действует паракринным способом на рецепторы гладких мышц сосудов, вызывая их сокращение и рост, и ауто/паракринным способом на эндотелиальные клетки, вызывая продукцию вазорелаксантов (оксида азота, простациклина) и сосудистого эндотелиального фактора роста [10]. В высоких концентрациях ЭТ-1 вызывает пролиферацию гладких миоцитов и фибробластов сосудистой стенки [11], участвует в процессах программируемой клеточной гибели — апоптозе [12], вызывает экспрессию адгезивных молекул [13].

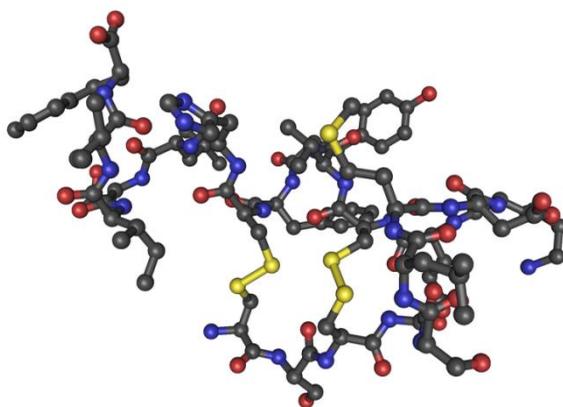


Рисунок 3.1 — Структура молекулы эндотелина-1
(материал из Википедии [5])

Основными активаторами синтеза ЭТ-1 в организме являются гипоксия, ишемия, острый стресс [14]. Эти факторы стимулируют транскрипцию информационной РНК и синтез предшественников ЭТ, превращение их в эндотелин-1 и его секрецию за несколько минут [15]. В то же время катехоламины, ангиотензин II, липопротеины высокой плотности, ростовые факторы, тромбоциты, тромбоксан A_2 , ионы Ca^{2+} активируют внутриклеточные механизмы синтеза ЭТ-1 без взаимодействия с ЭПФ, путем непосредственного влияния на протеинкиназу C и высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума [16]. В эксперименте тромбин повышал экспрессию митохондриальной рибонуклеиновой кислоты (РНК) эндотелин-превращающего фермента и увеличивал его активность в культуре эндотелия крысы [17]. К ингибито-

рам синтеза ЭТ-1 и ЭТ-2 относят натрийуретические пептиды, а синтеза ЭТ-3 — простагландин E₂, простаглицлин и оксид азота [18].

Выявлено два основных типа рецепторов эндотелинов (ЭТ_А и ЭТ_В) с различным сродством к ЭТ-1, ЭТ-2 и ЭТ-3. Эндотелин-1 обладает большим сродством к ЭТ_А, чем ЭТ-3, тогда как оба они имеют одинаковый потенциал в отношении ЭТ_В, а ЭТ-2 сходен с ЭТ-1 в этом отношении. Оба типа рецепторов локализуются в центральной и периферической нервной системе, где эндотелин выполняет роль регулятора передачи нервного импульса и сосудистого тонуса [19]. Рецептор ЭТ_А находится в гладкомышечной ткани и при связывании с ним эндотелина вызывает сужение сосудов и задержку натрия, что повышает кровяное давление. Рецептор ЭТ_В экспрессируется на поверхности эндотелиоцитов, при его активации увеличивается выведение натрия и диурез, а также повышается синтез оксида азота, что в конечном итоге снижает артериальное давление. По отношению к структуре сосудистой стенки рецепторы распределены следующим образом: в интиме выражены только ЭТ_В рецепторы, в меди находятся и ЭТ_А и ЭТ_В, а в адвентиции сосредоточены ЭТ_А рецепторы (рис.3.2).

Известно, что вазоконстрикторный и метаболические эффекты ЭТ-1, а также потенцирование роста и дифференцировки тканей реализуются путем активации обоих типов рецепторов, так как их РНК широко экспрессируются в различных тканях, включая головной мозг. При нормальных физиологических условиях рецепторы эндотелина обладают антагонистическими функциями [20]. Активация рецепторов ЭТ_А опосредует клеточную пролиферацию и гипертрофию [21], тогда как активация эндотелиальных ЭТ_В-рецепторов стимулирует антипролиферативные эффекты и предотвращает апоптоз [22]. Помимо того, что ЭТ_В-рецепторы эндотелиоцитов опосредуют клиренс циркулирующего ЭТ-1 в легких, почках и печени, их активация также ингибирует ЭПФ [23].

Воздействие ЭТ на систему вазорегуляции зависит от его концентрации: при низкой концентрации проявляется сосудорасширяющее влияние благодаря преобладающему связыванию с ЭТ_В рецепторами на эндотелии; при более высоком уровне он преимущественно связывается с ЭТ_А рецепторами на гладких миоцитах и проявляет свой вазоконстрикторный эффект [24].

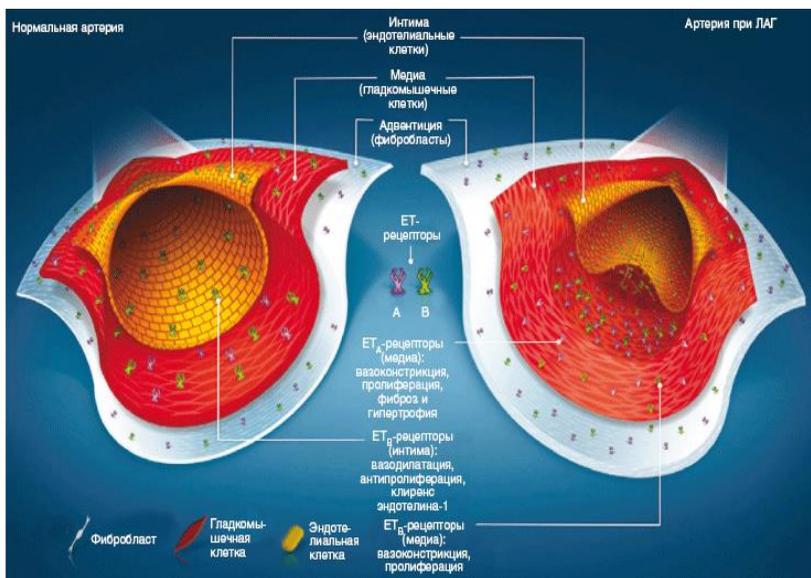


Рисунок 3.2 — Схема распределения эндотелиновых рецепторов в сосудистой стенке в норме и при патологии, где ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЭТ — эндотелин (Чеботарев Н.Д., 2008)

Таким образом, при помощи одного и того же фактора реализуются две противоположные сосудистые реакции (сокращение и расслабление), вызываемые различными механизмами (рис.3.3).

В 2005 г. был выделен еще один вид рецепторов эндотелинов — С, через который осуществляется действие ЭТ-3 [25]. Различные типы эндотелиновых рецепторов обнаруживаются во многих тканях, что может объяснить широкую вариабельность эффектов, связанных с регулирующим или патологическим влиянием эндотелинов. Так, иммунохимические и электронно-микроскопические исследования позволили конкретизировать тканевую локализацию эндотелиновых рецепторов [26]. Рецепторы ЭТ типа А присутствуют в гладких миоцитах венечных артерий, кардиомиоцитах, мозжечке, гладкомышечных клетках желудка. Рецепторы ЭТ типа В определяются в дистальной части венечных сосудов, мышечном слое сосудистой стенки, кардиомиоцитах, клетках юктагломерулярного аппарата.

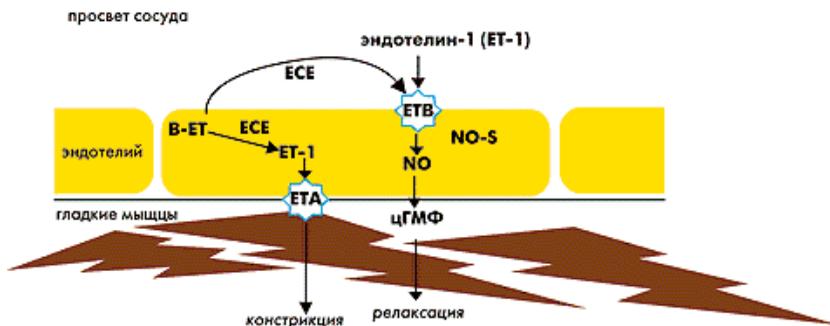


Рисунок 3.3 — Антагонистические свойства рецепторов эндотелина-1, где ECE — эндотелин-превращающий фермент, ETB и ETA — подтипы рецепторов, B-ET — большой предшественник эндотелина, NO-S — синтаза оксида азота (Гомазков О.А., 2000)

Высокая биологическая активность эндотелинов, обусловленная их воздействием на эндотелий и гладкую мускулатуру сосудов практически всех органов и тканей (включая мозг, сердце, легкие, репродуктивную систему и надпочечники), определяет развитие широкого спектра эндотелин-зависимых нарушений при его гиперпродукции [27]. Поскольку эндотелины действуют преимущественно местно, можно предположить, что повышение образования и поступления в кровь может быть причиной возникновения и усугубления тяжести различных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [28].

Известно, что развитию хронической сосудистой патологии способствуют атероматозные изменения интимы сосудов, снижающие эластичность сосудистой стенки и способствующие развитию эндотелиальной дисфункции, секреции вазоконстрикторов, что нарушает ауторегуляцию мозгового кровотока и повышает вероятность ишемического повреждения мозга [29]. Так, в пораженной артерии при легочной артериальной гипертензии наблюдаются структурные и функциональные изменения: интима покрыта атероматозными бляшками, в медиі происходит пролиферация гладкомышечных миоцитов, адвентиция уплотнена, количество и плотность распределения эндотелиновых рецепторов обоих типов увеличено во всех слоях сосуда [30] (рис. 3.2).

В исследовании, проведенном Н.В. Tanowitz et al. обнаружено изменение активности ЭПФ и особенно высокое конвертирование Big-эндотелина в ЭТ-1 в коронарных артериях у пациентов, страдающих коронарным атеросклерозом [31]. Таким образом, повреждение интимы венечных сосудов, ведущее к развитию атеросклероза, также сопровождается экспрессией ЭПФ и интенсивным локальным синтезом пептида. По всей вероятности, ЭТ-1 влияет не только на процессы формирования атеросклеротической бляшки, но и на ее дестабилизацию. Это подтверждает тот факт, что содержание ЭТ-1 в нестабильных атеросклеротических бляшках значительно выше, чем в стабильных [32].

На культуре эндотелиальных клеток пуповины человека установлено, что липопротеины низкой плотности увеличивают секрецию ЭТ-1, тогда как липопротеины высокой плотности, наоборот, тормозят этот процесс. Эндотелин-1-модулирующая активность липопротеинов зависит от места их оседания (апикальная или базальная стороны артериальной интимы) [33]. Эти данные сопоставимы с результатами, полученными в эксперименте на гладкомышечных клетках пуповины с удаленным эндотелием, в котором выявлена активность ЭПФ, расщепляющего Big-эндотелин-1, -2 и -3 [34]. В культуре эндотелиальных клеток крупного рогатого скота эндотелиальный фактор роста сосудов активирует ЭПФ, что указывает на возможность регуляторного влияния этого белка на экспрессию эндотелиновой системы в условиях атеросклеротического ремоделирования интимы сосуда [35]. Установлено, что ЭТ-1 стимулирует фосфатидил-инозитольный гидролиз и мобилизацию внутриклеточных ионов Ca^{2+} , а также синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в эндотелиоцитах мозговых капилляров. Это позволяет сделать вывод о том, что сосудистый эндотелий мозга является мишенью для действия ЭТ-1 [36].

В суспензии тромбоцитов человека ЭТ-1 увеличивает высвобождение ионов Ca^{2+} . Этот процесс, включающий инозитол-опосредованную активацию циклического гуанидинмонофосфата (ГМФ) и увеличение уровня внутриклеточных ионов Ca^{2+} , определяет пути возможного влияния пептида на механизмы тромбоцитарного гемостаза [37]. Однако при длительной (до 6 часов) инфузии эндотелина-1 здоровым добровольцам не обнаружено его влияния на показатели свертывающей и фибринолитической систем крови (включая такие маркеры эн-

дотелиальной дисфункции, как фактор Виллебранда и тромбомодулин) [38].

В настоящее время ЭТ-1 относят к нейрогормонам, осуществляющим регуляцию функционирования центральной нервной системы путем высвобождения из клеток астроглии — астроцитов, которые, в свою очередь, контактируют с эндотелиоцитами и служат специфическим «шлюзом» между кровеносным руслом и нервной тканью, не допуская их прямого контакта между собой, а также модулируют диаметр кровеносных сосудов и церебральный кровоток (рис. 3.4) [39].

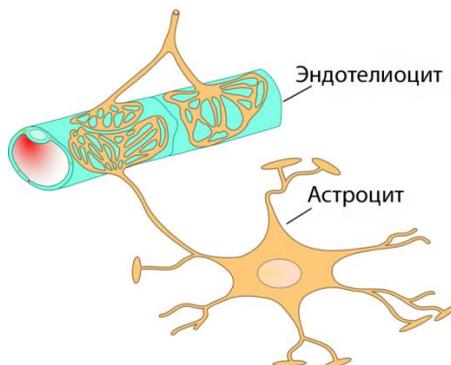


Рисунок 3.4 — Контакт астроцита и эндотелиоцита сосудистой стенки (Гомазков О.А., 2011)

Все это определяет важную роль патофизиологических эффектов нейропептида при церебральной ишемии. Патогенетическая роль ЭТ-1 выявлена на различных экспериментальных моделях ишемического повреждения мозга: инъекции аутологичной свежей крови в желудочки мозга [40], дозированной черепно-мозговой травмы [41], фокальной церебральной ишемии [42], диффузного повреждения мозга [43]. Рассматривается механизм эндотелин-1-индуцируемой и ЭТ_A-рецепторами опосредуемой констрикции церебральных артерий (*in situ*) с участием каскада фосфолипаза С/протеинкиназа С [44]. Соотношение вклада ЭТ-1 и оксида азота в патологию диффузного повреждения мозга зависит от срока развития процесса и исследуемой зоны мозга. Кроме того, исследования, проведенные у пациентов с ишемическим инсультом, свидетельствуют о том, что увеличенный уровень ЭТ-1 в спинномозговой жидкости в первые 16 часов мозгового инсульта может служить дополнительным диагностическим индикато-

ром, поскольку в этот период уровень ЭТ-1 в крови еще остается нормальным [45].

В ряде исследований у пациентов с инфарктом мозга продемонстрирован повышенный уровень ЭТ-1 как в плазме, так и в цереброспинальной жидкости за счет эндотелиальной и астроцитарной его фракций соответственно. Так, после ишемии уровни ЭТ-1 увеличиваются в тканях головного мозга в 4 раза, а в цереброспинальной жидкости в 10 раз по сравнению с их нормальными концентрациями в этих биологических жидкостях [46]. Высокий уровень нейропептида при ишемическом повреждении мозга является результатом его повышенного синтеза в нейронах, реактивных астроцитах, эндотелиальных клетках церебральных сосудов, а также связан с активацией микроглии и макрофагов [47]. Гиперэкспрессия ЭТ-1 способствует формированию патофизиологических реакций: повышение эндотелиальной проницаемости и нарушение гематоэнцефалического барьера [48] и, как следствие, развитие отека мозга [49], лейкоцитарная инфильтрация и тромбообразование [50-52]. Все эти факторы в совокупности оказывают неблагоприятное воздействие на микрососудистую перфузию нервной ткани, что объясняет существенную роль ЭТ-1 в патогенезе ишемического повреждения головного мозга.

Тем не менее, ранее опубликованные работы продемонстрировали нормальное содержание ЭТ-1 в крови пациентов с ишемическим повреждением головного мозга [53- 55]. Различие данных об уровне ЭТ-1 при инфаркте мозга может быть связано с выбранными лабораторными подходами к его детекции [56] и различными сроками отбора проб крови [57], с особенностями изучаемых субпопуляций рецепторов и их плотности [58] или с применением сосудорасширяющих препаратов [59].

В то же время на сегодняшний день никто не ставит под сомнение важную роль эндотелинов в физиологической и патофизиологической регуляции сокращения гладких мышц в цереброваскулярной системе. В исследовании [60] предположили, что увеличение уровня ЭТ-1 может быть связано с его поступлением из поврежденного эндотелия микрососудов, участвующих в формировании очага инфаркта мозга. Показано, что ЭТ-1 поступает в кровь с внутренней поверхности эндотелия сосудов, поэтому плазменные уровни биомаркера могут не отражать его истинной локальной продукции [61, 62].

Это согласуется с гипотезой о том, что ЭТ-1 является местным регуляторным фактором, который вызывает индивидуальные реакции на различные патофизиологические стимулы, в том числе на острую фазу ишемии, что, в свою очередь, объясняет противоречивость результатов, полученных в приведенных выше исследованиях о колебании секреции ЭТ-1.

Многочисленные публикации затрагивают вопросы диагностической ценности определения эндотелинов при инсульте и другой сосудистой патологии. По мнению J. Vita, J. Keaneу, повышение плазменной концентрации ЭТ-1 является маркером острого церебрального инфаркта [63]. Происходит изменение уровня ЭТ-1 у пациентов с кардиоэмболическим инсультом на фоне хронической сердечной недостаточности [64]. Патофизиологическая роль пептида в развитии ишемического инсульта подтверждается также тем, что количество плазменного ЭТ-1 коррелирует с объемом инфаркта мозга [60].

В исследовании В.С. Лычко установлено, что функциональное состояние эндотелия церебральных сосудов в остром периоде инфаркта головного мозга характеризуется нарушением баланса в системе вазорегулирующих агентов — оксида азота и ЭТ-3 в сторону преобладания последнего в дебюте заболевания, что сопровождается дисфункцией гематоэнцефалического барьера и нарушением мозгового кровообращения на макро- и микроциркуляторном уровнях. При этом отмечены различия уровней конечных метаболитов вышеназванных соединений у пациентов разных возрастных групп, а также в зависимости от выраженности симптомов инсульта. Диагностическими критериями тяжести заболевания предложено считать степень дисфункции гематоэнцефалического барьера и эндотелиальной системы в виде роста концентрации ЭТ-3, когда уровень биомаркера достигает $138,3 \pm 2,15$ нг/л, что является признаком эндотелиальной дисфункции, а значения от $148,36 \pm 3,35$ до $166,8 \pm 1,81$ нг/л — признаком крайне тяжелых сосудистых нарушений [65].

Клинические аспекты эффектов эндотелина рассмотрены в работе R.A. Mangiafico et al., в которой установлена достоверная положительная взаимосвязь между уровнями холестерина и ЭТ-1 в плазме крови пациентов с первичной гиперхолестеринемией [66]. Y. Lampl et al. сообщают о том, что уровень ЭТ-1 значительно выше в спинномозговой жидкости пациентов с тотальными инсультами в каротидном бассейне,

чем при лакунарных подкорковых инфарктах мозга [53]. Повышение плазменного содержания ЭТ-1 у пациентов с инсультом кардиоэмболического подтипа продемонстрировано в работе [68]. В ряде исследований показано, что различные факторы риска развития инсульта ассоциированы с повышенным уровнем ЭТ: установлена прямая корреляция между концентрацией ЭТ в плазме и возрастом обследованных [67], гиперхолестеринемией [68], уровнем артериальной гипертензии [57]. Можно предположить, что суммация этих факторов риска способствует повышению степени тяжести и размера инфаркта головного мозга.

В опубликованных работах установлено, что уровни ЭТ и VEGF-эндотелина имеют прогностическое значение при нарушении сердечной деятельности, инфаркте миокарда [69-71]. Кроме того, ЭТ является маркером ранней реоклюзии после перкутанной транслюминальной коронарной ангиопластики [72].

Ряд зарубежных работ посвящен изучению влияния эндотелина-1 на проницаемость гематоэнцефалического барьера при ишемии головного мозга. Установлено, что при церебральной ишемии капиллярная перфузия либо не меняется [73], либо уменьшается [74]. Поскольку ЭТ-1 является сильным вазоконстриктором, он может повлиять на церебральную микроциркуляцию путем изменения проницаемости ГЭБ [75]. Прямое нанесение ЭТ-1 на поверхность мозга при моделировании фокальной ишемии показало отсутствие существенных изменений коэффициента переноса аминокислоты через ГЭБ спустя 1-2 часов после манипуляции [76]. Однако R.D. Miller et al. через 48 часов после инъекции ЭТ-1 в область полосатого тела наблюдали значительное увеличение проникновения в ткани мозга флуоресцентных индикаторов, введенных в цереброспинальную жидкость, что отражает повышение проницаемости ГЭБ [77].

Вследствие высокой сосудосуживающей активности эндотелин-1 используют для моделирования острого инфаркта головного мозга на животных [4]. При аппликации на мозговую ткань *in vivo* ЭТ-1 действует, как правило, на адвентициальную, а не на люминальную поверхность церебральных артерий, вызывая длительную констрикцию, сходную с картиной церебрального вазоспазма после повреждения мозга. Экспериментальные работы свидетельствуют о том, что астроцитарный эндотелин-1 оказывает негативное влияние на состояние

водного гомеостаза в церебральной ткани и усиливает её отек, а также нарушает функцию ГЭБ, что усугубляет ишемическое повреждение головного мозга.

Для изучения роли астроцитарного эндотелина-1 при инфаркте мозга A.C. Lo et al. моделировали церебральную ишемию путем проведения транзиторной окклюзии средней мозговой артерии у трансгенной линии мышей GET-1 с гиперэкспрессией эндотелина-1 в астроцитах. У интактных GET-1 животных без церебральной ишемии не наблюдалось нарушения церебрального кровотока и проницаемости гематоэнцефалического барьера. Однако у GET-1 мышей при экспериментальной церебральной ишемии на фоне отека обнаружили более выраженный неврологический дефицит и обширный очаг инфаркта мозга, чем у нетрансгенной линии мышей с экспериментальной ишемией мозга. Введение антагониста ETA спустя 5 мин после эксперимента частично нормализовало состояние ишемизированного мозга [78].

В исследовании, проведенном J.W. Leung et al., установлено, что избыточная экспрессия эндотелиального ЭТ-1 и активация ETA рецепторов у трансгенной линии мышей TET-1 при моделировании инфаркта мозга путем окклюзии средней мозговой артерии ведет к усилению реакций оксидативного стресса, аккумуляции воды мозговыми структурами и нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера, что в конечном итоге усугубляет неврологический дефицит и расширяет зону инфаркта при экспериментальном ишемическом инсульте [79]. В этом исследовании также показано, что вызываемый ЭТ-1 вазоконстрикторный эффект в крупных церебральных артериях, а также в сосудах микроциркуляторного русла сохраняется от 2-х до 24 часов, а при внутрижелудочковом или интрацистернальном способе введения ЭТ-1 вазоконстрикция продолжается до 72 ч, вызывая эндотелин-опосредованное ишемическое церебральное поражение.

В настоящее время ведутся активные исследования, посвященные проблеме отека головного мозга, ассоциированного с неблагоприятным исходом у пациентов с острым инфарктом мозга. В рамках испытания SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study) пациентам с острым ишемическим инсультом проводили тромболизис с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA). При этом установлено, что у 19 па-

циентов с высоким сывороточным уровнем эндотелина-1, который составил 8,4 {6,7; 9,6} пмоль/л ($p < 0,0001$), развился выраженный отек мозга. В то время как у остальных 115 чел. с сывороточной концентрацией эндотелина 1,9 {1,6; 3,2} пмоль/л отека не наблюдалось. На основании полученных данных испанские ученые пришли к выводу о том, что сывороточный уровень эндотелина-1 $\geq 5,5$ пмоль/л, определенный до введения пациентам rt-PA, является диагностическим маркером развития тяжелого отека мозга после тромболизиса при остром ишемическом инсульте [80].

Эндотелин-зависимые эффекты могут привести к перераспределению кровотока и потребления кислорода в ишемизированных регионах мозга: баланс между поступлением и потреблением кислорода нарушается при экспериментальной аппликации ЭТ-1 как на интактные, так и на поврежденные ишемией ткани [81]. Следовательно, если ЭТ-1 вызывает сужение сосудов в зоне, пограничной инфаркту, это может привести к перераспределению крови от неишемизированной к ишемизированной области мозга, влияя тем самым на баланс между потреблением и поступлением кислорода на микроциркуляторном уровне.

Внутривенные инфузии ЭТ-1 у здоровых добровольцев вели к снижению артериовенозной разницы по кислороду в церебральном сосудистом бассейне [82].

При моделировании локальной церебральной ишемии наблюдалось значительное улучшение равновесия между потреблением и поступлением кислорода в ишемизированной зоне коры головного мозга крыс после аппликации на неё ЭТ-1, несмотря на отсутствие значительных изменений местного кровотока [83]. Насыщение кислородом венозной крови в ишемизированном участке мозга было значительно ниже, чем в контралатеральной зоне коры экспериментальных животных, а также в контрольной интактной группе и у крыс после применения ЭТ-1. Кроме того, экзогенное введение ЭТ-1 в кору мозга снижало количество венул с низким насыщением кислорода в очаге ишемии. Такое влияние на кислородный баланс, по всей видимости, проявляется локально, так как местное применение ЭТ-1 не влияло на системную гемодинамику крыс. Также было обнаружено, что местное применение эндотелина ограничивает широкую вариабельность сатурации веноз-

ной крови в очаге ишемии коры головного мозга, когда коэффициент вариации насыщения венозной крови кислородом снижается.

Однако в биологических системах существуют механизмы ограничения реализации эндотелиновых эффектов. Во-первых, препро-ЭТ-1-мРНК имеет очень короткий период жизни, что тормозит избыточную продукцию биомаркера. Кроме того, сосудосуживающий эффект ЭТ конкурирует с ответным синтезом оксида азота, простациклина и предсердного натрийуретического пептида (ПНУП). Исследования, проведенные *in vitro*, показывают, что ЭТ-1 стимулирует высвобождение оксида азота посредством активации ЭТ_в рецепторов сосудистого эндотелия [84]. Сообщается, что плазменные уровни ПНУП и ЭТ-1 в остром периоде инсульта при поступлении, а также на 3 и 7 сутки значительно превышают таковые в контрольной группе. Полагают, что высокая концентрация ПНУП отражает компенсаторную реакцию ограничения вазоконстрикторного эффекта ЭТ-1, так как нейропептид стимулирует высвобождение ПНУП *in vitro* и *in vivo*, что по принципу обратной связи противодействует действию ЭТ-1 [85]. Кроме того, ПНУП действует непосредственно на поврежденный мозг путем подавления накопления воды и ионов натрия в ишемизированном участке мозга при его отеке. Таким образом, натрийуретический пептид может выступать в качестве защитного фактора при ишемическом инсульте посредством сосудорасширяющего и противоотечного эффектов.

Последние данные по использованию культивированных трансфектных клеточных линий показывают, что ЭТ_А- и ЭТ_в-рецепторы могут формировать гетеродимеры, что послужило основанием для теории димеризации эндотелиновых рецепторов [86]. Функционально рецепторы ЭТ_в расположены на гладкомышечных клетках в паре с рецепторами ЭТ_А, и первые принимают функцию последних. Это значит, что рецепторы ЭТ_в в гетеродимерах опосредуют вазоконстрикцию, подобную ЭТ_А-рецепторам. Более того, предполагается, что селективный антагонизм одного подтипа рецепторов эндотелина приводит к компенсации другим рецептором. Эту экспериментальную гипотезу назвали «cross-talk» [87].

Использование специфических рецепторных антагонистов медиаторных пептидов позволяет, с одной стороны, констатировать причастность конкретного пептида к развитию патологического процесса

и, во-вторых, направленно корректировать эндотелин-зависимые эффекты на различных уровнях организма в соответствии с локализацией рецепторов данного подтипа. В связи с этим в настоящее время ведется разработка, а также апробация на различных экспериментальных моделях и в клинике нового класса лекарственных препаратов — антагонистов эндотелиновых рецепторов [88, 89].

Значение ЭТ-1 как ведущего фактора развития церебрального вазоспазма доказывается успешным применением блокаторов ЭТ_А рецепторов — ТВС 11251, Ro 61-1790, а также блокаторов ЭТ_{В1} и ЭТ_{В2} рецепторов — RES-701-1 и BQ788 при экспериментальной ишемии мозга. Вовлечение в эндотелин-опосредованные реакции поврежденного мозга ЭТ_В рецепторов является новым фактом, дополняющим возможности использования ЭТ_В-антагонистов [42].

Разработаны селективные антагонисты ЭТ_А и ЭТ_В рецепторов, а также смешанные антагонисты ЭТ_{А/В}, которые рассматриваются в качестве «новой терапевтической интервенции для лечения гипертензии, сердечной недостаточности и других заболеваний» [90]. Доказано, что концентрация ЭТ-1 на границе эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов выше, чем в крови, поэтому развитие постишемической гипоперфузии после транзиторной глобальной ишемии связано с повышением содержания ЭТ-1 именно в ликворе и может быть ликвидировано путем применения селективных антагонистов ЭТ_А [91]. Кроме того, ЭТ_А антагонисты могут нивелировать выраженность нейрональной гибели за счет восстановления кровоснабжения и снижения степени ишемического повреждения головного мозга.

Мета-анализ исследований, проведенных за последние пять лет и посвященных проблеме фармакотерапии ишемического инсульта и, в частности, применению антагонистов ЭТ_А рецепторов, выявил значительное уменьшение объема повреждения мозга и улучшение функционального исхода при фокальной церебральной ишемии в эксперименте. Это позволяет рассматривать антагонисты ЭТ_А рецепторов в качестве нейропротективных препаратов, в т.ч. улучшающих состояние гематоцеребрального барьера и снижающих лейкоцитарную инфильтрацию тканей мозга при их ишемии [92].

Помимо перспектив использования этой группы препаратов для коррекции эндотелиальной дисфункции применяют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, которые обладают высокой

афинностью к эндотелиальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (каптоприл, периндоприл, рамиприл, хинаприл, трандолаприл). Кроме того, механизм действия этих препаратов может быть связан со снижением базальной и индуцированной инсулином секреции ЭТ-1 и увеличением продукции оксида азота [89]. Так, каптоприл проявил данное воздействие в эксперименте на культуре эндотелиальных клеток, а также во время недельной терапии пациентов с артериальной гипертензией [93].

Исследование S. Soleman et al. было посвящено созданию экспериментальной модели локальной ишемии головного мозга с индукцией длительных сенсомоторных нарушений путем введения раствора ЭТ-1 в сенсорно-двигательную зону коры больших полушарий мозга крыс. Использование такой модели в дальнейших преคลินิกеских испытаниях позволит улучшить качество долгосрочного прогноза потенциального восстановления сенсомоторных функций и разработать перспективные нейрорегенеративные терапевтические стратегии [94].

Учитывая важную роль ЭТ-1 в развитии эндотелиальной дисфункции и прогрессировании цереброваскулярных заболеваний, можно предполагать, что статины могут использоваться при патологических процессах, сопровождающихся повышением образования эндотелина. Известно, что синтез ЭТ эндотелиальными клетками ингибируется оксидом азота, биодоступность которого повышается под влиянием статинов. Следовательно, статины опосредованно могут снижать продукцию ЭТ-1 [90]. Кроме того, аторвастатин и симвастатин уменьшают экспрессию митохондриальной РНК препроэндотелина-1 и синтез самого ЭТ-1. В эксперименте с использованием культуры эндотелиоцитов крупного рогатого скота было показано, что этот эффект зависит от концентрации препарата и длительности его применения [95].

Российские ученые изучали влияние бета-адреноблокатора небиволола на плазменную концентрацию ЭТ-1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и легочной гипертензией. Застойная сердечная недостаточность и выраженная артериальная гипертензия были ассоциированы с высоким уровнем ЭТ-1, причем концентрация маркера достоверно коррелировала со средним и систолическим давлением в легочной артерии, а также диаметром и толщиной миокарда правого желудочка сердца. Через 10 недель на фоне терапии небивололом вы-

явлено достоверное снижение содержания эндотелина-1 у пациентов обеих групп ($p = 0,0096$) [96].

В работе украинских исследователей показано, что у пациентов в 1-е сутки ишемического инсульта происходит повышение концентрации эндотелина-1 в крови до $0,70 \pm 0,02$ пмоль/л по сравнению с контрольными данными — $0,47 \pm 0,01$ пмоль/л ($p < 0,001$), при этом уровень ЭТ-1 достигал максимума ($0,77 \pm 0,06$ пмоль/л) у пациентов в крайне тяжелом состоянии и у лиц старше 60 лет. Добавление к унифицированному протоколу лечения церебропротективного препарата тиотриазолина приводило к достоверному в сравнении с контрольной группой и исходными данными снижению содержания эндотелина-1 [97].

Таким образом, несмотря на значительные успехи, достигнутые в понимании многофакторных механизмов развития ишемического повреждения головного мозга, патогенез инфаркта головного мозга до сих пор остается лишь частично раскрытым. При этом продемонстрирована способность эндотелина-1 оказывать влияние на процессы мозговой саморегуляции за счет сужения сосудов головного мозга и снижения церебрального кровотока ниже ишемического порога, что может спровоцировать церебральный инфаркт [60]. Прямое нейротоксическое действие ЭТ-1 при инсульте остается спорным, однако несомненно, что при ишемии повреждение головного мозга происходит в результате мощного сосудосуживающего эффекта эндотелинов [98, 99]. Констрикторная активность эндотелина-1 может быть фактором усиления вазоспазма, замыкающего порочный круг патобиохимических реакций и усугубляющего церебральную ишемию. Такова общая теоретическая позиция оценки роли эндотелина-1 при патологии мозгового кровообращения ишемического генеза.

3.2. Гиперэкспрессия эндотелина-1 — маркер тяжелого неврологического дефицита в острейшем периоде инфаркта мозга

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус

Цель исследования, представленного в подглаве — определение уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) в крови в остром периоде инфаркта головного мозга

(ИГМ) и изучение его взаимосвязей с клиническими характеристиками пациентов с инсультом. Основную группу обследованных составили 126 пациентов с острым инсультом в течение первых 48 ч от начала заболевания (средний возраст — $71,4 \pm 11,4$ г.). Группу контроля составили 12 здоровых добровольцев (средний возраст — $56,0 \pm 6,2$ г.). Анализ содержания ЭТ-1 в плазме крови проводили с помощью иммуноферментного анализа. Установлены статистически значимые различия уровня эндотелина-1 в крови пациентов с ИГМ по сравнению с таковым у здоровых добровольцев: $4,76 \{3,98; 6,00\}$ и $1,46 \{1,18; 1,75\}$ нг/л; $p < 0,001$. Показано, что при ИГМ гиперэкспрессия ЭТ-1 ассоциирована с развитием тяжелого неврологического дефицита в первые сутки госпитализации ($p = 0,026$). Заключение: высокая концентрация ЭТ-1, обладающего мощным вазоконстрикторным действием, направленным на церебральные артерии, способствует усилению отека головного мозга в острейшем периоде инсульта и, как следствие, развитию выраженных неврологических нарушений.

Ключевые слова: биомаркер, инфаркт головного мозга, ишемический инсульт, неврологический дефицит, эндотелин-1.

Endothelin-1 expression at the acute ischemic stroke

I.A. Gontschar, J.I. Stepanova, I.S. Prudyvus

The purpose of the study, presented at this subchapter, is evaluation of endothelin-1 level in blood at the acute ischemic stroke (IS) and study of its relations with clinical characteristics of patients with IS. Group investigation is consisted of 126 patients with acute IS at the first 48 hours of onset disease; mean age — $71,4 \pm 11,4$. The control group is consisted of 12 healthy volunteers; mean age — $56,0 \pm 6,2$. The analysis of endothelin-1 blood concentration was performed by ELISA. The investigation showed a statistically significant difference of endothelin-1 blood level in patients with stroke compared to healthy volunteers: $4,76 \{3,98; 6,00\}$ and $1,46 \{1,18; 1,75\}$ pg/ml; $p < 0,001$. Hyperexpression of endothelin-1 is associated with development of severe neurological deficiency at the first day of hospitalization: $p = 0,026$. Conclusion: high endothelin-1 concentration with marked vasoconstriction influence on cerebral arteries contributes for the intensification of brain edema at the acutest period of stroke and as consequence it leads to the formation of expressed neurological disturbances.

Key words: biomarker, cerebral infarction, ischemic stroke, neurological deficiency, endothelin-1.

Основанием для проведения проспективного обсервационного когортного исследования послужило предположение о том, что уровень ЭТ-1 ассоциирован с рядом клинических характеристик пациентов с ИГМ. Цель исследования — определение уровня ЭТ-1 в крови в остром периоде ИГМ и изучение его взаимосвязей с клиническими характеристиками пациентов с инсультом.

В настоящее исследование, одобренное локальным этическим комитетом РНПЦ неврологии и нейрохирургии, проспективно было включено 126 пациентов с острым ИГМ давностью меньше 48 ч, проходивших лечение на клинической базе центра — в 1-м неврологическом отделении Больницы скорой медицинской помощи г. Минска в 2011-2012 гг., давших информированное согласие на участие в исследовании. Возраст пациентов составил от 48 до 89 лет (средний возраст — $71,4 \pm 11,4$ г.).

Критерии исключения из исследования: наличие внутримозгового кровоизлияния, инфекционного заболевания центральной нервной системы, опухоли мозга, проведение тромболизиса. В первые сутки лечения в стационаре у каждого пациента провели взятие пробы венозной крови для определения уровня ЭТ-1. Контрольную группу составили 12 здоровых добровольцев в возрасте от 51 до 70 лет (средний возраст $56,0 \pm 6,2$ г.).

В соответствии со стандартным протоколом обследования всем пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения при поступлении в приемное отделение была выполнена компьютерная томография головного мозга, дополненная в последующем, при необходимости, магнитно-резонансной томографией или повторной КТ. Для визуализации атеросклеротического поражения церебральных артерий проводили дуплекснографию и транскраниальную доплерографию сосудов левого каротидного бассейна, правого КБА и вертебробазиллярного бассейна; степень стенозирования брахиоцефальных артерий (БЦА) определяли по методике NASCET [100]. Пациентам назначали унифицированную терапию ишемического инсульта, включающую антитромботические (препараты ацетилсалициловой кислоты, нефракционированный гепарин, варфарин), антигипертензивные препараты в невысоких дозировках (ингибиторы АПФ, диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция), антиаритмические, нейропротекторные, симптоматические препараты.

Для оценки влияния тяжести инсульта на уровень эндотелина-1 фиксировали количество баллов оценки по шкале инсульта Национальных институтов здравоохранения, а также по модифицированной шкале Рэнкина [101] при поступлении в инсультное отделение и на момент выписки (10 ± 2 сутки). Под прогрессирующим клиническим течением инсульта понимали нарастание неврологического дефицита и/или снижение уровня сознания на 2 и более баллов NIHSS в течение первых 7 суток лечения в стационаре. Патогенетический подтип ИГМ определяли с использованием критериев TOAST [102], клинический вариант ОНМК — по Оксфордской классификации инсульта [103]. За время пребывания в инсультном отделении скончались 10 (7,9%) из 126 пациентов с ИГМ, включенных в исследование.

Пробы периферической венозной крови отбирали в пробирки с 3,8%-ным раствором цитрата натрия утром с 8.00 до 8.30 ч. Интервал времени от развития симптомов инсульта до взятия венозной крови составил $23,5 \{16,5; 29,0\}$ ч. Образцы крови центрифугировали при 3000 оборотов в минуту на центрифуге ОПН-3 15 минут при комнатной температуре. Плазму отделяли, аликвотировали и хранили при температуре -20°C до проведения анализов. Концентрацию эндотелина-1 в плазме определяли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) реагентами фирмы «DRG» (США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Содержание эндотелина-1 было нормализовано по уровню белка в плазме и представлено в размерности нг/л.

Количественные данные тестировали на соответствие нормальному закону распределения. Параметры, имеющие Гауссовское распределение, представляли в виде среднего значения \pm стандартное отклонение. Если распределение данных отличалось от нормального закона распределения, то их представляли в виде медиан {нижнего квартиля -Q1; верхнего квартиля — Q3}. Статистические различия показателей между группами анализировали с использованием t-критерия Стьюдента, тестов Манна-Уитни, Вилкоксона, Крускала-Уоллиса. Коэффициент корреляции Пирсона применяли для оценки корреляционных связей между непрерывными переменными. Значения уровня достоверности $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Анализ выполняли с помощью некоммерческого пакета программ R-system V. 2.8.0 (GPL лицензия).

Основные демографические параметры, клинические характеристики и сердечно-сосудистые факторы риска ишемического ОНМК представлены в таблице 3.1. Средняя концентрация эндотелина-1 в плазме крови пациентов контрольной группы составила 1,46 {1,18; 1,75} нг/л, при этом достоверных различий в концентрации биомаркера у мужчин и женщин не обнаружено. Исходное значение концентрации эндотелина-1 у пациентов с ИГМ составило 4,76 {3,98; 6,00} нг/л, что превышает аналогичный показатель контрольной группы ($p < 0,001$).

Таблица 3.1 — Уровень эндотелина-1 в 1-е сутки госпитализации пациентов с острым ИГМ (n=126)

Параметры	Градации	Эндотелин-1, нг/л		
		N	Q2 {Q1; Q3}	<i>p</i>
Мужской пол	есть	58	4,69 {3,81; 5,67}	НЗ
	нет	58	4,95 {4,00; 6,03}	
Артериальная гипертензия 3 ст.	есть	34	4,74 {3,71; 6,00}	НЗ
	нет	92	4,79 {4,09; 5,98}	
Сахарный диабет	есть	35	4,76 {3,94; 5,45}	НЗ
	нет	91	4,72 {4,14; 6,14}	
Застойная сердечная недостаточность	есть	76	4,79 {4,11; 6,00}	НЗ
	нет	50	4,64 {3,83; 5,98}	
Постинфарктный кардиосклероз	есть	17	5,10 {4,73; 5,98}	НЗ
	нет	109	4,72 {3,98; 6,00}	
Заболевания периферических артерий	есть	27	4,65 {4,07; 5,15}	НЗ
	нет	99	4,90 {3,98; 6,20}	
Прогрессирующее течение инсульта	есть	39	4,29 {3,85; 5,98}	НЗ
	нет	87	4,90 {4,18; 6,00}	
Локализация	левый КБА	58	4,84 {4,18; 6,09}	НЗ

ИГМ	правый КБА	43	4,53 {3,82; 5,45}	
	ВББ	24	4,87 {4,56; 5,52}	
	мультифокальный	1	3,80 {3,80; 3,80}	
Клинический вариант инсульта по Оксфордской классификации	ТИКБ	25	5,00 {4,00; 6,57}	НЗ
	ЧИКБ	60	4,69 {3,89; 5,65}	
	лакунарный	25	4,90 {4,12; 5,45}	
	ИГМ ЗМЦ	16	4,92 {4,29; 5,67}	
Патогенетический подтип инсульта по критериям TOAST	макроангиопатия	66	4,69 {3,92; 6,00}	НЗ
	кардиоэмболия	29	5,00 {4,18; 6,29}	
	микроангиопатия	25	4,90 {4,12; 5,45}	
	другой	6	4,12 {3,85; 4,67}	
ТИА или инсульт в анамнезе	есть	38	4,72 {3,92; 5,97}	НЗ
	нет	88	4,83 {4,00; 5,99}	
Фибрилляция предсердий	постоянная	33	5,10 {4,72; 6,28}	НЗ
	пароксизмальная	17	4,72 {4,18; 5,25}	
	нет	76	3,61 {3,81; 5,49}	
Стеноз церебральных артерий	< 30%	23	4,76 {4,05; 5,59}	НЗ
	30-49%	5	4,00 {3,90; 4,18}	
	50-69%	18	4,80 {3,74; 5,80}	
	≥ 70%	79	4,86 {4,18; 6,31}	
Оценка ≤ 14 баллов по шкале NIHSS при поступлении	есть	10 7	4,72 {3,84; 5,48}	0,026
	нет	19	6,00 {4,70; 6,79}	
Оценка ≤ 14 баллов по шкале NIHSS при выписке	есть	10 8	4,85 {3,96; 6,00}	НЗ
	нет	18	4,70 {3,99; 5,36}	

Примечание. ВББ — вертебробазилярный бассейн; ИГМ ЗМЦ — ИГМ задней мозговой циркуляции; КБА — каротидный бассейн артерий; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ТИКБ — тотальный инсульт в КБА; ЧИКБ — частичный инсульт в КБА; НЗ — различия статистически незначимы; NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; Q1, Q2 и Q3 — первый, второй (медиана) и третий квартили.

Не выявлено достоверной корреляционной связи между содержанием ЭТ-1 и возрастом пациентов основной и контрольной групп: $r = -0,150$; $p = 0,192$ и $r = -0,268$; $p = 0,399$ соответственно. У пациентов с ИГМ достоверных различий концентраций эндотелина-1 в плазме в зависимости от пола, прогрессирования инсульта, степени артериальной гипертензии, сопутствующего сахарного диабета, стенокардии, постинфарктного кардиосклероза, патологии периферических артерий, легочной и урологической патологии и этиопатогенетического варианта инсульта не обнаружено.

В дебюте ОНМК пациенты с легкой или умеренной степенью нарушения неврологических функций (0- 14 баллов NIHSS) имели достоверно более низкий уровень ЭТ-1, чем больные с тяжелым неврологическим дефицитом: 4,72 {3,84; 5,48} и 6,00 {4,70; 6,79} нг/л соответственно; $p = 0,026$ (рисунок 3.5).

Обнаружены различия концентрации ЭТ-1 в крови пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющие характер статистической тенденции: $p = 0,097$. У пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий уровень ЭТ-1 достигал 5,10 {4,72; 6,28} нг/л, при пароксизмальной ФП — 4,72 {4,18; 5,25} нг/л. Содержание ЭТ-1 в плазме крови пациентов с ИГМ на фоне синусового ритма составляло лишь 3,61 {3,81; 5,49} нг/л.

Полученные результаты согласуются с данными ранее проведенных исследований экспрессии ЭТ-1 в остром периоде ИГМ. Необходимо отметить, что в большинстве публикаций показана повышенная экспрессия биомаркера в первые 48-72 ч ИГМ по сравнению со здоровыми добровольцами [3, 53, 104, 105, 107] и лишь в работе В. Schaller et al. [61] уровень эндотелина в крови пациентов с острым ИГМ статистически значимо не отличался от содержания ЭТ-1 в контрольной группе.

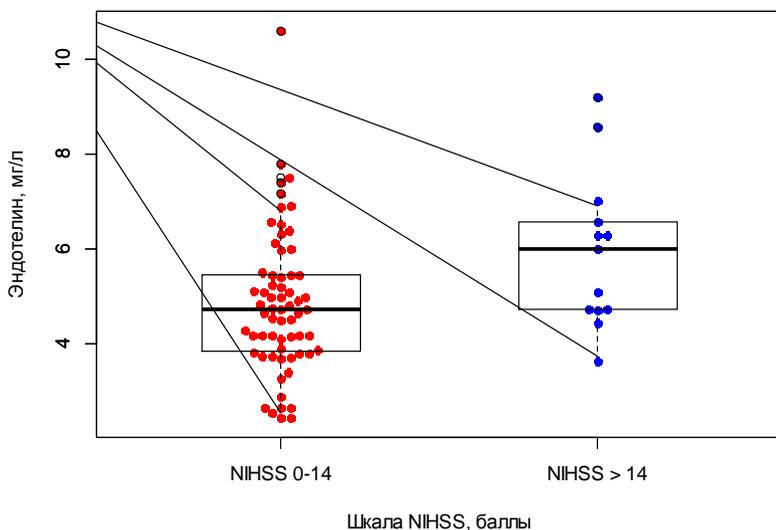


Рисунок 3.5 — Уровень эндотелина-1 и выраженность неврологического дефицита в острейшем периоде инфаркта головного мозга (n=126), где шкала NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения;
 0-14 баллов — легкий и умеренный неврологический дефицит;
 15-42 балла — выраженный неврологический дефицит.

В нашем исследовании продемонстрировано, что концентрация ЭТ-1, измеренная в первые сутки пребывания пациентов в стационаре, ассоциирована с выраженным неврологическим дефицитом. Очевидно, это можно объяснить мощным вазоконстрикторным эффектом эндотелина, способного усиливать отек головного мозга. Так, в работе [80] показана взаимосвязь уровня ЭТ-1 с риском развития отека мозга у пациентов после тромболитической терапии, а уровень ЭТ-1, равный 5,5 нг/л, предложено считать пороговым значением для определения вероятности развития отека головного мозга как неблагоприятного осложнения тромболитизиса.

Установлено, что состояние церебрального кровотока на уровне микроциркуляторного русла мозга определяется балансом между оксидом азота, обладающего сосудорасширяющим действием, и эндотелином-1, вызывающим вазоконстрикцию [107]. Причем астроциты головного мозга участвуют в биологической регуляции высвобожде-

ния в кровь ЭТ-1 на уровне гематоэнцефалического барьера. Так, выделен фактор А, продуцируемый астроцитами нервной ткани, который снижает содержание ЭТ-1 в эндотелиоцитах церебральных микрососудов [4]. Проведенными исследованиями доказано участие эндотелина в возникновении артериального спазма у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями, а также продемонстрирована эффективность применения антагониста рецепторов эндотелина — клазосентана для профилактики отсроченной ишемии мозга [108]. В проведенных ранее исследованиях на небольших популяциях больных показано увеличение уровня ЭТ-1 в крови и цереброспинальной жидкости пациентов с острым ИГМ [53, 104, 105].

Среди 126 обследованных нами пациентов уровень ЭТ-1 в плазме крови был сопоставим при атеротромботическом, кардиоэмболическом, лакунарном и смешанном/неуточненном подтипах ИГМ по критериям TOAST [102]. Аналогичные результаты приведены в работах других авторов [3, 57, 105, 106]. В исследовании [53] при сравнении ИГМ корковой и подкорковой локализации обнаружена разница по содержанию ЭТ-1 в цереброспинальной жидкости ($17,7 \pm 4,1$ и $10,8 \pm 4,1$ нг/л соответственно; $p < 0,001$), в то же время концентрация биомаркера в плазме крови при различных этиопатогенетических подтипах ИГМ не имела достоверных отличий.

Показано существование взаимосвязи между уровнем кровяного давления и концентрациями натрийуретических пептидов, а также ЭТ-1, проявляющейся в циркадных колебаниях артериального давления и содержания нейрогуморальных факторов в остром периоде ишемического инсульта [109]. При анализе данных по выраженности артериальной гипертензии у пациентов с ИГМ, уровню артериального давления в дебюте инсульта, а также в момент госпитализации, достоверных взаимосвязей указанных параметров с концентрацией ЭТ-1 нами не обнаружено.

Следует подчеркнуть, что в опубликованных ранее работах данные были гетерогенны по количеству обследованных пациентов, срокам взятия крови, методам определения уровня ЭТ-1 в плазме крови, тяжести обусловленного инсультом неврологического дефицита. В то же время в проведенных ранее исследованиях, как и в нашем наблюдении, отсутствовала взаимосвязь прогрессирующего клинического течения

ишемического ОНМК и летальности в остром периоде инсульта с уровнем ЭТ-1 в плазме крови.

Установлено, что система эндотелинов наряду с другими биомаркерами дисфункции эндотелия участвует в процессах атеро- и коронаросклероза [4, 106]. Выявлена зависимость выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца и клинических проявлений коронарной патологии от содержания ЭТ-1 [107]. У пациентов с ИГМ измененная вследствие атеросклероза и хронической артериальной гипертензии эндотелиальная выстилка кровеносных сосудов проявляет повышенную способность продуцировать ЭТ-1, нарушая тем самым равновесие в системе эндотелин — оксид азота. Показано, что в низких концентрациях ЭТ-1 обладает вазодилатирующим эффектом, а в высоких вызывает сильный вазоконстрикторный эффект, активируя кальциевые каналы артерий и вен [76, 79].

Необходимо отметить, что в опубликованных ранее исследованиях нам не встретилось данных о зависимости уровня эндотелина-1 от степени и локализации атеротромботического поражения церебральных артерий. При определении степени стенозирования экстракраниальных артерий при дуплекссонографии мы руководствовались критериями исследования NASCET [100]. В ходе проведения исследования выявлена тенденция к более высокому уровню ЭТ-1 при гемодинамически значимом стенозировании брахиоцефальных артерий, не достигающая, однако, уровня статистической значимости. Вместе с тем можно предполагать, что полученные данные подтверждают участие биомаркера в процессах атеросклеротического ремоделирования церебральных артерий. У пациентов с инсультами, возникшими на фоне сформированных атером сосудистой стенки, вызывающих умеренные и выраженные стенозы БЦА, измененный сосудистый эндотелий опосредует высвобождение в кровь меньших концентраций ЭТ-1, чем при легком стенозическом поражении артерий. Таким образом, повышенная концентрация ЭТ-1 при начальном атеротромботическом поражении артериальных сосудов может лежать в основе развития ИГМ по вазоспастическому или гемореологическому типу, что необходимо учитывать при назначении антиагрегантной и сосудорегулирующей терапии для профилактики повторных эпизодов церебрального ишемического инсульта.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало статистически значимые различия содержания ЭТ-1 в плазме крови пациентов с ИГМ по сравнению со здоровыми добровольцами: 4,76 {3,98; 6,00} и 1,46 {1,18; 1,75} нг/л ($p < 0,001$). Гиперэкспрессия ЭТ-1 ассоциирована с инициальным развитием тяжелого неврологического дефицита ($p = 0,026$), что можно объяснить мощным сосудосуживающим действием нейропептида, способного усиливать отек головного мозга.

Литература

1. Sainani, G.S. Role of endothelial cell dysfunction in essential hypertension / G.S. Sainani, V.G. Maru // *J. Assoc. Physicians India*. — 2004. — Vol. 52. — P. 966-969.
2. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells / A.M. Zeiher [et al.] // *Circ Res*. — 1995. — Vol.76. — P. 98-186.
3. Schaller, B.J. The role of endothelin in stroke: Experimental data and underlying pathophysiology / B.J. Schaller // *Arch. Med. Sci*. — 2006. — Vol. 2, 3. — P. 146-158.
4. Kawanaby, Y. Endothelin / Y. Kawanaby, S.M. Nauli // *Cell Mol Life Sci*. — 2011. — Vol. 68 (2). — P. 195–203.
5. Электронный ресурс. — 2013. — Режим доступа: [www: http://ru.wikipedia.org/wiki/ Капилляр](http://ru.wikipedia.org/wiki/Капилляр). — Дата доступа: 25.02.2013г.
6. Role of the 3'-untranslated region of human endothelin-1 in vascular endothelial cells. Contribution to transcript lability and the cellular heat shock response / I.A. Mawji [et al.] // *J. Biol. Chem*. — 2012. — Vol.279 (10). — P. 8655–8667.
7. Chow, M. Endothelin receptor antagonists and cerebral vasospasm and update / M. Chow, A. Dumont, N.F. Kassel // *Neurosurgery*. — 2002. — Vol.51. — P. 1333-1342.
8. Kedzierski, R.M. Endothelin system: the double-edged sword in health and disease / R.M. Kedzierski, M. Yanagisawa // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. — 2001. — Vol. 41. — P. 851–876.
9. Физиологические функции сосудистого эндотелия / А.Х. Каде [и др.] // *Фундаментальные исследования*. — 2011. — № 11 (3). — С. 611-617.
10. Cerebrovascular characterization of clazosentan, the first nonpeptide endothelin receptor antagonist clinically effective for the treatment of cerebral vasospasm. Part I: inhibitory effect on endothelin(A) receptor-mediated contraction / H. Vatter [et al.] // *J. Neurosurg*. — 2005. — Vol. 102. — P. 1101-1107.
11. Moraes, D.J. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in patophysiology and management / D.J. Moraes, W.S. Colucci, M.M. Givertz // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102. — P. 1718-1723.

12. Karsan, A. Modulation of endothelial cell apoptosis: mechanisms and pathophysiological roles / A. Karsan, J.M. Harlan // *J. Atheroscler. Thromb.* — 1996. — Vol. 3, № 2. — P. 75-80.
13. Stefanec, T. Endothelial apoptosis: could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease? / T. Stefanec // *Chest.* — 2000. — № 117. — P. 841-854.
14. Willey, K.E. Nitric oxide-medulation of the endothelin-1 signaling pathway in the human cardiovascular system / K.E. Willey, A.P. Davenport // *Brit. J. Pharmacology.* — 2001. — Vol. 132. — P. 213-220.
15. Гомазков, О.А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы эндovasкулярных патологий / О.А. Гомазков // *Кардиология.* — 2000. — № 1. — С. 32-39.
16. Endothelin-1, via ETA Receptor and independently of transforming growth factor-beta, increases the connective tissue growth factor in vascular smooth muscle cells / J. Rodriguez-Vita [et. al.]. // *Circ Res.* — 2005. — Vol. 23. — P. 14-19.
17. Marsen, T.A. Thrombin induces the preproendothelin-1 gene in endothelial cells by a protein tyrosine kinase-linked mechanism / T.A. Marsen, M.S. Simonson, M.J. Dunn // *Circ Res.* — 1995. — Vol. 76(6). — P. 987-995.
18. Ischemia-induced changes in the immunoreactivity for endothelin and other vasoactive peptides in the brain of the Mongolian gerbil / R. Giuffrida [et al.] // *J. Cardiovasc Pharmacol.* — 1992. — Vol.20, №12. — P41-44.
19. Barnes, K. The endothelin system and endothelin-converting enzyme in the brain: molecular and cellular studies / K. Barnes, A.J. Turner // *Neurochem. Res.* — 1997. — Vol. 22 (8). — P. 1033-1040.
20. Thomas, F. Lüscher, Matthias Barton. Endothelins and Endothelin Receptor Antagonists / F. Thomas // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 2434-2440.
21. Cortical expression of endothelin receptor subtypes A and B following middle cerebral artery occlusion in rats / L.S. Loo [et al.] // *Neuroscience.* — 2002. — Vol.112. — P. 993-1000.
22. Effect of Endothelin-1 on Apoptosis, Proliferation, and Protein Synthesis in Cardiomyocytes of Newborn Albino Rats / N. P. Melnikova [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* — 2004. — Vol. 137 (6). — P. 606-608.
23. Clearance of circulating endothelin-1 by ETB receptors in rats / T. Fukuroda [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* — 1994. — Vol.199 (3). — P. 1461-1465.
24. Гомазков, О.А. Эндотелий — эндокринное дерево / О.А. Гомазков // *Nature.* — 2000. — № 5. — С.34-40.
25. Davenport, A.P. Classification of endothelin receptors and antagonists in clinical development / A.P. Davenport, B. Battistin // *Clinical Science.* — 2005. — Vol. 103 (48). — P. 1-3.
26. Plasma concentration of big endothelin-1 and its relation with plasma NT-proBNP and ventricular function in heart failure patients / M. Rivera [et al.] // *Rev. Esp. Cardiology.* — 2005. — Vol. 158. — P. 241-243.
27. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells / M. Yanagisawa [et al.] // *Nature.* — 1988. — Vol. 332. — P. 411-415.

28. Эндотелий — структурная основа системы кровообращения: история проблемы / Ю.Л. Шевченко [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. — 2011. — Т. 6, № 2. — С. 9-16.
29. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни / В.И. Маколкин [и др.] // Кардиология. — 2003. — № 5. — С. 60-67.
30. Чеботарев, Н.Д. Лекарственная терапия легочной артериальной гипертензии / Н.Д. Чеботарев // Практическая ангиология. — 2008. — №4. — С.12-15.
31. Role of endothelin 1 in the pathogenesis of chronic chagasic heart disease / Н.В. Tanowitz [et al.] // Infect Immun. — 2005. — Vol.73. — P. 2496-2503.
32. Биохимия и физиология семейства эндотелинов / С.А. Патарая [и др.] // Кардиология. — 2000. — Т.40, № 6. — С. 78-85.
33. Unoki, H. Low-density lipoproteins modulate endothelial cells to secrete endothelin-1 in a polarized pattern: a study using a culture model system simulating arterial intima / H. Unoki, J. Fan, T. Watanabe // Cell Tissue Res. — 1999. — Vol. 295(1). — P. 89-99.
34. Endothelin converting enzyme (ECE) activity in human vascular smooth muscle / J.J. Maguire [et al.] // Br J Pharmacol. — 1997. — Vol. 122(8). — P. 1647-1654.
35. Vascular endothelial growth factor increases endothelin-converting enzyme expression in vascular endothelial cells / A. Matsuura [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. — 1997. — Vol. 235(3). — P. 713-716.
36. Endothelin stimulates phosphatidylinositol hydrolysis and DNA synthesis in brain capillary endothelial cells / P. Vigne [et al.] // Biochem J. — 1990. — Vol. 266(2). — P.415-420.
37. Endothelin-1 evoked an increase and oscillations in cytosolic calcium concentration in adherent single human platelets and increased GMP-140 (P-selectin) in platelet suspension / A. Halim [et al.] // Thromb Res. — 1995. — Vol. 80(2). — P. 105-112.
38. Evidence against an effect of endothelin-1 on blood coagulation, fibrinolysis, and endothelial cell integrity in healthy men / S. Kapiotis [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 1997. — Vol. 17(11). — P. 2861-2867.
39. Гомазков, О.А. Старение мозга и нейротрофины. Клеточные и молекулярные принципы / О.А. Гомазков // М.: Издательство ИКАР. — 2011. — 92 с.
40. Systemic administration of the endothelin-A receptor antagonist TBC 11251 attenuates cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage: dose study and review of endothelin-based therapies in the literature on cerebral vasospasm / J.E. Wanebo [et al.] // Neurosurgery. — 1998. — Vol. 43(6). — P. 1409-1417.
41. Sato, M. Involvement of the endothelin receptor subtype A in neuronal pathogenesis after traumatic brain injury / M. Sato, L.J. Noble // Brain Res. — 1998. — Vol. 26 (1). — P. 39-49.
42. Endothelin-B receptors in cerebral resistance arterioles and their functional significance after focal cerebral ischemia in cats / O. Touzani [et al.] // J. Cereb. Blood Flow. Metab. — 1997. — Vol. 17(11). — P. 1157-1165.

43. Zuccarello, M. Endothelin ET(B1) receptor-mediated relaxation of rabbit basilar artery / M. Zuccarello, R. Boccaletti, R.M. Rapoport // *Eur. J. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 11(1). — P.67-71.
44. Görlach, C. Dilator effect of bradykinin and acetylcholine in cerebral vessels after brain lesion / C. Görlach, Z. Benyó, M. Wahl // *Kidney Int.* — 1998. — Vol.67. — P.226-227.
45. A differential response of diffuse brain injury on the concentrations of endothelin and nitric oxide in the plasma and brain regions in rats / A.C. Sharma [et al.] // *Neurol. Res.* — 1998. — Vol. 20(7). — P.632-636.
46. Endothelin levels increase in rat focal and global ischemia / F.C. Barone [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1994. — Vol. 14. — P. 337-342.
47. Differential glial and vascular expression of endothelins and their receptors in rat brain after neurotrauma / A.L. Siren [et al.] // *Neurochem. Res.* — 2000. — Vol.25. — P. 957-969.
48. Protective effect of endothelin type A receptor antagonist on brain edema and injury after transient middle cerebral artery occlusion in rats / Y. Matsuo [et al.] // *Stroke.* — 2001. — Vol.32. — P. 2143-2148.
49. Spatz, M. Endothelin as a mediator of blood-brain barrier function. In: Grenwood J., Begley D.J., Segal M.B. (eds). *New concepts of a blood-brain barrier* / M. Spatz, D. Stanimirovic, R.M. McCarron // New York. — Plenum Press. — 1995. — P. 47-61.
50. Endothelin induction of adhesion molecule expression on human microvascular endothelial cells / R.M. McCarron [et al.] // *Neurosci Lett.* — 1993. — Vol. 156. — P. 31-34.
51. Coagulation in vivo microcirculation and in vitro caused by endothelin-1 / A. Halim [et al.] // *Thromb. Res.* — 1993. — Vol.72. — P. 203-209.
52. Бакумов, П.А. Нейрогуморальная активация при артериальной гипертензии: возможен ли надежный контроль? / П.А. Бакумов // *Русский мед. журн.* — 2001.- N 10. — С. 401-405.
53. Lampl, Y. Endothelin in cerebrospinal fluid and plasma of patients in the early stage of ischemic stroke / Y. Lampl, G. Fleminger, R. Gilad // *Stroke.* — 1997. — Vol. 28. — P. 1951-1955.
54. Spatz, M. Cerebral posts ischemic hypoperfusion in mediated by ETA receptors / M. Spatz, Y. Yasuma, A. Strasse // *Brain Res.* — 1996. — Vol. 726. — P. 242-246.
55. Big endothelin in spontaneous intracerebral hemorrhage / G.F. Hamann [et al.] // *Eur Neurol.* — 1994. — Vol. 34. — P. 99-102.
56. Kadel, K.A. Effects of endothelin on blood vessels of the brain and choroids plexus / K.A. Kadel, D.D. Heistand, F.M. Faraci // *Brain Res.* — 1990. — Vol. 518. — P. 78-82.
57. Plasma endothelin-1 levels neither increase nor correlate with neurological scores, stroke risk factors, or outcome in patients with ischemic stroke / E. Haapaniemi [et al.] // *Stroke.* — 2000. — Vol.31. — P. 720-725.
58. Ortega Mateo, A. Highlights on endothelins: a review. *Pharmacol Res* / A. Ortega Mateo, A.A. de Artinano // 1997. — Vol. 36. — P. 339-351.

59. Salom, J.B. Endothelins and the cerebral circulation / J.B. Salom, G. Torregrosa, E. Albroch // *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* — 1995. — Vol. 7. — P. 131-152.
60. Increased plasma endothelin-1 in acute ischemic stroke / I. Ziv [et al.] // *Stroke.* — 1992. — Vol. 23. — P. 1014-1016.
61. Schaller, B. Cerebral ischemic preconditioning: an experimental phenomenon or clinically important entity of stroke prevention? / B. Schaller, R. Graf // *J Neurol.* — 2002. — Vol. 11. — P. 1503-1511.
62. Jr. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis / A. Lerman [et al.] // *N Engl J Med.* — 1991. — Vol. 325. — P. 997-1001.
63. Vita, J. Endothelial dysfunction: a barometer for cardiovascular risk / J. Vita, J. Keaney // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 640-643.
64. Дубенко, О.Е. Уровень эндотелина у больных кардиоэмболическим инсультом с хронической недостаточностью кровообращения / О.Е. Дубенко, А.И. Жмуро, Т.И. Лозик // *Український терапевтичний журнал, Республіканська науково-практична конференція «Нове в патогенезі, діагностиці та лікуванні хронічної недостатності кровообігу».* — Харків, 1999. — № 1 (1). — С. 52-53.
65. Лычко, В.С. Эндотелийзависимые механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера при инфаркте головного мозга в динамике медикаментозной коррекции: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.15 / В.С. Лычко. — Харьков, 2010. — 25 с.
66. Raised plasma endothelin-1 concentrations in patients with primary hypercholesterolemia without evidence of atherosclerosis / R.A. Mangiafico [et al.] // *Int Angiol.* — 1996. — Vol. 15. — P. 240-244.
67. Increasing plasma neopterin and persistent plasma endothelin during follow-up after acute cerebral ischemia / I. Anwaar [et al.] // *Angiology.* — 1999. — Vol. 50. — P. 1-8.
68. Antihypertensive actions of the novel nonpeptide ET receptor antagonist SB 209670 / S.A. Douglas [et al.] // *Hypertension.* — 1995. — Vol. 25. — P. 818-822.
69. Prognostic value of circulating levels of endothelin-1 in patients after acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty / H.K. Yip [et al.] // *Chest.* — 2005. — Vol. 127. — P. 1491-1497.
70. Agapitov, A.V. Role of endothelin in cardiovascular disease / A.V. Agapitov, W.G. Haynes // *J Renin Angiotensin Aldosterone.* — 2002. — Vol. 3 (1). — P. 1-15.
71. Khan, I.A. Role of endothelin-1 in acute myocardial infarction / I.A. Khan // *Chest.* — 2005. — Vol. 127. — P. 1474-1476.
72. Barton, M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy / M. Barton, M. Yanagisawa // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 86 (8). — P. 485-498.
73. Theilen, H. Gross persistence of capillary plasma perfusion after middle cerebral artery occlusion in the rat brain / H. Theilen, H. Schrock, W. Kuschinsky // *J Cereb Blood Flow Metab.* — 1994. — Vol. 14. — P. 1055-1061.

74. Middle cerebral artery occlusion increases cerebral capillary permeability / M. Anwar [et al.] // *Neurol Res.* — 1993. — Vol. 15. — P. 232-336.
75. Endothelin-1 as a mediator of endothelial cell-pericyte interactions in bovine brain capillaries / M.P. Dehouck [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* — 1997. — Vol. 17. — P. 464-469.
76. Gartshore, G. Influence of ischemia and reperfusion on the course of brain tissue swelling and blood-brain barrier permeability in a rodent model of transient focal cerebral ischemia / G. Gartshore, J. Patterson, I.M. Macrae // *Exp Neurol.* — 1997. — Vol. 147. — P. 353-360.
77. NMDA- and endothelin-1-induced increases in blood-brain barrier permeability quantitated with Lucifer yellow / R.D. Miller [et al.] // *J Neurol Sci.* — 1996. — Vol.136. — P. 37-40.
78. Endothelin-1 overexpression leads to further water accumulation and brain edema after middle cerebral artery occlusion via aquaporin 4 expression in astrocytic end-feet / A.C. Lo [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* — 2005, Aug. — Vol. 25(8). — P. 998-1011.
79. Leung, J.W. Endothelial endothelin-1 over-expression using receptor tyrosine kinase tie-1 promoter leads to more severe vascular permeability and blood brain barrier breakdown after transient middle cerebral artery occlusion / J.W. Leung, S.S. Chung, S.K. Chung // *Brain Res.* — 2009. — Vol. 1266. — P. 121-129.
80. High Serum Levels of Endothelin-1 Predict Severe Cerebral Edema in Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With t-PA / O. Moldes [et al.] // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39(7). — P. 2006-2010.
81. A nonNMDA antagonist, GYKI 52466 improves microscopic O₂ balance in the cortex during focal cerebral ischemia / O.Z. Chi [et al.] // *Neurol Res.* — 1999. — Vol.21. — P. 299-304.
82. Weitzberg, E. Differences in vascular effects and removal of endothelin-1 in human lung, brain, and skeletal muscle / E. Weitzberg, G. Ahlborg, J.M. Lundberg // *Clin Physiol.* — 1993. — Vol.13. — P. 653-662.
83. Exogenous endothelin-1 improves microvascular oxygen balance during focal cerebral ischemia in the rat / U. Narayanan [et al.] // *Regul Pept.* — 2002. — Vol.105. — P. 1-7.
84. High plasma levels of endothelin-1 and atrial natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke / V. Estrada [et al.] // *Am J Hypertens.* — 1994. — Vol.7. — P. 1085-1089.
85. Endothelin stimulates release of atrial natriuretic peptides in vitro and in vivo / J.P. Stasch [et al.] // *Life Sci.* — 1989. — Vol.45. — P. 869-875.
86. Evans, N.J. Functional consequences of endothelin receptor dimerization / N.J. Evans // *University of Wisconsin.* — Madison. — 2008 — 156 p.
87. Rapoport, R. M. EndothelinA–EndothelinB Receptor Cross Talk in Endothelin-1–Induced Contraction of Smooth Muscle / R.M. Rapoport, M. Zuccarello // *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* — November, 2012. — Vol. 60 (5). — P. 483-494.
88. Прогностическая роль эндотелина-1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией / И.А. Либов, [и др.] // *Русский медицинский журнал.* — 2008. — № 4. — С.211-216.

89. Bohm, F. Endothelin receptor blockade improves endothelial function in atherosclerotic patients on angiotensin converting enzyme inhibition / F. Bohm, E. Beltran, J. Pernow // *J. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 257. — P. 263-271.
90. Barton, M. The therapeutic potential of endothelin receptor antagonists in cardiovascular disease / M. Barton, W. Kiowski // *Curr Hypertens Rep.* — 2001. — Vol. 3. — P. 322-330.
91. Spatz, M. Cerebral postischemic hypoperfusion is mediated by ETA receptors / M. Spatz, Y. Yasuma, A. Strasse // *Brain Res.* — 1996. — Vol. 726. — P. 242-446.
92. Targeting endothelin receptors for pharmacotherapy of ischemic stroke: current scenario and future perspectives / R.K. Kaundal [et al.] // *Follow Drug Discovery Today.* — 2012. — Vol. 17. — P. 793-804.
93. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data / V. Dzau [et al.] // *Am J Cardiol.* — 2001. — Vol. 88. — P. 1-20.
94. Sustained sensorimotor impairments after endothelin-1 induced focal cerebral ischemia (stroke) in aged rats / S. Soleman [et al.] // *Exp Neurol.* — 2010, Mar. — Vol. 222(1). — P. 13-24. — Epub 2009 Nov 12.
95. Coronary Vasodilation and Improvement in Endothelial Dysfunction With Endothelin ETA Receptor Blockade / J.P.J. Halcox [et al.] // *Circ Res.* — 2001. — Vol. 89. — P.969-976.
96. Ольбинская, Л.И. Рациональная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности с повышенной активностью эндотелина-1: место бета-адреноблокатора небиволола / Л.И. Ольбинская, Ю.И. Найманн, А.И. Ольбинская // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2007. — № 1. — С.61-67.
97. Волошин, П.В. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции / П.В. Волошин, П.В. Малахов, А.Н. Завгородняя // *Международный неврологический журнал.* — 2007. — Т.2, №12 — С.23-26.
98. Lustig, H.S. Comparative neurotoxic potential of glutamate, endothelins, and platelet-activating factor in cerebral cortical cultures / H.S. Lustig, J. Chan, D.A. Greenberg // *Neurosci Lett.* — 1992. — Vol. 139. — P. 15-18.
99. Nikolov, R. Endothelin-1 exacerbates focal cerebral ischemia without exerting neurotoxic action in vitro / R. Nikolov, A. Rami, J. Krieglstein // *Eur J Pharmacol.* — 1993. — Vol. 248. — P. 205-208.
100. Measurement of carotid artery stenosis: correlation analysis between B-mode ultrasonography and contrast arteriography / K.W. Lee [et al.] // *J Korean Surg Soc.* — 2011. — Vol. 80, № 5. — P. 348-354.
101. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии / А.Н. Белова. — М.: МБН, 2004. — 434 с.
102. 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H.P. Adams Jr. [et al.] // *Stroke.* — 1993. — Vol. 24. — P. 35-41.

103. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction / J. Bamford [et al.] // *Lancet*. — 1991. — Vol. 337. — P. 1521-1526.
104. Evaluation of plasma endothelin-1 levels in patients with cerebral infarction / Z. Alioğlu [et al.] // *Angiology*. — 2002. — Vol. 53, №1. — P. 77-82.
105. Twenty-four-hour endothelin-1 secretory pattern in stroke patients / R. Franceschini [et al.] // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. — 2001. — Vol. 55, №5. — P. 272-276.
106. Study of endothelin-1 in acute ischemic stroke / V. Sapira [et al.] // *Rom J Intern Med*. — 2010. — Vol. 48, № 4. — P. 329-332.
107. Endothelins — clinical perspectives / A. Unic [et al.] // *Biochem Med (Zagreb)*. — 2011. — Vol. 21, № 3. — P. 231-242.
108. CONSCIOUS-1 Investigators. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial / R.L. Macdonald [et al.] // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39, № 11. — P. 3015-3021.
109. Circadian variation of blood pressure and neurohumoral factors during the acute phase of stroke / K. Eguchi [et al.] // *Clin Exp Hypertens*. — 2002. — Vol. 24. — P. 109-114.

ГЛАВА 4.

НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ

4.1. Значение семейства натрийуретических пептидов при сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова

В подразделе продемонстрирована роль натрийуретических пептидов (НУП) в качестве независимых предикторов повышенного риска смертельного исхода как в общей популяции, так и при отдельных нозологических формах. К системе НУП относят мозговой и предсердный натрийуретический пептиды, которые являются белковыми гормонами с вазорелаксирующей, натрийуретической и мочегонной активностью. Предсердный НУП синтезируется в основном в кардиомиоцитах предсердий, а мозговой НУП — в желудочках миокарда и мозговом веществе. Проведенные клинические исследования показали, что острый период ишемического инсульта сопровождается гиперэкспрессией НУП под действием фокальной церебральной ишемии. Определение уровней натрийуретических гормонов в остром периоде инфаркта головного мозга может быть дополнительным диагностическим методом выявления бессимптомного прогрессирования сердечной недостаточности и ценным прогностическим фактором оценки индивидуального риска неблагоприятного клинического исхода у пациентов.

Ключевые слова: предсердный, мозговой натрийуретические пептиды, сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярная патология.

The value of natriuretic peptides family at cardiovascular and cerebrovascular pathology

I.A. Gontschar, J.I. Stepanova

It has been demonstrated in this subchapter the role of natriuretic peptides (NP) at predicting of high risk of death outcome as in the common population and at the different diseases. System of NP includes brain and atrium natriuretic peptides which are protein hormones with vasorelaxation, natriuretic and diuretic activity. The atrium NP are produced by atrium cardiomyocytes and brain NP are synthesized at myocardial ventricles, brain. The modern clinical trials showed that the acute period of cerebral infarct accompanies with NP hyperexpression under influence of focal cerebral ischemia. The NP level determination at the acute period of cerebral infarct can be the additional diagnostic method of identification of heart failure asymptomatic development and important prognostic factor of individual risk evaluation of unfavorable clinical outcome in patients.

Key words: atrium and brain natriuretic peptides, heart-vessels diseases, cerebrovascular pathology

В исследованиях последнего десятилетия натрийуретические пептиды (НУП) зарекомендовали себя как прогностические и диагностические биомаркеры сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Продемонстрирована роль натрийуретических пептидов в качестве независимых предикторов повышенного риска смертельного исхода как в общей популяции [7, 8, 9], так и при отдельных нозологических формах, таких как острый коронарный синдром [10, 11, 12, 13, 14], сердечная недостаточность [15, 16, 17,], артериальная гипертензия [18, 19, 20], хроническая почечная недостаточность [21, 22, 23, 24], пневмония и сепсис [25].

К семейству НУП относят мозговой (МНУП, BNP — brain natriuretic peptide) и предсердный (ПНУП, ANP — atrium natriuretic peptide) натрийуретические пептиды, которые являются белковыми гормонами с вазорелаксирующей, натрийуретической и мочегонной активностью [23, 26]. Предсердный НУП синтезируется в основном в кардиомиоцитах предсердий, а мозговой НУП — в желудочках миокарда и мозговом веществе [27, 28].

Необходимо отметить, что патогенетический механизм воздействия ПНУП на сосуды при цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии сложен и до конца не изучен. В научной литературе отражены

противоречивые данные о влиянии ПНУП на уровень АД, частоту сердечных сокращений и сердечный выброс [29, 30, 31]. Известно, что при непосредственном воздействии на надпочечники ПНУП активирует высвобождение альдостерона, а при системном воздействии ингибирует секрецию адренокортикостероидов и ренина [32]. Предсердный НУП является физиологическим антагонистом ренин-ангиотензиновой системы, подавляя активность ангиотензина II, вазопрессина и катехоламинов, вызывая релаксацию артериальных и венозных сосудов мелкого калибра [4].

В 2000 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) разрешило к применению тест-систему для определения уровня МНУП непосредственно у постели больного, а в 2002 г. был разработан полностью автоматизированный метод определения N-терминального фрагмента предшественника МНУП — NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) [17].

Для прогнозирования неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний традиционно используют Фрэмингемскую шкалу, разработанную в результате одноименного популяционного исследования [33]. Однако результаты испытания ULSAM убедительно продемонстрировали повышение точности прогнозирования клинических исходов при учете наряду с традиционными клиническими факторами риска (возраст, систолическое артериальное давление, холестерин, липопротеины высокой плотности, сахарный диабет, курение, индекс массы тела, прием гипотензивных и холестеринснижающих препаратов) таких биомаркеров, как цистатин С, тропонин I, С-реактивный белок и NT-proBNP [7].

При острой сердечной недостаточности тест определения NT-proBNP проявляет более высокую диагностическую надежность по сравнению с мозговым НУП [34]. Исследование HOPE объединило результаты четырехлетнего наблюдения более чем за 3000 пациентов с сердечно-сосудистой патологией [35]. Из десяти различных биомаркеров, испытанных в данном исследовании, лишь пять были достоверно связаны с развитием ишемического инсульта, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти: NT-proBNP, растворимый антагонист рецептора интерлейкина-1, фибриноген, растворимая молекула межклеточной адгезии 1-го типа и микроальбуминурия [36].

Новые перспективы применения натрийуретических гормонов при сердечно-сосудистых заболеваниях открыла трансплантология. А. Vorlat et al. [37] сообщили о результатах тестирования МНУП у 94 доноров, отобранных для пересадки сердца. Повышение у них уровня МНУП до 287 нг/л свидетельствовало о непригодности сердца для пересадки. Интересным является тот факт, что у 45 реципиентов, перенесших трансплантацию, сердечный выброс отрицательно коррелировал с уровнем МНУП доноров сердца: $r = -0,34$ ($p = 0,025$). При проведении мультифакторного регрессионного анализа содержание МНУП в крови доноров до пересадки явилось независимым предиктором величины сердечного выброса у реципиентов на 12-е сутки после операции. Повышение концентрации МНУП в крови доноров до 160 нг/л с 89%-ой точностью прогнозировало недостаточную сократительную способность миокарда пересаженного сердца, а также длительное пребывание реципиентов в стационаре.

Рассматривая вопросы долговременной выживаемости пациентов после инсульта, следует обратить внимание на участие НУП, продуцируемых нейроэндокринной системой, в поддержании вегетативной регуляции сердечного ритма. МНУП известен как биомаркер парасимпатической модуляции, в физиологических условиях тормозящий частоту сердечных сокращений через хемосенсорные и механосенсорные механизмы кардиопульмонального вагусного рефлекса [38]. В то же время при стрессе избыточные количества НУП способны напрямую активировать кардиальный водитель ритма [39, 40, 41 <http://ajpheart.physiology.org/content/293/6/H3465.abstract-target-1>].

В эксперименте продемонстрировано про-адренергическое действие НУП путем непосредственной стимуляции симпатических нервных окончаний с последующим высвобождением норадреналина. Именно про-адренергическими свойствами НУП можно объяснить их положительную корреляцию с декомпенсацией сердечной деятельности [42]. При прогрессировании левожелудочковой недостаточности, в том числе обусловленной перенесенным инфарктом миокарда, повышенный уровень МНУП провоцирует развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, таких как желудочковые аритмии [39]. На клеточном уровне гиперпродукция МНУП стимулирует активность симпатической нервной системы, нарушает транспорт и обратный захват ионизированного кальция саркоплазматическим ретикулулом,

способствуя развитию сердечных аритмий [43, 44]. В экспериментальных условиях показано, что назначение бета-блокатора метопролола, блокирующего β_1 -адренергические рецепторы, приводит к подавлению повреждающего действия МНУП на кардиомиоциты, предупреждая ремоделирование левого желудочка и желудочковую тахикардию [39].

У пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших операцию по восстановлению синусового ритма, повышенный уровень МНУП оказывал про-аритмогенный эффект, что сопровождалось повторными нарушениями сердечного ритма после первой успешной абляции [45].

У пациентов в критическом состоянии с декомпенсацией сердечной деятельности быстрое снижение уровня МНУП связано с меньшей частотой повторных госпитализаций, обусловленных сердечной недостаточностью [46], поэтому динамику уровня МНУП предложено использовать для мониторинга эффективности проводимой терапии у пациентов с выраженной кардиальной дисфункцией [47]. В то же время повышение концентрации МНУП ≥ 300 нг/л у пациентов, находящихся на ИВЛ, было независимо ассоциировано с долговременной летальностью [48].

Е. Stenner et al. [49] предлагают оценивать степень снижения уровня мозгового НУП и среднерегионарного предшественника предсердного натрийуретического пептида (MRproANP — mid-regional proatrium natriuretic peptide) для оценки риска последующей кардиальной декомпенсации. Так, у больных, которым в последующем потребовалась пересадка сердца, за время стационарного лечения уровень МНУП сократился на 34%, а содержание MRproANP возросло на 4%. В то же время у пациентов с хорошей медикаментозной компенсацией сердечной недостаточности снижение уровней МНУП и MRproANP составило 55% и 21% соответственно.

Исследования последних лет затрагивают проблему определения уровня натрийуретических гормонов в диагностических целях при остром нарушении мозгового кровообращения [50, 51, 52, 53, 54]. Так, продемонстрирована роль ПНУП для оценки риска развития цереброваскулярных событий [29, 54, 56]. По данным Фремингемского исследования, включавшего 3346 пациентов, повышенные уровни МНУП и NT-proBNP были статистически значимо связаны с риском ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки [56]. При изучении

циркадных колебаний кровяного давления и уровней ряда нейрогуморальных факторов в остром периоде инфаркта головного мозга подтверждено существование взаимосвязи между уровнем давления и концентрациями ПНУП, МНУП, эндотелина-1 [57].

Клинико-лабораторные исследования показали, что в остром периоде ИГМ повышается экспрессия как предсердного, так и мозгового НУП [20, 58]. Традиционно повышенные уровни натрийуретических пептидов считают маркерами кардиальной дисфункции, однако острый ишемический инсульт сопровождается таким же подъемом уровня нейропептидов в плазме крови, как и острый инфаркт миокарда. У пациентов с ишемическим ОНМК миокард предсердий и желудочков продуцирует повышенные концентрации предсердного и мозгового НУП, а экстракардиальными источниками этих пептидов являются эндотелий сосудов и ткань головного мозга [26, 59].

Под влиянием острой церебральной ишемии происходит стимуляция продукции НУП структурами головного мозга, в первую очередь гипоталамусом [60]. В результате проведенных иммуногистохимических исследований обнаружены рецепторы к ПНУП в продолговатом мозге животных, в том числе в ретикулярной формации, а также в двигательных ядрах языкоглоточного и блуждающего нервов [61]. Показано, что интенсивность биосинтеза и экскреции натрийуретических гормонов в кровь пациентов с ОНМК зависит от распространенности очага острой мозговой ишемии [62]. Подтверждением этому служит связь между тяжестью неврологического дефицита, определяемого объемом ишемизированной нервной ткани, и содержанием МНУП [31, 41, 0]. Помимо зависимости между степенью функциональной недостаточности и уровнем нейрогормонов, установлена предсказательная ценность НУП в определении риска летального исхода у пациентов с инфарктом мозга [64, 68].

Как следует из результатов исследования [0], включающего 569 пациентов с ИГМ, высокий уровень МНУП ассоциирован с кардиоэмболической этиологией инсульта по критериям TOAST [64], низкой фракцией сердечного выброса левого желудочка и дилатацией левого предсердия в остром периоде. Кроме того, высокое содержание этого нейропептида в крови снижает вероятность благоприятного функционального исхода инсульта, соответствующего диапазону 0-2 балла по модифицированной шкале Рэнкина [66], а также увеличивает риск ле-

тального исхода в течение полугода после кардиоэмболического инсульта.

При анализе данных 270 пациентов с ишемическим инсультом показано, что уровни NT-proBNP и интерлейкина-6 были ассоциированы с неблагоприятным клиническим исходом через 3 месяца после ОНМК [64]. Однако включение данных биомаркеров во множественную регрессионную модель не улучшало её диагностическую точность, значительно уступая такому клиническому показателю, как выраженность неврологического дефицита по Шкале инсульта Национальных институтов здравоохранения — NIHSS [66].

Z. Sakir et al. сообщили о результатах определения плазменного уровня МНУП в первые 12 ч от развития ишемического инсульта [20]. Получены статистически значимые различия концентрации мозгового НУП у пациентов с ИГМ при артериальной гипертензии ($168,8 \pm 23,9$ нг/л; $n = 30$ чел.) по сравнению с пациентами с ИГМ на фоне нормального АД ($85,0 \pm 75,1$ нг/л; $n = 30$ чел.) и обследованными с артериальной гипертензией без инсульта ($84,8 \pm 78,3$ нг/л; $n = 20$ чел.) ($p < 0,05$). Вместе с тем авторы публикации отмечают, что пациенты первой группы были достоверно старше, чем обследованные остальных двух групп ($68,0 \pm 11,2$ г.; $57,2 \pm 15,7$ г. и $55,0 \pm 11,2$ г. соответственно; $p < 0,05$).

Известно, что в физиологических условиях концентрация мозгового НУП в крови повышается с возрастом обследованных лиц. Так, в работе [70] средний уровень МНУП составил $26,2 \pm 1,8$ нг/л у здоровых добровольцев в возрасте от 55 до 64 лет, $31,0 \pm 2,4$ нг/л — в возрасте от 65 до 74 лет и $63,7 \pm 6,0$ нг/л — у людей старше 75 лет. В клиническом исследовании [71], включающем 707 человек с острым ИГМ, одним из независимых предикторов кардиоэмболического инсульта являлся уровень МНУП > 76 нг/л. Кроме того, высокая концентрация мозгового НУП в крови была ассоциирована с происхождением транзиторных ишемических атак из кардиального источника.

Японские исследователи, сопоставляя данные 36 пациентов с кардиоэмболическим инсультом с параметрами 40 чел. с некардиогенным инфарктом мозга, установили 95%-ную диагностическую точность определения уровня МНУП наряду с кардиологическим обследованием для диагностики кардиоэмболической этиологии ИГМ при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий [72]. Таким образом, бы-

ли определены потенциальные преимущества измерения уровня мозгового НУП в первые сутки госпитализации для выявления лиц с кардиоэмболическим инсультом, при котором оптимальной стратегией предупреждения повторных ишемических цереброваскулярных событий является назначение прямых и непрямых антикоагулянтов.

В публикациях последних лет ученые рассматривают уровень МНУП как один из маркеров очагового неврологического дефицита, обращая внимание на более высокую частоту кардиоцеребральных нарушений при развитии постоянного, а не преходящего ишемического ОНМК [50, 51]. Так, в первые 24 ч инсульта у 206 пациентов с фибрилляцией предсердий среднее содержание МНУП достигало 269 {146; 432} нг/л, а у 21 пациента с транзиторными симптомами острой церебральной ишемии, обусловленной фибрилляцией предсердий — лишь 87 {73; 189} нг/л ($p < 0,001$). Авторами данного исследования предложено считать уровень МНУП > 120 нг/л пороговым для разграничения ИГМ от преходящего нарушения мозгового кровообращения, развившегося на фоне фибрилляции предсердий.

В работе [73] рассмотрены вопросы о влиянии МНУП на системную гемодинамику в остром периоде ОНМК. Так, показано, что у пациентов с ИГМ на фоне фибрилляции предсердий уровень мозгового НУП отрицательно коррелирует с артериальным давлением, а также с содержанием ионов натрия в крови. При нормальном синусовом ритме концентрация МНУП, наоборот, положительно взаимосвязана с кровяным давлением пациентов с инсультом.

При анализе данных 131 пациента с ИГМ повышение уровня мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови до значений, превышающих 77 нг/л, явилось независимым фактором риска кардиоэмболического инсульта наряду с фибрилляцией предсердий, митральной регургитацией и расширением диаметра левого предсердия > 36 мм ($p < 0,001$) [74]. При рассмотрении 200 случаев кардиоэмболического ишемического инсульта, развившегося в течение 24 ч, медиана концентрации МНУП у пациентов составила 409 нг/л и достоверно превышала уровень биомаркера при атеротромботическом (94,0 нг/л), лакунарном (37,4 нг/л) и неуточненном (156,9 нг/л) подтипах инсульта ($p < 0,001$) [50]. В этом же исследовании предложено считать содержание мозгового НУП в крови свыше 140 нг/л маркером инфаркта мозга вследствие кардиальной эмболии.

В работе S.W. Glickman et al. [75] оценивали диагностические возможности различных биохимических маркеров в распознавании острого ишемического инсульта в приемном покое больницы скорой помощи. При сопоставлении данных 34 пациентов с ИГМ и 29 пациентов с инсультоподобной симптоматикой установлена потенциальная дифференциально-диагностическая ценность использования в клинической практике таких маркеров острой церебральной ишемии, как С-реактивный белок, матричная металлопротеиназа-9, белок-S100B, но не мозговой НУП. Аналогичные результаты получены и в некоторых других публикациях [71].

В то же время при анализе лабораторных показателей 6150 участников клинического исследования PROGRESS (*perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*) было убедительно показано, что частота развития инфаркта миокарда после первичного ишемического ОНМК коррелирует с уровнем NT-proBNP и ренина в плазме крови [76]. Возможность использования концентрации NT-proBNP в комплексе с неврологическими диагностическими шкалами для дифференциальной диагностики ИГМ и транзиторных ишемических атак от прочих заболеваний со сходной неврологической симптоматикой продемонстрирована в работе [74].

При исследовании 72 пациентов, находящихся на гемодиализе по поводу хронической почечной недостаточности, изучен риск развития инфаркта мозга за четырехлетний период наблюдения [21]. Повышенный уровень NT-proBNP подтвержден как независимый предиктор развития ИГМ при проведении анализа методом пропорциональных рисков Кокса с поправкой на возраст, пол, уровень АД, уровни глюкозы, холестерина, показатели сердечного выброса.

G. Giannakoulas et al. осуществили исследование, в котором уровень NT-proBNP был измерен в динамике у 30 пациентов с ИГМ на первые и шестые сутки инсульта: его концентрация составила $129,9 \pm 9,9$ и $113,5 \pm 13,0$ нг/л соответственно ($p > 0,05$) [78]. Содержание NT-proBNP было повышено при кардиоэмболическом варианте инсульта по сравнению с атеротромботическим. В то же время, возможно вследствие небольшого количества больных, включенных в исследование, не было обнаружено статистически значимых ассоциаций экспрессии нейрогормона в зависимости от величины и локализа-

ции очага инфаркта мозга, выраженности неврологической симптоматики.

Исследование динамики содержания NT-proBNP в плазме крови 250 пациентов с ИГМ было проведено датскими неврологами [79]. Показано, что пиковая концентрация NT-proBNP наблюдается в первые сутки от начала заболевания, в то же время уровни исследуемого пептида на 5-е и 180-е сутки инсульта достоверно не различаются ($p < 0,05$). При этом концентрация NT-proBNP свыше 615 нг/л на 2-й день после появления симптомов инсульта связана с постинсультной летальностью в течение первых 6 месяцев.

J.C. Sharma et al. [67] сообщили о результатах наблюдения за 114 пациентами с ишемическим инсультом, 13 из которых умерли в течение 120 суток после начала развития заболевания. Функциональный дефицит, зарегистрированный через 6 недель от начала ОНМК, был более тяжелым у пациентов с высоким уровнем NT-proBNP, причем его содержание, измеренное в дебюте ИГМ, у скончавшихся пациентов было также выше, чем у выживших ($p < 0,001$). Анализ выживаемости регрессионным методом пропорциональных рисков Кокса показал, что концентрация NT-proBNP > 420 нг/л явилась независимым фактором риска смертельного исхода ИГМ, превосходящим по информативности Скандинавскую шкалу инсульта.

В работе Н.К. Yip et al. [80] показано, что тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS при инфаркте мозга положительно коррелирует с уровнем NT-proBNP. С помощью мультивариантного статистического анализа данных выявлено, что увеличение содержания NT-proBNP свыше 150 нг/л является независимым предиктором комбинированного неблагоприятного исхода ИГМ, определенного как повторный инсульт, острый инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность или смерть от любой причины в течение 2 лет после возникновения ОНМК.

В публикации финских авторов [26] прослежены взаимосвязи уровней N-концевого про-предсердного натрийуретического пептида (NT-proANP — N-terminal pro-atrium natriuretic peptide) и NT-proBNP с летальностью у 51 пациента с впервые развившимся ИГМ, при этом срок наблюдения составил 44 ± 21 месяца. Повышенная экспрессия NT-proANP и NT-proBNP была независимым предиктором двухлетней летальности в постинсультном периоде, том числе и после коррекци-

ровки данных с учетом возраста, сахарного диабета, ишемической болезни сердца и лекарственной терапии.

Следовательно, биомаркеры, обладающие прогностической ценностью при определении риска неблагоприятного исхода ОНМК, могут быть использованы в качестве конечных точек, позволяющих контролировать терапию пациентов с острым ИГМ, а также выделять группы лиц, потенциально способных получить наибольшую пользу от интервенционных лечебных вмешательств. В настоящее время известно, что семейство НУП участвует в процессах атеро- и коронаросклероза [81,82]. Так, высокая концентрация предсердного НУП стимулирует процессы атеросклероза коронарных и церебральных артерий, повышая риск повторных ишемических цереброваскулярных событий и снижая продолжительность жизни пациентов после развития ОНМК [30].

Таким образом, как мозговой и предсердный натрийуретические пептиды, так и их предшественники-пропептиды обладают диагностической и прогностической ценностью в клинике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Повышение уровней предсердного и мозгового НУП, вызывающих снижение периферического сопротивления сосудов, лежит в основе нейрогуморальных механизмов прогрессирования сердечной недостаточности. Низкая концентрация нейрогормонов в крови пациентов позволяет исключить острую сердечную недостаточность на уровне приемного покоя. Повышение уровней НУП ассоциировано с дисфункцией левого желудочка, гипертрофией левых отделов сердца, фибрилляцией предсердий, коронарным синдромом, тромбозом легочной артерии.

Кроме того, проведенными клиническими исследованиями показано, что острый период ишемического инсульта сопровождается гиперэкспрессией НУП под действием фокальной церебральной ишемии. Поэтому в ангионеврологической практике существует вероятность недостаточной оценки тяжести состояния пациента с инфарктом мозга при использовании традиционных лабораторных тестов, особенно у лиц пожилого возраста с множественными коморбидными состояниями. Определение уровней натрийуретических гормонов при остром нарушении мозгового кровообращения может явиться не только дополнительным диагностическим методом выявления бессимптомного прогрессирования сердечной недостаточности, но и ценным прогно-

стическим фактором индивидуального риска неблагоприятного клинического исхода у пациентов с инфарктом головного мозга.

4.2. Экспрессия предсердного натрийуретического пептида и клинические характеристики пациентов с острым инфарктом мозга

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова

Целью исследования, результаты которого приведены в подглаве, явилось изучение зависимости содержания ПНУП в плазме крови от клинических характеристик пациентов, а также анализ динамики уровня ПНУП в зависимости от степени стенозирования церебральных артерий пациентов с острым ИГМ. Основную группу составили 95 пациентов с острым ИГМ в течение первых 48 ч от начала заболевания (средний возраст — $72,0 \pm 11,7$ г.). Группу контроля составили 9 здоровых добровольцев (средний возраст — $53,7 \pm 4,0$ г.). Всем пациентам определяли степень стенозирования брахиоцефальных артерий с помощью ультразвуковой доплерографии. Анализ содержания предсердного натрийуретического пептида в плазме крови на 1-е (ПНУП-1) и 10-е (ПНУП-2) сутки ИГМ проводили иммуноферментным методом. Установлено, что высокая концентрации ПНУП в первые 48 часов инсульта взаимосвязана с макроангиопатической этиологией ИГМ ($p = 0,009$), повторным характером инсульта ($p = 0,021$) и стенозом брахиоцефальных артерий $\geq 30\%$ ($p < 0,049$). Выявлено, что содержание ПНУП в крови пациентов с ИГМ в 1-е сутки лечения (ПНУП-1) достоверно превышало его уровень у лиц контрольной группы: 22 {18; 27} и 6 {5; 7} нг/л соответственно ($p < 0,001$). На 10-е сутки инсульта концентрация ПНУП (ПНУП-2) достигла 25 {17; 29} нг/л ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным значением контрольной группы и по сравнению с первыми сутками ИГМ. Таким образом, высокая концентрация ПНУП подтверждает роль нейрогормона в патогенезе ишемических инсультов в качестве нелипидного фактора атеросклероза церебральных артерий. Возрастание содержания ПНУП в зависимости от выраженности атеростенозирования БЦА отражает участие нейропептида в процессах атеротромботического поражения церебральных артерий. Увеличение содержания ПНУП-2 по сравнению с ПНУП-1 в плазме крови можно расценить как признак сохраняющейся гиперактивности симпатической нервной системы при остром ИГМ.

Ключевые слова: атеросклероз церебральных артерий, стеноз церебральных артерий, биомаркер, инфаркт мозга, ишемический инсульт, предсердный натрийуретический пептид.

Atrial natriuretic peptide expression and clinical characteristics of patients with acute ischemic stroke

I.A. Gontschar, J.I. Stepanova

The purpose of the study, presented in this chapter, is examination of the atrial natriuretic peptide (ANP) level depending on the clinical characteristics of patients and analysis of ANP level dynamics depending on the degree of cerebral arteries stenosis at patients with acute ischemic stroke (AIS). Study group was included 95 patients with acute IS at the first 48 hours of stroke onset, mean age — $72,0 \pm 11,7$, the control group was consisted of 9 healthy volunteers, mean age — $53,7 \pm 4,0$. At all patients with AIS the degree of brachiocephalic arteries (BCA) stenosis was determined by means of Doppler ultrasound. Analysis of ANP level in blood was performed at the 1st (ANP-1) and 10th (ANP-2) days of stroke by ELISA. The investigation showed a statistically significant difference ANP expression in patients with AIS compared to healthy volunteers ($p < 0,001$). Elevated concentrations of ANP in the first 48 hours at stroke was interconnected with atherothrombotic etiology of AIS ($p = 0,009$), recurrent ischemic stroke ($p = 0,021$) and extracranial artery stenosis $\geq 30\%$ ($p < 0,049$). It has been established that the blood ANP content at patients on the 1st day of treatment (ANP-1) was significantly higher than the level in the control group: 22 {18; 27} {5 and 6; 7} ng / l, respectively ($p < 0,001$). On the 10th day of stroke ANP concentration (ANP-2) reached to 25 {17; 29} ng / l ($p < 0,001$) compared to the control group and the ones value at the first day of AIS. Thus it can be assumed that a high ANP concentration confirms the ANP role at the pathogenesis of ischemic stroke as non-lipid factors of cerebral arteries atherosclerosis. The increasing of ANP content depending on the severity of BCA atherostenosis reflects the neuropeptide participation in the processes of atherothrombotic cerebral arterial lesions. The elevation of ANP-2 compared with ANP-1 in blood can be regarded as a sign of the continuing hyperactivity of sympathetic nervous system.

Key words: atherosclerosis of cerebral arteries, stenosis of cerebral arteries, biomarkers, brain infarction, ischemic stroke, atrial natriuretic peptide.

Несмотря на то, что уже более 20 лет проводятся исследования ПНУП как регулятора водно-электролитного и липидного обмена, в настоящее время не существует единого мнения относительно роли данного нейрого르몬а в патогенезе острого нарушения мозгового кровообращения. Кроме того, в доступной литературе нам не удалось обнаружить исследований, касающихся экспрессии ПНУП в остром периоде инфаркта головного мозга при различной степени атеротромбо-

тического поражения артерий мозга, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — изучение зависимости уровня ПНУП в плазме крови от клинических характеристик пациентов с острым ИГМ.

Основную группу обследованных составили 95 произвольно отобранных пациентов с острым инфарктом мозга, госпитализированных в 1-е неврологическое отделение Больницы скорой медицинской помощи г. Минска (на клиническую базу РНПЦ неврологии и нейрохирургии) в течение первых 48 ч от начала ОНМК. Возраст пациентов составлял от 48 до 89 лет (средний возраст — $72,0 \pm 11,7$ г.). Критерии исключения — проведение тромболитической терапии по поводу ИГМ, а также наличие внутрисерепного кровоизлияния, черепно-мозговой травмы, острых инфекционных заболеваний центральной нервной системы. Группу контроля составили 9 здоровых добровольцев в возрасте от 49 до 70 лет (средний возраст — $53,7 \pm 4,0$ г.).

У обследованных пациентов собирали анамнез относительно факторов риска развития ишемического ОНМК. Клиническое обследование проводили ежедневно, оценивая выраженность неврологических симптомов в первые сутки госпитализации и при выписке с помощью Шкалы инсульта Национальных институтов здравоохранения. Под прогрессирующим клиническим течением ИГМ понимали нарастание очаговых неврологических и/или общемозговых симптомов инсульта на 2 и более баллов NIHSS в первые 7 суток лечения в стационаре. Функциональный исход ИГМ оценивали при выписке по модифицированной шкале Рэнкина. Длительность пребывания пациентов в инсультном отделении составила 12 {10; 14} суток.

Для выявления потенциальных механизмов развития ИГМ всем пациентам проводили нейровизуализационное обследование (компьютерную или магнитно-резонансную томографию головного мозга) и ультразвуковое сканирование экстракраниальных и интракраниальных артерий. Выраженность стенотического сужения заинтересованной экстракраниальной артерии определяли по методике NASCET [84]. Диагностику этиопатогенетического подтипа ИГМ осуществляли в соответствии с критериями TOAST [65], клинический вариант ОНМК устанавливали с помощью Оксфордской классификации инсульта [85].

Образцы периферической крови пациентов для определения содержания ПНУП отбирали в пластиковые пробирки, содержащие рас-

твор цитрата натрия (38 г/л) в соотношении 1:9, на 1-е (ПНУП1) и 10-е (ПНУП2) сутки нахождения пациентов в неврологическом отделении с 8.00 до 8.30 ч утра. Аликвоты цитратной плазмы замораживали и хранили при температуре -20 °С до проведения исследования. Анализ содержания ПНУП в плазме крови проводили иммуноферментным методом на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе фирмы «BioТек» (США) с использованием реагентов фирмы «DRG» (США).

В зависимости от соответствия количественных параметров нормальному закону распределения при проведении статистического анализа результаты представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения или медианы {нижний квартиль; верхний квартиль}. Статистическую значимость между группами оценивали: для 2-х подгрупп — с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни для данных с распределением, отличным от нормального, и *t*-критерия Стьюдента — для данных с нормальным распределением. Для 3-х и более подгрупп пациентов с ИГМ использовали тест Крускалла-Уоллиса для данных с распределением, отличным от нормального. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Содержание ПНУП в плазме крови пациентов с ИГМ в зависимости от демографических данных, исходных клинических характеристик и факторов риска инсульта приведено в таблице 4.1. У 95 пациентов с ИГМ выраженность неврологических симптомов инсульта на момент госпитализации соответствовала 7 {5; 12} баллам NIHSS, по окончании лечения — 6 {3; 10}; $p = 0,009$. Степень функциональных нарушений при выписке составляла 3 {2; 4} балла МШР. Содержание ПНУП в крови пациентов с ИГМ была выше, чем у лиц контрольной группы: 22 {18; 27} и 6 {5; 7} нг/л соответственно; $p < 0,001$.

Таблица 4.1 — Уровень предсердного натрийуретического пептида и клинические характеристики пациентов с инфарктом головного мозга (n=95)

Параметры	Градации	ПНУП, нг/л			N	<i>p</i>
		Ме- диана	Q1	Q3		
Пол	мужской	22	19	27	43	НЗ
	женский	22	17	28	52	

Артериальная гипертензия 3 ст.	есть	22	18	28	28	НЗ
	нет	22	17	27	67	
Фибрилляция предсердий	постоянная	22	18	27	27	НЗ
	пароксизмальная	22	18	28	14	НЗ
	нет	22	18	27	54	НЗ
Застойная сердечная недостаточность	есть	22	18	27	62	НЗ
	нет	22	18	27	33	
Стенокардия	есть	22	17	28	22	НЗ
	нет	22	18	27	73	
Постинфарктный кардиосклероз	есть	23	19	27	17	НЗ
	нет	22	18	27	78	
ТИА или ИГМ в анамнезе	есть	26	19	29	41	0,021
	нет	22	17	25	54	
Патология периферических артерий	есть	23	19	28	22	НЗ
	нет	22	18	27	73	
Стеноз БЦА	< 30%	19	16	25	20	НЗ
	30-49%	22	18	24	35	
	50-69%	19	16	27	9	
	≥ 70%	25	18	28	31	
Прогрессирующее течение инсульта	есть	22	18	27	31	НЗ
	нет	22	17	28	64	
Локализация ИГМ	левый КБА	24	18	28	44	НЗ
	правый КБА	22	16	26	35	НЗ
	ВББ	22	18	22	15	НЗ
Патогенетический подтип инсульта по критериям TOAST	макроангиопатия	24	19	28	52	0,026
	кардиоэмболия	21	16	25	21	

	микроангиопатия	18	16	23	18	
Клинический вариант инсульта по Оксфордской классификации	ТИКБ	24	20	32	22	НЗ
	ЧИКБ	22	18	27	45	
	лакунарный	18	16	23	18	
	ИГМ ЗМЦ	22	18	22	15	
NIHSS \geq 7 баллов при поступлении	есть	22	18	27	54	НЗ
	нет	22	18	27	41	
NIHSS \geq 7 баллов при поступлении	есть	24	20	28	41	НЗ
	нет	21	18	26	54	

Примечание. ВББ — вертебробазиллярный бассейн; ИГМ ЗМЦ — ИГМ задней мозговой циркуляции; КБА — каротидный бассейн артерий; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ТИКБ — тотальный инсульт в КБА; ЧИКБ — частичный инсульт в КБА; НЗ — различия статистически незначимы; Q1 и Q3 — первый и третий квартили.

У 20 пациентов очаг ИГМ располагался в левом каротидном бассейне артерий, у 20 — в правом КБА, у 10 — в ВББ и у одного пациента визуализированы мультифокальные инфаркты мозга (с локализацией очагов в правом КБА и ВББ). Прогрессирующее клиническое течение инсульта диагностировано в 31 (32,6%) случае. За время лечения в стационаре скончались 8 (8,4%) из 95 пациентов с инсультом, включенных в исследование. При распределении подтипов ИГМ по критериям TOAST показаны значимые различия концентраций ПНУП у 91 пациента с основными этиопатогенетическими вариантами инсульта: макроангиопатии, кардиоэмболии и микроангиопатии ($p = 0,026$). При *post hoc* анализе данных установлено, что у пациентов с атеротромботическим ИГМ уровень исследуемого биомаркера в первые 48 ч ИГМ достигал 24 {19; 25} нг/л, что было достоверно выше, чем при кардиоэмболической или микроангиопатической этиологии инсульта ($p = 0,009$). В то же время малый глубинный ИГМ характеризовался самым низким значением концентрации натрийуретического пептида — 18 {16; 23} нг/л, статистически значимо отличающимся от уровня ПНУП у пациентов с макроангиопатией или кардиоэмболией ($p = 0,040$).

При *post hoc* анализе концентрации ПНУП в зависимости от выраженности стеноза БЦА установлено, что субстенотическое атеросклеротическое поражение магистральных артерий мозга (< 30% просвета артерии; 20 чел.) характеризовалось самым низким уровнем нейрогормона по сравнению с таковым при стенозах легкой (30-49%; 35 чел.), умеренной (50-69%; 9 чел.) и выраженной степени ($\geq 70\%$; 31 чел.) ($p = 0,049$). В то же время установлено, что стенозы низких (до 50% просвета магистральной артерии; 41 чел.) и высоких градаций (превышающие 50% просвета заинтересованной артерии, в том числе окклюзии сосудов; 44 чел.) имеют существенные различия концентрации ПНУП в плазме крови: 22 {17; 24} и 25 {18; 28} нг/л соответственно ($p = 0,023$).

У 41 (43,2%) из 95 пациентов с транзиторными ишемическими атаками или инфарктом мозга в анамнезе концентрация ПНУП в крови достоверно превышала аналогичный показатель пациентов с однократным ишемическим ОНМК: 26 {19; 29} и 22 {17; 25} нг/л соответственно ($p = 0,021$).

У пациентов с умеренным или тяжелым неврологическим дефицитом на момент выписки (7-42 балла NIHSS) уровень ПНУП в 1-е сутки лечения был несколько выше, чем у лиц с легкой неврологической симптоматикой (0-6 баллов NIHSS), однако различия между подгруппами не достигали степени статистической значимости: 24 {20; 28} и 21 {18; 26} нг/л соответственно ($p > 0,05$). В отношении прогрессирующего клинического течения ИГМ не удалось выявить значительного увеличения или уменьшения уровня ПНУП. Не обнаружено также ассоциаций между выраженностью неврологического дефицита на момент госпитализации, наличием хронической или пароксизмальной форм фибрилляции предсердий, застойной сердечной недостаточностью и уровнем ПНУП в крови пациентов с ИГМ. Гиперхолестеринемия ($> 5,0$ ммоль/л) и гипертриглицеридемия ($> 1,7$ ммоль/л) не были достоверно связаны с концентрацией предсердного натрийуретического пептида в первые 48 ч инсульта.

Анализ динамики содержания ПНУП в крови пациентов установил, что на 10-е сутки инсульта концентрация ПНУП-2 достигла 25 {17; 29} нг/л ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным значением контрольной группы и ($p = 0,033$) по сравнению с первыми сутками ИГМ. Локализация очагов ИГМ в левом каротидном бассейне артерий

(КБА) сопровождалась достоверным подъемом уровня ПНУП-1 по сравнению с правым КБА: 25 {18; 28} и 19 {16; 25} нг/л соответственно ($p = 0,020$). При ИГМ в левом КБА выявлен более высокий уровень ПНУП-2 по сравнению с ИГМ в правом КБА и вертебробазилярным бассейном ($p = 0,012$).

Субстенотическое поражение магистральных артерий мозга характеризовалось невысоким уровнем ПНУП-1: 18 {16;22} нг/л по сравнению со стенозами легкой — 22 {19;24} нг/л, умеренной — 23 {17;27} нг/л и выраженной градации — 27 {18;32} нг/л ($p = 0,044$). Аналогичные закономерности были характерны и для ПНУП-2 ($p = 0,010$). У пациентов с транзиторными ишемическими атаками или инсультами в анамнезе содержание ПНУП-1 в крови достоверно превышало аналогичный показатель пациентов с однократным ОНМК: 27 {19; 32} и 22 {16; 24} нг/л соответственно ($p = 0,015$). Уровень ПНУП-2 при повторном ишемическом цереброваскулярном событии также превышал уровень ПНУП-2 у лиц с однократным ОНМК: 27 {17; 33} и 23 {17; 28} нг/л соответственно ($p = 0,045$). Статистически значимые ассоциации ПНУП-1 и ПНУП-2 с возрастом пациентов отсутствовали. В то же время концентрация нейропептида в 1-е сутки была взаимосвязана с содержанием ПНУП-2 на 10-е сутки инсульта — $r = 0,678$ ($p < 0,001$), а также с уровнем триглицеридов — $r = 0,356$ ($p = 0,003$).

Под влиянием острой церебральной ишемии происходит стимуляция продукции натрийуретических пептидов структурами головного мозга [60]. В результате проведенных иммуногистохимических исследований обнаружены рецепторы к ПНУП в продолговатом мозге животных, преимущественно в ретикулярной формации, в двигательных ядрах языкоглоточного и блуждающего нервов [86].

Необходимо отметить, что патогенетический механизм воздействия ПНУП на сосуды больных с цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми заболеваниями сложен и до конца не изучен. В научной литературе отражены противоречивые мнения о влиянии ПНУП на уровень АД, частоту сердечных сокращений и сердечный выброс [26, 57, 62, 63, 87]. Известно, что при непосредственном воздействии на надпочечники ПНУП активирует высвобождение альдостерона, а при системном воздействии ингибирует секрецию адренокортикостероидов и ренина. ПНУП является физиологическим антагонистом ренин-ангиотензиновой системы, подавляя влияние вазопрессина, ангио-

тензина II и катехоламинов, что способствует релаксации артериальных и венозных сосудов мелкого калибра.

В настоящее время повышенные уровни предсердного и мозгового натрийуретических пептидов считают критериями кардиальной дисфункции, однако острый ишемический инсульт сопровождается таким же подъемом нейропептидов в плазме крови, как и острый инфаркт миокарда [26]. У пациентов с ИГМ миокард предсердий и желудочков продуцирует повышенные концентрации ПНУП и МНУП, а экстракардиальными источниками продукции нейрогормонов принято считать эндотелий сосудов и ткань головного мозга [87].

Публикации последних лет затрагивают вопросы диагностической ценности натрийуретических гормонов при ОНМК. Продемонстрирован полиморфизм генов, ответственных за экспрессию ПНУП и его роль в оценке риска развития первичных цереброваскулярных событий [24, 29, 55]. По результатам наблюдения 3346 пациентов когорты Фремингемского исследования, повышенные уровни МНУП и амино-концевого предсердного про-натрийуретического пептида (NT-proANP) были статистически значимо связаны с риском развития ишемического инсульта, инфаркта миокарда, транзиторной ишемической атаки, фибрилляции предсердий, застойной сердечной недостаточности и летального исхода [24].

Показано, что при инсульте интенсивность биосинтеза и экскреции в кровь амино-концевого мозгового про-натрийуретического пептида зависит от протяженности очага острой мозговой ишемии [62]. В исследовании, проведенном финскими учеными на 51 пациенте с ИГМ, продемонстрирована отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем амино-концевого предсердного про-натрийуретического пептида (NT-proANP), амино-концевого мозгового про-натрийуретического пептида (NT-proBNP) и оценкой неврологического дефицита по Скандинавской шкале инсульта ($r = -0,352$, $p < 0,05$ и $r = -0,324$, $p < 0,05$), индексу Бартеля ($r = -0,408$, $p < 0,01$ и $r = -0,361$, $p < 0,05$) и модифицированной шкале Рэнкина ($r = 0,372$, $p < 0,05$ и $r = 0,329$, $p < 0,05$) [26].

Подтверждено существование взаимосвязи циркадных колебаний кровяного давления и концентраций ПНУП, МНУП и эндотелина в плазме крови в остром периоде ишемического инсульта [57]. Нами не выявлено статистически значимых связей между содержанием ПНУП

в крови 95 пациентов и степени артериальной гипертензии. Концентрация ПНУП в первые 48 ч инсульта у пациентов с наличием умеренного или выраженного неврологического дефицита на момент выписки была выше, чем у пациентов с легким неврологическим дефицитом, однако различия между подгруппами не достигают степени статистической значимости: 24 {20; 28} и 21 {18; 26} нг/л соответственно ($p = 0,085$). Необходимо отметить, что при анализе данных 40 пациентов с ишемическим инсультом не выявлены статистически значимые взаимосвязи уровня МНУП и выраженности неврологической симптоматики по шкале NIHSS [20].

В работе К. Shibazaki et al. [51] предложено считать уровень МНУП > 140 нг/л суррогатным маркером ИГМ вследствие кардиальной эмболии, так как при рассмотрении 200 случаев ишемического ОНМК в соответствии с критериями TOAST медиана концентрации мозгового натрийуретического пептида в первые 24 ч кардиоэмболического инсульта (409 нг/л) достоверно превышала уровень нейрого르몬а при атеротромботическом (94,0 нг/л), лакунарном (37,4 нг/л) и смешанном/неуточненном (156,9 нг/л) подтипах инсульта ($p < 0,001$).

Анализируя показатели концентрации предсердного натрийуретического пептида у 95 пациентов с ИГМ, нами установлено, что медианное значение биомаркера при кардиоэмболическом подтипе инсульта составляло 21 нг/л, при атеротромботическом — 24 нг/л и при лакунарном — 18 нг/л. Уровень ПНУП при постоянной и пароксизмальной формах фибрилляции предсердий, а также при застойной сердечной недостаточности не имел статистически значимых отличий от показателей пациентов с ИГМ на фоне сохранного синусового ритма.

У пациентов с макроангиопатией содержание ПНУП в первые 48 ч инсульта достоверно превосходило содержание данного нейрого르몬а при кардиоэмболическом и лакунарном ИГМ. Помимо выявления гиперпродукции ПНУП при атеротромботическом варианте ИГМ, наше исследование впервые продемонстрировало, что лакунарный ИГМ характеризуется достоверно более низкой экспрессией ПНУП по сравнению с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами инсульта по классификации TOAST. Кроме того, показано, что повторное ишемическое цереброваскулярное событие протекает на фоне более высокой продукции ПНУП по сравнению с однократным ИГМ.

В настоящее время установлено, что система натрийуретических пептидов, наряду с другими соединениями, отражающими дисфункцию эндотелия, участвует в процессах атеро- и коронаросклероза [81]. Показана зависимость клинических проявлений ишемической болезни сердца от полиморфизма генов предсердного натрийуретического пептида [87]. Высокая концентрация ПНУП стимулирует процессы атерогенеза коронарных и церебральных артерий, повышая риск повторных ишемических цереброваскулярных событий и снижая продолжительность жизни пациентов после ОНМК [4, 30]. В опубликованных ранее работах мы не встретили данных об уровне ПНУП при различной выраженности атеротромботического поражения мозговых артерий. Вместе с тем обнаруженные нами различия концентрации ПНУП при начальном атеротромботическом поражении экстракраниальных артерий и стенозах БЦА $\geq 30\%$ подтверждают участие нейрогормона в процессах атеростеноза церебральных артерий, а также согласуются с данными о наиболее высокой концентрации ПНУП при макроангиопатическом подтипе инфаркта мозга.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало статистически значимые различия экспрессии ПНУП у пациентов с острым ИГМ по сравнению с его уровнем у здоровых добровольцев ($p < 0,001$). Высокая концентрации ПНУП в первые 48 часов инсульта взаимосвязана с макроангиопатической этиологией ИГМ ($p = 0,009$), повторным характером ишемического ОНМК ($p = 0,021$) и стенозом брахиоцефальных артерий $\geq 30\%$ ($p < 0,049$). Показано, что лакунарный ИГМ сопровождается достоверно более низким уровнем ПНУП в крови, чем атеротромботический и кардиоэмболический подтипы инсульта ($p = 0,040$). Можно предположить, что высокая концентрация ПНУП подтверждает роль нейрогормона в патогенезе ишемических ОНМК как нелипидного фактора атеросклероза церебральных артерий.

Кроме того, в опубликованных ранее работах мы не встретили данных об уровне ПНУП при различной степени стенозирования брахиоцефальных артерий. Возрастание содержания ПНУП в зависимости от выраженности атеростенозирования БЦА отражает участие нейропептида в процессах атеротромботического поражения церебральных артерий, а также согласуется с данными о наиболее высокой концентрации ПНУП при повторных ишемических ОНМК. Увеличение содер-

жания ПНУП-2 по сравнению с ПНУП-1 в плазме крови можно расценить как признак сохраняющейся гиперактивности симпатической нервной системы, что необходимо учитывать при назначении противоритмических и гипотензивных препаратов пациентам с острым ИГМ.

4.3. Предсердный натрийуретический пептид как предиктор выживаемости пациентов, перенесших инфаркт мозга

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус

Целью исследования, представленного в подглаве, явилось определение взаимосвязи между содержанием ПНУП в крови и выживаемостью пациентов с инфарктом головного мозга в течение одного года наблюдения. Проведено проспективное когортное исследование с участием 95 пациентов в остром периоде ИГМ (средний возраст — $72,0 \pm 11,7$ г.). Определение уровня ПНУП осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Время от развития симптомов инсульта до взятия крови составило $22,5 \{15,5; 25,0\}$ ч. В качестве конечной точки исследования анализировали случаи инсульта с летальным исходом, развившимся в течение 365 суток после ИГМ. Всего в течение 1 года наблюдения скончались 22 (23,2%) пациента из 95. Уровень ПНУП структурировали на интервалы, соответствующие значениям от 0 до 17,9 нг/л (0–24 процентиля), 18–21,9 нг/л (25–49 процентиля), 22–26,9 нг/л (50–74 процентиля) и 28–46 нг/л (75–100 процентиля). Годовая выживаемость пациентов с концентрацией ПНУП в крови менее 27 нг/л достигала 0,819 {95% ДИ: 0,731–0,918}, а с содержанием ПНУП 27 нг/л и более — 0,595 {95% ДИ: 0,428–0,827}. Различия выживаемостей в группах с низким и высоким уровнем ПНУП при одногодичном сроке наблюдения статистически значимы (лог-ранг тест $p = 0,033$). Регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что относительный риск смерти в группе с уровнем ПНУП 27–46 нг/л риск смерти при наблюдении в течение 1 года в 2,5 (95% ДИ: 1,1 — 5,8) раза выше по сравнению с группой пациентов с уровнем ПНУП 0–26,9 нг/л. Полученные результаты свидетельствуют о прогностической ценности определения концентрации уровня ПНУП в крови пациентов с ИГМ в долгосрочной стратификации риска летального исхода. Установлено, что содержание ПНУП в крови в первые 48 ч инсульта ≥ 27 нг/л приводит к достоверному увеличению риска развития смертельного исхода в течение одного года наблюдения: $p = 0,033$.

Ключевые слова: выживаемость, инфаркт головного мозга, ишемический инсульт, предсердный натрийуретический пептид.

Atrial natriuretic peptide as a predictor of survival in patients undergoing cerebral infarction

I.A. Gontschar, J.I. Stepanova, I.S. Prudvyus

Objective of study, presented in this subchapter, is determination the relationship between the atrial natriuretic peptide (ANP) level and survival of patients with cerebral infarction (CI) during one year of observation. A prospective cohort study was involved 95 patients with acute CI (mean age — $72,0 \pm 11,7$ years). Determination of ANP level was performed by ELISA. Time from onset of stroke symptoms to blood taking was $22.5 \{15.5; 25.0\}$ h. As a final point of the study it was analyzed the cases of fatal stroke within 365 days after CI. Within 1 year observation 22 (23.2%) patients from 95 ones died. The ANP level was structured into intervals corresponding to values from 0 to 17.9 ng / l (0-24 percentile), $18-21,9 \text{ ng / l}$ (25-49 percentile), $22-26,9 \text{ ng / l}$ (50 — 74 percentile) and $28-46 \text{ ng / l}$ (75-100 percentile). The optimal threshold ANP level for survival predicting during 1 year after CI was equal to 75 percentile and was 27 ng / l . It was obtained by characteristic curve analysis. Regression analysis of Cox proportional hazards showed that in the group with ANP level $27-46 \text{ ng / l}$ the relative risk of death at 1 year observation was in 2.5 (95% CI: 1.1 — 5.8) times higher compared with the group of patients with ANP level $0-26,9 \text{ ng / l}$. Obtained results show the predictive value of ANP level in blood of patients with CI at the long-term stratification of death risk. It is established that the ANP content in blood during the first 48 h of stroke $\geq 27 \text{ ng / l}$ leads to significant increase of the risk of death within one year of observation: $p = 0.033$.

Key words: survival, cerebral infarction, ischemic stroke, atrial natriuretic peptide.

Цель исследования — определение взаимосвязи между содержанием ПНУП в крови и выживаемостью пациентов с инфарктом головного мозга в течение одного года наблюдения. Объект исследования — 95 пациентов с острым ИГМ, поступавших в инсультное отделение Больницы скорой медицинской помощи (БСМП) г. Минска в течение первых 48 ч от начала инсульта. Возраст пациентов составил от 48 до 89 лет (средний возраст — $72,0 \pm 11,7$ г.). Критерии исключения — проведение тромболитической терапии по поводу ИГМ, а также наличие внутричерепного кровоизлияния, черепно-мозговой травмы, острых инфекционных заболеваний центральной нервной системы. Группу контроля составили 9 здоровых добровольцев в возрасте от 49 до 70 лет (средний возраст — $53,7 \pm 4,0$ г.).

Для выявления потенциальных механизмов развития ИГМ пациентам проводили нейровизуализационное обследование (компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга). Клиническое обследование проводили ежедневно, оценивая выраженность неврологических симптомов в первые сутки госпитализации и при выписке с помощью шкалы инсульта Национальных институтов здравоохранения [66]. Функциональный исход ИГМ оценивали при выписке по модифицированной шкале Рэнкина [66]. Патогенетический подтип ИГМ устанавливали с использованием критериев TOAST [65], клинический вариант инсульта — с применением Оксфордской классификации инсульта [85].

Лабораторные методы исследования описаны в подразделе 4.2.

Выживаемость пациентов оценивали по методу Каплана-Майера [88]. Доверительный интервал определяли исходя из восстановленного логарифмического значения функции риска. Выживаемость в группах сравнивалась с использованием лог-ранг теста, одновременность событий учитывалась по Бреслоу [88]. Оценку влияния факторов на выживаемость оценивали на основе регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса [88]. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения R-System V. 2.14.

В таблице 4.2 приведены исходные характеристики пациентов с ИГМ, включенных в исследование. Уровень ПНУП в первые сутки лечения у 95 пациентов достигал 22 {18; 27} нг/л, достоверно превышая показатель контрольной группы — 6 {5; 7} нг/л соответственно ($p < 0,001$).

Локализация очага ИГМ в левом каротидном бассейне артерий (КБА) диагностирована у 44 (46,3%) пациентов, в правом — у 35 (36,8%), в вертебробазилярном бассейне — у 15 (15,8) и у одного (0,8%) пациента визуализированы мультифокальные инфаркты мозга (с локализацией очагов в правом КБА и ВББ). Прогрессирующее клиническое течение инсульта с нарастанием очагового неврологического дефицита и /или снижением уровня сознания на 2 и более баллов шкалы NIHSS в первые 7 суток пребывания в стационаре отмечено в 31 (32,6%) случае. За время лечения в стационаре скончались 8 (8,4%) из 95 пациентов с инсультом, включенных в исследование. Всего в течение 1 года наблюдения скончались 22 (23,2%) пациента из 95.

Таблица 4.2 — Клинические характеристики пациентов с инфарктом головного мозга (n=95)

Характеристики	Градации	Кол-во чел.	
		абс.	%
Мужской пол, чел.		43	45,3
Артериальная гипертензия 3 ст.		28	29,5
Фибрилляция предсердий	постоянная	27	28,4
	пароксизмальная	14	14,7
Застойная сердечная недостаточность		62	65,3
Стенокардия		22	23,2
Постинфарктный кардиосклероз		17	17,9
Транзиторная ишемическая атака или ИГМ в анамнезе		41	43,2
Патология периферических артерий		22	23,2
Стеноз экстракраниальных артерий	< 30%	20	21,1
	30-49%	35	36,8
	50-69%	9	9,5
	≥ 70%	31	32,6
Прогрессирующее течение инсульта		31	32,6
Локализация ИГМ	левый КБА	44	46,3
	правый КБА	35	36,8
	ВББ	15	15,8
Патогенетический подтип инсульта по критериям TOAST	макроангиопатия	52	54,7
	кардиоэмболия	21	22,1
	микроангиопатия	18	18,9
Клинический вариант инсульта по Оксфордской классификации	ТИКБ	22	23,2
	ЧИКБ	45	47,4
	лакунарный	18	18,9
	ИГМ ЗМЦ	15	15,8
NIHSS 7-42 балла при поступлении, чел.		54	56,8
NIHSS 7-42 балла при выписке, чел.		41	43,2

Примечание. ВББ — вертебробазиллярный бассейн; ИГМ ЗМЦ — инфаркт головного мозга задней мозговой циркуляции; КБА — каротидный бассейн артерий; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ТИКБ — тотальный инсульт в КБА; ЧИКБ — частичный инсульт в КБА; НЗ — различия статистически незначимы; NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения.

Уровень ПНУП структурировали на интервалы, соответствующие значениям от 0 до 17,9 нг/л (0–24 процентиля), 18–21,9 нг/л (25–49 процентиля), 22–26,9 нг/л (50–74 процентиля) и 28–46 нг/л (75–100 процентиля). Проводили анализ данных, сравнивая выживаемость пациентов с ИГМ с различными значениями концентрации ПНУП путем построения кривых выживаемости Каплана-Майера.

Анализ рабочей характеристической кривой показал, что оптимальное пороговое значение уровня ПНУП в отношении прогнозирования выживаемости в течение 1 года после ИГМ оказалось равным 75 процентилю (или верхнему квартилю уровня ПНУП), что составило 27 нг/л. Кривые выживаемости в течение 1 года наблюдения после ИГМ по методу Каплана-Майера для пациентов с уровнем ПНУП < 27 нг/л и ≥ 27 нг/л представлены на рисунке 4.1.

Годовая выживаемость пациентов с концентрацией ПНУП в крови менее 27 нг/л достигала 0,819 {95% ДИ: 0,731–0,918}, а с содержанием ПНУП 27 нг/л и более — 0,595 {95% ДИ: 0,428–0,827}. Различия выживаемостей в группах с низким и высоким уровнем ПНУП при одногодичном сроке наблюдения статистически значимы (лог-ранг тест $p = 0,033$). Регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что относительный риск смерти в группе с уровнем ПНУП 27–46 нг/л риск смерти при наблюдении в течение 1 года в 2,5 (95% ДИ: 1,1 — 5,8) раза выше по сравнению с группой пациентов с уровнем ПНУП 0–26,9 нг/л.

Под влиянием острой церебральной ишемии происходит стимуляция продукции натрийуретических пептидов структурами головного мозга [60]. В результате проведенных иммуногистохимических исследований обнаружены рецепторы к ПНУП в продолговатом мозге животных, преимущественно в ретикулярной формации, в двигательных ядрах языкоглоточного и блуждающего нервов [86].

Известно, что при непосредственном воздействии на надпочечники ПНУП активирует высвобождение альдостерона, а при системном воздействии ингибирует секрецию адренокортикостероидов и ренина.

ПНУП является физиологическим антагонистом ренин-ангиотензиновой системы, подавляя активность вазопрессина, ангиотензина II и катехоламинов, вызывая релаксацию артериальных и венозных сосудов мелкого калибра [63].

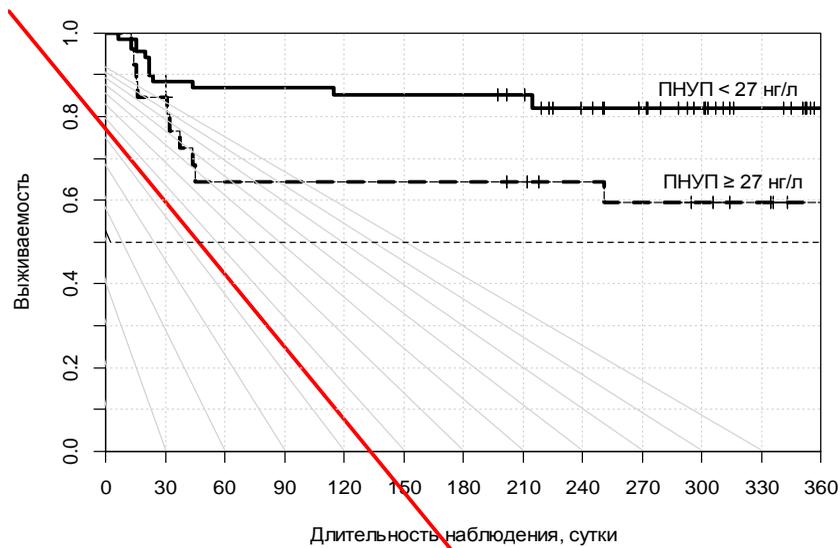


Рисунок 4.1 — Кривые выживаемости в течение 1 года после ИГМ по методу Каплана-Мейера для пациентов с различным уровнем ПНУП

В настоящее время повышенные уровни предсердного и мозгового натрийуретических пептидов считают маркерами кардиальной дисфункции, однако острый ишемический инсульт сопровождается таким же подъемом нейропептидов в плазме крови, как это имеет место при остром инфаркте миокарда [26]. У пациентов с ИГМ миокард предсердий и желудочков продуцирует повышенные концентрации ПНУП и МНУП, а экстракардиальными источниками продукции нейрогормонов принято считать эндотелий сосудов и ткань головного мозга [63].

Публикации последних лет затрагивают вопросы диагностической ценности натрийуретических гормонов при инсульте. Продемонстрирован полиморфизм генов, ответственных за экспрессию ПНУП и показана его роль в оценке риска развития первичных цереброваскулярных событий [24]. В исследовании, проведенном финскими авторами на 51 пациенте с ИГМ, продемонстрирована отрицательная кор-

реляционная взаимосвязь между уровнем аминоконцевого предшественника предсердного натрийуретического пептида (NT-proANP), аминоконцевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и оценкой неврологического дефицита по SSS ($r = -0,352, p < 0,05$ и $r = -0,324, p < 0,05$), Индексу Бартеля ($r = -0,408, p < 0,01$ и $r = -0,361, p < 0,05$) и МШР ($r = 0,372, p < 0,05$ и $r = 0,329, p < 0,05$) [26]. Подтверждено существование взаимосвязи циркадных колебаний кровяного давления и концентраций ПНУП, МНУП и эндотелина в плазме крови в остром периоде ишемического инсульта [24]. Нами не выявлено статистически значимых связей между содержанием ПНУП в крови 95 пациентов и степенью артериальной гипертензии. Концентрация ПНУП в первые 48 ч инсульта у пациентов с наличием умеренного или выраженного неврологического дефицита на момент выписки была выше, чем у больных с легким неврологическим дефицитом, однако различия между подгруппами не достигают степени статистической значимости: 24 {20; 28} и 21 {18; 26} нг/л соответственно ($p = 0,085$).

Высокая концентрация ПНУП стимулирует процессы атеросклероза коронарных и церебральных артерий, повышая риск повторных ишемических цереброваскулярных событий и снижая продолжительность жизни пациентов после ИГМ [30]. В опубликованных ранее работах нам не встретилось данных об уровне ПНУП при различной выраженности атеротромботического поражения мозговых артерий. Вместе с тем, обнаруженные нами различия концентрации ПНУП при начальном атеротромботическом поражении экстракраниальных артерий и стенозах БЦА $\geq 30\%$ подтверждают участие биомаркера в процессах атеростеноза церебральных артерий, а также согласуются с данными о наиболее высокой концентрации ПНУП при макроангиопатическом подтипе инфаркта мозга.

Полученные результаты свидетельствуют о прогностической ценности определения концентрации уровня ПНУП в крови пациентов с ИГМ в долгосрочной стратификации риска летального исхода. Установлено, что содержание ПНУП в крови в первые 48 ч инсульта ≥ 27 нг/л приводит к достоверному увеличению риска развития смертельного исхода в течение одного года наблюдения: $p = 0,033$.

4.4. Способ прогнозирования выживаемости пациентов, перенесших инфаркт мозга

И.А. Гончар, И.С. Прудывус, Ю.И. Степанова

На основании проведенных исследований роли нейрогормонов при инфаркте головного мозга разработан способ прогнозирования выживаемости пациентов, перенесших инфаркт мозга, основанного на определении уровня ПНУП в крови. Авторам неизвестен способ прогнозирования выживаемости пациентов, перенесших инфаркт мозга, основанный на определении уровня ПНУП в крови.

Задачей предлагаемого способа является разработка способа прогнозирования выживаемости пациентов, перенесших инфаркт мозга, основанного на определении уровня ПНУП в крови.

Сущность способа заключается в том, что пациента с инсультом госпитализируют в неврологическое (инсультное) отделение клиники, проводят верификацию диагноза ИГМ с помощью клинических данных, компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга, взятие венозной крови в пробирки с 3,8%-ным раствором цитрата натрия в первые сутки госпитализации в инсультное отделение с 8.00 ч до 8.30 ч утра, центрифугирование пробирок с кровью при 3000 оборотах в минуту в течение 15 мин для получения плазмы, образцы которой хранят при температуре -20 °С, определение уровня ПНУП с помощью иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией производителя реагентов — фирмы «DRG» (США), сравнивают уровень ПНУП в крови пациента с ИГМ с пороговым значением уровня ПНУП, равным 27 нг/л, при этом, если уровень ПНУП в крови меньше 27 нг/л, прогнозируют 81,9%-ную одногодичную выживаемость пациентов после ИГМ, а при уровне ПНУП, равном или превышающем 27 нг/л, прогнозируют 59,5%-ную одногодичную выживаемость.

Способ поясняется конкретными клиническими примерами.

Пример 1. Пациентка С., 85 лет, 1 неврологическое (инсультное) отделение БСМП г. Минска.

Клинический диагноз: Инфаркт мозга в правом каротидном бассейне артерий на фоне энцефалопатии сложного генеза 2 ст. (атеросклеротической, гипертензивной, диабетической), при фибрилляции предсердий. Острый период от 03.04.2011 г. Кома 1 ст. Отек головного

мозга. Левосторонняя гемиплегия. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты и коронарных артерий. Постоянная форма фибрилляции предсердий. H2A. Артериальная гипертензия 2, риск 4. Двухсторонняя гипостатическая пневмония. Сахарный диабет, тип 2, состояние клиничко-метаболической субкомпенсации.

Жалоб при поступлении из-за тяжести состояния не предъявляла.

Обнаружена родственниками 03.04.2011 г. в 7 ч утра в постели, не могла самостоятельно передвигаться из-за слабости в левых конечностях. Госпитализирована в неврологическое (инсультное) отделение БСМП 03.04.2011 г. в 10 ч 19 минут.

Неврологический статус на момент поступления: состояние тяжелое. Контакту не доступна. Сопор. Со стороны черепных нервов: зрачки $D = S$, фотореакция сохранена, девиация зрачка вправо. Парез 7, 12 пар черепных нервов слева. Рефлексы орального автоматизма положительны. Левосторонняя гемиплегия. Мышечный тонус в левых конечностях повышен по пирамидному типу. Сухожильно-периостальные рефлексы живые $S > D$. Симптом Бабинского положительный с двух сторон. Нарушений чувствительности и координации из-за ограничения контакта не выявлено. Менингеальные симптомы отрицательные. Оценка по шкале NIHSS составляет 20 баллов.

При компьютерной томографии 03.04.2011 г. в бассейне правой средней мозговой артерии выявлен острый инфаркт мозга размером 31×35 мм.

Лечение пациентки С. включало антитромбоцитарные (кардиомагнил), антигипертензивные (лизиноприл, гидрохлортиазид, бисопролол), антиаритмические (амиодарон), кардиотонические средства (дигоксин), нейропротекторные, симптоматические препараты.

Взятие крови для определения уровня ПНУП по заявляемому способу проведено 03.04.2011 г. в 8 ч 00 минут. Полученные данные об уровне ПНУП проанализированы путем сопоставления с пороговым уровнем ПНУП, равным 27 нг/л.

Уровень ПНУП у обследованной пациентки с ИГМ составляет 35 нг/л, что выше порогового значения. С учетом уровня ПНУП выше порогового значения у пациентки С. прогнозируем высокую вероятность летального исхода в течение 1 года после инсульта. Пациентка скончалась в стационаре 15.04.2011 г. — на 12 сутки после ИГМ. Таким образом, у пациентки С. высокий уровень ПНУП в крови (35 нг/л)

в первые сутки госпитализации ассоциирован с летальным исходом, наступившим в течение 1 года наблюдения.

Пример 2. Пациентка К., 77 лет, 1 неврологическое (инсультное) отделение БСМП г. Минска.

Клинический диагноз: Инфаркт мозга в правом каротидном бассейне артерий на фоне энцефалопатии сложного генеза 2 ст. (атеросклеротической, гипертензивной, диабетической). Острый период от 26.04.2011 г. Когнитивные нарушения. Левосторонняя гемиплегия. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты и коронарных артерий. Н2А. Артериальная гипертензия 2, риск 4. Сахарный диабет, тип 2, инсулинозависимый, стадия декомпенсации. Диабетическая ангиопатия, нефропатия, хроническая почечная недостаточность 1 ст. Ожирение 2 ст., алиментарно-конституциональная форма. Стеатоз. Диффузный пневмосклероз, дыхательная недостаточность 2 ст.

Жалоб при поступлении из-за тяжести состояния не предъявляла.

Заболела остро 26.04.2011 г. в 10 ч 20 минут, когда перекошило лицо, нарушилась речь, развились слабость в левых конечностях. Госпитализирована в 1 неврологическое (инсультное) отделение БСМП 26.04.2011 г. в 13 ч 35 минут.

Неврологический статус на момент поступления: состояние средней тяжести. В сознании, память и критика снижены. Со стороны черепных нервов: зрачки D = S, фотореакция сохранена, движения глазных яблок в полном объеме. Парез 7, 12 пар черепных нервов слева. Рефлексы орального автоматизма положительны. Легкий левосторонний гемипарез. Мышечный тонус в левых конечностях повышен по пирамидному типу. Сухожильно-периостальные рефлексы средней живости S > D. Симптом Бабинского слева положителен. Нарушений чувствительности и координации нет. Менингеальные симптомы отрицательные. Оценка по шкале NIHSS составила 4 балла.

При компьютерной томографии 26.04.2011 г. выявлен атеросклероз магистральных сосудов мозга с кистозными и диффузно-атрофическими изменениями (что не исключает острый инфаркт мозга).

Симптоматика инсульта прогрессировала. В течение первых суток состояние пациентки ухудшилось, снизился уровень сознания, стала оглушенной, заторможенной, сонливой. Появился насильственный

поворот головы и глаз вправо. Слабость в левых конечностях выросла до выраженного гемипареза. Оценка по шкале NIHSS составила 16 баллов.

При компьютерной томографии 12.05.2011 г. выявлена зона острого инфаркта мозга в правой лобно-височно-теменной области размером 115 × 41 мм с компрессией островковой извилины и кортикальных борозд.

Лечение пациентки К. включало антитромбоцитарные (кардиомагнил), антигипертензивные (лизиноприл, индапамид, бисопролол), нейропротекторные, симптоматические препараты.

Взятие крови для определения уровня ПНУП по заявляемому способу проведено 27.04.2011 г. в 8 ч 00 минут. Полученные данные об уровне ПНУП проанализированы путем сопоставления с пороговым уровнем ПНУП, равным 27 нг/л.

Уровень ПНУП у обследованной пациентки с ИГМ составляет 45 нг/л, что выше порогового значения. С учетом уровня ПНУП выше порогового значения у пациентки К. прогнозируем высокую вероятность летального исхода в течение 1 года после инсульта.

Неврологический статус на момент выписки 20.05.2011 г.: состояние средней тяжести. В сознании, память и критика снижены. Со стороны черепных нервов: зрачки D = S, фотореакция сохранена, движения глазных яблок в полном объеме. Парез 7, 12 пар черепных нервов слева. Рефлексы орального автоматизма положительны. Левосторонняя гемиплегия. Мышечный тонус в левых конечностях повышен по пирамидному типу. Сухожильно-периостальные рефлексы средней живости S > D. Симптом Бабинского слева положителен. Нарушений чувствительности и координации нет. Менингеальные симптомы отрицательные. Оценка по шкале NIHSS составила 14 баллов.

Пациентка скончалась дома 26.05.2011 г. — через 1 месяц после ИГМ. Причина смерти — инфаркт головного мозга. Таким образом, у пациентки К. высокий уровень ПНУП в крови (45 нг/л) в первые сутки госпитализации ассоциирован с летальным исходом, наступившим в течение 1 года наблюдения.

Пример 3. Пациентка Ш., 63 г., 1 неврологическое (инсультное) отделение БСМП г. Минска.

Клинический диагноз: Инфаркт мозга в правом каротидном бассейне артерий при артериальной гипертензии, атеросклерозе сосудов головного мозга, сахарном диабете. Острый период от 03.01.2012 г. Выраженный левосторонний гемипарез. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты и коронарных артерий. Н1. Артериальная гипертензия 3, риск 4. Сахарный диабет, тип 2, состояние клинико-метаболической декомпенсации. Диабетическая дистальная полинейропатия. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей. Диабетическая ретинопатия.

Жалобы при поступлении: на слабость в левых конечностях.

Заболела остро 03.01.2012 г. в 14 ч 40 минут, когда перекосило лицо, развились онемение и слабость в левых конечностях. Госпитализирована в 1 неврологическое (инсультное) отделение БСМП 03.01.2012 г. в 16 ч 19 минут.

Неврологический статус на момент поступления: состояние средней тяжести. В сознании, ориентирована, на вопросы отвечает правильно. Со стороны черепных нервов: зрачки D = S, фотореакция сохранена, движения глазных яблок в полном объеме. Парез 7, 12 пар черепных нервов слева. Выраженный левосторонний гемипарез. Мышечный тонус в левых конечностях повышен по пирамидному типу. Сухожильно-периостальные рефлексы средней живости S > D. Симптом Бабинского слева положительный. Нарушений чувствительности и координации нет. Менингеальные симптомы отрицательные. Оценка по шкале NIHSS составила 12 баллов.

При компьютерной томографии 03.01.2012 г. выявлен острый инфаркт мозга во внутренней капсуле справа размером 10 × 15 мм.

Лечение пациентки Ш. включало антитромбоцитарные (кардиомагнил), антигипертензивные (эналаприл, гидрохлортиазид, амлодипин), нейропротекторные, симптоматические препараты.

Взятие крови для определения уровня ПНУП по заявляемому способу проводят 04.01.2012 г. в 8 ч 00 минут. Полученные данные об уровне ПНУП анализируют, сопоставляя с пороговым уровнем ПНУП, равным 27 нг/л.

Уровень ПНУП у обследованной пациентки с ИГМ составляет 22 нг/л, что ниже порогового значения. С учетом уровня ПНУП ниже порогового значения у пациентки Ш. прогнозируем низкую вероятность летального исхода в течение 1 года после инсульта.

Неврологический статус на момент выписки 17.01.2012 г.: состояние удовлетворительное. В сознании, контактна, активна. Со стороны черепных нервов: зрачки $D = S$, фотореакция сохранена, движения глазных яблок в полном объеме. Парез 7, 12 пар черепных нервов слева. Рефлексы орального автоматизма положительны. Легкий парез левой руки, умеренный парез левой ноги. Мышечный тонус в левых конечностях повышен по пирамидному типу. Сухожильно-периостальные рефлексы средней живости $S > D$. Симптом Бабинского слева положителен. Нарушений чувствительности и координации нет. Менингеальные симптомы отрицательные. Передвигается по отделению с опорой на ходунки. Оценка по шкале NIHSS составила 8 баллов.

В течение года наблюдения летальный исход у пациентки Ш. не развился. Таким образом, у пациентки Ш. низкий уровень ПНУП в крови (22 нг/л) в первые сутки госпитализации ассоциирован с отсутствием летального исхода в течение одного года после инсульта.

Предложенный способ прогнозирования относится к методам оценки роли биомаркеров крови при инфаркте головного мозга, конкретно к использованию значения уровня предсердного натрийуретического пептида в крови пациентов с ИГМ в первые сутки госпитализации для прогнозирования выживаемости пациентов после инсульта и может быть использовано для стратификации риска у пациентов с ИГМ в отношении риска развития летального исхода в постинсультном периоде.

Таким образом, предложенный способ позволяет:

- создать адекватную прогнозную модель, позволяющую осуществить индивидуальный прогноз для пациента с ИГМ и тем самым оптимизировать оказание лечебно-диагностической помощи пациентам с цереброваскулярной патологией;
- в острейшем периоде инсульта осуществлять прогноз одногодичной выживаемости пациентов после ИГМ с использованием конкретного порогового значения биомаркера крови — предсердного натрийуретического пептида.

Литература

1. Prognostic value of combining high sensitive troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide in chest pain patients with no persistent ST-elevation / D. Melki [et al.] // *Clin Chim Acta*. — 2012. — Vol. 413, N 9-10. — P. 933-937.
2. Sensitive troponin and N-terminal probrain natriuretic peptide in stable angina / G. Ndrepepa [et al.] // *Eur J Clin Invest*. — 2011. — Vol. 41 (10). — P. 1054-1062.
3. Prognostic value of biomarkers during and after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / K.M. Eggers [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. — 2009. — Vol. 54 (4). — P. 357-364.
4. Influence of rs5065 Atrial Natriuretic Peptide Gene Variant on Coronary Artery Disease / E. Barbato [et al.] // *JACC*. — 2012. — Vol. 59, N. 20. — P. 1763-1770.
5. Battistoni, A. Circulating biomarkers with preventive, diagnostic and prognostic implications in cardiovascular diseases / A. Battistoni, S. Rubattu, M. Volpe // *Int. J. Cardiol*. — 2012. — Vol. 157, N. 2. — P. 160-168.
6. Impact of growth hormone (GH) treatment on circulating Nt-proBNP concentrations and on cardiac function in adult GH-deficient patients / D. Gruson [et al.] // *Scand J Clin Lab Investig*. — 2012. — Vol. 72, N 4. — P. 335-340.
7. Вельков, В.В. На пути к ранней диагностике сердечно-сосудистых событий: многомаркерные панели и ультрачувствительные тропонины / В.В. Вельков // *Медицинский алфавит. Лаборатория*. — 2011. — №1. — С. 30-36.
8. The value of NT-proBNP in early risk stratification of acute coronary syndromes / R. Almeida [et al.] // *Rev Port Cardiol*. — 2006. — Vol. 25 (1). — P. 71-75.
9. B-type natriuretic peptide is a long-term predictor of all-cause mortality, whereas high-sensitive C-reactive protein predicts recurrent short-term troponin T positive cardiac events in chest pain patients: a prognostic study / T. Brügger-Andersen [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord*. — 2008. — Vol. 8. — P. 34-39.
10. Ang, D.S. Serial bedside B-type natriuretic peptide strongly predicts prognosis in acute coronary syndrome independent of echocardiographic abnormalities / D.S. Ang, C.F. Kong, M.P. Kao, A.D. Struthers // *Am Heart J*. 2009. — Vol. 158 (1). — P. 133-140.
11. DeLemos, J.A. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease / J.A. DeLemos, D.K. McGuire, M.H. Drazner // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — P. 316-322.
12. Clinical correlation of multiple biomarkers for risk assessment in patients with acute coronary syndrome / V.S. Narain [et al.] // *Indian Heart J*. — 2008. — Vol. 60 (6). — P. 536-542.
13. A multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels / A. Tello-Montoliu [et al.] // *J Intern Med*. — 2007. — Vol. 262 (6). — P. 651-658.
14. N-terminal B-type natriuretic peptide assessment provides incremental prognostic information in patients with acute coronary syndromes and normal tro-

ponin T values upon admission / M. Weber [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2008. — Vol. 51, N 12. — P. 1188-1195.

15. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) / I.S. Anand [et al.] // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 1278–1283.

16. Cowie, M.R. BNP and congestive heart failure / M.R. Cowie, C.F. Mendez // *Prog Cardiovasc Dis.* — 2002. — Vol. 44. — P. 293–321.

17. Ruskoaho, H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure / H. Ruskoaho // *Endocrinol Rev.* — 2003. — Vol. 24. — P. 341–356.

18. Vassalle, C. Genetic Polymorphisms of the Natriuretic Peptide System in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease: What Lies on the Horizon? / C. Vassalle, M.G. Andreassi // *Clin. Chem.* — 2009. — Vol. 55. — P. 878-887.

19. Association of Cardio-Ankle Vascular Index with Brain Natriuretic Peptide Levels in Hypertension / H. Masugata [et al.] // *JAT.* — 2012. — Vol. 19, N. 3. — P. 255-262.

20. Prospective study of brain natriuretic peptide levels in three subgroups: Stroke with hypertension, stroke without hypertension, and hypertension alone / Z. Cakir [et al.] // *Ann Indian Acad Neurol.* — 2010. — Vol. 13 (1). — P. 47-51.

21. Association between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and acute ischemic stroke in patients on chronic hemodialysis / Y.K. Kim [et al.] // *International Urology and Nephrology.* — 2010. — Vol. 42. — P. 537-543.

22. Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure / D. McGill [et al.] // *Clin Chim Acta.* — 2010. — Vol. 411 (13-14). — P. 936-939.

23. Natriuretic and renoprotective effect of chronic oral neutral endopeptidase inhibition in acute renal failure / M. Newaz, Z. Yousefipour, A. Oyekan // *Renal failure.* — 2010. — Vol. 32, N. 3. — P. 384-390.

24. Wang, A.Y.M. The Diagnostic Utility of Cardiac Biomarkers in Dialysis Patients / A.Y.M. Wang, C.W.K. Lam // *Seminars in Dialysis.* — 2012. — Vol. 25, N 4. — P. 388-396.

25. Березин, А.Е. Прогностическое значение биологических факторов риска у пациентов с внебольничной пневмонией / А.Е. Березин // *Therapia. Украинский медицинский вестник.* — 2009. — №5 (37). — С. 30-35.

26. Natriuretic peptides and mortality after stroke / A.M. Makikallio [et al.] // *Stroke.* — 2005. — Vol. 36. — P. 1016–1020.

27. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies / G. Karthikeyan [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2009. — Vol. 54 (17). — P. 1599-1606.

28. Pandit, K. Natriuretic peptides: Diagnostic and therapeutic use / K. Pandit, P. Mukhopadhyay, S. Ghosh, S. Chowdhury // *Indian J Endocrinol Metab.* — 2011. — Vol. 15, Suppl. 4. — P. 345-353.

29. Atrial natriuretic peptide gene polymorphisms and risk of ischemic stroke in humans / S. Rubattu [et al.] // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35. — P. 814–818.

30. Atrial natriuretic factor, but not oxytocin, is present in atherosclerotic plaques of human common carotid arteries / G. La Barbera [et al.] // *Ital J Anat Embryol.* — 2009. — Vol. 114 (2-3). — P. 129-136.
31. Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide and Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke / M. Katan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 56. — P. 1045-1053.
32. Atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and serum collagen markers after acute myocardial infarction / J. Magga [et al.] // *J Appl Physiol.* — 2004. — Vol. 96. — P. 1306-1311.
33. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes / B. Zethelius [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358 (20). — P. 2107-2116.
34. Januzzi, J.L. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms / L.J. Januzzi, A.A. Chen-Tournoux, G. Moe // *Am J Cardiol.* — 2008. — Vol. 101. — P. 29-38.
35. Multimarker approach predicts adverse cardiovascular events in women evaluated for suspected ischemia: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation / C.B. Arant [et al.] // *Clin. Cardiol.* — 2009. — Vol. 32 (5). — P. 244-250.
36. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study / S. Blankenberg [et al.] // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114 (3). — P. 201-208.
37. Donor B-type natriuretic peptide predicts early cardiac performance after heart transplantation / A. Vorlat [et al.] // *JHLT.* — 2012. — Vol. 31, N. 6. — P. 579-584.
38. Thomas, C.I. Guanylyl Cyclase Receptors Mediate Cardiopulmonary Vagal Reflex Actions of ANP / C.I. Thomas, R.L. Woods // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 41. — P. 279-285.
39. Functional evidence for an active role of B-type natriuretic peptide in cardiac remodelling and pro-arrhythmogenicity / J. Thireau [et al.] // *Cardiovasc Res.* — 2012. — Vol. 95 (1). — P. 59-68.
40. Effect of systemic B-type natriuretic peptide on cardiac vagal motoneuron activity / E. Toader [et al.] <http://ajpheart.physiology.org/content/293/6/H3465.abstract-target-1> // *AJP — Heart.* — 2007. — Vol. 293, N. 6. — P. 3465-3470.
41. Heart rate dynamics predict poststroke mortality / A.M. Mäkikallio [et al.] // *Neurology.* — 2004. — Vol. 62. — P. 1822-1826.
42. Chan, N.Y.K. An Unsuspected Property of Natriuretic Peptides: Promotion of Calcium-Dependent Catecholamine Release Via Protein Kinase G-Mediated Phosphodiesterase Type 3 Inhibition / N.Y.K. Chan, N. Seyedi, K. Takano, R. Levi // *Circulation.* — 2012. — Vol. 125 (2). — P. 298-307.

43. S100B and brain natriuretic peptide predict functional neurological outcome after intracerebral haemorrhage / M.L. James [et al.] // *Biomarkers*. — 2009. — Vol. 14 (6). — P. 388-394.
44. Lengyel, M. B-type natriuretic hormone--diagnostic and prognostic cardiovascular biomarker / M. Lengyel // *Orv Hetil*. — 2007. — Vol. 148 (5). — P. 217-221.
45. Plasma B-Type Natriuretic Peptide Levels and Recurrent Arrhythmia After Successful Ablation of Lone Atrial Fibrillation / A.A. Hussein [et al.] // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123 (19). — P. 2077-2082.
46. In-hospital percentage BNP reduction is highly predictive for adverse events in patients admitted for acute heart failure: the Italian RED Study / S. Di Somma [et al.] // *Crit Care*. — 2010. — Vol. 14 (3). — P. 116-122.
47. Dixon, J. The interpretation of brain natriuretic peptide in critical care patients; will it ever be useful? / J. Dixon, B. Philips // *Crit Care*. — 2010. — Vol. 14 (4). — P. 184.
48. Baptista, R. B-type natriuretic peptide predicts long-term prognosis in a cohort of critically ill patients / R. Baptista, E. Jorge, E. Sousa, J. Pimentel // *Heart Int*. — 2011. — Vol. 6 (2). — P. 18-23.
49. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide and mid-regional pro-A-type natriuretic peptide changes from admission to discharge in prognosis of acute decompensated heart failure patients / E. Stenner [et al.] // *Clin Lab*. — 2012. — Vol. 58 (5-6). — P. 585-589.
50. Differences in Brain Natriuretic Peptide Value between Transient Ischemic Attack and Stroke Patients with Atrial Fibrillation/ K. Shibazaki [et al.] // *Eur Neurol*. — 2011. — Vol. 66. — P. 271-276.
51. Plasma brain natriuretic peptide can be a biological marker to distinguish cardioembolic stroke from other stroke types in acute ischemic stroke / K. Shibazaki [et al.] // *Intern Med*. — 2009. — Vol. 48 (5). — P. 259-264.
52. High plasma brain natriuretic polypeptide level as a marker of risk for thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation/ H. Shimizu [et al.] // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33. — P. 1005-1010.
53. Whiteley, W. Blood markers and poor outcome after acute cerebrovascular disease: A prospective cohort study / W. Whiteley, A. Rumley, N. Sattar // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. — 2010. — Vol. 81, N 11. — P. 70-85.
54. A panel of biomarkers including caspase-3 and D-dimer may differentiate acute stroke from stroke-mimicking conditions in the emergency department / J. Montaner [et al.] // *J Intern Med*. — 2011. — Vol. 270 (2).-P. 166-174.
55. Моисеев, В.С. Сердечная недостаточность и достижения генетики / В.С. Моисеев // *Сердечная недостаточность*. — 2000. — Т. 1, № 4. — С. 121-130.
56. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death / T.J. Wang [et al.] // *N Engl J Med*. — 2004. — Vol. 350. — P. 655-663.
57. Circadian variation of blood pressure and neurohumoral factors during the acute phase of stroke / K. Eguchi [et al.] // *Clin Exp Hypertens*. — 2002. — Vol. 24. — P. 109-114.

58. Modrego, P.J. Plasmatic B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in hyperacute stroke as markers of CT-evidence of brain edema / P.J. Modrego, B. Boned, J.J. Berlanga, M. Serrano // *Int J Med Sci.* — 2008. — Vol. 5 (1). — P. 18-23.
59. Sviri, G.E. Role of brain natriuretic peptide in cerebral vasospasm / G.E. Sviri, V. Shik, B. Raz, J.F. Soustiel // *Acta Neurochir.* — 2003. — Vol. 145. — P. 851-860.
60. Hawkins, R.C. A model of the effect of analytical bias on clinical classification using the example of brain natriuretic peptide measurement / R.C. Hawkins // *Clin Chim Acta.* — 2012. — Vol. 413 (11-12). — P. 1022-1023.
61. Tsukada, T. Area postrema, a brain circumventricular organ, is the site of antidiuretic action of circulating atrial natriuretic peptide in eels / T. Tsukada, S. Nobata, S. Hyodo, Y. Takei // *J Exp Biol.* — 2007. — Vol. 210 (22). — P. 3970-3978.
62. Elevated plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke / K. Iltumur [et al.] // *Am Heart J.* — 2006. — Vol. 151 (5). — P. 1115-1122.
63. Brain Natriuretic Peptide Predicts Functional Outcome in Ischemic Stroke / N.S. Rost [et al.] // *Stroke.* — 2012. — Vol. 43. — P. 441-445.
64. The use of blood biomarkers to predict poor outcome after acute transient ischemic attack or ischemic stroke / W. Whiteley [et al.] // *Stroke.* — 2012. — Vol. 43 (1). — P. 86-91.
65. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H.P. Adams [et al.] // *Stroke.* — 1993. — Vol. 24. — P. 35-41.
66. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии / А.Н. Белова. — М.: МБН, 2004. — 434 с.
67. N-terminal probrain natriuretic peptide levels predict short-term poststroke survival / J.C. Sharma [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* — 2006. — Vol. 15, N 6. — P. 121-127.
68. Гончар И.А., Недзъведь Г.К., Фролов А.В. и др. Инструкция по применению «Применение клинических и кардиоинтервалометрических предикторов для предупреждения прогрессирования инфаркта мозга» №150-1110 от 17.02.2011 г. — Минск: ООО «Компания «РОСНА»», 2011. — 16 с.
69. Blood biomarkers for the diagnosis of acute cerebrovascular diseases: a prospective cohort study / W. Whiteley [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* — 2011. — Vol. 32 (2). — P. 141-147.
70. Duygu, H. Plazma B-tipi natriüretik peptid düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklardaki yeri ve önemi / H. Duygu, U. Türk, M. Zoghi, S. Nalbantgil // *Anadolu Kardiyoloji Dergisi.* — 2005. — Vol. 5. — P. 305-311.
71. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers / J. Montaner [et al.] // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39 (8). — P. 2280-2287.
72. Brain natriuretic peptide as a surrogate marker for cardioembolic stroke with paroxysmal atrial fibrillation / T. Naya [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* — 2008. — Vol. 26 (4). — P. 434-440.

73. Plasma Concentrations of Brain Natriuretic Peptide in Patients with Acute Ischemic Stroke / K. Nakagawa [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* — 2005. — Vol. 19. — P. 157-164.
74. Plasma brain natriuretic peptide as a surrogate marker for cardioembolic stroke / K. Yukiiri [et al.] // *BMC Neurology.* — 2008. — Vol. 8. — P.45-53.
75. Discriminative capacity of biomarkers for acute stroke in the emergency department / S.W. Glickman [et al.] // *J Emerg Med.* — 2011. — Vol. 41 (3). — P. 333-339.
76. Prediction of myocardial infarction by N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, and renin in subjects with cerebrovascular disease / D.J. Campbell [et al.] // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112 (1). — P. 110-116.
77. Diagnostic Accuracy of Stroke Referrals From Primary Care, Emergency Room Physicians, and Ambulance Staff Using the Face Arm Speech Test / J. Harbison [et al.] // *Stroke.* — 2003. — Vol. 34. — P. 71-76.
78. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with acute ischemic stroke / G. Giannakoulas [et al.] // *Angiology.* 2005. Vol. 56 (6). P. 723-730.
79. Serial Measurements of N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide after Acute Ischemic Stroke / J.K. Jensen [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* — 2006. — Vol. 22. — P. 439-444.
80. Time course and prognostic value of plasma levels of N-terminal probrain natriuretic peptide in patients after ischemic stroke / H.K. Yip [et al.] // *Circulation.* — 2006. — Vol. 70. — P. 447-452.
81. Molecular Imaging of Atherosclerotic Plaque with ⁶⁴Cu-Labeled Natriuretic Peptide and PET / Y. Liu [et al.] // *JNM.* — 2010. — Vol. 51. — P. 85-91.
82. Jickling, G.C. Blood biomarkers of ischemic stroke / G.C. Jickling, F.R. Sharp // *Neurotherapeutics.* — 2011. — Vol. 8 (3). — P. 349-360.
83. Newaz, M. Natriuretic and renoprotective effect of chronic oral neutral endopeptidase inhibition in acute renal failure / M. Newaz, Z. Yousefipour, A. Oyekan // *Renal failure.* — 2010. — Vol. 32. — № 3. — P. 384-390.
84. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators // *Stroke.* — 1999. — Vol. 30. — P. 1751-1758.
85. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction / J. Bamford [et al.] // *Lancet.* — 1991. — Vol. 337. — P. 1521-1526.
86. Area postrema, a brain circumventricular organ, is the site of antidipsogenic action of circulating atrial natriuretic peptide in eels / T. Tsukada [et al.] // *J Exp Biol.* — 2007. — Vol. 210. — №22. — P. 3970-3978.
87. Natriuretic peptide system gene expression in human coronary arteries / V.H. Casco [et al.] // *J Histochem Cytochem.* — 2002. — Vol. 50. — № 6. — P. 799-809.
88. Kalbfleisch, J.D. The Statistical Analysis of Failure Time Data. Second Edition / J.D. Kalbfleisch, L. R. Prentice // Hoboken: Wiley-Interscience, 2002. — 456 p.

ГЛАВА 5.

СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА

5.1. Патофизиологические механизмы стимуляции ангиогенеза и нейропротекторного эффекта сосудистого эндотелиального фактора роста при инфаркте мозга

Степанова Ю.И., Гончар И.А.

В подглаве представлены современные научные данные, посвященные изучению роли сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР, или VEGF) в развитии ангиогенных реакций церебральной ткани в ответ на острое нарушение мозгового кровообращения, а также возможности использования эффектов VEGF в нейропротекторной терапии инфаркта мозга.

Ключевые слова: ангиогенез, сосудистый эндотелиальный фактор роста, инфаркт мозга.

Pathophysiology mechanisms of angiogenesis stimulation and neuroprotection effects of vascular endothelial growth factor at brain infarct

Stepanova J.I., Gontschar I.A.

This subchapter presents the modern data, devoted to the investigations of vascular endothelial growth factor (VEGF) at development of cerebral tissue angiogenesis in answer to acute damage of cerebral blood flow, and opportunities of application of VEGF at neuroprotection therapy of brain infarcts.

Key words: vascular endothelial growth factor (VEGF), angiogenesis, brain infarct.

В последнее десятилетие внимание исследователей сосредоточено на изучении механизмов формирования кровеносных сосудов [1, 2]. Установлено, что ангиогенез — образование новых кровеносных сосудов в сосудистой системе играет важную роль в патогенезе нарушения мозгового кровообращения. Процесс неоангиогенеза является необходимым для осуществления длительной адаптации жизненно важных

органов в условиях повреждения; при этом происходит частичное поступление различных ростовых факторов в кровь, определение которых может иметь большое клинико-диагностическое значение.

Выделяют следующие стадии неоангиогенеза [3]:

1. Увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны.
2. Миграция эндотелиальных клеток.
3. Пролиферация эндотелиальных клеток.
4. «Созревание» эндотелиальных клеток и ремоделирование сосудов.

Главным механизмом регуляции процессов неоангиогенеза является высвобождение ангиогенных факторов роста, источниками которых могут быть эндотелиальные и тучные клетки, фибробласты, макрофаги и др. [3]. Под действием этих факторов происходит активация эндотелиоцитов (преимущественно в посткапиллярных венулах) и миграция их за пределы базальной мембраны с формированием ответвлений основных сосудов. В стабильном состоянии эндотелиоциты не пролиферируют и лишь изредка (1 раз в 7-10 лет) делятся. Под действием факторов роста и цитокинов происходит активация пролиферации эндотелиоцитов, которая завершается ремоделированием сосуда, после чего вновь сформированный сосуд приобретает стабильное состояние. Рост новых сосудов детерминирован балансом между уровнем содержания его стимуляторов и ингибиторов. При низком значении соотношения стимуляторов к ингибиторам образования сосудов неоангиогенез блокируется или становится низко интенсивным; напротив, при высоких значениях этого соотношения происходит активный запуск неоангиогенеза [4,5].

К стимуляторам неоангиогенеза относят: сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР, или VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор роста (pDGF), трансформирующие факторы роста α и β , инсулиноподобный фактор роста-1, монооксид азота, интерлейкины и неспецифические факторы — такие, как матриксные металлопротеиназы (MMPs) [3].

Факторы роста — это полипептиды с молекулярной массой 5-50 кДа, объединенные в группу трофических регуляторных субстанций. Подобно гормонам, эти вещества обладают широким спектром биоло-

гического действия на многие клетки — стимулируют или ингибируют митогенез, хемотаксис, дифференцировку. В отличие от гормонов, факторы роста, как правило, продуцируются неспециализированными клетками, находящимися во всех тканях, и обладают эндокринным, паракринным и аутокринным действием. Эндокринные факторы вырабатываются и транспортируются к удаленным клеткам-мишеням через кровоток. Достигая своей «цели», они взаимодействуют со специализированными высокоаффинными рецепторами клеток-мишеней. Паракринные факторы отличаются тем, что распространяются путем диффузии. Рецепторы клеток-мишеней обычно расположены вблизи клеток-продуцентов. Аутокринные факторы оказывают влияние на клетки, являющиеся непосредственным источником этих факторов. Большинство полипептидных факторов роста действует по паракринному или аутокринному типу [3].

Основным фактором роста считается СЭФР — гетеродимерный гликопротеиновый фактор, продуцируемый клетками различного типа и имеющий подтипы А, В, С и D. Идентифицированы, по крайней мере, 5 вариантов СЭФР — А: СЭФР121, СЭФР165, СЭФР183, СЭФР189, СЭФР206. Все эти белки являются лигандами для семейства рецепторов СЭФР, которые экспрессируются клетками сосудистого эндотелия. Связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецептором-1 СЭФР и рецептором-2 СЭФР) и активируя их, СЭФР запускает сигнальный каскад, который в конечном итоге стимулирует рост эндотелиальных клеток сосуда, их выживание и пролиферацию [6,7]. Следовательно, активируя эндотелиальные клетки, СЭФР играет основную роль в процессе ангиогенеза и является потенциальным митогеном для эпителиальных клеток сосудов. Он оказывает сильное влияние на сосудистую проницаемость, принимает участие в процессах неоваскуляризации в патологических ситуациях, а также влияет на состояние гематоэнцефалического барьера в субнормальных и патологических условиях.

Экспрессия СЭФР стимулируется множеством проангиогенных факторов, включая EGF, FGF, PDGF и интерлейкин-1. Кроме того, уровни СЭФР непосредственно регулируются такими факторами внутренней и внешней окружающей среды, как рН, парциальное давление и содержание кислорода, осуществляющих опосредованную СЭФР

стимуляцию важных для ангиогенеза агентов, включая антиапоптотические белки, молекулы клеточной адгезии и MMPs [8].

Васкулоэндотелиальный фактор оказывает множество других эффектов: способствует формированию лимфатических сосудов, подавляет образование дендритных клеток, необходимых для осуществления клеточного иммунного ответа, стимулирует хемотаксис моноцитов, влияет на выживаемость стволовых гемопоэтических клеток [7,9].

Адресность передачи сигналов СЭФР может иметь очень важное значение в патогенезе многих заболеваний, относящихся к цереброваскулярной патологии, и служить основой для разработки (анти)ангиогенных методов лечения [10-12]. Фактор роста эндотелия сосудов в настоящее время рассматривается как потенциальный агент фармакологической терапии ИГМ благодаря присущим ему нейропротекторным и ангиогенным свойствам. В настоящее время обсуждаются экспериментальные фармакологические и клеточные подходы к стимулированию и повышению постишемического ангиогенеза [13]. В процессе его формирования возможно поступление в кровоток факторов роста, что имеет значение в оценке сосудистой перестройки при различных патологических состояниях, включая острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения [14, 15].

Индукция ангиогенеза, носящая компенсаторный характер и возникающая в первую очередь в зоне ишемии, повышает содержание кислорода и питательных веществ в пораженной ткани. Кроме того, образование новых кровеносных сосудов стимулирует развитие нейровосстановительных процессов, включая нейрогенез и синаптогенез, что в свою очередь ведет к улучшению функционального восстановления мозга [16].т

В то же время в формировании атеромы на стенке церебральной артерии важная роль принадлежит развитию сети мелких вновь образованных сосудов, пронизывающих насквозь атеросклеротическую бляшку, что подтверждается данными об идентификации СЭФР в содержимом сосудистой бляшки [7]. Образование новых сосудов увеличивает доступ к ядру атеромы большого количества лейкоцитов, которые, выделяя медиаторы воспаления и другие активные вещества, усиливают процесс атерогенеза. Неоангиогенез в атеросклеротической бляшке способствует созданию условий для непрерывного роста атеромы. Кроме того, микровазуляризация атеромы способствует росту

последней за счет улучшения питания и снабжения кислородом; в результате этого усиливаются функциональные возможности гладкомышечных клеток по выработке межклеточного матрикса, что также способствует увеличению размеров бляшки.

Следует помнить, что фактор роста сосудистого эндотелия является также маркером повреждения эндотелия. Роль СЭФР в развитии дисфункции эндотелия при остром ИГМ в основном изучалась в модельных экспериментах [17-19].

Несомненно, что степень повреждения сосудистого эндотелия играет важную роль в патогенезе ишемии головного мозга и, возможно, оказывает влияние на течение и прогноз заболевания. Увеличение концентрации СЭФР может приводить к нарушению микроциркуляторных процессов на фоне уменьшения вазодилатирующего и антиромбогенного потенциалов эндотелия вследствие его повреждения, как это отмечено при ишемической болезни сердца [20].

Установлено, что сывороточные уровни СЭФР в острой стадии ИГМ (в течение 24 ч после развития заболевания) достоверно коррелируют с размером очага инфаркта, а также с долгосрочным прогнозом развития ишемического инсульта [21]. В 2000 г. М. Slevin et al. провели серийное исследование содержания СЭФР в крови 29 больных ИГМ в остром периоде (на 1-е, 2-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки с момента заболевания) и выявили высокие уровни СЭФР (по сравнению с таковым в норме), особенно на седьмые сутки развития ишемического инсульта. Авторами показана прямая связь между размером очага инфаркта и уровнем циркулирующего в крови СЭФР, что позволило исследователям сделать предположение о важной роли СЭФР в патогенезе острой церебральной ишемии [22].

Однако нельзя забывать о том, что в физиологических условиях эндотелиальный фактор роста транспортируется по кровеносному руслу в основном в связанном с тромбоцитами состоянии. Так, по данным Е. Gunsilius et al. (2000), приблизительно на 106 тромбоцитов периферической крови приходится 1,74 пг СЭФР, что подтверждается тесной корреляцией между его сывороточным содержанием и количеством тромбоцитов [23]. Активация и последующая деструкция тромбоцитов, которая имеет место при цереброваскулярной патологии ишемического генеза, объясняет высокие концентрации СЭФР, растворимого в плазме [24]. Этот факт подтверждается исследованием, в котором

установлено нарушение экспрессии СЭФР в нейронах, эндотелиоцитах и астроцитах, а также его повышенное содержание в зоне пенумбры по сравнению с уровнем непосредственно в очаге ИГМ, что может свидетельствовать об активации тромбоцитов в области инфаркта и вокруг него, приводящей к суммарному повышению уровня этого фактора в крови [25]. Кроме того, активированные макрофаги и нейтрофилы при остром воспалительном процессе также вносят свой вклад в повышение общего содержания СЭФР в сыворотке крови [26]. Следовательно, можно заключить, что повышенная экспрессия СЭФР является результатом комбинированного действия нескольких патогенетических факторов, что имеет место при атеросклерозе. Воспалительная реакция совместно с тромбоцитарной агрегацией и активацией гемостаза ведут к повышению уровня СЭФР в крови при атеросклеротическом поражении артерий головного мозга.

В ряде исследований на животных показано, что индукция генов, ответственных за выработку СЭФР, развивается под действием гипоксии как в ядре, так и в пенумбре очага инфаркта при закупорке средней мозговой артерии, вызывая не только образование новых микрососудов, но и повышение проницаемости стенки капилляров, торможение апоптоза нервных клеток вследствие церебральной ишемии [27-29].

Hayashi T. et al. (2003) в экспериментальной работе было продемонстрировано, что при преходящей окклюзии СМА мышей в первые 3 ч наблюдается резкая стимуляция выработки СЭФР корковыми нейронами и клетками мягкой мозговой оболочки [28]. В течение первых суток после ишемии в мозге появляются пролиферирующие эндотелиальные клетки, возрастает количество функционирующих кровеносных сосудов микроциркуляторного русла, которые достигают своего максимума на 3 сутки эксперимента. Этот факт согласуется с новыми данными о защитном действии кандесартана (гипотензивного препарата из группы антагонистов ангиотензиновых рецепторов) у животных после экспериментального ИГМ, вызывающего повышение уровня СЭФР в спинномозговой жидкости, а также в ишемизированном и контралатеральном полушарии мозга [30].

Таким образом, вопрос о роли васкулоэндотелиального фактора в патогенезе острого нарушения мозгового кровообращения остается открытым и требует дальнейшего изучения. Обзор данных литературы

по этой проблеме выявил весьма противоречивые данные о патофизиологических механизмах стимуляции ангиогенеза и нейропротекторного эффекта СЭФР при инфаркте мозга.

5.2. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в острейшем периоде ишемического инсульта

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова

Целью исследования, представленного в подразделе, явилась оценка содержания СЭФР в плазме крови пациентов с ишемическим инсультом. В зависимости от выраженности атеросклеротического поражения магистральных артерий головы пациенты разделены на 2 группы: «Стеноз 30-49%» и «Субстеноз». Анализ содержания СЭФР в крови проводили методом иммуноферментного анализа. Содержание СЭФР в первой и второй группах с ишемическим инсультом существенно превышало уровень данного метаболита у представителей контрольной группы, составляющий 57,2 нг/л. Уровень СЭФР в группе «Стеноз 30-49%» достигал 143,7 нг/л, в то время как в группе «Субстеноз» — 263,2 нг/л ($p < 0,001$). Повышение уровня СЭФР в крови пациентов с инфарктом мозга при субстенозическом поражении церебральных артерий отражает более агрессивное развитие атеросклеротического ремоделирования артерий в данной группе пациентов по сравнению с группой «Стеноз», что позволяет стратифицировать лиц с субстенозом в группу высокого риска повторного инсульта вследствие артерио-артериальной эмболии.

Ключевые слова: инфаркт мозга, ишемический инсульт, сосудистый эндотелиальный фактор роста, стеноз.

Vascular endothelial growth factor at the acute ischemic stroke

Gontschar I. A., Stepanova J.I.

The aim of this study, presented at the subchapter, is investigation of vascular endothelial growth factor (VEGF) level in 42 patients (average age 70.3 ± 9.7 years old) at the first 48 h from the development of ischemic stroke (IS). Control group is consisted of 12 healthy persons (average age $56,0 \pm 6,2$ years old). Depending on evidence of atherosclerotic damage of cerebral magisterial arteries (CMA) all patients were divide into 2 groups: "Substenosis" ($n=26$) and "Stenosis 30-49%" ($n=16$). The analysis VEGF content in blood plasma was performed by enzyme-

linked immunosorbent assay (ELISA). The VEGF level in the both groups exceeded extremely the control content — 57.2 pg/ml ($p < 0,0001$). VEGF level was 143,7 ng/ml in the group "Stenosis 30-49%", in the group "Substenosis" increased up to 263,2 ng/ml ($p < 0,0001$). VEGF content elevation in blood of patients with IS at CMA substenosis demonstrates more aggressive development of atherosclerotic artery remodeling at this patient group in comparison with the group "Stenosis 30-49%", what allows to stratify persons with substenosis into group of high risk of recurrent stroke because of arteriole-arterial embolism.

Key words: ischemic stroke, vascular endothelial growth factor, VEGF, stenosis.

Острая фокальная ишемия мозга стимулирует выработку особого гликопротеина, ответственного за процессы неоангиогенеза — сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР, или VEGF) [31, 32, 33]. Установлено, что данный фактор роста является биомаркером повреждения эндотелия сосудистой стенки, при этом повышение концентрации СЭФР свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции, активации протромбогенных и вазоконстрикторных свойств эндотелия [5, 32, 34].

Нами была выдвинута гипотеза о том, что уровень СЭФР в острейшем периоде ишемического инсульта может быть связан со степенью атеротромботического стенозирования магистральных артерий мозга (МАГ). Целью проспективного исследования явился анализ содержания сосудистого эндотелиального фактора роста в плазме крови пациентов с ишемическим инсультом.

В исследование были включены 42 пациента в возрасте от 48 до 88 лет (средний возраст $70,3 \pm 9,7$ г.) с ИИ, госпитализированные в первые 2 суток от развития симптомов в 1 неврологическое (инсультное) отделение БСМП г. Минска в 2011 г. Среди обследованных было 22 (52,4%) мужчин и 20 (47,6%) женщин. Контрольную группу составили 12 здоровых добровольцев в возрасте от 49 до 70 лет (средний возраст $56,0 \pm 6,2$ г.), из них было 3 (25,0%) мужчин, 9 (75,0%) женщин.

При поступлении в стационар пациентам назначали стандартное лечение ИИ, которое включало применение препаратов ацетилсалициловой кислоты в дозе 50-125 мг/сут (33 чел.) или гепарина в дозе 5 тысяч единиц 4 раза в сутки подкожно (9 чел.). Кроме того, пациенты получали гипотензивные препараты из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, мочегонных, бета-блокаторов, препара-

тов кальция, а также физиологический раствор 0,9% хлорида натрия, нейропротекторную и симптоматическую терапию.

У всех пациентов выполнена компьютерная томография и ультразвуковое исследование артерий: дуплекссонография брахиоцефальных артерий и транскраниальная доплерография. Процент стенозирования крупной мозговой артерии рассчитывали по методике NASCET [35]. По данным ультразвукового исследования пациенты с инсультом разделены на 2 группы:

- группа из 16 чел. с атеротромботическим стенозированием 30-49% просвета МАГ (группа «Стеноз 30-49%»);
- группа из 26 чел. с начальным атеросклеротическим поражением церебральных артерий, не достигающим 30% просвета (группа «Субстеноз»).

Критерии оценки состояния пациентов включали результаты обследования с применением шкалы инсульта Национальных институтов здравоохранения, модифицированной шкалы Рэнкина [36, 37]. Неврологические осмотры проводили опытные неврологи, не осведомленные об уровне СЭФР в крови пациентов. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом. Все участники дали информированное согласие.

Образцы венозной крови брали у пациентов с ИИ в первые сутки пребывания в клинике с 8.00 до 8.30 ч утра. Использовали пластиковые пробирки, содержащие раствор цитрата натрия (38 г/л), в соотношении с кровью 1:9. Медиана времени от появления симптомов инсульта до взятия крови для определения СЭФР составила 23,5 ч. Образцы крови центрифугировали при 3000 об/мин на центрифуге ОПН-3 в течение 15 мин, аликвоты замораживали и хранили при температуре -20 °С до проведения анализа. Концентрацию ВЭФР в плазме определяли с помощью иммуноферментного анализатора «BioТес» (США) согласно инструкции производителя с использованием реагентов «R&D Systems» (США).

Результаты для категориальных переменных выражали в процентах. При нормальном распределении количественного показателя данные представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения, в противном случае - в виде медианы и квартилей {Q1; Q3}. Оценку различий частот наблюдений в независимых выборках выполняли с использованием критерия χ^2 . Статистическую значимость

межгрупповых различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Факторы риска сосудистых заболеваний и исходные характеристики пациентов с ИИ представлены в таблице 5.1. Предварительный анализ данных не выявил статистически значимых различий между показателями пациентов двух основных групп, в связи с чем клинические данные пациентов с легким стенозом церебральных артерий и субстенотическим поражением МАГ были объединены. По данным дуплекс-сонографии у пациентов групп «Стеноз 30-49%» и «Субстеноз» с одинаковой частотой визуализированы патологические извитости, в отдельных случаях с локальным гемодинамическим сдвигом, анатомически малый диаметр одной из вертебральных артерий.

Таблица 5.1 — Клинические характеристики и факторы риска у пациентов с ишемическим инсультом

Характеристики	Всего (n=42)
Возраст, годы	70,3±9,7
Число лиц мужского пола	22 (52,4%)
Артериальная гипертензия 3 степени	11 (26,2%)
Сахарный диабет	10 (23,8%)
Фибрилляция предсердий	15 (35,7%)
Застойная сердечная недостаточность	22 (52,4%)
Постинфарктный кардиосклероз	4 (9,5%)
Инсульт или ТИА в анамнезе	4 (9,5%)
Заболевания периферических артерий	6 (14,3%)
Курение	2 (4,8%)
Злоупотребление алкоголем	10 (23,8%)
Прогрессирующее клиническое течение ИИ	10 (23,8%)
Гиперхолестеринемия > 5,5 ммоль/л	22 (52,4%)
Гипертриглицеридемия > 1,7 ммоль/л	15 (35,7%)
Локализация ишемического инсульта:	
• в левом каротидном бассейне	20 (47,6%)
• в правом каротидном бассейне	9 (21,4%)

• в вертебробазилярном бассейне	13 (31,0%)
Тип инсульта по Оксфордской классификации:	
• ТИКБ	4 (9,5%)
• ЧИКБ	29 (69,0%)
• ИГМ ЗМЦ	9 (21,5%)
Этиологический подтип инсульта по критериям TOAST:	
• атеротромботический	21 (50,0%)
• кардиоэмболический	7 (16,7%)
• лакунарный	8 (19,0%)
• другой / смешанной этиологии	6 (14,3%)
Оценка по шкале NIHSS при поступлении, баллы	5 {3; 9}
Оценка по шкале NIHSS через 10 суток, баллы	3 {2; 6}
Оценка по МШР при поступлении, баллы	4 {3; 4}
Оценка по МШР через 10 суток, баллы	3 {2; 3}

Примечание. Данные представлены в виде: n (%), среднее значение \pm СО или медианы {нижний квартиль — Q1; верхний квартиль — Q3} при необходимости. ИГМ ЗМЦ — ИГМ задней мозговой циркуляции; ТИКБ — тотальный инсульт в каротидном бассейне; ЧИКБ — частичный инсульт в каротидном бассейне.

Результаты определения СЭФР в крови пациентов с ИИ и здоровых добровольцев представлены в таблице 5.2. Содержание сосудистого эндотелиального фактора роста в первой и второй группах пациентов с ИИ существенно превышало уровень данного метаболита в контрольной группе, составляющий 57,2 {45,9; 69,3} нг/л ($p < 0,0001$ для обоих сравнений). Обращает на себя внимание достоверная разница уровня СЭФР в острейшем периоде инсульта у пациентов с различной степенью атеростенотического поражения церебральных артерий. Уровень СЭФР в группе «Стеноз 30-49%» достигал 143,7 {127,7; 158,3} нг/л, в то время как в группе «Субстеноз» он был гораздо выше — 263,2 {230,9; 360,5} нг/л ($p < 0,0001$).

Таблица 5.2 — Уровень сосудистого эндотелиального фактора роста у участников исследования

Характеристика	Стеноз 30-49% (n=16)	Субстеноз (n=26)	Контроль (n=12)	p_{2-3}	p_{2-4}	p_{3-4}
СЭФР, нг/л	143,7 {127,7; 158,3}	263,2 {230,9; 360,5}	57,2 {45,9; 69,3}	<0,001	<0,001	<0,001

Полученные результаты подтверждают, что сосудистый эндотелиальный фактор роста является биомаркером острого ишемического повреждения мозга, отражающим активность неоангиогенеза в атероматозных бляшках церебральных артерий, при этом впервые обнаружено достоверное различие содержания СЭФР в зависимости от степени атеросклеротического поражения магистральных артерий головы.

Повышение содержания СЭФР в плазме крови пациентов, перенесших инсульт, было продемонстрировано ранее и другими авторами [21, 22, 38]. M. Slevin et al. исследовали динамику содержания СЭФР в сыворотке крови 29 пациентов с острым ИИ (14 наблюдений — атеротромботический ИИ, 7 — кардиоэмболический и 7 — лакунарный) на 1, 2, 3, 7 и 14-е сутки пребывания в стационаре, обнаружив прямую связь между размером очага инфаркта мозга и содержанием фактора роста [22]. Наиболее высокая концентрация СЭФР выявлена у пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ, обусловленным выраженным атеросклеротическим стенозированием или полной закупоркой магистральной церебральной артерии. В то же время необходимо отметить, что в данной работе авторы не проводили анализ содержания СЭФР при инсульте, развившемся на фоне начального атеросклеротического поражения мозговой артерии, не превышающего 50% просвета. S. Lee et al. установили, что показатели концентрации СЭФР в крови коррелируют с размером очага инфаркта мозга, а также с долгосрочным прогнозом [21]. T. Bogoslovsky et al. при исследовании 17 пациентов с ИИ обнаружена взаимосвязь уровня СЭФР и экспрессии эндотелиальных прогениторных клеток [38].

В экспериментальных моделях острой очаговой ишемии у мышей в первые 3 ч после окклюзии средней мозговой артерии наблюдали экспрессию выработки СЭФР не только нейронами коры мозга, но и клетками мягкой мозговой оболочки [28]. В исследовании K.H. Plate et al.

через 3 ч после прекращения кровотока содержание фактора роста у крыс постепенно возрастало в периферической зоне, окружающей ядро церебральной ишемии, достигая максимума через 24 ч, и медленно снижалось в течение 7 суток [27].

Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [21, 22, 29, 38], показавших неоднозначную роль СЭФР в патогенезе острого ишемического повреждения мозга. При низком уровне СЭФР процессы образования новых микрососудов блокируются или протекают с низкой интенсивностью [5]. Высокая концентрация СЭФР у пациентов группы «Субстеноз» отражает активно протекающие процессы неангиогенеза в атероматозных бляшках, являющихся источниками артерио-артериальной эмболии.

В настоящее время установлено, что под действием СЭФР усиливается рост атеросклеротической бляшки, активируются процессы пролиферации эндотелиальной выстилки сосудов, ведущие к ремоделированию заинтересованной артерии [4]. Повышение уровня СЭФР в крови пациентов с ИИ при субстенотическом поражении церебральных артерий демонстрирует более агрессивное развитие атеросклеротического ремоделирования артерий в данной группе пациентов по сравнению с группой «Стеноз», что позволяет стратифицировать лиц с субстенозом в группу высокого риска повторного инсульта вследствие артерио-артериальной эмболии.

5.3. Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста у пациентов с острым инфарктом мозга

И.А. Гончар, И.С. Прудывус, Ю.И. Степанова

Цель исследования, представленного в подглаве — изучение уровня СЭФР в плазме крови пациентов с ИГМ в первые 48 ч заболевания, а также взаимосвязи этого биомаркера с выраженностью неврологической симптоматики инсульта. Обследовано 44 пациента с острым ИГМ. Группу контроля составили 12 здоровых добровольцев. Содержание СЭФР в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. Проведенное исследование продемонстрировало прогностическую значимость сосудистого эндотелиального фактора роста в отношении клинического исхода ИГМ в остром периоде заболевания. Высокая концентрации СЭФР в первые 48 часов инсульта взаимосвязана с легким неврологическим дефицитом на момент выписки из стационара

($p = 0,006$). В то же время с низким содержанием СЭФР в дебюте ишемического инсульта ассоциирован ряд факторов риска: стеноз брахиоцефальных артерий $\geq 30\%$ просвета артерии ($p < 0,001$), стенокардия ($p = 0,010$) и постинфарктный кардиосклероз ($p = 0,049$). Можно предположить, что высокая концентрация СЭФР при ишемическом инсульте связана со стимуляцией неоангиогенеза и нейропротективных процессов, приводящих к значительному восстановлению нарушенных неврологических функций и, как следствие, к благоприятному клиническому исходу в остром периоде инфаркта мозга.

Ключевые слова: инфаркт мозга, ишемический инсульт, неврологический дефицит, сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Vascular endothelial growth factor expression in patients with acute cerebral infarct

I.A. Gontschar, I.S. Prudyvus, J.I. Stepanova

The purpose of the study, presented at this subchapter — to examine the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with cerebral infarct (CI) at the first 48 h of the disease, as well as the relationship of this biomarker with the severity of neurological symptoms of stroke. It has been included 44 patients with acute CI into the investigation. The control group consisted of 12 healthy volunteers. VEGF plasma levels were determined by ELISA. This study demonstrated the prognostic significance of VEGF for the clinical outcome of acute CI. High level of VEGF in the first 48 hours of stroke was associated with mild neurological deficit at discharge from hospital ($p = 0,006$). At the same time, a number of risk factors were associated with low VEGF level at the onset of CI: extracranial stenosis $\geq 30\%$ ($p < 0,001$), angina pectoris ($p = 0,010$) and postinfarction cardiosclerosis ($p = 0,049$). It could be assumed, that a high concentration of VEGF at CI is associated with the stimulation of neoangiogenesis and recovery processes what leads to a significant restoration of disturbed neurologic function, and, consequently, to a favorable clinical outcome in acute cerebral infarction.

Key words: cerebral infarct, ischemic stroke, neurological deficit, vascular endothelial growth factor.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР, или VEGF), воздействуя на кровеносную и лимфоидную сосудистую сеть организма, стимулирует рост клеток сосудистого эндотелия, ангиогенез и васкулогенез как в норме, так и при патологии [39, 40]. Характерной чертой фактора роста является существование множественных изоформ СЭФР, различающихся по выраженности антиапоптотического и ан-

гиогенного эффекта при воздействии на тирозинкиназные рецепторы VEGFR-1 и VEGFR-2 [9]. Известно, что ингибирование СЭФР прерывает эмбриогенез, подавляет возрастную макулярную дегенерацию сетчатки, вызывает регрессию неопластических сосудов и ограничение роста опухолей [41]. Несмотря на то, что уже 20 лет проводятся исследования СЭФР как регулятора неангиогенеза и сосудистой проницаемости, в настоящее время не существует единого мнения относительно роли васкулоэндотелиального фактора роста в патогенезе острого ИГМ.

Цель исследования — изучение уровня СЭФР в плазме крови пациентов с ИГМ в первые 48 ч заболевания, а также взаимосвязи этого биомаркера с выраженностью неврологической симптоматики инсульта.

Целевая популяция была сформирована из 44 пациентов с острым ишемическим инсультом, поступивших в 1-е неврологического отделения БСМП г. Минска в 2011 г., в возрасте от 48 до 88 лет; средний возраст — $70,3 \pm 9,5$ г. Для участия в проспективном когортном исследовании были отобраны пациенты с давностью инсульта до 48 ч. Критерием исключения было проведение тромболитической терапии по поводу ИГМ, а также наличие внутрочерепного кровоизлияния, острых инфекционных заболеваний центральной нервной системы, новообразований.

У каждого пациента собирали анамнез относительно факторов риска развития острого нарушения мозгового кровообращения. Клиническое обследование проводили ежедневно, оценивая выраженность неврологических симптомов в момент госпитализации и при выписке с помощью шкалы инсульта Национальных институтов здравоохранения. Под прогрессирующим клиническим течением ИГМ понимали нарастание очаговых неврологических и/или общемозговых симптомов инсульта на 2 и более баллов NIHSS в первые 7 суток лечения в стационаре. Функциональный исход ИГМ оценивали при выписке по модифицированной шкале Рэнкина. Медиана длительности пребывания пациентов в стационаре составила 12 суток.

Для выявления потенциальных механизмов развития инфаркта мозга всем пациентам при поступлении в стационар выполняли компьютерную томографию головного мозга, дополняя ее, при необходимости, магнитно-резонансной томографией. Ультразвуковую дуплекссо-

нографию брахиоцефальных артерий осуществляли на аппарате Acuision CypressTM, производитель Siemens Medical Solutions USA, используя линейный датчик 3-7 МГц. Допплеровское исследование внутричерепных артерий проводили на двусторонней системе транскраниального доплера INTRA-ViewTM фирмы Rimed Ltd, применяли датчики 2 МГц и 4 МГц. Процент стенозирования крупной церебральной артерии рассчитывали по методике NASCET [35].

Группу контроля составили 12 здоровых добровольцев в возрасте от 49 до 70 лет; средний возраст — $55,7 \pm 6,5$ г. Различия в группах по возрасту статистически значимы ($p < 0,001$), однако изучение взаимосвязи между уровнем СЭФР и возрастом обследованных не показало значимых различий ($p = 0,169$).

Лабораторные методы исследования описаны в подглаве 5.2.

Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета R V.2.14.0. В зависимости от соответствия количественных параметров нормальному закону распределения результаты представляли в виде: среднее значение \pm стандартное отклонение или медиана {нижний квартиль; верхний квартиль}. Статистическую значимость между группами оценивали: для 2-х подгрупп — с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (при распределении данных, отличного от нормального) и t -критерия Стьюдента — для данных с нормальным распределением. Использовали тест Крускалла-Уоллиса для оценки данных в 3-х и более подгруппах с распределением, отличным от нормального. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Содержание СЭФР в плазме крови пациентов с ИГМ в зависимости от демографических данных, исходных клинических характеристик и факторов риска инсульта приведено в таблице 5.3. У пациентов с инсультом выраженность неврологических симптомов на момент госпитализации соответствовала 5 {3; 9} баллам NIHSS, по окончании лечения — 3 {2; 7}; $p = 0,004$. Степень функциональных нарушений на момент выписки составляла 3 {2; 3} балла МШР. Прогрессирующее клиническое течение инсульта диагностировано в 11 (25,0%) случаях. В остром периоде ИГМ скончался один (2,3%) из 44 пациентов.

Медиана концентрации СЭФР у пациентов с ИГМ была выше, чем у лиц контрольной группы: 249 и 50 нг/л соответственно ($p < 0,001$), что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [42]. Ряд факторов риска ишемического инсульта ассоциирован с исходным

содержанием СЭФР в крови пациентов с ИГМ: начальное атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, не превышающее 30% просвета артерии ($p < 0,001$), стенокардия ($p = 0,010$) и постинфарктный кардиосклероз ($p = 0,049$).

Таблица 5.3 — Уровень СЭФР и клинические характеристики пациентов с ИГМ (n=44)

Параметры	Градации	Уровень СЭФР, нг/л			N	p
		Q1	Q2	Q3		
Мужской пол	есть	169	223	288	22	НЗ
	нет	148	243	288	22	
Артериальная гипертензия 3 ст.	есть	148	224	286	32	НЗ
	нет	164	220	270	12	
Сахарный диабет	есть	162	229	392	10	НЗ
	нет	150	228	277	34	
Стеноз БЦА $\geq 30\%$	есть	129	145	174	18	< 0,001
	нет	233	263	347	26	
Фибрилляция предсердий	есть	151	221	233	15	НЗ
	нет	160	250	322	29	
Застойная сердечная недостаточность	есть	166	248	313	22	НЗ
	нет	150	202	276	22	
Стенокардия	есть	151	159	180	4	0,010
	нет	157	238	303	40	
Постинфарктный кардиосклероз	есть	126	138	175	4	0,049
	нет	164	233	303	40	
Заболевания периферических артерий	есть	180	246	419	7	НЗ
	нет	152	223	281	37	
Прогрессирующее течение инсульта	есть	181	221	251	11	НЗ
	нет	147	233	297	33	
Локализация ИГМ	левый КБА	192	228	266	20	НЗ
	правый КБА	156	241	311	11	

	ВББ	143	179	321	13	
Патогенетический подтип инсульта по критериям TOAST	макроангиопатия	241	143	323	23	НЗ
	кардиоэмболия	222	146	240	10	
	микроангиопатия	220	250	331	7	
	другой	192	137	281	4	
Клинический вариант инсульта по Оксфордской классификации	ТИКБ	149	152	183	5	НЗ
	ЧИКБ	180	237	292	19	
	лакунарный	220	250	331	7	
	ИЗМ ЗМЦ	143	179	321	13	
Оценка ≥ 7 баллов по шкале NIHSS при поступлении	есть	149	194	281	17	НЗ
	нет	173	246	326	27	
Оценка ≥ 7 баллов по шкале NIHSS при выписке	есть	146	179	198	11	0,006
	нет	166	246	321	33	
Оценка ≤ 3 баллов по МШР при выписке	есть	149	238	292	36	НЗ
	нет	175	190	240	8	
Гиперхолестеринемия $> 5,0$ ммоль/л	есть	144	216	313	30	НЗ
	нет	221	234	265	13	
Гипертриглицеридемия $> 1,7$ ммоль/л	есть	187	271	342	16	НЗ
	нет	149	221	250	27	

Примечание. ВББ — вертебробазилярный бассейн; ИГМ ЗМЦ — ИГМ задней мозговой циркуляции; КБА — каротидный бассейн артерий; ТИКБ — тотальный инсульт в КБА; ЧИКБ — частичный инсульт в КБА; НЗ — различия статистически незначимы ($p > 0,05$); Q1, Q2 и Q3 — первый, второй (медиана) и третий квартили.

Средняя длительность пребывания пациентов в инсультном отделении составила $12,4 \pm 3,6$ суток. У пациентов с умеренным или тяжелым неврологическим дефицитом на момент выписки (7-42 балла NIHSS) уровень СЭФР в 1-е сутки лечения был достоверно ниже, чем

у лиц с легкой неврологической симптоматикой (0-6 баллов NIHSS): 179 {146; 198} и 246 {166; 321} нг/л соответственно ($p = 0,006$). В отношении прогрессирующего клинического течения инсульта не удалось выявить значительного увеличения или уменьшения уровня СЭФР. В нашем исследовании не обнаружено ассоциаций между концентрацией СЭФР и клиническим вариантом ИГМ, классифицированным в соответствии с критериями Оксфордского объединенного проекта инсульта [43], а также с подтипом ИГМ по критериям TOAST [44]. Гиперхолестеринемия $> 5,0$ ммоль/л, гипертриглицеридемия $> 1,7$ ммоль/л и тромбоцитопения $< 150 \times 10^9$ /л также не были статистически достоверно связаны с концентрацией сосудистого эндотелиального фактора роста в первые 48 ч инсульта.

В исследовании T. Bogoslovsky et al. (2011), проведенном в группе из 17 пациентов с ишемическим инсультом, также не обнаружено корреляций между содержанием СЭФР и количеством эритроцитов, тромбоцитов, уровнем глюкозы, систолическим и диастолическим артериальным давлением [38], что согласуется с данными, полученными нами на большей когорте пациентов с ИГМ.

Постепенное нарастание концентрации СЭФР при ИГМ ранее было показано M. Slevin et al. (2001) при обследовании 29 пациентов [22], у которых содержание СЭФР в сыворотке крови в первый день инсульта составляло в среднем 410 ± 71 мг/л, возрастая к третьему дню ИГМ до 474 ± 77 мг/л и достигая пика к концу первой недели — 588 ± 128 м/л. Уровень СЭФР в крови здоровых добровольцев составлял при этом 245 ± 28 мг/мл ($p < 0,05$ в сравнении с аналогичным значением у пациентов с ИГМ). Объяснением наблюдаемых различий в уровне СЭФР с нашей работой может быть использование различных методик определения васкулоэндотелиального фактора роста в крови и небольшая численность пациентов, включенных в исследование.

В отличие от работы польских неврологов [22], показавших высокое содержание васкулоэндотелиального фактора роста при инсульте на фоне ИБС, в нашем исследовании концентрация СЭФР при хронической коронарной патологии была ниже, чем у пациентов без ИБС, и при стенокардии составляла 159 {151; 180} нг/л, а при постинфарктном кардиосклерозе — 138 {126; 175} нг/л ($p = 0,010$ и $p = 0,049$ соответственно). Тем не менее, необходимо отметить, что данные, касающиеся экспрессии СЭФР при патологии коронарных артерий, недоста-

точно ясны. Так, при сравнении 112 пациентов с артериальной гипертензией и ангиографически подтвержденной ИБС с аналогичной группой пациентов без коронарного атеросклероза, S. Y. Kim et al. (2011) [45] показали более низкое содержание СЭФР в крови пациентов со стенокардией. И, наоборот, в когорте из 178 человек с хронической коронарной патологией, которым была выполнена диагностическая коронарография, не обнаружено взаимосвязи между уровнем СЭФР и степенью стенозирования венечных артерий, тяжестью и давностью ишемического поражения сердца [46]. Острый инфаркт миокарда и гиперлипидемия ассоциированы с повышением концентрации СЭФР, что согласуется с его проатерогенным эффектом, вызывающим воспалительную инфильтрацию, неоваскуляризацию и рост атеросклеротических бляшек [39, 47]. Установлено, что холестерин стимулирует продукцию СЭФР, а статины, наоборот, подавляют его выработку [48]. Проведенное нами исследование обнаружило достоверную разницу экспрессии СЭФР при различной степени атеросклеротического стеноза БЦА. Так, при начальном стенозировании магистральных артерий мозга, не достигающем 30% просвета артерии, концентрация СЭФР составила 263 {233; 347}, а при стенозе более высоких градаций — 145 {129; 174} нг/л ($p < 0,001$). Причем эта закономерность сохранялась и при исключении из анализа лиц с фибрилляцией предсердий [42], что может быть объяснено активным процессом ремоделирования атеросклеротических бляшек в остром периоде ИГМ.

Существуют данные о повышении уровня СЭФР как у пациентов с острым ИГМ, так и при других состояниях, напоминающих острое ишемическое нарушение мозгового кровообращения. Так, P. Dassan et al. [49] приводят результаты исследования, проведенного у 44 человек, госпитализированных в клинику с подозрением на инсульт. С помощью МРТ очаг острого ИГМ был визуализирован у 29 человек, еще у 15 пациентов диагностировали другие заболевания, напоминающие инсульт, причем у 4 из них уровень СЭФР также оказался повышенным. Установлено, что диагностическая чувствительность и специфичность теста определения концентрации СЭФР в первые 24 ч заболевания для диагностики острого ИГМ составляют 69% и 73%, соответственно.

Заключение. Высокая концентрации СЭФР в первые 48 часов инсульта взаимосвязана с легким неврологическим дефицитом на момент

выписки из стационара ($p = 0,006$). В то же время ряд факторов риска ассоциирован с низким содержанием СЭФР в дебюте ишемического инсульта: стеноз брахиоцефальных артерий $\geq 30\%$ просвета артерии ($p < 0,001$), стенокардия ($p = 0,010$) и постинфарктный кардиосклероз ($p = 0,049$). Можно предположить, что высокая концентрация СЭФР при инсульте связана со стимуляцией неоангиогенеза и нейропротективных процессов, приводящих к восстановлению нарушенных неврологических функций и, как следствие, к благоприятному клиническому исходу в остром периоде инфаркта мозга.

5.4. Сосудистый эндотелиальный фактор роста как биомаркер неврологического дефицита при инфаркте мозга

И.А. Гончар, И.С. Прудывус, Ю.И. Степанова

Цель исследования, представленного в подразделе — установление связи между уровнем СЭФР и риском развития умеренного или тяжелого неврологического дефицита в остром периоде инфаркта головного мозга. В проспективное клинико-лабораторное исследование включили 44 пациента с ИГМ давностью < 48 ч и 12 здоровых добровольцев. Уровень СЭФР в крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. Предикторами развития умеренного или грубого неврологического дефицита на момент выписки из стационара (7-42 балла шкалы инсульта Национальных институтов здравоохранения) были инициальная тяжесть инсульта, постинфарктный кардиосклероз, застойная сердечная недостаточность и содержание СЭФР ≤ 222 нг/л.

Ключевые слова: биомаркер, сосудистый эндотелиальный фактор роста, инфаркт мозга, ишемический инсульт, неврологический дефицит.

Vascular endothelial growth factor — biomarker of neurological deficits of the cerebral infarction

I.A. Gontschar, I.S. Prudivus, J.I. Stepanova

The purpose of the study at this subchapter is to establish the relationship between the level of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and the risk of moderate or severe neurological deficit development in acute cerebral infarction. Prospective clinical and laboratory study was consisted of 44 patients with ischemic

stroke of development < 48 hours ago, and 12 healthy volunteers. VEGF blood level was determined by ELISA. Predictors of moderate or severe neurologic deficit development at discharge from hospital (7-42 score of the National Institutes of Health stroke scale) were initial severity of stroke, postinfarction atherosclerosis, congestive heart failure and VEGF level ≤ 222 ng / ml.

Key words: biomarker, cerebral infarct, ischemic stroke, neurological deficit, vascular endothelial growth factor.

Кислородное голодание тканей при инфаркте головного мозга стимулирует выработку эндотелиальными клетками сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР, или VEGF) — наиболее активного фактора роста, ответственного за увеличение транспорта кислорода и питательных веществ в ишемизированную нервную ткань путем регуляции новообразования сосудов мелкого калибра [50, 51]. В экспериментах на животных показано, что СЭФР активирует процессы нейрогенеза и микроангиогенеза, защищая нейроны и глию головного мозга от острого ишемического повреждения при инсульте [52, 53, 54]. Проведенные исследования [42] позволяют предположить, что исходный уровень СЭФР может быть предиктором тяжести инсульта не только при поступлении пациента в стационар, но и на момент выписки.

Цель исследования — установление связи между уровнем СЭФР и риском развития умеренного или тяжелого неврологического дефицита в остром периоде ИГМ.

В период с февраля по октябрь 2011 г. в проспективное исследование маркеров дисфункции эндотелия включили 44 пациента с ИГМ (средний возраст $70,3 \pm 9,5$ г.) и 12 здоровых добровольцев, составивших контрольную группу (средний возраст $55,7 \pm 6,5$ г.). Критериями включения были: наличие острого ИГМ давностью менее 48 ч, подтвержденное данными компьютерной или магнитно-резонансной томографии; проведение у всех пациентов ультразвукового исследования экстракраниальных и интракраниальных артерий с оценкой стеноза по методике NACSET [55]. Диагностика острого ишемического нарушения мозгового кровообращения была основана на данных неврологического обследования и подтверждена результатами нейровизуализации.

Неврологические проявления инсульта и степень инвалидизации оценивали с помощью шкалы NIHSS в первые сутки госпитализации в инсультное отделение и при выписке (12 ± 3 сутки лечения). Легкий

неврологический дефицит определяли как 0-6 баллов NIHSS, умеренный — 7-15 и тяжелый — 16-42 балла. Патогенетический подтип ИГМ устанавливали в соответствии с критериями TOAST [56] как атеротромботический, кардиоэмболический, малый глубинный и смешанной/неуточненной этиологии. Клинический вариант инсульта классифицировали как: тотальный инсульт в каротидном бассейне, частичный (парциальный) инсульт в каротидном бассейне, вертебробазиллярный синдром (ВБС), лакунарный синдром [57]. Прогрессирующее течение инсульта расценивали как нарастание очаговой или общемозговой неврологической симптоматики на 2 и более балла NIHSS в течение первых 7 суток лечения в инсультном отделении. За время лечения в стационаре скончался один пациент с острым ИГМ. У 33 (75,0%) из 44 пациентов с ИГМ при выписке из отделения наблюдался легкий неврологический дефицит (0-6 баллов NIHSS), а у 11 (25,0%) — умеренный или тяжелый (7-42 балла NIHSS). При проведении анализа легкую степень нарушения неврологических функций к 12 суткам считали благоприятным клиническим исходом стационарного лечения, а умеренную и тяжелую — неблагоприятным.

Лечение пациентов с ИГМ включало антитромбоцитарные, антигипертензивные, антиаритмические, нейропротекторные, симптоматические препараты. Тромболитическую терапию пациентам, включенным в настоящее исследование, не проводили. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Письменное информированное согласие дали все пациенты с ИГМ или их представители.

Лабораторные методы исследования описаны в подглаве 5.2.

Статистический анализ проводили с помощью программы R V.2.14.0. При соответствии распределения изучаемого количественного параметра (или его логарифмированного преобразования) распределению Гаусса данные представляли в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения; в противном случае — в виде медианы и квартилей. Для определения клинических и биохимических предикторов развития умеренного или тяжелого неврологического дефицита на момент выписки применяли для качественных данных — точный критерий Фишера, для количественных — тест Уилкоксона–Манна–Уитни. Для определения порогового уровня СЭФР, разделяющего пациентов по подгруппам тяжести неврологического

дефицита на момент выписки, использовали ROC-анализ. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Клинические характеристики 44 пациентов с ИГМ представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6 — Клинические характеристики пациентов с ИГМ в зависимости от тяжести неврологического дефицита на момент выписки (n=44)

Характеристики	NIHSS 0-6 баллов (n=33)	NIHSS 7-42 баллов (n=11)	<i>p</i>
Возраст, годы	70,5 ± 8,7	69,8 ± 12,1	НЗ
Мужской пол, чел.	15 (45,5%)	7 (63,7%)	НЗ
ИГМ в КБА	23 (69,7%)	8 (72,7%)	НЗ
ИГМ в левом КБА	14 (42,4%)	6 (54,5%)	НЗ
Оценка по шкале NIHSS при поступлении, баллы	5 {3; 7}	13 {7; 17}	0,005
Уровень СЭФР, нг/л	246{166;321}	179{146;198}	0,029
Количество пациентов в уровне СЭФР < 222 нг/л, чел.	11 (33,3%)	9 (81,8%)	0,012
Атеротромботический ИГМ	17 (51,5%)	6 (54,5%)	НЗ
Кардиоэмболический ИГМ	7 (21,2%)	3 (27,3%)	НЗ
Малый глубинный ИГМ	6 (18,2%)	1 (9,1%)	НЗ
Смешанной этиологии	3 (9,1%)	1 (9,1%)	НЗ
Прогрессирующий инсульт	6 (18,2%)	5 (45,5%)	НЗ
Тотальный инсульт в КБА	0 (0%)	5 (45,5%)	< 0,001
Парциальный инсульт в КБА	17 (51,5%)	3 (27,3%)	НЗ
Лакунарный синдром	6 (18,2%)	1 (9,1%)	НЗ
Вертебробазилярный синдром	10 (30,3%)	2 (18,2%)	НЗ
Стеноз БЦА > 30%	11 (33,3%)	7 (63,6%)	НЗ
Постинфарктный кардио-	1 (3,0%)	3 (27,3%)	0,043

склероз			
Фибрилляция предсердий	11 (33,3%)	4 (36,4%)	НЗ
Застойная сердечная недостаточность	13 (39,4%)	9 (81,8%)	0,031
Артериальная гипертензия 3 ст.	9 (27,3%)	3 (27,3%)	НЗ
Патология периферических артерий	5 (15,2%)	2 (18,2%)	НЗ
Сахарный диабет	7 (21,2%)	3 (27,3%)	НЗ

Примечание. Данные представлены в виде n (%), среднее значение \pm стандартное отклонение, медиана {нижний квартиль; верхний квартиль}. БЦА — брахиоцефальные артерии; СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста; NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; НЗ — различия статистически незначимы.

Прогрессирующее течение инсульта диагностировано у 11 (25,0%) пациентов. Взаимосвязи между уровнем СЭФР и риском прогрессирующего нарастания неврологических симптомов в остром периоде ИГМ не обнаружено. В первые сутки заболевания значительная степень нарушения неврологической функций, превышающая 6 баллов NIHSS, развилась у 17 (38,6%) из 44 пациентов. Однофакторный анализ данных показал, что состояние пациентов, имевших на момент выписки умеренную или тяжелую степень нарушения неврологических функций, было более тяжелым уже при поступлении в стационар: 5 {3; 7} и 13 {7; 17} баллов NIHSS соответственно ($p = 0,005$). При анализе клинических вариантов ИГМ в соответствии с Оксфордским объединенным регистром инсульта [57] установлено, что тотальный инсульт в КБА чаще приводил к сохранению тяжелой неврологической симптоматики на момент выписки из стационара по сравнению с лакунарным инсультом, парциальным ИГМ в КБА и инсультом в бассейне задней мозговой циркуляции ($p < 0,001$). Кроме того, предикторами сохранения умеренного и выраженного неврологического дефицита являются постинфарктный кардиосклероз ($p = 0,043$) и застойная сердечная недостаточность ($p = 0,031$).

В то же время анализируемые группы были сопоставимы по таким параметрам, как демографические данные, локализация инфарктного очага по отношению к сосудистым бассейнам мозга, подтип инсульта

по критериям TOAST, уровень систолического и диастолического артериального давления при госпитализации. Существенных различий в содержании гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрита, глюкозы, мочевины, креатинина, холестерина, триглицеридов между группами больных с ИГМ не зарегистрировано.

Количественный анализ данных показал, что у пациентов с умеренной или тяжелой степенью нарушения неврологических функций на момент выписки уровень СЭФР уже в первые сутки лечения был значительно выше, чем у пациентов с незначительной выраженностью симптомов инсульта: 179 {146; 198} и 246 {166; 321} нг/л соответственно ($p = 0,029$). Уровень сосудистого эндотелиального фактора роста при различной выраженности неврологического дефицита на момент выписки пациентов с ИГМ ($n=44$) представлен на рисунке 5.4. Используя метод характеристических кривых, рассчитали среднее логарифмированного ряда уровней СЭФР у 44 пациентов с благоприятным и неблагоприятным результатом лечения.

Пороговый уровень СЭФР для прогнозирования умеренного или выраженного неврологического дефицита к моменту выписки из стационара составил 222 нг/л. У пациентов с уровнем СЭФР ≤ 222 нг/л выраженность неврологических нарушений достигала 7-42 баллов NIHSS в 81,8% случаев (9 из 11 чел.), в то время как при более высоком уровне СЭФР, превышающем пороговый уровень (222 нг/л), умеренный или тяжелый неврологический дефицит наблюдался лишь в 33,3% случаев (11 из 33 чел.): отношение шансов (ОШ) = 8,5 {95% ДИ: 1,4-94,5}; $p = 0,012$.

Выявленная взаимосвязь между уровнем СЭФР и оценкой неврологического дефицита по шкале NIHSS вносит свой вклад в понимание патогенетических аспектов развития острого ишемического повреждения мозга. Как показано рядом авторов, СЭФР стимулирует новообразование кровеносных и лимфатических сосудов в условиях ишемии [50, 51, 53, 54]. В значительном числе случаев инфаркт мозга возникает вследствие закупорки церебральных артерий атероматозными массами с поверхности нестабильной атеросклеротической бляшки, являющейся причиной атероземболии и характеризующейся наличием эрозий, трещин и разрывов своей поверхности, прикрытой внутрисосудистым тромбом, частично или полностью окклюзирующего просвет заинтересованной артерии [58]. СЭФР способствует росту новых мик-

рососудов, вызывая реэпителизацию трещин на поверхности атеросклеротической бляшки и, тем самым, стабилизацию атеротромботического поражения. Не случайно ишемический инсульт у пациентов с начальными проявлениями атеросклеротического поражения артерий сопровождался выраженной экспрессией СЭФР по сравнению с ИГМ на фоне стеноза более высоких градаций [42].

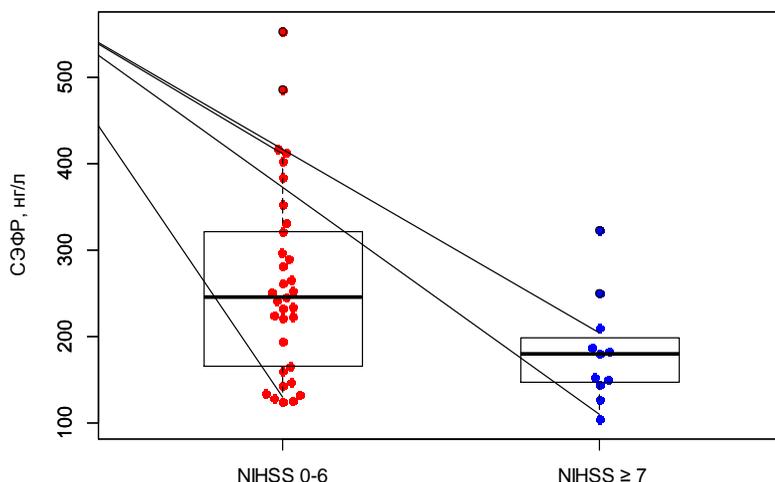


Рисунок 5.4 — Уровень СЭФР при различной выраженности неврологического дефицита на момент выписки пациентов с ИГМ ($n=44$), где СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста;

NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; NIHSS 0-6 — группа пациентов с ИГМ, имеющая легкий неврологический дефицит на момент выписки из стационара (0-6 баллов по шкале NIHSS); NIHSS ≥ 7 — группа пациентов с ИГМ, имеющая легкий неврологический дефицит на момент выписки из стационара (7-42 балла по шкале NIHSS).

Необходимо отметить, что СЭФР обладает не только проатерогенными, но и нейропротекторными свойствами [50, 51]. Острая церебральная ишемия вызывает значительное увеличение продукции данного биомаркера. Так, медиана концентрации СЭФР в крови 44 пациентов с ИГМ достигала 249 нг/л, что достоверно превышало данные группы контроля — 50 нг/л ($p < 0,001$). Повышенная экспрессия СЭФР в остром периоде ИГМ носит защитный характер, так как под действи-

ем СЭФР происходит образование новых микрососудов не только в стенках церебральных артерий, но и в самой ткани мозга, вызывая уменьшение зоны пенумбры [52]. В эксперименте установлено, что острая локальная ишемия мозга сопровождается увеличением содержания СЭФР в зоне ишемической полутени [59]. Активные процессы восстановления в виде нейро- и ангиогенеза вокруг ядра инфаркта имеют косвенное подтверждение в исследованиях с применением функциональной магнитно-резонансной томографии [60]. В эксперименте показано увеличение пластичности мозговой ткани с ростом ее функциональных резервов после моделирования инсульта под действием статинов, эритропоэтина и эндотелиальных прогениторных клеток [47, 52, 61].

В то же время необходимо отметить, что СЭФР способен стимулировать рост кровеносных и лимфатических сосудов мелкого калибра, что в случае острой церебральной ишемии само по себе не может полностью восстановить нарушенную церебральную перфузию. Можно предположить, что к восстановлению неврологических функций после ИГМ приводит не только активация неоангиогенеза, но и стимуляция нейрогенеза из эндогенных клеток-предшественников нейронов в головном мозге, что в целом и определяет нейропротективный характер действия СЭФР.

Таким образом, предикторами развития умеренного или грубого неврологического дефицита на момент выписки из стационара являются не только такие клинические характеристики пациентов с инсультом, как инициальная тяжесть инсульта, постинфарктный кардиосклероз, застойная сердечная недостаточность, но и содержание СЭФР в крови пациентов с ИГМ. Снижение уровня васкулоэндотелиального фактора роста ≤ 222 нг/л в первые 48 ч инсульта ассоциировано с развитием тяжелого инсульта, сопровождающегося выраженной инвалидизацией к моменту выписки из стационара.

5.5. Сосудистый эндотелиальный фактор роста как предиктор летальности после инфаркта мозга

И.А. Гончар, И.С. Прудывус, Ю.И. Степанова

Цель исследования — оценка влияния экспрессии СЭФР на выживаемость пациентов после ИГМ. Проведено проспективное исследование с участием 44 пациентов с острым ИГМ. Определение содержания СЭФР выполняли иммуноферментным методом. Уровень СЭФР в крови пациентов с летальным исходом был ниже, чем у выживших пациентов: 143 {127; 152} и 242 {173; 241} нг/л соответственно ($p = 0,009$). Содержание СЭФР в первые 48 ч инсульта ≤ 222 нг/л достоверно повышало вероятность летального исхода в течение 180 суток ($p = 0,014$). Анализ выживаемости по методу Каплана-Майера показал, что выживаемость в течение 180 суток составила 0,750 (95% ДИ {0,582; 0,966}) для пациентов с уровнем СЭФР ≤ 222 нг/л и 1,0 — для пациентов с содержанием СЭФР > 222 нг/л ($p = 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной роли определения содержания СЭФР в улучшении среднесрочной стратификации риска летального исхода у пациентов с ИГМ.

Ключевые слова: выживаемость, инфаркт головного мозга, ишемический инсульт, летальность, сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Vascular endothelial growth factor — predictor of lethality after ischemic stroke

I.A. Gontschar, I.S. Prudiyvus, J.I. Stepanova

The purpose of the study is evaluation of the influence of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression on survival of patients after ischemic stroke (IS). A prospective study involved 44 patients with acute IS. Determination of VEGF concentration was performed by ELISA. The VEGF level in blood of patients with a lethal outcome was lower than one of surviving patients: 143 {127, 152} and 242 {173, 241} ng / ml, respectively, $p = 0,009$. VEGF content in the first 48 h of stroke ≤ 222 ng / ml increased the probability of death within 180 days significantly; $p = 0,014$. Survival analysis by the method of Kaplan-Meier curves showed that survival at 180 days was 0,750 (95% ДИ {0,582; 0,966}) for patients with VEGF levels ≤ 222 ng / ml, and 1,0 — for patients with the content of VEGF > 222 ng / ml; $p = 0,001$. The results reflect the potential role of VEGF level determination in the improvement of risk stratification of death in patients after IS.

Key words: survival, cerebral infarction, ischemic stroke, mortality, vascular endothelial growth factor.

Несмотря на проведение большого количества исследований с целью прогнозирования клинических исходов острого нарушения мозгового кровообращения, стратификация риска неблагоприятных событий у пациентов с инфарктом головного мозга остается несовершенной [62]. Выявление биомаркеров неблагоприятного клинического течения ИГМ может быть полезным дополнением к улучшению прогнозирования исходов острой цереброваскулярной катастрофы [2]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР, или VEGF) является мощным ангиогенным гликопротеином, продуцируемым клетками эндотелия кровеносных сосудов, макрофагами, нейронами и нейроглией в ответ на гипоксическое повреждение головного мозга [38]. Определение концентрации СЭФР в крови пациентов с ИГМ может быть использовано для отбора кандидатов на проведение тромболитической терапии, так как повышенная проницаемость сосудов ассоциирована с высоким риском кровоизлияний и отека мозга [49]. В то же время установлен нейропротекторный эффект СЭФР, связанный с активацией неангиогенеза в зоне ишемической полутени, а также с непосредственной стимуляцией нейрогенеза в зоне инфаркта мозга [50, 52].

Цель исследования — оценка влияния экспрессии СЭФР на выживаемость пациентов в течение 180 суток после развития ИГМ.

Проведено проспективное исследование с участием 44 пациентов с острым ИГМ, поступивших в неврологическое (инсультное) отделение Больницы скорой медицинской помощи г. Минска в течение 48 ч от момента появления симптомов. Ишемический инсульт диагностировали на основании клинических и нейровизуализационных данных (компьютерная или магнитно-резонансная томография). Всем пациентам выполнили дуплекснографию экстракраниальных артерий и транскраниальную доплерографию. У пациентов или их представителей получено письменное информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом.

При зачислении пациентов с ИГМ в исследование данные о клинических симптомах инсульта, анамнезе заболевания, результатах параклинического обследования вносили в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты. Оценка предполагаемых причин инсульта осуществляли с использованием критериев TOAST [44], клинический вариант ИГМ — по Оксфордской классификации инсульта

[43]. Медиана длительности пребывания в инсультном отделении составила 12 суток. Тяжесть вызванного инсультом неврологического дефицита учитывали с помощью шкалы NIHSS в 1-е и 12-е сутки лечения. Первичным конечным результатом считали смерть пациента в течение 180 суток после развития инсульта. Сбор всех клинических, демографических, нейровизуализационных, лабораторных данных, а также окончательное определение варианта исхода ИГМ выполнены слепо относительно результатов определения СЭФР в крови пациентов с ИГМ.

Лабораторные методы исследования описаны в подглаве 5.2.

Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета RV.2.14.0. При соответствии распределения изучаемого количественного параметра (или его логарифмированного преобразования) распределению Гаусса данные представляли в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения. В противном случае результаты представляли в виде медианы и квартилей. Для оценки значимости различий качественных параметров в группах выживших и умерших в течение 180 суток пациентов использовали точный критерий Фишера. Для определения порогового уровня СЭФР для дихотомического разделения по подгруппам использовали ROC-анализ. Выживаемость больных оценивали по методу Каплана-Майера. Доверительный интервал точечной оценки выживаемости определяли, исходя из доверительного интервала соответствующего значения функции риска. Сравнение выживаемости в подгруппах выполняли с использованием лог-ранг теста. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

С февраля по октябрь 2011 г. в исследование были включены 44 пациента с ИГМ (22 мужчины и 22 женщины); средний возраст – $70,3 \pm 9,5$ лет. Возраст добровольцев контрольной группы составил $56,0 \pm 6,2$ лет, что было несколько меньше, чем у пациентов с инсультом, однако статистически значимые взаимосвязи между возрастом обследованных и уровнем СЭФР отсутствовали. Характеристики включенных в исследование пациентов с инсультом представлены в таблице 5.7.

Таблица 5.7 — Характеристики пациентов с ИГМ

Характеристики	Выжившие пациенты (n=39)	Умершие пациенты (n=5)	<i>p</i>
Возраст, годы	69,5 ± 9,6	76,8 ± 6,4	НЗ
Мужской пол, чел.	19 (48,7%)	3 (60,0%)	НЗ
ИГМ в КБА	27 (69,2%)	4 (80,0%)	НЗ
ИГМ в левом КБА	17 (43,6%)	3 (60,0%)	НЗ
Оценка по шкале NIHSS при поступлении, баллы	5 {3; 8}	20 {14; 20}	< 0,001
Оценка по шкале NIHSS при выписке, баллы	3 {2; 5}	14 {12; 42}	< 0,001
Уровень СЭФР, мг/л	242 {173; 241}	143 {127; 152}	0,009
Количество пациентов с уровнем СЭФР ≤ 222 мг/л, чел.	15 (38,5%)	5 (100,0%)	0,014
Атеротромботический ИГМ	21 (53,8%)	2 (40,0%)	НЗ
Кардиоэмболический ИГМ	7 (17,9%)	3 (60,0%)	НЗ
Малый глубинный ИГМ	7 (17,9%)	0 (0%)	НЗ
Смешанной этиологии	4 (10,3%)	0 (0%)	НЗ
Прогрессирующий инсульт	10 (25,6%)	1 (20,0%)	НЗ
Тотальный инсульт в КБА	2 (5,1%)	3 (60,0%)	0,007
Парциальный инсульт в КБА	19 (48,7%)	1 (20,0%)	НЗ
Лакунарный синдром	7 (17,9%)	0 (0%)	НЗ
Вертебробазилярный синдром	11 (28,2%)	1 (20,0%)	НЗ
Стеноз БЦА > 30%	14 (35,9%)	4 (80,0%)	НЗ
ТИА или инсульт в анамнезе	3 (7,7%)	1 (20,0%)	НЗ
Стенокардия	3 (7,7%)	1 (20,0%)	НЗ
Постинфарктный кардио-	3 (7,7%)	1 (20,0%)	НЗ

склероз			
Фибрилляция предсердий	12 (30,8%)	3 (60,0%)	0,031
Застойная сердечная недостаточность	17 (43,6%)	5 (100,0%)	0,048
Артериальная гипертензия 3 ст.	11 (28,2%)	1 (20,0%)	НЗ
Патология периферических артерий	5 (12,8%)	2 (40,0%)	НЗ
Сахарный диабет	8 (20,5%)	2 (40,0%)	НЗ
Ожирение	9 (23,1%)	1 (20,0%)	НЗ
Курение	4 (10,5%)	1 (20,0%)	НЗ

Примечание. Данные представлены в виде n (%), среднее значение \pm стандартное отклонение, медиана {нижний квартиль; верхний квартиль}. БЦА — брахиоцефальные артерии; КБА — каротидный бассейн артерий; СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста; ТИА — транзиторная ишемическая атака; NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; НЗ — различия статистически незначимы.

Во время лечения в клинике скончался один пациент с ИГМ. Четыре из пяти летальных исходов развились после выписки пациентов из инсультного отделения: на 31, 43, 95 и 114-е сутки наблюдения. Все 5 смертей были связаны с сердечно-сосудистой патологией. Стеноз $\geq 30\%$ просвета магистральной артерии мозга, ответственный за развитие соответствующей клинической картины инсульта, диагностировали у 18 (40,9%) пациентов, из которых 4 скончались.

Увеличение суммы баллов по шкале NIHSS ≥ 7 как при поступлении в стационар, так и при выписке ассоциировано с увеличением риска летального исхода в течение 180 суток ($p = 0,006$ и $p < 0,001$ соответственно). Ряд клинических характеристик был связан с развитием неблагоприятного исхода ОНМК: тотальный инсульт в каротидном бассейне ($p = 0,007$), фибрилляция предсердий ($p = 0,031$), застойная сердечная недостаточность ($p = 0,048$).

Уровень СЭФР в 1-е сутки госпитализации достоверно превышал аналогичный параметр контрольной группы: 229 {152; 292} и 57,2 {45,9; 67,3} нг/л соответственно ($p = 0,001$). При этом уровень СЭФР в крови пациентов с летальным исходом, развившимся в течение

ние 180 суток после ИГМ, была ниже, чем у выживших: 143 {127; 152} и 242 {173; 241} нг/л соответственно ($p = 0,009$).

С использованием ROC-анализа определено пороговое значение уровня СЭФР в крови пациентов с ИГМ. Уровень СЭФР, равный 222 нг/л, рассчитан как среднее логарифмированного ряда значений биомаркера. Обнаружено, что уровень СЭФР в первые 24 ч инсульта меньший или равный 222 нг/л, достоверно повышает вероятность летального исхода в течение 180 суток постинсультного периода ($p = 0,014$). В ходе анализа выживаемости выявлено, что 180-суточная выживаемость составила 0,750 (95% ДИ {0,582; 0,966}) для пациентов с уровнем СЭФР ≤ 222 нг/л и 1,0 - для лиц с более высокой концентраций СЭФР в крови в первые сутки лечения. Различия выживаемостей в подгруппах с низким и высоким уровнями СЭФР при сроке наблюдения 180 суток статистически значимы (лог-ранг тест $p = 0,001$).

Аналогичные результаты получены в отношении вероятности летального исхода в течение 1 года наблюдения после инсульта. Низкий уровень СЭФР (≤ 222 нг/л), диагностированный у 20 пациентов с ИГМ, был ассоциирован с одногодичной выживаемостью 0,650 {95% ДИ: 0,471-0,897}, а уровень СЭФР, превышающий пороговое значение в 222 нг/л, ассоциирован с более высокой выживаемостью в течение аналогичного периода наблюдения: 0,958 {95% ДИ: 0,882-1,0}. Чувствительность при определении высокого риска смерти в течение года составила 0,875 (95% ДИ {0,467; 0,993}), специфичность — 0,639 (95% ДИ {0,462; 0,787}), предсказательная ценность определения высокого риска летального исхода — 0,350 (95% ДИ {0,163; 0,591}), предсказательная ценность определения низкого риска летального исхода — 0,958 (95% ДИ {0,769; 0,998}).

Анализ данных показал, что в течение 365 суток после ИГМ скончались 8 пациентов, причиной смерти во всех случаях явились болезни системы кровообращения. У 7 из 8 пациентов с летальным исходом уровень СЭФР в первые сутки госпитализации не превышал пороговый уровень биомаркера — 222 нг/л. Различия выживаемостей в подгруппах с различным уровнем СЭФР при сроке наблюдения 1 год статистически значимы (лог-ранг тест $p = 0,007$).

Уровень сосудистого эндотелиального фактора роста у выживших и умерших в течение 1 года пациентов с ИГМ ($n=44$) представлен на рисунке 5.5. Кривые выживаемости Каплана-Майера в течение года

наблюдения пациентов с ИГМ в зависимости от уровня СЭФР в крови (n=44) представлены на рисунке 5.6.

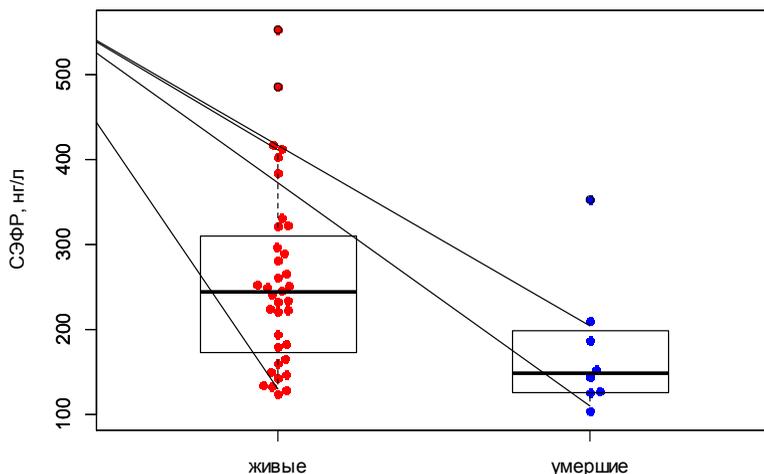


Рисунок 5.5 — Уровень сосудистого эндотелиального фактора роста у выживших и умерших пациентов с ИГМ (n=44), где ИГМ — инфаркт головного мозга, СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста

На пилотном этапе исследования нами показано, что содержание СЭФР выше у пациентов с начальным атеротромботическим стенозированием экстракраниальных артерий, не достигающим 30% просвета заинтересованной артерии [42], причем эта закономерность сохранялась как при включении, так и при выключении из анализа данных пациентов с ИГМ при фибрилляции предсердий.

В зарубежных исследованиях установлено, что высокий уровень СЭФР независимо от патогенетического подтипа ИГМ ассоциирован с микрокровоизлияниями в зону инфаркта [49], которые принято связывать с патологией мелких артерий различного происхождения [63].

Известно, что СЭФР стимулирует трансэндотелиальную миграцию лимфоидных клеток из кровеносных и лимфатических сосудов в ткани, индуцирует пролиферацию эндотелиоцитов и подавление их апоптоза, способствуя ремобилизации сосудов [40]. В нервной ткани СЭФР наряду с другими факторами роста вызывает рост новых микрососудов в ишемизированной зоне, регулирует взаимодействие внеклеточного матрикса, соединительной ткани, внутриклеточной воды и

интерстициальной жидкости, увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера.

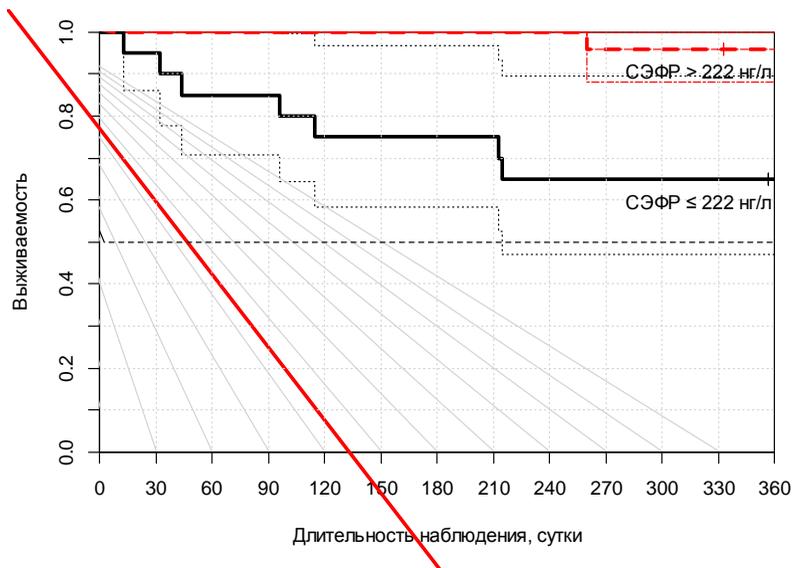


Рисунок 5.6 — Кривые выживаемости Каплана-Майера пациентов с ИГМ в зависимости от уровня СЭФР в крови ($n=44$)

Необходимо отметить, что новые капилляры, окружающие зону ИГМ, не всегда заполнены эритроцитами, хотя их образование увеличивает выживаемость при экспериментальном инфаркте мозга [64]. Неоангиогенез при ИГМ может иметь нейропротекторный эффект не только вследствие увеличения мозгового кровотока, но и в связи с увеличением миграции макрофагов в зону инфаркта для удаления некротических масс [38]. Высказывалось мнение о том, что выработка СЭФР в ответ на церебральную ишемию ослабляется с возрастом из-за снижения активности VEGF- рецепторов в мозге пожилых животных [65]. В выполненных нами исследованиях не обнаружена значимая взаимосвязь уровня СЭФР с возрастом обследованных ($p = 0,169$). В то же время повышенная пролиферативная активность эндотелия, сопровождающаяся избыточной экспрессией эндотелиального фактора роста, ассоциирована с высоким риском прогрессирования артериовенозных мальформаций головного мозга и вызываемых ими клинических осложнений [66].

Клинических исследований, посвященных оценке прогностической значимости теста определения СЭФР у пациентов с ИГМ, оказалось совсем немного. В статье S.C. Lee et al. [21] проанализирована взаимосвязь концентрации СЭФР и функционального исхода инсульта. Исследование выполнено на выборке из 89 пациентов с лакунарным ишемическим инсультом и 91 — с атеротромботическим. Показано, что увеличение продукции СЭФР в первые 24 ч ИГМ ассоциировано с клиническим улучшением по шкале NIHSS через 3 месяца.

Таким образом, согласно имеющимся у нас данным, до настоящего времени не проводились исследования роли сосудистого эндотелиального фактора роста как предиктора выживаемости пациентов, перенесших острый инфаркт мозга. В доступной литературе отсутствовали сведения о пороговом значении СЭФР, позволяющие стратифицировать пациентов с ИГМ в группу с неблагоприятным исходом постинсультного периода. В этом, как представляется, и состоит новизна проведенного исследования.

Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной роли определения содержания сосудистого эндотелиального фактора роста в совершенствовании среднесрочной стратификации риска летального исхода у пациентов с ИГМ. Это особенно актуально для пациентов с наличием клинических предикторов неблагоприятного исхода инсульта: застойной сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, тотального инсульта в бассейне сонных артерий, выраженности неврологического дефицита ≥ 7 баллов шкалы инсульта Национальных институтов здравоохранения.

5.7 Способ прогнозирования клинического исхода инфаркта мозга

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус

Проведенные исследования, посвященные изучению экспрессии СЭФР при ИГМ, позволили разработать способ прогнозирования клинического исхода инфаркта мозга.

Известен способ прогнозирования развития тяжелого неврологического дефицита у пациентов с острым инфарктом мозга путем проведения забора крови у пациента, ее стабилизации, разделения на плазму

и эритроциты с последующим определением уровня СЭФР и выявлением вероятности плохого восстановления нарушенных неврологических функций после инсульта [21].

Указанный способ является прототипом по отношению к заявляемому.

Общим признаком для предлагаемого способа и прототипа является то, что для выполнения исследования забор крови из кубитальной вены проводят в первые сутки госпитализации, кровь центрифугируют, плазму крови отделяют и замораживают до проведения иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией производителя реагентов (фирма «R&D Systems»). В обоих случаях анализируют уровень СЭФР в крови пациента с ИГМ и выраженность неврологического дефицита при выписке из стационара. Способ-прототип подразумевает использование для оценки выраженности неврологических симптомов инсульта шкалу NIHSS [36]. При высоком уровне СЭФР в крови пациентов с ИГМ делают вывод о вероятности хорошего восстановления нарушенных неврологических функций, что соответствует выраженному уменьшению баллов по шкале NIHSS по сравнению с первоначальной оценкой, сделанной в 1-е сутки госпитализации.

Указанный способ-прототип определения прогностической значимости уровня СЭФР в крови пациентов с ИГМ обладает следующими недостатками:

1. Повторную оценку выраженности неврологического дефицита проводят с помощью шкалы NIHSS через 3 месяца от начала инсульта, что не предполагает широкого использования способа в клинической практике, так как в неврологических (инсультных) отделениях Республики Беларусь средняя длительность пребывания пациента с ИГМ составляет 12-14 суток. Оценку неврологического дефицита как на момент госпитализации, так и на момент выписки выполняет врач-невролог, имеющий подготовку в области инсульта, который наблюдает конкретного пациента в остром периоде ИГМ во время пребывания в инсультном отделении клиники.

2. В способе-прототипе отсутствует возможность определения конкретного числового значения уровня СЭФР в 1-е сутки госпитализации, ассоциированного с вероятностью плохого (неблагоприятного) функционального исхода инсульта.

3. В способе-прототипе нет возможности определения прогностической значимости уровня СЭФР в отношении риска развития летального исхода в постинсультном периоде.

Задачей предлагаемого способа прогнозирования клинического исхода инфаркта мозга является повышение точности прогнозирования развития неблагоприятного клинического исхода в остром периоде ИГМ и летального исхода в постинсультном периоде.

Сущность способа заключается в том, что в способе прогнозирования клинического исхода инфаркта мозга, включающем госпитализацию пациента с инсультом в неврологическое (инсультное) отделение клиники, верификацию диагноза инфаркта головного мозга с помощью клинических данных, компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга, взятие венозной крови для определения уровня сосудистого эндотелиального фактора роста в первые сутки госпитализации в инсультное отделение с 8.00 ч до 8.30 ч утра, центрифугирование пробирок с кровью при 3000 оборотов в минуту в течение 15 мин для получения плазмы, образцы которой хранят при температуре -20°C , определение уровня СЭФР с помощью иммуоферментного анализа в соответствии с инструкцией производителя реагентов — фирмы «R&D Systems», отличием является то, что данные об уровне СЭФР в крови пациента сравнивают с пороговым значением уровня СЭФР, равным 222 нг/л, при этом, если уровень СЭФР в крови меньше или равен 222 нг/л, прогнозируют к моменту выписки из стационара (на 12 ± 2 сутки от начала заболевания) развитие умеренного или выраженного неврологического дефицита (от 7 до 42 баллов шкалы инсульта Национальных институтов здравоохранения — NIHSS), если уровень СЭФР в крови больше 222 нг/л, прогнозируют развитие легкого неврологического дефицита (от нуля до 6 баллов шкалы NIHSS); а также прогнозируют риск развития летального исхода в постинсультном периоде в течение 180 суток после ИГМ — при уровне СЭФР в крови меньше или равно 222 нг/л прогнозируют неблагоприятный — летальный исход, при уровне СЭФР в крови больше 222 нг/л прогнозируют благоприятный исход (вероятность летального исхода равна нулю).

Технический результат заявляемого способа прогнозирования клинического исхода инфаркта мозга состоит в том, что:

- повышается точность прогнозирования, так как способ предлагает использование конкретного числового порогового значения уровня СЭФР — 222 нг/л в плазме крови для стратификации пациентов с ИГМ в группы благоприятного и неблагоприятного клинического исхода заболевания как в остром периоде инсульта, так и в постинсультном периоде;
 - способ позволяет прогнозировать не только вероятность развития умеренного и выраженного неврологического дефицита на момент выписки из стационара, но и риск развития летального исхода в течение 180 суток после ИГМ.
- Способ поясняется клиническими примерами.

Пример 1. Пациент Г., 70 лет, 1-е неврологическое (инсультное) отделение БСМП г. Минска.

Клинический диагноз: Инфаркт мозга в вертебро-базиллярном бассейне артерий на фоне энцефалопатии сложного генеза 2 ст. (атеросклеротической, гипертензивной), острый период от 08.06.2011 г. Легкие когнитивные нарушения, левосторонний умеренно выраженный гемипарез. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты и коронарных артерий. Н2А. Артериальная гипертензия 2, риск 4. Хронический бронхит. Эмфизема легких. Дыхательная недостаточность 1 ст.

Жалобы при поступлении: на головную боль, нарушение зрения, слабость в левых конечностях. Заболел остро 08.06.2011 г. в 18 ч 00 минут, когда развились описанные выше жалобы. Госпитализирован в неврологическое (инсультное) отделение БСМП 09.06.2011 г. в 02 ч 05 минут.

Неврологический статус пациента на момент поступления: в сознании, оглушен, частично дезориентирован в месте, времени. Память, критика снижены. Со стороны черепных нервов: зрачки D = S, фотореакция сохранена, девиация взора вправо. Частичная правосторонняя гемианопсия. Парез 7, 12 пар черепных нервов слева. Речь смазанная. Рефлексы орального автоматизма положительны. Сила в левых конечностях снижена до 3 баллов. Мышечный тонус в левых конечностях повышен по пирамидному типу. Сухожильно-периостальные рефлексы живые S > D. Симптом Бабинского слева положителен. Пальценосовую и коленно-пяточную пробу правыми конечностями выполняет

удовлетворительно. Походка затруднена из-за гемипареза. Оценка по шкале NIHSS составляет 14 баллов.

При компьютерной томографии 09.06.2011 г. в затылочной области левого полушария головного мозга выявлен острый инфаркт мозга.

Лечение пациента включало антитромбоцитарные (аспикард), антигипертензивные (эналаприл, гидрохлортиазид, бисопролол), нейропротекторные, симптоматические препараты.

Взятие крови для определения уровня СЭФР по заявляемому способу проводят 09.06.2011 г. в 8 ч 00 минут. Полученные данные об уровне СЭФР анализируют, сопоставляя с пороговым уровнем СЭФР, равным 222 нг/л.

Уровень СЭФР у обследованного пациента с ИГМ составляет 144 нг/л, что ниже порогового значения. Поэтому у пациента прогнозируем развитие умеренного или выраженного неврологического дефицита на момент выписки из стационара (7-42 балла шкалы NIHSS).

Неврологический статус пациента на момент выписки 23.06.2011 г.: в сознании, контактен, ориентирован. Память, критика несколько снижены. Со стороны черепных нервов: зрачки D = S, фотореакция сохранена, движения глазных яблок в полном объеме. Частичная правосторонняя гемипарезия. Парез 7, 12 пар черепных нервов слева. Речь смазанная. Рефлексы орального автоматизма положительны. Сила в левых конечностях снижена до 4 баллов. Мышечный тонус в левых конечностях повышен по пирамидному типу. Сухожильно-периостальные рефлексы живые S > D. Симптом Бабинского слева положителен. Пальценосовую и коленно-пяточную пробу правыми конечностями выполняет удовлетворительно. Ходит, обслуживает себя. Оценка по шкале NIHSS на момент выписки — 7 баллов, что соответствует умеренному неврологическому дефициту.

С учетом уровня СЭФР ниже порогового значения, у пациента Г. прогнозируем высокую вероятность летального исхода в течение 180 суток после инсульта. Пациент скончался дома 30.09.2011 г. (т.е. через 114 суток от развития ИГМ), причина смерти — последствия инсульта (I69.3A).

Таким образом, у пациента Г. низкий уровень СЭФР в крови (144 нг/л) в первые сутки госпитализации ассоциирован с развитием умеренного неврологического дефицита на момент выписки из стационара

(7 баллов шкалы NIHSS) и летальным исходом, наступившим в течение 180 суток постинсультного периода.

Пример 2. Пациент З., 66 лет, 1-е неврологическое (инсультное) отделение БСМП г. Минска.

Клинический диагноз: Инфаркт мозга в левом каротидном бассейне артерий на фоне энцефалопатии сложного генеза 2 ст. (атеросклеротической, гипертензивной), острый период от 06.09.2011 г. Преходящий правосторонний гемипарез и речевые нарушения. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты и коронарных артерий. N1. Артериальная гипертензия 2, риск 4. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей. Ампутиционная культя левой ноги (2003 г.).

Жалобы при поступлении: головокружение, нарушение речи, перекос лица, слабость в правых конечностях.

Заболел остро 06.09.2011 г. в 9 ч 10 минут, когда остро развились вышеописанные жалобы. Госпитализирован в 1 неврологическое (инсультное) отделение БСМП 06.09.2011 г. в 15 ч 19 минут.

Неврологический статус пациента на момент поступления: в сознании, контактен, память и критика снижены. Со стороны черепных нервов: зрачки D = S, фотореакция сохранена, движения глазных яблок в полном объеме. Центральный парез 7, 12 пар черепных нервов справа. Рефлексы орального автоматизма положительны. Легкий правосторонний гемипарез. Мышечный тонус существенно не изменен. Сухожильно-периостальные рефлексы живые, с рук D > S. Рефлекс Бабинского справа положителен. Пальценосовую пробу левой рукой выполняет удовлетворительно. Чувствительных нарушений нет. Менингеальных симптомов нет. Самостоятельно не сидит, не ходит. Оценка по шкале NIHSS составляет 5 баллов.

При компьютерной томографии 06.09.2011 выявлен атеросклероз сосудов головного мозга с диффузно-атрофическими и гидроцефальными изменениями (что не исключает диагноза «инфаркт головного мозга»).

Лечение пациента З. включало использование антитромбоцитарных (кардиомагнил), антигипертензивных (эналаприл, индапамид), нейропротекторных, симптоматических препаратов.

Взятие крови для определения уровня СЭФР по заявляемому способу проводят 07.09.2011 г. в 8 ч 10 минут. Полученные данные об

уровне СЭФР анализируют, сопоставляя с пороговым значением СЭФР, равным 222 нг/л. Уровень СЭФР у обследованного пациента с ИГМ составляет 353 нг/л, что выше порогового значения. Поэтому у пациента прогнозируем развитие легкого неврологического дефицита на момент выписки из стационара (от нуля до 6 баллов шкалы NIHSS).

Неврологический статус пациента на момент выписки 18.09.2011 г.: в сознании, контактен, память и критика несколько снижены. Со стороны черепных нервов: зрачки D = S, фотореакция сохранена, движения глазных яблок в полном объеме. Оскал симметричен. Язык — по средней линии. Рефлексы орального автоматизма положительны. Парезов конечностей явных нет. Мышечный тонус существенно не изменен. Сухожильно-периостальные рефлексы живые, с рук D ≥ S. Патологических стопных знаков явных нет. Координаторные пробы правыми конечностями выполняет удовлетворительно. Чувствительных нарушений нет. Менингеальных симптомов нет. Самостоятельно сидит в постели, обслуживает себя частично. Оценка по шкале NIHSS на момент выписки — 3 балла, что соответствует легкому неврологическому дефициту.

С учетом уровня СЭФР выше порогового значения, у пациента 3. прогнозируем низкий риск летального исхода в течение 180 суток после инсульта. В течение указанного периода наблюдения летальный исход не развился.

Таким образом, у пациента 3. высокий уровень СЭФР в крови (353 нг/л) в первые сутки госпитализации ассоциирован с развитием легкого неврологического дефицита на момент выписки из стационара (3 балла шкалы NIHSS) и отсутствием летального исхода в течение 180 суток после инсульта. Технический результат предложенного способа прогнозирования клинического исхода инфаркта мозга состоит в том, что:

- повышается точность прогнозирования (так как способ предлагает использование конкретного числового порогового значения уровня СЭФР — 222 нг/л в плазме крови для стратификации пациентов с ИГМ в группы благоприятного и неблагоприятного клинического исхода заболевания как в остром периоде инсульта, так и в постинсультном периоде);
- способ позволяет прогнозировать не только вероятность развития умеренного и выраженного неврологического дефицита на момент

выписки из стационара, но и риск летального исхода в течение 180 суток после ИГМ.

Таким образом, предложенный способ позволяет оценить прогноз у пациентов с ишемическим ОНМК с использованием значения уровня сосудистого эндотелиального фактора роста крови пациентов в первые сутки госпитализации. Способ может быть использован врачами-неврологами учреждений здравоохранения, оказывающих лечебно-диагностическую помощь пациентам с острым инсультом, для стратификации риска в отношении неблагоприятного функционального восстановления в остром периоде ИГМ, а также летального исхода в постинсультном периоде.

Литература

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 288 с.
2. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова // М.: Медицина, 2001. — 328 с.
3. Risau, W. Angiogenic growth factors / W. Risau // Prog. Growth Factor Res. — 1990. — Vol.2, №1. — P.71-79.
4. Сергеевичев, Д.С. Морфологический и молекулярный анализ ангиогенеза при моделировании ишемии и реваскуляризации миокарда: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.25 / Д.С. Сергеевичев; Науч.-исслед. ин-т регион. патологии и патоморфологии СО РАМН. — Новосибирск, 2009. — 22 с.
5. Endothelial cell apoptosis: biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis / J.C. Choy [et al.] // J. Mol. Cell Cardiol. — 2001. — Vol.33. — P. 1673–1690.
6. Matsumoto, T. VEGF receptor signal transduction / T. Matsumoto, L. Claesson-Welsh // Sci. STKE. — 2001. — Vol.112. — P. 21.
7. Voelkel, R.W. V. N.F. Vascular endothelial growth factor in the lung / N.F. Voelkel, R.W. Vandivier, R.M. Tuder // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. — 2006. — Vol.290, №2. — P. 209-221.
8. Vascular endothelial growth factor: a new member of the platelet-derived growth factor gene family / E. Tischer [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1989. — Vol.165, №3. — P.1198-1206.
9. Ferrara, N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor / N. Ferrara // J. Mol. Med. — 1999. — Vol.77. — P. 527-543.
10. Vascular endothelial growth factor signaling is required for the behavioral actions of antidepressant treatment: pharmacological and cellular characterization / J. Greene [et al.] // Neuropsychopharmacology. — 2009. — Vol.34. — P. 2459-2468.

11. Niaspan increases angiogenesis and improves functional recovery after stroke / C. Jieli [et al.] // *Annals of Neurology*. — 2007. — Vol. 62, №1. — P. 49-58.
12. Coadministration of angiopoietin-1 and vascular endothelial growth factor enhances collateral vascularization / J.K. Chae [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 12. — P. 2573-2578.
13. Systemic adverse drug reactions secondary to anti-VEGF intravitreal injection in patients with neovascular age-related macular degeneration / F. Semeraro [et al.] // *Curr Vasc Pharmacol.* — 2011. Vol. 9 (5). — P. 629-646.
14. Stroke and Anti-VEGF Therapy / U. Takashi [et al.] // *Ophthalmology*. — 2011. — Vol. 118, № 10. — P. 2093-2093.
15. Значение молекулярных маркеров в диагностике сосудистой патологии / Н.Б. Захарова [и др.] // *Клин. лаб. диагностика*. — 2011. — №9. — С. 9-10.
16. Beck H., Plate K.H. Angiogenesis after cerebral ischemia// *Acta. Neuropathol.* — 2009.- Vol.117, №5.- P.481-496.Ciulla, T.A. Antivascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration / T.A. Ciulla, P.J. Rosenfeld // *Curr Opin Ophthalmol.* — 2009. — Vol. 20 (3). — P. 158-165.
17. VEGF and expression time kinetics in rat brain infarct / K. Zsombor [et al.] // *Stroke*. —1996. — Vol.27. — P.1865-1873.
18. Ji-Ping, Y. VEGF promotes angiogenesis and functional recovery in stroke rats / Y. Ji-Ping, L. Huai-Jun, L. Xin-Feng // *J. of investigative surgery*. — 2010. — Vol. 23, № 3. — P. 149-155.
19. Chopp M., Zhang Z.G., Jiang Q. Neurogenesis, angiogenesis, and MRI indices of functional recovery from stroke// *Stroke*. — 2007.- Nanoparticle-mediated delivery of shRNA.VEGF-a plasmids regresses corneal neovascularization / Y. Qazi [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 2012. — Vol. 53 (6). — P. 2837-2844.
20. О состоянии эндотелия при остром инфаркте миокарда до и после приема тромбовазима / Е.И. Бувич [и др.] // *Тромбоз, гемостаз и реология*. — 2009. — №3. —С.23-26.
21. Serum VEGF levels in acute ischaemic strokes are correlated with long-term prognosis / S.C. Lee [et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2010. — Vol. 17, №1. — P. 45-51.
22. Serial measurement of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1 in serum of patients with acute ischemic stroke / M. Slevin [et al.] // *Stroke*. — 2000. — Vol.31, №8. — P.1863-1870.
23. Thrombocytes are the major source for soluble vascular endothelial growth factor in peripheral blood / E. Gunsilius [et al.] // *Oncology*. — 2000. — Vol.58, №2. — 169-174.
24. Dougherty, J.H. Platelet activation in acute cerebral ischaemia. Serial measurements of platelet function in cerebrovascular disease / J.H. Dougherty, D.E. Levy, B.B. Weksler // *Lancet*. — 1977. — Vol.1. — P.821-824.
25. Vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, in human brain tissue after ischaemic stroke / R. Issa [et al.] // *Lab. Invest.* — 1999. — Vol.79. — P.417-425.

26. Activated human neutrophils express vascular endothelial growth factor (VEGF) / N.J. Webb [et al.] // *Cytokine*. — 1998. — Vol.10. — P. 254-257.
27. Cell type specific upregulation of vascular endothelial growth factor in an MCA-occlusion model of cerebral infarct / K. H. Plate [et al.] // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1999. — Vol. 58, №6. — P. 654-666.
28. Temporal profile of angiogenesis and expression of related genes in the brain after ischemia / T. Hayashi [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2003. — Vol. 23. — P. 166-180.
29. VEGF protects brain against focal ischemia without increasing blood–brain permeability when administered intracerebroventricularly / D. Kaya [et al.] // *J. of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. — 2005. — Vol. 25. — P. 1111-1118.
30. Vascular protection by angiotensin receptor antagonism involves differential VEGF expression in both hemispheres after experimental stroke / W. Guan [et al.] // *PLoS One*. — 2011. — Vol. 6, №9. — P. 2455.
31. Щава, С.П. Факторы роста сосудов и неоангиогенез при гипоксии и ишемии / С.П. Щава // *Дальневосточный медицинский журнал*. — 2007. — № 1. — С 127-131.
32. Normobaric hypoxia induces tolerance to focal permanent cerebral ischemia in association with an increased expression of hypoxia-inducible factor-1 and its target genes, erythropoietin and VEGF, in the adult mouse brain / M. Bernaudin [et al.] // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* — 2002. — Vol. 22, № 4. — P. 393–403.
33. VEGF is a chemoattractant for FGF-2-stimulated neural progenitors / H. Zhang [et al.] // *J. Cell. Biol.* — 2003. — Vol. 163, № 6. — P. 1375-1384.
34. VEGF receptor scaling — in control of vascular function / A.K. Olsson [et al.] // *Nature reviews. Molecular cell biology*. — 2006. — Vol. 7. — P. 359-371.
35. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: Surgical Results in 1415 Patients / *Stroke*. — 1999. — Vol. 30. — P. 1751-1758.
36. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии / А.Н. Белова // М.: Изд-во «Самарский дом печати», 2004. — С. 432.
37. Гончар, И.А. Современные системы оценки степени тяжести больных с инфарктом мозга / И.А. Гончар // *Медицинский журнал*. — 2005. — № 3. — С. 124-126.
38. Stromal-Derived Factor-1 α Correlates With Circulating Endothelial Progenitor Cells and With Acute Lesion Volume in Stroke Patients / T. Bogoslovsky [et al.] // *Stroke*. — 2011. — Vol. 42. — P. 618-625.
39. Коненков, В.И. Лимфология / В.И. Коненков, Ю.И. Бородин, М.С. Любарский // Новосибирск: «Манускрипт». — 2012. — 1179 с.
40. Newly identified biologically active and proteolysis-resistant VEGF-A isoform VEGF111 is induced by genotoxic agents / P. Mineur [et al.] // *J Cell Biol.* — 2007. — Vol.1179, № 6. — P. 1261-1273.
41. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза / В.П. Чехонин [и др.] // *Вестник РАМН*. — 2012. — №2. — С. 23-33.
42. Гончар, И.А. Сосудистый эндотелиальный фактор роста у пациентов с некардиоэмболическим инфарктом мозга при начальном атеросклеротиче-

ском поражении церебральных артерий / И.А. Гончар, Ю.И. Степанова // Военная медицина. — 2011. — Т. 4, № 21. — С. 36-39.

43. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction / J. Bamford [et al.] // *Lancet*. — 1991. — Vol. 337. — P. 1521-1526.

44. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial / H.P. Adams Jr. [et al.] // *TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. — *Stroke*. — 1993. — Vol. 24. — P. 35-41.

45. Vascular Endothelial Growth Factor, Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1, and the Severity of Coronary Artery Disease / S.Y. Kim [et al.] // *Angiology*. — 2011. — Vol.62. — P. 176-183.

46. Vascular endothelial growth factor (VEGF) plasma concentrations in coronary artery disease / H.F. Alber [et al.] // *Heart*. — 2005. — Vol. 91. — P. 365-366.

47. Endothelial progenitor cell levels in obese men with the metabolic syndrome and the effect of simvastatin monotherapy vs. simvastatin/ezetimibe combination therapy / P. E. Westerweel [et al.] // *Eur Heart J*. — 2008. — Vol.29, № 22. — P. 2808-2817.

48. Atorvastatin Increases Plasma Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Decreases Vascular Endothelial Growth Factor and Placental Growth Factor in Association With Improvement of Ventricular Function in Acute Myocardial Infarction / Y. Kodama [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. — 2006. — Vol.48, № 1. — P. 43 — 50.

49. Value of measuring serum vascular endothelial growth factor levels in diagnosing acute ischemic stroke / P. Dassan [et al.] // *Int J Stroke*. — 2011. — doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00677.x. Data of access: 05.07.2012.

50. Vascular endothelial growth factor receptor 3 directly regulates murine neurogenesis / C.F. Calvo [et al.] // *Genes & Dev*. — 2011. — Vol. 25. — P. 831-844.

51. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor receptor-3 in the subventricular zone of stroke-lesioned rats / Y.J. Shin [et al.] // *Neurosci Lett*. — 2010. — Vol.469, №2. — P. 194-198.

52. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and C-reactive protein for risk-stratification of patients with TIA / B.L. Cucchiara [et al.] // *Stroke*. — 2009. — Vol.40, № 7. — P. 2332-2336.

53. VEGF expression in human brain tissue after acute ischemic stroke / O. Mărgăritescu, D. Pirici, C. Mărgăritescu // *Rom J Morphol Embryol*. — 2011. — Vol. 52, № 4. — P. 1283-1292.

54. Direct stimulation of adult neural stem cells in vitro and neurogenesis in vivo by vascular endothelial growth factor / A. Schänzer [et al.] // *Brain Pathol*. — 2004. — Vol. 14, №3. — P. 237-248.

55. Contralateral Internal Carotid Artery Occlusion Impairs Early But Not 30-Day Stroke Rate Following Carotid Endarterectomy / E. Bagaev [et al.] // *Angiology*. — 2010. — Vol.61. — P. 705-710.

56. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct compar-

- ison in the North Dublin population stroke study / M. Marnane [et al.] // *Stroke*. — 2010. — Vol.41, №8. — P. 1579-1586.
57. Warlow, C.P. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project, 1981-86 / C.P. Warlow // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. — 2012. — Vol.83. — P. 579.
58. З.А. Суслина [и др.] *Практическая Кардионеврология* // М.: ИМА-ПРЕСС, 2010. — 304 с.
59. Astrocytic high-mobility group box 1 promotes endothelial progenitor cell-mediated neurovascular remodeling during stroke recovery / K. Hayakawa [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. — 2012. — Vol.109, №19. — P. 7505-7510.
60. Cellular Mechanisms of Neurovascular Damage and Repair After Stroke / K. Arai [et al.] // *J Child Neurol*. — 2011. — Vol.26, №9. — P. 1193-1198.
61. Borlongan, C.V. Cell Therapy for Stroke. Remaining Issues to Address Before Embarking on Clinical Trials / C.V. Borlongan // *Stroke*. — 2009. — Vol.40. — P. 146-148.
62. К вопросу клинико-неврологической характеристики инсультов / Л.М. Тибекина [и др.] // *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11*. 2009. — Вып. 3. — С. 174-179.
63. Rapid appearance of new cerebral microbleeds after acute ischemic stroke / S.B. Jeon [et al.] // *Neurology*. — 2009. — Vol. 73. — P. 1638-1644.
64. Role of angiogenesis in patients with cerebral ischemic stroke / J. Krupinski [et al.] // *Stroke*. — 1994. — Vol. 25. — P. 1794-1798.
65. Attenuation of Brain Response to Vascular Endothelial Growth Factor-Mediated Angiogenesis and Neurogenesis in Aged Mice / P. Gao [et al.] // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40. — P. 3596-3600.
66. Урыков, А.Д. Экспрессия факторов роста в эндотелиоцитах артериовенозных мальформаций и артериальных аневризм как маркерный признак их дифференциальной диагностики / А.Д. Урыков, А.А. Аргифексова, В.Д. Трошин // *СТМ*. — 2011. — Вып. 1. — С. 51-54.

ГЛАВА 6. ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ-АЛЬФА

6.1. Фактор некроза опухоли-альфа — маркер воспалительного ответа при инфаркте мозга

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова

В подразделе представлена информация о факторе некроза опухоли-альфа (ФНО- α , TNF- α), который принадлежит к группе провоспалительных цитокинов, продуцируемых макрофагами, эндотелиоцитами, гранулоцитами, астроцитами, нейронами и олигодендроцитами мозга в ответ на острую церебральную ишемию. Повышенную продукцию ФНО- α в остром периоде инсульта можно сравнить с двуликим Янусом, имеющим как светлую, так и темную стороны. Преобладание проявлений защитной или повреждающей функции ФНО- α в ишемизированном мозге зависит от размеров инфарктного очага и времени, прошедшего от начала развития острой цереброваскулярной катастрофы. Многочисленные экспериментальные исследования, посвящённые проблеме цитокинов, вносят весомый вклад в раскрытие патогенеза острого ишемического инсульта, в то же время практическое использование теста определения ФНО- α для оценки риска развития неблагоприятного функционального исхода инсульта пока не получило широкого применения в клинической практике. Понимание молекулярных механизмов экспрессии ФНО- α в острейшем периоде инфаркта мозга позволит разработать в недалеком будущем новые терапевтические стратегии для предотвращения отсроченной гибели клеток мозга и улучшения функционального исхода у пациентов с инсультом.

Ключевые слова: фактор некроза опухоли-альфа, инфаркт головного мозга, ишемический инсульт.

Tumor necrosis factor-alpha — a marker of the inflammatory response at cerebral infarct

I.A. Gontschar, J.I. Stepanova

It has been presented information about tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) which belonged to a group of pro-inflammatory cytokines produced by macrophages, endothelial cells, granulocytes, astrocytes, neurons and oligodendrocytes of the brain in response to acute cerebral ischemia. Increased production of TNF- α in acute

stroke can be compared with two-faced Janus, having both light and dark sides. The prevalence of protective or destructive role of TNF- α in the ischemic brain depends on the volume of infarct focus and time after acute cerebrovascular accident. Multiple experimental investigations devoted to the cytokines problem contribute significantly to the disclosure of the ischemic stroke pathogenesis. At the same time, the practical using of TNF- α determination for estimation of an unfavorable functional outcome risk at stroke has not been used widely in clinical practice. Understanding of the molecular mechanisms of TNF- α expression in the acute period of CI in the future allows to develop the new therapeutic strategies for the prevention of delayed brain cells death and improving of the functional outcome in patients with stroke.

Key words: tumor necrosis factor-alpha, brain infarct, ischemic stroke.

Нейроны коры головного мозга обладают высокой уязвимостью к губительному действию гипоксии [1]. Внезапное прекращение или падение ниже критического уровня мозгового кровотока при инфаркте головного мозга вызывает быструю (в течение нескольких минут) активацию клеток нейроглии, которые представляют собой иммунокомпетентные клетки, способные продуцировать воспалительные цитокины [109, 3].

Острейший период ИГМ характеризуется повреждением нервной ткани агентами воспалительного каскада и оксидативного стресса [4]. В результате церебральной ишемии образуются активные формы кислорода, стимулирующие образование провоспалительных хемокинов, цитокинов, молекул межклеточной адгезии и проникновение активированных лейкоцитов к очагу инсульта [5]. Цитокины усиливают оксидативный стресс, индуцируют выход матричных протеиназ из клеточных структур, провоцируя разрушение гематоэнцефалического барьера, отек головного мозга и гибель нейронов [6].

Пролиферация микроглии и продукция медиаторов воспаления достигают пика на 2-3 сутки инсульта, продолжаясь в течение многих суток и даже недель после острой цереброваскулярной катастрофы [7]. Кроме того, показано, что в первые минуты инсульта ишемизированные нейроны в зоне ядра инфаркта и пенумбры (ишемической полутени) индуцируют продукцию активированными астроцитами и нейроглией провоспалительных медиаторов, цитокинов и активных форм кислорода [8]. Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α , TNF- α) принадлежит к группе провоспалительных цитокинов. Наряду с семейством интерлейкинов (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-6) ФНО продуцируется

макрофагами (тканевыми моноцитами и микроглиальными клетками), эндотелиоцитами, гранулоцитами, астроцитами, нейронами и олигодендроцитами мозга в ответ на острую церебральную ишемию [109, 9].

В экспериментальных исследованиях показано, что высокие уровни провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , а также γ -интерферона и матричной металлопротеиназы-9 обладают нейротоксическим действием, усугубляющим ишемическое повреждение нервной ткани [7, 10, 11]. Гиперпродукция медиаторов воспаления активированными астроцитами сама по себе может вызвать апоптоз нервных клеток, увеличение токсичных форм оксида азота и торможение нейрогенеза [8, 12, 13, 14]. В то же время опубликованы данные, свидетельствующие о нейропротекторном действии ФНО и ИЛ-1 β в остром периоде ИГМ, направленном на защиту головного мозга от ишемического и эксайтотоксического повреждения [1, 15, 16]. Повышенная экспрессия ФНО в ответ на воспалительную реакцию, сопровождающую острую фокальную ишемию мозга, приводит к миграции и адгезии лейкоцитов в зоне повреждения [109, 17]. ФНО участвует в формировании инфарктного очага, регулируя процессы некроза и апоптоза нейронов [1]. Прокоагулянтное действие ФНО и других провоспалительных цитокинов на эндотелиальную выстилку кровеносных сосудов приводит к повышению продукции молекул адгезии лейкоцитов, тканевого фактора, высвобождению фактора Виллебранда, эндотелина, тромбоцитарного активирующего фактора, подавлению продукции тканевого активатора плазминогена тромбомодулина, протеинов С и S [18, 19].

Результаты, полученные в ходе выполнения экспериментальных исследований, подтверждают роль воспалительного процесса в развитии и формировании клинических проявлений острого инфаркта мозга [20, 21]. Под действием острой церебральной ишемии увеличивается продукция ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО — ключевых регуляторов воспаления в месте инфекции или повреждения тканей [22, 23]. При моделировании ишемического инсульта у животных выяснилось, что источником повышенной продукции ФНО являются ишемизированные нейроны, микроглия и макрофаги [24, 25]. Следует отметить, что различные анатомические зоны головного мозга отличаются по своей способности индуцировать ФНО: оказалось, что самыми высокими темпами

продукция этого медиатора отличаются структуры полосатого тела [4]. Повышенная концентрация ФНО в крови ассоциируется с нейродегенеративными состояниями и увеличением возраста обследованных [11, 26].

Одно из первых исследований, посвященных экспрессии ФНО при ишемическом инсульте, выполнено в 2001 г. польскими авторами [17, 23], которые на основании определения концентрации ФНО в крови и цереброспинальной жидкости у 23 пациентов с ИГМ установили, что возрастание уровня ФНО в первые 24 ч заболевания положительно коррелирует с объемом инфарктного очага при компьютерной томографии. Аналогичные результаты получены и другими исследователями [22]. А. Tuttolomondo et al. выявили зависимость уровней ФНО и ИЛ-6 плазмы крови от тяжести течения ИГМ и от этиологических подтипов острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [3]. Вместе с тем рядом исследователей не установлено достоверных различий экспрессии ФНО в первые 24 ч после возникновения инсульта по сравнению с уровнем его у здоровых лиц [27, 28].

В последние годы показано, что одним из основных патогенетических механизмов развития острой фокальной ишемии мозга является выраженный дисбаланс во взаимодействии нервной и иммунной систем [109, 00]. При этом острый период ИГМ характеризуется стимуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, увеличением экспрессии катехоламинов и кортикостероидов, тормозящих повышенную эндотоксин-зависимую продукцию цитокинов [28]. Активация противовоспалительных регуляторных механизмов, включая увеличенную продукцию ингибиторных цитокинов, таких как антагонист рецептора ИЛ-1 (IL-1ra), может быть причиной повышенной уязвимости по отношению к инфекциям у пациентов, перенесших инсульт [30, 31]. Опубликованные результаты исследования демонстрируют влияние эндогенной иммуносупрессии на функциональный исход инсульта [27, 32]. Показано участие иммуносупрессивных механизмов в регуляции аутоагрессивного нейроиммунного воздействия, вызванного острым ишемическим повреждением мозга [33].

Появляется все больше доказательств участия цитокинов в процессах воспаления, предшествующих острым и хроническим ишемическим нарушениям мозгового кровообращения [9, 20, 34, 35]. Систем-

ные воспалительные реакции вносят весомый вклад в развитие повторных цереброваскулярных событий и увеличение постинсультной летальности [36]. И если в остром периоде инфаркта мозга металлопротеиназы несут ответственность за геморрагическую трансформацию очага ИГМ, то молекулы клеточной адгезии, ИЛ-6 и ФНО участвуют в процессах формирования ишемического инфаркта и прогрессирования неврологической симптоматики в остром периоде ИГМ [37].

Молекулярные маркеры воспаления связаны с повышением риска возникновения первичного ишемического ОНМК, а у пациентов с острым ИГМ могут быть предикторами неблагоприятного клинического течения и функционального исхода инсульта [22, 28]. Известно, что в реализации нейровоспалительного ответа на острую ишемию мозга участвуют более 400 генов, ответственных за экспрессию цитокинов, хемокинов, белков острой фазы и других медиаторов воспаления [4, 38]. Провоспалительные (ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) и противовоспалительные (ИЛ-10, ИЛ-1 α , трансформирующий фактор роста-1 β) цитокины, хемотоксические цитокины (хемокины) играют ключевую роль в процессах воспаления, сопровождающих острый период церебральной ишемии [11, 28]. Продемонстрирована роль воспалительных цитокинов в развитии церебральных микрокровоизлияний, осложняющих развитие патологии мелких внутримозговых артерий [39]. Экспериментально доказано, что под действием провоспалительных цитокинов увеличивается образование оксида азота и свободных радикалов, усиливающих повреждение нейронов в ишемизированной зоне мозга [40, 41].

В настоящее время получены косвенные доказательства того, что некоторые специфические воспалительные реакции могут быть потенциально полезными при ИГМ, так как они оказывают нейропротекторный и нейрорегенераторный эффект на клетки мозга [32, 42, 43]. Как известно, локальное воспаление способствует очищению раны от патогенных микроорганизмов, восстановлению поврежденных кровеносных сосудов, регенерации тканей [44]. Так как активация нейроглии вызывает опосредованное повреждение целостности гематоэнцефалического барьера, можно полагать, что торможение функции глиальных клеток может защитить мозг после ишемического инсульта, сохранив целостность гематоэнцефалического барьера как в естественных условиях, так и *in vitro* [45, 46, 47]. С другой стороны, акти-

вированная микроглия продуцирует фактор роста фибробластов и другие нейротрофические факторы, принимающие участие в восстановлении поврежденного мозга после черепно-мозговой травмы [48, 49]. Кроме того, известно, что микроглия регулирует процессы фагоцитоза в нервной ткани, способствует устранению избыточного уровня глутамата в межклеточном пространстве и обеспечивает антиоксидантную защиту мозга [8]. Все это объясняет нейропротекторную функцию ФНО, направленную на сохранение поврежденной нервной ткани, повышение выживаемости и восстановление нейронов после ишемического повреждения. K.L. Lambertsen et al. продемонстрировал в опыте на мышцах нейропротекторное действие ФНО, вырабатываемого микроглией и лейкоцитами, инфильтрировавшими ишемизированную нервную ткань. Низкий уровень ФНО ассоциирован со снижением численности нейроглиальных клеток, что позволило исследователям сделать вывод о ключевой роли микроглии и продуцируемых ею воспалительных цитокинов в сохранении и выживании пострадавших нейронов при инфаркте мозга [24]. В исследовании R. Leira et al. [50] проанализирована взаимосвязь гипертермии и уровней ряда маркеров воспаления, таких как ФНО, ИЛ-6, молекулы межклеточной адгезии и молекулы сосудисто-клеточной адгезии, с величиной размеров инфаркта мозга (на компьютерной томограмме) и клиническим исходом ИГМ. Обследование 229 пациентов с ИГМ показало наличие положительных корреляций между объемом инфарктного очага и содержанием ИЛ-6 и ФНО в крови пациентов при поступлении. Кроме того, высокая концентрация ФНО в плазме крови ассоциирована с неблагоприятным клиническим исходом инсульта, определенным как ≤ 7 баллов по Канадской шкале инсульта через 3 месяца после его возникновения.

В то же время наряду с нейротоксическим влиянием ФНО обладает и доказанным нейропротекторным действием при инфаркте мозга в эксперименте на животных [9]. Так, установлено, что защитное действие ишемического прекондиционирования реализуется через увеличение экспрессии ФНО, ядерного фактора «каппа би» (NF κ B) и циклооксигеназы-2 [42]. Исследования *in vitro* показали, что введение ФНО вместе с белками теплового шока снижает индуцированную гипоксией экспрессию про-апоптотических протеинов [51].

Нейропротекторный эффект ФНО продемонстрирован на модели ишемического прекондиционирования при экспериментальной окклю-

зии средней мозговой артерии мышцей [52]. Полагают, что при ишемическом повреждении головного мозга активируется ядерный фактор «каппа-би» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB) — универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [53, 54, 55]. NF-κB представляет собой протеиновый комплекс, регулирующий транскрипцию ДНК клеток, без которого невозможна реакция организма на разнообразные стимулы, такие как стресс, бактериальные и вирусные антигены, ультрафиолетовое облучение, воздействие свободных радикалов и окисленных липопротеинов низкой плотности [56, 57]. Показано, что NF-κB участвует в процессах синаптической пластичности, индуцирует выработку провоспалительных цитокинов [58, 59], обеспечивая тем самым участие ФНО в регуляции программируемой гибели клеток мозга и в выживаемости пациентов после ИГМ.

Наиболее полно в настоящее время изучены вопросы о роли системного воспаления в развитии первичного инсульта и оценки риска повторных сосудистых эпизодов после возникновения ИГМ [37]. Развитие вызванных атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний характеризуется активацией системных воспалительных процессов, ведущую роль в которых играют провоспалительные цитокины [60, 61]. В опубликованных работах ФНО и ИЛ-6, ИЛ-18 признаны факторами риска кардиоваскулярной патологии [17, 36].

В то же время результаты некоторых эпидемиологических исследований, проведенных на больших популяциях пациентов, не продемонстрировали явной прогностической значимости ФНО и провоспалительных цитокинов в отношении риска развития первичного инфаркта мозга [18]. В недавно опубликованных работах лидирующая роль цитокинов в развитии острой цереброваскулярной катастрофы подвергается сомнению [19, 62, 63]. Так, в проспективном исследовании применения правастатина у пожилых пациентов (179 человек с ИГМ и 532 чел. из группы контроля; срок наблюдения 3,2 года) показано, что адипонектин, ФНО и ИЛ-18 не вносят существенного вклада в увеличение риска развития первичного ишемического инсульта [64]. По данным эксперимента, процессы системного и локального воспаления играют важную роль в возникновении и прогрессировании ишемиче-

ского инсульта и других форм ишемического нарушения мозгового кровообращения [10, 34, 35]. В клинических условиях выраженность воспалительных реакций определяет различную восприимчивость пациентов к критическому нарушению внутримозговой гемодинамики, которое приводит к гибели нейронов вследствие ишемии [65]. Наличие острых инфекционных заболеваний, а также выраженного системного воспаления усугубляет тяжесть клинического течения ИГМ, приводя к неблагоприятному клиническому исходу инсульта [66, 67].

В исследовании Northern Manhattan Stroke Study (NOMAS: 655 пациентов с ИГМ; средний возраст $69,7 \pm 12,7$ лет) показано, что увеличение числа лейкоцитов в периферической крови в первые 24 ч развития инсульта является независимым фактором риска повторного ишемического инсульта, острого инфаркта миокарда и смерти в течение последующих 5 лет [68]. Взаимосвязь ФНО с риском развития повторного инфаркта мозга проанализирована на популяции, состоящей из 472 пациентов с ишемическим инсультом и 83 — с геморрагическим, которые были включены в клиническое испытание PROGRESS [18]. Установлено, что прогностическая ценность определения ФНО в отношении риска развития повторного геморрагического инсульта отсутствует, однако повышенная экспрессия ФНО является предиктором повторного ишемического инсульта: отношение шансов — 1,46 (95%-ный доверительный интервал: от 1,02 до 2,10). По данным G. Mazzotta et al. [69], после проведения тромболитической терапии у 18 пациентов с острым ИГМ статистически значимых изменений уровня ФНО не наблюдали. В то же время отмечены положительные корреляции между концентрацией ФНО в 1-е сутки инсульта и оценкой по шкале NIHSS при выписке, а также по модифицированной шкале Рэнкина (МШР) и Индексу Бартеля — через 3 месяца.

И, наоборот, в публикации J. Oto et al. [70] не обнаружено статистически значимых ассоциаций между уровнем ФНО на момент госпитализации и выраженностью неврологической симптоматики по шкале NIHSS при выписке, а также с оценкой функционального статуса пациентов через 3 месяца после возникновения инсульта по шкале МШР. На основании этих данных японские исследователи сделали вывод об отсутствии взаимосвязи между содержанием ФНО и клиническим исходом ишемического инсульта.

Значительный интерес представляет исследование M. Castellanos et al., в котором определено пограничное значение концентрации ФНО в крови пациентов с острым ИГМ. Обследовано 113 пациентов с лакунарным инсультом, у которых кровь для определения ФНО брали в момент госпитализации. При лакунарном ИГМ содержание ФНО > 14 нг/л было независимым предиктором плохого исхода через 3 месяца (определенным как смерть или Индекс Бартеля < 85 баллов), а также раннего неврологического ухудшения в течение первых 48 ч пребывания в стационаре (нарастание пареза на один или более баллов Канадской шкалы инсульта) [71].

Таким образом, роль ФНО при инфаркте мозга в настоящее время представляется неоднозначной. Повышенная продукция ФНО в остром периоде инсульта имеет как светлую, так и темную стороны [72, 73]. Преобладание защитной либо разрушительной роли ФНО в ишемизированном мозге зависит от размеров инфарктного очага и времени, прошедшего после острой цереброваскулярной катастрофы [109, 33]. Несомненно, что воспаление играет важную роль в патогенезе острого ИГМ и других форм ишемического повреждения головного мозга [74]. В результате церебральной ишемии возникает быстрая активация микроглии, макрофагов, нейронов и других резидентных клеток мозга, продуцирующих провоспалительные цитокины и хемокины. Под действием медиаторов воспаления нарушается ангиогемическое взаимодействие системы эндотелий/кровь, повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера для лейкоцитов. Возрастает экспрессия сосудистым эндотелием молекул межклеточной адгезии 1 типа, Р-селектина и Е-селектина, которые, в свою очередь, способствуют проникновению нейтрофилов, моноцитов, различных типов воспалительных Т-лейкоцитов из крови в нервную ткань, вызывая ее ишемическое повреждение с формированием инфарктного очага [74].

Многочисленные экспериментальные исследования цитокинов вносят весомый вклад в раскрытие патогенеза острого ишемического инсульта, однако практическое использование теста определения ФНО для оценки риска развития неблагоприятного функционального исхода инсульта пока не получило широкого применения в клинической практике [20, 61]. В то же время исследования патофизиологических звеньев острой церебральной ишемии лежат в основе разработки новых лекарственных препаратов для лечения пациентов с ИГМ. Одним из пу-

тей торможения экспрессии медиаторов воспаления при инсульте является гипотермия, способная увеличить длительность «терапевтического окна». Новые стратегии интервенционной помощи пациентам с острым ИГМ, такие как тромболизис и механическая экстракция внутрисосудистых эмболов, позволяют возлагать надежды на различные виды нейротекторной терапии, модулирующей основные аспекты воспалительного каскада при инсульте. В экспериментальных работах предлагаются терапевтические модели, направленные на снижение активности нейтрофилов, Т-лимфоцитов и моноцитов, торможение воспалительных процессов в ишемизированной нервной ткани, которые вызывают уменьшение размеров очага ИГМ и восстановление нарушенных неврологических функций [75, 76, 77].

Однако в клинической практике противовоспалительные методы лечения, хорошо зарекомендовавшие себя на моделях у животных, не подтвердили свою эффективность у пациентов с ИГМ [31, 78], что может быть обусловлено не только выраженной гетерогенностью патофизиологических механизмов ишемического инсульта у человека, но и отсутствием жестко лимитированных границ «терапевтического окна», во время которого подавление воспалительных процессов может дать положительные результаты [109, 79].

В заключение необходимо отметить, что понимание молекулярных механизмов экспрессии ФНО в острейшем периоде ИГМ в будущем позволит разработать новые терапевтические стратегии предотвращения отсроченной гибели клеток мозга и улучшения функционального исхода у пациентов с инсультом.

6.2. Фактор некроза опухоли-альфа и клинические характеристики пациентов с острым инфарктом мозга

И.А. Гончар, И.С. Прудывус, Ю.И. Степанова

Цель исследования, результаты которого представлены в подглаве — это установление взаимосвязи между экспрессией фактора некроза опухоли альфа и клиническими характеристиками пациентов с острым инфарктом головного мозга. В проспективное когортное исследование включено 44 пациента с ИГМ давностью < 48 ч и 12 здоровых добровольцев. Уровень ФНО- α в крови обследованных определяли с помощью иммуноферментного анализа. Уровень ФНО- α в 1-е сутки госпитализации больных с инсультом достоверно превы-

шал аналогичный параметр группы контроля — 44 {31; 73} и 7,1 {5,4; 8,6} нг/л соответственно ($p < 0,001$). Проведенное исследование продемонстрировало клинические ассоциации экспрессии ФНО- α в остром периоде ИГМ, информация о которых в проведенных ранее работах отсутствовала. Установлено, что низкая концентрации ФНО- α взаимосвязана с выраженным неврологическим дефицитом (≥ 7 баллов шкалы инсульта Национальных институтов здравоохранения — NIHSS) как в острейшем периоде инсульта ($p = 0,035$), так и при выписке из стационара ($p = 0,036$), а также с развитием тотального инсульта в каротидном бассейне ($p = 0,047$) и атеротромботическим подтипом ИГМ ($p = 0,043$). Низкое содержание ФНО- α в первые 48 часов инсульта ассоциировано со стенозом экстракраниальных артерий $\geq 30\%$ ($p < 0,001$) и заболеваниями органов дыхания ($p = 0,005$). Результаты исследования демонстрируют неоднозначную роль ФНО- α в патогенезе ишемического инсульта. Повышенная экспрессия ФНО- α ассоциирована с легким неврологическим дефицитом и хорошим функциональным восстановлением в остром периоде ИГМ.

Ключевые слова: клинические характеристики, инфаркт мозга, ишемический инсульт, неврологический дефицит, фактор некроза опухоли-альфа.

Tumor necrosis factor-alpha and clinical characteristics of patients with acute cerebral infarction

I.A. Gontschar, I.S. Prudyvus, J.I. Stepanova

The purpose of this research, presented at the subchapter, is establishment of relationship between tumor necrosis factor alpha (TNF- α) expression and clinical characteristics of patients with acute cerebral infarction (CI). In a prospective cohort study it has been included 44 patients with CI of its prescription < 48 h and 12 healthy persons. The blood level of TNF- α was determined by ELISA. The TNF- α level in the 1st day of patients hospitalization was higher significantly in comparison with the control group — 44 {31; 73} and 7,1 {5,4; 8,6} ng/l respectively, $p < 0,001$. This study demonstrated the clinical associations of TNF- α expression in the acute phase of CI. The information about it in previous studies was absent. It has been revealed that low concentrations of TNF- α correlated with degree of neurological impairment (≥ 7 points of the National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS) in acute period of stroke ($p = 0,035$) and at discharge ($p = 0,036$), as well as with the development of total anterior carotid stroke ($p = 0,047$) and atherothrombotic subtype of CI ($p = 0,043$). Low level of TNF- α in the first 48 hours of stroke associated also with extracranial arteries stenosis $\geq 30\%$ ($p < ,001$) and respiratory pathology ($p = 0,005$). Conclusion: results of this study demonstrate the varied role

of TNF- α in ischemic stroke pathogenesis. Increased expression of TNF- α is associated with mild neurological deficit and good functional recovery at acute CI.

Key words: clinical characteristics, cerebral infarction, ischemic stroke, neurological deficits, tumor necrosis factor- α .

Принципиально важным аспектом возникновения и прогрессирования атеросклероза, приводящего к развитию инфаркта головного мозга, является дисфункция эндотелия [36, 80]. Для пациентов с цереброваскулярными заболеваниями характерно состояние эндотелиопатии, проявляющееся снижением атромбогенных свойств сосудистой стенки, нарушением сосудистого тонуса, изменением продукции цитокинов-регуляторов воспаления [37, 81]. Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α , TNF- α) — это маркер активности системного воспалительного ответа, который продуцируется активированными макрофагами, астроцитами, нейтрофилами, эндотелиальными клетками и осуществляет взаимодействие между нейроиммунной и нейроэндокринной системами [82]. Несмотря на то, что ранее сообщалось о высоком уровне ФНО- α в плазме крови пациентов с острыми и хроническими ишемическими нарушениями мозгового кровообращения [29, 34, 83, 84, 85], отсутствуют данные о взаимосвязи уровня ФНО- α и клинических характеристик пациентов с ИГМ.

Цель исследования — установление взаимосвязи между экспрессией ФНО- α и клиническими характеристиками пациентов с острым ИГМ.

Критерии включения в проспективное когортное исследование: диагноз инфаркта головного мозга, установленный на основании клинического и нейровизуализационного исследований (КТ или МРТ головного мозга, ультразвуковое исследование экстра- и интракраниальных артерий); наличие письменного информированного согласия, составленного в соответствии с требованиями локального этического комитета. Критерии исключения: давность инсульта более 48 ч; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, таких как злокачественные опухоли; проведение тромболитической терапии. В ходе исследования допускалось использование с терапевтической целью антитромботических, антигипертензивных, антиаритмических, нейропротекторных, симптоматических лекарственных средств. Отбор участников исследования проведен с февраля по октябрь 2011 г. Выраженность очагового

неврологического дефицита оценивали с помощью шкалы NIHSS в 1-е и 12-е сутки госпитализации. Подтип ИГМ устанавливали согласно критериям TOAST [86] и Оксфордской классификации инсульта [87]. УЗИ брахиоцефальных артерий (БЦА) осуществляли на аппарате Acuision Cypress™, производитель Siemens Medical Solutions (USA). Выраженность стенотического сужения заинтересованной экстракраниальной артерии определяли по методике NASCET [88].

Кровь для иммуноферментного анализа уровня ФНО- α брали у всех пациентов в первые сутки пребывания в отделении утром с 8.00 до 8.30 ч. Для этого применяли пробирки, содержащие раствор цитрата натрия (38 г/л). Цитратную кровь центрифугировали при 3000 оборотов в минуту на центрифуге типа ОПН-3 в течение 15 мин для получения плазмы, которую замораживали и хранили при температуре -20 °С. Для определения концентрации ФНО- α в плазме крови на иммуноферментном анализаторе «BioTec» (США) использовали тест-систему «R&D Systems» (США). Медиана времени, прошедшего с момента появления симптомов инсульта до забора крови для определения ФНО- α , составила 23,5 ч.

Учитывая, что распределение концентрации ФНО- α отличается от нормального, значение ФНО выражали в виде медианы {нижнего квартиля; верхнего квартиля}, а сравнение проводили с использованием теста Вилкоксона-Манна-Уитни или Крускалла-Уоллиса в зависимости от количества подгрупп. При 3-х и более подгруппах выполняли *post hoc* анализ. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости 0,05.

Выборку исследования составили 44 пациента с ИГМ, госпитализированных в 1-е неврологическое (инсультное) отделение Больницы скорой медицинской помощи г. Минска, и 12 здоровых добровольцев (из группы контроля). Средний возраст пациентов с ИГМ был выше, чем у пациентов из группы контроля ($70,3 \pm 9,5$ г. и $56,0 \pm 6,2$ г. соответственно; $p < 0,001$), однако статистически значимая взаимосвязь между возрастом обследованных и концентрацией ФНО- α отсутствовала ($p = 0,143$). Инсульт в каротидном бассейне (КБА) диагностирован у 31 (72,7%) чел., в вертебробазилярном (ВББ) — у 12 (27,3%). Характеристики пациентов с инсультом представлены в таблице 6.1.

Таблица 6.1 — Уровень ФНО- α в зависимости от клинических характеристик пациентов с ИГМ (n=44)

Характеристики	Градации признака	Q1	Q2	Q3	N	<i>p</i>
Мужской пол	есть	30	42	80	22	НЗ
	нет	31	44	59	22	
Артериальная гипертензия 3 ст.	есть	30	41	74	32	НЗ
	нет	30	45	56	12	
Сахарный диабет	есть	23	37	80	10	НЗ
	нет	31	44	62	34	
Стеноз БЦА $\geq 30\%$	есть	23	31	34	18	< 0,001
	нет	43	62	87	26	
Фибрилляция предсердий	есть	28	41	85	15	НЗ
	нет	31	45	62	29	
Застойная сердечная недостаточность	есть	32	43	59	22	НЗ
	нет	25	43	87	22	
Постинфарктный кардиосклероз	есть	23	29	39	4	НЗ
	нет	31	44	75	40	
Заболевания периферических артерий	есть	34	43	69	7	НЗ
	нет	29	43	72	37	
Заболевания органов дыхания	есть	19	25	33	10	0,005
	нет	34	45	75	34	
Курение	есть	17	45	61	5	НЗ
	нет	31	43	74	38	
Прогрессирующее течение инсульта	есть	27	45	65	11	НЗ
	нет	31	43	72	33	
Этиопатогенетический вариант ИГМ по критериям TOAST	атеротромботический	30	44	63	23	0,043
	кардиоэмболия	25	62	99	10	
	микроан-	32	46	72	7	

	гиопатия					
	смешанной этиологии	20	36	43	4	
Патогенетический вариант ИГМ по Оксфордской классификации	ТИКБ	16	30	38	5	0,047
	ЧИКБ	28	40	83	20	
	лакунарный	32	46	72	7	
	ИГМ ЗМЦ	36	15	73	12	
NIHSS \geq 7 баллов при поступлении	есть	24	32	53	17	0,035
	нет	34	46	76	27	
NIHSS \geq 7 баллов при выписке	есть	21	30	43	11	0,036
	нет	32	46	76	33	
Гиперхолестеринемия $>$ 5,0 ммоль/л	есть	32	46	74	30	НЗ
	нет	30	44	46	13	
Гипертриглицеридемия $>$ 1,7 ммоль/л	есть	32	52	78	16	НЗ
	нет	31	41	63	27	

Примечание. БЦА — брахиоцефальные артерии; ИГМ ЗМЦ — ИГМ задней мозговой циркуляции; ТИА — транзиторная ишемическая атака; НЗ — различия статистически незначимы; ТИКБ — тотальный инсульт в каротидном бассейне; ЧИКБ — частичный инсульт в каротидном бассейне; NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; n — количество пациентов; Q1, Q2 и Q3 — первый, второй (медиана) и третий квартили.

Средняя длительность пребывания пациентов с инсультом в стационаре составила $12,4 \pm 3,6$ суток. За время лечения скончался один пациент. Уровень ФНО- α в 1-е сутки госпитализации достоверно превышал аналогичный параметр контрольной группы: 44 {31; 73} и 7,1 {5,4; 8,6} нг/л ($p < 0,001$). У пациентов с инициальной выраженностью неврологических симптомов инсульта ≥ 7 баллов NIHSS выявлена статистически значимо меньшая концентрация ФНО- α в первые 48 ч заболевания ($p = 0,035$). Аналогичная закономерность сохранялась при оценке неврологической симптоматики ИГМ на момент выписки из стационара ($p = 0,036$).

Наиболее тяжелый клинический вариант ишемического инсульта, классифицированный как тотальный инсульт в каротидном бассейне, характеризовался более низким уровнем ФНО- α по сравнению с тако-

вым у пациентов с частичным инсультом в бассейне сонных артерий, вертебробазилярным и лакунарным инсультами ($p = 0,047$). Сходные данные получены и в подгруппе пациентов с атеротромботической этиологией ИГМ по классификации TOAST ($p = 0,043$). Концентрация ФНО- α в плазме крови была статистически значимо выше при наличии у пациентов заболеваний органов дыхания ($p = 0,005$), среди которых преобладала хроническая обструктивная болезнь легких с развитием эмфиземы и диффузного пневмосклероза. В то же время не выявлено различий в уровне ФНО- α в зависимости от наличия или отсутствия хронической ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, сахарного диабета, артериальной гипертензии, патологии периферических артерий, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, курения.

В исследовании [29] изучена концентрация провоспалительных цитокинов в цереброспинальной жидкости 50 пациентов с ишемическим инсультом и в сыворотке крови 20 человек с острым инфарктом миокарда. Показано повышение уровня ФНО- α и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) в первые сутки госпитализации, что свидетельствует о сходной роли цитокинов как регуляторов иммунновоспалительных процессов при остром ишемическом повреждении мозга или сердца. Вместе с тем в публикации высказано предположение, что увеличенная продукция ФНО- α в остром периоде ИГМ ассоциируется с неблагоприятным клиническим течением заболевания. В нашем исследовании, основанном на сопоставимом количестве пациентов с ИГМ, получены противоположные данные. Неблагоприятное клиническое течение инсульта, под которым мы понимаем прогрессирование симптомов ИГМ на 2 и более баллов шкалы NIHSS в течение 7 суток лечения, не имело статистически значимых различий по уровню ФНО- α от регрессирующего варианта развития симптомов инсульта.

В публикации A. Szczepanska-Szerej et al. [89] сообщается о динамике ФНО- α у 36 пациентов с острым ИГМ в первые 7 суток заболевания. Показано, что пик концентрации ФНО- α появляется на 3 сутки инсульта. При этом у пациентов, получавших симвастатин с первых 24 ч инсульта, концентрация ФНО- α на 3 сутки была ниже, чем в группе без симвастатина. В литературе есть указания, что не только статины, но и пентоксифиллин в остром периоде ИГМ вызывают угнетение продукции ФНО- α , с чем связывают иммуномодулирующий и эндотелийпротективный эффект препарата [90]. Исследование [83]

включало 40 пациентов с острым ИГМ и 43 чел. с последствиями инсульта и дисциркуляторной энцефалопатией.

Следует отметить, что уровень ФНО- α в крови пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения был несколько выше, чем при острой церебральной ишемии: 143 {134; 157} и 126 {55; 150} нг/л соответственно; $p = 0,18$. В работе [84] проведено сравнение уровня ФНО- α при атеротромботическом и лакунарном инсультах; уровень изучаемого цитокина составил $73,6 \pm 3,52$ и $56,2 \pm 3,20$ нг/л соответственно; $p < 0,05$.

В проведенном нами исследовании выполнен анализ экспрессии ФНО- α при основных патогенетических подтипах инсульта по критериям TOAST и показано, что атеротромботический вариант ИГМ характеризуется более низким, по сравнению с другими вариантами заболевания, уровнем ФНО- α ($p = 0,043$). Вместе с тем мы разделяем мнение исследователей [84] о том, что при остром ИГМ воспаление можно рассматривать как адаптивную реакцию, необходимую для удаления повреждающего агента и ликвидации последствий ишемического повреждения нервной ткани. Повышение экспрессии ФНО- α при стенозе БЦА $\geq 30\%$ свидетельствует о том, что данный биомаркер играет роль посредника между стенозирующим атеросклерозом, эндотелиальной дисфункцией и процессами воспаления.

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало клинические ассоциации экспрессии ФНО- α в остром периоде ИГМ, информация о которых в проведенных ранее работах отсутствовала. Установлено, что низкая концентрации ФНО- α взаимосвязана с выраженным неврологическим дефицитом (≥ 7 баллов NIHSS) как в острейшем периоде инсульта ($p = 0,035$), так и при выписке из стационара ($p = 0,036$), а также с развитием тотального инсульта в каротидном бассейне ($p = 0,047$) и атеротромботическим подтипом ИГМ ($p = 0,043$). Низкое содержание ФНО- α в первые 48 часов инсульта ассоциировано со стенозом экстракраниальных артерий $\geq 30\%$ ($p < 0,001$) и заболеваниями органов дыхания ($p = 0,005$). Результаты исследования демонстрируют неоднозначную роль ФНО- α в патогенезе ишемического инсульта. Повышенная экспрессия ФНО- α ассоциирована с легким неврологическим дефицитом и хорошим функциональным восстановлением в остром периоде ИГМ.

6.3. Фактор некроза опухоли-альфа — предиктор функционального исхода у пациентов с острым инфарктом мозга

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус

Цель исследования, представленного в подглаве — определение прогностической значимости экспрессии фактора некроза опухоли-альфа в остром периоде инфаркта головного мозга и установление ее взаимосвязи с функциональным исходом инсульта. В проспективное когортное исследование включено 44 пациента с острым ИГМ давностью менее 48 ч и 12 здоровых добровольцев. На момент выписки из стационара (медиана 12 суток) под удовлетворительной степенью восстановления неврологических функций понимали 0-3 балла модифицированной Шкалы Рэнкина, под неудовлетворительной — 4-6 баллов МШР. Кровь для определения ФНО- α с помощью иммуноферментного анализа брали у всех пациентов в первые сутки лечения. Установлено, что при неблагоприятном функциональном исходе острого ИГМ содержание ФНО- α в крови было достоверно ниже, чем при достаточном восстановлении нарушенных неврологических функций (28 {25; 36} и 46 {32; 78} нг/л соответственно ($p = 0,036$). Проведенное исследование выявило наличие статистически значимых ассоциаций между выраженной инвалидизацией на момент выписки и наличием тотального инсульта в каротидном бассейне ($p = 0,035$), выраженностью инициального неврологического дефицита ($p = 0,005$) и снижением концентрации ФНО- α менее 44 нг/л ($p = 0,048$). Заключение: определение уровня ФНО- α в острейшем периоде ишемического инсульта можно рассматривать как потенциально полезный метод для прогнозирования выраженности неврологического дефицита при выписке из стационара.

Ключевые слова: клинические характеристики, инфаркт мозга, ишемический инсульт, неврологический дефицит, фактор некроза опухоли-альфа.

Tumor necrosis factor-alpha — a predictor of functional outcome in patients with acute cerebral infarction

I.A. Gontschar, J.I. Stepanova, I.S. Prudvyus

The purpose of the study at this subchapter is determination of the prognostic significance of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) expression at acute ischemic stroke (IS) and definition of relationship with functional outcome of stroke. It has been included 44 patients with acute IS less than a 48 hours and 12 healthy volunteers into a prospective cohort study. At the hospital discharge (median 12 days)

under the favorable degree of neurological functions recovery it has been considered 0-3 points of the modified Rankin scale (MRS), under the poor one — 4-6 MRS points. Blood samples for TNF- α determination by enzyme immunoassay have been taken from all patients during the first day of admission. It has been obtained that at the unfavorable functional outcome of acute IS TNF- α level was significantly lower than one at the good recovery of disturbed neurologic function (28 {25; 36} and 46 {32; 78} pg / ml, respectively, $p = 0,0357$). The study showed the presence of statistically significant associations between severe disability at discharge and the presence of total anterior carotid stroke ($p = 0,0348$), severity of initial neurological deficit ($p = 0,0045$) and reduction of TNF- α level less than 44 pg / ml ($p = 0,0481$). Conclusion: definition of TNF- α level at the acute ischemic stroke can be considered as a potentially useful method for predicting of neurological deficit severity at discharge from hospital.

Key words: cerebral infarction, ischemic stroke, neurological deficits, tumor necrosis factor-alpha.

Воспаление играет важную роль в патогенезе инфаркта головного мозга и других форм ишемического нарушения мозгового кровообращения [74]. Острая фокальная церебральная ишемия сопровождается активацией воспалительных клеток и молекулярных посредников, реализующих сложные механизмы ишемического каскада и нейровоспалительного ответа [4]. Микроглия, макрофаги, нейроны и другие резидентные клетки мозга увеличивают продукцию провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-1-альфа (ИЛ-1 α), ИЛ-1 β , ИЛ-6 [9]. Возрастает экспрессия эндотелием сосудов молекул межклеточной адгезии, Р-селектина и Е-селектина, которые, в свою очередь, способствуют проникновению нейтрофилов, моноцитов, а также Т-лимфоцитов из крови в нервную ткань, участвуя в её повреждении и формировании инфарктного очага [74]. Актуальные исследования посвящены определению роли биомаркеров воспаления у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения при оценке риска неблагоприятного исхода инсульта, приводящим к инвалидизации и смертельному исходу [3, 11 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tuttolomondo%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19075734]. В то же время в опубликованных работах отсутствует единство мнений относительно того, какой из основных эффектов провоспалительного цитокина ФНО- α — нейротоксический или нейропротективный — преобладает в остром

периоде ишемического инсульта [4, 72], что явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Целью исследования было определение прогностической значимости экспрессии ФНО- α в остром периоде ИГМ и установление ее взаимосвязи с функциональным исходом инсульта.

В проспективное когортное исследование включены лица с острым ИГМ давностью менее 48 ч, госпитализированные в 1-е неврологическое отделение Больницы скорой медицинской помощи г. Минска в 2011 г. — 44 пациента в возрасте от 48 до 88 лет; средний возраст $70,3 \pm 9,5$ г. Контрольную группу составили 12 здоровых добровольцев в возрасте от 49 до 70 лет; средний возраст — $65,9 \pm 11,9$ г.

У всех пациентов для верификации диагноза проведено клиническое и нейровизуализационное обследование (компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга). Протокол исследования одобрен местным этическим комитетом. Все участники или их представители дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования был инсульт давностью более 48 ч, наличие внутримозговых гематом, черепно-мозговой травмы, сопутствующих опухолевых и инфекционных заболеваний.

Пациентам с ИГМ проводили дуплекснографию экстракраниальных артерий и интракраниальную доплерографию. Толщину комплекса интима-медиа (КИМ) магистральных артерий головы и шеи оценивали по результатам дуплексного сканирования, которое выполняли на аппарате Acuision CypressTM (производитель Siemens Medical Solutions, США).

В специально разработанной регистрационной форме указывали факторы риска инсульта, данные клинического обследования, общего и биохимического анализа крови, гемостазиограммы, электрокардиографии, рентгенографии легких, нейровизуализационных обследований.

Подтип ИГМ устанавливали согласно критериям исследования TOAST [65], клинический вариант инсульта классифицировали в соответствии с Оксфордским объединенным регистром инсульта [91]. Тяжесть инсульта оценивали квалифицированные неврологи по шкале NIHSS на момент поступления в инсультное отделение и через 10-12 суток [92]. В случае нарастания неврологической симптоматики

на 2 и более балла шкалы NIHSS в первые 7 суток пребывания в стационаре течение заболевания расценивали как прогрессирующее. Выраженность вызванных инсультом функциональных нарушений оценивали с помощью модифицированной шкалы Рэнкина [92]. На момент выписки из стационара (медиана 12 суток) под удовлетворительной степенью восстановления неврологических функций понимали 0-3 балла МШР, под неудовлетворительной — 4-6 баллов МШР (невозможность самостоятельно передвигаться, потребность в постоянном постороннем уходе, вегетативное состояние или смерть). За время лечения в инсультном отделении скончался один из 44 пациентов.

Пациентам назначали унифицированную антитромботическую, антигипертензивную, антиаритмическую, нейропротекторную, симптоматическую терапию. Пациентов, получавших тромболитическую терапию, в исследовании не было.

Лабораторные методы исследования описаны в подглаве 6.2.

Для сравнения качественных данных в группах с удовлетворительным (36 чел) и неудовлетворительным (8 чел.) функциональным исходом лечения острого ИИ использовали точный критерий Фишера. Количественные величины, имеющие нормальное распределение, представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения; их сравнение проводили с помощью *t*-теста Стьюдента. В случаях, когда распределение значений сравниваемых величин отличалось от нормального, величины выражали в виде медианы и квартилей; сравнение выполняли с использованием теста Вилкоксона-Манна-Уитни. Для оценки порогового уровня ФНО- α в плазме крови с точки зрения риска развития неблагоприятного клинического исхода острого ИИ применяли ROC анализ.

Среди 44 пациентов с ИГМ, включенных в исследование, в 1-е сутки пребывания в стационаре медиана оценки неврологических нарушений по шкале NIHSS равнялась 5 {4; 9} баллам (таблица 6.2).

Таблица 6.2 — Характеристики пациентов и функциональный исход ишемического инсульта по модифицированной шкале Рэнкина на момент выписки

Характеристики	Все паци- енты (n=44)	МШР 0-3 балла (n=36)	МШР 4-6 балла (n=8)	<i>p</i>
Возраст, годы	70,3 ± 9,5	68,6 ± 9,2	78,3 ± 6,5	НЗ
Мужской пол, чел.	22 (50,0%)	19 (52,8%)	3 (37,5%)	НЗ
ИИ в левом КБА	20 (45,5%)	15 (41,7%)	5 (62,5%)	НЗ
NIHSS при по- ступлении, баллы	5 {4; 9}	5 {3; 8}	11 {5; 15}	0,005
Уровень ФНО-α, нг/л	44 {31; 73}	46 {32; 78}	28 {25; 36}	0,036
Количество паци- ентов с уровнем ФНО-α ≤ 44 нг/л, чел.	23 (52,3%)	16 (44,4%)	7 (87,5%)	0,048
КИМ левой ОСА, мм	1,2 {1,1;1,3}	1,2 {1,1;1,2}	1,2{1,1;1,3}	0,029
КИМ правой ОСА, мм	1,2 {1,1;1,2}	1,2 {1,1;1,2}	1,2{1,1;1,3}	0,053
Атеротромботиче- ский ИИ	23 (52,3%)	18 (50,0%)	5 (62,5%)	НЗ
Кардиоэмболиче- ский ИИ	10 (22,7%)	8 (22,2%)	2 (25,0%)	НЗ
Малый глубинный ИИ	7 (15,9%)	6 (16,7%)	1 (12,5%)	НЗ
Смешанной этио- логии	4 (9,1%)	4 (11,1%)	0 (0%)	НЗ
Прогрессирующий инсульт	11 (25,0%)	8 (22,2%)	3 (37,5%)	НЗ
Тотальный ин- сульт в КБА	5 (11,3%)	2 (5,6%)	3 (37,5%)	0,035
Парциальный ин-	20 (45,5%)	16 (44,4%)	4 (50,0%)	НЗ

сульт в КБА				
Лакунарный синдром	7 (15,9%)	6 (16,7%)	1 (12,5%)	НЗ
Вертебробазилярный синдром	12 (27,3%)	12 (33,3%)	0 (0%)	НЗ
ТИА или инсульт в анамнезе	4 (9,1%)	4 (11,1%)	0 (0%)	НЗ
Стенокардия	4 (9,1%)	3 (8,3%)	1 (12,5%)	НЗ
Постинфарктный кардиосклероз	4 (9,1%)	4 (11,1%)	0 (0%)	НЗ
Фибрилляция предсердий	15 (34,1%)	13 (36,1%)	2 (25,0%)	НЗ
Застойная сердечная недостаточность	22 (50,0%)	16 (44,4%)	6 (75,0%)	НЗ
Артериальная гипертензия 3 ст.	12 (27,3%)	9 (25,0%)	3 (37,5%)	НЗ
Патология периферических артерий	7 (15,9%)	5 (13,9%)	2 (25,0%)	НЗ
Сахарный диабет	10 (22,7%)	6 (16,7%)	4 (50,0%)	НЗ
Ожирение	10 (22,7%)	8 (22,2)	2 (25,0%)	НЗ
Курение	5 (12,8%)	5 (14,3%)	0 (0%)	НЗ
Злоупотребление алкоголем	8 (18,2%)	7 (19,4%)	1 (14,3%)	НЗ

Примечание. Данные представлены в виде n (%), среднее значение \pm стандартное отклонение, медиана {нижний квартиль; верхний квартиль}. ИИ — ишемический инсульт; КИМ — комплекс интима-медиа; МШР — модифицированная шкала Рэнкина; ОСА — общая сонная артерия; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа; NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; НЗ — различия статистически незначимы.

При этом тяжесть инициального неврологического дефицита в группе лиц с неблагоприятным функциональным исходом ИГМ достигала 11 {5; 15} баллов NIHSS. В случае благоприятного исхода лече-

ния неврологическая симптоматика инсульта в дебюте инсульта, напротив, была выражена незначительно: 5 {3; 8} балла NIHSS ($p = 0,005$). Подтверждением зависимости степени инвалидизации на момент выписки от выраженности инициального неврологического дефицита является также ассоциация между неудовлетворительным функциональным исходом ИГМ и наличием тотального инсульта в каротидном бассейне ($p = 0,035$). Кроме того, в сравниваемых группах больных выявлены различия средних значений толщины комплекса интима-медиа одноименных общих сонных артерий (ОСА).

Средний уровень ФНО- α в первые сутки инсульта достоверно превышал аналогичный показатель группы контроля: 44 {31; 73} и 7 {5; 9} нг/л соответственно ($p < 0,001$). При анализе содержания фактора некроза опухоли в группах пациентов с благоприятным (МШР 0-3 балла) и неблагоприятным (МШР 4-6 баллов) исходом лечения установлено, что степень инвалидизирующих нарушений при выписке зависела от содержания воспалительного цитокина в крови пациентов с ИГМ в первые сутки пребывания в инсультном отделении. Так, в группе пациентов с легкой инвалидизацией концентрация ФНО- α составила 46 {32; 78} нг/л, а в группе пациентов, требующих постороннего ухода или скончавшихся в стационаре – 28 {25; 36} нг/л ($p = 0,036$) (рис. 6.1). С использованием ROC-анализа рассчитано пороговое значение уровня ФНО- α , ассоциированное с функциональным исходом ИИ — 44 нг/л. У пациентов с уровнем ФНО- $\alpha \leq 44$ нг/л в первые 48 ч инсульта клинический исход заболевания был более тяжелым, чем у пациентов с уровнем ФНО- $\alpha > 44$ нг/л ($p = 0,048$; 95%-ный доверительный интервал: 0,002-1,085; отношение шансов = 0,119).

Результаты, полученные в экспериментальных исследованиях, подтверждают роль воспаления в развитии и клинических проявлениях острого инфаркта мозга [9, 11, 72]. Под действием острой церебральной ишемии увеличивается продукция ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и других регуляторов воспаления [4, 71, 93, 94]. В опубликованных работах продемонстрировано, что повышенная концентрация ФНО- α в крови пациентов с острым ИГМ коррелирует с объемом инфаркта мозга на компьютерной томографии [23]. Выявлены ассоциации инициального уровня ФНО- α и ИЛ-6 в плазме крови с тяжестью клинических проявлений ИГМ и этиопатогенетическими подтипами ОНМК [3]. В других исследованиях, напротив, отсутствуют достоверные различия экспрес-

сии ФНО- α в первые 24 ч инсульта по сравнению с группой контроля [28].

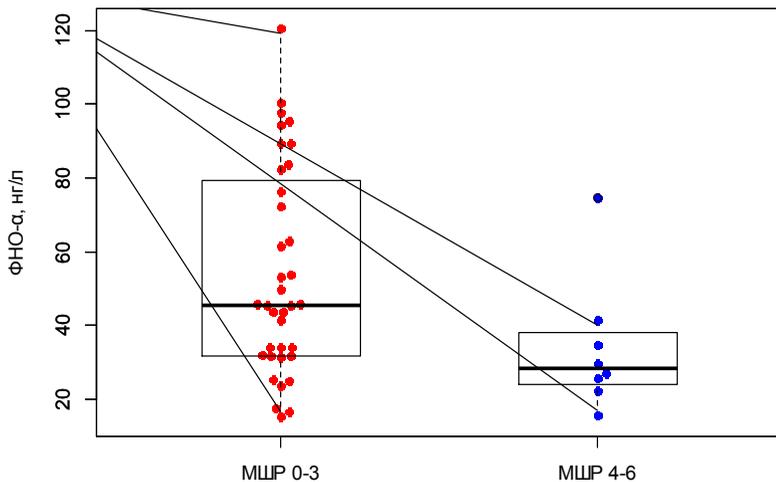


Рисунок 6.1 — Уровень фактора некроза опухоли-альфа при благоприятном и неблагоприятном функциональном исходе острого инфаркта мозга (n=44), где

ИГМ — инфаркт мозга, ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа, МШР — модифицированная шкала Рэнкина, МШР 0-3 — группа пациентов с благоприятным функциональным исходом острого ИГМ (0-3 балла по шкале МШР), МШР 4-6 — группа пациентов с неблагоприятным функциональным исходом острого ИГМ (4-6 балла по шкале МШР).

Полученные нами данные о взаимосвязи толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и риска неблагоприятного исхода инсульта не противоречат результатам других исследователей [95]. Как видно из таблицы 6.3, у пациентов с ИГМ медианное значение толщины КИМ обеих сонных артерий составляло 1,2 мм, что превышает пороговый уровень — 0,8 мм, принятый у здоровых людей в качестве верхней границы нормы данного показателя. В то же время у пациентов с оценкой по МШР ≥ 4 баллов на момент выписки толщина КИМ превышала аналогичный параметр больных с меньшей степенью выраженности функциональных нарушений: $p = 0,029$ для левой ОСА и $p = 0,053$ для правой ОСА. Известно, что толщина КИМ имеет тес-

ную связь с комплексом воспалительных, метаболических и иммунных факторов, регулирующих выработку сосудистым эндотелием широко спектра цитокинов, в число которых входит и ФНО- α [95]. По мнению некоторых авторов, повышенная концентрация ФНО- α ассоциирована с нейродегенеративной патологией и увеличением возраста обследованных [11]. В нашем исследовании возраст лиц из группы контроля был меньше, чем пациентов с инсультом ($p < 0,001$), однако статистически значимых взаимосвязей уровня ФНО- α и возраста обследованных обнаружено не было ($p = 0,143$).

В публикации Е.А. Кладовой с соавт. (28 пациентов с ИГМ и алкогольной энцефалопатией и 26 пациентов, не злоупотребляющих алкоголем) сообщается о более высокой концентрации ФНО- α при ИГМ на фоне алкогольной энцефалопатии [94]. В наших наблюдениях содержание ФНО- α в крови лиц, злоупотребляющих алкоголем ($n = 8$), также было выше, чем у пациентов, не злоупотребляющих алкоголем ($n = 35$), однако различия не были статистически значимыми: 51 {41; 65} и 41 {30; 73} нг/л соответственно ($p = 0,564$). Возможно, это связано с небольшим количеством пациентов с ИГМ, злоупотребляющих алкоголем, включенных в наше исследование.

Исследование А.С. Бояджян с соавт. включало 45 пациентов с ИГМ, отягощенным сахарным диабетом, и 53 пациента с ИГМ без диабета [93]. Показано, что уровень цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-6 был выше при наличии сахарного диабета. Обследованная нами когорта из 44 пациентов с острым ИГМ включала 10 (22,7%) чел. с сахарным диабетом, т.е. количество лиц с данной патологией было меньше, чем в упомянутой работе [93]. В то же время содержание ФНО- α в первые 48 ч инсульта при наличии сахарного диабета было ниже, чем при его отсутствии: 37 {23; 80} и 44 {31; 62} нг/л соответственно ($p = 0,685$). Таким образом, полученные результаты не подтвердили наличия статистически значимых ассоциацией между уровнем ФНО- α в первые 48 ч инсульта и возрастом обследованных, а также с наличием сахарного диабета и злоупотребления алкоголем.

Необходимо упомянуть исследование М. Castellanos et al. [71], содержащее данные о пороговом значении концентрации фактора некроза опухоли в крови пациентов с ИГМ для определения прогноза клинического исхода лакунарного инфаркта мозга. При этом значение ФНО- α в первые сутки лакунарного инсульта достигало 8,2 {6,4; 15,3}

нг/л, что превышало показатели группы контроля — 7,0 {5,7; 8,4} нг/л ($p = 0,001$). Содержание ФНО- $\alpha > 14$ нг/л в первые 24 ч инсульта являлось независимым предиктором степени инвалидизации < 85 баллов по Индексу Бартеля [92] или летального исхода в течение 3 месяцев. Из 44 обследованных нами пациентов с острым ИГМ лакунарный инфаркт мозга, характеризующийся минимальной степенью функциональных нарушений и благоприятным клиническим прогнозом [65], диагностирован у 7 (15,9%) человек. Показатели ФНО- α в группе контроля были близки к результатам, полученным испанскими исследователями [71], в то время как средний уровень воспалительного цитокина в крови пациентов с ИГМ был гораздо выше и достигал 46 {32; 72} нг/л. Несоответствие полученных нами данных с результатами других исследователей может быть объяснено гетерогенностью анализируемых популяций пациентов с ИГМ и методологическими различиями в проведении лабораторных исследований.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о неоднозначной роли ФНО- α в прогнозировании клинического исхода у пациентов с острым ИГМ. Среди опубликованных ранее работ отсутствовали данные, демонстрирующие прогностическое значение экспрессии ФНО- α в оценке риска развития выраженной инвалидизации при основных патогенетических подтипах ИГМ. В этом, как представляется авторам, и состоит новизна проведенного исследования. Клиническую значимость определения уровня ФНО- α в первые 48 ч инсульта подтверждают данные о взаимосвязи экспрессии цитокина с выраженностью инвалидирующих инсультных нарушений на момент выписки из стационара.

Заключение. Исследование уровня фактора некроза опухоли-альфа в острейшем периоде ишемического инсульта можно рассматривать как потенциально полезный метод для прогнозирования выраженности неврологического дефицита при выписке из стационара. Установлено, что при неблагоприятном функциональном исходе острого ИГМ, определенном как 4-6 баллов модифицированной шкалы Рэнкина, содержание ФНО- α в крови в первые 48 ч инсульта было достоверно ниже, чем при удовлетворительном восстановлении нарушенных неврологических функций ($p = 0,036$). Проведенное исследование выявило наличие статистически значимых ассоциаций между выраженной инвалидизацией на момент выписки и наличием тотального ин-

сульта в каротидном бассейне ($p = 0,035$), выраженностью инициального неврологического дефицита ($p = 0,005$) и снижением концентрации ФНО- α менее 44 нг/л ($p = 0,048$).

6.4. Фактор некроза опухоли-альфа — предиктор выживаемости у пациентов с инфарктом мозга

И.А. Гончар, И.С. Прудывус, Ю.И. Степанова

Целью проспективного когортного исследования явилось определение взаимосвязи между концентрацией фактора некроза опухоли -альфа (ФНО- α) в плазме крови и выживаемостью пациентов с инфарктом головного мозга в течение 180 суток после инсульта. В исследование включено 44 пациента с острым ИГМ. В качестве конечной точки анализировали случаи инсульта со смертельным исходом, произошедшие в течение 365 суток после ИГМ, на основании чего пациенты были разделены на две группы — выживших пациентов (39 чел.) и умерших в течение указанного периода (5 чел.). Определение содержания ФНО- α выполняли иммуноферментным методом. Медиана времени от развития инсульта до взятия венозной крови составила 23,5 ч. Уровень ФНО- α в крови пациентов с летальным исходом был ниже, чем у выживших пациентов: 46 {32; 76} и 27 {16; 34} нг/л соответственно ($p = 0,023$). Анализ выживаемости пациентов с ИГМ в течение 1 года наблюдения методом пропорциональных рисков Кокса подтвердил, что уровень ФНО- α в первые 48 ч инсульта оказывает значимое влияние на постинсультную выживаемость ($p = 0,020$). Выживаемость в течение 365 суток достигала 1,0 при концентрации ФНО- α в крови > 44 нг/л. При уровне ФНО- $\alpha \leq 44$ нг/л выживаемость за аналогичный период наблюдения составляла всего 0,652 {95% ДИ: 0,484-0,879}; лог-ранг тест $p = 0,003$. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной роли определения содержания ФНО- α в улучшении среднесрочной стратификации риска летального исхода у пациентов с ИГМ.

Ключевые слова: выживаемость, инфаркт головного мозга, ишемический инсульт, летальность, фактор некроза опухоли- альфа.

Prognostic value of tumor necrosis factor alpha in ischemic stroke

I.A. Gontschar, I.S.Prudiyvus, Y.I.Stepanova

The purpose of prospective cohort study is the evaluation of the relationship between the plasma concentration of tumor necrosis factor -alpha (TNF- α) and survival of patients with ischemic stroke (IS) within 180 days after the stroke. It has been included 44 patients with acute IS into this investigation. It has been analyzed as the end point the cases of lethal outcome, which developed within 365 days after the IS. On the base of this fact the patients were separated into two groups — the surviving patients (39 patients) and dying within the indicated period (5 patients). Determination of TNF- α level was performed by ELISA. The median time from stroke to the venous blood intaking was 23,5 hours. The TNF- α level in blood of patients with a fatal outcome was lower than one of survivors: 46 {32; 76} and 27 {16; 34} pg / ml, respectively ($p = 0,023$). Survival analysis using the Cox proportional hazards showed that survival rate at 365 days was 0,652 {95% CI: 0,484-0,879} for patients with TNF- α levels ≤ 44 pg/ml, and 1,0 — for patients with TNF- $\alpha > 44$ pg/ml; log-range test $p = 0,003$. The results show the potential role of TNF α level determination at the improvement of the medium-term risk stratification of death in patients with IS.

Key words: survival, cerebral infarction, ischemic stroke, mortality, tumor necrosis factor- alpha.

Острое нарушение мозгового кровообращения является одной из ведущих причин смерти и инвалидизации населения во всем мире [36, 65, 87]. При инсульте молекулы клеточной адгезии, цитокины и хемокины реализуют сложный каскад воспалительных реакций в ответ на очаговое ишемическое поражение головного мозга [13]. Выявление биомаркеров воспаления может стать полезным дополнением к улучшению прогнозирования исходов инфаркта головного мозга [2, 61, 96]. Фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α , TNF- α) принадлежит к группе провоспалительных цитокинов. ФНО- α наряду с интерлейкином-1-альфа (ИЛ-1 α), ИЛ-1 β и ИЛ-6 продуцируется макрофагами, представленными тканевыми моноцитами и микроглиальными клетками, эндотелиоцитами, астроцитами и нейронами мозга в ответ на острую или хроническую ишемию мозга [29, 72]. В экспериментах на животных показано, что высокие уровни провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β обладают нейротоксическим действием, усугубляющим ишемическое повреждение нервной ткани, вызывая апоптоз нервных

клеток, увеличение токсичных форм монооксида азота и торможение нейрогенеза [8, 10, 11, 13]. Однако проведенные в последнее десятилетие исследования позволили обнаружить нейропротективный эффект ФНО- α , направленный на защиту нейронов головного мозга от ишемического и эксайтотоксического повреждения [1, 16, 72]. Таким образом, роль ФНО- α при ОНМК в настоящее время представляется неоднозначной, что обуславливает интерес к изучению экспрессии данного цитокина как прогностического критерия выживаемости пациентов с инфарктом мозга.

Цель проспективного когортного исследования — определение взаимосвязи между концентрацией ФНО- α в плазме крови и выживаемостью пациентов с ИГМ в течение 180 суток после инсульта.

В исследование включены пациенты с острым ИГМ, поступившие на клиническую базу РНПЦ неврологии и нейрохирургии — в 1-е неврологическое отделение Больницы скорой медицинской помощи г. Минска в апреле-октябре 2011 г. в течение 48 ч от начала заболевания. В первые сутки состояние всех пациентов было оценено по клиническим и неврологическим параметрам (по шкале инсульта Национальных институтов здравоохранения, модифицированной шкале Рэнкина) [92]. Повторную оценку неврологического дефицита проводили на 10-12 сутки лечения. На момент выписки из отделения, по данным анамнеза, клинической картины заболевания, результатов инструментальных и лабораторных исследований, определяли патогенетический вариант инсульта с использованием критериев TOAST [65], а также Оксфордской классификации инсульта [91]. Кроме того, пациентам при поступлении в стационар проводили компьютерную томографию головного мозга, в ряде случаев дополняя ее магнитно-резонансной томографией. Всем пациентам выполняли дуплекснографию экстракраниальных артерий, а также транскраниальную доплерографию. В качестве конечной точки исследования анализировали случаи инсульта со смертельным исходом, развившимся в течение 180 суток после ИГМ, на основании чего 44 пациента с ИГМ были разделены на две группы — выживших пациентов (39 чел.) и умерших в течение указанного периода (5 чел.). Показатели ФНО- α в плазме крови пациентов с ИГМ сравнивали с параметрами контрольной группы, которую составили 12 здоровых добровольцев в возрасте от 47 до 70 лет.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, все пациенты или их представители подписали информированное согласие. Критерием включения в исследование было наличие острого ишемического инсульта. Критериями исключения явились ОНМК не-ишемического характера (внутричерепное кровоизлияние, венозный синус-тромбоз), транзиторная ишемическая атака, а также онкологические, аутоиммунные, дегенеративные заболевания.

Лабораторные методы исследования описаны в подглаве 6.2.

В группах выживших и скончавшихся пациентов проводили однофакторное сравнение непрерывных переменных с использованием *t*-критерия Стьюдента (при нормальном распределении данных) или критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (если распределение данных отличалось от нормального). Категориальные переменные анализировали с помощью точного критерия Фишера. Пороговое значение уровня ФНО- α в плазме крови пациентов с ИИ рассчитывали методом восстановления среднего из его логарифмированного значения. Оценку общей наблюдаемой выживаемости пациентов с ИИ проводили с использованием метода Каплана-Майера. Стандартная ошибка точечной оценки выживаемости определялась по формуле Гринвуда. Оценка доверительного интервала выполнялась исходя из восстановленного значения функции риска в заданной точке. Анализ данных проводили с помощью пакета программ R V.2.14.0.

В таблице 6.3 представлены клинические и демографические характеристики, основные факторы риска инсульта, данные лабораторных и инструментальных обследований пациентов с ИИ, которым назначали терапию с использованием антитромботических (ацетилсалициловая кислота, гепарин, варфарин), гипотензивных (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция), нейропротекторных, симптоматических лекарственных средств. Ни один пациент не получал тромболитическую терапию. Однофакторный анализ данных позволил установить, что тяжесть неврологической симптоматики инсульта была более выражена в группе скончавшихся пациентов, как на момент госпитализации в инсультное отделение, так и на момент выписки, что подтверждает оценка неврологического дефицита с помощью шкал NIHSS и mRS. Предикторами летального исхода в течение 180 суток были фибрилля-

ция предсердий, застойная сердечная недостаточность и тотальный инсульт в бассейне сонных артерий.

Таблица 6.3 — Клинические характеристики выживших и умерших пациентов с ишемическим инсультом (n=44)

Критерии	Выжившие (n=39)	Умершие (n=5)	<i>P</i>
Возраст, годы	69,5 ± 9,6	76,8 ± 6,4	НЗ
Мужской пол, чел.	19 (48,7%)	3 (60,0%)	НЗ
ИГМ в левом КБА	17 (43,6%)	3 (60,0%)	НЗ
NIHSS при поступлении, баллы	5 {3; 8}	20 {14; 20}	< 0,001
NIHSS при выписке, баллы	3 {2; 5}	14 {12; 42}	< 0,001
МШР при поступлении, баллы	4 {3; 4}	5 {5; 5}	0,002
МШР при выписке, баллы	3 {2; 3}	4 {3; 4}	0,011
Уровень ФНО-α, нг/л	46 {32; 76}	27 {16; 34}	0,023
Количество пациентов с уровнем ФНО-α ≤ 44 нг/л, чел.	18 (46,2%)	5 (100,0%)	0,036
Атеротромботический ИГМ	21 (53,8%)	2 (40,0%)	НЗ
Кардиоэмболический ИГМ	7 (17,9%)	3 (60,0%)	
Малый глубинный ИГМ	7 (17,9%)	0 (0%)	
Смешанной этиологии	4 (10,3%)	0 (0%)	
Прогрессирующий инсульт	10 (25,6%)	1 (20,0%)	НЗ
Тотальный инсульт в КБА	2 (5,1%)	3 (60,0%)	0,007
Парциальный инсульт в КБА	19 (48,7%)	1 (20,0%)	
Лакунарный синдром	7 (17,9%)	0 (0%)	
Вертебробазилярный синдром	11 (28,2%)	1 (20,0%)	
Стеноз БЦА > 30%	14 (35,9%)	4 (80,0%)	НЗ
ТИА или инсульт в анамнезе	3 (7,7%)	1 (20,0%)	НЗ

Стенокардия	3 (7,7%)	1 (20,0%)	НЗ
Постинфарктный кардиосклероз	3 (7,7%)	1 (20,0%)	НЗ
Фибрилляция предсердий	12 (30,8%)	3 (60,0%)	0,031
Застойная сердечная недостаточность	17 (43,6%)	5 (100,0%)	0,048
Артериальная гипертензия 3 ст.	11 (28,2%)	1 (20,0%)	НЗ
Патология периферических артерий	5 (12,8%)	2 (40,0%)	НЗ
Сахарный диабет	8 (20,5%)	2 (40,0%)	НЗ
Ожирение	9 (23,1%)	1 (20,0%)	НЗ
Курение	4 (10,5%)	1 (20,0%)	НЗ

Примечание. Данные представлены в виде n (%), среднее значение \pm стандартное отклонение, медиана {нижний квартиль; верхний квартиль}. БЦА — брахиоцефальные артерии; ИГМ — инфаркт головного мозга; ИИ — ишемический инсульт; КБА — каротидный бассейн артерий; МШР — модифицированная шкала Рэнкина; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа; NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; НЗ — различия статистически незначимы.

При анализе данных 44 пациентов с ИИ установлено, что уровень ФНО- α в плазме крови в первые 48 ч инсульта достоверно превышал аналогичный параметр здоровых лиц: 44 {31; 73} и 7 {5; 9} нг/л соответственно ($p < 0,001$). Уровень ФНО- α был выше у пациентов с отсутствием летального исхода в течение 180 суток, по сравнению с умершими пациентами: 46 {32; 76} и 27 {16; 34} нг/л соответственно ($p = 0,023$). Уровень фактора некроза опухоли-альфа у выживших и умерших в течение года наблюдения пациентов с инфарктом головного мозга ($n=44$) представлен на рисунке 6.2.

Определено пороговое значение уровня ФНО- α в крови пациентов с ИГМ, равное 44 нг/л. В группе выживших пациентов количество лиц со значением уровня ФНО- $\alpha \leq 44$ нг/л составило 18 чел. (46,2%). В то же время низкий уровень ФНО- α обнаружен у всех 5 пациентов (100%), скончавшихся после ОНМК ($p = 0,036$). Поэтому можно полагать, что уровень ФНО- $\alpha \leq 44$ нг/л в крови пациентов с ИГМ является

предиктором смертельного исхода. Чувствительность при определении высокого риска смерти в течении года составила 1,000 (95% ДИ {0,598; 1,000}), специфичность — 0,583 (95% ДИ {0,409; 0,740}), предсказательная ценность определения высокого риска летального исхода — 0,348 (95% ДИ {0,172; 0,572}), предсказательная ценность определения низкого риска летального исхода — 1,000 (95% ДИ {0,808; 1,000}).

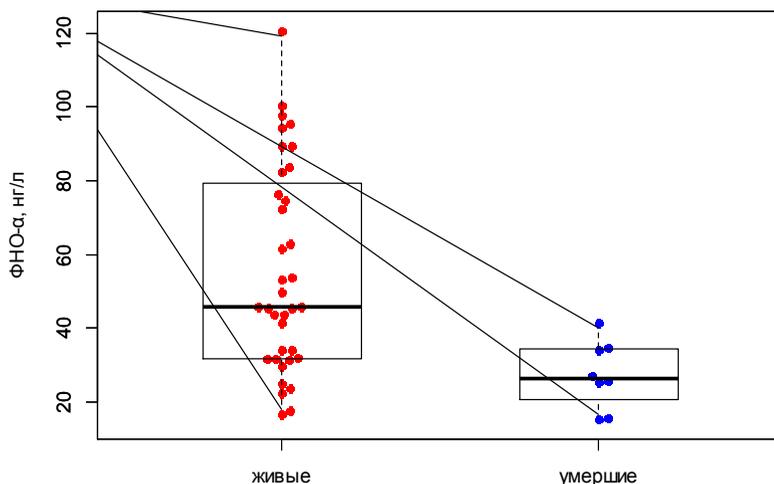


Рисунок 6.2 — Уровень ФНО- α у выживших и умерших в течение 180 суток пациентов с инфарктом головного мозга ($n=44$), где ФНО- α — фактор некроза опухоли- альфа

Анализ выживаемости пациентов с ИГМ в течение 1 года наблюдения методом пропорциональных рисков Кокса подтвердил, что уровень ФНО- α в первые 48 ч инсульта оказывает значимое влияние на постинсультную выживаемость ($p = 0,020$). Выживаемость в течение 365 суток достигала 1,0 при концентрации ФНО- α в крови > 44 нг/л. При уровне ФНО- $\alpha \leq 44$ нг/л выживаемость за аналогичный период наблюдения составляла всего 0,652 {95% ДИ: 0,484-0,879}; лог-ранг тест $p = 0,003$.

Кривые выживаемости в течение года наблюдения после ИГМ по методу Каплана-Майера для пациентов с уровнем ФНО- $\alpha \leq 44$ нг/л и > 44 нг/л представлены на рисунке 6.3. Во время лечения в стационаре скончался один пациент с ишемическим инсультом, последующие

семь летальных исхода развились после выписки из инсультного отделения. Все восемь летальных исходов были связаны с болезнями системы кровообращения.

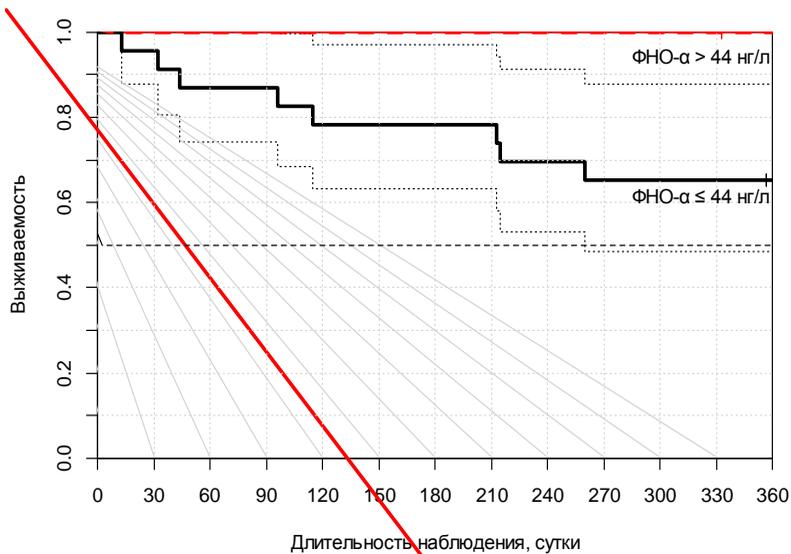


Рисунок 6.3 — Кривые выживаемости в течение 365 суток после ИГМ по методу Каплана-Майера для пациентов с уровнем ФНО- α ≤ 44 нг/л и > 44 нг/л, где

ИГМ — инфаркт головного мозга,
ФНО- α — фактор некроза опухоли- альфа

Полученные нами данные о повышении концентрации ФНО- α в острейшем периоде ИГМ по сравнению со здоровыми лицами не противоречат результатам других исследователей [2, 29, 72]. Научные публикации о влиянии биомаркеров воспаления на выживаемость пациентов после ишемического инсульта весьма немногочисленны, особенно те, которые отражают прогностический уровень ФНО- α в крови пациентов с ИГМ. В ходе проведенного анализа подгрупп среди 113 пациентов с лакунарным ИГМ в исследовании M. Castellanos et al. [71] было показано, что пациенты с содержанием ФНО- α выше 14 нг/л в первые 24 ч инсульта имеют повышенный риск развития смертельного исхода или тяжелой инвалидизации (менее 85 баллов по Индексу Бартеля) в течение 3 месяцев: ОШ=3,0 {95% ДИ: 1,0-8,5}. Однако в иссле-

дование [71] включали только пациентов с лакунарным инфарктом мозга, характеризующимся наиболее легкой клинической картиной и благоприятным клиническим исходом.

В наших наблюдениях малый глубинный (лакунарный) инфаркт мозга диагностирован у 7 (15,9%) чел., то есть инсульты у 44 пациентов с ИГМ были обусловлены различными причинами, а не только микроангиопатией. При этом летальность в постинсультном периоде была статистически значимо ассоциирована с наличием тотального инсульта в каротидном бассейне, застойной сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий. Различия полученных нами результатов и данных других авторов могут быть связаны также с особенностями методологии проводимых исследований. Как известно, ФНО- α имеет короткий период полураспада [61], поэтому при его измерении чрезвычайно важна стабильность преаналитических условий лабораторного исследования уровня этого метаболита.

Можно предположить, что плохой функциональный исход у пациентов с содержанием ФНО- $\alpha \leq 44$ нг/л связан с активацией иммуносу-прессивных механизмов после развития ИГМ. Системный противовоспалительный ответ организма включает снижение в крови эндотоксин-стимулированной экспрессии ФНО- α и повышение продукции ИЛ-10. В экспериментах на животных показано, что ключевая роль в подавлении продукции воспалительных цитокинов при ишемическом ОНМК принадлежит гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и активации симпатической нервной системы [31].

В свою очередь, это объясняет тот факт, что торможение системной индукции ФНО- α , как провоспалительного цитокина, вносит свой вклад в увеличение смертности после инсульта. Так, среди 23 пациентов с уровнем ФНО- $\alpha \leq 44$ нг/л летальность в течение 365 суток составила 34,8%. В группе из 21 пациента с ИГМ и уровнем ФНО- $\alpha > 44$ нг/л клиническая картина была противоположной — летальных исходов не зарегистрировано ($p = 0,003$). Традиционно считалось, что повышенная продукция ФНО- α в остром периоде ИГМ приводит к увеличению частоты повторных цереброваскулярных эпизодов и увеличивает смертность после инсульта [36, 18, 71]. Однако мы показали, что высокая концентрация ФНО- α в плазме крови четко связана с лучшей выживаемостью пациентов после ИГМ. Данные, полученные в представленном исследовании, свидетельствуют о том, что concentra-

ция ФНО- α ≤ 44 нг/л в первые 48 ч ИГМ является независимым фактором риска развития летального исхода в течение года наблюдения.

Выявление предикторов летального исхода может помочь в определении тактики ведения пациентов в остром и восстановительном периодах ИГМ. Экспериментальные и клинические исследования патофизиологических механизмов развития инфаркта мозга лежат в основе разработки новых лекарственных препаратов для лечения пациентов с ишемическими ОНМК. Так, K.L. Lambertsen et al. при моделировании на мышцах острого ИГМ показали, что низкий уровень ФНО- α ассоциирован со снижением численности микроглиальных клеток. Этот факт позволил исследователям сделать вывод о ключевой роли нейроглии и продуцируемых ею производных ФНО- α в сохранении и выживании пострадавших нейронов при инфаркте мозга [24]. Одним из путей торможения экспрессии медиаторов воспаления при ишемическом инсульте является гипотермия, способная пролонгировать существование «терапевтического окна». Новые стратегии интервенционной помощи пациентам с острым ИГМ, такие как внутривенный и внутриартериальный тромболизис с механической экстракцией эмболов, позволяют возлагать надежды на различные виды нейропротекторной терапии, воздействующей на основные звенья воспалительного каскада острой очаговой церебральной ишемии.

Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной роли определения концентрации ФНО- α в среднесрочной стратификации риска летального исхода при ИГМ. Установлено, что содержание ФНО- α в плазме крови пациентов с ИГМ в первые 48 ч инсульта ≤ 44 нг/л приводит к значительному увеличению вероятности развития смертельного исхода в течение года наблюдения: $p = 0,003$.

6.5. Способ прогнозирования клинического исхода ишемического инсульта

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус

В ходе исследования экспрессии ФНО- α при ИГМ авторами предложен способ прогнозирования клинического исхода ишемического инсульта.

Известен способ прогнозирования исхода инсульта [71] путем взятия венозной крови у пациента в пробирки с раствором этилендиамина-тетрауксусной кислоты, центрифугирования пробирок при 3000 g в течение 5 минут для разделения на плазму и эритроциты, замораживания плазмы при температуре $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ с последующим исследованием уровня ФНО- α и определением вероятности неблагоприятного функционального исхода лакунарного ИГМ через 3 месяца после инсульта.

Указанный способ является прототипом по отношению к заявляемому. Общим признаком для предлагаемого способа и прототипа является то, что для выполнения исследования осуществляют взятие крови из кубитальной вены в первые сутки инсульта, кровь центрифугируют, плазму крови отделяют и замораживают до проведения иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией производителя реагентов (фирма «R&D Systems»). В обоих случаях анализируют уровень ФНО- α в крови пациента с ИГМ и вероятность развития неблагоприятного (плохого) функционального исхода инсульта. Способ-прототип подразумевает использование для оценки степени функциональной недостаточности Индекс Бартеля [92] через 3 месяца после развития инициальных симптомов инсульта. Индекс Бартеля состоит из 10 пунктов, описывающих функции коммуникации, самообслуживания, передвижения. При оценке состояния пациента по Индексу Бартеля каждый из пунктов шкалы оценивают в баллах, баллы суммируют и при сумме баллов, равной 90-100, считают функциональный исход инсульта благоприятным, при сумме баллов, равной или менее 85 баллов — неблагоприятным. При этом необходимо отметить, что ноль баллов по Индексу Бартеля не равноценен понятию «летальный исход».

В способе-прототипе повышение уровня ФНО- α в крови пациентов с лакунарным инсультом более 14 нг/л является предиктором неблагоприятного функционального исхода, включая летальный исход, в течение 3 месяцев от начала заболевания.

Указанный способ-прототип определения прогностической значимости уровня ФНО- α в крови пациентов с ИГМ обладает следующими недостатками:

1. Функциональный исход инсульта оценивают с использованием Индекса Бартеля, требующего подсчета баллов по каждому из 10 пунктов шкалы, что требует наличия специальной подготовки ме-

дицинского персонала и определенного интервала времени на проведение указанной оценки.

2. Степень функциональной недостаточности определяют через 3 месяца от начала лакунарного инсульта, что не предполагает широкого использования способа в клинической практике, так как в неврологических (инсультных) отделениях Республики Беларусь средняя длительность пребывания пациента с ИГМ составляет 12-14 суток. Объективную оценку неврологического дефицита, как на момент госпитализации, так и на момент выписки выполняет врач-невролог, имеющий подготовку в области инсульта, который наблюдает конкретного пациента в остром периоде ИГМ во время пребывания в инсультном отделении клиники.
3. В способе-прототипе указана прогностическая значимость уровня ФНО- α в отношении риска летального исхода в течение 3 месяцев после лакунарного ИГМ.
4. В способе-прототипе определена прогностическая значимость уровня ФНО- α лишь у пациентов с лакунарным ишемическим инсультом, который характеризуется самыми легкими клиническими проявлениями, в то время как данные о взаимосвязи уровня ФНО- α и функционального исхода атеротромботического, кардиоэмболического подтипов инсульта, ИГМ смешанной этиологии отсутствуют, что предполагает узкую промышленную применимость способа-прототипа.

Задачей заявляемого способа прогнозирования клинического исхода ишемического инсульта является повышение точности прогнозирования развития неблагоприятного клинического исхода в остром периоде ИИ и летального исхода в постинсультном периоде при упрощении способа прогнозирования и расширении клинической применимости.

Сущность способа заключается в том, что в способе прогнозирования исхода ишемического инсульта, включающем госпитализацию пациента с ИИ в неврологическое (инсультное) отделение клиники, верификацию диагноза ИИ с помощью клинических данных, компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга, взятие венозной крови для определения уровня фактора некроза опухоли-альфа в первые сутки госпитализации в отделение с 8.00 ч до 8.30 ч, центрифугирование пластиковых пробирок, содержащих раствор цит-

рата натрия (38 г/л) и кровь в соотношении 1:9, при 3000 оборотов в минуту в течение 15 мин для получения плазмы, образцы которой хранят при температуре -20 °С, определение уровня ФНО-α с помощью иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией производителя реагентов — фирмы «R&D Systems», отличием является то, что данные об уровне ФНО-α в крови пациента сравнивают с пороговым значением уровня ФНО-α, равным 44 пг/мл, если уровень ФНО-α в крови, меньше или равен 44 пг/мл, прогнозируют неблагоприятный функциональный исход острого ИИ (от 4 до 6 баллов модифицированной шкалы Рэнкина — МШР) и прогнозируют развитие летального исхода в течение 180 суток после ИИ.

Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной роли определения уровня фактора некроза опухоли- альфа в среднесрочной стратификации риска летального исхода у больных с ИИ. Установлено, что уровень ФНО-α в плазме крови пациентов с ИИ в первые 48 ч инсульта ≤ 44 нг/л приводит к значительному увеличению вероятности развития смертельного исхода в течение 180 суток наблюдения: $p = 0,036$.

Способ поясняется клиническим примером.

Пациент Ф., 73 г., 1 неврологическое (инсультное) отделение БСМП г. Минска.

Клинический диагноз: Инфаркт мозга (ишемический инсульт) в левом каротидном бассейне артерий на фоне энцефалопатии сложного генеза 2 ст. (атеросклеротической, гипертензивной), острый период от 02.06.2011 г. Когнитивные нарушения. Легкая сенсорная афазия. Плегия правой руки, выраженный парез правой ноги. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты и коронарных артерий. Н2А. Артериальная гипертензия 3, риск 4. Сахарный диабет, тип 2. Диабетическая ангиопатия. Нейроангиосклероз. Хроническая почечная недостаточность, интермиттирующая стадия. Ожирение 2 ст., алиментарно-конституциональная форма. Стеатогепатоз.

Жалобы при поступлении: на нарушение речи, слабость в правых конечностях.

Заболел остро 02.06.2011 г. в 9 ч 10 минут, когда развились вышеописанные жалобы. Госпитализирован в 1 неврологическое (инсультное) отделение БСМП 02.06.2011 г. в 15 ч 32 минуты.

Неврологический статус на момент поступления: в сознании, контакт затруднен из-за сенсорной афазии. Дезориентирован в месте и времени. Со стороны черепных нервов: зрачки $D = S$, фотореакция сохранена, движения глазных яблок в полном объеме. Центральный парез 7, 12 пар черепных нервов справа. Рефлексы орального автоматизма положительны. Плегия правой руки, выраженный парез правой ноги. Мышечный тонус существенно не изменен. Сухожильно-периостальные рефлексы живые $D > S$. Симптом Бабинского справа положителен. Пальценосовую и коленно-пяточную пробы левыми конечностями выполняет удовлетворительно. Чувствительных нарушений нет. Менингеальные симптомы отрицательны. Самостоятельно не ходит, не сидит. Оценка по МШР составляет 5 баллов.

При компьютерной томографии 02.06.2011 г. выявлен острый инфаркт мозга в левой лобной доле размером 13×37 мм.

Лечение пациента Ф. включало антитромбоцитарные (аспирин), антигипертензивные (лизиноприл, индапамид, карвиленд), нейропротекторные, симптоматические препараты.

Взятие крови для определения уровня ФНО- α по заявляемому способу проводят 03.06.2011 г. в 8 ч 00 минут. Полученные данные об уровне ФНО- α анализируют, сопоставляя с пороговым значением уровня ФНО- α , равным 44 нг/л.

Уровень ФНО- α у обследованного пациента с ИИ составляет 27 нг/л, что ниже порогового значения. Поэтому у пациента прогнозируем неблагоприятный функциональный исход ИИ на момент выписки из стационара (4-6 баллов МШР).

Неврологический статус при выписке из стационара 14.06.2011 г.: состояние средней тяжести. В сознании, легкая сенсорная афазия. Со стороны черепных нервов: зрачки $D = S$, фотореакция сохранена, движения глазных яблок в полном объеме. Центральный парез 7, 12 пар черепных нервов справа. Рефлексы орального автоматизма положительны. Плегия правой руки, выраженный парез правой ноги. Мышечный тонус существенно не изменен. Сухожильно-периостальные рефлексы живые $D > S$. Симптом Бабинского справа положителен. Пальценосовую и коленно-пяточную пробу левыми конечностями выполняет удовлетворительно. Чувствительных нарушений нет. Менингеальные симптомы отрицательны. Самостоятельно не ходит, не сидит.

Оценка по МШР на 12 сутки заболевания составляет 5 баллов, что соответствует неблагоприятному функциональному исходу.

С учетом уровня ФНО- α ниже порогового значения, у пациента Ф. прогнозируем высокую вероятность летального исхода в течение 180 суток после ИИ. Пациент скончался дома 03.07.2011 г. (т.е. через 29 суток от развития инсульта), причина смерти — сердечно-сосудистая патология (I.25).

Таким образом, у пациента Ф. низкий уровень ФНО- α в крови (27 нг/л) в первые сутки госпитализации ассоциирован с развитием неблагоприятного функционального исхода на 12 сутки заболевания (5 баллов по МШР) и летальным исходом в течение 180 суток постинсультного периода.

Технический результат предлагаемого способа прогнозирования клинического исхода ишемического инсульта состоит в том, что:

- Способ позволяет прогнозировать не только вероятность развития неблагоприятного функционального исхода инсульта по МШР на момент выписки из стационара, но и развитие летального исхода в течение 180 суток после ИИ.
- Его применение расширяет возможности прогнозирования, так как прогностическая значимость уровня ФНО- α определена для всех основных подтипов ИИ: атеротромботического, кардиоэмболического, лакунарного, а также ИИ смешанной этиологии.

Полученные в ходе исследования данные позволяют использовать значение уровня фактора некроза опухоли-альфа в крови пациентов с ИИ в первые сутки госпитализации для прогнозирования функционального исхода ОНМК и, по всей вероятности — в стратификации риска летального исхода в постинсультном периоде.

Литература

1. The cytokine tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis and its receptor fibroblast growth factor-inducible 14 have a neuroprotective effect in the central nervous system / R. Echeverry [et al.] // *J Neuroinflammation.* - 2012. — Vol. 9. — P. 45.
2. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
3. Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke/ A. Tuttolomondo [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* — 2008. — Vol. 14. — P. 3574–3589.

4. Di Napoli, M. Neuroinflammation and Cerebrovascular Disease in Old Age: A Translational Medicine Perspective / M. Di Napoli, I.M. Shah // *J Aging Res.* — 2011.- Published online 2011 October 31. doi: 10.4061/2011/857484. — Date of access: 18.07.2012.
5. Wong, A.A. Early changes in physiological variables after stroke / A.A. Wong, S.J. Read // *Ann Indian Acad Neurol.* — 2008. — Vol. 11 (4). — P. 207–220.
6. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications / J.M. Simard [et al.] // *The Lancet Neurology.* — 2007. — Vol. 6 (3). — P. 258–268.
7. Lau, L.T. Astrocytes produce and release interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interferon-gamma following traumatic and metabolic injury / L.T. Lau, A.C. Yu // *J. Neurotrauma.* — 2001. — Vol. 18. — P. 351–359.
8. Astrocytes: Targets for Neuroprotection in Stroke / G. Barreto [et al.] // *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* — 2011. — Vol. 11 (2). — P. 164–173.
9. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha are expressed by different subsets of microglia and macrophages after ischemic stroke in mice / B.H. Clausen [et al.] // *J Neuroinflammation.* — 2008. — Vol. 5. — P. 46.
10. Microglial activation and matrix protease generation during focal cerebral ischemia / G.J. del Zoppo [et al.] // *Stroke.* — 2007. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. 646–651.
11. Attenuated inflammatory response in aged mice brains following stroke / M.W. Sieber [et al.] // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6 (10). — P. 1–11.
12. Clark, W.M. Potential of anticytokine therapies in central nervous system ischaemia / W.M. Clark, H.L. Lutsep // *Exp. Opin. Biol. Ther.* -2001. — Vol. 1. — P. 227–237.
13. Huang, J. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia / J. Huang, U.M. Upadhyay, R.J. Tamargo // *Surg. Neurol.* — 2006. — Vol. 66. — P. 232–245.
14. Inhibition of MEK/ERK 1/2 pathway reduces pro-inflammatory cytokine interleukin-1 expression in focal cerebral ischemia / Z.Q. Wang [et al.] // *Brain Res.* — 2004. — Vol. 996. — P. 55–66.
15. Inactivation of astroglial NF-kappa B promotes survival of retinal neurons following ischemic injury / G. Dvorianchikova [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* 2009;30:175–185.
16. Mattson, M.P. NF-kappaB in the survival and plasticity of neurons / M.P. Mattson // *Neurochem. Res.* — 2005. — Vol. 30. — P. 883–893.
17. Zaremba, J. Contribution of tumor necrosis factor alpha to the pathogenesis of stroke / J. Zaremba // *Folia Morphol (Warsz).* — 2000. — Vol. 59 (3). — P. 137–143.
18. Associations of proinflammatory cytokines with the risk of recurrent stroke / P. Welsh [et al.] // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39 (8). — P. 2226–2230.
19. Association of Circulating Inflammatory Markers With Recurrent Vascular Events After Stroke: A Prospective Cohort Study / W. Whieley [et al.] // *Stroke.* — 2011. — Vol. 42. — P. 1813–1820.

20. Downstream Toll-like receptor signaling mediates adaptor-specific cytokine expression following focal cerebral ischemia / F. Bolanle // *Journal of Neuroinflammation*. — 2012. — Vol. 9. — P. 174.
21. Evolution of cerebral tumor necrosis factor-alpha production during human ischemic stroke / T. Sairanen [et al.] // *Stroke*. — 2001. — Vol. 32 (8). — P. 1750-1758.
22. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke/ N. Vila [et al.] // *Stroke* 2000, 31(10):2325-2329.
23. Zaremba, J. Tumour necrosis factor-alpha is increased in the cerebrospinal fluid and serum of ischaemic stroke patients and correlates with the volume of evolving brain infarct / J. Zaremba, P. Skrobanski, J. Losy // *BioMed Pharmacother*. — 2001. — Vol. 55 (5). — P. 258-263.
24. Microglia protect neurons against ischemia by synthesis of tumor necrosis factor / K.L. Lambertsen [et al.] // *J. Neurosci*. — 2009. — Vol. 29. — P. 1319-1330.
25. Focal cerebral ischemia in the TNFalpha-transgenic rat / L.C. Pettigrew [et al.] // *Journal of Neuroinflammation*. — 2008. — Vol. 5. — P. 47-53.
26. Molecular and cellular characterization of the age-related neuroinflammatory processes occurring in normal rat hippocampus: potential relation with the loss of somatostatin GABAergic neurons / M.P. Gavilan [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. — 2007. — Vol. 103 (3). — P. 984-996.
27. Clinical outcome following acute ischaemic stroke relates to both activation and autoregulatory inhibition of cytokine production / H.C.A. Emsley [et al.] // *BMC Neurology*. — 2007. — Vol. 7. — P. 5.
28. Emsley, H.C.A. Infection and Brain-Induced Immunodepression After Acute Ischemic Stroke / H.C.A. Emsley, C.J. Smith, S.J. Hopkins // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39. — P. 7.
29. Провоспалительные цитокины у больных с острым ишемическим инсультом и инфарктом миокарда / В.И. Скворцова [и др.] // *Неврологический вестник*. — 2007. — Т. XXXIX, Вып. 1. — С. 22-25.
30. Dirnagl, U. Inflammation in stroke: the good, the bad, and the unknown / U. Dirnagl. — Ernst. Schering Res. Found. Workshop, 2004. — P. 87-99.
31. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation / K. Prass [et al.] // *J Exp Med*. — 2003. — Vol. 198. — P. 725-736.
32. Stroke-Induced Immunodepression: Experimental Evidence and Clinical Relevance / U. Dirnagl [et al.] // *Stroke*. — 2007. — Vol. 38: — P. 770-773.
33. Delayed post-ischaemic neuroprotection following systemic neural stem cell transplantation involves multiple mechanisms / M. Vacicqaluppi [et al.] // *Brain*. — 2009. — Vol. 132. — P. 2239-2251.
34. Морозова, Ю.А. Содержание белка S-100 и фактора некроза опухоли альфа в сыворотке крови больных дисциркуляторной энцефалопатией / Ю.А. Морозова, П.П. Камчатнов, Л.Л. Ахметжанова // *Журн. неврологии и психиатрии*. — 2009. — №5. — С. 53-56.

35. Никитина, В.В. Диагностическое значение показателей активности внутрисосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с хронической ишемией головного мозга / В.В. Никитина, Н.Б. Захарова // Цитокины и воспаление. — 2011. — Т. 10, № 3. — С. 30-34.
36. Суслина, З.А. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения / З.А. Суслина, М.М. Танашян, О.В. Лагода // Атеротромбоз. — 2009. — Вып 3, №2. — С. 60-67.
37. Rodríguez-Yáñez, M. Role of inflammatory markers in brain ischemia / M. Rodríguez-Yáñez, J. Castillo // *Curr Opin Neurol*. — 2008. — Vol. 21 (3). — P. 353-357.
38. Genome-wide gene expression analysis for induced ischemic tolerance and delayed neuronal death following transient global ischemia in rats / N. Kawahara [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. — 2004. — Vol. 24 (2). — P. 212-223.
39. Relations of Blood Inflammatory Marker Levels With Cerebral Microbleeds / K. Miwa [et al.] // *Stroke*. — 2011. — Vol. 42. — P. 3202-3206.
40. Neuronal overexpression of cyclooxygenase-2 increases cerebral infarction / S. Dore [et al.] // *Annals of Neurology*. 2003;54(2):155-162.
41. Iadecola, C. Cerebral ischemia and inflammation / C. Iadecola, M. Alexander // *Current Opinion in Neurology*. — 2001. — Vol. 14 (1). — P. 89-94.
42. Toll-like receptor 4 is involved in neuroprotection afforded by ischemic preconditioning / J.M. Pradillo [et al.] // *J. Neurochem*. — 2009. — Vol. 109. — P. 287-294.
43. Wound healing and inflammation: embryos reveal the way to perfect repair / M.J. Redd [et al.] // *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci*. — 2004. — Vol. 359. — P. 777-784.
44. Hart, J. Inflammation. 2: Its role in the healing of chronic wounds / J. Hart // *J. Wound. Care*. — 2002. — Vol. 11. — P. 245-249.
45. Proliferating resident microglia after focal cerebral ischaemia in mice A. Denes [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. — 2007. — Vol. 27. — P. 1941-1953.
46. Selective ablation of proliferating microglial cells exacerbates ischemic injury in the brain / M. Lalancette-Hebert [et al.] // *J. Neurosci*. — 2007. — Vol. 27. — P. 2596-2605.
47. Microglia potentiate damage to blood-brain barrier constituents: improvement by minocycline in vivo and in vitro / M.A. Yenari [et al.] // *Stroke*. — 2006. — Vol. 37. — P. 1087-1093.
48. Nakajima, K. Microglia: neuroprotective and neurotrophic cells in the central nervous system / K. Nakajima, S. Kohsaka // *Curr. Drug Targets Cardiovasc. Haematol. Disord*. — 2004. — Vol. 4. — P. 65-84.
49. Microglia provide neuroprotection after ischemia / J. Neumann [et al.] // *FASEB J*. — 2006. — Vol. 20. — P. 714-716.
50. Hyperthermia is a surrogate marker of inflammation-mediated cause of brain damage in acute ischaemic stroke / R. Leira [et al.] // *J Intern Med*. — 2006. — Vol. 260 (4). — P. 343-349.

51. Combined effect of tumor necrosis factor (TNF)-alpha and heat shock protein (HSP)-70 in reducing apoptotic injury in hypoxia: a cell culture study / G. Goel [et al.] // *Neurosci. Lett.* — 2010. — Vol. 483. — P. 162–166.
52. Endotoxin preconditioning protects against the cytotoxic effects of TNFalpha after stroke: a novel role for TNFalpha in LPS-ischemic tolerance / H.L. Rosenzweig [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* — 2007. — Vol. 27 (10). — P. 1663–1674.
53. Gilmore, T.D. Introduction to NF-κB: players, pathways, perspectives // T.D. Gilmore // *Oncogene.* — 2006. — Vol. 25 (51). — P. 6680–6684.
54. Kaushal, V. Mechanisms of microglia-mediated neurotoxicity in a new model of the stroke penumbra / V. Kaushal, L.C. Schlichter // *Journal of Neuroscience.* — 2008. — Vol. 28 (9). — P. 2221–2230.
55. Schwaninger, M. NF-κB signalling in cerebral ischaemia / M. Schwaninger, I. Inta, O. Herrmann // *Biochemical Society Transactions.* — 2006. — Vol. 34 (6). — P. 1291–1294.
56. Brasier, A.R. The NF-κB regulatory network / A.R. Brasier // *Cardiovasc. Toxicol.* — 2006. — 6 (2). — P. 111–130.
57. Perkins, N.D. Integrating cell-signalling pathways with NF-κB and IKK function / N.D. Perkins // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* — 2007. — Vol. 8 (1). — P. 49–62.
58. Albensi, B.C. Evidence for the involvement of TNF and NF-κB in hippocampal synaptic plasticity / B.C. Albensi, M.P. Mattson. // *Synapse.* — 2000. — Vol. 35 (2). — P. 151–159.
59. NF-kappa B functions in synaptic signaling and behavior / M.K. Meffert [et al.] // *Nat. Neurosci.* — 2003. — Vol. 6 (10). — P. 1072–1078.
60. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // *Nature.* — 2002. — Vol. 420. — P. 868–874.
61. Schnabel, R.B. Commentary: Circulating cytokines and risk stratification of stroke incidence — will we do better in future? / R.B. Schnabel, S. Blankenberg // *Int. J. Epidemiol.* — 2009. — Vol. 38 (1). — P. 261–262.
62. Inflammation and Hemostasis Biomarkers for Predicting Stroke in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Observational Study / R.C. Kaplan [et al.] // *J. of Stroke & Cerebrovascular Diseases.* — 2008. — Vol. 17, N 6. — P. 344–355.
63. Resistin, but Not Adiponectin and Leptin, Is Associated With the Risk of Ischemic Stroke Among Postmenopausal Women: Results From the Women's Health Initiative / S.N. Rajpathak [et al.] // *Stroke.* — 2011. — Vol. 42 (7). — P. 1813–1820.
64. Adipocytokines and risk of stroke in older people: a nested case–control study / D.J. Stott [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* — 2009. — Vol. 38 (1). — P. 253–261.
65. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H.P. Adams [et al.] // *Stroke.* — 1993. — Vol. 24. — P. 35–41.
66. The influence of diabetes mellitus and hyperglycemia on stroke incidence and outcome / T.A. Baird [et al.] // *J. Clin. Neurosci.* — 2002. — Vol. 9. — P. 618–626.

67. Systemic inflammatory stimulus potentiates the acute phase and CXC chemokine responses to experimental stroke and exacerbates brain damage via interleukin-1- and neutrophil-dependent mechanisms / B.W. McColl [et al.] // *J. Neurosci.* — 2007. — Vol. 27. — P. 4403-4412.
68. Leukocyte count predicts outcome after ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study / M.S. Elkind [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* -2004. — Vol. 13. — P. 220-227.
69. Different cytokine levels in thrombolysis patients as predictors for clinical outcome / G. Mazzotta [et al.] // *Eur J Neurol.* — 2004. — Vol. 11 (6). — P.; 377-381.
70. Plasma proinflammatory and anti-inflammatory cytokine and catecholamine concentrations as predictors of neurological outcome in acute stroke patients / J. Oto [et al.] // *J Anesth.* — 2008. — Vol. 22 (3). — P. 207-212.
71. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target / M. Castellanos [et al.] // *Stroke.* — 2002. — Vol. 33 (4). — P. 982-987.
72. Sriram, K. Divergent roles for tumor necrosis factor- α in the brain / K. Sriram, J.P. O'Callaghan // *Journal of Neuroimmune Pharmacology.* — 2007. — Vol. 2 (2). — P. 140–153.
73. Vangeison, G. The Janus-Faced Effects of Hypoxia on Astrocyte Function / G. Vangeison, D.A. Rempel // *Neuroscientist.* — 2009. — Vol. 15. — P. 579-588.
74. Jin, R. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells / R. Jin, G. Yang, G. Li // *JLB.* — 2010. — Vol. 87, N 5. — P. 779-789.
75. Wang, X. Investigational anti-inflammatory agents for the treatment of ischemic brain injury / X. Wang // *Expert Opin. Investig. Drugs.* — 2005. — Vol. 14. — P. 393-409.
76. Yilmaz, G. Cell adhesion molecules and ischemic stroke / G. Yilmaz, D.N. Grander // *Neurol. Res.* — 2008. — Vol. 30. — P. 783-793.
77. Effects of a selective CD11b/CD18 antagonist and recombinant human tissue plasminogen activator treatment alone and in combination in a rat embolic model of stroke / L. Zhang [et al.] // *Stroke.* — 2003. — Vol.34. — P. 1790-1795.
78. Use of anti-ICAM-1 therapy in ischemic strokes: results of the Enlimomab Acute Stroke Trial / Enlimomab Acute Stroke Trial Investigators // *Neurology.* — 2001. — Vol. 57. — P. 1428-1434.
79. Becker, K.J. Anti-leukocyte antibodies: LeukArrest (Hu23F2G) and Enlimomab (R6.5) in acute stroke / K.J. Becker // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2002. — Vol. 18, Suppl. 2. — P. 18-22.
80. Суслина, З.А. Практическая кардионеврология / З.А.Суслина, А.В.Фонякин, Л.А.Гераскина и др. — М.: ИМА-ПИРЕСС, 2010. — 304 с.
81. Ткачук, С.С. Морфологічні зміни кори лобової частки головного мозку за умов двобічної каротидної ішемії-реперфузії при експериментальному цукровому діабеті / С.С.Ткачук, О.М.Леньков // *Клін. та експерим. патол.* — 2010. — Т. 9, №2. — С. 102-107.
82. Notch Activation Enhances the Microglia-Mediated Inflammatory Response Associated With Focal Cerebral Ischemia / Z. Wei [et al.] // *Stroke.* — 2011. — Vol. 42. — P. 2589-2594.

83. Домашенко, М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта: авт. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / М.А. Домашенко, ГУ НИИ неврологии РАМН. — М., 2006. — 31 с.
84. Шабалина, А.А. Гемостаз и биохимические маркеры повреждения ткани мозга при атеротромботическом и лакунарном подтипах ишемического инсульта: авт. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13; 03.00.04 / А.А. Шабалина, Научн. центр неврологии РАМН. — М., 2008. — 29 с.
85. Serum levels of cytokines and C-reactive protein in acute ischemic stroke patients, and their relationship to stroke lateralization, type, and infarct volume / H. Ormstad [et al.] // *J Neurol.* — 2011. — Vol. 258, № 4. — P. 677-685.
86. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study / M. Marnane [et al.] // *Stroke.* — 2010. — Vol. 41. — № 8. — P. 1579-1586.
87. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project, 1981-86 / C.P. Warlow [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 2012. — Vol. 83. — P. 579.
88. Contralateral Internal Carotid Artery Occlusion Impairs Early But Not 30-Day Stroke Rate Following Carotid Endarterectomy / E. Bagaev [et al.] // *Angiology.* — 2010. — Vol. 61. — P. 705-710.
89. Simvastatin-induced prevention of the increase in TNF- α level in the acute phase of ischemic stroke / A. Szczepanska-Szerej [et al.] // *Pharmacol Rep.* — 2007. — Vol. 59, № 1. — P. 94-97.
90. Трещинская, М.А. Новые возможности лечения синдрома вертебробазилярной артериальной системы / М.А. Трещинская, О.А. Ключникова, Ю.И. Головченко // *Международный неврологический журнал.* — Вып 19, № 3. — 2008. — С. 81-86.
91. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction / J. Bamford [et al.] // *Lancet.* — 1991. — Vol. 337. — P. 1521-1526.
92. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии / А.Н. Белова // М.: МБН, 2004. — 434 с.
93. Интерлейкины и хемокины при остром ишемическом инсульте, отягощенном и не отягощенном диабетом / А.С. Бояджян [и др.] // *Цитокины и воспаление.* — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 40-43.
94. Оценка медиаторов воспаления при ишемическом инсульте / Е.А. Кладова [и др.] // *Цитокины и воспаление.* — 2011. — Т. 10, № 4. — С. 136-141.
95. Шаврин, А.П. Взаимосвязь комплекса интима-медиа с инфекционными, иммунными и воспалительными показателями у лиц с факторами риска / А.П. Шаврин // *Цитокины и воспаление.* — 2011. — Т. 10, № 4. — С. 80-84.
96. Рабандияров, М.Р. Состояние цитокинового статуса у больных артериальной гипертонией, перенесших ишемический инсульт / М.Р. Рабандияров // *Нейрохирургия и неврология Казахстана.* — 2010. — Т. 3, № 20. — С. 27-29.

ГЛАВА 7.

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК

7.1. Клинико-лабораторная значимость определения С-реактивного белка

Ю.И. Степанова, И.А. Гончар

В подглаве представлена современная научная информация, посвященная роли высокочувствительного С-реактивного белка (вСРБ) в развитии воспалительной реакции сосудистой стенки при её атероматозном повреждении в процессе острого нарушения мозгового кровообращения, а также данные о клинико-лабораторной значимости определения вСРБ для прогнозирования риска развития сосудистых осложнений.

Ключевые слова: высокочувствительный С-реактивный белок, воспаление сосудистой стенки, инфаркт головного мозга.

Clinical and laboratory significance of C-reactive protein determination

Stepanova J.I., Gontschar I. A.

In subchapter it has been presented modern scientific information about the role of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in the development of inflammatory response of vascular wall during its atheromatous damage at acute cerebrovascular accidents, as well as data on the clinical and laboratory significance of hsCRP determination for predicting of vascular complications risk.

Key words: high-sensitivity C-reactive protein, vascular inflammation, cerebral infarction.

Воспалительная реакция сосудистой стенки на атероматозное повреждение наряду с эндотелиальной дисфункцией и гиперкоагуляцией крови является одним из звеньев патогенетической цепи развития острой ишемии головного мозга, которая рассматривается в настоящее время как заболевание тромбовоспалительного генеза [1]. При острых цереброваскулярных событиях тромбоциты принимают непосред-

ственное участие в тромбообразовании и воспалении посредством высвобождения биологически активных веществ в процессе патологической активации. Кровяные пластинки являются одним из ведущих факторов воспалительного ответа и способствуют рекрутированию моноцитов в зону повреждения, так как без предшествующего взаимодействия с тромбоцитами лейкоциты не могут прочно адгезироваться к активированному эндотелию [2, 3]. При повреждении сосудистой стенки тромбоциты прикрепляются к ней, способствуя появлению тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов, адгезии моноцитов к сосудистой интиме и их трансэндотелиальной миграции. Изменение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов не только свидетельствует о состоянии свертывающей системы крови, но и косвенно указывает на функциональные возможности эндотелия и может быть показателем тяжести поражения сосудистой системы [4].

Альтерация клеток в первой фазе воспаления ведет к появлению клеточных и плазменных медиаторов воспалительного процесса, оказывающих влияние на его течение. Эти биологически активные вещества образуются в ответ на активацию защитных протеолитических систем крови: свертывающей, фибринолитической, калликреинкининовой и комплементарной. Особенности «белков острой фазы», одним из которых является С-реактивный белок (СРБ), являются неспецифичность и высокая корреляция их содержания в крови с активностью и стадией воспалительного процесса.

СРБ был открыт W.S. Tillet и T. Francis в 1930 г. в плазме пациентов с пневмонией и получил свое название благодаря способности связывать и осаждать С-полисахарид клеточной стенки пневмококков, что является одним из механизмов ранней защиты организма от инфекции [5]. СРБ синтезируется в печени, а также эндотелиоцитами, относится к классу бета-глобулинов и состоит из пяти идентичных нековалентно связанных полипептидных цепей, образующих замкнутый пентамер с молекулярной массой от 110000 до 140000 Да (рис. 7.1). Механизм действия СРБ представлен на рисунке 7.2 [6].

При участии ионов кальция СРБ взаимодействует с фосфадитилхолином бактериальной стенки, образовавшийся комплекс запускает реакции клеточного и гуморального иммунитета. Являясь основным фактором опсонизации, СРБ связывается с нейтрофилами и клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров, ускоряет фагоцитоз, в ком-

плексе с лигандами (антигены, компоненты мембран микроорганизмов и/или поврежденных клеток) модулирует активность системы комплемента по классическому или альтернативному пути [7].

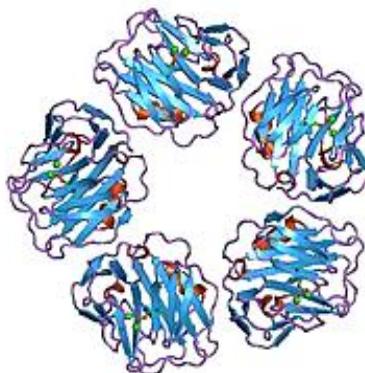


Рисунок 7.1. Молекулярная структура С-реактивного белка (J.E.Volanakis, 2001)

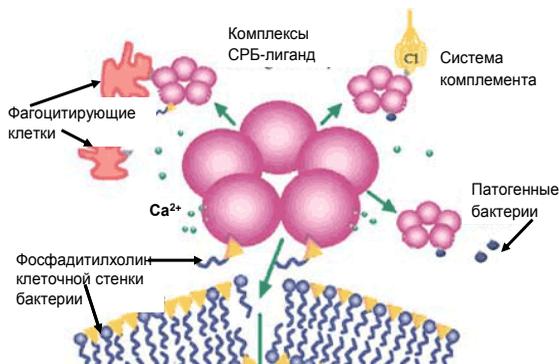


Рисунок 7.2. Механизм действия С-реактивного белка (модификация J.E.Volanakis, 2001)

Кроме того, СРБ вступает во взаимодействие с хроматином и гистонам разрушенных клеток, принимая участие в клиренсе клеточных остатков. Продукты протеолиза С-реактивного белка (мономер СРБ и тафтсиноподобные пептиды), необходимые для реализации эффектов СРБ, вызывают усиление продукции супероксидного аниона O_2^- , по-

вышают активность миелопероксидаз, действуют как хемоаттрактанты и регулируют пролиферацию Т и В-лимфоцитов [8].

Ряд проведенных исследований доказывает участие СРБ в процессах атерогенеза и атеротромбоза, при которых в интиме артерий под эндотелием накапливаются белково-липидные комплексы, представленные холестерином липопротеинов низкой плотности, а вокруг них разрастаются гладкомышечные клетки и соединительная ткань с образованием атеросклеротических бляшек, суживающих просвет сосуда [9, 10]. Связываясь с модифицированными ЛПНП, СРБ накапливается в местах атеросклеротического поражения артерий, стимулирует выработку моноцитами тканевого фактора, фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов-6 и 1, образование свободных радикалов макрофагами, вызывает экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1) клетками эндотелия, стимулирует продукцию белка хемотаксиса моноцитов (monocyte chemoattractant protein-1 — MCP-1), что ускоряет процесс атеротромботического ремоделирования сосудов [11-13]. Кроме того, СРБ усугубляет эндотелиальную дисфункцию и повышает тромбогенный потенциал крови за счет торможения синтеза эндотелиального оксида азота, нарушения вазореактивности, подавления ингибитора активатора плазминогена-1 (pAI — 1) и тканевого активатора плазминогена (tPA), что замыкает порочный круг процессов формирования атеросклеротической микро- и макроангиопатии [14, 15].

Патогенетические эффекты СРБ реализуются посредством модуляции ядерного фактора транскрипции κB (nuclear factor κB — NF- κB), который участвует в активации специфических провоспалительных генов и в механизмах апоптоза клетки [16]. В последнее десятилетие появились данные о маркерах хронического воспаления интимы сосудистой стенки, к которым причисляют Р-селектины, ICAM-1, интерлейкин-6 и СРБ [17]. Ранее для скрининга лиц с высоким риском образования атероматозных бляшек проводили липидные тесты — определение концентрации общего холестерина крови и его фракций (ЛПНП, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)), а также коэффициента атерогенности. Однако было установлено, что во многих случаях обострения ишемической болезни сердца, острые нарушения мозгового кровообращения происходят у лиц с уровнями ЛПНП, находящимися ниже пограничных значений. Это объясняется тем, что депонация

холестерина происходит уже на поздних стадиях атерогенеза. На сегодняшний день предложено дополнить липидную панель анализом содержания СРБ, причем высокий риск развития атеросклероза наблюдается при сочетании низкого содержания холестерина ЛПНП с высоким уровнем СРБ [18].

Повышение концентрации СРБ в крови наблюдается при острых бактериальных инфекциях, злокачественных новообразованиях и аутоиммунных заболеваниях (активный ревматический процесс, ревматоидный артрит), при остром панкреатите и панкреонекрозе, сепсисе. Кроме того, определение СРБ применяется для оценки длительности назначения антибиотиков при антибактериальной терапии. После повреждения тканей или начала воспаления СРБ появляется в крови через 6-10 часов, а его содержание увеличивается в 20-1000 раз в динамике патологического процесса. В отличие от такого показателя как скорость оседания эритроцитов, на который оказывают влияние множество известных факторов, уровень СРБ не зависит ни от одного из них, кроме наличия и степени выраженности воспалительного процесса [19].

До недавнего времени общепринятыми методами определения концентрации СРБ в крови были иммунотурбидиметрия, радиальная иммунодиффузия и нефелометрия [20]. Линейность этих методик находилась в интервале от 5 до 500 мг/л и выше, поэтому считалось, что при уровне СРБ ниже 5 мг/л воспалительный процесс отсутствует, и полагали, что в норме СРБ не определяется. Однако СРБ присутствует в крови практически у всех здоровых людей при отсутствии воспалительного процесса в концентрации от 1 до 5 мг/л (значение маркера варьирует в зависимости от возраста, пола, физиологического состояния, наличия хронических заболеваний).

Введение в лабораторную практику высокочувствительных (high sensitive) методов детекции с помощью иммобилизованных на частицах латекса антител к СРБ позволило увеличить чувствительность анализа с нижней границей определения СРБ 0,05 мг/л. Таким образом, значения концентрации, ранее считавшиеся «следовыми» (< 5 мг/л), стали называть «базовыми», а новый тест обозначили как высокочувствительный СРБ (вСРБ), то есть С-реактивный белок, определенный с помощью высокочувствительной иммунотурбидиметрии с латексным усилением [21, 22].

Базовая концентрация вСРБ — это стабильно выявляемое количество острофазового белка у практически здоровых лиц, а также у пациентов при отсутствии острого воспалительного процесса или вне обострения хронического заболевания. Согласно данным проспективных эпидемиологических и клинических исследований, величина базового уровня вСРБ имеет важное прогностическое значение, так как она непосредственно связана с риском развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) и ишемического инсульта, дополняя прогностическую информацию, которую дают классические факторы риска, такие как курение, ожирение, инсулинорезистентность и др. [23, 24]. При этом базовый уровень вСРБ рекомендуют измерять не ранее, чем через 2 недели после исчезновения симптомов любого острого заболевания или обострения хронического заболевания.

Согласно многочисленным проспективным исследованиям, повышение вСРБ указывает на развитие эндотелиальной дисфункции и позволяет оценивать риск развития острых коронарных событий и ОНМК в последующие 5-7 лет [25, 26]. При интерпретации результатов определения вСРБ для стратификации степени кардиоваскулярного риска следует придерживаться следующих рекомендаций [27, 28]:

- вСРБ < 1 мг/л — риск сосудистых осложнений (ОИМ, ИИ) низкий,
- вСРБ 1–3 мг/л — средний,
- вСРБ > 3 мг/л — высокий,
- вСРБ > 10 мг/л — измерение повторяют и проводят обследование пациента для выявления инфекционных и системных воспалительных заболеваний.

Высококчувствительный СРБ является предиктором не только острых коронарных и цереброваскулярных событий, но и атеросклероза [29]: уровень $1,8 \pm 1,9$ мг/л ассоциирован с непрогрессирующим вариантом атеросклероза, $4,1 \pm 3,3$ мг/л — с прогрессирующим атеросклерозом. В работе А. Такака et al. продемонстрирована выраженная взаимосвязь высоких уровней вСРБ с большим количеством стенозов коронарных сосудов и с частотой деструкции бляшек у пациентов с ОИМ [30]. В больших проспективных исследованиях доказана прогностическая ценность теста вСРБ в отношении летального исхода при остром коронарном синдроме (ОКС). У пациентов с ОКС в первые сутки после госпитализации уровень вСРБ > 7,44 мг/л был ассоциирован с высоким риском летальности через 5 лет. В целом, при ОКС со-

держание вСРБ ниже 3,0 мг/л указывало на низкий риск неблагоприятного исхода, 3,0-7,44 мг/л — на средний риск, уровень выше 7,44 мг/л — на высокий риск смертельного исхода [31, 32].

Американскими исследователями показано, что у пациентов с нестабильной стенокардией повышенный базовый уровень вСРБ встречается значительно чаще (у 70% пациентов), чем при стенокардии напряжения (у 20%) [33]. Среди пациентов, у которых развился ОИМ, увеличение вСРБ выше 3 мг/л отмечено практически у 98% обследованных. При стратификации риска ранней (до 14 суток) летальности у лиц с нестабильной стенокардией и ОИМ наиболее информативным оказалось одновременное определение вСРБ и тропонина Т. Повышение значений этих тестов (вСРБ > 1,55 мг/л, тропонин Т > 0,1 мг/л) указывает на высокий риск летального исхода, в то время как уровни вСРБ < 1,55 мг/л и тропонина Т < 0,1 мг/л указывают на минимальный риск.

Концентрации вСРБ, полученные в исследовании [34], посвященном изучению состояния здоровья американок, точнее, чем содержание холестерина, прогнозировали наступление кардиоваскулярных событий. В ходе исследования контролировали уровни двенадцати различных маркеров воспаления у здоровых женщин в постменопаузе. Количество женщин в группе с наиболее высоким содержанием СРБ, умерших от ОИМ либо перенесших нефатальный сердечный приступ, а также ИИ, было выше в четыре раза.

Группа испанских ученых во главе с доктором М. Slevin исследовала механизмы экспрессии модифицированного СРБ у пациентов с инфарктом головного мозга, а также в эксперименте [35, 36]. Оказалось, что он может явиться потенциальным активатором ангиогенеза как *in vitro*, так и *in vivo*, так как мономеры СРБ способны проникать в ткани, сосудистую стенку и таким образом индуцировать активацию сигнальных путей внутри клеток. При помощи иммуногистохимических методов, а также в моделях на животных выявлено, что экспрессия СРБ ассоциируется с ангиогенезом микроциркуляторного русла в зонах ишемического повреждения у пациентов после перенесенного ИИ, при этом в зонах реваскуляризации не было обнаружено нативного СРБ, а только его мономерный пептид и маркер ангиогенеза CD105. Ученые предполагают, что мономерный СРБ может инициировать ан-

гиогенез и реваскуляризацию как при остром ИИ, так и в период восстановления.

Таким образом, СРБ в силу своей мультифункциональности находится на стыке трех основных патогенетических механизмов развития ОНМК — эндотелиальной дисфункции, тромбоза и воспаления, что обуславливает высокую клинико-лабораторную ценность этого индикаторного белка. На сегодняшний день установлено, что уровень высокочувствительного СРБ отражает процессы вялотекущего воспаления в интиме сосудистой стенки и проспективно определяет риск развития сосудистых осложнений, то есть является прогностическим маркером сосудистой патологии сердца и головного мозга ишемического генеза.

7.2. Экспрессия высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с острым инфарктом мозга

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудыvus

Цель представленного в подглаве исследования — изучение уровня высокочувствительного С-реактивного белка, а также взаимосвязей биомаркера с клиническими характеристиками пациентов с острым ИГМ. Обследованы 77 пациентов с ИГМ, средний возраст — $73,0 \pm 9,9$ г., с давностью инсульта до 48 ч. Содержание вСРБ в плазме крови определяли иммунотурбидиметрическим методом. Проведенное исследование продемонстрировало ассоциации экспрессии вСРБ в остром периоде ИГМ с характеристиками обследованных пациентов и факторами риска инсульта. Высокая концентрации вСРБ в первые 48 часов инсульта взаимосвязана с грубым неврологическим дефицитом на момент поступления ($p = 0,001$), а также на момент выписки из стационара ($p = 0,009$). В то же время ряд клинических характеристик пациентов с ИГМ ассоциирован с повышенной концентрацией вСРБ в дебюте ишемического инсульта: ТИА или инсульт в анамнезе ($p = 0,035$), сопутствующая респираторная патология ($p = 0,050$), застойная сердечная недостаточность ($p = 0,025$), фибрилляция предсердий ($p = 0,004$), подтип ишемического ОНМК по Оксфордской классификации ($p = 0,004$), летальность в остром периоде ($p = 0,001$). Можно предположить, что высокая концентрация вСРБ при ИГМ связана с системной воспалительной реакцией в ответ на острое ишемическое повреждение мозга, определяющей распространенность очага церебральной ишемии и выраженность обусловленных инсультом неврологических нарушений.

Ключевые слова: высокочувствительный С-реактивный белок, инфаркт головного мозга, ишемический инсульт, неврологический дефицит.

High-sensitive C-reactive protein expression in patients with acute cerebral infarction

I.A. Gontschar, J.I. Stepanova, I.S. Prudyvus

The purpose of investigation this subchapter is the study of high-sensitive C-reactive protein (hsCRP) level and relationship of this biomarker with clinical characteristics of patients with acute cerebral infarction (ACI). The study included 77 patients with ACI, the average age — $73,0 \pm 9,9$ ys, prescription of stroke up to 48 hours. hsCRP level in blood was determined with immunoturbidimetric method. The study has demonstrated the association between hsCRP expression in acute period of cerebral infarct and patients characteristics with risk factors of stroke. High hsCRP concentration at the first 48 hours of stroke correlated with gross neurologic deficit on admission ($p = 0,001$), as well as at the discharge from the hospital ($p = 0,009$). At the same time, a number of clinical characteristics of patients with ACI associated with high hsCRP concentrations at the ischemic stroke debut: previous TIA or stroke ($p = 0,035$), concomitant respiratory pathology ($p = 0,050$), congestive heart failure ($p = 0,025$), atrial fibrillation ($p = 0,004$), ischemic stroke subtype on the Oxford classification ($p = 0,004$), mortality in the acute stroke phase ($p = 0,001$). It can be assumed that high hsCRP concentration at ACI is associated with systemic inflammatory reaction in response to acute ischemic brain damage determining on prevalence of cerebral ischemia outbreak and severity of neurological disorders caused by stroke.

Key words: high-sensitivity C-reactive protein, brain infarction, ischemic stroke, neurological deficit.

В дебюте инфаркта головного мозга повышение продукции СРБ является частью иммунного ответа на повреждающее ишемическое воздействие [37, 38]. В проведенных исследованиях доказано участие С-реактивного белка в процессах хронического воспаления, роста атеросклеротических бляшек, прогрессирования деменции [39]. Повышенный уровень высокочувствительного СРБ рассматривают в качестве предиктора повторных ишемических цереброваскулярных событий [40]. Вместе с тем роль СРБ в возникновении первичного острого ишемического нарушения мозгового кровообращения в настоящее время подвергается сомнению [38, 41, 42]. Несмотря на многолетние

исследования вСРБ как маркера атеросклеротической сосудистой патологии [43, 44], в настоящее время не выработано единого мнения относительно роли СРБ в патогенезе острого инфаркта мозга.

Цель исследования — изучение уровня высокочувствительного С-реактивного белка, а также взаимосвязей биомаркера с клиническими характеристиками пациентов с острым ИГМ.

Целевая популяция была сформирована из 77 проспективно включенных пациентов с ИГМ, поступивших в 1-е неврологического отделения Больницы скорой медицинской помощи г. Минска в 2011-2012 гг., средний возраст — $73,0 \pm 9,9$ г. Для участия в когортном исследовании были отобраны пациенты с давностью инсульта до 48 ч. Критерии исключения: проведение тромболитической терапии по поводу ИГМ, наличие внутричерепного кровоизлияния, черепно-мозговой травмы, острых инфекционных заболеваний центральной нервной системы, новообразований.

У каждого пациента собирали анамнез относительно факторов риска развития острого ишемического инсульта. Клиническое обследование проводили ежедневно, оценивая выраженность неврологического дефицита в момент госпитализации и при выписке с помощью шкалы инсульта Национальных институтов здравоохранения [45]. Под прогрессирующим клиническим течением ИГМ понимали нарастание очаговых неврологических и/или общемозговых симптомов инсульта ≥ 2 баллов NIHSS в первые 7 суток лечения в отделении. Функциональный исход инсульта оценивали при выписке с помощью модифицированной шкалы Рэнкина [45]. Длительность пребывания пациентов в стационаре составила 12 {10; 14} суток.

Для выявления этиопатогенетических механизмов развития ИГМ всем пациентам при поступлении в стационар выполняли компьютерную томографию головного мозга, дополняя ее, при необходимости, магнитно-резонансной томографией. Ультразвуковую дуплекснографию брахиоцефальных артерий осуществляли на аппарате Acuision Supress™, производитель Siemens Medical Solutions USA, используя линейный датчик 3-7 МГц. Допплеровское исследование внутричерепных артерий проводили на двусторонней системе транскраниального доплера INTRA-View™ фирмы Rimed Ltd, применяли датчики 2 МГц и 4 МГц. Процент стенозирования крупной церебральной артерии рассчитывали по методике NASCET [46].

Образцы периферической крови пациентов забирали в пластиковые пробирки, содержащие 3,8%-й раствор цитрата натрия в соотношении 1:9, в первые сутки нахождения в неврологическом отделении, утром с 8.00 до 8.30 ч. Аликвоты цитратной плазмы хранили при температуре -20 °С до проведения исследования. Содержание вСРБ в плазме крови определяли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе «Olympus AU 400» (США) с использованием реагентов фирмы «Springeact» (Испания) согласно инструкции. Медиана времени от развития симптомов инсульта до забора крови составила 24 {18; 28} ч. Определение концентрации вСРБ выполняли исследователи, не осведомленные о клинической картине и течении ишемического инсульта. Данные об уровне вСРБ в крови пациентов с ИГМ сравнивали с нормальным уровнем параметра у здоровых лиц, который не превышает 1 мг/л [47].

Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета R V.2.14.0. В зависимости от соответствия количественных параметров нормальному закону распределения результаты представляли в виде: среднее значение \pm стандартное отклонение или медиана {нижний квартиль; верхний квартиль}. Статистическую значимость между группами оценивали: для 2-х подгрупп — с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни для данных с распределением, отличным от нормального, и *t*-критерия Стьюдента для данных с нормальным распределением. Для 3-х и более подгрупп пациентов с ИГМ использовали тест Крускала-Уоллиса для данных с распределением, отличным от нормального. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Содержание вСРБ в плазме крови пациентов с ИГМ в зависимости от демографических данных, исходных клинических характеристик и факторов риска инсульта приведено в таблице 7.1.

У пациентов с инсультом выраженность неврологических симптомов на момент госпитализации соответствовала 7 {4; 12} баллам NIHSS, по окончании лечения — 4 {3; 8}. Степень функциональных нарушений на момент выписки составляла 3 {2; 4} балла МШР. Прогрессирующее клиническое течение инсульта диагностировано в 24 (31,2%) случаях. Медианное значение концентрации вСРБ у 77 пациентов с ИГМ равнялось 4,2 {2,0; 10,8} мг/л, что превышало верхнюю

границу нормального значения биомаркера, согласуясь с результатами ранее проведенных исследований [38, 42].

Таблица 7.1 — Уровень вСРБ в зависимости от клинических характеристик пациентов с ИГМ (n=77)

Характеристики	Градации признака	N	вСРБ, мг/л	
			Q2 {Q1; Q3}	<i>p</i>
Мужской пол	есть	37	4,6 {2,1; 15,8}	НЗ
	нет	40	3,0 {1,8; 10,4}	
Патогенетический подтип инсульта по критериям TOAST	макроангиопатия	47	3,1 {1,8; 9,4}	НЗ
	кардиоэмболия	14	5,0 {4,2; 13,8}	
	микроангиопатия	12	3,6 {1,3; 10,2}	
	другой	4	6,1 {1,3; 68,7}	
Клинический вариант инсульта по Оксфордской классификации	ТИКБ	17	17,0 {4,1; 43,4}	0,004
	ЧИКБ	37	3,2 {1,7; 5,6}	
	лакунарный	12	3,6 {1,3; 10,2}	
	ИГМ ЗМЦ	11	2,3 {1,8; 6,9}	
Локализация ИГМ	левый КБА	36	4,5 {2,1; 18,9}	НЗ
	правый КБА	26	3,0 {2,0; 8,8}	
	ВББ	15	2,8 {1,5; 6,9}	
Прогрессирующее течение инсульта	есть	24	4,6 {1,6; 14,1}	НЗ
	нет	53	4,0 {2,2; 10,8}	
Постинфарктный кардиосклероз	есть	8	7,7 {2,9; 18,9}	НЗ
	нет	69	4,2 {2,2; 9,2}	
Фибрилляция предсердий	есть	26	8,8 {4,2; 17,6}	0,004
	нет	51	3,8 {1,9; 10,0}	
Заболевания периферических артерий	есть	14	4,5 {2,7; 12,3}	НЗ
	нет	63	3,8 {1,8; 10,7}	
Застойная сердечная	есть	42	4,6 {2,7; 15,2}	0,025

недостаточность	нет	35	2,3 {1,2; 8,0}	
Сахарный диабет	есть	20	5,6 {2,6; 11,6}	НЗ
	нет	57	3,7 {1,7; 10,4}	
Стенокардия	есть	11	10,1 {2,8;14,6}	НЗ
	нет	66	3,7 {1,8; 8,9}	
ТИА или инсульт в анамнезе	есть	23	5,2 {2,9; 22,3}	0,035
	нет	54	3,0 {1,7; 9,5}	
Артериальная гипертензия 3 степени	есть	19	6,9 {2,4; 31,4}	НЗ
	нет	58	3,7 {1,7; 9,1}	
Респираторная патология	есть	24	4,9 {2,5; 23,6}	0,050
	нет	53	3,7 {1,7; 9,0}	
Злоупотребление алкоголем	есть	9	4,6 {1,5; 25,5}	НЗ
	нет	67	4,0 {2,0; 10,1}	
Урологическая патология	есть	27	3,2 {2,0;14,6}	НЗ
	нет	50	4,4 {1,9; 10,7}	
Летальность в остром периоде	есть	5	43,2 {5,4; 91,8}	0,028
	нет	72	3,9 {1,9; 9,9}	
Курение	есть	9	3,2 {2,2; 12,8}	НЗ
	нет	68	4,2 {2,2; 9,2}	
Ожирение	есть	32	4,2 {1,9; 10,8}	НЗ
	нет	45	4,2 {2,2; 16,3}	
Стеноз БЦА	< 30%	48	4,2 {2,2; 9,2}	НЗ
	30-49%	12	2,4 {1,2; 5,7}	
	50-69%	2	1,5 {1,1; 1,8}	
	≥ 70%	14	15,1 {1,8; 32,5}	
Оценка ≤ 6 баллов по шкале NIHSS при поступлении	есть	38	2,8 {1,8; 6,3}	0,032
	нет	39	5,2 {2,1; 19,5}	
Оценка ≤ 14 баллов по шкале NIHSS при поступлении	есть	66	3,2 {1,8; 8,2}	0,001
	нет	11	28,9 {4,2; 67,3}	

Оценка ≤ 6 баллов по шкале NIHSS при выписке	есть	51	3,1 {1,8; 6,9}	0,019
	нет	26	7,4 {2,1; 25,2}	
Оценка ≤ 14 баллов по шкале NIHSS при выписке	есть	69	3,7 {1,8; 9,0}	0,009
	нет	8	21,8 {5,1; 77,0}	
Оценка ≤ 4 баллов по МШР при выписке	есть	63	3,2 {1,8; 6,1}	< 0,001
	нет	14	23,2 {7,2; 9,2}	

Примечание. БЦА — брахиоцефальные артерии; ВББ — вертебробазилярный бассейн; ИГМ ЗМЦ — инфаркт мозга в зоне задней мозговой циркуляции; ИГМ — инфаркт головного мозга; КБА — каротидный бассейн артерий; МШР — модифицированная шкала Рэнкина; ТИКБ — тотальный инсульт в КБА; ЧИКБ — частичный инсульт в КБА; N — количество пациентов; NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; H3 — различия статистически незначимы ($p > 0,05$); Q1, Q2 и Q3 — первый, второй (медиана) и третий квартили.

Транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе ($p = 0,035$), застойная сердечная недостаточность ($p = 0,025$), фибрилляция предсердий ($p = 0,004$), а также сопутствующая респираторная патология ($p = 0,050$) были ассоциированы с повышенным содержанием вСРБ в крови пациентов с ИГМ. Пациенты со стенокардией, выраженной артериальной гипертензией, гемодинамически значимыми стенозами БЦА также имели повышенный уровень воспалительного биомаркера, однако различия имели характер статистической тенденции ($p = 0,069$, $p = 0,056$ и $p = 0,065$ соответственно).

Тотальный инсульт в каротидном бассейне, определенный по Оксфордской классификации [48], характеризовался самым высоким значением вСРБ (17,0 {4,1; 43,4} мг/л) по сравнению с лакунарным ИГМ (3,6 {1,3; 10,2} мг/л), частичным инсультом в каротидном бассейне (3,2 {1,7; 5,6} мг/л) и ИГМ задней мозговой циркуляции (2,3 {1,8; 6,9} мг/л) ($p = 0,004$). Во время лечения в инсультном отделении скончались 5 (6,5%) из 77 пациентов с ИГМ, причем уровень биомаркера в этом случае достоверно превышал концентрацию вСРБ выживших пациентов: 43,2 {5,4; 91,8} и 3,9 {1,9; 9,9} мг/л соответственно ($p = 0,028$).

Легкий неврологический дефицит, не превышающий 6 баллов по шкале NIHSS при поступлении, сопровождался невысоким содержанием

ем вСРБ в крови обследованных — 2,8 {1,8; 6,3} мг/л, что было достоверно ниже аналогичного параметра при оценке по шкале NIHSS ≥ 7 баллов — 5,2 {2,1; 19,5} мг/л ($p = 0,032$). При сравнении концентрации вСРБ у лиц с грубыми неврологическими нарушениями (≥ 14 баллов NIHSS) с уровнем биомаркера у пациентов с легкой и умеренной выраженностью симптомов инсульта (< 14 баллов NIHSS) различия становились еще более явными: 28,9 {4,2; 67,3} и 3,2 {1,8; 8,2} мг/л соответственно ($p = 0,001$).

У пациентов с умеренным или тяжелым неврологическим дефицитом на момент выписки (7-42 балла NIHSS) уровень вСРБ в 1-е сутки лечения был достоверно выше, чем у лиц с легкой неврологической симптоматикой (0-6 баллов NIHSS): 7,4 {2,1; 25,2} и 3,1 {1,8; 6,9} мг/мл соответственно; $p = 0,019$. У пациентов с грубыми неврологическими расстройствами или летальным исходом на момент выписки (14-42 балла NIHSS) уровень вСРБ в 1-е сутки лечения был достоверно выше, чем у лиц с умеренной или легкой неврологической симптоматикой (< 14 баллов NIHSS): 21,8 {5,1; 77,0} и 3,7 {1,8; 9,0} мг/мл соответственно; $p = 0,009$.

В отношении прогрессирующего клинического течения инсульта статистически значимого повышения уровня вСРБ выявить не удалось. В нашем исследовании не обнаружено также значимых ассоциаций между концентрацией биомаркера и подтипом ИГМ по критериям TOAST [49], постинфарктным кардиосклерозом, атеросклерозом периферических артерий, сахарным диабетом.

В настоящее время полагают, что уровень вСРБ > 1 мг/л является неблагоприятным прогностическим признаком, связанным с риском сосудистых осложнений как у практически здоровых лиц, так и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Для определения относительно невысоких концентраций биомаркера в крови разработаны высокочувствительные тест-системы, основанные на модификации иммунотурбидиметрических и иммунонефелометрических методов анализа с иммобилизацией антител к СРБ на частицах латекса. Аналитическая чувствительность новых методов определения биомаркера в 10 раз превосходит традиционные методики, позволяя диагностировать минимальные изменения концентрации СРБ в крови даже в пределах референтных величин здоровых лиц.

Наша работа не выявила значимых различий уровня вСРБ у пациентов с атеротромботическим, кардиоэмболическим, лакунарным и другими подтипами инсульта, определенными в соответствии с классификацией TOAST [49]. Возраст пациентов составил от 48 до 89 лет; корреляционная взаимосвязь концентрации вСРБ в первые 48 ч инсульта с возрастом пациентов отсутствовала ($p > 0,05$). Аналогичные результаты получены F.J. Alvarez-Perez et al. [50] при исследовании уровня С-реактивного белка у 200 пациентов с ИГМ. И, напротив, C. Ladvall et al. [51] проведено определение уровня вСРБ в когорте из 600 пациентов с ИГМ моложе 70 лет (возраст обследованных составил от 18 до 69 лет) с основными этиопатогенетическими вариантами ишемического ОНМК. Концентрация вСРБ как в крови пациентов с инсультом, так и среди здоровых лиц контрольной группы имела значительные вариации в зависимости от генотипа обследованных. В то же время атеротромботический вариант ИГМ демонстрировал статистически значимое увеличение уровня биомаркера по сравнению с кардиоэмболическим, лакунарным и криптогенным подтипами инсульта [51].

Необходимо отметить, что мнения о взаимосвязи СРБ с клиническими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний достаточно противоречивы. В опубликованных результатах проспективного клинического исследования NOMAS (The Northern Manhattan Study), включавшего лиц различных национальностей, не страдающих инсультом, средний уровень вСРБ составил 2,5 мг/л [52]. При сравнении данных пациентов с содержанием вСРБ $> 3,0$ мг/л и $< 1,0$ мг/л было показано, что высокий уровень биомаркера ассоциирован с возрастанием риска инфаркта миокарда или смерти от любых причин, но не ишемического инсульта. В этой же работе был сделан вывод о гетерогенности многонациональной когорты обследованных лиц по уровню вСРБ. Наше исследование, в отличие от работы [52], включало лишь пациентов белой расы, постоянно проживающих на территории Республики Беларусь, т.е. обследованная когорта пациентов была достаточно однородной. Кроме того, выполненное исследование [52] не обнаружило ассоциаций между уровнем вСРБ и объемом гиперденсных очагов повреждения белого вещества головного мозга, в то время как другие воспалительные биомаркеры — фосфолипаза А2 (Lp-PLA2) и миелопероксидаза (МРО) независимо коррелировали с объемом по-

вреждения мозгового вещества на FLAIR-изображениях при МРТ-сканировании.

В клиническом испытании JUPITER (Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) участникам, не страдающим кардиоваскулярной патологией, сахарным диабетом или гиперхолестеринемией, назначали розувастатин (препарат из группы статинов) при содержании вСРБ в крови $\geq 2,0$ мг/л, что позволило снизить на 48 % риск первичного инсульта по сравнению с группой плацебо [37, 53].

В то же время D.M. Mann et al. [54] представили данные о назначении аторвастатина с целью профилактики атеросклероза пациентам с артериальной гипертензией и гиперхолестеринемией. Длительность наблюдения за пациентами превысила 5 лет, в течение которых у 500 из 4800 участников испытания развились инфаркты миокарда или инсульты. Повышенные концентрации вСРБ и холестерина в крови обследованных демонстрировали прогностическую связь с риском сердечно-сосудистой патологии, уступая, тем не менее, по своей предсказательной ценности уровню кровяного давления и курению.

Соглашаясь с мнением, что повышение уровня СРБ является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, голландские исследователи одновременно указывают на недостаточную предсказательную значимость определения воспалительного биомаркера для индивидуальной стратификации риска первичного инфаркта мозга [55]. Так, у участников Роттердамского исследования, включавшего 6430 пациентов старше 55 лет без инсульта в анамнезе, повышенная экспрессия СРБ коррелировала как с риском развития ОНМК, так и ишемического инсульта в течение 8 лет наблюдения, уступая, тем не менее, в своей прогностической ценности демографическим факторам риска — возрасту и полу обследованных.

Проведенное нами исследование показало тенденцию увеличения содержания вСРБ в зависимости от степени атеросклеротического стеноза брахиоцефальных артерий. Так, при начальном стенозировании магистральных артерий мозга, не достигающем 30% просвета артерии, концентрация вСРБ составила 4,2 {2,2; 9,2} мг/л, при стенозах более высоких градаций — 30-49%, 50-69% и ≥ 70 % — 2,4 {1,2; 5,7} мг/л, 1,5 {1,1; 1,8} мг/л и 15,1 {1,8; 32,5} мг/л соответственно ($p = 0,065$). Концентрация вСРБ в крови пациентов с ИГМ имела положительную корреляционную взаимосвязь с оценкой степени стенозирования заин-

тересованной церебральной артерии по критериям NASCET [46] ($r = 0,35$; $p = 0,002$). Гиперэкспрессию вСРБ в острейшем периоде ишемического инсульта следует рассматривать в неразрывной связи с понятием дисфункции эндотелия, лежащей в основе атеросклеротической макроангиопатии. При этом вСРБ, как маркер системного воспалительного процесса, взаимосвязан с прогрессирующей инфильтрацией липопротеинами низкой плотности субэндотелиального слоя стенок мозговых артерий, ростом и разрывом атеросклеротических бляшек [56]. И, как следствие, участие воспалительного белка в процессах атеротромботического ремоделирования сосудов проявляется в возрастании уровня вСРБ при увеличении степени стеноза мозговых артерий.

В статье [43] приведены результаты измерения концентрации СРБ и гомоцистеина у пациентов с острым некардиоэмболическим ИГМ. В отличие от нашего исследования, степень стенотического поражения экстра- и интракраниальных артерий S.J. Kim et al. определяли с помощью магнитно-резонансной и компьютерно-томографической ангиографии, исключив предварительно из исследования пациентов с фибрилляцией предсердий, стенокардией и постинфарктным кардиосклерозом. Верхние квартили концентрации СРБ и гомоцистеина были ассоциированы с наличием двух и более церебральных артерий со стенозом $> 50\%$ просвета, что позволило авторам [43] сделать акцент на целесообразности определения указанных биомаркеров в остром периоде ИГМ. Можно сказать, что, несмотря на неоднородность обследуемых популяций пациентов с инсультом и различные методики визуализации стенозированных артерий, сравниваемые исследования показали однонаправленный характер повышения концентрации СРБ при возрастании степени атеротромботического поражения артерий мозга.

Опубликованы результаты исследования, посвященного поиску биомаркеров нестабильных атеросклеротических бляшек, потенциально являющихся источником атероземболического инфаркта мозга [57]. Интересно, что в остром периоде ОНМК концентрация вСРБ при ИГМ не имела, в отличие от липопротеин-ассоциированной фосфолипазы, прогностической значимости в выявлении пациентов с активными процессами ремоделирования церебральных сосудов, и, как следствие, с повторной церебральной эмболией. Гиперэкспрессию вСРБ на фоне повторных ишемических цереброваскулярных событий необходимо анализировать, учитывая свойство воспалительного протеина реализо-

вывать свое физиологическое действие через систему комплемента посредством связывания с иммуноглобулиновыми рецепторами клеток иммунной системы [47]. Последующее увеличение продукции цитокинов усиливает воспалительное ишемическое повреждение нейронов, вызывая нарастание очагового повреждения мозга [40]. Не случайно в нашей работе уровень вСРБ у пациентов, умерших в стационаре, достигал 43,2 {5,4; 91,8} мг/л, а содержание биомаркера в крови выживших пациентов — 3,9 {1,9; 9,9} мг/л; $p = 0,028$. Пациенты с застойной сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма по типу перманентной и пароксизмальной фибрилляции предсердий имели статистически более высокий уровень воспалительного белка в крови, что не противоречит результатам проведенных ранее исследованиям [58, 59, 60, 61].

И, наконец, полученные в ходе нашего исследования данные о гиперэкспрессии высокочувствительного С-реактивного белка в первые 48 ч тотального инфаркта мозга при тотальном инсульте в каротидном бассейне, определенном по критериям Оксфордского регистра инсульта [48], согласуются с выявленным высоким содержанием биомаркера у лиц с грубыми неврологическими расстройствами, развившимися в дебюте ОНМК и сохраняющимися при выписке из инсультного отделения. Наши данные соответствуют результатам, полученным [62] при изучении уровня СРБ у 135 пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом. Исследователями обнаружена позитивная и выраженная взаимосвязь содержания С-реактивного белка в крови пациентов с ОНМК в 1-е сутки заболевания с уровнем сознания по Шкале Ком Глазго и баллами неврологической оценки по шкале NIHSS ($r = 0,8$ и $r = 0,7$ соответственно; $p < 0,05$). В нашем случае обследованную популяцию составили 77 пациентов с ишемическим типом ОНМК, концентрация вСРБ в крови которых демонстрировала положительную взаимосвязь с оценкой неврологического дефицита по шкале NIHSS как при поступлении в стационар ($r = 0,53$; $p < 0,001$), так и при выписке ($r = 0,57$; $p < 0,001$). Аналогичная закономерность наблюдалась при сопоставлении уровня вСРБ с оценкой степени функциональной независимости по МШР в 1-е сутки госпитализации ($r = 0,38$; $p = 0,001$) и на 10-12-е сутки лечения ($r = 0,52$; $p < 0,001$).

Таким образом, основное отличие нашей работы заключается в комплексном анализе содержания вСРБ в крови пациентов в зависимо-

сти от 25 основных демографических и клинических характеристик, позволившее установить клинически значимые ассоциации гиперэкспрессии вСРБ с тяжестью неврологических проявлений инсульта и сердечно-сосудистыми факторами риска ишемического ОНМК.

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало прогностическую значимость определения высокочувствительного С-реактивного белка в отношении неврологических симптомов ИГМ в остром периоде заболевания. Высокая концентрации вСРБ в первые 48 часов инсульта взаимосвязана с грубым неврологическим дефицитом на момент поступления ($p = 0,001$), а также на момент выписки из стационара ($p = 0,009$). В то же время ряд клинических характеристик пациентов с ИГМ ассоциирован с повышенной концентрацией вСРБ в дебюте ишемического инсульта: ТИА или инсульт в анамнезе ($p = 0,035$), сопутствующая респираторная патология ($p = 0,050$), стойкая сердечная недостаточность ($p = 0,025$), фибрилляция предсердий ($p = 0,004$), подтип ишемического ОНМК по Оксфордской классификации ($p = 0,004$), летальность в остром периоде инсульта ($p = 0,001$). Можно предположить, что высокая концентрация вСРБ при ИГМ связана с системной воспалительной реакцией в ответ на острое ишемическое повреждение мозга, определяющей распространенность очага церебральной ишемии и выраженность обусловленных инсультом неврологических нарушений.

7.3. С-реактивный белок — предиктор функционального исхода острого инфаркта мозга

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус

Цель исследования, представленного в подглаве — определение прогностической значимости вСРБ в остром периоде инсульта и установление его связи с функциональным исходом ИГМ. В проспективное когортное исследование включили 77 пациентов с острым ИГМ давностью менее 48 ч. На момент выписки из стационара (медиана 12 суток) под удовлетворительной степенью восстановления неврологических функций понимали 0-3 балла по модифицированной шкале Рэнкина, под неудовлетворительной — 4-6 баллов МШР. Кровь для определения вСРБ иммунотурбодиметрическим методом брали у всех пациентов в первые сутки лечения (медиана 24 ч от начала появления симптомов). Установлено, что при неудовлетворительном функцио-

нальном исходе острого ИГМ содержание вСРБ в крови было достоверно выше, чем при хорошем восстановлении нарушенных неврологических функций: 14,6 {2,5; 32,5} и 3,0 {1,6; 5,9} мг/л соответственно; $p = 0,001$. С использованием ROC-анализа определено пороговое значение уровня вСРБ, ассоциированное с функциональным исходом ИГМ — 14 мг/л. У пациентов с неудовлетворительным исходом лечения концентрация вСРБ ≥ 14 мг/л диагностирована в 13 (52,0 %) из 25 случаев, а у пациентов с удовлетворительным исходом инсульта — в 4 (7,7 %) из 52; $p < 0,001$. Заключение: определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка в острейшем периоде инфаркта мозга можно рассматривать как потенциально полезный метод для прогнозирования выраженности функциональных нарушений на момент выписки из инсультного отделения.

Ключевые слова: высокочувствительный С-реактивный белок, инфаркт мозга, ишемический инсульт, функциональный исход.

High-sensitivity C-reactive protein — a functional outcome predictor of acute cerebral infarction

I.A. Gontschar, J.I. Stepanova, I.S. Prudiyus

The purpose of the study at this subchapter is determining the prognostic significance of the high-sensitivity C-reactive protein (hCRP) expression for functional outcome in acute cerebral infarction (ACI). Into a prospective cohort study were included 77 patients with acute ACI of duration less than 48 hours. At the time of hospital discharge (median 12 days) under the satisfactory degree of recovery of neurological function it has been understood 0-3 Modified Rankin Scale (MRS), under unsatisfactory — 4-6 MRS points. Blood for hCRP determination by immunoturbidimetric method was taken from all patients at the first day of treatment (median 24 hours after symptoms onset). It was found that at poor ACI functional outcome the hCRP level was significantly higher than with good recovery of disturbed neurological function: 14.6 {2.5, 32.5} and 3.0 {1.6, 5.9} mg /l respectively; $p = 0.001$. Using the ROC-analysis it was defined the threshold hCRP level associating with functional outcome ACI — 14 mg /l. In patients with poor outcome hCRP concentration ≥ 14 mg /l was diagnosed in 13 (52.0 %) from 25 cases, and in patients with a good outcome of stroke — in 4 (7.7 %) from 52 patients; $p < 0.001$. Conclusion: determination of high-sensitivity C-reactive protein level in acute cerebral infarction could be con-

sidered as a potentially useful method for predicting the severity of functional impairment at the time of discharge from the stroke department.

Key words: high-sensitivity C-reactive protein, hCRP, brain infarction, ischemic stroke, functional outcome.

Проведенными исследованиями подтверждена роль воспалительных маркеров в качестве предикторов повторных ишемических острых нарушений мозгового кровообращения [40, 50, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71]. При этом плазменные уровни СРБ, приведенные в различных публикациях, демонстрируют самостоятельную прогностическую ценность относительно риска возникновения повторных цереброваскулярных событий, а также клинического исхода инсульта [72, 73, 74]. Определение концентрации СРБ в крови, как маркера системного воспалительного процесса, продемонстрировало свою прогностическую ценность при выборе консервативных или инвазивных терапевтических вмешательств в острейшем периоде инфаркта головного мозга, таких как внутривенный и внутриаартериальный тромболизис [75, 76].

В то же время в опубликованных работах отсутствует единство мнений относительно роли высокочувствительного С-реактивного белка в стратификации риска выраженной инвалидизации после инсульта, что явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Целью исследования явилось определение прогностической значимости вСРБ в остром периоде инсульта и установление его связи с функциональным исходом ИГМ.

В проспективное когортное исследование включили 77 пациентов (средний возраст $73,0 \pm 9,9$ г) с острым ИГМ давностью менее 48 ч, госпитализированных в 1-е неврологическое отделение Больницы скорой медицинской помощи г. Минска в 2011-2012 гг. У всех пациентов для верификации диагноза проведено клиническое и нейровизуализационное обследование (компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все участники или их представители дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения был инсульт давностью более 48 ч, наличие внутримозговых гематом, черепно-мозговой травмы, сопутствующих опухолевых и инфекционных заболеваний центральной нервной

системы. Пациентам с ИГМ проводили дуплекссонографию экстракраниальных артерий и интракраниальную доплерографию. В специально разработанной регистрационной форме указывали факторы риска инсульта, данные клинического обследования, общего и биохимического анализов крови, гемостазиограммы, электрокардиографии, рентгенографии легких, нейровизуализационных обследований.

Подтип ИГМ устанавливали согласно критериям TOAST [49], клинический вариант инсульта классифицировали в соответствии с Оксфордским объединенным регистром инсульта [48]. Тяжесть инсульта оценивали квалифицированные неврологи по шкале NIHSS на момент поступления в инсультное отделение и на момент выписки [45]. В случае нарастания неврологической симптоматики на 2 и более балла шкалы NIHSS в первые 7 суток пребывания в стационаре течение ишемического инсульта расценивали как прогрессирующее. Выраженность вызванных инсультом функциональных нарушений оценивали с помощью модифицированной шкалы Рэнкина [45]. На момент выписки из стационара (медиана 12 суток) под удовлетворительной степенью восстановления неврологических функций понимали 0-3 балла МШР, под неудовлетворительной — 4-6 баллов МШР (невозможность самостоятельно передвигаться, потребность в постоянном постороннем уходе, вегетативное состояние или смерть). За время лечения в инсультном отделении скончались пять из 77 пациентов. Пациентам назначали унифицированную антитромботическую, антигипертензивную, нейропротекторную, симптоматическую терапию. Пациентов, получавших тромболитическую терапию, в исследовании не было.

Лабораторные методы исследования описаны в подглаве 7.2.

Для сравнения качественных данных в группах с удовлетворительным (52 чел) и неудовлетворительным (25 чел.) исходом лечения острого ИГМ использовали точный критерий Фишера. Количественные величины, имеющие нормальное распределение, представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения; их сравнение проводили с помощью t-теста Стьюдента. Когда распределение значений сравниваемых величин отличалось от нормального, величины выражали в виде медианы и квартилей; сравнение выполняли с использованием теста Вилкоксона-Манна-Уитни. Для оценки порогового значения вСРБ в плазме крови с точки зрения риска развития неудовлетвори-

тельного функционального исхода острого ИГМ применяли ROC анализ.

Возраст пациентов с оценкой 4-6 баллов по МШР был достоверно старше, чем возраст пациентов, имевших оценку по МШР 0-3 балла: $75,4 \pm 8,8$ и $68,7 \pm 9,9$ г. соответственно; $p = 0,005$ (таблица 7.2).

Таблица 7.2 — Клинические характеристики пациентов в зависимости от функционального исхода острого ИГМ на момент выписки ($n=77$)

Характеристики	Удовлетворительный функциональный исход — 0-3 балла МШР ($n=52$)	Неудовлетворительный функциональный исход — 4-6 баллов МШР ($n=25$)	<i>p</i>
Возраст, годы	$68,7 \pm 9,9$	$75,4 \pm 8,8$	0,005
Мужской пол, чел.	26 (50,0%)	11 (44,0%)	НЗ
ИГМ в КБА	37 (71,2%)	25 (100,0%)	0,003
ИГМ в левом КБА	23 (44,2%)	13 (52,0%)	НЗ
ИГМ в правом КБА	14 (26,9%)	12 (48,0%)	
ИГМ в ВББ	15 (28,8%)	0 (0%)	
Количество пациентов с оценкой ≤ 6 баллов по шкале NIHSS при поступлении, чел.	32 (61,5%)	6 (24,0%)	0,002
Количество пациентов с оценкой ≤ 14 баллов по шкале NIHSS при поступлении, чел.	48 (92,3,0%)	14 (56,0%)	0,002
Количество пациентов с оценкой ≤ 6 баллов по шкале NIHSS при выписке, чел.	51 (98,1%)	15 (60,0%)	0,002
Количество паци-	52 (100,0%)	17 (68,0%)	< 0,001

ентов с оценкой \leq 14 баллов по шкале NIHSS при выпис- ке, чел.			
Оценка по шкале NIHSS при поступ- лении, баллы	6 {4; 8}	12 {7; 17}	< 0,001
Оценка по шкале NIHSS при выпис- ке, баллы	3 {2; 5}	11 {7; 16}	< 0,001
Уровень вСРБ, мг/л	3,0 {1,6; 5,9}	14,6 {2,5; 32,5}	0,001
Количество паци- ентов с уровнем вСРБ < 14 мг/л, чел.	48 (92,3%)	12 (48,0%)	< 0,001
Атеротромботиче- ский ИГМ	29 (55,8%)	18 (72,0%)	НЗ
Кардиоэмболиче- ский ИГМ	10 (19,2%)	4 (16,0%)	
Малый глубинный ИГМ	11 (21,2%)	1 (4,0%)	
Смешанной этио- логии	2 (3,8%)	2 (8,0%)	
Прогрессирующий инсульт	13 (25,0%)	11 (44,0%)	НЗ
Тотальный инсульт в КБА	2 (3,8%)	15 (60,0%)	< 0,001
Парциальный ин- сульт в КБА	28 (53,8%)	9 (36,0%)	
Лакунарный син- дром	11 (21,2%)	1 (4,0%)	
ИГМ ЗМЦ	11 (21,2%)	0 (0%)	
Стеноз БЦА < 30 %	37 (71,2%)	11 (45,8%)	0,006

Стеноз БЦА 30-49 %	10 (19,2%)	2 (8,3%)	
Стеноз БЦА 50-69 %	1 (1,9%)	1 (4,2%)	
Стеноз БЦА ≥ 70 %	4 (7,7%)	10 (41,7%)	
Повторный ИГМ	8 (15,4%)	11 (44,0%)	0,007
Стенокардия	5 (11,5%)	5 (20,0%)	НЗ
Постинфарктный кардиосклероз	6 (11,5%)	2 (8,0%)	НЗ
Фибрилляция предсердий	16 (32,0%)	10 (40,0%)	НЗ
Застойная сердечная недостаточность	25 (48,1%)	17 (68,0%)	НЗ
Артериальная гипертензия 3 ст.	13 (24,0%)	6 (24,0%)	НЗ
Патология периферических артерий	9 (17,3%)	5 (20,0%)	НЗ
Сахарный диабет	11 (21,2%)	9 (36,0%)	НЗ
Ожирение	24 (46,2%)	8 (32,0%)	НЗ
САД в дебюте, мм рт. ст.	187 \pm 33	155 \pm 32	0,044
ДАД в дебюте, мм рт. ст.	102 \pm 18	89 \pm 15	НЗ

Примечание. Данные представлены в виде n (%), среднее значение \pm стандартное отклонение, медиана {нижний квартиль; верхний квартиль}. ВББ — вертебробазилярный бассейн; БЦА — брахиоцефальные артерии; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИГМ ЗМЦ — ИГМ задней мозговой циркуляции; КБА — каротидный бассейн артерий; МШР — модифицированная шкала Рэнкина; САД — систолическое артериальное давление; NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; НЗ — различия статистически незначимы.

В 1-е сутки пребывания в стационаре тяжесть инициального неврологического дефицита в группе лиц с неудовлетворительным функциональным исходом ИГМ достигала 12 {7; 17} баллов шкалы NIHSS. В

случае удовлетворительного исхода лечения неврологическая симптоматика инсульта в дебюте заболевания, напротив, была выражена незначительно: 6 {4; 8} баллов NIHSS ($p < 0,001$).

При сопоставлении количества пациентов с легким неврологическим дефицитом (≤ 6 баллов NIHSS) при поступлении в стационар отмечено их существенное преобладание в группе с удовлетворительным функциональным исходом ИГМ по сравнению с неудовлетворительным: 32 (61,5%) из 52 чел. и 6 (24,0%) из 25 чел. соответственно; $p = 0,002$. Аналогичная ситуация отмечена и при анализе групп по наличию легкого неврологического дефицита на момент выписки из стационара: 51 (98,1%) и 15 (60,0%) чел. соответственно; $p = 0,002$.

Подтверждением зависимости степени инвалидизации на момент выписки от выраженности инициального неврологического дефицита является также ассоциация между неудовлетворительным функциональным исходом ИГМ и клиническим вариантом ОНМК по Оксфордской классификации ($p < 0,001$). Так, в группе лиц с оценкой 0-3 балла по МШР при выписке частота тотального инсульта в каротидном бассейне составила лишь 3,8 %, частичного инсульта в каротидном бассейне — 53,8 %, лакунарного синдрома — 21,2 % и инсульта задней мозговой циркуляции — 21,2 %. В группе пациентов с неудовлетворительным функциональным исходом на момент выписки тотальный инсульт в каротидном бассейне диагностирован в 60,0 % случаев, ЧИКБ — в 36,0 %, лакунарный синдром — 4,0 %. Ни в одном из 77 наблюдений инфаркт мозга в вертебробазилярном бассейне не приводил к сохранению выраженного функционального дефицита.

Группа пациентов с выраженной инвалидизацией характеризовалась наличием инсульта в каротидном бассейне ($p = 0,003$), повторного характера ОНМК ($p = 0,007$), атеросклеротического стенозирования БЦА более 30 % просвета ($p = 0,006$). В группе пациентов с неудовлетворительным исходом инсульта наблюдалась тенденция к более частому прогрессированию неврологической симптоматики: 11 (44,0%) и 13 (25,0%) соответственно; $p = 0,094$. Кроме того, в сравниваемых группах выявлены различия артериального давления. У пациентов с оценкой по МШР 0-3 балла систолическое АД в момент развития инициальных симптомов инфаркта мозга было достоверно выше, чем у лиц с оценкой по МШР 4-6 баллов: 187 ± 33 и 155 ± 32 мм рт. ст. соответственно; $p = 0,044$.

Уровень вСРБ в крови пациентов с неудовлетворительным исходом ИГМ достоверно превышал аналогичный показатель группы пациентов с удовлетворительным исходом инсульта: 14,6 {2,5; 32,5} и 3,0 {1,6; 5,9} мг/л соответственно; $p = 0,001$. Для удобства графического представления данных уровень воспалительного биомаркера на рисунке 7.3 отображен в виде логарифмированного значения высокочувствительного С-реактивного белка — $\log(\text{вСРБ, мг/л})$.

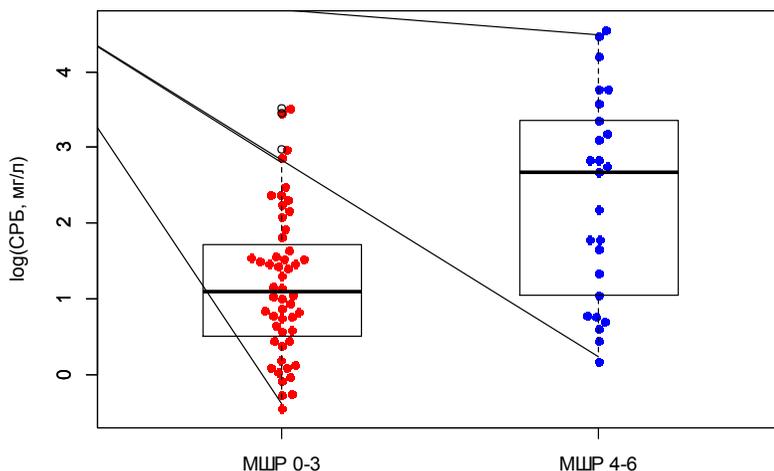


Рисунок 7.3 — Уровень вСРБ при удовлетворительном (МШР 0-3 балла) и неудовлетворительном (МШР 4-6 баллов) исходе острого инфаркта мозга ($n = 77$ чел.)

Методом ROC-анализа рассчитано пороговое значение содержания вСРБ, ассоциированное с функциональным исходом ишемического ОНМК — 14 мг/л. По данным, представленным на характеристической кривой, чувствительность точки разделения составляет 52,0 %, специфичность — 92,3 %, предсказательная ценность положительного результата — 76,5 %, предсказательная ценность отрицательного результата — 80,0 %, площадь под характеристической кривой (АУК) — 0,736 (рисунок 7.4). У пациентов с удовлетворительным исходом острого периода инсульта концентрация вСРБ ниже порогового значения в 14 мг/л определена в 48 (92,3 %) случаях, а при неудовлетворительном исходе лечения — в 12 (48,0 %); ОШ = 12,4 (95% ДИ: 3,1-62,1); $p < 0,001$.

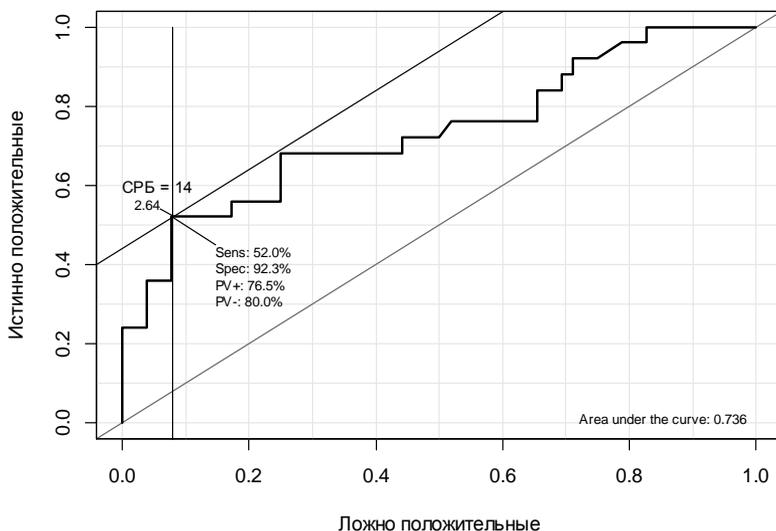


Рисунок 7.4 — Характеристическая кривая (ROC-анализ) уровня вСРБ для неудовлетворительного исхода острого ИГМ ($n = 77$ чел.)

В опубликованных работах продемонстрировано, что повышенная концентрация вСРБ в крови пациентов с ИГМ ассоциирована с выраженностью инвалидизации пациентов по МШР через 8-12 месяцев после ОНМК [77]. В этом же исследовании при анализе данных 60 пациентов с острым ИГМ показана корреляционная взаимосвязь плазменного уровня вСРБ с концентрацией фибриногена, скоростью оседания эритроцитов и агрегационными параметрами эритроцитов в первые 24 ч инсульта.

К. Winbeck et al. [78] выполнили повторные определения концентрации вСРБ в крови 127 пациентов с однократным ИГМ. В приемном покое стационара — примерно через 12 ч от дебюта ОНМК — средний уровень вСРБ составил 8,6 мг/л {95% ДИ: 6,9-10,2}, через 24 ч от начала инсульта — 12,2 мг/л (95% ДИ: 8,8-15,5) и через 48 ч — 17,5 мг/л (95% ДИ: 12,5-22,5); $p = 0,003$. В качестве одной из конечных точек был выбран Индекс Бартеля через 1 год после инсульта, при этом сумму баллов, равную или превышающую 85 баллов, считали благоприятным исходом ОНМК, а сумму, меньшую 85 баллов — неблагоприятным. По мнению авторов [78], концентрация вСРБ при втором и третьем измерениях была независимым предиктором развития выра-

женной постинсультной инвалидизации, в отличие от первого определения вСРБ в приемном покое. В нашем случае медиана времени от начала инсульта до взятия венозной крови для определения вСРБ составила 24 ч, что сопоставимо с условиями исследования К. Winbeck et al. В то же время, в отличие от результатов публикации [78], наблюдаемая нами когорта пациентов включала лиц с однократным ($n = 58$ чел.) и повторным ($n = 19$ чел.) инсультом. Причем повторный ИГМ демонстрировал тенденцию к более высокому содержанию вСРБ в плазме крови: 4,7 {2,9; 24,0} по сравнению с 3,5 {1,8; 9,0} мг/л соответственно; $p = 0,076$.

В статье М. Guo et al. [79] приведены данные о взаимосвязи содержания СРБ в крови 121 пациента с ИГМ с выраженностью атеросклерозирования БЦА, размером инфарктного очага по данным нейровизуализации и тяжестью вызванного инсультом неврологического дефицита. Уровень СРБ коррелировал с количеством лейкоцитов и концентрацией глюкозы в крови обследованных. Кроме того, пациенты с тяжелой степенью функциональных нарушений по окончании острого периода ИГМ отличались более высоким уровнем С-реактивного белка, измеренным в первые 72 ч заболевания, что согласуется с полученными нами данными.

В небольшом исследовании, включающем 37 пациентов с ИГМ, С. J. Smith et al. [80] проанализировали концентрацию маркеров системного воспаления — СРБ, интерлейкина-6 и кортизола на 1-е и 5-7-е сутки лечения. При этом плазменный уровень СРБ коррелировал с объемом очага ИГМ на компьютерных томограммах, оценкой по шкале NIHSS на 7 сутки лечения, степенью инвалидирующих нарушений по МШР и Индексу Бартеля через 3 и 12 месяцев после ОНМК. Однако необходимо отметить, что в связи с развитием летальных исходов в постинсультном периоде исследователи анализировали взаимосвязь концентрации воспалительных маркеров с исходом ИГМ через 3 месяца лишь у 25 выживших пациентов и, соответственно, через 12 месяцев — у 19 чел. В соответствии с нашими расчетами, существует позитивная взаимосвязь концентрации вСРБ в острейшем периоде ИГМ ($n = 77$ чел.) с выраженностью неврологических нарушений по шкале NIHSS и степенью функционального дефицита по МШР на 1-е и 12-е сутки инсульта.

В публикации норвежских неврологов, посвященной определению инициального уровня вСРБ у 498 пациентов с ИГМ, концентрация воспалительного белка в первые 24 ч инсульта была сопоставима с нашими данными — 3,0 мг/л. В качестве неудовлетворительного функционального исхода на 7-е сутки лечения авторы [81] принимали оценку по МРШ ≥ 3 баллов или по Индексу Бартеля < 95 баллов. Гиперэкспрессия вСРБ в первые 24 ч инсульта была ассоциирована с выраженной инвалидизацией к концу первой недели лечения, однако пороговые значения воспалительного биомаркера, имеющие прогностическое значение в отношении функционального исхода инсульта, в данной работе не рассчитывались. Аналогичный подход использовали Н. Christensen et al. [82] при анализе ассоциаций концентрации вСРБ в дебюте ОНМК с наличием инвалидирующих симптомов ИГМ ($n = 719$ чел.). Повышенный уровень вСРБ был взаимосвязан со степенью неврологических нарушений, определенной с помощью Скандинавской шкалы инсульта [45] и МРШ.

Таким образом, в опубликованных работах показаны ассоциации инициального уровня С-реактивного белка в плазме крови с тяжестью клинических проявлений ИГМ в постинсультном периоде. В то же время проведенные исследования имели определенные отличия по срокам взятия крови для определения концентрации вСРБ, клиническим вариантам ИГМ, специализированным инсультным шкалам, использованным для оценки степени постинсультной дезадаптации и срокам наблюдения пациентов после инсульта.

В нашем исследовании при анализе содержания вСРБ в группах пациентов с удовлетворительным (МШР 0-3 балла) и неудовлетворительным (МШР 4-6 баллов) исходом лечения установлено, что степень инвалидирующих нарушений при выписке зависела от содержания воспалительного маркера в крови пациентов с ИГМ в первые сутки пребывания в инсультном отделении. В группе пациентов, требующих постороннего ухода или скончавшихся в стационаре, концентрация вСРБ достоверно превышала уровень биомаркера в группе пациентов с легкой инвалидизацией на 12-е сутки инсульта ($p = 0,001$). Кроме того, проведенное исследование продемонстрировало наличие статистически значимых ассоциаций между выраженной инвалидизацией на момент выписки и возрастом обследованных ($p = 0,005$), локализацией очага ИГМ в бассейне сонных артерий ($p = 0,003$), тотальным инсуль-

том в каротидном бассейне по Оксфордской классификации ($p < 0,001$), выраженностью инициального неврологического дефицита ($p < 0,001$), атеросклеротическим стенозированием магистральных артерий мозга $\geq 30\%$ ($p = 0,006$), повторным характером инсульта ($p = 0,007$) и повышением концентрации вСРБ более 14 мг/л ($p < 0,001$).

Заключение. Исследование уровня высокочувствительного С-реактивного белка в острейшем периоде инфаркта мозга можно рассматривать как потенциально полезный метод для прогнозирования выраженности функциональных нарушений при выписке из стационара. Установлено, что при неудовлетворительном функциональном исходе острого ИГМ, определенном как 4-6 баллов по модифицированной шкале Рэнкина, содержание вСРБ в крови в первые 48 ч инсульта было достоверно выше, чем при хорошем восстановлении нарушенных неврологических функций ($p = 0,001$). С использованием метода характеристических кривых определено пороговое значение вСРБ, ассоциированное с функциональным исходом ИГМ — 14 мг/л. У пациентов с неудовлетворительным исходом лечения концентрация вСРБ, равная или превышающая указанное пороговое значение, диагностирована в 13 (52,0 %) из 25 случаев, а у пациентов с удовлетворительным исходом инсульта — в 4 (7,7 %) из 52; $p < 0,001$.

7.4. Высокочувствительный С-реактивный белок в оценке вероятности наступления летального исхода у пациентов с инфарктом головного мозга

И.А. Гончар, И.С. Прудывус, Ю.И. Степанова

Цель проспективного когортного исследования — определение взаимосвязи между концентрацией вСРБ в плазме крови и выживаемостью пациентов с ИГМ в течение года наблюдения после инсульта. В исследование включили 77 пациентов с острым ИГМ. В качестве конечной точки анализировали случаи инсульта со смертельным исходом, произошедшие в течение 365 суток после ИГМ, на основании чего пациенты были разделены на две группы — выживших пациентов (59 чел.) и умерших в течение указанного периода (18 чел.). Определение содержания вСРБ в крови выполняли иммунотурбидиметрическим методом. Медиана времени от развития инсульта до взятия венозной крови составила 24 ч. Уровень вСРБ в крови пациентов с летальным исходом

был достоверно выше, чем у выживших пациентов: 11,7 {2,7; 23,6} и 3,7 {1,8; 7,5} мг/л соответственно; $p = 0,021$. Определено пороговое значение концентрации вСРБ в крови пациентов с ИГМ, соответствующее уровню 14 мг/л на характеристической кривой. Площадь под кривой (AUC) равна 0,677. Выживаемость в течение года у пациентов с ишемическим инсультом при концентрации вСРБ меньше порогового значения 14 мг/л составила 0,846 (95% ДИ: 0,758-0,944), а при более высоком содержании вСРБ — 0,471 (95% ДИ: 0,284-0,779); лог-ранг тест $p < 0,001$. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной роли определения содержания вСРБ в улучшении долгосрочной стратификации риска летального исхода у пациентов с ИГМ. Уровень вСРБ ≥ 14 мг/л в крови пациентов с ИГМ является предиктором смертельного исхода в течение 365 суток наблюдения ($p = 0,003$).

Ключевые слова: высокочувствительный С-реактивный белок, инфаркт мозга, ишемический инсульт, летальность, прогноз.

High sensitive C-reactive protein — a biomarker of mortality after cerebral infarction

I.A. Gontschar, I.S. Prudyvus, Y.I. Stepanova

The purpose of a prospective cohort study — definition of relationship between the concentration of high sensitive C-reactive protein (hsCRP) in plasma and survival of patients with acute cerebral infarction (ACI) for the year follow-up after stroke. The study included 77 patients with ACI. As a final point it was analyzed cases of stroke fatalities which were occurred during the 365 days after ACI. On this basis all patients were divided into two groups — the surviving patients (59 pers.) and died ones within a specified period (18 pers.). Determination of hsCRP was performed with immunoturbidimetric method. The median time from stroke onset to collecting venous blood was 24 hours. hsCRP level in blood of patients with a lethal outcome was significantly higher than in survivors: 11,7 {2,7; 23,6} and 3,7 {1,8; 7,5} mg / L respectively, $p = 0,021$. It was defined threshold hsCRP concentration in blood of patients with ACI corresponding to the level of 14 mg / l on the ROC-curve. Area under the curve (AUC) was equal to 0.677. The survival rate for an year in patients with ischemic stroke at hsCRP concentration below the threshold of 14 mg / L was 0.846 (95% CI: 0.758-0.944), and at higher hsCRP — 0.471 (95% CI: 0.284-0.779); the log -rank test $p < 0.001$. The results suggest a potential role of the hsCRP determination in improving the long-term risk stratification of mortality at patients with ACI. hsCRP level ≥ 14 mg / L in blood of patients with ACI is a predictor of lethal outcome within 365 days of follow-up ($p = 0,003$).

Key words: high sensitive C-reactive protein, hsCRP, brain infarct, ischemic stroke, mortality, prognosis.

В опубликованных работах показано увеличение концентрации СРБ при основных клинических подтипах острых нарушений мозгового кровообращения, таких как геморрагические инсульты, внутримозговые кровоизлияния, инфаркты головного мозга [83-90]. Проводятся активные исследования прогностической ценности высокочувствительного С-реактивного белка в определении риска неблагоприятного клинического исхода ИГМ [52, 80, 91]. В то же время в научной литературе отсутствует единое мнение относительно связи вСРБ с выживаемостью пациентов с ишемическими ОНМК в постинсультном периоде, что и явилось основой для проведения настоящего исследования.

Цель проспективного когортного исследования — определение взаимосвязи между концентрацией вСРБ в плазме крови и выживаемостью пациентов с ИГМ в течение года наблюдения после инсульта.

В исследование включили пациентов с острым ИГМ, которые поступили на клиническую базу РНПЦ неврологии и нейрохирургии — в 1 неврологическое отделение Больницы скорой медицинской помощи г. Минска в 2011-2012 гг. в течение 48 ч от начала заболевания. В первые сутки состояние всех пациентов было оценено по клиническим и неврологическим параметрам (по шкале инсульта Национальных институтов здравоохранения, модифицированной шкале Рэнкина) [45]. Повторную оценку неврологического дефицита проводили на 10-12 сутки лечения. На момент выписки из отделения по данным анамнеза, клинической картины заболевания, результатов инструментальных и лабораторных обследований определяли патогенетический вариант инсульта с использованием критериев исследования TOAST [49], а также Оксфордской классификации инсульта [48]. Кроме того, пациентам при поступлении в стационар проводили компьютерную томографию головного мозга, в ряде случаев дополняя ее магнитно-резонансной томографией. Выполняли дуплекснографию экстракраниальных артерий, а также транскраниальную доплерографию. В качестве конечной точки исследования анализировали случаи инсульта со смертельным исходом, развившимся в течение 365 суток после ОНМК, на основании чего 77 пациентов с ИГМ были разделены на две группы — выживших пациентов (59 чел. с благоприятным исходом

ИГМ) и умерших в течение указанного периода (18 чел. с неблагоприятным исходом). Исследование одобрено локальным этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие. Критерием включения было наличие острого ишемического инсульта. Критериями исключения явились ОНМК неишемического характера (внутричерепное кровоизлияние, венозный синус-тромбоз), транзиторная ишемическая атака, а также онкологические, аутоиммунные заболевания центральной нервной системы, черепно-мозговая травмы.

Лабораторные методы исследования описаны в подглаве 7.2.

В группах выживших и скончавшихся пациентов проводили однофакторное сравнение непрерывных переменных с использованием *t*-критерия Стьюдента (при нормальном распределении данных) или критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (если распределение данных отличалось от нормального). Категориальные переменные анализировали с помощью точного критерия Фишера. Пороговое значение вСРБ в плазме крови пациентов с ИГМ рассчитывали методом восстановленного среднего из его логарифмированного значения. Оценку общей наблюдаемой выживаемости пациентов с ИГМ проводили с использованием метода Каплана-Майера. Стандартную ошибку точечной оценки выживаемости определяли по формуле Гринвуда. Оценку доверительного интервала выполняли исходя из восстановленного значения функции риска в заданной точке. Анализ данных проводили с помощью пакета программ R V.2.14.0.

В таблице 7.3 представлены клинические и демографические характеристики, основные факторы риска инсульта, данные лабораторных и инструментальных обследований пациентов, которым назначали терапию с использованием антитромботических (ацетилсалициловая кислота, гепарин, варфарин), гипотензивных (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция), нейропротекторных (холина альфосцерат, магнезии сульфат, эмоксипин, глицин, карнитин), симптоматических лекарственных средств.

Таблица 7.3 — Клинические характеристики выживших и умерших пациентов с ИГМ (n=77)

Характеристики	Выжившие пациенты (n=59)	Умершие пациенты (n=18)	<i>p</i>
Возраст, годы	69,0 ± 9,6	77,2 ± 8,9	0,002
Мужской пол, чел.	27 (45,8%)	10 (55,6%)	НЗ
ИГМ в левом ВББ	14 (23,7%)	1 (5,6%)	НЗ
ИГМ в левом КБА	25 (42,4%)	11 (61,1%)	
ИГМ в правом КБА	20 (33,9%)	6 (33,3%)	
Количество пациентов с оценкой ≥ 7 баллов по NIHSS при поступлении, чел.	33 (55,9%)	15 (83,3%)	0,051
Количество пациентов с оценкой ≥ 15 баллов по NIHSS при поступлении, чел.	4 (6,8%)	9 (50,0%)	< 0,001
Количество пациентов с оценкой ≥ 7 баллов по NIHSS при выписке, чел.	18 (30,5%)	14 (77,8%)	< 0,001
Количество пациентов с оценкой ≥ 15 баллов по NIHSS при выписке, чел.	0 (0,0%)	10 (55,6%)	< 0,001
Оценка по NIHSS при поступлении, баллы	6 {4; 9}	13 {6; 20}	< 0,001
Оценка по NIHSS при выписке, баллы	4 {2; 6}	14 {6; 36}	< 0,001
Уровень вСРБ, мг/л	3,7 {1,8; 7,5}	11,7 {2,7; 23,6}	0,021
Количество пациентов с уровнем вСРБ ≥ 14 мг/л, чел.	8 (13,6%)	9 (50,0%)	0,003
Атеротромботический ИГМ	35 (59,4%)	12 (66,7%)	НЗ
Кардиоэмболический ИГМ	10 (17,0%)	4 (22,1%)	

Малый глубинный ИГМ	12 (20,3%)	0 (0%)	
Смешанной этиологии	2 (3,4%)	2 (11,1%)	
Прогрессирующий инсульт	16 (27,1%)	8 (44,4%)	НЗ
Тотальный инсульт в КБА	6 (10,2%)	11 (61,1%)	< 0,001
Парциальный инсульт в КБА	31 (52,5%)	6 (33,3%)	
Лакунарный синдром	12 (20,3%)	0 (0%)	
Вертебробазилярный синдром	10 (16,9%)	1 (5,6%)	
Стеноз БЦА $\geq 30\%$	18 (30,5%)	10 (58,8%)	0,046
ТИА или инсульт в анамнезе	14 (23,7%)	9 (50,0%)	0,043
Стенокардия	8 (13,6%)	3 (16,7%)	НЗ
Постинфарктный кардиосклероз	6 (10,2%)	2 (11,1%)	НЗ
Фибрилляция предсердий	18 (30,5%)	8 (44,4%)	НЗ
Застойная сердечная недостаточность	29 (49,2%)	13 (72,2%)	НЗ
Артериальная гипертензия 3 ст.	16 (27,1%)	3 (16,7%)	НЗ
Патология периферических артерий	8 (13,6%)	6 (33,3%)	НЗ
Сахарный диабет	8 (13,6%)	6 (33,3%)	НЗ
Курение	6 (10,2%)	3 (16,7%)	НЗ
Злоупотребление алкоголем	8 (13,6%)	1 (5,9%)	НЗ

Примечание. Данные представлены в виде n (%), среднее значение \pm стандартное отклонение, медиана {нижний квартиль; верхний квартиль}. ВББ — вертебробазилярный бассейн; БЦА — брахиоцефальные артерии; КБА — каротидный бассейн артерий; ТИА — транзиторная ишемическая атака; NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; НЗ — различия статистически незначимы.

Однофакторный анализ данных позволил установить, что тяжесть неврологической симптоматики инсульта была более выражена в группе скончавшихся пациентов, как на момент госпитализации в инсультное отделение, так и при выписке, что подтверждает оценка

неврологического дефицита с помощью шкал NIHSS и МШР. Предикторами летального исхода были старческий возраст ($p = 0,002$), стенозирующий атеросклероз БЦА, превышающий 30 % просвета артерии ($p = 0,046$), перенесенный ранее инсульт или транзиторная ишемическая атака ($p = 0,043$), тотальный инсульт в бассейне сонных артерий ($p < 0,001$). Преобладание в группе скончавшихся пациентов лиц с сахарным диабетом и заболеваниями периферических артерий носило характер статистической тенденции ($p = 0,080$ и $p = 0,080$ соответственно). В 1-е сутки пребывания в стационаре тяжесть инициального неврологического дефицита в группе лиц с летальным исходом достигала 13 {6; 20} баллов шкалы NIHSS. В случае благоприятного исхода инсульта неврологическая симптоматика в дебюте заболевания, напротив, была выражена незначительно: 6 {4; 9} балла NIHSS ($p < 0,001$). Аналогичная ситуация наблюдалась и при оценке степени неврологических нарушений по шкале NIHSS при выписке из стационара: 14 {6; 36} и 4 {2; 6} балла ($p < 0,001$).

При сопоставлении количества пациентов с грубым неврологическим дефицитом (≥ 15 баллов NIHSS) в момент госпитализации отмечено их существенное преобладание в группе лиц с неблагоприятным долгосрочным исходом ИГМ по сравнению с группой выживших пациентов: 9 (50,0 %) из 18 чел. и 4 (6,8 %) из 59 чел. соответственно ($p < 0,001$). Выраженные неврологические симптомы инсульта, соответствующие уровню ≥ 15 баллов NIHSS, сохранялись у 15 (60,0 %) пациентов группы неблагоприятного клинического исхода и не отмечены ни в одном из 59 наблюдений в группе пациентов с благоприятным исходом ОНМК ($p < 0,001$).

При анализе данных 77 пациентов с ИГМ установлено, что средний уровень вСРБ в плазме крови в первые 48 ч инсульта составил 4,2 {2,0; 10,8} мг/л, превышая верхнюю границу референтного значения биомаркера у здоровых лиц, указанную в инструкции к набору реагентов, что согласовалось с данными других авторов [38, 42, 47].

У пациентов с неблагоприятным исходом заболевания концентрация вСРБ в первые 48 ч инсульта была достоверно выше, чем у выживших пациентов: 11,7 {2,7; 23,6} и 3,7 {1,8; 7,5} мг/л соответственно ($p = 0,021$) (рисунок 7.5). Для удобства графического представления данных уровень воспалительного биомаркера на рисунке 7.5 отобра-

жен в виде логарифмированного значения высокочувствительного С-реактивного белка — $\log(\text{вСРБ}, \text{мг/л})$.

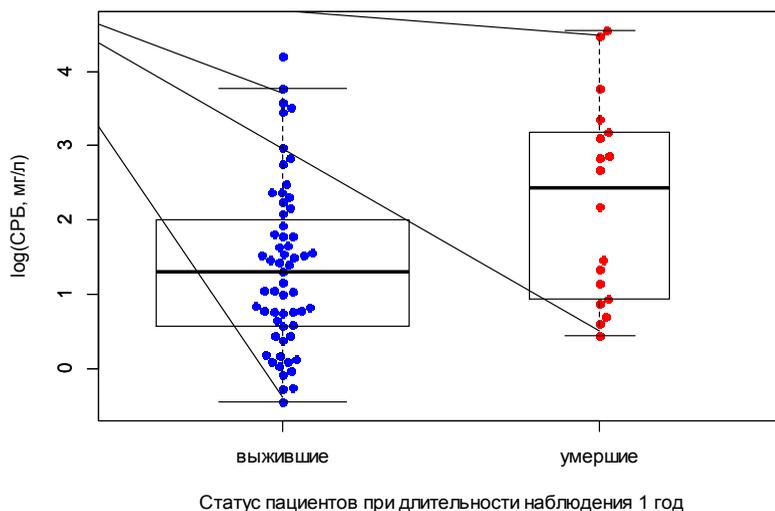


Рисунок 7.5 — Уровень вСРБ у выживших и умерших в течение 1 года наблюдения пациентов с инфарктом головного мозга ($n = 77$ чел.)

Определено пороговое значение концентрации вСРБ в крови пациентов с ИГМ, соответствующее уровню 14 мг/л на характеристической кривой (рисунок 7.6). Площадь под кривой (AUC) равна 0,677. Выживаемость в течение года у пациентов с ишемическим инсультом при концентрации вСРБ меньше порогового значения 14 мг/л составила 0,846 (95% ДИ: 0,758-0,944), а при более высоком содержании вСРБ — 0,471 (95% ДИ: 0,284-0,779); лог-ранг тест $p < 0,001$.

Кривые выживаемости Каплана-Майера (рисунок 7.7) демонстрируют различия в выживаемости пациентов с ИГМ при низкой (вСРБ < 14 мг/л) и высокой (вСРБ \geq 14 мг/л) концентрации вСРБ в крови. Во время лечения в стационаре скончались пять пациентов с ишемическим инсультом, последующие 13 летальных исходов развились после выписки из инсультного отделения.

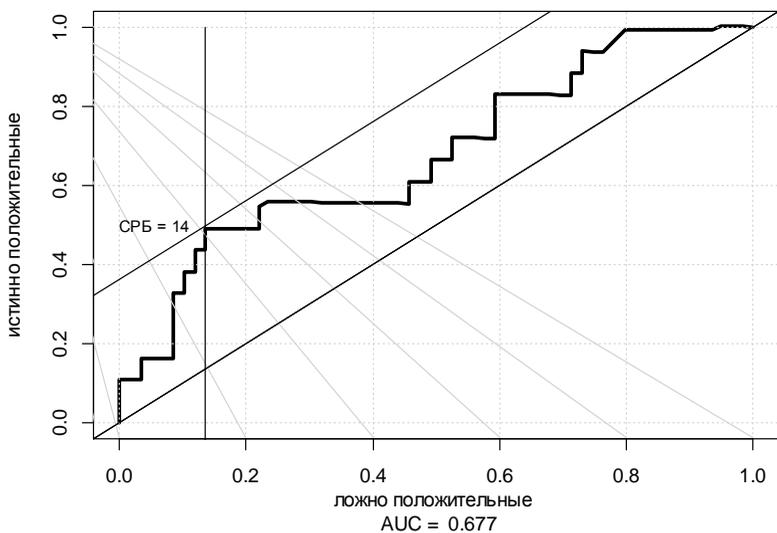


Рисунок 7.6 — Характеристическая кривая (ROC-анализ) уровня вСРБ для летального исхода ИГМ (n = 77 чел.)

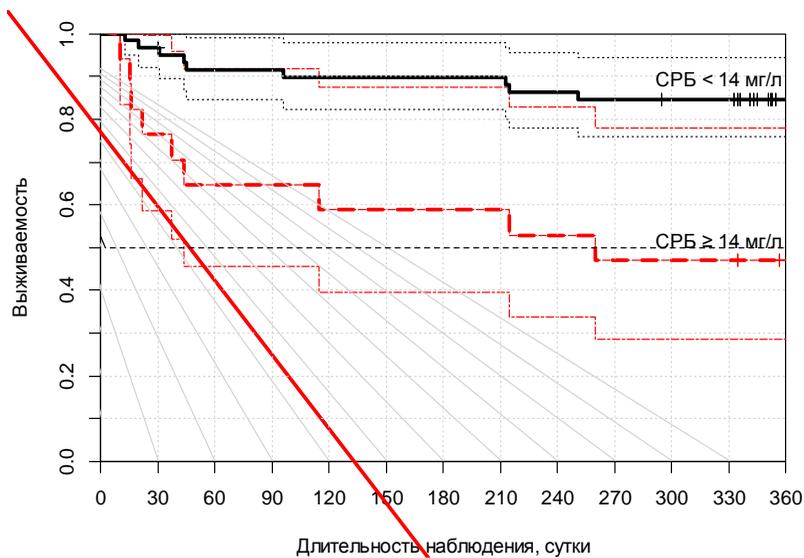


Рисунок 7.7 — Кривые бессобытийной выживаемости в течение 365 суток после ИГМ по методу Каплана-Майера для пациентов с уровнем вСРБ < 14 мг/л и ≥ 14 мг/л

Полученные нами данные о повышении концентрации вСРБ в острейшем периоде ИГМ по сравнению с параметрами нормы не противоречат результатам других исследователей [38, 42, 47]. В то же время опубликованные работы существенно различаются по срокам взятия крови для лабораторного исследования, использованным методам и реагентам, срокам наблюдения за пациентами в постинсультном периоде.

По мнению М. Di Napoli [88], уровень С-реактивного белка в плазме крови пациентов с ИГМ обладает прогностической значимостью в отношении повторных цереброваскулярных событий и выживаемости после перенесенного инсульта. В статье [40] отражены результаты повторных определений концентрации вСРБ на 1-е, 2-е и 3-и сутки лечения, и также на момент выписки пациентов с ишемическим инсультом. Показано, что существуют статистически значимые ассоциации четвертого измерения концентрации вСРБ с комбинированной конечной точкой исследования, под которой понимали развитие любого ОНМК или летального исхода в течение одного года наблюдения ($p = 0,0021$). Авторами [40] предложено считать повышение уровня вСРБ выше 15 мг/л прогностическим фактором, свидетельствующим о высоком риске неблагоприятного исхода ИГМ.

Наше исследование показало, что определение уровня вСРБ при однократном заборе крови, выполненном через 24 ч от развития симптомов ОНМК, позволяет не только обнаружить повышенную продукцию воспалительного маркера в острейшем периоде ИГМ, но и использовать полученное значение для прогнозирования долгосрочной выживаемости пациентов после инсульта.

В работе [78] представлены результаты определения вСРБ через 12, 24 и 48 ч от начала симптомов ишемического инсульта. При проведении анализа выживаемости пациентов в течение 1 года наблюдения с использованием кривых Каплана-Майера продемонстрировано влияние повышенной экспрессии вСРБ ($> 12,2$ мг/л) через 24 ч на частоту наступления летального исхода. Однако авторы [78] применяли для вычисления содержания вСРБ в плазме крови полуколичественный метод латексной агглютинации. Пороговое значение вСРБ, установленное в нашей работе, составляет 14 мг/л, и это не удивительно, если вспомнить, что мы выполняли определение концентрации вСРБ в кро-

ви высокоточным количественным методом на биохимическом анализаторе «Olympus».

Скандинавскими неврологами проведено исследование влияния уровня вСРБ и лейкоцитов в первые сутки заболевания на постинсультную летальность и частоту повторного ИГМ [82]. Повышение концентрации вСРБ более 10 мг/л при множественном регрессионном анализе было независимым предиктором смертельного исхода в течение года после инсульта: ОШ = 1,10; 95% ДИ: 1,02-1,20. В этом же исследовании авторы констатировали связь концентрации вСРБ с тяжестью неврологического дефицита.

В публикации Т.Т. Idicula et al. [81] сопоставлены различные уровни вСРБ в дебюте ишемического инсульта (< 3 мг/л; от 3 до 10 мг/л; > 10 мг/л) с частотой развития смертельных исходов в течение 2,5 лет после ОНМК. Установлено, что высокие концентрации вСРБ статистически значимо связаны с плохими показателями выживаемости ($p < 0,001$). В то же время при построении кривых Каплана-Майера указанные концентрации вСРБ не продемонстрировали достоверных различий по частоте наступления повторных цереброваскулярных событий ($p = 0,98$). Следует отметить, что анализируемая когорта пациентов включала и лиц, получавших терапию внутривенным введением алтеплазы, что в нашем исследовании не наблюдалось.

В публикации [64] уровень вСРБ более 4,1 мг/л явился предиктором достижения кумулятивной биологической точки, под которой понимали развитие инсульта, инфаркта миокарда, патологии периферических артерий или смерти от сердечно-сосудистых причин в течение одного года после перенесенной транзиторной ишемической атаки. У пациентов с содержанием вСРБ выше указанного порогового значения риск развития ОНМК был в 2,8 выше, чем у лиц с низким значением биомаркера.

Необходимо отметить, что в проведенных исследованиях отсутствует единство мнений относительно ассоциации уровня вСРБ с тяжестью клинических проявлений ИГМ в остром и восстановительном периодах инсульта [50, 65, 81]. С одной стороны, увеличение экспрессии вСРБ в первые несколько суток ИГМ может быть реакцией организма на степень локального ишемического повреждения нервной ткани [69, 70, 86, 87]. С другой стороны, увеличенную продукцию вСРБ, как маркера системного воспалительного ответа, могут вызы-

вать также сопутствующие инсульту соматические воспалительные заболевания, существенно утяжеляющие клиническое состояние пациентов и ухудшающие их шансы на восстановление [52, 66, 71, 72, 73, 74]. В отдельных работах рассмотрена динамика концентрации С-реактивного белка в течение первых недель ишемического инсульта, когда увеличение суточного уровня вСРБ может колебаться от 1 мг/л до 10 мг/л, причем причина подобных вариаций остается не до конца изученной [78, 92, 93].

Не все работы, посвященные влиянию вСРБ на выживаемость, содержат информацию о причинах смерти пациентов, перенесших инфаркт мозга, особенно если объектом наблюдения явилась большая когорта пациентов, о чем авторы исследований справедливо указывают на страницах своих публикаций [81]. Как известно, повышенная концентрация вСРБ в крови может отмечаться не только при инсульте, а, в первую очередь, при инфекционных, ревматических, онкологических заболеваниях, которые при определенных условиях могут явиться причиной летального исхода в постинсультном периоде. Некоторые авторы полагают, что гиперпродукция воспалительного маркера ассоциирована с общей, а не с сердечно-сосудистой смертностью, особенно в тех случаях, когда повышенный уровень вСРБ не сопровождался ростом повторных цереброваскулярных и кардиоваскулярных событий [52, 91]. В выполненном нами наблюдении мы располагали точными сведениями о причинах смерти, обозначенными в заключении патологоанатома или врачебном свидетельстве о смерти, поэтому можем утверждать, что все 18 смертельных исходов, зарегистрированных в течение 365 суток после ИГМ, наступили вследствие болезней системы кровообращения.

Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной роли определения концентрации высокочувствительного С-реактивного белка в долгосрочной стратификации риска летального исхода у пациентов, перенесших ИГМ. В результате проспективного когортного исследования показано, что содержание вСРБ в плазме крови пациентов с ИГМ в первые 48 ч инсульта ≥ 14 мг/л ассоциировано с высоким риском смертельного исхода в течение 365 суток наблюдения.

7.5. Способ прогнозирования клинического исхода острого инфаркта головного мозга

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус

На основании проведенных исследований роли воспалительных маркеров при инфаркте головного мозга разработан способ прогнозирования клинического исхода острого инфаркта головного мозга.

Известен способ прогнозирования исхода острого инфаркта мозга путем исследования венозной крови пациента на предмет определения уровня С-реактивного белка [78]. Первое измерение уровня СРБ по способу-прототипу производят в остром периоде ИГМ сразу после поступления пациента в стационар, для чего применяют клинический химический анализатор Dimension RxL с картриджами, содержащими реагент Flex-reagent. Затем из исследования исключают пациентов, перенесших в течение предыдущего месяца инфекционные заболевания, операции или травмы, а также пациентов, имеющих в первые сутки поступления признаки воспалительных заболеваний. Пациентов, имеющих при первом определении уровень СРБ больше 10 мг/л, исключают из исследования. Второе измерение производят через 24 ч от начала симптомов инсульта, третье измерение — через 24 ч после второго измерения, т.е. через 48 ч после появления симптомов ИГМ. При втором и третьем определении исследуют уровень высокочувствительного С-реактивного белка, для чего применяют высокочувствительный полуколичественный метод латексной агглютинации Tina-quant CRP (latex) highly sensitive assay (Roche). Затем уровень вСРБ, полученный при взятии венозной крови через 24 ч от начала симптомов, сравнивают с пороговым значением, равным 8,6 мг/л. Если уровень вСРБ равен или превышает 8,6 мг/л, то прогнозируют высокий риск неблагоприятного функционального исхода острого ИГМ, определенного на момент выписки из стационара как оценка по Индексу Бартеля — от нуля до 85 баллов, после чего прогнозируют высокий риск развития смертельного исхода в течение года после ИГМ.

Указанный способ является прототипом по отношению к заявляемому.

Общим признаком для заявляемого способа и прототипа является то, что для выполнения исследования забор крови из локтевой вены проводят в острейшем периоде ИГМ, после чего определяют уровень

вСРБ в плазме крови в соответствии с инструкцией фирм-производителей тест-наборов реактивов. Уровень вСРБ в крови пациента с ИГМ сравнивают с пороговым значением маркера и определяют прогноз исхода острого ИГМ.

Указанный способ-прототип прогнозирования клинического исхода ИГМ обладает следующими недостатками:

- Необходимы повторные определения уровня С-реактивного белка у пациента с ИГМ — в приемном покое стационара, а также через 24 ч и через 48 ч с момента развития неврологической симптоматики инсульта, что удлиняет процесс исследования и повышает его стоимость.

- Помимо исследования уровня СРБ с использованием клинического химического анализатора Dimension RxL с картриджами, содержащими реагент Flex-reagent способ-прототип включает повторные определения уровня высокочувствительного С-реактивного белка полуколичественным методом латексной агглютинации Tina-quant CRP (latex) highly sensitive assay (Roche), что усложняет процесс исследования, требует дополнительных трудовых и материальных затрат.

- Способ — прототип позволяет прогнозировать исход ИГМ лишь для пациентов с первоначальным уровнем СРБ менее 10 мг/л, поэтому для его осуществления необходимо предварительное исследование уровня СРБ (в приемном покое стационара) с помощью клинического химического анализатора Dimension RxL с картриджами, содержащими реагент Flex reagent. После чего проводят определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка через 24 ч от начала инсульта. Лабораторные данные об уровне вСРБ, полученные с помощью высокочувствительного полуколичественного метода латексной агглютинации Tina-quant CRP (latex) highly sensitive assay (Roche), применяют для определения риска неблагоприятного исхода ИГМ.

- Для определения функционального исхода ИГМ применяют Индекс Бартеля, проводя подсчет баллов по каждому из 10 пунктов данной шкалы, что требует наличия специальной подготовки медицинского персонала и определенного интервала времени на проведение указанной оценки.

- Способ-прототип не позволяет прогнозировать исход ИГМ у пациентов:

- поступивших в стационар позже 12 ч от начала инсульта;
- с изначально высоким уровнем СРБ, превышающим 10 мг/л;

- перенесших в течение предыдущего месяца инфекционные заболевания, операции или травмы;
- имеющих в первые сутки поступления признаки воспалительных заболеваний -

что существенно сужает возможности клинического применения способа-прототипа. Увеличение экспрессии вСРБ в первые несколько суток инсульта отражает степень локального ишемического повреждения нервной ткани [70, 86, 87]. Высокий уровень вСРБ — это маркер системного воспалительного ответа, характерный для соматических заболеваний, часто сопутствующих инсульту, существенно утяжеляющих клиническое состояние пациентов и снижающих их шансы на выздоровление [66, 71, 72, 73, 74].

Задачей предложенного нами способа прогнозирования клинического исхода острого инфаркта головного мозга является упрощение способа при повышении точности прогнозирования развития варианта функционального исхода в остром периоде ИГМ и риска летального исхода в постинсультном периоде.

Сущность способа заключается в том, что в способе прогнозирования клинического исхода острого инфаркта головного мозга, включающем госпитализацию пациента с инсультом в неврологическое (инсультное) отделение клиники, верификацию диагноза инфаркта головного мозга с помощью клинических данных, компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга, взятие венозной крови для определения уровня вСРБ в первые сутки госпитализации в инсультное отделение с 8.00 ч до 8.30 ч утра, центрифугирование пробирок с кровью при 3000 оборотов в минуту в течение 15 мин для получения плазмы, образцы которой хранят при температуре -20°C , определение уровня вСРБ высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе «Olympus AU 400» (США) с использованием реагентов фирмы «Spinreact» (Испания) согласно инструкции, отличием является то, что данные об уровне вСРБ в крови пациента сравнивают с пороговым значением уровня вСРБ, равным 14 мг/л, при этом, если уровень вСРБ больше или равен 14,0 мг/л, прогнозируют развитие неудовлетворительного функционального исхода острого ИГМ (от 4 до 6 баллов модифицированной шкалы Рэнкина) к моменту выписки из стационара (на 12 ± 2 сутки от начала заболевания), если уровень вСРБ в крови меньше 14,0 мг/л, то прогно-

зируют развитие удовлетворительного функционального исхода острого ИГМ (от нуля до 3 баллов МШР); а также прогнозируют риск развития летального исхода в постинсультном периоде в течение одного года наблюдения, причем при уровне вСРБ в крови больше или равном 14,0 мг/л прогнозируют неблагоприятный (летальный исход), при уровне вСРБ в крови меньше 14,0 мг/л прогнозируют благоприятный исход заболевания.

Технический результат заявляемого способа прогнозирования клинического исхода острого инфаркта головного мозга состоит в том, что:

- Упрощается способ прогнозирования исхода ИГМ, сокращается время проведения прогнозирования, снижаются затраты на использование реактивов и приборов, так как вместо трехкратного исследования крови на двух разных приборах предложено однократное исследование уровня вСРБ в первые сутки госпитализации в инсультное отделение.
- Упрощается способ прогнозирования функционального исхода инсульта, сокращается время проведения, так как используют не Индекс Бартеля, требующий подсчета баллов по каждому из 10 пунктов шкалы, и наличия специальной подготовки медицинского персонала, а более простую шкалу, имеющую в настоящее время широкое распространение в инсультных стационарах — модифицированную шкалу Рэнкина, состоящую из 7 пунктов, из которых врачу необходимо выбрать лишь один.
- Расширяются возможности клинического применения способа прогнозирования, так как он разработан для прогнозирования клинического исхода острого ИГМ у пациентов, интервал времени у которых от развития симптомов инсульта до взятия венозной крови для определения уровня вСРБ не превышает 48 ч.
- Повышается точность прогнозирования, так как вместо используемого в способе-прототипе клинического химического анализатора Dimension RxL с картриджами, содержащими реагент Flex-reagent, с диапазоном референтных границ уровня СРБ 2-120 мг/л, и используемого высокочувствительного полуколичественного метода латексной агглютинации Tina-quant CRP (latex) highly sensitive assay (Roche), с диапазоном референтных границ уровня вСРБ 0,1-20 мг/л, для определения уровня вСРБ в крови пациентов с ИГМ

применяют высокочувствительный иммунотурбидиметрический количественный метод на биохимическом анализаторе «Olympus», с диапазоном референтных границ уровня вСРБ 2-150 мг/л, т.е. превосходящий по своим рабочим характеристикам аппаратуру, используемую в способе-прототипе.

Способ поясняется клиническими примерами.

Пример 1. Пациент К., 79 лет, 1 неврологическое (инсультное) отделение БСМП г. Минска.

Клинический диагноз: Инфаркт мозга в левом каротидном бассейне артерий на фоне энцефалопатии сложного генеза 2 ст. (атеросклеротической, гипертензивной), острый период от 29.09.2011 г. Умеренно выраженная сенсо-моторная афазия, правосторонняя пирамидная недостаточность. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты и коронарных артерий. Н1. Артериальная гипертензия 2, риск 4.

Жалоб при поступлении из-за афатических нарушений не предъявляет.

Заболел остро 29.09.2011 г. в 04 ч 00 минут, когда проснулся, стал беспокоен, нарушилась речь. Бригадой скорой медицинской помощи госпитализирован в неврологическое (инсультное) отделение БСМП 29.09.2011 г. в 06 ч 31 минуту.

В неврологическом статусе на момент поступления: в сознании, тревожен, беспокоен, продуктивному контакту малодоступен из-за афатических нарушений. Инструкции выполняет после многократного повторения. На вопросы отвечает односложно, с задержкой. Со стороны черепных нервов: зрачки D = S, фотореакция сохранена. Сглажена правая носогубная складка. Язык девирует вправо. Рефлексы орального автоматизма положительные. Сила в конечностях достаточная. Мышечный тонус существенно не изменен. Сухожильно-периостальные рефлексы средней живости D > S. Патологических стопных знаков явных нет. Менингеальных симптомов нет. Походка с элементами гемиатаксии и олигобрадикинезии. Оценка по шкале NIHSS составляет 6 баллов.

При компьютерной томографии 29.09.2011 г. объемных образований не выявлено (что не исключает диагноза остро инсульта мозга).

Лечение пациента включало антитромботические (гепарин с 29.09.2011 г. по 09.10.2011 г., кардиомагнил с 06.10.2011 г. по 11.10.2011 г.), антигипертензивные (эналаприл, индапамид), нейропротекторные, симптоматические препараты.

Забор крови для определения уровня вСРБ по заявляемому способу проводят 30.09.2011 г. в 8 ч 00 минут. Полученные данные об уровне вСРБ анализируют, сопоставляя с пороговым значением, равным 14,0 мг/л. Уровень вСРБ у обследованного пациента с ИГМ составляет 22,33 мг/л, что выше порогового значения. Поэтому у пациента прогнозируем развитие неудовлетворительного функционального исхода на момент выписки из стационара (4-6 баллов МШР).

Состояние пациента ухудшается 05.10.2011 г. (на 6 сутки) — развивается сосудистый делирий, который купируют в палате интенсивной терапии. Оценка по шкале NIHSS нарастает до 8 баллов.

В неврологическом статусе на момент выписки 11.10.2011 г.: в сознании, дезориентирован, память, интеллект, критика к состоянию резко снижены. Инструкции выполняет после многократного повторения. На вопросы отвечает односложно, с задержкой. Сохраняется легко выраженная сенсо-моторная афазия. Со стороны черепных нервов: зрачки D = S, фотореакция сохранена. Сглажена правая носогубная складка. Язык девирует вправо. Рефлексы орального автоматизма положительны. Сила в конечностях достаточная. Мышечный тонус существенно не изменен. Сухожильно-периостальные рефлексы средней живости D > S. Патологических стопных знаков явных нет. Менингеальных симптомов нет. Гипомимия. Олигобрадиканезия. Сам не сидит, не ест. Оценка по шкале NIHSS составляет 6 баллов.

Оценка по МШР на момент выписки — 5 баллов, что соответствует неудовлетворительному функциональному исходу.

С учетом уровня вСРБ выше порогового значения, у пациента К. прогнозируем высокую вероятность летального исхода в течение одного года наблюдения после инсульта. Пациент скончался дома 30.04.2012 г. (т.е. через 214 суток от развития ИГМ), причина смерти — цереброваскулярная патология (I.67.2A).

Таким образом, у пациента К. высокий уровень вСРБ в крови — 22,33 мг/л в первые 48 ч инсульта ассоциирован с развитием неудовлетворительного функционального исхода на момент выписки из стаци-

онара (5 баллов МШР) и с летальным исходом, развившимся в течение одного года наблюдения после инсульта.

Пример 2. Пациент З., 61 год, 1 неврологическое (инсультное) отделение БСМП г. Минска.

Клинический диагноз: Инфаркт мозга в левом каротидном бассейне артерий на фоне энцефалопатии сложного генеза 2 ст. (атеросклеротической, гипертензивной), острый период от 25.10.2011 г. Выраженная моторная, легкая сенсорная афазия. Правосторонняя пирамидная недостаточность. ИБС: постинфарктный (2000, 2007 гг.) и атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты и коронарных артерий. Фибрилляция предсердий, перманентная форма. Состояние после аорто-коронарного шунтирования (2011 г.). Н2А. Хронический пиелонефрит, ремиссия, ХПН 1 ст.

Жалоб при поступлении не предъявляет из-за афатических нарушений.

Заболел остро 25.10.2011 г. в 21 ч 20 минут, когда остро нарушилась речь, развилась асимметрия лица, слабость в правой руке. Госпитализирован в 1 неврологическое (инсультное) отделение БСМП 25.10.2011 г. в 22 ч 30 минут.

В неврологическом статусе на момент поступления: в сознании, выраженная моторная афазия, легкая сенсорная афазия. Со стороны черепных нервов: зрачки D = S, фотореакция сохранена, движения глазных яблок в полном объеме. Центральный парез 7, 12 пар черепных нервов справа. Рефлексы орального автоматизма положительны. Легкий парез правой руки, пирамидная недостаточность левой ноги. Мышечный тонус существенно не изменен. Сухожильно-периостальные рефлексы средней живости D > S. Пальценосовую пробу левой рукой выполняет удовлетворительно. Коленно-пяточную пробу выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга устойчив. Чувствительных нарушений нет. Менингеальных симптомов нет. Самостоятельно передвигается в пределах палаты. Оценка по шкале NIHSS составляет 9 баллов.

При компьютерной томографии 25.10.2011 г. в корковых отделах левой теменной доли выявлен очаг пониженной плотности размером 13 × 5 мм с нечеткими контурами (ИГМ в левом КБА).

Лечение пациента З. включало антитромботические (гепарин, кардиомагнил), антигипертензивные (лизиноприл, бисопролол, верошпирон), кардиотонические (дигоксин), нейропротекторные, симптоматические препараты.

Забор крови для определения уровня вСРБ по заявляемому способу проводят 26.10.2011 г. в 8 ч 00 минут. Полученные данные об уровне вСРБ анализируют, сопоставляя с пороговым значением, равным 14 мг/л. Уровень вСРБ у обследованного пациента с ИГМ составляет 10,12 мг/л, что ниже порогового значения. Поэтому у пациента прогнозируем развитие удовлетворительного функционального исхода на момент выписки из стационара (от нуля до 3 баллов МШР).

В неврологическом статусе на момент выписки 04.11.2011 г.: в сознании, легкая моторная афазия. Со стороны черепных нервов: зрачки D = S, фотореакция сохранена, движения глазных яблок в полном объеме. Центральная недостаточность 7, 12 пар черепных нервов справа. Рефлексы орального автоматизма положительны. Правосторонняя пирамидная недостаточность. Мышечный тонус существенно не изменен. Сухожильно-периостальные рефлексы средней живости D > S. Координаторных и чувствительных нарушений нет. Менингеальных симптомов нет. Самостоятельно передвигается, обслуживает себя. Оценка по шкале NIHSS составляет 2 балла, степень функциональных нарушений соответствует 2 баллам МШР.

С учетом уровня вСРБ ниже порогового значения, у пациента З. прогнозируем низкий риск летального исхода в течение одного года наблюдения после инсульта. В течение указанного периода наблюдения летальный исход не развился.

Таким образом, у пациента З. низкий уровень вСРБ в крови (10,12 мг/л) в первые сутки госпитализации ассоциирован с развитием удовлетворительного функционального исхода на момент выписки из стационара (2 балла МШР) и отсутствием летального исхода в течение одного года наблюдения после инсульта. Предложенный способ относится к методам оценки роли воспалительных биомаркеров при инфаркте головного мозга, конкретно к использованию значения уровня вСРБ в крови пациентов с ИГМ в первые сутки госпитализации для прогнозирования исхода ишемического ОНМК и может быть использован в учреждениях здравоохранения, оказывающих лечебно-диагностическую помощь пациентам с инсультом, в стратификации

риска у пациентов с ИГМ в отношении варианта функционального восстановления в остром периоде ИГМ, а также летального исхода в постинсультном периоде.

Литература

1. Nieswandt, B. Ischaemic stroke: a thrombo-inflammatory disease? / B. Nieswandt, C. Kleinschnitz, G. Stoll // *The Journal of Physiology*. — 2011. — Vol. 589. — P. 4115-4123.
2. Platelet-monocyte complexes support monocyte adhesion to endothelium by enhancing secondary tethering and cluster formation / P.C. Martins [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 193-199.
3. Tsuyoshi, Chiba. Pivotal Roles of Monocytes/Macrophages in Stroke / Tsuyoshi Chiba, Keizo Umegaki // *Mediators of Inflammation Volume*. — 2013. — Vol.759103.
4. Wagner, D.D. Platelets in inflammation and thrombosis / D.D. Wagner, P.C. Burger // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 2131-2140.
5. Tillet, W.S. Serological reaction in pneumonia with a non-protein somatic fraction of Pneumococcus / W.S. Tillet, T. Francis // *J. Exp. Med.* — 1930. — Vol.52. — P. 561-571.
6. Volanakis, J.E. Human C-reactive protein: expression, structure, and function / J.E. Volanakis // *Molecular Immunology*. — 2001. — Vol. 38, № 2–3. — P. 189–197.
7. Pepys, M.B. C-reactive protein: a critical update / M.B. Pepys, G.M. Hirschfield // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol.111, №12. — P. 1805–1812.
8. Conformational Rearrangement in C-Reactive Protein Is Required for Pro-inflammatory Actions on Human Endothelial Cells / T. Khreiss [et al.] // *Circulation*. — 2004. — Vol.109. — P.2016-2022.
9. Clearfield, M.B. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease / M.B. Clearfield // *The Journal of the American Osteopathic Association*. — 2005. — Vol.105, №9. — P. 409–416.
10. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology / E.T. Yeh, J.T. Willerson // *Circulation*. — 2003. — Vol.107. — P. 370–372.
11. Boyle, J.J. Macrophage Activation in Atherosclerosis: Pathogenesis and Pharmacology of Plaque Rupture / J.J. Boyle // *Current Vascular Pharmacology*. — 2005. — Vol.3. — P. 63-68.
12. Tedgui, A. Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways / A. Tedgui, Z. Mallat // *Physiol Rev.* — 2006. — Vol.86, №. 2. — P. 515-581.

13. Monocyte Chemoattractant Protein-1 Deficiency Protects Against Visceral Fat-Induced Atherosclerosis / K. Miina [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2010. — Vol.30. — P.1151-1158.
14. C-reactive Protein at the Interface Between Innate Immunity and Inflammation / A. Peisajovich // *Expert Rev Clin Immunol.* — 2008. — Vol.4, №3. — P.379-390.
15. Devaraj, S. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis / S. Devaraj, U. Singh, I. Jialal // *Clin Chem.* — 2009. — Vol.55, №2. — P.229-238.
16. C-reactive protein directly induces the activation of the transcription factor NFκB in human monocytes: a clue to pathogenesis of acute coronary syndromes? (Abstr.) / G. Liuzzo [et al.] // *Eur Heart J.* — 2001. — Vol.22. — P.372.
17. Exercise intervention and inflammatory markers in coronary artery disease: a meta-analysis / W. Swardfager [et al.] // *Am. Heart J.* — 2012. — Vol.163, №4. — P. 666–676.
18. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events / P.M. Ridker [et al.] // *N Engl J Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1557–1565.
19. C-reactive protein versus erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and alkaline phosphatase in diagnosing bacteraemia in bone and joint infections / M. Pääkkönen, M.J. Kallio, P.E. Kallio, H. Peltola // *Journal of Paediatrics and Child Health.* — 2013. — Vol. 49. — P., 189–192.
20. Pincus, M.R. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods / M.R. Pincus, R.A. McPherson, J.B. Henry // Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. — 785 p.
21. Paimany, B. Clinical application of high-sensitivity C-reactive protein // *Cardiol. Rev.* — 2002. — Vol. 19 (2). — P. 19–22.
22. Futterman, L.G. High sensitivity C-reactive protein is the most effective prognostic measurement of acute coronary events / L.G. Futterman, L. Lemberg // *J. Critical. Care.* — 2002. — 11 (5). — P. 482–486.
23. Ridker, P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 363–369.
24. Narrative review: assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular diseases / D.M. Lloyd-Jones, K. Liu, L. Tian, P. Greenland // *Ann Intern Med.* — 2006. — Vol. 145 (1). — P. 35–42.
25. Tsimikas, S. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients / S. Tsimikas, J.T. Willerson, P.M. Ridker // *J Am Coll Cardiol.* — 2006. — Vol. 47, Suppl. 8. — P. 19-31.
26. Mora, S. The Clinical Utility of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease and the Potential Implication of JUPITER on Current Practice Guidelines / S. Mora, K > Musunuru, R.S. Blumenthal // *Clinical Chemistry.* — 2009. — Vol. 55. — P. 2219–2228.
27. Verma, S. C-reactive protein comes of age / S.Verma, P.E. Szmítko, P.M. Ridker // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* — 2005. — Vol. 2 (1). — P. 29–36.
28. Ridker, P.M. C-Reactive Protein A Simple Test to Help Predict Risk of Heart Attack and Stroke // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108. — P. 81-85.

29. Ridker, P.M. Clinical Usefulness of Very High and Very Low Levels of C-Reactive Protein Across the Full Range of Framingham Risk Scores / P.M. Ridker, N. Cook // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109. — P. 1955-1959.
30. Multiple Plaque Rupture and C-Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction / A. Tanaka [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. — 2005. — Vol. 45. — P. 1594-1599.
31. Clinical Application of C-Reactive Protein Across the Spectrum of Acute Coronary Syndromes / M. Scirica [et al.] // *Clinical Chemistry*. — 2007. — Vol. 53 (10). — P. 1800-1807.
32. Elevated C-reactive protein in acute coronary syndrome presentation is an independent predictor of long-term mortality and heart failure / P.A. Kavsak [et al.] // *Clin Biochem*. — 2007. — Vol. 40 (5-6). — P. 326-332.
33. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice / T.A. Pearson [et al.] // A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P. 499-511.
34. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women / P.M. Ridker [et al.] // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P. 391-397.
35. Modified C-reactive protein is expressed by stroke neovessels and is a potent activator of angiogenesis in vitro / M. Slevin [et al.] // *Brain pathology*. — 2010. — Vol. 20 (1). — P. 151-165.
36. Slevin, M. A role for monomeric C-reactive protein in regulation of angiogenesis, endothelial cell inflammation and thrombus formation in cardiovascular/cerebrovascular disease? / M. Slevin, J. Krupinski // *Histology and histopathology*. — 2009. — Vol. 24 (11). — P. 1473-1478.
37. Elkind, M.S.V. Risk and Prevention: Inflammatory Mechanisms of Stroke / M.S.V. Elkind // *Stroke*. — 2010. — Vol. 41. — P. 123-128.
38. Biomarkers of inflammation and MRI-defined small vessel disease of the brain: The Cardiovascular Health Study / M. Fornage [et al.] // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39. — P. 1952-1959.
39. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: The Rotterdam Study / M.J. Engelhart [et al.] // *Arch Neurol*. — 2004. — Vol.61. — P. 668-672.
40. Di Napoli, M. C-Reactive Protein in Ischemic Stroke: An Independent Prognostic Factor / M. Di Napoli, F. Papa, V. Bocola // *Stroke*. — 2001. — Vol.32. — P. 917-924.
41. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: The Rotterdam Scan Study / E.J. van Dijk [et al.] // *Circulation*. — 2005. — Vol.112. — P. 900-905.
42. Inflammatory biomarkers of vascular risk as correlates of leukoariorosis / C.B. Wright [et al.] // *Stroke*. — 2009. — Vol.40. — P. 3466-3471.
43. Are Stroke Biomarkers Seeing Brain Vessels in Patients With Ischemic Stroke? A C-Reactive Protein and Homocysteine Study / S.J. Kim [et al.] // *Stroke*. — 2011. — Vol. 42. — P. 1464-1468.
44. Inflammatory biomarkers are associated with total brain volume: The Framingham Heart Study / A.L. Jefferson [et al.] // *Neurology*. — 2007. — Vol.68. — P. 1032-1038.

45. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии / А.Н. Белова. — М.: МБН, 2004. — 434 с.
46. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators // *Stroke*. — 1999. — Vol. 30. — P. 1751-1758.
47. Вельков, В.В. С-реактивный белок — «золотой маркер», многозначительный и незаменимый / В.В. Вельков // ЗАО ДИАКОН, Пущино, ОНТИ ПНЦ РАН, 2005. — 47 с.
48. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction / J. Bamford [et al.] // *Lancet*. — 1991. — Vol.337. — P. 1521-1526.
49. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H.P.Jr. Adams [et al.] // *Stroke*. — 1993. — Vol.24. — P. 35-41.
50. Alvarez-Perez, F.J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke / F.J. Alvarez-Perez, M. Castelo-Branco, J. Alvarez-Sabin // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. — 2011. — Vol.82. — P. 986-992.
51. Serum C-Reactive Protein Concentration and Genotype in Relation to Ischemic Stroke Subtype / C. Ladenvall [et al.] // *Stroke*. — 2006. — Vol.37. — P. 2018-2023.
52. High-sensitivity C-reactive protein predicts mortality but not stroke. The Northern Manhattan Study / M.S.V. Elkind [et al.] // *Neurology*. — 2009. — Vol. 73, № 16. — P. 1300-1307.
53. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) / B.M. Everett [et al.] // *Circulation*. — 2010. — Vol.121. — P.143–150.
54. C-reactive protein level and the incidence of eligibility for statin therapy: the multi-ethnic study of atherosclerosis / D.M. Mann [et al.] // *Clin Cardiol*. — 2013. — Vol.36, №1. — P.15-20.
55. High serum C-reactive protein level is not an independent predictor for stroke: the Rotterdam Study / M.J. Bos [et al.] // *Circulation*. — 2006. — Vol.114, №15. — P. 1591-1598.
56. C-reactive protein predicts further ischemic events in transient ischemic attack patients / F. Purroy [et al.] // *Acta Neurol Scand*. — 2007, Jan. — Vol.115, №1. — P. 60-66.
57. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and C-Reactive Protein for Risk-Stratification of Patients With TIA / B.L. Cucchiara [et al.] // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40. — P. 2332-2336.
58. C-reactive protein, diastolic dysfunction, and risk of heart failure in patients with coronary disease: Heart and Soul Study / E.S. Williams [et al.] // *Eur J Heart Fail*. — 2008. — Vol.10, №1. — P.63-69.
59. Prognostic impact of baseline high-sensitivity C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary interven-

- tion based on body mass index / K. Ahmed [et al.] // *Korean Circ J.* — 2012. — Vol.42, №3. — P.164-172.
60. Ambient temperature and biomarkers of heart failure: a repeated measures analysis / E.H. Wilker [et al.] // *Environ Health Perspect.* — 2012. — Vol. 120, №8. — P. 1083-1087.
61. Villacorta, H. C-reactive protein: an inflammatory marker with prognostic value in patients with decompensated heart failure / H. Villacorta, A.C. Masetto, E.T. Mesquita // *Arq Bras Cardiol.* — 2007. — Vol.88, №5. — P. 585-589.
62. Уровень С-реактивного белка у пациентов с инсультом / А.В. Борисов [и др.] // *Медицинский журнал.* — 2006. — № 2. — С. 25-27.
63. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies / L. He [et al.] // *Heart.* — 2010. — Vol. 96. — P. 339-346.
64. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. / J.F. Arenillas [et al.] // *Stroke.* — 2003. — Vol. 34. — P. 2463–2468.
65. Systemic chemokine levels, coronary heart disease, and ischemic stroke events: The PRIME Study / F. Canouï-Poitrine [et al.] // *Neurology.* — 2011. — P. 1165-1173.
66. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. / H.P.J. Adams [et al.] // *Circulation.* — 2007. — Vol. 22. — № 115 (20). — P. 478-534.
67. Benarroch, EE. Blood–brain barrier: Recent developments and clinical correlations / E.E. Benarroch // *Neurology.* — 2012. — Vol. 78. — P. 1268-1276.
68. Therapeutic Decision Making in Acute Stroke due to Carotid Artery Dissection: A Potential Role for Percutaneous Vascular Intervention following Intravenous Thrombolysis / J.B. Lewis [et al.] // *Case Rep Vasc Med.* — 2013. — 2013:121696. doi: 10.1155/2013/121696. Data of access: 13.04.2013.
69. Kruppel-like factor 2 protects against ischemic stroke by regulating endothelial blood brain barrier function / H. Shi [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* — 2013, Mar. — Vol. 304, №6. — P.796-805. doi: 10.1152/ajpheart.00712.2012. Data of access: 13.04.2013.
70. Blood–brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke / R. Khatri [et al.] // *Neurology.* — 2012. — Vol.79. — P. 52-57.
71. Canova, C.R. C-reactive protein (CRP) in cerebro-vascular events / C.R. Canova, C. Courtin, W.H. Reinhart // *Atherosclerosis.* — 1999. — Vol. 1. — №147(1). — P.49-53.
72. The Vascular Effects of Infection in Pediatric Stroke (VIPS) Study / H. J. Fullerton [et al.] // *J Child Neurol.* — 2011. — Vol. 26, № 9. — P. 1101-1110.

73. Evaluation of C-Reactive Protein Measurement for Assessing the Risk and Prognosis in Ischemic Stroke: A Statement for Health Care Professionals From the CRP Pooling Project Members / M. Di Napoli [et al.] // *Stroke*. — 2005. — Vol.36. — P. 1316-1329.
74. High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis. / G.Y. Lip [et al.] // *Stroke*. — 2007. — Vol. 38, №4. — P. 1229-1237.
75. Carotid plaque, stroke pathogenesis, and CRP: treatment of ischemic stroke / J. Krupinski [et al.] // *Curr Cardiol Rep*. — 2008. — Vol.10, №1. — P. 25-30.
76. Instability mechanisms in unstable angina according to baseline serum levels of C-reactive protein: the role of thrombosis, fibrinolysis and atherosclerotic burden / G. Niccoli [et al.] // *Int J Cardiol*. — 2007. — Vol.30, № 122(3). — P. 245-247.
77. Prognostic implications of admission inflammatory profile in acute ischemic neurological events / T. Anuk [et al.] // *Acta Neurol Scand*. — 2002. — Vol.106, №4. — P. 196-199.
78. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke / K. Winbeck [et al.] // *Stroke*. — 2002. — Vol.33, №10. — P. 2459-2464.
79. C-reactive protein as an important prognostic marker for ischemic stroke / Y. Guo [et al.] // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. — 2003. — Vol. 37, №2. — P. 102-104.
80. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome / C.J. Smith [et al.] // *BMC Neurol*. — 2004. — Vol. 37, №15. — P. 2-4.
81. Admission C-reactive protein after acute ischemic stroke is associated with stroke severity and mortality: the 'Bergen stroke study' / T.T. Idicula [et al.] // *BMC Neurol*. — 2009. — Vol. 28. — P. 9-18.
82. Christensen, H. C-Reactive Protein and White Blood Cell Count Increases in the First 24 Hours after Acute Stroke / H. Christensen, G. Boysen // *Cerebrovasc Dis*. — 2004. — Vol. 18. — P. 214-219.
83. Сулина, З.А. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения / З.А. Сулина, М.М. Танашян, О.В. Лагода // *Атеротромбоз*. — 2009. — Вып. 3. — №2. — С. 60-67.
84. Провоспалительные цитокины у больных с острым ишемическим инсультом и инфарктом миокарда / В.И. Скворцова [и др.] // *Неврологический вестник*. — 2007. — Т. XXXIX. — Вып. 1. — С. 22-25.
85. Рабандияров, М.Р. Состояние цитокинового статуса у больных артериальной гипертонией, перенесших ишемический инсульт / М.Р. Рабандияров // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. — 2010. — Вып.3. — № 20. — С. 27-29.

86. Systemic inflammatory response depends on initial stroke severity but is attenuated by successful thrombolysis / H.J. Audebert [et al.] // *Stroke*. — 2004. — Vol.35. — P. 2128-2133.
87. Huang, J. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia / J. Huang, U.M. Upadhyay, R.J. Tamargo // *Surg. Neurol.* — 2006. — Vol. 66. — P. 232–245.
88. Role of C-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review / M. Di Napoli [et al.] // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* — 2011. — Vol.9, №12. — 1565-1584.
89. C-reactive protein in intracerebral hemorrhage: time course, tissue localization, and prognosis / M. Di Napoli // *Neurology*. — 2012. — Vol.14. — №79(7). — P. 690-699.
90. C-reactive protein level measurement improves mortality prediction when added to the spontaneous intracerebral hemorrhage score / M. Di Napoli [et al.] // *Stroke*. — 2011. — Vol.42, №5. — P. 1230-1236.
91. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke / M.S. Elkind [et al.] // *Arch Intern Med.* — 2006. — Vol.166. — P. 2073–2080.
92. Associations of proinflammatory cytokines with the risk of recurrent stroke / P. Welsh [et al.] // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39, № 8. — P. 2226-2230.
93. An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischaemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis / H.C. Emsley [et al.] // *J Neuroimmunol.* — 2003. — Vol. 139. — P. 93-101.

ГЛАВА 8. Д-ДИМЕРЫ

8.1. Диагностическая ценность Д-димеров при инсульте

Ю.И. Степанова, И.А. Гончар

В подглаве представлена информация о Д-димерах (ДД), которые рассматриваются в качестве гемостатических маркёров тромбинемии и плазминемии, а также сведения о патофизиологических механизмах гемостатической активации на фоне избыточного уровня ДД, сопровождающего формирование острых нарушений мозгового кровообращения ишемического генеза. Многие экспериментальные и клинические работы содержат данные о высокой прогностической и диагностической ценности биомаркера в оценке риска первичных цереброваскулярных событий и формировании патогенетических подтипов ОНМК.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт мозга, ишемический инсульт, Д-димеры, гемостатический маркёр.

Diagnostic value of D-dimers at ischemic stroke

J.I. Stepanova, I.A. Gontschar

Information about D-dimer (DD) as a haemostatic marker of thrombinemia and plasminemia is reviewed in this subchapter. It has presented the data about pathophysiological mechanisms of haemostatic activation with high DD level what leads to formation of acute cerebrovascular pathology of ischemic genesis. Many experimental and clinical studies demonstrated the prognostic and diagnostic value of biomarker at risk evaluation of primary cerebrovascular events and pathogenetic subtypes of acute brain infarct.

Key words: acute cerebrovascular pathology, brain infarct, ischemic stroke, D-dimer, haemostatic marker.

Диагностика, лечение и реабилитация пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения остаются наиболее актуальными проблемами современной неврологии. Многочисленными исследованиями показано, что в патогенезе инфаркта головного мозга, или ише-

мического инсульта ведущую роль играют гемостатические нарушения и расстройства микроциркуляции [1, 2]. В большинстве своем тромботическое поражение крупных церебральных артерий связано с формированием белых тромбоцитарных тромбов, а наложение на них нитей фибрина за счет активации плазменного гемостаза является вторичным по отношению к гиперагрегации кровяных пластинок [3].

Наиболее важным тестом для выявления активации свертывания крови, отражающим скорость образования фибрина, является определение Д-меров — продуктов деградации фибрина, входящего в состав тромбов, которые образуются при их разрушении плазмином [4, 5]. Концентрация ДД в крови прямо пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина. Тест определения ДД позволяет судить как об интенсивности процессов образования фибриновых сгустков, т.е. степени тромбинемии, так и их лизиса — плазминемии.

На рисунке 8.1 представлена схема образования фибрина, а также процессов фибриногенолиза и фибринолиза, в результате которых формируются продукты деградации фибриногена и фибрина, в т.ч. и Д-димеры.

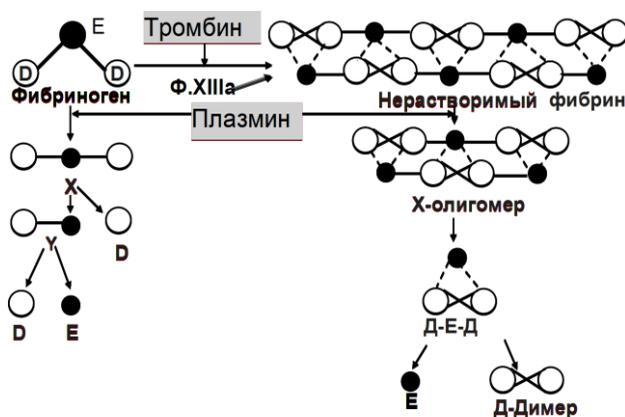


Рисунок 8.1 — Схема образования продуктов деградации фибриногена и фибрина

Под влиянием тромбина из фибриногена образуются растворимые фибрин-мономеры, состоящие из двух доменов D и одного домена E [6]. Затем мономерные молекулы фибрина полимеризуются за счет

водородных связей между D-доменами одной молекулы и E-доменом другой молекулы с формированием так называемого "растворимого" фибрина, который затем стабилизируется под действием фактора XIIIa, катализирующего образование ковалентных связей между Y-цепями двух соседних мономерных молекул (D-доменами). В результате образуется прочный нерастворимый фибрин-полимер, отличающийся от растворимого тем, что в нем D-домены соседних молекул фибрин-мономера ковалентно связаны между собой с образованием D-димерных комплексов. Образовавшийся фибрин одновременно является субстратом для плазмина — основного фермента фибринолиза.

Фибринолитическая система, в основном, адаптирована к лизису фибрина и растворимых фибрин-мономерных комплексов, но при чрезмерной активации плазмина возможен и лизис фибриногена [7]. Под действием плазмина происходит последовательное асимметричное расщепление фибриногена и фибрина на все более и более мелкие фрагменты — продукты деградации фибриногена/фибрина. Конечные продукты расщепления фибриногена представлены в виде отдельных фрагментов X, Y, D и E, при расщеплении же стабилизированных фактором XIIIa волокон фибрина образуются более крупные фрагменты — D-димеры, тримеры D-E-D, так как плазмин не способен разрушить ковалентную связь между D-доменами.

В клинко-диагностических лабораториях для определения ДД используется иммуноферментный анализ, латексная агглютинация и методы, основанные на агглютинации эритроцитов в цельной крови [8, 9]. Во всех этих технологиях исследования применяются моноклональные антитела к неоантигенным эпитопам на D-димере, которые образуются при расщеплении нерастворимого фибрина плазмином. Этих эпитопов нет на фибриногене и растворимых мономерах фибрина, поэтому наличие ДД является показателем именно того, что в процессе фибринолиза расщепляется только фибрин, а не фибриноген или фибрин-мономеры [10]. Поскольку моноклональные антитела не взаимодействуют с фибриногеном, исследования могут проводиться как в плазме, так и в сыворотке. На определение ДД практически не оказывают влияние техника взятия крови, наличие в пробе крови примеси тромбоцитов; кроме того, не требуется использования ингибиторов для подавления других факторов гемостаза. Поскольку диагностические критерии тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА), тромбоза

глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) основаны на количественном определении уровня ДД, иммуноферментный анализ является методом выбора [11, 12].

Многообразие методик и использование различных моноклональных антител создает методологические сложности в стандартизации тестов определения ДД, в которых устанавливается не одно конкретное соединение, а набор присутствующих в плазме фрагментов разной молекулярной массы, содержащих D-D структуру [4]. Реагенты разных производителей существенно отличаются по чувствительности к высоко- и низкомолекулярным фрагментам, поэтому концентрация ДД и границы нормы, а также единицы измерения варьируются и зависят от используемых реагентов и оборудования. В будущем стандартизация методологии определения ДД в крови должна обеспечить более информативную интерпретацию результатов исследований, проведенных в различных лечебных учреждениях.

В настоящее время тест определения ДД является высокочувствительным маркером венозных тромбозов, включенным в алгоритмы диагностики ДВС, ТГВ и ТЭЛА [11, 12]. Так как тромбоз представляет собой главную причину развития осложнений атеросклероза, изменение уровня ДД расценивается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [13, 14]. Уровень ДД может повышаться при инфекционной патологии, после обширных хирургических вмешательств, травм, при онкологических заболеваниях, беременности и в возрасте старше 80 лет [15-17]. Так как ДД достаточно долго циркулируют в крови, время их полувыведения составляет более 24 ч, а повышенный уровень может сохраняться в течение нескольких недель после развития острого тромбоза [10]. Длительная циркуляция в кровотоке повышает значимость определения ДД как маркера тромбоза, поскольку активация процессов коагуляции может протекать волнообразно, одновременно ограничивая возможность использования теста при мониторинге эффективности антикоагулянтной терапии [18].

В ряде исследований установлено повышение уровня ДД в острой фазе ИИ по сравнению со здоровыми лицами [19-26]. В таблице 8.1 представлена систематизированная, основанная на анализе литературных данных, информация об уровнях ДД у пациентов с различными подтипами ИИ.

Таблица 8.1 — Уровни Д-димеров у пациентов с инфарктом мозга и у здоровых лиц по данным источников литературы

Заболевание	Уровень Д-димера								
	Tohgi et al. мкг/л	Takano et al. мкг/л	Yamazaki et al. мкг/л	Ferlito et al. мкг/л	Altès et al. мкг/л	Feinberg et al. мкг/л	Giroud et al. мкг/л	Ageno et al. мг/л	Tombul et al. МЕ/мл
ИИ (все пациенты)				338,0 (70)	894,0 (86)	243,0 (55)			1138 (76)
КЭИ	259,0 (9)	607,0 (21)	731,0 (52)		1237,0 (21)	420,0 (22)		3,0 (34)	1288 (34)
АТИ	221,0 (40)	171,0 (10)	221,0 (32)	356,0 (45)	870,0 (55)	193,0 (19)	2298,0 (27)	1,3 (34)	750 (42)
ЛИ		115,0 (23)	125,0 (54)		352,0 (10)	164,0 (14)	874,0 (27)	0,7 (31)	
ТИА				300,0 (25)					
Контроль	109,0 (50)	90,0 (23)	264,0 (40)	220,0 (60)	147,0 (19)		334,0 (56)	0,5 (63)	289 (30)

Примечание. ИИ — ишемический инсульт, КЭИ — кардиоэмболический инсульт, АТИ — атеротромботический инсульт, ЛИ — лакунарный инсульт, ТИА — транзиторная ишемическая атака; в скобках указано количество обследованных пациентов.

В некоторых исследованиях [27, 28] содержание ДД не отличается в группах пациентов с ИИ через несколько месяцев после сосудистой катастрофы и здоровых добровольцев; в других работах показано повышение уровня маркера даже спустя 6 месяцев после развития инфаркта мозга [26, 27]. По данным [28, 29] содержание ДД постепенно увеличивается, достигая пика примерно через 2 недели после развития ИИ и остается повышенным в течение нескольких недель, а затем постепенно уменьшается.

Продемонстрирован наиболее высокий плазменный уровень ДД у пациентов с кардиоэмболическим ИИ по сравнению с другими подтипами инфаркта мозга [19, 30, 31]. Известно, что основной причиной кардиоэмболического варианта инсульта является мерцательная аритмия, связанная с фибрилляцией предсердий. Она ведет к активации свертывания крови в левом предсердии с образованием тромба и его последующей эмболизацией в систему церебрального кровообращения. В настоящее время установлено, что при выяснении этиологии ИИ наличие у пациента фибрилляции предсердий является более ценным диагностическим паттерном кардиоэмболического подтипа инсульта, чем повышенные уровни ДД [32]. Проведенными исследованиями показано, что развитие кардиоэмболического инсульта ассоциировано с высоким уровнем ДД и низким — альбумина [33].

В исследовании К. Takano et al. предложено считать уровень ДД 300,0 мкг/л пороговой точкой для дифференциации кардиоэмболического ИИ от атеротромботического и лакунарного подтипов инсульта с диагностической чувствительностью (ДЧ) 80% и специфичностью (ДС) 77% [34]. Другие исследователи сообщают о том, что оптимальным пороговым значением уровня ДД для выявления наличия или отсутствия кардиоэмболического варианта ИИ является 2,0 мг/л с ДЧ 59% и ДС 93%, положительной прогностической ценностью (ППЦ) теста 73% и отрицательной прогностической ценностью (ОПЦ) 88% [35]. Для диагностики лакунарного ИИ была определена пороговая концентрация ДД — 0,54 мг/л (с соответствующими значениями ДЧ 61%, ДС 96%, ППЦ 86%, ОПЦ 86%).

Авторами работ предложено считать уровень ДД независимым предиктором прогрессирующего инфаркта мозга, сопровождающегося ухудшением неврологического статуса в остром периоде ОНМК. Так, среди 219 пациентов с ИИ с нарастанием неврологического дефицита

уровень ДД был значительно выше, чем у пациентов без прогрессирования патологического процесса [36]. На основании использования регрессионного анализа показано, что концентрация ДД в плазме крови являлась независимым предиктором прогрессирования ишемического инсульта. В то же время у пациентов с прогрессирующим и регрессирующим клиническим течением лакунарного ИИ статистически значимых различий в уровне содержания ДД крови не выявлено [37].

Российскими учеными предложен способ прогнозирования клинического течения ИИ путем исследования венозной крови пациента на предмет определения таких параметров гемостатической активации, как Д-димеры, растворимые комплексы фибрин-мономеров (РКФМ) и агрегационная активность тромбоцитов (АТ). В случае даже однократного увеличения концентрации Д-димеров до уровня более 1,0 мг/л и/или концентрации РКФМ более 500 мг/л в сочетании со значительным снижением АТ — до 10-15% по сравнению со значениями АТ в начале острейшего периода прогнозируют высокую вероятность летального исхода у пациента с ИИ [38].

Для установления прогностической значимости определения ДД в оценке исхода заболевания итальянские ученые обследовали в острейшем периоде ИИ 96 пациентов (средний возраст 75 лет) [39]. Период наблюдения длился 61,5 месяцев, в течение которого 47 пациентов (48,5%) умерли, а 23 человека (48,9%) страдали от повторных сосудистых событий. Уровни ДД при поступлении в стационар составили соответственно 1,68 и 1,63 мг/л и статистически не различались, однако риск развития летального исхода был выше при повышении уровня ДД выше 0,5 мг/л (ОШ = 5,32; 95% ДИ: 1,79-15,84). Кроме того, не установлено взаимосвязей между возрастом пациентов, патогенетическим вариантом ИИ и содержанием ДД в крови. На основании полученных результатов итальянские неврологи пришли к выводу о том, что уровень ДД, измеренный в острейшем периоде церебрального инфаркта, не может быть использован для оценки прогноза долгосрочно-го клинического исхода патологического процесса.

Как известно, инфаркт мозга является гетерогенным заболеванием, при котором тяжесть клинического течения и исход зависят от множества факторов. Некоторые исследователи полагают, что измерение уровня ДД в случае острого инсульта может дать ценную прогностическую информацию относительно риска смерти и оценки тяжести

процесса. В работе W. Feinberg et al. при периоде наблюдения 1,2 года показано, что уровень ДД значительно выше у пациентов с кардиоэмболическим ИИ, что является предиктором смертности в постинсультном периоде [40], не подтвердившим, однако, своей ценности при проведении многофакторного анализа данных. В исследовании E. Berge et al. повышение содержания ДД ассоциировано с тяжестью инсульта при поступлении в стационар и неблагоприятным исходом при выписке [41]. Кроме того, в работе T. Tombul et al. уровень ДД был сопоставим со степенью неврологического дефицита и инвалидизацией. Отдельные исследователи не обнаружили корреляции между концентрацией ДД в крови и тяжестью инсульта [35].

Известно, что повышение уровня ДД и концентрации фибриногена у пациентов с постоянной формой мерцательной аритмии расценивается как предвестник тромбоэмболических осложнений [42]. Так, высокая концентрация ДД связана с риском повторной церебральной кардиоэмболии на фоне фибрилляции предсердий [30]. У пациентов с высоким риском рецидива ОНМК уровень ДД оказался в 3,5 раза выше, чем при незначительном риске развития повторных сосудистых событий (ДЧ=100%, ДС= 93%). В большом проспективном исследовании, проведенном M. Di Napoli et al., содержание ДД в течение первых 24 ч после развития ИИ было проанализировано у 473 пациентов, причем 46 из них страдали от повторных инсультов [43]. Однако существенных различий содержания ДД в обследованных группах не выявлено.

Не обнаружено взаимосвязи между уровнем ДД и наличием повторного инсульта в когорте пациентов с ИИ, наблюдавшихся в течение 2 лет после первичных цереброваскулярных событий [44]. В исследовании PROGRESS (*perindopril Protection against Recurrent Stroke Study*) 1773 пациента с инсультом или транзиторной ишемической атакой находились под наблюдением в течение 4-х лет, в течение которых повторный инсульт произошел в 591 случаях, включавших 472 ишемических и 83 геморрагических инсульта, 36 сосудистых катастроф неуточненного генеза [45]. При этом уровень ДД не продемонстрировал ассоциаций с развитием повторного инсульта.

Неоднозначные данные относительно ДД получены при *post-hoc* анализе результатов исследования HAEST (*Heparin in Acute Embolic Stroke Trial*), посвященном проблеме вторичной профилактики ин-

фаркта мозга, в котором пациентам с острым ИИ и мерцательной аритмией назначали препарат низкомолекулярного гепарина — дальтепарин [46]. Установлено, что пациенты с уровнем ДД, превышающим медианное значение биомаркера, не получают преимуществ от проводимой лекарственной терапии по сравнению с теми, у которых уровень ДД ниже медианы. В ходе исследования не удалось обнаружить гемостатические маркеры, которые могут быть использованы для идентификации пациентов высокого риска и критериев их отбора для проведения вторичной профилактики церебрального инфаркта.

На сегодняшний день имеется немногочисленная информация, касающаяся содержания ДД при внутримозговых кровоизлияниях (ВМК). В ряде работ показано, что уровень ДД значительно выше у пациентов с ВМК, чем у здоровых людей, а также у пациентов, которые впоследствии умерли — в сравнении с выжившими [47]. В большом проспективном исследовании в первые 6 ч ВМК уровень ДД вдвое превышал показатели здоровых лиц контрольной группы [48].

Испанские исследователи оценивали плазменную концентрацию ДД и клинические исходы у 98 пациентов в остром периоде ВМК [49]. Временной профиль определения уровня ДД характеризовался резким подъемом в острой фазе и снижением через 7 суток после начала развития заболевания. Кроме того, при ВМК содержание ДД не было связано с клиническими характеристиками обследованных. В то же время повышенные уровни ДД были независимо связаны с ухудшением неврологической симптоматики и смертельным исходом в течение первой недели у пациентов с ВМК.

В настоящее время диагностика острой цереброваскулярной патологии не представляется возможной без нейровизуализационной верификации с помощью компьютерной томографии, поэтому были высказаны предположения о существовании корреляции между уровнем ДД и параметрами КТ. С использованием методов нейровизуализации показано, что в первые 24 ч инсульта у 59 пациентов уровень ДД положительно коррелировал с объемом инфарктного очага [50]. Среднее значение концентрации ДД при поступлении в стационар составило 626,6 мкг/л, на 7 сутки лечения — 238,3 мкг/л. На основании полученных данных предложено рассматривать уровень ДД в качестве предиктора объема очага инфаркта головного мозга.

При ВМК по данным КТ обнаружена прямая зависимость между содержанием ДД и степенью расширения желудочков мозга [48]. Эти результаты согласуются с полученными в более позднее время данными, свидетельствующими о повышении уровней ДД у пациентов с большими внутримозговыми гематомами и массивными желудочковыми кровоизлияниями [49]. Содержание ДД не было ассоциировано со степенью отека тканей вокруг гематомы или увеличением размера гематомы в течение первой недели заболевания. Повышенные уровни ДД продемонстрировали сильную связь с риском развития отсроченной ишемии мозга [51]. Однако в более позднем исследовании не удалось выявить корреляций между уровнем ДД и степенью ишемического поражения мозга через 3 месяца после субарахноидального кровоизлияния, визуализированного при КТ [52].

Необходимо отметить, что риск повторного ИИ в настоящее время связан с повышенным уровнем ДД [53, 54]. Некоторые исследователи полагают, что в определенных условиях при недоступности методов нейровизуализации оценка уровня ДД может быть их адекватной заменой [55].

Таким образом, в многочисленных исследованиях продемонстрировано повышение содержания ДД у пациентов с острым ИИ [30, 34, 35, 56, 57]. Однако на сегодняшний день содержание ДД не рассматривается в качестве обязательного диагностического критерия ОНМК, так как «нормальное» значение биомаркера не исключает инфаркт мозга или внутримозговое кровоизлияние, а установленное повышение содержания ДД при инсульте не может заменить клинических и рентгенологических исследований.

8.2. Экспрессия Д-димеров у пациентов с острым инфарктом мозга

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова

Подглава посвящена исследованию, целью которого явилось установление взаимосвязи между экспрессией Д-димеров и клиническими характеристиками пациентов с острым инфарктом головного мозга. В проспективное когортное исследование включили 75 пациентов с ИГМ давностью < 48 ч. Уровень ДД в крови обследованных определяли на коагулометре ACL-10000 в соответствии

с инструкцией производителя реагентов — фирмы Instrumentation Laboratory Company (США). Проведенное исследование продемонстрировало клинические ассоциации экспрессии ДД в остром периоде ИГМ. Установлено, что высокая концентрация ДД взаимосвязана с умеренным и выраженным неврологическим дефицитом (> 6 баллов шкалы инсульта Национальных институтов здравоохранения) при выписке из стационара ($p = 0,005$), а также с развитием тотального инсульта в каротидном бассейне ($p = 0,047$), повторным характером ИГМ ($p = 0,019$) и с заболеваниями органов дыхания ($p = 0,011$). Заключение: повышенный уровень ДД в первые 48 ч заболевания отражает процессы внутрисосудистой гемостатической активации, сопровождающей формирование очага ИГМ, причем концентрация биомаркера в плазме крови сопряжена с тяжестью клинических проявлений инсульта.

Ключевые слова: клинические характеристики, инфаркт мозга, ишемический инсульт, неврологический дефицит, Д-димеры.

Hyperexpression of D-dimers in patients with acute cerebral infarction

I.A. Gontschar, J.I. Stepanova

This subchapter is devoted to the study with purpose to establish the relationship between the D-dimers (DD) expression and clinical characteristics of patients with acute cerebral infarction (ACI). In a prospective cohort study 75 patients were included with ACI prescription < 48 hours. DD-level in the blood was determined by the coagulometer ACL-10000 in accordance with the manufacturer's agents — firms Instrumentation Laboratory Company (USA). The study demonstrated the association of DD clinical expression at ACI. It has been found that high DD concentration was correlated with moderate and severe neurological deficit (> 6 points NIHSS) at discharge ($p = 0,005$), as well as with the development of total stroke in the carotid area ($p = 0,047$), repeated character of ACI ($p = 0,019$) and respiratory diseases ($p = 0,011$). Conclusion: elevated levels of DD in the first 48 hours of stroke reflects the processes of intravascular haemostatic activation accompanying the formation of ACI focus. Besides biomarker plasma concentration is associated with the severity of stroke clinical signs.

Key words: clinical characteristics, cerebral infarction, ischemic stroke, neurological deficit, D-dimers.

Д-димеры являются продуктами деградации фибрина, образующимися в процессе разрушения плазминолом. В крови здоровых людей уровень ДД не превышает 0,25 мг/л [4]. При активации тромботических и

фибринолитических процессов содержание ДД многократно возрастает, что позволяет рассматривать его как универсальный маркер тромбин- и плазминемии. В течение последних десятилетий ведется активный поиск надежных и доступных тестов диагностики острого нарушения мозгового кровообращения, определения его этиопатогенетических подтипов, тяжести неврологического дефицита, клинического течения и исхода заболевания [58, 59].

Цель исследования — установление взаимосвязи между экспрессией ДД в первые 48 ч инсульта и клиническими характеристиками пациентов с острым ИГМ. Критериями включения в проспективное когортное исследование являлись: диагноз инфаркта головного мозга, установленный на основании клинического и нейровизуализационного исследований (КТ или МРТ головного мозга, ультразвуковое исследование экстра- и интракраниальных артерий); наличие письменного информированного согласия, составленного в соответствии с требованиями локального этического комитета. Критерии исключения: давность инсульта более 48 ч; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (таких как злокачественные опухоли), проведение тромболитической терапии.

В ходе исследования допускалось использование с терапевтической целью антитромботических, антигипертензивных, антиаритмических, нейропротекторных, симптоматических лекарственных средств. Отбор участников исследования проведен в 2011-2012 гг. среди пациентов, госпитализированных в 1-е неврологическое отделение Больницы скорой медицинской помощи г. Минска. Выраженность очагового неврологического дефицита оценивали с помощью шкалы NIHSS в 1-е и на 12-е сутки госпитализации [60]. Подтип ИГМ устанавливали согласно критериям TOAST [61] и Оксфордской классификации инсульта [62]. УЗИ брахиоцефальных артерий осуществляли на аппарате Acuision Cypress™, производитель Siemens Medical Solutions (USA). Выраженность стенотического сужения заинтересованной экстракраниальной артерии определяли по методике NASCET [63].

Для определения уровня ДД проводили взятие венозной крови из локтевой вены в пробирки, содержащие раствор цитрата натрия (38 г/л), в первые сутки пребывания пациентов в стационаре с 8.00 до 8.30 ч. Медиана времени от момента появления симптомов ИГМ до взятия крови составила 24 ч. Венозную кровь центрифугировали на

центрифуге типа ОПН-3 со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут для получения плазмы, которую немедленно замораживали при температуре -20°C . Плазменный уровень ДД определяли иммунотурбидиметрическим методом с помощью тест-набора Hemosil на коагулометре ACL-10000, производитель — Instrumentation Laboratory Company (США). Определение уровня ДД выполняли исследователи, не осведомленные о клинической картине и исходе инсульта. Данные об уровне ДД в крови пациента сравнивали с нормальным уровнем параметра у здоровых лиц, который не превышает значение 0,25 мг/л.

Учитывая, что распределение концентрации ДД отличалось от нормального, значения ДД выражали в виде медианы {нижнего квартиля; верхнего квартиля}, а сравнение проводили с использованием теста Вилкоксона-Манна-Уитни или Крускалла-Уоллиса в зависимости от количества подгрупп. При 3-х и более подгруппах выполняли *post hoc* анализ. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости 0,05.

Выборку исследования составили 75 пациентов с ИГМ; средний возраст — $71,1 \pm 9,8$ г. Статистически значимая взаимосвязь между возрастом пациентов и уровнем ДД в крови отсутствовала ($p > 0,05$). Инсульт в левом каротидном бассейне диагностирован у 34 (45,3 %) чел., в правом КБА — у 26 (34,7 %), в вертебробазилярном бассейне — у 15 (20,0 %). Характеристики пациентов с инсультом представлены в таблице 8.2.

Таблица 8.2 — Уровень Д-димеров в зависимости от клинических характеристик пациентов с ИГМ (n=75)

Характеристики	Градации признака	N	Д-димеры, мг/л	
			Q2 {Q1; Q3}	<i>p</i>
Мужской пол	есть	36	0,415 {0,213; 0,580}	НЗ
	нет	39	0,301 {0,170; 0,563}	
Патогенетический подтип инсульта по критериям TOAST	макроангиопатия	45	0,409 {0,203; 0,702}	НЗ
	кардиоэмболия	14	0,353 {0,210; 0,502}	
	микроангиопатия	12	0,218 {0,167; 0,423}	

	другой	4	0,410 {0,185; 0,658}	
Клинический вариант инсульта по Оксфордской классификации	ТИКБ	17	0,525 {0,296; 0,667}	НЗ
	ЧИКБ	35	0,385 {0,196; 0,525}	
	лакунарный	12	0,218 {0,168; 0,423}	
	ИГМ ЗМЦ	11	0,211 {0,166; 0,563}	
Локализация ИГМ	левый КБА	34	0,371 {0,203; 0,555}	НЗ
	правый КБА	26	0,339 {0,207; 0,711}	
	ВББ	15	0,351 {0,181; 0,563}	
Прогрессирующее течение инсульта	есть	24	0,420 {0,180; 0,525}	НЗ
	нет	51	0,338 {0,193; 0,592}	
Постинфарктный кардиосклероз	есть	8	0,447 {0,210; 0,702}	НЗ
	нет	67	0,351 {0,193; 0,543}	
Фибрилляция предсердий	постоянная	17	0,295 {0,209; 0,532}	НЗ
	пароксизмальная	9	0,409 {0,166; 0,695}	
	нет	49	0,351 {0,184; 0,544}	
Заболевания периферических артерий	есть	12	0,263 {0,170; 0,502}	НЗ
	нет	63	0,385 {0,196; 0,621}	
Застойная сердечная недостаточность	есть	41	0,412 {0,257; 0,626}	НЗ
	нет	34	0,269 {0,174; 0,509}	
Сахарный диабет	есть	18	0,286 {0,181; 0,473}	НЗ
	нет	57	0,409 {0,195; 0,633}	
Артериальная гипертензия 3 степени	есть	18	0,288 {0,173; 0,425}	НЗ
	нет	57	0,414 {0,208; 0,607}	
Респираторная патология	есть	24	0,476 {0,302; 0,761}	0,011
	нет	51	0,284 {0,181; 0,503}	
Урологическая патология	есть	26	0,400 {0,233; 0,632}	НЗ
	нет	49	0,332 {0,184; 0,490}	
Злоупотребление	есть	9	0,415 {0,202; 0,473}	НЗ

алкоголем	нет	65	0,338 {0,184; 0,606}	
Курение	есть	8	0,281 {0,131; 0,449}	НЗ
	нет	67	0,385 {0,196; 0,621}	
Стеноз БЦА	< 30%	46	0,335 {0,183; 0,549}	НЗ
	30-49%	12	0,384 {0,173; 0,548}	
	50-69%	2	0,207 {0,126; 0,288}	
	≥ 70%	14	0,411 {0,278; 0,632}	
Повторный ин-сульт	есть	18	0,553 {0,322; 0,746}	0,006
	нет	57	0,295 {0,178; 0,477}	
Оценка ≤ 6 баллов по шка-ле NIHSS при поступлении	есть	36	0,286 {0,176; 0,466}	НЗ
	нет	39	0,415 {0,241; 0,631}	
Оценка ≤ 14 баллов по шкале NIHSS при поступлении	есть	64	0,345 {0,182; 0,525}	НЗ
	нет	11	0,472 {0,292; 0,621}	
Оценка ≤ 6 баллов по шкале NIHSS при выписке	есть	49	0,259 {0,178; 0,458}	0,005
	нет	26	0,490 {0,291; 0,719}	
Оценка ≤ 14 баллов по шкале NIHSS при выписке	есть	67	0,332 {0,184; 0,525}	НЗ
	нет	8	0,534 {0,387; 0,629}	

Примечание. БЦА — брахиоцефальные артерии; ВББ — вертебробазилярный бассейн; ИГМ ЗМЦ — ИГМ задней мозговой циркуляции; КБА — каротидный бассейн артерий; ТИКБ — тотальный инсульт в КБА; ЧИКБ — частичный инсульт в КБА; N — количество пациентов; NIHSS — Шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; НЗ — различия статистически незначимы ($p > 0,05$); Q1, Q2 и Q3 — первый, второй (медиана) и третий квартили.

Средняя длительность пребывания пациентов с инсультом в стационаре составила 12 {10; 14} суток. За время лечения скончалось двое пациентов. Уровень ДД в 1-е сутки госпитализации составлял 0,358 {0,193; 0,563} мг/л. У пациентов с инициальной выраженностью неврологических симптомов инсульта > 6 баллов NIHSS содержание ДД в крови было выше, чем у пациентов с оценкой ≤ 6 баллов NIHSS: 0,415 {0,241; 0,631} и 0,286 {0,176; 0,466} мг/л соответственно

($p = 0,079$); различия носили характер статистической тенденции. Аналогичная закономерность сохранялась при оценке неврологической симптоматики ИГМ на момент выписки из стационара, однако различия уровней ДД в крови пациентов с легким (≤ 6 баллов NIHSS) и более выраженным (7-42 балла NIHSS) неврологическим дефицитом являлись статистически значимыми: 0,490 {0,291; 0,719} и 0,259 {0,178; 0,458} мг/л соответственно; $p = 0,005$. Наиболее тяжелый клинический вариант ишемического инсульта, классифицированный как тотальный инсульт в каротидном бассейне, характеризовался высоким содержанием ДД: 0,525 {0,296; 0,667} мг/л. При *post hoc* анализе концентрация ДД в крови пациентов с ТИКБ достоверно превышала аналогичный показатель подгруппы пациентов, объединившей частичный инсульт в КБА, лакунарный и заднециркуляторный ИГМ по Оксфордской классификации ($p = 0,019$).

Статистически значимых отличий содержания ДД у пациентов с макроангиопатическим, кардиоэмболическим, микроангиопатическим и другими вариантами инсульта по критериям TOAST не выявлено ($p > 0,05$). Инсульт носил повторный характер у 18 (24,0 %) из 75 пациентов. Уровень ДД у пациентов с повторным ИГМ был гораздо выше по сравнению с однократным инсультом: 0,553 {0,322; 0,746} и 0,295 {0,178; 0,477} мг/л соответственно; $p = 0,006$.

Также показано, что концентрация ДД в плазме крови была значимо выше при наличии у пациентов заболеваний органов дыхания ($p = 0,011$), среди которых преобладала хроническая обструктивная болезнь легких с развитием эмфиземы и диффузного пневмосклероза. В то же время не выявлено различий в уровне ДД в зависимости от наличия или отсутствия хронической ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, сахарного диабета, артериальной гипертензии, патологии периферических артерий, злоупотребления алкоголем, курения.

Д-димеры являются гемостатическим маркером, образующимся вследствие растворения сшитых нитей фибрина и характеризующим процессы формирования и лизирования сгустков крови [64]. Показано, что чувствительность ДД к выявлению процессов диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови превосходит рутинные параметры коагулограммы — активированное частичное тромбопластиновое время и протромбиновое время [65, 66]. Лабораторное определение

ДД исходно было разработано для стратификации риска венозной тромбоэмболии [4]. Гиперэкспрессия ДД в остром периоде ИГМ в выполненных исследованиях [64, 67] связана с развитием острого тромбоза сосудов, наряду с увеличением содержания фибриногена, фибринопептида А (ФПА) и фактора фон Виллебранда. Установлено прогностическое значение инициального уровня ДД в отношении риска развития прогрессирующего клинического течения ИГМ, сопровождающегося нарастанием неврологических нарушений и снижением уровня сознания [38].

По мнению M.L. Barber et al. [36], активация свертывающей системы крови является важным фактором ухудшения клинического состояния пациентов с ИГМ в острейшем периоде ОНМК, которое, в свою очередь, ассоциировано с повышенным риском летального исхода и выраженной инвалидизацией в постинсультном периоде. В клиническое исследование включили 219 пациентов с основными вариантами ИГМ по Оксфордской классификации, у 54 (25%) из них развился прогрессирующий ишемический инсульт. Критерием прогрессирования служил показатель оценки по Скандинавской шкале инсульта ≥ 2 балла [60]. При использовании однофакторного анализа выявлено статистически значимое увеличение содержания Д-димеров в крови пациентов с прогрессирующим ИГМ (443 и 194 нг / мл соответственно; $p < 0,001$), фактора фон Виллебранда (216 и 198 ME / л соответственно; $p < 0,05$), фрагментов протромбина 1+2 (F1+2) (1,28 и 1,06 нмоль / л соответственно; $p = 0,01$), а также комплексов тромбин-антитромбин (ТАТ) (5,28 и 4,07 мкг / л соответственно; $p < 0,01$), которые были измерены в течение 24 ч после появления симптомов заболевания.

Показано, что исследование уровня ДД в остром периоде ОНМК дает возможность выявлять пациентов с избыточным образованием тромбина и фибрина, увеличивающих вероятность раннего неврологического ухудшения. В нашем исследовании, в отличие от данных, представленных в работе M.L. Barber et al. [36], прогрессирующее клиническое течение ИГМ определено как нарастание очагового неврологического дефицита и/или снижение уровня сознания на 2 и более балла шкалы NIHSS [68]. Концентрация ДД в крови 24 (32,0 %) пациентов с прогрессирующим ИГМ (0,420 {0,180; 0,525} мг/л) была выше, чем концентрация ДД у 51 (68,0 %) пациента в стабильном со-

стоянии (0,338 {0,193; 0,592} мг/л), однако различия не достигали уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

Более высокий уровень ДД обнаружен в крови пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами инсульта по критериям TOAST в работе D. Skoloudik et al. [69]. Авторами не найдено взаимосвязи между возрастом, полом, факторами риска инсульта, инициальным неврологическим дефицитом и содержанием ДД в крови ($p > 0,05$). Последовательная серия включала 80 пациентов, поступивших для проведения тромболитизиса во время «терапевтического окна». Взятие крови для определения ДД и фибриногена проводили на 3, 6 и 24 ч от появления симптомов ОНМК. Через 6 ч от начала заболевания в случае применения тромболитизиса уровень ДД возрастал, а фибриногена снижался (по сравнению с пациентами, принимавшими антиагреганты или антикоагулянты) ($p < 0,01$), причем использование соно тромболитизиса показало тенденцию к увеличению уровня ДД ($p = 0,09$). В нашем случае содержание ДД при макроангиопатии и кардиоэмболии также было выше, чем при лакунарном и других подтипах ИГМ, что не противоречит результатам исследования с применением тромболитических агентов [69]. В то же время при обследовании сопоставимого количества пациентов с данными D. Skoloudik et al. [69] мы показали, что как в дебюте инсульта, так и при выписке из инсультного стационара выраженность неврологических симптомов ассоциирована с уровнем ДД в первые сутки госпитализации.

Исследование, проведенное корейскими авторами, доказало существование позитивной взаимосвязи между объемом инфарктного очага (по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии) и уровнем ДД [50]. Объектом изучения явились 59 пациентов с ишемическим инсультом, получавших терапию альтеплазой ($n = 9$ чел.) или арготробаном ($n = 50$ чел.). Пациенты были разделены на 6 подгрупп в соответствии с объемом мозгового инфаркта: фокальный ИГМ (когда из-за малых размеров очага определить его объем невозможно), эмболический мультифокальный (множественные мелкие, очаги в обеих гемисферах, не позволяющие вычислить объем инфарктной ткани), а также ИГМ с очагами объемом 1-19, 20-49, 50-199 мл и ≥ 200 мл. Медианный уровень ДД составил при поступлении 215, 386, 566, 669, 703 и 844 мкг/л ($p = 0,044$) соответственно объему ИГМ. В то же время функциональный исход на 7-е сутки лечения, оценен-

ный с помощью модифицированной шкалы Рэнкина, шкалы NIHSS и Шкалы Исходов Комы Глазго [60], не имел статистически значимых ассоциаций с концентрацией ДД в плазме крови.

По мнению J. Isenegger et al. [70], низкий уровень ДД, не превышающий 300 мкг/л в первые 6 ч ишемического инсульта, позволяет исключить кардиоэмболическую причину ИГМ с чувствительностью 100% и специфичностью 52%, что может быть полезно при проведении вторичной профилактики ОНМК. В отношении других гемостатических параметров, измеренных у 98 пациентов с ИГМ, таких как ФПА, F1+2, ТАТ, комплекс плазмин-антиплазмин (ПАП), подобная диагностическая значимость отсутствовала, поэтому исследователи [70] предложили использовать измерение концентрации ДД для ранней дифференциальной диагностики патогенетических подтипов ИГМ.

В публикации M. Matsumoto et al. [71] продемонстрирована положительная корреляция между содержанием ДД в крови пациентов с кардиоэмболическим ИГМ, обусловленным неклапанной фибрилляцией предсердий, и объемом инфаркта мозга по данным компьютерной томографии. Содержание ДД было связано с выраженностью неврологической симптоматики не только при поступлении в стационар, но и на момент выписки. Пациенты с самым высоким тертилем концентрации ДД имели наихудший результат по шкале NIHSS, чем обследованные со средним и низким тертилями распределения ДД при выписке из стационара. Наблюдаемая нами когорта из 75 пациентов с ИГМ включала пациентов не только с кардиоэмболическим, но и с некардиоэмболическими вариантами инсульта, т.е. была достаточно гетерогенной по этиологии и клиническим вариантам ишемического ОНМК. Пациенты с перманентной, пароксизмальной формами фибрилляции предсердий и без аритмии не имели достоверных различий уровня ДД в дебюте ИГМ. В то же время такой весомый фактор риска, как уже перенесенный ранее инсульт, оказывал статистически значимое влияние на увеличение содержания ДД в плазме крови обследованных пациентов с ИГМ. Можно предположить, что гиперэкспрессия ДД на фоне сопутствующей респираторной патологии может быть отражением как активности воспалительного процесса в легких, так и являться маркером тромбоза мелких ветвей легочной артерии. Это клиническое состояние требует неотложного назначения прямых антикоа-

гулянтов для стимуляции противосвертывающей системы крови в остром периоде мозгового инсульта.

Таким образом, констатируется увеличение уровня ДД в дебюте ИГМ [24, 55]. Выявлено статистически значимое увеличение содержания ДД в плазме крови пациентов с кардиоэмболическим подтипом ишемического ОНМК по сравнению с атеротромботическим и лакунарным инсультом [50]. Продемонстрировано, что в первые 24 ч ИГМ уровень ДД положительно коррелирует с объемом инфарктного очага по данным нейровизуализации [23].

Показано, что подъем уровня ДД в острейшем периоде ИГМ определяется рядом патогенетических механизмов [58]. Ранняя диагностика маркеров гемостатической активации может значительно повысить возможности проведения адекватной патогенетической терапии, направленной как на восстановление достаточной перфузии мозговой ткани, так и на предупреждение реокклюзии заинтересованной церебральной артерии. Повышенный уровень ДД отражает состояние атеротромботического стенозирования магистральных артерий мозга [23, 69, 70], сопровождаемого выраженными нарушениями мозговой гемодинамики и прогрессированием ишемических изменений в мозге [23, 38].

Как известно, ДД наряду с фибрином, С-реактивным белком, продуктами клеточного распада и лейкоцитами может содействовать поддержанию процессов локального и системного воспаления [64, 65, 67]. С другой стороны, инфарктная ткань мозга обладает способностью стимулировать продукцию тканевого тромбопластина и других прокоагулянтных веществ, вызывая состояние гиперкоагуляции у пациентов с ИГМ, создавая гемостатический фон для дальнейшего прогрессирования ишемической мозговой недостаточности [58], что нашло свое клиническое воплощение в повышенном уровне ДД при повторных ОНМК. Поэтому гиперэкспрессию ДД в острейшем периоде ИГМ можно рассматривать как лабораторный критерий для идентификации пациентов с неблагоприятным клиническим исходом острого периода ИГМ, проявляющегося сохранением умеренного или выраженного неврологического дефицита. Высокий уровень ДД отражает степень гемостатической активации в остром периоде ишемического ОНМК, которую необходимо учитывать при назначении антитромботических препаратов с целью вторичной профилактики ИГМ.

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало клинические ассоциации экспрессии ДД в остром периоде ИГМ. Установлено, что высокая концентрации Д-димеров взаимосвязана с умеренным и выраженным неврологическим дефицитом (> 6 баллов NIHSS) как в острейшем периоде инсульта, так и при выписке из стационара, а также с развитием тотального инсульта в каротидном бассейне, повторным характером ОНМК и наличием респираторной патологии у пациентов с ИГМ. Повышенный уровень ДД в первые 48 ч заболевания отражает процессы внутрисосудистой гемостатической активации, сопровождающей формирование очага ИГМ, причем концентрация биомаркера в плазме крови сопряжена с тяжестью клинических проявлений инсульта.

8.3. Уровень Д-димеров как предиктор функционального исхода острого инфаркта мозга

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус

Подглава посвящена исследованию, целью которого явилось определение взаимосвязи уровня Д-димеров в крови с функциональным исходом острого инфаркта головного мозга. Проведено проспективное когортное клинико-лабораторное исследование ДД у 75 пациентов с острым ИГМ. Плазменный уровень ДД в первые сутки госпитализации определяли с помощью тест-набора Hemosil на коагулометре ACL-10000, производитель — Instrumentation Laboratory Company (США). Для определения порогового уровня ДД, разделяющего пациентов на группы неудовлетворительного (4-6 баллов модифицированной шкалы Рэнкина) и удовлетворительного (0-3 балла МШР) функционального исхода острого ИГМ, использовали ROC-анализ. У пациентов с оценкой по МШР 4-6 баллов на момент выписки уровень ДД был значительно выше, чем у пациентов с незначительной выраженностью симптомов инсульта, соответствующей 0-3 баллам МШР: 0,474 {0,301; 0,634} и 0,254 {0,174; 0,486} мг/л соответственно; $p = 0,002$. Пороговый уровень ДД для прогнозирования варианта функционального исхода острого ИГМ составил 0,450 мг/л. В группе пациентов с оценкой по МШР 0-3 балла на момент выписки низкий уровень ДД, равный или менее 0,450 мг/л, обнаружен в 74,0% случаев (37 из 50 чел.), в то время как в группе пациентов с оценкой по МШР 4-6 баллов низкий уровень ДД, не превышающий пороговое значение 0,450 мг/л, выявлен лишь в 44,0% случаев (11 из 25 чел.); $p = 0,021$. Таким образом, в результате проспективного исследования 75 пациентов с острым ИГМ показана прогно-

стическая ценность определения уровня ДД в первые 48 ч инсульта и установлено пороговое значение концентрации Д-димеров, равное 0,450 мг/л, превышение которого ассоциировано с развитием неудовлетворительного функционального исхода инсульта, сопровождающегося выраженной инвалидизацией пациентов с ишемическим ОНМК к моменту выписки из стационара.

Ключевые слова: Д-димеры, предиктор, инфаркт головного мозга, функциональный исход.

The level of D-dimer as a predictor of functional outcome of acute cerebral infarction

I.A. Gontschar, J.I. Stepanova, I.S. Prudiyvus

This subchapter is devoted to the study with purpose to determine the relationship between D-dimer (DD) in blood and functional outcome of acute cerebral infarction (ACI). A prospective cohort clinical and laboratory study of DD level in 75 patients with ACI. Plasma DD level at the first day of hospitalization was determined by using of test kit for Hemosil coagulometer ACL-10000, the manufacturer — Instrumentation Laboratory Company (USA). For determination of DD threshold level with ROC-analysis using patients was separated into groups: poor (4-6 points of the Modified Rankin Scale (MRS)) and satisfactory (0-3 MRS) functional outcome of ACI. Patients with 4-6 MRS score at discharge DD level was significantly higher than in patients with mild severity of stroke symptoms corresponding to 0-3 MRS score: {0.474 0.301, 0.634}, and {0.254 0.174, 0.486} mg / L respectively, $p = 0.002$. DD threshold level for predicting functional outcome of ACI was 0.450 mg / l. In patients group with 0-3 MRS score at discharge time DD level ≤ 0.450 mg / l was found in 74.0% patients (37 out of 50 people). While in patients with ratings 4-6 points by MRS the low DD level ≤ 0.450 mg / L, was detected only in 44.0% cases (11 out of 25 people.), $p = 0.021$. Thus, as a result of prospective study of 75 patients with ACI it was determined the predictive value of DD level at the first 48 hours of stroke and the threshold DD concentration to be equal 0.450 mg / l. Its excess is associated with the development of poor functional outcome of stroke accompanying by severe disability of patients to discharge time.

Key words: D-dimers, predictor, cerebral infarction, functional outcome.

Определение набора биомаркеров острой и хронической ишемии головного мозга может индивидуализировать организационные подходы при планировании объема лечебной и диагностической помощи пациентам с ИГМ [72]. Включение в клинические исследования маркеров цереброваскулярных заболеваний способствует выбору новых

терапевтических стратегий и содействует объективной оценке результатов проводимых клинических испытаний [73-75]. Наиболее перспективными для рутинного применения в инсультном отделении признаны гемостатические, воспалительные, окислительные сывороточные биомаркеры, а также белковые молекулы, образующиеся вследствие повреждения глии и нейронов мозга [77, 78].

Гиперэкспрессия Д-димеров (ДД) в остром периоде ИГМ является следствием активации свертывающей системы крови [4, 58], которое, в свою очередь, ассоциировано с повышенным риском летального исхода и выраженной инвалидизацией у пациентов, находящихся в тяжелом клиническом состоянии, вызванном декомпенсацией сердечно-сосудистой патологии.

Цель исследования — определение взаимосвязи уровня ДД в крови с функциональным исходом острого ИГМ.

Проведено проспективное когортное клинико-лабораторное исследование ДД у 75 пациентов с острым ИГМ, госпитализированных в 1 неврологическое отделение БСМП г. Минска в 2011-2012 гг. Инфаркт головного мозга диагностировали с помощью клинических и нейровизуализационных данных. При поступлении в стационар пациентам проводили компьютерную томографию головного мозга, дополняя ее, при необходимости, повторной КТ или магнитно-резонансной томографией. Кроме того, пациентам выполняли дуплекснографию экстракраниальных артерий и транскраниальную доплерографию. Выраженность неврологических нарушений оценивали с помощью шкалы NIHSS, функциональный исход инсульта — с использованием модифицированной шкалы Рэнкина [60]. На момент выписки из стационара по данным анамнеза, клинической картины заболевания, результатов инструментальных и лабораторных обследований определяли патогенетический вариант ИГМ с применением критериев TOAST [78], а также Оксфордского объединенного регистра инсульта [79].

Лечение пациентов с ИГМ включало антитромботические, антигипертензивные, нейропротекторные, симптоматические лекарственные препараты [68]. Тромболитическую терапию пациентам, включенным в настоящее исследование, не проводили. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, пациенты или их представители подписали информированное согласие. Критерием включения в исследование было наличие острого инфаркта головного мозга. Критериями

исключения явились острое нарушение мозгового кровообращения неишемического характера (внутричерепное кровоизлияние, венозный синус-тромбоз), транзиторная ишемическая атака, черепно-мозговая травма, а также онкологические, аутоиммунные, дегенеративные заболевания.

Лабораторные методы исследования описаны в подразделе 8.2.

Статистический анализ проводили с помощью программы R V.2.14.0. При соответствии распределения изучаемого количественного параметра (или его логарифмированного преобразования) распределению Гаусса данные представляли в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения; в противном случае — в виде медианы и квартилей. Для определения предикторов развития неблагоприятного функционального исхода острого ИГМ на момент выписки для двух групп применяли: для качественных данных — точный критерий Фишера, для количественных — тест Уилкоксона–Манна–Уитни. Для данных, имеющих большой разброс значений, уровень ДД представляли после его логарифмированного преобразования. Для определения порогового уровня ДД, разделяющего пациентов на группы неудовлетворительного (4-6 баллов МШР) и удовлетворительного (0-3 балла МШР) функционального исхода острого ИГМ, использовали ROC-анализ. Различия считали достоверными при уровне достоверности $p < 0,05$.

Клинические характеристики 75 пациентов с ИГМ представлены в таблице 8.3. Неудовлетворительный функциональный исход острого ИГМ развился у 25 пациентов, удовлетворительный — у 50 чел. Прогрессирующее течение инсульта диагностировано у 11 (44,0%) из 25 чел. в группе неудовлетворительного функционального исхода ОНМК и у 13 (26,0%) из 50 чел. в группе удовлетворительного исхода; $p > 0,05$. Неврологический дефицит легкой (1-6 баллов NIHSS) или умеренной степени (7-14 баллов NIHSS) зарегистрирован в первые сутки госпитализации у 48 (96,0%) пациентов из группы удовлетворительного исхода инсульта и у 14 (56,0%) чел. из группы неудовлетворительного исхода острого ИГМ; $p < 0,001$.

Таблица 8.3 — Клинические характеристики пациентов в зависимости от функционального исхода острого ИГМ на момент выписки (n=75)

Характеристики	Удовлетворительный функциональный исход — 0-3 балла МШР (n=50)	Неудовлетворительный функциональный исход — 4-6 баллов МШР (n=25)	<i>p</i>
Возраст, годы	71 {61; 75}	79 {73; 81}	0,002
Мужской пол, чел.	25 (50,0%)	11 (44,0%)	НЗ
ИГМ в КБА	35 (70,0%)	25 (100,0%)	0,004
ИГМ в левом КБА	21 (42,0%)	13 (52,0%)	0,007
ИГМ в правом КБА	14 (28,0%)	12 (48,0%)	
ИГМ в ВББ	15 (30,0%)	0 (0%)	
Количество пациентов с оценкой 1-14 баллов по шкале NIHSS при поступлении, чел.	48 (96,0%)	14 (56,0%)	< 0,001
Уровень Д-Д, мг/л	0,254 {0,174; 0,486}	0,474 {0,301; 0,634}	0,002
Количество пациентов с уровнем Д-Д ≤ 0,45 мг/л, чел.	37 (74,0%)+	11 (44,0%)	0,021
Атеротромботический ИГМ	27 (54,0%)	18 (72,0%)	НЗ
Кардиоэмболический ИГМ	10 (20,0%)	4 (16,0%)	
Малый глубинный ИГМ	11 (22,0%)	1 (4,0%)	
Смешанной этиологии	2 (4,0%)	2 (8,0%)	
Прогрессирующий инсульт	13 (26,0%)	11 (44,0%)	НЗ
Тотальный инсульт в КБА	2 (4,0%)	15 (60,0%)	НЗ

Парциальный ин- сульт в КБА	26 (52,0%)	9 (36,0%)	
Лакунарный син- дром	11 (22,0%)	1 (4,0%)	
Вертебробазилярный синдром	11 (22,0%)	0 (0%)	
Стеноз БЦА > 30%	15 (30,0%)	13 (52,0%)	НЗ
ТИА или инсульт в анамнезе	10 (20,0%)	12 (48,0%)	0,017
Стенокардия	5 (10,0%)	5 (20,0%)	НЗ
Постинфарктный кардиосклероз	6 (12,0%)	2 (8,0%)	НЗ
Фибрилляция пред- сердий	16 (32,0%)	10 (40,0%)	НЗ
Застойная сердечная недостаточность	24 (48,0%)	17 (68,0%)	НЗ
Артериальная гипер- тензия 3 ст.	12 (24,0%)	6 (24,0%)	НЗ
Патология перифе- рических артерий	7 (14,0%)	5 (20,0%)	НЗ
Сахарный диабет	9 (18,0%)	9 (36,0%)	НЗ
Ожирение	23 (46,0%)	8 (32,0%)	НЗ

Примечание. Данные представлены в виде n (%), среднее значение \pm стандартное отклонение, медиана {нижний квартиль; верхний квартиль}. ВББ — вертебробазилярный бассейн; БЦА — брахиоцефальные артерии; КБА — каротидный бассейн артерий; ТИА — транзиторная ишемическая атака; NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; НЗ — различия статистически незначимы.

Локализация очага ИГМ в бассейне сонных артерий достоверно чаще приводила к сохранению тяжелых инвалидизирующих нарушений (4-6 баллов МШР) к исходу лечения; $p = 0,004$. Аналогичная закономерность обнаружена в отношении ранее перенесенной пациентом транзиторной ишемической атаки (ТИА) или инсульта; $p = 0,017$. Количественный анализ данных показал, что у пациентов с оценкой по МШР 4-6 баллов на момент выписки уровень ДД в первые сутки гос-

питализации был значительно выше, чем у пациентов с незначительной выраженностью симптомов инсульта, соответствующей 0-3 баллам МШР: 0,474 {0,301; 0,634} и 0,254 {0,174; 0,486} мг/л соответственно; $p = 0,002$. Уровень ДД в зависимости от функционального исхода острого ИГМ ($n=75$) на момент выписки представлен на рисунке 8.2.

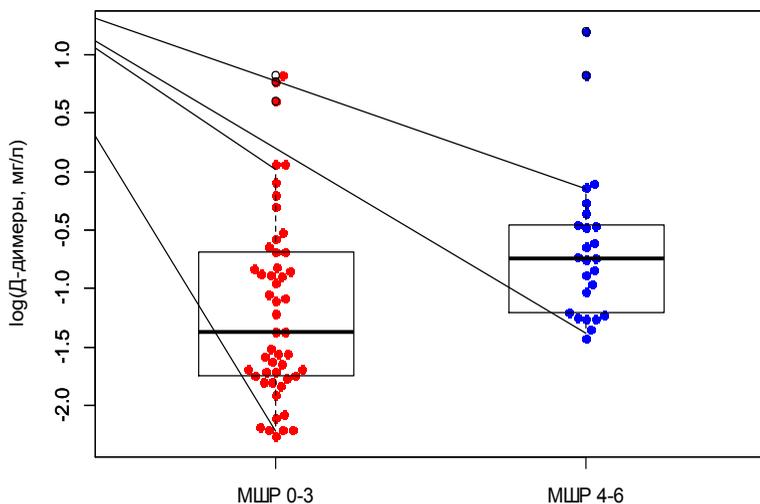


Рисунок 8.2 — Уровень Д-димеров в зависимости от функционального исхода инсульта у пациентов с острым ИГМ ($n = 75$ чел.)

С использованием метода характеристических кривых (ROC-анализ) рассчитано пороговое значение уровня ДД у пациентов с удовлетворительным и неудовлетворительным функциональным исходом ИГМ. Пороговый уровень ДД для прогнозирования варианта функционального исхода острого ИГМ составил 0,450 мг/л; логарифм от 0,450 равен 6.11. В группе пациентов с оценкой по МШР 0-3 балла на момент выписки низкий уровень ДД, равный или менее 0,450 мг/л, обнаружен в 74,0% случаев (37 из 50 чел.), в то время как в группе пациентов с оценкой по МШР 4-6 баллов низкий уровень ДД, не превышающий пороговое значение 0,450 мг/л, выявлен лишь в 44,0% случаев (11 из 25 чел.); $p = 0,021$

Необходимо отметить, что в опубликованных работах вопрос о прогностической роли определения ДД в отношении степени постинсультной инвалидизации является дискуссионным. Так, немецкими неврологами предпринята попытка выделить клинические и биохимические паттерны прогрессирования лакунарного инфаркта мозга. Обследованная когорта включала 46 пациентов, среди которых прогрессирование ИГМ отмечено у 11 (23,9%) человек [37].

Признаком прогрессирующего течения инсульта считали нарастание двигательного неврологического дефицита на один и более баллов шкалы NIHSS в остром периоде заболевания. Пациенты с прогрессирующим течением лакунарного ИГМ демонстрировали более низкую оценку степени функциональной независимости по Индексу Бартеля [60] как при выписке из клиники, так и на 90-е сутки наблюдения. Ухудшение клинического состояния с нарастанием степени неврологических расстройств было ассоциировано с увеличением числа лейкоцитов в периферической крови, повышением температуры тела, гиперфибриногенемией. В то же время содержание Д-димеров, наряду с другими маркерами гемостатической активации, такими как протромбиновое время и фактор фон Виллебранда, не продемонстрировало прогностической значимости в отношении функционального исхода лакунарного ИГМ. Наше исследование, в отличие от работы [37], включало гетерогенную по этиологическим подтипам когорту пациентов с ишемическим инсультом. При этом среди 50 пациентов с удовлетворительным функциональным исходом острого ИГМ лакунарные инфаркты мозга были диагностированы в 11 (22,0%) случаях, а среди 25 пациентов с неудовлетворительным исходом ОНМК — лишь в одном (4,0%).

Аналогичные результаты приведены в публикации [80], содержащей результаты оценки клинических, гемостатических и воспалительных параметров у 121 пациента с однократным ИГМ. Частота раннего неврологического ухудшения составила 31,4% (38 чел.); состояние 68,6% (83 чел.) пациентов оставалось стабильным. Степень неврологических нарушений и функциональной независимости оценивали по данным шкалы NIHSS и Индекса Бартеля на 60-е сутки заболевания.

Раннее неврологическое ухудшение, развившееся в течение первых 3-х суток инсульта, было ассоциировано с более высоким уровнем летальности и инвалидизации. В сравниваемых группах пациентов с про-

грессирующим и стабильным неврологическим состоянием получены достоверные различия частоты инсульта в каротидном бассейне и содержания С-реактивного белка, но не концентрации ДД в плазме крови.

Y.W. Park et al. [50] при исследовании 59 пациентов с острым ИГМ, подвергнутых реперфузионной терапии, показали, что функциональный исход инсульта на 7-е сутки госпитализации, оцененный с помощью специализированных балльных шкал, не имел статистически значимых взаимосвязей с уровнем ДД в крови. В то же время работа [71] продемонстрировала позитивную взаимосвязь высокой оценки по шкале NIHSS, характерной для грубых неврологических нарушений, с экспрессией ДД у пациентов с кардиоэмболическим ИГМ, обусловленным неклапанной фибрилляцией предсердий. В исследовании N. Dougu et al. [81] рассмотрены предикторы функционального исхода заболевания на 30-е сутки от возникновения ишемического ОНМК. Повышение концентрации ДД выше порогового значения 1,0 мкг/мл (ОШ = 2,45; 95% ДИ: 1,52-3,89; $p < 0,01$) наряду с пожилым возрастом и женским полом явилось независимым предиктором неблагоприятно-го исхода ИГМ, определенным как оценка по МШР от 3 до 6 баллов.

Выполненное нами клиническое исследование 75 пациентов с острым ИГМ позволило выявить прогностическую значимость определения ДД в отношении риска постинсультной инвалидизации, когда увеличение концентрации ДД в крови пациентов с ИГМ ассоциировано с тяжелой функциональной недостаточностью и неспособностью к самостоятельному передвижению и самообслуживанию на 12 сутки заболевания. Кроме того, с помощью ROC-анализа определено пороговое значение содержания ДД в первые 48 ч инсульта, равное 0,450 мг/л. Повышение уровня ДД выше указанного порогового значения ассоциировано с развитием неудовлетворительного функционального исхода, проявляющегося выраженной инвалидизацией к моменту выписки из стационара. Низкое содержание ДД в крови пациентов с инсультом, не превышающее 0,450 мг/л, взаимосвязано с достаточной степенью восстановления нарушенных неврологических функций и удовлетворительным функциональным исходом острого периода ИГМ.

Таким образом, в результате проспективного исследования 75 пациентов с острым ИГМ показана прогностическая ценность определе-

ния уровня ДД в первые 48 ч инсульта и установлено пороговое значение концентрации Д-димеров, равное 0,450 мг/л, превышение которого ассоциировано с развитием неудовлетворительного функционального исхода инсульта, сопровождающегося выраженной инвалидизацией пациентов с ишемическим ОНМК к моменту выписки из стационара.

8.4. Д-димеры и выживаемость пациентов, перенесших инфаркт мозга

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус

Целью исследования, которому посвящен подраздел, явилось определение взаимосвязи между содержанием Д-димеров в крови и выживаемостью пациентов с инфарктом головного мозга в течение одного года наблюдения. Проведено проспективное когортное исследование с участием 75 пациентов в остром периоде ИГМ. Определение уровня ДД осуществляли с помощью тест-набора Hemosil на коагулометре ACL-10000, производитель — Instrumentation Laboratory Company (США). Медиана времени от момента появления симптомов ИГМ до взятия венозной крови составила 24 ч. В качестве конечной точки исследования анализировали случаи инсульта с летальным исходом, развившимся в течение 365 суток после ИГМ, на основании чего 75 пациентов с инсультом были разделены на две группы — выживших пациентов (58 чел.) и умерших в течение указанного периода (17 чел.). Уровень ДД в крови пациентов с летальным исходом, развившимся в течение одного года после ИГМ, был выше, чем у выживших: 0,592 {0,472; 0,702} и 0,288 {0,181; 0,441} мг/л соответственно; $p < 0,001$. С использованием ROC-анализа определено пороговое значение уровня ДД в крови пациентов с ИГМ, равное 0,450 мг/л, рассчитанное как среднее от логарифмированного ряда значений маркера. Одногодичная выживаемость составила 75,9% для пациентов с уровнем ДД $\leq 0,450$ мг/л и 23,5% — для лиц с более высоким уровнем ДД в крови в первые сутки лечения; $p < 0,001$. Заключение: полученные результаты свидетельствуют о прогностической ценности определения концентрации Д-димеров в долгосрочной стратификации риска летального исхода у пациентов с ИГМ. Установлено, что содержание ДД в крови в первые 48 ч инсульта более 0,450 мг/л приводит к значительному увеличению риска развития смертельного исхода в течение одного года наблюдения: $p < 0,001$.

Ключевые слова: Д-димеры, предиктор, инфаркт головного мозга, выживаемость.

D-dimers and survival of patients after cerebral infarction

I.A. Gontschar, J.I. Stepanova, I.S. Prudyvus

This subchapter is devoted to the study with purpose of determination the relationship between the D-dimer (DD) content in blood and survival of patients with cerebral infarction (CI) during one year of observation. At prospective cohort study involving 75 patients in acute period of CI it was determined the DD level using a test kit for Hemosil coagulometer ACL-10000, the manufacturer — Instrumentation Laboratory Company (USA). The median time from onset of CI symptoms to venous blood taking was 24 hours. As a final point of the study it was analyzed the fatal stroke cases within 365 days after CI. On this base 75 patients with stroke were divided into two groups — the surviving patients (58 pers.) and died ones within a specified period (17 people.). DD level in blood of patients with a fatal outcome, developing within one year after CI, was higher than in survivors: 0.592 {0.472, 0.702 and 0.288} {0.181, 0.441} mg / L, respectively, $p < 0.001$. Using ROC-analysis it was determined DD threshold level in blood of patients with CI to be equal to 0.450 mg / l. It was calculated as the average of logarithmic values of the number of marker levels. One-year survival was 75.9% for patients with $DD \leq 0,450$ mg / l and 23.5% — for persons with higher DD in blood during the first day of treatment; $p < 0,001$. Conclusion: the results show the predictive value of DD concentration in the long-term risk stratification of mortality in patients with CI. It was established that DD content in blood within 48 h of stroke over 0,450 mg / L resulted in a significant increase of death risk within one year of observation: $p < 0.001$.

Key words: D-dimers, predictor, cerebral infarction, survival.

Атеросклеротическое поражение экстракраниальных и интракраниальных артерий является ведущей причиной возникновения и прогрессирования ишемических нарушений мозгового кровообращения [58, 82]. Риск возникновения первичных и повторных ишемических инсультов, обусловленных макроангиопатией, непосредственно связан со стабильностью атеросклеротической бляшки, интенсивностью микроэмболических сигналов, величиной остаточного просвета стенозированной мозговой артерии и выраженностью коагулологических нарушений [83-85].

Острый период формирования инфаркта головного мозга характеризуется интенсификацией процессов внутрисосудистого свертывания крови, что проявляется гиперэкспрессией Д-димеров, растворимых комплексов фибрин-мономеров, продуктов деградации фибриногена-фибрина [84]. В ряде крупных популяционных исследований ДД про-

явили себя как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Цель исследования — определение взаимосвязи между содержанием ДД в крови и выживаемостью пациентов с ИГМ в течение одного года наблюдения.

Проведено проспективное когортное исследование с участием 75 пациентов в остром периоде ИГМ, госпитализированных в 1 неврологическое (инсультное) отделение БСМП г. Минска в первые сутки инсульта. Инфаркт головного мозга диагностировали на основании клинических и нейровизуализационных данных (компьютерная или магнитно-резонансная томография). Пациентам выполняли дуплекснографию прецеребральных артерий и транскраниальную доплерографию. У пациентов или их представителей получено письменное информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом.

При зачислении пациентов с ИГМ в исследование данные о клинических симптомах инсульта, анамнезе заболевания, результатах параклинического обследования вносили в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты. Оценку предполагаемых причин инсульта осуществляли с использованием критериев TOAST [78], клинический вариант ИГМ — по Оксфордской классификации инсульта [79]. Тяжесть вызванного инсультом неврологического дефицита учитывали с помощью шкалы NIHSS [60] в момент госпитализации и при выписке. Первичным конечным результатом считали смерть пациента в течение одного года после развития ИГМ. Сбор клинических, демографических, нейровизуализационных, лабораторных данных, а также окончательное определение варианта исхода ИГМ выполнены слепо относительно результатов определения уровня ДД в крови пациентов.

Лабораторные методы исследования описаны в подразделе 8.2.

В качестве конечной точки исследования анализировали случаи инсульта с летальным исходом, развившимся в течение 365 суток после ИГМ, на основании чего 75 пациентов с инсультом были разделены на две группы — выживших пациентов (58 чел.) и умерших в течение указанного периода (17 чел.).

Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета R V.2.14.0. При соответствии распределения изучаемого количественного параметра (или его логарифмированного преобразования)

распределению Гаусса данные представляли в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения. В противном случае данные представляли в виде медианы и квартилей. Для оценки значимости различий качественных параметров в группах выживших и умерших в течение 365 суток пациентов использовали точный критерий Фишера. Для удобства оценки данных, имеющих широкий разброс значений, уровень ДД представляли не в виде абсолютного значения, а в виде его логарифмированного преобразования. Для определения порогового уровня ДД для дихотомического разделения по подгруппам использовали ROC-анализ. Выживаемость пациентов оценивали по методу Каплана-Майера. Доверительный интервал точечной оценки выживаемости определяли, исходя из доверительного интервала соответствующего значения функции риска. Сравнение выживаемости в подгруппах выполняли с использованием лог-ранг теста. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Характеристики включенных в исследование пациентов с инсультом представлены в таблице 8.4. Во время лечения в стационаре скончались пять пациентов с ИГМ. Двенадцать из 17 летальных исходов развились после выписки пациентов из инсультного отделения. Все смертельные исходы были обусловлены патологией сердца и сосудов.

Таблица 8.4 — Клинические характеристики выживших и умерших пациентов с ИГМ (n=75)

Характеристики	Выжившие пациенты (n=58)	Умершие пациенты (n=17)	<i>p</i>
Возраст, годы	68,9 ± 9,6	78,7 ± 6,3	< 0,001
Мужской пол, чел.	27 (46,6%)	9 (52,9%)	НЗ
ИГМ в КБА	44 (75,9%)	16 (94,1%)	НЗ
ИГМ в левом КБА	24 (41,4%)	10 (58,8%)	НЗ
Количество пациентов с оценкой 1-14 баллов по шкале NIHSS при поступлении, чел.	58 (100,0%)	7 (41,2%)	< 0,001
Оценка по шкале NIHSS при поступлении, баллы	6 {4; 9}	14 {6; 20}	< 0,001
Оценка по шкале NIHSS при поступлении, баллы	4 {2; 6}	14 {7; 42}	< 0,001

выписке, баллы			
Уровень Д-димеров, мг/л	0,288 {0,181; 0,441}	0,592 {0,472; 0,702}	< 0,001
Количество пациентов с уровнем Д-димеров $\leq 0,450$ мг/л, чел.	44 (75,9%)	4 (23,5%)	< 0,001
Атеротромботический ИГМ	34 (58,7%)	11 (64,7%)	НЗ
Кардиоэмболический ИГМ	10 (17,2%)	4 (23,5%)	
Малый глубинный ИГМ	12 (20,7%)	0 (0%)	
Смешанной этиологии	2 (3,4%)	2 (11,8%)	
Прогрессирующий инсульт	16 (27,6%)	8 (47,1%)	НЗ
Тотальный инсульт в КБА	6 (10,3%)	11 (64,7%)	НЗ
Парциальный инсульт в КБА	30 (51,7%)	5 (29,4%)	
Лакунарный синдром	12 (20,7%)	0 (0%)	
Вертебробазилярный синдром	10 (17,2%)	1 (5,9%)	
Стеноз БЦА > 30%	18 (31,0%)	10 (62,5%)	0,039
ТИА или инсульт в анамнезе	13 (22,4%)	9 (52,9%)	0,031
Стенокардия	8 (13,8%)	2 (11,8%)	НЗ
Постинфарктный кардиосклероз	6 (10,3%)	2 (11,8%)	НЗ
Фибрилляция предсердий	18 (31,0%)	8 (47,1%)	НЗ
Застойная сердечная недостаточность	28 (48,3%)	13 (76,5%)	НЗ
Артериальная гипертензия 3 ст.	15 (25,9%)	3 (17,6%)	НЗ
Патология периферических артерий	7 (12,1%)	5 (29,4%)	НЗ
Сахарный диабет	14 (24,1%)	4 (23,5%)	НЗ

Примечание. Данные представлены в виде n (%), среднее значение \pm стандартное отклонение, медиана {нижний квартиль; верхний квартиль}. ВББ — вертебробазилярный бассейн; БЦА — брахиоцефальные артерии; КБА — каротидный бассейн артерий; ТИА — транзиторная ишемическая атака;

NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; НЗ — различия статистически незначимы.

Ряд клинических характеристик связан с развитием летального исхода в постинсультном периоде: ТИА или инсульт в анамнезе ($p = 0,031$), стеноз брахиоцефальных артерий $\geq 30\%$ просвета ($p = 0,039$). У умерших пациентов с ИГМ выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS как при поступлении в стационар ($p < 0,001$), так и при выписке ($p < 0,001$) была достоверно более значительной по сравнению с таковой у выживших пациентов.

Уровень ДД в крови пациентов с летальным исходом, развившимся в течение одного года после ИГМ, был выше, чем у выживших: 0,592 {0,472; 0,702} и 0,288 {0,181; 0,441} мг/л соответственно; $p < 0,001$. Уровень ДД у выживших и умерших пациентов с ИГМ ($n=75$) представлен на рисунке 8.3.

С использованием ROC-анализа определено пороговое значение уровня ДД в крови пациентов с ИГМ, равное 0,450 мг/л, рассчитанное как среднее от логарифмированного ряда значений маркера. Обнаружено, что уровень ДД в первые 48 ч инсульта, превышающий 0,450 мг/л, достоверно повышает вероятность летального исхода в течение 365 суток постинсультного периода; $p < 0,001$.

В ходе анализа выживаемости установлено, что одногодичная выживаемость составила 75,9% для пациентов с уровнем ДД $\leq 0,450$ мг/л и 23,5% — для лиц с более высоким уровнем ДД в крови в первые сутки лечения. Различия выживаемостей в группах с различным уровнем ДД при сроке наблюдения один год статистически значимы; $p < 0,001$. Кривые выживаемости Каплана-Майера пациентов с ИГМ в зависимости от уровня ДД в крови ($n=75$) представлены на рисунке 8.4. Таким образом, повышение уровня ДД выше порогового значения 0,450 мг/л в первые 48 ч ИГМ ассоциировано с развитием летального исхода в постинсультном периоде в течение одного года наблюдения.

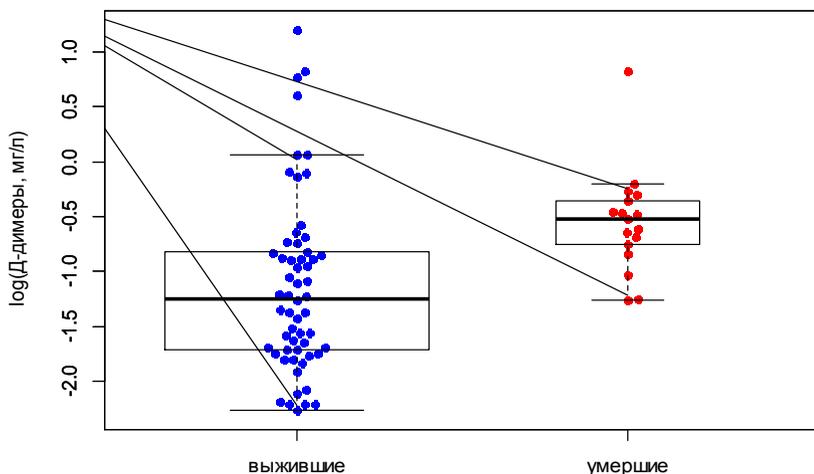


Рисунок 8.3 — Уровень ДД у выживших и умерших пациентов с ИГМ (n=75)

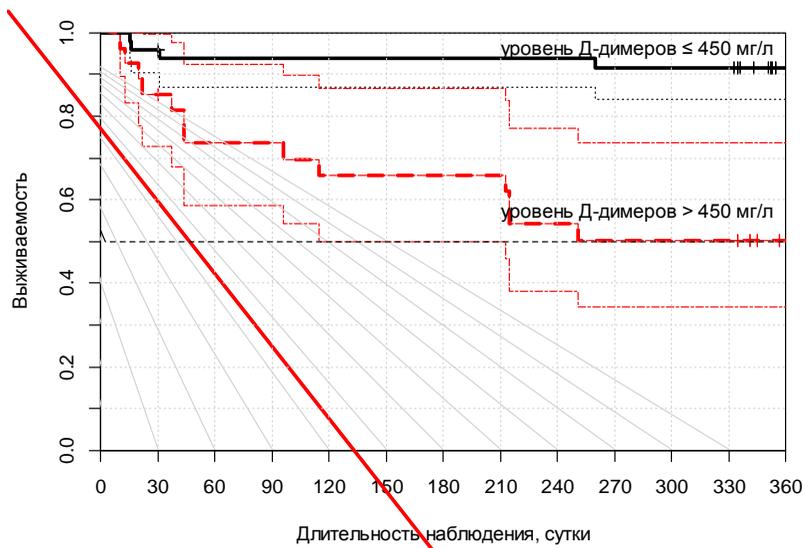


Рисунок 8.4 — Кривые выживаемости Каплана-Майера пациентов с ИГМ в зависимости от уровня ДД в крови (n=75)

Все более распространенным в повседневной клинической практике становится применение ДД как предиктора тяжести гемостазиоло-

гических нарушений, воспаления, а также смертности пациентов, находящихся в критическом состоянии [69, 70, 86, 87]. Установлено, что повышение выживаемости пациентов при хронической фибрилляции предсердий ассоциировано со снижением уровня ДД на фоне антикоагулянтной терапии [89, 90]. В то же время сохранение высокого уровня ДД в крови свидетельствует о неэффективности применяемых антикоагулянтов у пациентов с ФП и, как следствие, о высоком риске кардиоэмболического инсульта, инфаркта миокарда, стенозирующего атеросклероза периферических артерий и смерти [87, 91].

Проведенными исследованиями показано, что низкий уровень ДД и пероральная терапия варфарином независимо коррелируют с долгосрочной выживаемостью пациентов с ФП [89]. По мнению [75], прогностические возможности использования концентрации ДД в определении долгосрочного прогноза после ИГМ является спорным. Итальянскими исследователями изучена взаимосвязь уровня ДД в крови 96 пациентов, госпитализированных по поводу острых ишемических цереброваскулярных событий, и риском развития повторного инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний и смерти. В группах скончавшихся в течение 62 месяцев наблюдения пациентов и выживших лиц достоверных различий уровня ДД не отмечено (1,68 и 1,63 мг/л соответственно; $p > 0,05$). В то же время у пациентов, демонстрирующих повышение уровня ДД выше порогового значения, соответствующего верхней границе нормы — 0,50 мг/л, риск летального исхода за указанный период времени был повышен (ОШ = 5,32; 95% ДИ: 1,79-15,84). Интересно, что концентрация ДД не имела отличий в случае развития повторных сосудистых эпизодов по сравнению с однократным инсультом (1,43 и 1,68 мг/л, $p > 0,05$). Содержание ДД в крови пациентов с ИГМ более 0,50 мг/л не было взаимосвязано с повышенным риском последующих церебральных и коронарных сосудистых событий.

В статье K. Shibazaki et al. [92] рассмотрена взаимосвязь между лабораторными параметрами 335 пациентов с ИГМ и развитием у них летального исхода в первые 30 суток заболевания. Показано, что плазменные уровни ДД умерших пациентов превышали уровни биомаркера у выживших: $4,2 \pm 5,6$ мг/л и $2,5 \pm 5,9$ мг/л соответственно; $p = 0,006$. Аналогичная закономерность обнаружена в отношении глюкозы и мозгового натрийуретического пептида.

Российскими ангионеврологами предложен способ прогнозирования клинического течения ишемического инсульта путем повторного исследования венозной крови пациента на предмет определения таких параметров гемостатической активации, как Д-димеры, РКФМ и агрегационная активность тромбоцитов. В случае даже однократного увеличения концентрации Д-димеров более 1,0 мг/л и/или концентрации РКФМ более 500 мг/л в сочетании со значительным снижением АТ до 10-15% по сравнению со значениями АТ в начале острейшего периода ИГМ прогнозируется вероятность летального исхода течения ишемического инсульта [38]. Отличие содержания выполненной нами работы состоит, в первую очередь, в определении конкретного порогового значения ДД, равного 0,450 мг/л, позволяющего прогнозировать долговременный риск летального исхода у пациентов, перенесших ИГМ.

При остром ишемическом ОНМК снижение атромбогенного потенциала стенки церебральных артерий сопровождается активацией системы гемостаза и изменением реологических характеристик крови [93-95]. Поэтому ключевую роль в выработке лечебной тактики у пациента с ИГМ, помимо неврологического осмотра, играет ранняя, информативная и доступная диагностика процессов дизрегуляции в системе первичного и вторичного гемостаза [96-98]. Раскрытие диагностической значимости гемостазиологических параметров в остром периоде ИГМ дает основу для построения оптимального алгоритма обследования пациента в условиях инсультного отделения и рационального использования имеющихся антитромботических препаратов для долгосрочной вторичной профилактики повторных ишемических цереброваскулярных эпизодов.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о прогностической ценности определения концентрации Д-димеров в долгосрочной стратификации риска летального исхода у пациентов с ИГМ. Установлено, что содержание ДД в крови в первые 48 ч инсульта более 0,450 мг/л приводит к значительному увеличению риска развития смертельного исхода в течение одного года наблюдения: $p < 0,001$.

8.5. Способ прогнозирования клинического исхода инфаркта головного мозга с использованием Д-димеров

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус

На основании проведенных исследований роли гемостатических маркеров при инфаркте головного мозга разработан способ прогнозирования клинического исхода инфаркта головного мозга с использованием Д-димеров.

Известен способ прогнозирования клинического течения ишемического инсульта путем исследования венозной крови пациента на предмет определения таких параметров гемостатической активации, как Д-димеры, растворимые комплексы фибрин-мономеров и агрегационная активность тромбоцитов. Измерения производят в течение всего острейшего и острого периодов ИГМ. В случае даже однократного увеличения концентрации Д-димеров более 1,0 мг/л и/или концентрации РКФМ более 500 мг/л в сочетании со значительным снижением АТ до 10-15% по сравнению со значениями АТ в начале острейшего периода прогнозируют вероятность летального исхода течения ишемического инсульта [38].

Указанный способ является прототипом по отношению к заявляемому.

Общим признаком для заявляемого способа и прототипа является то, что для выполнения исследования забор крови из локтевой вены проводят в первые сутки госпитализации, натощак, после чего определяют уровень ДД в плазме крови в соответствии с инструкцией фирм-производителей тест-наборов реактивов.

Задачей предложенного нами способа прогнозирования клинического исхода инфаркта головного мозга с использованием Д-димеров является повышение точности прогнозирования развития варианта функционального исхода в остром периоде ИГМ и риска летального исхода в постинсультном периоде.

Сущность способа заключается в том, что в способе прогнозирования клинического исхода инфаркта головного мозга с использованием Д-димеров, включающем госпитализацию пациента с инсультом в неврологическое (инсультное) отделение клиники, верификацию диа-

гноза инфаркта головного мозга с помощью клинических данных, компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга, взятие венозной крови для определения уровня ДД в первые сутки госпитализации в инсультное отделение с 8.00 ч до 8.30 ч, центрифугирование пробирок с кровью при 3000 оборотов в минуту в течение 15 мин для получения плазмы, образцы которой хранят при температуре -20 °С, определение уровня ДД на коагулометре ACL-10000 в соответствии с инструкцией производителя реагентов — фирмы Instrumentation Laboratory Company (США), отличием является то, что данные об уровне ДД в крови пациента сравнивают с пороговым значением уровня ДД, равным 0,450 мг/л, при этом, если уровень ДД в крови больше 0,450 мг/л, прогнозируют развитие неудовлетворительного функционального исхода острого ИГМ (от 4 до 6 баллов модифицированной шкалы Рэнкина) к моменту выписки из стационара (на 12 ± 2 сутки от начала заболевания), если уровень ДД в крови меньше или равен 0,450 мг/л, то прогнозируют развитие удовлетворительного функционального исхода острого ИГМ (от нуля до 3 баллов МШР); а также прогнозируют риск развития летального исхода в постинсультном периоде в течение одного года наблюдения, причем при уровне ДД в крови больше 0,450 мг/л прогнозируют неблагоприятный (летальный исход), при уровне ДД в крови меньшим или равном 0,450 мг/л прогнозируют благоприятный исход заболевания.

Способ поясняется клиническими примерами.

Пример 1. Пациент К., 79 лет, 1 неврологическое (инсультное) отделение БСМП г. Минска.

Клинический диагноз: Инфаркт мозга в левом каротидном бассейне артерий на фоне энцефалопатии сложного генеза 2 ст. (атеросклеротической, гипертензивной), острый период от 25.05.2011 г. Выраженная моторная афазия. Правосторонняя гемиплегия. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты и коронарных артерий. Фибрилляция предсердий, перманентная форма. Н2А. Артериальная гипертензия 2, риск 4.

Жалоб при поступлении из-за афатических нарушений не предъявляет.

Заболел остро 25.05.2011 г. в 08 ч 05 минут, когда развились вышеописанные жалобы. Госпитализирован в неврологическое (инсультное) отделение БСМП 25.05.2011 г. в 18 ч 21 минуту.

Неврологический статус на момент поступления: в сознании, заторможен, продуктивному контакту малодоступен из-за выраженной афазии. Пытается выполнять отдельные инструкции. Со стороны черепных нервов: зрачки $D = S$, фотореакция сохранена. Парез 7, 12 пар черепных нервов справа. Рефлексы орального автоматизма положительны. Правосторонняя гемиплегия. Мышечный тонус в правых конечностях повышен по пирамидному типу. Сухожильно-периостальные рефлексы средней живости $D > S$. Симптом Бабинского справа положителен. Менингеальных симптомов нет. Оценка по шкале NIHSS составляет 16 баллов.

При компьютерной томографии 25.05.2011 г. выявлена зона низкой плотности без масс-эффекта в коре левой теменной области размером 20×9 мм (острый инфаркт мозга в левом КБА).

Лечение пациента включало антитромботические (аспаргит), антигипертензивные (эналаприл, индапамид, бисопролол), кардиотонические (дигоксин), нейропротекторные, симптоматические препараты.

Взятие крови для определения уровня ДД по заявляемому способу проведено 26.05.2011 г. в 8 ч 00 минут. Полученные данные об уровне ДД анализируют, сопоставляя с пороговым значением, равным 0,450 мг/л. Уровень ДД у обследованного пациента с ИГМ составляет 0,631 мг/л, что выше порогового значения. Поэтому у пациента прогнозируем развитие неудовлетворительного функционального исхода на момент выписки из стационара (4-6 баллов МШР).

Неврологический статус на момент выписки 08.06.2011 г.: в сознании, реагирует на осмотр. Пытается выполнять отдельные инструкции. Со стороны черепных нервов: зрачки $D = S$, фотореакция сохранена. Парез 7, 12 пар черепных нервов справа. Рефлексы орального автоматизма положительны. Плегия правой руки, выраженный парез правой ноги. Мышечный тонус в правых конечностях повышен по пирамидному типу. Сухожильно-периостальные рефлексы средней живости $D > S$. Симптом Бабинского справа положителен. Менингеальных симптомов нет. Сам не сидит, не ходит. Оценка по шкале NIHSS составляет 15 баллов.

Оценка по МШР на момент выписки — 5 баллов, что соответствует неудовлетворительному функциональному исходу.

С учетом уровня ДД выше порогового значения, у пациента К. прогнозируют высокую вероятность летального исхода в течение одного

года наблюдения после инсульта. Пациент скончался дома 15.06.2011 г. (т.е. через 21 сутки от развития ИГМ), причина смерти — инсульт (I.63).

Таким образом, у пациента К. высокий уровень ДД в крови (0,631 мг/л) в первые сутки госпитализации ассоциирован с развитием неудовлетворительного функционального исхода на момент выписки из стационара (5 баллов МШР) и с летальным исходом, развившимся в течение одного года наблюдения после инсульта.

Пример 2. Пациент З., 61 год, 1 неврологическое (инсультное) отделение БСМП г. Минска.

Клинический диагноз: Инфаркт мозга в левом каротидном бассейне артерий на фоне энцефалопатии сложного генеза 2 ст. (атеросклеротической, гипертензивной), острый период от 25.10.2011 г. Выраженная моторная, легкая сенсорная афазия. Правосторонняя пирамидная недостаточность. ИБС: постинфарктный (2000, 2007 гг.) и атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты и коронарных артерий. Фибрилляция предсердий, перманентная форма. Состояние после аорто-коронарного шунтирования (2011 г.). Н2А. Хронический пиелонефрит, ремиссия, ХПН 1 ст.

Жалоб при поступлении не предъявляет из-за афатических нарушений.

Заболел остро 25.10.2011 г. в 21 ч 20 минут, когда остро нарушилась речь, развилась асимметрия лица, слабость в правой руке. Госпитализирован в 1 неврологическое (инсультное) отделение БСМП 25.10.2011 г. в 22 ч 30 минут.

Неврологический статус на момент поступления: в сознании, выраженная моторная афазия, легкая сенсорная афазия. Со стороны черепных нервов: зрачки D = S, фотореакция сохранена, движения глазных яблок в полном объеме. Центральный парез 7, 12 пар черепных нервов справа. Рефлексы орального автоматизма положительные. Легкий парез правой руки, пирамидная недостаточность левой ноги. Мышечный тонус существенно не изменен. Сухожильно-периостальные рефлексы средней живости D > S. Пальценосовую пробу левой рукой выполняет удовлетворительно. Коленно-пяточную пробу выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга устойчив. Чувствительных нарушений нет. Менингеальных симптомов нет. Самостоятельно пере-

двигается в пределах палаты. Оценка по шкале NIHSS составляет 9 баллов.

При компьютерной томографии 25.10.2011 г. в корковых отделах левой теменной доли выявлен очаг пониженной плотности размером 13×5 мм с нечеткими контурами (ИГМ в левом КБА).

Лечение пациента 3. включало антитромботические (гепарин, кардиомагнил), антигипертензивные (лизиноприл, бисопролол, верошпирон), кардиотонические (дигоксин), нейропротекторные, симптоматические препараты.

Взятие крови для определения уровня ДД по заявляемому способу проведено 26.10.2011 г. в 8 ч 00 минут. Полученные данные об уровне Д-димеров анализируют, сопоставляя с пороговым значением, равным 0,45 мг/л. Уровень ДД у обследованного пациента с ИГМ составляет 0,295 мг/л, что ниже порогового значения. Поэтому у пациента прогнозируем развитие удовлетворительного функционального исхода на момент выписки из стационара (от нуля до 3 баллов МШР).

Неврологический статус на момент выписки 04.11.2011 г.: в сознании, легкая моторная афазия. Со стороны черепных нервов: зрачки D = S, фотореакция сохранена, движения глазных яблок в полном объеме. Центральная недостаточность 7, 12 пар черепных нервов справа. Рефлексы орального автоматизма положительны. Правосторонняя пирамидная недостаточность. Мышечный тонус существенно не изменен. Сухожильно-периостальные рефлексы средней живости D > S. Координаторных и чувствительных нарушений нет. Менингеальных симптомов нет. Самостоятельно передвигается, обслуживает себя. Оценка по шкале NIHSS составляет 2 балла, степень функциональных нарушений соответствует 2 баллам МШР.

С учетом уровня ДД ниже порогового значения у пациента 3. сделан прогноз о низком риске летального исхода в течение одного года наблюдения после инсульта. В течение указанного периода наблюдения летальный исход не развился.

Таким образом, у пациента 3. низкий уровень ДД в крови (0,295 мг/л) в первые сутки госпитализации ассоциирован с развитием удовлетворительного функционального исхода на момент выписки из стационара (2 балла МШР) и отсутствием летального исхода в течение одного года наблюдения после инсульта. Предложенный способ относится к методам оценки роли гемостатических маркеров при инфаркте

головного мозга, конкретно — к использованию значения уровня ДД в крови пациентов с ИГМ в первые сутки госпитализации для прогнозирования исхода ишемического ОНМК и может быть использован в учреждениях здравоохранения, оказывающих лечебно-диагностическую помощь пациентам с инсультом, в стратификации риска у пациентов с ИГМ в отношении варианта функционального восстановления в остром периоде ИГМ, а также летального исхода в постинсультном периоде.

Технический результат предложенного способа прогнозирования клинического исхода инфаркта головного мозга с использованием Д-димеров состоит в том, что:

- Упрощается способ прогнозирования исхода ИГМ, сокращается время проведения прогнозирования, снижаются затраты на использование реактивов и приборов, так как вместо проведения 12 анализов (три гемостатических параметра — ДД, РКФМ и АТ четырехкратно) предложено однократное исследование уровня ДД в первые сутки госпитализации в инсультное отделение.
- Повышается точность прогнозирования за счет использования конкретного порогового значения уровня ДД в плазме крови пациента с ИГМ, равного 0,450 мг/л.
- Способ позволяет прогнозировать конкретные исходы инсульта, под которыми понимают удовлетворительный (0-3 балла МШР) или неудовлетворительный (4-6 баллов МШР) функциональный исход острого ИГМ на момент выписки из стационара, и риск развития летального исхода в постинсультном периоде в течение одного года наблюдения, что расширяет возможности клинического использования.

Литература

1. Шабалина, А.А. Гемостаз и биохимические маркеры повреждения ткани мозга при атеротромботическом и лакунарном подтипах ишемического инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Шабалина. — М., 2008. — 31 с.
2. Суслина, З.А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения с позиций доказательной медицины / З.А. Суслина, М.М. Танашян, М.А. Домашенко. — 2-е изд. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — 224 с.

3. Lowe, G. Fibrin D-dimer and cardiovascular risk / G. Lowe // *Semin Vasc Med.* — 2005. — Vol.5. — P.387–398.
4. Гемостазиология в клинической и лабораторной практике: учеб. пособие / В. С. Камышников, Т. И. Козарезова, Н. Н. Климович и др. Минск: Адукацыя і выхаванне, 2011. — 320 с.
5. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: монография / А.П.Момот, Л.П. Цывкина, И.А.Тараненко [и др.]; под ред. профессора А.П. Момота. — Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2011. — 138 с.
6. Hoffman, M. A cell-based model of haemostasis / M. Hoffman, D. Monroe // *Thromb Haemost.* — 2001. — Vol. 85. — P. 958–965.
7. Marder, V. Plasmin degradation of cross-linked fibrin / V. Marder, C. Francis // *Ann N Y Acad Sci.* — 1983. — Vol.408. — P.397–406.
8. The use of D-dimer assay by enzyme immunoassay and latex agglutination techniques in the diagnosis of deep vein thrombosis / C. Chapman [et al.] // *Clin Lab Haematol.* — 1990. — Vol.12. — P.37–42.
9. Sie, P. The value of laboratory tests in the diagnosis of venous thromboembolism / P. Sie // *Haematologica.* — 1995. — Vol. 80. — P.57–60.
10. The fibrin assay comparison trial (FACT). Evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators / C.A. Dempfle [et al.] // *Thromb Haemost.* — 2001. — Vol. 85. — P. 671–678.
11. Ten Cate-Hoek, A.J. Management studies using a combination of D-dimer test result and clinical probability to rule out venous thromboembolism: a systematic review / A.J. Ten Cate-Hoek, M.H. Prins // *J Thromb Haemost.* — 2005. — Vol.3. — P. 2465–2470.
12. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later / M. Righini [et al.] // *J Thromb Haemost.* — 2008. — Vol.6. — P. 1059–1071.
13. A comparison of the associations between seven hemostatic or inflammatory variables and coronary heart disease / M. Woodward [et al.] // *J Thromb Haemost.* — 2007. — Vol.5. — P. 1795–1800.
14. Folsom, A.R. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: An epidemiologic view / A.R. Folsom // *Thromb Haemost.* — 2001. — Vol. 86. — P. 366–373.
15. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation / F.B. Taylor [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis.* — 2001. — Vol.86. — P. 1327 — 1330.
16. The use of D-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy / M. Kovac [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* — 2010, Jan. — Vol. 148, №1. — P. 27–30.
17. Preoperative plasma D-dimer predicts 1-year survival in colorectal cancer patients with absence of venous thromboembolism (VTE): a prospective clinical cohort study / M.T. Stender [et al.] // *J Thromb Haemost.* — 2012, Oct. — Vol.10, №10. — P. 2027–2031.
18. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy / G. Palareti [et al.] for the PROLONG Investigators // *N Engl J Med* 2006. — Vol.355. — P. 1780–1789.

19. Yamazaki, M. Alterations of haemostatic markers in various subtypes and phases of stroke / M. Yamazaki, S. Uchiyama, S. Maruyama // *Blood Coagul Fibrinolysis*. — 1993. — Vol.4. — P.707–712.
20. Ferlito, S. Haemostatic balance in patients with acute cerebral vasculopathy / S. Ferlito, M. Condorelli, D. Mazzone // *Panminerva Med.* — 1994. — Vol.36. — P. 184–187.
21. Hemostatic disturbances in acute ischemic stroke: a study of 86 patients / A. Altés [et al.] // *Acta Haematol.* — 1995. — Vol. 94. — P. 10–15.
22. Coagulation abnormalities in lacunar and cortical ischemic stroke are quiet different / M. Giroud [et al.] // *Neurol Res.* — 1998. — Vol.20. — P. 15–18.
23. Hemostatic markers in acute ischemic stroke. Association with stroke type, severity, and outcome / W. Feinberg [et al.] // *Stroke.* — 1996. — Vol. 27. — P.1296–1300.
24. Tombul, T. Hemostatic markers and platelet aggregation factors as predictive markers for type of stroke and neurological disability following cerebral infarction / T. Tombul, C. Atbas, O. Anlar // *J Clin Neurosci.* — 2005. — Vol.12. — P. 429–434.
25. Coagulation-fibrinolysis system in poststroke patients receiving antiplatelet medication / H. Tohgi [et al.] // *Stroke.* — 1993. — Vol. 24. — P. 801–804.
26. Takano, K. Markers of a hypercoagulable state following acute ischemic stroke / K. Takano, T. Yamaguchi, K. Uchida // *Stroke.* — 1992. — Vol. 23. — P. 194–198.
27. Association between inflammation and hemostatic markers in atherothrombotic stroke / E. Reganon [et al.] // *Thromb Res.* — 2003. — Vol. 112. — P. 217–221.
28. Hemostatic markers in acute stroke / W. Feinberg [et al.] // *Stroke.* — 1989. — Vol. 20. — P.592–597.
29. Coagulation-fibrinolysis abnormalities in acute and chronic phases of cerebral thrombosis and embolism / H. Tohgi [et al.] // *Stroke.* — 1990. — Vol.21. — P.1663–1667.
30. Activation of thrombosis and fibrinolysis following brain infarction / S. Kataoka [et al.] // *J Neurol Sci.* — 2000. — Vol.181. — P.82–88.
31. Lipoprotein(a), other lipoproteins and hemostatic profiles in patients with ischemic stroke: the relation to cardiogenic embolism / T. Dahl [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* — 2000. — Vol.10. — P.110–117.
32. Atrial fibrillation and stroke: mortality and cause of death after the first acute ischemic stroke / M. Kaarisalo [et al.] // *Stroke.* — 1997. — Vol.28. — P.311–315.
33. Alvarez-Perez, F.J. Albumin level and stroke. Potential association between lower albumin level and cardioembolic aetiology / F.J. Alvarez-Perez, M. Castelo-Branco, J. Alvarez-Sabin // *Int J Neurosci.* — 2011. — Vol. 121, №1. — P.25–32.
34. Activation of coagulation in acute cardioembolic stroke / K. Takano [et al.] // *Stroke.* — 1991. — Vol.22. — P.12–16.

35. Plasma measurement of D-dimer levels for the early diagnosis of ischemic stroke subtypes / W. Ageno [et al.] // *Arch Intern Med.* — 2002. — Vol.162. — P.2589–2593.
36. Hemostatic function and progressing ischemic stroke / M. Barber [et al.] // *Stroke.* — 2004. — Vol.35. — P. 1421–1425.
37. Progression in lacunar stroke is related to elevated acute phase parameters / H. Audebert [et al.] // *Eur Neurol.* — 2004. — Vol.51. — P.125–131.
38. Патент РФ №2217754. МПК: G01N33/49, G01N33/68. Приоритет от 2002.04.09 — прототип.
39. **Venco** D-dimer is not a long-term prognostic marker following acute cerebral ischemia / A. Alessandro [et al.]// *Blood Coagul Fibrinolysis.* — 2006. — Vol.17, №4. — P. 303-306.
40. Erickson, L. Hemostatic markers in acute ischemic stroke. Association with stroke type, severity, and outcome / L. Erickson, D. Bruck, J. Kittelson // *Stroke.* — 1996. — Vol.27. — P.1296–1300.
41. Berge, E. Hemostatic activation in acute ischemic stroke / E. Berge, P. Friis, P. Sandset // *Thromb Res.* — 2001. — Vol.101. — P.13–21.
42. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2007. — 800 с.
43. Di Napoli, M. Villa Pini Stroke Data Bank Investigators: inflammation, hemostatic markers, and antithrombotic agents in relation to long-term risk of new cardiovascular events in first-ever ischemic stroke patients / M. Di Napoli, F. Papa // *Stroke.* — 2002. — Vol.33. — P.1763–1771.
44. Plasma thrombosis markers following cerebral infarction in African Americans / A. Bruno [et al.] // *Thromb Res.* — 2005. — Vol.115. — P.73–77.
45. Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke / M. Woodward [et al.] // *Stroke.* — 2005. — Vol.36. — P. 2143–2147.
46. O'Donnel, M. Are there patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation that benefit from molecular weight heparin? / M. O'Donnel, E. Berge, P. Sandset // *Stroke.* — 2006. — Vol.37. — P.452–455.
47. Van Wersch, J. On the degree of platelet, coagulation and fibrinolysis activation after cerebral infarction and cerebral haemorrhage and the clinical outcome / J. Van Wersch, C. Franke // *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* — 1993. — Vol.31. — P. 575–578.
48. Hemostatic activation in spontaneous intracerebral hemorrhage / Y. Fujii [et al.] // *Stroke.* — 2001. — Vol. 32. — P.883–890.
49. Plasma D-dimer predicts poor outcome after acute intracerebral hemorrhage / P. Delgado [et al.] // *Neurology.* — 2006. — Vol.67. — P.94–98.
50. Park, Y.W. Correlation between Serum D-Dimer Level and Volume in Acute Ischemic Stroke / Y.W. Park, E.J. Koh, H.Y. Choi // *J Korean Neurosurg Soc.* — 2011. — Vol. 50, №2. — P. 89-94.
51. Serial changes of hemostasis in aneurysmal subarachnoid hemorrhage with special reference to delayed ischemic neurological deficits / Y. Fujii [et al.] // *J Neurosurg.* — 1997. — Vol. 86. — P.594–602.

52. Juvela, S. D-dimer as an independent predictor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / S. Juvela, J. Siironen // *Stroke*. — 2006. — Vol.37. — P.1451–1456.
53. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / A. Folsom [et al.] // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96. — P.1102–1108.
54. Haemostatic factors and prediction of ischaemic heart disease and stroke in claudicants / F. Smith [et al.] // *Br J Haematol*. — 1998. — Vol. 100. — P.758–763.
55. Хаapaniemi, E. Is D-dimer helpful in evaluating stroke patients? / E. Хаapaniemi, T. Tatlisumak // *Acta Neurol Scand*. — 2009 — Vol.119, №3. — P.141-150.
56. Hemostatic markers in ischemic stroke of undetermined etiology / B. Ince [et al.] // *Thromb Res*. — 1999. — Vol.96. — P.169–174.
57. Serial changes in fibrinolysis and coagulation activation markers in acute and convalescent phase of ischemic stroke / E. Хаapaniemi [et al.] // *Acta Neurol Scand*. — 2004. — Vol. 110. — P.242–247.
58. Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной. М.: Из-во «Атмосфера», 2005. 368 с.
59. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review / W. Whiteley [et al.] // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40, №5. — P. 380-389.
60. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии / А.Н. Белова // М.: Изд-во «Самарский дом печати», 2004. — С. 224-225.
61. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study / M. Marnane [et al.] // *Stroke*. — 2010. — Vol.41. — № 8. — P. 1579-1586.
62. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project, 1981-86 / C.P. Warlow [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. — 2012. — Vol. 83. — P. 579.
63. Contralateral Internal Carotid Artery Occlusion Impairs Early But Not 30-Day Stroke Rate Following Carotid Endarterectomy / E. Bagaev [et al.] // *Angiology*. — 2010. — Vol. 61. — P. 705-710.
64. Genetic predictors of fibrin D-dimer levels in healthy adults / N.L. Smith [et al.] // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123 (17). — P. 1864-1872.
65. Genome scan of clot lysis time and its association with thrombosis in a protein C-deficient kindred / M.E. Meltzer [et al.] // *J Thromb Haemost*. — 2011. — Vol. 9 (7). — P. 1383-1390.
66. Inter-relation of coagulation factors and d-dimer levels in healthy individuals / van Hylckama VA, et al. // *J Thromb Haemost*. — 2003. — Vol. 1 (3). — P. 516-522.
67. The promise and potential pitfalls of serum biomarkers for ischemic stroke and transient ischemic attack / M. B. Jensen [et al.] // *Neurologist*. — 2008. — Vol. 14 (4). — P. 243-246.
68. Инструкция по применению «Применение клинических и кардиоинтервалометрических предикторов для предупреждения прогрессирования ин-

фаркта мозга» / И.А. Гончар [и др.]. — №150-1110 от 17.02.2011 г. — Минск: ООО «Компания «РОСНА»», 2011. — 16 с.

69. D-dimers increase in acute ischemic stroke patients with the large artery occlusion, but do not depend on the time of artery recanalization / D. Skoloudik [et al.] // *J Thromb Thrombolysis*. — 2010. — Vol. 29 (4). — P. 477-482.

70. D-dimers predict stroke subtype when assessed early / J. Isenegger [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. — 2010. — Vol. 29 (1). — P. 82-86.

71. Relationship between Plasma D-Dimer Level and Cerebral Infarction Volume in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation / M. Matsumoto [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. — 2013. — Vol. 35 (1). — P. 64-72.

72. Patel, R.A. Acute ischemic stroke treatment: State of the art / R.A. Patel, C. J. White // *Vasc Med*. — 2011 Feb. — Vol. 16, №1. — P. 19-28.

73. El Hussein, N. Clinical application of blood biomarkers in cerebrovascular disease / N. El Hussein, D.T. Laskowitz // *Expert Rev Neurother*. — 2010. — Vol. 10, №2. — P. 189-203.

74. Emergency neurological life support: acute ischemic stroke / H. Gross [et al.] // *Neurocrit Care*. — 2012 Sep. — Vol. 1, №1. — P. 29-36.

75. Long-term prognostic marker following acute cerebral ischemia / A.A. Squizzato [et al.] // *Blood Coagul Fibrinolysis*. — 2006. — Vol. 17, №4. — P. 303-306.

76. Advances in revascularization for acute ischemic stroke treatment: an update / M. Eesa[et al.] // *Expert Review of Neurotherapeutics*. — 2011. — Vol. 11, № 8. — P. 1125-1139.

77. Development of transcranial sonothrombolysis as an alternative stroke therapy: incremental scientific advances toward overcoming substantial barriers / P.A. Lapchak [et al.] // *Expert Review of Medical Devices*. — 2013. — Vol. 10, №. 2. — P. 201-213.

78. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H.P. Adams [et al.] // *Stroke*. — 1993. — Vol. 24. — P. 35-41.

79. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction / J. Bamford [et al.] // *Lancet*. — 1991. — Vol. 337. — P. 1521-1526.

80. Ong, C. T. Neurological deterioration in patients with first-ever ischemic stroke / C. T. Ong, C. S. Wu // *Acta Neurol Taiwan*. — 2007. — Vol. 16, №3. — P. 143-149.

81. Predictors of poor outcome in patients with acute cerebral infarction / N. Dougu [et al.] // *J Clin Neurol*. — 2011 Dec. — Vol. 7, №4. — P. 197-202.

82. Хамидова, З.М. Цереброваскулярная патология: гемореологические и генетические факторы прогрессирования: автореферат дис. ...канд. мед. наук: 14.01.11 / З.М. Хамидова, нервные болезни. — М., 2012. — 29 с.

83. Четчин, А.О. Комплексная оценка атеросклеротического поражения ветвей дуги аорты на этапах рентгеноэндоваскулярных вмешательств: автореферат дис. ...докт. мед. наук: 14.01.11 / А.О. Четчин, нервные болезни, 14.01.13 — лучевая диагностика, лучевая терапия. — М., 2012. — 48 с.

84. Смертина, Е.Г. Система гемостаза в остром и восстановительном периодах ишемических инсультов: автореферат дис. ...канд.мед.наук: 14.00.13 / Е.Г. Смертина, нервные болезни, 03.00.04 — биохимия. — М., 2009. - 29 с.
85. Глотова, Н.А. Гематовазальные взаимоотношения у больных со стенозирующим поражением внутренней сонной артерии: автореферат дис. ...канд. мед. наук: 14.00.13 / Н.А. Глотова, нервные болезни, 03.00.04 — биологическая химия. — М., 2009. - 29 с.
86. Impact of emergency department management of atrial fibrillation on hospital charge / A. Sacchetti [et al.] // *West J Emerg Med.* — 2013. — Vol. 14, №1. — P. 55-57.
87. Atrial fibrillation and flutter outcomes and risk determination (AFFORD): design and rationale / T.W. Barrett [et al.] // *J Cardiol.* — 2011. — Vol. 58, № 2. — P. 124-130.
88. Sumney, M. D-dimer: Past, present, and future / M. Sumney, K. Whieman // *Nursing.* — 2013. — Vol. 37, №8. — Suppl. 1. — P. 14-16.
89. D-dimer can predict survival in patients with chronic atrial fibrillation / I. Mahe [et al.] // *Blood Coagul Fibrinolysis.* — 2004. — Vol. 15, № 5. — P. 413-417.
90. A clinical prediction model to estimate risk for 30-day adverse events in emergency department patients with symptomatic atrial fibrillation / T.W. Barrett [et al.] // *Ann Emerg Med.* — 2011. — Vol. 57, № 1. — P. 1-12.
91. Sadanaga, T. Evidence that D-dimer levels predict subsequent thromboembolic and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation during oral anti-coagulant therapy / T. Sadanaga, M. Sadanaga, S. Ogawa // *J Am Coll Cardiol.* — 2010. — Vol. 55, № 20. — P. 2225-2231.
92. Plasma brain natriuretic peptide as an independent predictor of in-hospital mortality after acute ischemic stroke / K. Shibasaki [et al.] // *Intern Med.* — 2009. — Vol.48, № 18. — P.1601-1606.
93. Biomarker Discovery in Serum from Patients with Carotid Atherosclerosis / T.J. DeGaba [et al.] // *Cerebrovasc Dis Extra.* — 2011 Jan-Dec. — Vol.481, №1. — P. 115–129.
94. Park, Y.W. Correlation between Serum D-Dimer Level and Volume in Acute Ischemic Stroke / Y. W. Park, E. J. Koh, H. Y. Choi // *J Korean Neurosurg Soc.* — 2011. — Vol. 50, №2. — P. 89-94.
95. Current role of biomarkers in carotid disease: a systematic review / E.D. Avgerinos [et al.] // *Int J Stroke.* — 2011. — Vol. 6, №4. — P. 337-345.
96. Long-Term Survival of Ischemic Cerebrovascular Disease in the Acute Inflammatory Stroke Study, a Hospital-Based Cohort Described by TOAST and ASCO / I. Markaki [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* — 2013. — Vol. 35. — P. 213–219.
97. Patel, R.A. Acute ischemic stroke treatment: State of the art / R.A. Patel, C. J. White // *Vasc Med.* — 2011 Feb. — Vol.16, №1. — P.19-28.
98. Plasma biomarkers in the diagnosis of acute ischemic stroke / M.H. Kim [et al.] // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2010. — Vol.40, №4. — P.336–341.

ГЛАВА 9. ТЕХ-ПОЛИМЕР-ТЕСТ

9.1. Клинико-лабораторное значение Тех-Полимер-теста при остром инфаркте головного мозга

Ю.И. Степанова, И.А. Гончар

Целью исследования, которому посвящен подраздел монографии, явилась оценка состояния конечного этапа свертывания крови в динамике острого инфаркта головного мозга с помощью Тех-Полимер-теста (ТПТ) и установление взаимосвязей между процессами фибринообразования и клиническими характеристиками пациентов. Обследован 191 пациент с давностью развития заболевания менее 48 ч (средний возраст — $72,1 \pm 9,9$ г.). Результаты исследования демонстрируют возможность использования ТПТ у пациентов с ИГМ для выявления состояния гиперкоагуляции и оценки динамики процессов артериального тромбообразования, а также для мониторинга эффективности проводимой антитромботической терапии и прогнозирования исхода заболевания, что расширяет возможности клинико-лабораторного применения ТПТ.

Ключевые слова: инфаркт головного мозга, Тех-Полимер-тест, гемостаз.

Cinical and laboratory value of Tech-Polymer-test at acute brain infarction

J.I. Stepanova, I.A. Gontchar

The aim of this study, presented at this subchapter, is an evaluation of end coagulation status at the dynamics of acute brain infarction (ABI) by means of Tech-Polymer-test (TPT) and determination of associations between fibrin formation and patients clinical characteristics. It has been examined 191 patients with the prescription of the disease less than 48 hours (average age — $72,1 \pm 9,9$ yrs). Results have demonstrated an opportunity of TPT application in patients with ABI for identification of hypercoagulation and estimation of arterial thrombosis dynamics. Besides it allows to monitor the effectiveness of antiplatelet therapy and predicting disease outcome what enhances the clinical and laboratory TPT using.

Key words: brain infarction, Tech-Polymer-test, hemostasis.

Основными тенденциями изучения проблемы нарушений сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза, а также расстройства ангиогемических взаимодействий при сосудистой патологии на фоне атеротромботического поражения артерий являются разработка концепции дисрегуляции гемостаза как универсального фактора патогенеза ишемического инсульта и исследования основных проявлений нарушения сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза при ИГМ [1-3]. Очевидно, что расширение арсенала лабораторных исследований для диагностики нарушений состояния гемостаза у пациентов с ОНМК может существенно повысить эффективность их лечения. В Республике Беларусь впервые приобретен опыт применения Тех-Полимер-теста для оценки конечного этапа свертывания крови у пациентов в динамике острого периода ИГМ, а также проведен анализ взаимосвязи уровней ТПТ и клинико-демографических параметров обследованных лиц.

Целью исследования явилось изучение состояния конечного этапа свертывания крови при остром ИГМ с помощью Тех-Полимер-теста и установление взаимосвязей между процессами фибринообразования и демографическими, клиническими характеристиками пациентов.

Перспективное исследование проведено на базе инсультного отделения Больницы скорой медицинской помощи г. Минска. Обследован 191 пациент с ИГМ в возрасте от 45 до 89 лет (средний возраст — $72,1 \pm 9,9$ г.) и давностью развития заболевания менее 48 ч. Количество мужчин составило 89 человек (46,6%), женщин — 102 (53,4%). Контрольную группу составили 18 здоровых добровольцев в возрасте от 45 до 72 лет, среди которых было 8 мужчин и 10 женщин (средний возраст — $60,2 \pm 6,8$ г.). Локализация очага инфаркта головного мозга была определена на основании клинических и нейровизуализационных данных (компьютерная и/или магнитно-резонансная томография). Тяжесть ИГМ оценивали по специализированным инсультным шкалам — NIHSS и mRS. На участие в исследовании от всех пациентов или их представителей было получено информированное согласие. Пациентам назначали антиагрегантную (препараты ацетилсалициловой кислоты) или антикоагулянтную (гепарин, варфарин) терапию под контролем показателей агрегатограммы и коагулограммы, а также проводили антигипертензивное и антиаритмическое лечение по показаниям. В качестве нейропротекторной и антигипоксантажной терапии

использовали эмоксипин, глицин, мексидол, церебро, актовегин, карнитин.

Тест ТПТ проводили в 1-е и 10-е сутки инсульта; интервал времени от развития ОНМК до исследования составил 3-48 ч (медиана 23 ч). Взятие венозной крови при пункции кубитальной вены осуществляли с помощью вакутайнеров, содержащих раствор цитрата натрия (3,8 г/л) в качестве антикоагулянта в соотношении 1:9. Для определения ТПТ использовали гемостазиометр CGL-2110 производства «СОЛАР» (РБ) и реагент фирмы «Технология-Стандарт» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя [4]. Принцип метода заключается в определении времени свертывания образца плазмы крови под действием тромбина стандартной активности, что позволяет выявить замедление или ускорение фибринообразования. Интерпретацию результатов теста проводили по показателю Ratio (R), который рассчитывали по формуле: $R = t1/t2$, где $t1$ — время полимеризации фибрин-мономера в плазме пациента, с; $t2$ — время полимеризации фибрин-мономера в контрольной плазме, с. Показатель R в диапазоне 0,81-1,19 соответствует норме; менее 0,81 — гиперкоагуляции на конечном этапе свертывания крови; более 1,19 — свидетельствует о наличии дисфибриногенемии или гипокоагуляционного сдвига, обусловленного нарушением полимеризации фибрин-мономеров.

Статистический анализ данных, представленных в виде медианы и первого, третьего квартилей (Me {Q1; Q3}), выполняли с помощью тестов Манна-Уитни и Вилкоксона для повторных измерений при $p < 0,05$.

Для оценки конечного этапа свертывания крови на уровне фибринообразования использован тест ТПТ, результаты которого представлены в таблице 9.1.

Таблица 9.1- Уровень ТПТ у пациентов с ИГМ в 1-е и 10-е сутки лечения

Группы	1-е сутки	p_1	10-е сутки	p_2	p_3
ИГМ (n= 191)	0,58 {0,50; 0,68}	< 0,001	0,62 {0,54; 0,68}	< 0,001	НЗ
Контроль	0,96	-	0,96	-	-

(n=10)	{0,88; 1,10}	{0,88; 1,10}
--------	--------------	--------------

Примечание. Данные представлены в виде: Me{Q1; Q3}; p_1 , p_2 — статистическая значимость различий относительно контрольной группы; p_3 — статистическая значимость различий относительно исходных данных в 1-е сутки; НЗ — различия статистически незначимы.

В 1-е сутки наблюдения при ИГМ отмечалось ускорение полимеризации фибрин-мономеров, что характеризовалось значимым снижением показателя R по сравнению с контрольными величинами. Так, уровень ТПТ составил 0,58 {0,50; 0,68} ед. и был ниже контрольного значения на 39,6% ($p < 0,001$), что соответствует гиперкоагуляции на конечном этапе свертывания крови. Эти изменения свидетельствуют о предрасположенности к развитию внутрисосудистого тромбообразования у пациентов с инсультом в 1-е сутки наблюдения. На 10-е сутки госпитализации у больных, несмотря на проводимую терапию, выявлено сохранение гиперкоагуляционной реакции крови, которая проявилась отсутствием позитивной динамики результатов ТПТ по сравнению с исходными данными, а также низким уровнем теста по сравнению с контролем. Так, медиана ТПТ для пациентов с ИГМ составила 0,62 {0,54; 0,68} ед., что было ниже уровня здоровых лиц 0,96 {0,88; 1,10} ед. на 35,4% ($p < 0,001$).

В зависимости от основных клинических характеристик проведен анализ уровня ТПТ пациентов в 1-е сутки ИГМ, представленный в таблице 9.2.

Таблица 9.2 — Показатели ТПТ в 1-е сутки госпитализации пациентов с ИГМ

Параметры	Градации	Тех-Полимер-тест		
		n	Me {Q1; Q3}	p
Мужской пол	есть	87	0,59 {0,50; 0,68}	НЗ
	нет	104	0,58 {0,50; 0,68}	
Артериальная гипертензия 3 ст.	есть	48	0,58 {0,50; 0,66}	НЗ
	нет	143	0,58 {0,50; 0,68}	
Сахарный диабет	есть	50	0,64 {0,50; 0,68}	НЗ
	нет	141	0,60 {0,50; 0,66}	
	нет	70	0,58 {0,50; 0,68}	

Стенокардия	есть	44	0,58 {0,48; 0,68}	НЗ
	нет	147	0,58 {0,50; 0,68}	
Постинфарктный кардиосклероз	есть	28	0,61 {0,48; 0,68}	НЗ
	нет	163	0,58 {0,50; 0,68}	
	нет	148	0,58 {0,50; 0,68}	
	нет	126	0,58 {0,50; 0,68}	
	нет	172	0,58 {0,50; 0,68}	
Локализация ИГМ	левый КБА	89	0,58 {0,48; 0,66}	НЗ
	правый КБА	61	0,58 {0,50; 0,68}	
	ВББ	38	0,59 {0,50; 0,68}	
	мультифокальный	3	0,50 {0,50; 0,50}	
Клинический вариант инсульта по Оксфордской классификации	ТИКБ	43	0,58 {0,48; 0,68}	0,001
	ЧИКБ	88	0,58 {0,50; 0,68}	
	лакунарный	39	0,62 {0,50; 0,68}	
	ИГМ ЗМЦ	21	0,52 {0,50; 0,66}	
Сроки госпитализации	до 6 час	97	0,57 {0,48; 0,68}	НЗ
	до 24 час	79	0,60 {0,50; 0,68}	
	до 48 час	15	0,58 {0,50; 0,68}	
	нет	182	0,58 {0,50; 0,68}	
Злоупотребление алкоголем	есть	19	0,57 {0,48; 0,68}	НЗ
	нет	171	0,58 {0,50; 0,68}	
	нет	132	0,60 {0,50; 0,68}	
Фибрилляция предсердий	постоянная	54	0,58 {0,50; 0,64}	НЗ
	пароксизмальная	26	0,61 {0,48; 0,68}	
	нет	111	0,58 {0,50; 0,68}	
Курение	есть	18	0,56 {0,45; 0,66}	НЗ

	нет	173	0,58 {0,50; 0,68}	
Стеноз БЦА	< 30%	122	0,58 {0,50; 0,68}	НЗ
	30-49%	25	0,62 {0,52; 0,68}	
	50-69%	5	0,52 {0,46; 0,69}	
	≥ 70%	18	0,58 {0,54; 0,66}	
	нет	163	0,58 {0,50; 0,68}	
Анемии различного генеза	есть	7	0,66 {0,58; 0,70}	НЗ
	нет	184	0,58 {0,50; 0,68}	
Острые инфекционные заболевания	есть	26	0,52 {0,44; 0,62}	НЗ
	нет	165	0,58 {0,50; 0,68}	
Оценка ≤ 14 баллов по шкале NIHSS при поступлении	есть	155	0,58 {0,50; 0,68}	НЗ
	нет	36	0,56 {0,45; 0,66}	
Оценка ≤ 14 баллов по шкале NIHSS при выписке	есть	161	0,58 {0,50; 0,68}	0,038
	нет	30	0,53 {0,44; 0,64}	

Примечание. БЦА — брахиоцефальные артерии; ВББ — вертебробазилярный бассейн; ИГМ ЗМЦ — ИГМ задней мозговой циркуляции; КБА — каротидный бассейн артерий; ТИКБ — тотальный инсульт в КБА; ЧИКБ — частичный инсульт в КБА; NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; n — количество пациентов

Установлена ассоциация снижения уровня ТПТ с тяжелым неврологическим дефицитом (≥ 14 баллов шкалы NIHSS) при выписке из стационара ($p = 0,038$). В то же время взаимосвязь уровня ТПТ и выраженности неврологической симптоматики в 1-е сутки ОНМК имела характер тенденции ($p = 0,080$). Выявленные зависимости свидетельствуют о прогностической ценности определения уровня ТПТ для прогнозирования неблагоприятного клинического исхода ИГМ, характеризующегося выраженным нарушением неврологических функций. Установлено, что с высокой степенью достоверности ($p = 0,001$) развитие тотального инсульта в каротидном бассейне взаимосвязано с величиной ТПТ 0,58 {0,48; 0,68} ед., а формирование лакунарного ИГМ, при котором отмечаются лишь незначительные нарушения гемостаза на фоне микроангиопатии, связано со значением ТПТ 0,62 {0,50; 0,68} ед. Низкий уровень ТПТ в первые 48 часов инсульта ассоциирован с

наличием сопутствующего сахарного диабета ($p = 0,05$). Кроме того, обнаружена тенденция зависимости между усилением процессов фибринообразования и сопутствующими острыми инфекционными заболеваниями, а также полифакторной анемией.

Далее был проведен анализ данных по уровню ТПТ на 10-е сутки ИГМ в зависимости от клинических характеристик пациентов. Необходимо отметить, что все взаимосвязи носили лишь характер тенденции. Так, более высокий уровень ТПТ — 0,68 {0,58; 0,70} ед. был незначительно связан с локализацией очага инфаркта в вертебробазилярном бассейне магистральных артерий головы, в отличие от такового при формировании инфаркта мозга в правом или левом каротидных бассейнах артерий — 0,62 {0,52; 0,68} ед. ($p = 0,080$). Кроме того, уровень ТПТ, составляющий 0,54 {0,44; 0,68} ед. и отражающий реакцию гиперкоагуляции, слабо ассоциирован с курением и был ниже в 1,2 раза по сравнению с таковым у некурящих пациентов ($p = 0,059$).

Проблема патологического тромбообразования, ведущего к развитию цереброваскулярной патологии — одна из важнейших терапевтических проблем в развитых странах [5]. Как следствие, детальная оценка состояния гемостаза у пациентов с ИГМ является одним из условий адекватного назначения антитромботической терапии и благоприятного исхода острых сосудистых событий, а также их профилактики. В патогенезе сосудистых нарушений одним из важных аспектов считается нарушение сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза на фоне изменения функционирования сосудистого эндотелия [6,7]. Усиление агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляция крови и эндотелиальная дисфункция, развивающиеся в ответ на повреждающее действие гипоксии, замыкают порочный круг энергетического дефицита тканей мозга при недостаточности церебрального кровообращения [8,9].

Основные клоттинговые тесты, основанные на регистрации времени образования сгустка в «модельных» условиях по внешнему или внутреннему пути коагуляции, используются лишь для оценки состояния гемостаза в целом, так как они не обладают высокой чувствительностью и не всегда могут выявить конкретные причины нарушений свертывания крови [10]. При этом в соответствии с современной теорией свертывания крови пространственное разделение трех фаз коагуляционного гемостаза (инициации, усиления, распространения) и про-

текание их на различных клеточных структурах, в том числе на тромбоцитах, играет важную роль в процессе роста тромба и его локализации [11].

Тест-система «Тех-Полимер-тест» была разработана компанией «Технология-Стандарт» на базе Алтайского отделения Гематологического научного центра России как новый метод оценки конечного этапа свертывания крови. В основе метода находится стандартизированное определение времени самосборки фибрин-мономеров в плазме крови (Патент РФ 2366955 от 10.09.2009). Необходимо отметить, что создатели реагента «Тех-Полимер-тест» апробировали его у 80 пациентов при верифицированных венозных тромбозах, у 111 больных с геморрагическим синдромом различного генеза, а также в 245 случаях тотальной артропластики тазобедренного сустава [12]. Клинико-лабораторная апробация данного теста показала, что его результаты имеют самостоятельное значение не только для оценки состояния гемостаза, но и для выявления причин его нарушений. В то же время первый опыт применения Тех-Полимер-теста в динамике острого периода ишемического инсульта приобретен авторами настоящей публикации.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследования, проведенного у пациентов с повышенным тромбообразованием при различной соматической патологии (антифосфолипидный синдром, тромбоэмболия легочной артерии и др.) [13]. Российскими исследователями было зафиксировано достоверное укорочение времени фибринообразования по сравнению с данными группы здоровых лиц. Кроме того, отмечалась выраженная корреляционная зависимость между уровнями ТПТ и маркеров внутрисосудистой активации свертывания крови: фрагментов протромбина F1+2, активности фактора VIIa, фибринопептида А, растворимых комплексов мономеров фибрина, Д-димеров. В целом полученные данные позволяют рассматривать метод оценки скорости полимеризации фибрин-мономеров как самостоятельный «глобальный» тест для оценки состояния гемостаза и своевременного выявления тромботической готовности как при венозных, так и артериальных тромбозах.

Заключение. В возникновении и развитии неврологического дефицита при остром инфаркте мозга ключевую роль играет гемостатический дисбаланс, сопряженный с повышением тромбогенного потенци-

ала крови. Об этом свидетельствует сохранение гиперкоагуляционной реакции крови на протяжении 10 суток антитромботической терапии, которая проявилась отсутствием позитивной динамики уровня ТПТ, а также его низким значением по сравнению с контрольными данными.

Результаты исследования демонстрируют возможность использования ТПТ у пациентов с ишемическими ОНМК для выявления состояния гиперкоагуляции и оценки динамики процессов внутриартериального тромбообразования, а также для мониторинга эффективности проводимой антитромботической терапии и прогнозирования исхода заболевания, что расширяет возможности клинико-лабораторного применения ТПТ.

9.2. Опыт применения Тех-Полимер-теста и оптической агрегатометрии тромбоцитов при остром ишемическом инсульте

Ю.И. Степанова, И.А. Гончар

В исследовании, представленном в подразделе, обследовано 125 пациентов (средний возраст — $71,7 \pm 9,8$ г.) с целью изучения агрегационной способности тромбоцитов во взаимосвязи с процессами фибринообразования в динамике острого ишемического инсульта (ИИ) при различной степени атеросклеротического стенозирования церебральных артерий: 1-я группа «Стеноз 30-49%»; 2-я группа «Стеноз 50-69%»; 3-я — «Стеноз $\geq 70\%$ »; 4-я — «Субстеноз». Контрольную группу составили 18 добровольцев, средний возраст — $60,2 \pm 6,8$ г. Состояние функциональной активности тромбоцитов определяли с помощью оптической агрегатометрии и индукторов агрегации: АДФ в концентрации 0,5 и 1,5 мкмоль/л, коллаген — 2,0 мг/л (производства «Технология-Стандарт», РФ). Проводили Тех-Полимер-тест для оценки полимеризации фибринмономеров на конечном этапе свертывания крови. Сравнительный анализ параметров агрегатометрии тромбоцитов и результатов ТПТ у больных различных групп не выявил значимых различий, что свидетельствует о приоритете гемореологического фактора в патогенезе атеротромботического подтипа ИИ. Корреляционный анализ степени, скорости тромбоцитарной агрегации и уровня ТПТ у пациентов с инфарктом мозга установил наличие выраженных взаимосвязей между скоростью фибринообразования и активностью тромбоцитов, что свидетельствует о тесном функциональном взаимодействии первичного и вторичного гемостаза и расширяет возможности применения Тех-Полимер-теста при артериальных тромбозах.

Ключевые слова: гемостаз, агрегация, тромбоциты, Тех-Полимер-тест, ишемический инсульт, атеросклероз, стеноз церебральных артерий.

Experience of tech-polymer-test and light-transmission aggregometry application in acute ischemic stroke

J.I.Stepanova, I.A. Gontchar

It has been examined 125 patients (average age 73, 9 ± 8 , 3 yrs.) with aim to study platelet aggregation in connection with fibrin formation in the dynamics of acute ischemic stroke (IS) at different levels of atherosclerotic stenosis of cerebral arteries: the 1st group «Stenosis 30-49%»; the 2nd one «Stenosis 50-69%»; the 3^d «Stenosis $\geq 70\%$ »; the 4th — «Substenosis». Control group was consisted of 18 healthy persons with average age $60,2 \pm 6,8$ yrs. Platelet functional activity was determined by light-transmission aggregometry and aggregation inductors: ADP with concentration of 0,5 and 1,5 $\mu\text{mol/l}$, collagen — 2,0 mg/ml («Technology-Standard», Russia). Tech-Polymer-test (TPT) was performed for evaluation of fibrin-monomers polymerization at the terminal stage of blood coagulation. Comparative analysis of platelet aggregometry parameters and TPT results at patients of different groups did not obtain significant differences, what shows about priority of hemorheological factor in pathogenesis of atherothrombotic IS. Correlation analysis of degree, velocity of platelet aggregation and TPT levels at patients with cerebral infarct determined the presence of marked interrelations between fibrin formation and platelet activity. It gives evidence about close functional interaction of primary and secondary hemostasis and enriches possibilities of Tech-Polymer-test application at arterial thrombosis.

Key words: hemostasis, aggregation, platelets, brain infarct, Tech-Polymer-test, atherosclerosis, cerebral arteries stenosis.

Актуальность проблемы нарушений функционирования системы гемостаза определяется важной ролью процессов тромбообразования в развитии цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии [14]. Оценка состояния системы гемостаза проводится с помощью диагностических тестов, выполняющихся в лабораторно-клинических условиях [15,16].

Однако рутинные клоттинговые тесты, основанные на регистрации времени образования сгустка в «модельных» условиях по внешнему или внутреннему пути коагуляции во всём объёме образца плазмы, не обладают высокой чувствительностью и не всегда позволяют выявить

нарушения свертывания крови, поскольку в человеческом организме фибриновый сгусток пространственно образуется не во всем объеме крови, а строго локально — только в зоне повреждения стенки кровеносного сосуда [17]. При этом в соответствии с современной теорией свертывания крови пространственное разделение трех фаз коагуляционного гемостаза (инициации, усиления, распространения) и протекание их на различных клеточных структурах, в том числе на тромбоцитах, играет важную роль в процессе роста тромба и его локализации [11].

Длительное время тромбоциты рассматривали преимущественно как начальное звено свертывающей системы крови и как мишень для воздействий с целью предупреждения тромбообразования. В течение последнего десятилетия установлена ключевая роль тромбоцитов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [18, 19]. Однако в настоящее время уже не вызывает сомнений значительно более широкий диапазон функциональных свойств тромбоцитов, чем предполагалось ранее. Так, помимо формирования эффективного гемостатического сгустка, кровяные пластинки участвуют в воспалительных реакциях, как системных, так и протекающих непосредственно в сосудистой стенке, а также в процессах реэндотелизации интимы сосуда при его повреждении [18, 20].

Наиболее значимым гемостатическим фактором риска атеротромбоза и, в первую очередь, ишемического инсульта атеротромботического генеза является повышение тромбогенного потенциала крови [6, 21]. На сегодняшний день известно о проведении нескольких исследований, посвященных комплексному изучению состояния как сосудисто-тромбоцитарного, так и коагуляционного гемостаза при острых нарушениях мозгового кровообращения [2, 7, 22].

В связи с этим представляется актуальным изучение состояния сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза при ОНМК атеротромботического генеза, а также определение взаимосвязей между этими процессами. В Республике Беларусь авторами настоящей публикации впервые проведено исследование функциональной активности тромбоцитов с помощью оптической агрегатометрии, а также получен опыт применения ТПТ для оценки конечного этапа свертывания крови у пациентов в остром периоде ИИ.

Целью работы явилось изучение агрегационной способности тромбоцитов во взаимосвязи с процессами фибринообразования на основании результатов Тех-Полимер-теста в динамике острого периода инфаркта мозга при различной степени атеросклеротического стенозирования церебральных артерий.

Исследование проведено на базе 1-ого неврологического (инсультного) отделения Больницы скорой медицинской помощи г. Минска. Обследовано 125 пациентов с острым ИИ в возрасте от 45 до 89 лет (средний возраст — $71,7 \pm 9,8$ г.). Количество мужчин составило 58 человек (46,4%), женщин — 67 (53,6%). Контрольную группу составили 18 здоровых добровольцев в возрасте от 45 до 72 лет, среди них было 8 мужчин и 10 женщин (средний возраст — $60,2 \pm 6,8$ г.).

Локализация очага инфаркта головного мозга была определена на основании клинических и нейровизуализационных данных (КТ и/или МРТ). Патогенетический вариант инсульта определяли с использованием критериев TOAST [23] на основании клинических, доплерографических, нейровизуализационных данных. Тяжесть ИИ оценивали по специализированной инсультной шкале NIHSS и модифицированной шкале Рэнкина.

Критерием включения больного в исследование в течение первых суток пребывания в стационаре было наличие острого ИИ длительностью менее 48 ч. На участие в исследовании от всех пациентов или их представителей было получено информированное согласие.

По данным дуплексометрии брахиоцефальных артерий и транскраниальной доплерографии все пациенты с инсультом разделены на 4 основные группы: 1) группа «Стеноз 30-49%» — 38 чел. с атеротромботическим стенозированием до 50% просвета крупной церебральной артерии; 2) группа «Стеноз 50-69%» — 9 чел. с умеренным стенозированием магистральных артерий головы; 3) группа «Стеноз $\geq 70\%$ » — 31 чел. с выраженным атеросклеротическим стенозированием артерий; 4) группа «Субстеноз» — 47 пациентов с начальным атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий, не превышающим 30% просвета экстракраниальной артерии.

Наблюдение за больными осуществляли в течение всего периода лечения в инсультном отделении. Фиксировали данные об основных клинических и лабораторных показателях, функциональном состоянии, динамике неврологических симптомов, сопутствующих заболева-

ниях. Антиагрегантную терапию проводили препаратами ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-125 мг в сутки у 102 (81,4%) из 125 пациентов, антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином — у 56 (44,8%) чел. Антикоагулянтная терапия гепарином была продолжена путем назначения варфарина (варфарекса) у 8 (6,4) из 125 больных с высоким риском повторной церебральной эмболии из кардиального источника. Пациентам назначали гипотензивную терапию с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, лизиноприл, моноприл, каптоприл в невысоких дозировках) — 125 (100,0%) чел, мочегонных препаратов (гидрохлортиазид, индапамид) — 112 (89,6%), бета-блокаторов — 69 (55,2%), антагонистов кальция — 37 (29,6%) чел. В качестве нейропротекторной и антигипоксантажной терапии использовали эмоксипин, мексидол, глицин, церебро, актовегин, магнезии сульфат.

При поступлении в клинику пациентов с ИИ медиана тяжести неврологических нарушений по шкале NIHSS соответствовала 6 баллам, при выписке — 4. Оценка степени функциональных нарушений по модифицированной шкале Рэнкина на момент 1-х и 10-х суток составила соответственно 4 и 3 балла (медиана).

Исследование агрегации тромбоцитов пациентов проводили в 1-е сутки (интервал времени от развития инсульта до взятия венозной крови составил 3-48 ч (медиана 23 ч)) до назначения терапии и на 10-е сутки стационарного лечения. Взятие венозной крови при пункции кубитальной вены осуществляли с помощью вакутайнеров, содержащих 3,8%-й раствор цитрата натрия в качестве антикоагулянта в соотношении 1:9. Состояние функциональной активности тромбоцитов оценивали с помощью агрегатометрии путем фотометрической детекции тромбоцитарных агрегатов на агрегометре AP 2110 производства «СОЛАР» (РБ). Применяли следующие индукторы тромбоцитарной агрегации: АДФ в концентрации 0,5 и 1,5 мкмоль/л, коллаген в конечной концентрации 2,0 мг/л (все индукторы производства «Технология-Стандарт» (Россия)). Графические результаты исследования агрегационной способности тромбоцитов анализировали по отношению к контрольным данным. Методика проведения теста ТПТ описана выше (подглава 9.1).

При проведении статистической обработки данных непрерывные переменные, имеющие нормальное распределение, выражали как

среднее значение \pm стандартное отклонение (Mean \pm SD) и сравнивали с помощью критерия Стьюдента. Сопоставление данных повторных измерений проводили с использованием критерия Вилкоксона для повторных измерений. Оценку корреляционных связей проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r), силу корреляционной связи оценивали следующим образом: сильная — $r \pm 0,7$ до 1,0; средняя — $r \pm 0,3$ до 0,69; слабую степень корреляции не учитывали.

Показатели скорости и степени агрегации тромбоцитов пациентов с ИИ в 1-е и 10-е сутки лечения, определенные методом оптической агрегатометрии тромбоцитов, который в настоящее время является «золотым стандартом» исследования первичного гемостаза, представлены в таблице 9.3 [24].

Таблица 9.3 — Показатели оптической агрегатометрии тромбоцитов пациентов с ИИ в 1-е сутки госпитализации и группы контроля

Параметры	ИИ	Контроль	<i>p</i>
Индуктор АДФ в концентрации 0,5 мкмоль/л			
Группа «Субстеноз» (n=47)			
Скорость агрегации, % в мин	37,0 \pm 10,3	27,7 \pm 3,2	0,0004
Степень агрегации, %	63,1 \pm 15,6	51,1 \pm 3,5	< 0,0001
Группа «Стеноз 30-49%» (n=38)			
Скорость агрегации, % в мин	37,1 \pm 9,9	27,7 \pm 3,2	< 0,0001
Степень агрегации, %	64,1 \pm 14,2	51,1 \pm 3,5	< 0,0001
Группа «Стеноз 50-69%» (n=9)			
Скорость агрегации, % в мин	38,81 \pm 9,9	27,71 \pm 3,2	0,006
Степень агрегации, %	72,5 \pm 11,9	50,1 \pm 9,5	< 0,0001
Группа «Стеноз \geq 70%» (n=31)			
Скорость агрегации, % в мин	37,4 \pm 8,9	27,7 \pm 3,2	< 0,0001
Степень агрегации, %	66,4 \pm 9,9	51,1 \pm 3,5	< 0,0001
Все пациенты с ИИ (n=125)			

Скорость агрегации, % в мин	37,5±9,8	27,7 ± 3,2	< 0,0001
Степень агрегации, %	66,3±14,3	51,1 ± 3,5	< 0,0001
Индуктор АДФ в концентрации 1,5 мкмоль/л			
Группа «Субстеноз» (n=47)			
Скорость агрегации, % в мин	42,1 ± 11,5	31,2 ± 3,5	< 0,0001
Степень агрегации, %	72,8 ± 13,8	58,2 ± 2,9	< 0,0001
Группа «Стеноз 30-49%» (n=38)			
Скорость агрегации, % в мин	41,3 ± 12,4	31,2 ± 3,5	< 0,0001
Степень агрегации, %	72,6 ± 15,9	58,2 ± 2,9	< 0,0001
Группа «Стеноз 50-69%» (n=9)			
Скорость агрегации, % в мин	39,4 ± 12,5	31,2 ± 3,5	0,014
Степень агрегации, %	79,9 ± 17,9	58,2 ± 2,9	< 0,0001
Группа «Стеноз ≥70%» (n=31)			
Скорость агрегации, % в мин	39,7 ± 11,7	31,2 ± 3,5	< 0,0001
Степень агрегации, %	69,6 ± 10,3	58,2 ± 2,9	< 0,0001
Все пациенты с ИИ (n=125)			
Скорость агрегации, % в мин	40,8±11,5	31,2 ± 3,5	< 0,0001
Степень агрегации, %	73,3±13,9	58,2 ± 2,9	< 0,0001

Примечание. Данные представлены в виде Mean±SD. НЗ — различия статистически незначимы.

При поступлении в стационар у больных с различной степенью стенозирования МАГ проведение АДФ-индуцированной агрегатометрии кровяных пластинок в двух разведениях (0,5 и 1,5 мкмоль/л) выявило достоверное повышение всех параметров агрегации по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,05$). Данные изменения отражают выраженную тромбогенную реакцию, которая имеет первичный

характер в развитии «сосудистой катастрофы» вне зависимости от активности атеросклеротического процесса.

Применение в качестве индуктора агрегации коллагена ведет к выбросу из тромбоцитов адениновых нуклеотидов, что использовано в нашем исследовании для оценки секреторной функции тромбоцитов. Результаты характеризуют усиление реакции высвобождения в первые 48 ч острого инфаркта мозга, о чем свидетельствует увеличение степени коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у всех пациентов с ИИ до уровня $75,1 \pm 15,2\%$ по сравнению с контрольным — $57,2 \pm 3,3\%$ ($p = 0,007$).

Все параметры оптической агрегатометрии тромбоцитов на 10-е сутки лечения значимо не отличались от аналогичных показателей, измеренных в 1-е сутки госпитализации. После курса фармакотерапии наблюдалась незначительная тенденция к снижению степени агрегации по сравнению с начальными значениями при использовании АДФ в двух концентрациях и коллагена, в то время как скорость агрегации имела тенденцию к повышению.

Для оценки конечного этапа свертывания крови на уровне фибринообразования использован тест ТПТ, результаты которого представлены в таблице 9.4. В острейшем периоде ИИ (1-е сутки наблюдения) во всех группах исследования наблюдалось ускорение полимеризации фибрин-мономеров, что характеризовалось значимым снижением показателя R по сравнению с контрольными величинами. Так, уровень ТПТ в 1-е сутки ИИ у 97,4-100% пациентов находился ниже нормальных значений данного параметра, что соответствует гиперкоагуляции на конечном этапе свертывания крови и предрасположенности к развитию внутрисосудистого тромбообразования (табл. 9.4).

Таблица 9.4 — Уровень Тех-Полимер-теста у пациентов с ИИ в 1-е и 10-е сутки лечения

Группы	1-е сутки	p_1	10-е сутки	p_2	p_3
«Субстеноз» (n=47)	$0,60 \pm 0,10$	$< 0,001$	$0,63 \pm 0,10$	$< 0,001$	НЗ
«Стеноз 30-49%» (n=38)	$0,60 \pm 0,11$	$< 0,001$	$0,58 \pm 0,10$	$< 0,001$	НЗ
«Стеноз 50-	$0,56 \pm 0,13$	$< 0,001$	$0,61 \pm 0,10$	$< 0,001$	НЗ

69%» (n=9)					
«Стеноз ≥70%» (n=31)	0,62 ± 0,09	< 0,001	0,64 ± 0,10	< 0,001	НЗ
Все пациенты с ИИ (n= 125)	0,60 ± 0,10	< 0,001	0,63 ± 0,09	< 0,001	НЗ
Контроль (n= 18)	0,96 ± 0,12	—	0,96 ± 0,12	—	—

Примечание. Данные представлены в виде: Mean ± SD; p_1 , p_2 — статистическая значимость различий относительно контрольной группы; p_3 — статистическая значимость различий относительно исходных данных в 1-е сутки; НЗ — различия статистически незначимы.

На 10-е сутки госпитализации у пациентов всех основных групп, несмотря на проводимую терапию, выявлено сохранение гиперкоагуляционной реакции крови, которая проявилась отсутствием позитивной динамики по сравнению с исходными данными, а также снижением уровня ТПТ по сравнению с контролем (табл. 2). Так, среднее значение ТПТ для всех пациентов ИИ до лечения равнялось $0,60 \pm 0,10$ ед., на 10-е сутки этот показатель составил $0,63 \pm 0,09$ ед. при уровне здоровых лиц — $0,96 \pm 0,12$ ед. ($p < 0,001$), что было ниже нормы на 37,5%. Необходимо отметить, что у 100% обследованных пациентов с ИИ на фоне проводимого лечения уровень ТПТ соответствовал зоне гиперкоагуляции на конечном этапе свертывания крови.

Таблица 9.5 — Уровень Тех-Полимер-теста у пациентов в 1-е сутки ИИ

Значение Тех-Полимер-теста	Количество пациентов	
	абс.	%
Группа «Субстеноз» (n=47)		
Менее 0,81	47	97,6
В диапазоне 0,81-1,19	1	2,4
Более 1,19	0	0
Группа «Стеноз < 50%» (n=38)		
Менее 0,81	37	97,4
В диапазоне 0,81-1,19	1	2,6

Более 1,19	0	0
Группа «Стеноз 50-69%» (n=9)		
Менее 0,81	9	100
В диапазоне 0,81-1,19	0	0
Более 1,19	0	0
Группа «Стеноз $\geq 70\%$ » (n=31)		
Менее 0,81	31	100
В диапазоне 0,81-1,19	0	0
Более 1,19	0	0

Таблица 9.6 — Корреляционные взаимосвязи между уровнем Тех-Полимер-теста и показателями агрегатометрии тромбоцитов у пациентов ИИ в 1-е и 10-е сутки лечения

Сравниваемые показатели	Коэффициент Спирмена			
	1-е сутки лечения	<i>p</i>	10-е сутки лечения	<i>p</i>
ТПТ/Скорость агрегации (АДФ в концентрации 0,5 мкмоль/л)	-0,44	< 0,01	-0,40	< 0,05
ТПТ/Степень агрегации (АДФ в концентрации 0,5 мкмоль/л)	-0,46	< 0,01	-0,46	< 0,01
ТПТ/Скорость агрегации (АДФ в концентрации 1,5 мкмоль/л)	-0,45	< 0,01	-0,34	< 0,05
ТПТ/Степень агрегации (АДФ в концентрации 1,5 мкмоль/л)	-0,58	< 0,001	-0,43	< 0,01
ТПТ/Скорость агрегации (коллаген в концентрации 2,0 мг/л)	-0,40	< 0,01	-0,32	< 0,05
ТПТ/Степень агрегации	-0,52	< 0,001	-0,45	< 0,01

(коллаген в концентрации 2,0 мг/л)

При проведении корреляционного анализа нами обнаружены строгие обратные статистически значимые корреляционные связи между уровнем ТПТ у всех пациентов с инфарктом мозга и параметрами агрегационной активности тромбоцитов как в 1-е, так и на 10-е сутки госпитализации (табл. 9.6). Выявленные корреляционные зависимости заключаются в том, что при остром инфаркте мозга усиление агрегации тромбоцитов сопровождается ускорением образования фибринового сгустка и снижением уровня ТПТ на 37,5% по сравнению с нормой, что свидетельствует о тесных физиологических взаимосвязях процессов первичного и вторичного гемостаза (рис. 9.1, 9.2).

Прогрессирование атеросклеротического процесса вызывает нарушение структурной целостности внутреннего слоя стенок МАГ, нарушение реологических свойств крови, дисфункцию эндотелия сосудов и активацию системы гемостаза [21]. Показано, что нарушения первичного гемостаза достигают наибольшей степени выраженности при атеротромботическом варианте ИИ, в отличие от кардиоэмболического и лакунарного подтипов ОНМК [7]. В то же время единичные исследователи рассматривают состояние гемостаза не в зависимости от патогенетического варианта инфаркта мозга, а от степени атеротромботического стенозирования церебральных артерий. В 2001 г. российскими исследователями были опубликованы данные по состоянию гемостаза у пациентов с ИИ, обследованных во временном интервале: 1-7 сутки заболевания [25]. Все пациенты были распределены на две группы: у 63 больных (1-я группа) структурные изменения магистральных артерий головы отсутствовали либо имелись незначительные гемодинамические изменения в одной из крупных артерий мозга; во 2-ю группу (54 чел.) вошли больные с инсультом, вызванным тяжелой сочетанной патологией МАГ — множественными грубыми стенозами или окклюзиями. Установлено, что в остром периоде ИИ значимые сдвиги гемореологических характеристик у пациентов с минимальным поражением МАГ были более выражены, чем у больных с грубыми стенозами церебральных артерий.

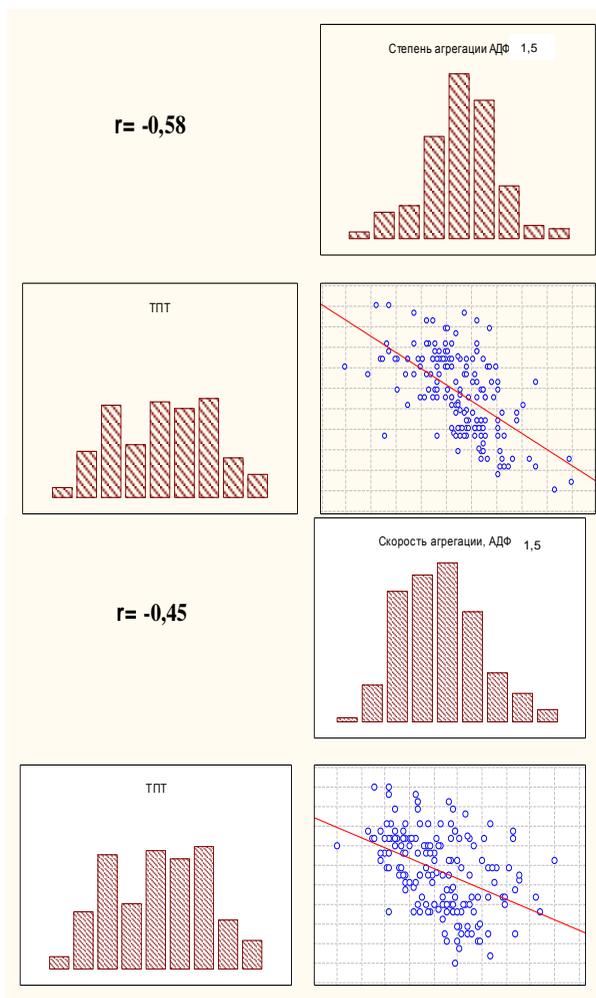


Рисунок 9.1. Корреляционные взаимосвязи между уровнем Тех-Полимер-теста и степенью, скоростью агрегации тромбоцитов (индуктор АДФ в концентрации 1,5 мкмоль/л) пациентов с ишемическим инсультом в 1-е сутки госпитализации до лечения

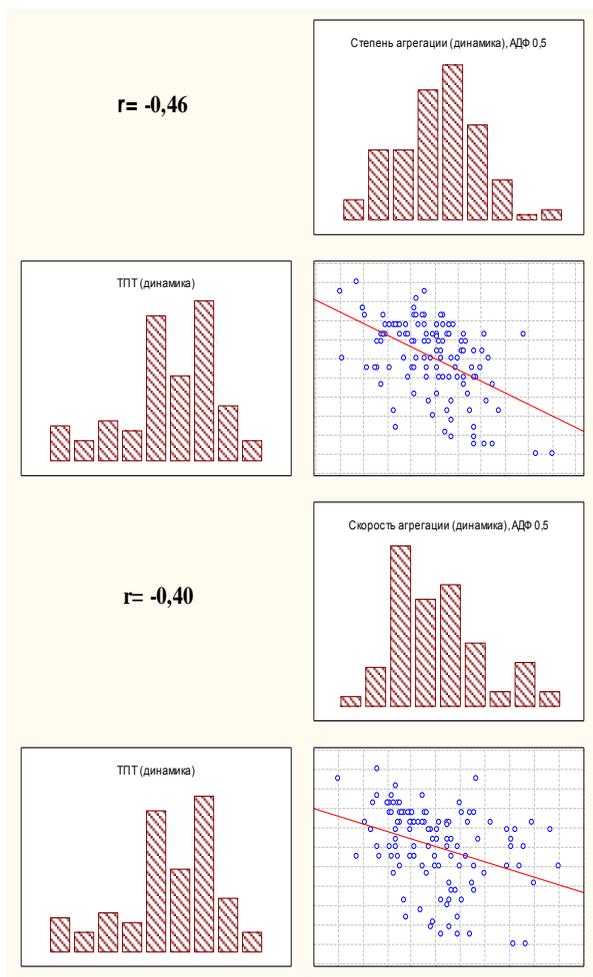


Рисунок 9.2. Корреляционные взаимосвязи между уровнем Тех-Полимер-теста и степенью, скоростью агрегации тромбоцитов (индуктор АДФ в концентрации 0,5 мкмоль/л) пациентов с ишемическим инсультом на 10-е сутки стационарного лечения

В нашем исследовании анализ агрегационной способности тромбоцитов и результатов ТПТ выявил наличие выраженной активации системы гемостаза в первые 48 часов ИИ вне зависимости от степени атеросклеротического поражения церебральных сосудов и выраженно-

сти стеноза их просвета. Несмотря на наличие у части пациентов лишь начального атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (группа «Субстеноз», n=47) или незначительного, по существующим понятиям, стеноза экстракраниальных артерий (группа «Стеноз 30-49%», n=38), каждый из обследованных перенес острый инфаркт мозга с развитием стойкого неврологического дефицита, в возникновении и развитии которого, несомненно, ключевую роль играл гемостатический дисбаланс, сопряженный с повышением тромбогенного потенциала крови. Это проявилось значительным усилением агрегации тромбоцитов, которое сохранялось на протяжении 10 суток проведения антитромботической терапии.

Необходимо отметить, что по современным представлениям активированные тромбоциты также принимают участие в образовании фибрина, ускоряя работу коагуляционного "каскада" вторичного гемостаза [17]. Нити фибрина стабилизируют тромбоцитарный агрегат, что приводит к формированию полноценного окклюзирующего фибринового тромба и в результате этого, в зависимости от локализации тромбированного сосуда, к развитию инфаркта миокарда, ишемического инсульта или другой тяжелой сосудистой патологии. Известно, что артериальный тромб состоит в основном из тромбоцитов с небольшим количеством фибриногена. Значительная часть прокоагулянтов удаляется из тромботического очага быстрым током крови еще до того, как произошла полная активация коагуляционного гемостаза, возникающая из-за дисбаланса как в первичном, так и во вторичном звеньях гемостаза, по сути являющихся взаимосвязанными и взаимодополняющими друг друга гранями единой системы свертывания крови в организме человека.

Российские ученые А.М. Шибeko (2009), С.С. Карамзин (2010) выдвинули гипотезу о существовании фазы активации и фазы пространственного роста фибринового сгустка [26, 27]. Она была математически обоснована и подтверждена экспериментально путем построения модели полимеризации фибрина, в которой учтена как двухступенчатая активация фибриногена, так и образование комплексов фибрина с фибриногеном и частично активированным фибрином, причем все эти процессы локализованы на мембране активированных тромбоцитов и связаны с ними не только пространственно, но и функционально. Это объясняет существование достоверных отрицательных взаимосвязей

показателей оптической агрегатометрии и ТПТ, обнаруженных нами при обследовании 125 пациентов с острым инфарктом мозга, и свидетельствующих о тесном функциональном взаимодействии первичного и вторичного гемостаза, что расширяет возможности лабораторно-диагностического применения ТПТ при артериальных тромбозах.

Результаты корреляционного анализа, выявившего у всех обследованных до и после лечения строгие обратные статистически значимые связи между уровнем фибринообразования и показателями агрегации тромбоцитов, демонстрируют возможность применения Тех-Полимер-теста в качестве лабораторного показателя, косвенно отражающего гиперагрегационную реакцию тромбоцитов в остром периоде ишемического инсульта. Кроме того, у пациентов с ишемическими ОНМК использование ТПТ позволяет мониторировать состояние гиперкоагуляции и динамику процессов внутриартериального тромбообразования, оценивая эффективность проводимой антитромботической терапии.

В заключение необходимо отметить, что создатели тест-системы «Тех-полимер-тест» апробировали её при верифицированных венозных тромбозах и другой патологии, связанной с активацией свертывания крови [13], а данные о применении ТПТ при ишемическом инсульте на фоне атеростенотического поражения церебральных артерий получены нами впервые.

Выводы:

1. Методом оптической агрегатометрии с использованием таких индукторов агрегации тромбоцитов, как АДФ в концентрации 0,5 мкмоль/л, АДФ в концентрации 1,5 мкмоль/л и коллаген, установлено, что в острейшем периоде ИИ при стенозах церебральных артерий различных градаций развиваются выраженные нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, которые сохраняются и на 10-е сутки развития инфаркта мозга, что характеризуется отсутствием статистически значимого снижения гиперагрегабельности кровяных пластинок на фоне проведения антитромботической терапии. Это свидетельствует о целесообразности проведения мониторинга индивидуальной чувствительности пациентов с инсультом к антитромботической терапии.

2. Сравнительный анализ параметров агрегатометрии тромбоцитов и результатов Тех-Полимер-теста у больных с субстенотическим и различной степенью стенотического поражения церебральных артерий (стеноз до 50% просвета крупной церебральной артерии; стеноз 50-69%; стеноз $\geq 70\%$) не выявил значимых различий, что свидетельствует о приоритете гемореологического фактора в патогенезе атеротромботического подтипа ишемического инсульта.

3. Корреляционный анализ степени, скорости тромбоцитарной агрегации и уровня Тех-Полимер-теста установил наличие статистически значимых взаимосвязей между скоростью фибринообразования на конечном этапе коагуляции и активностью тромбоцитов пациентов с ишемическим инсультом, что свидетельствует о тесном функциональном взаимодействии первичного и вторичного гемостаза и расширяет возможности лабораторно-диагностического применения Тех-Полимер-теста при артериальных тромбозах.

4. Данные результаты подчеркивают важность дальнейших исследований для повышения эффективности диагностики и лечения нарушений состояния системы гемостаза у больных в острейшем периоде инфаркта мозга при различной степени атеросклеротического повреждения церебральных артерий.

Литература

1. Суслина, З.А. Очерки ангионеврологии / З.А. Суслина // М.: Из-во «Атмосфера», 2005. — 368 с.
2. Суслина, З.А. Концепция дизрегуляции гемостаза как универсального фактора патогенеза ишемического инсульта / З.А. Суслина, М.И. Танашян, В.Г. Ионова // Материалы IX Всероссийского съезда неврологов. — Ярославль, 2006. — С. 489.
3. Sequential alterations in haemorrhology, endothelial dysfunction, platelet activation and thrombogenesis in relation to prognosis following acute stroke: The West Birmingham Stroke Project / G.Y. Lip [et al.] // Blood Coagul. Fibrinolys. — 2002. — Vol. 13, № 4. — P. 339-347.
4. Тех-Полимер-тест // Инструкция по применению набора реагентов для определения нарушений конечного этапа свертывания крови [Электронный ресурс]. — 2011. — Режим доступа: [www: http://www.tehnologia-standart.ru](http://www.tehnologia-standart.ru). — Дата доступа: 17.07.2011 г.
5. Fisher, M. Emerging Therapies for Acute Ischemic Stroke: New Therapies on Trial / M. Fisher, T.G. Brott // Stroke. — 2003. — Vol. 34. — P. 359-361.

6. Суслина, З.А. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия / З.А. Суслина, М.И. Танащян, В.Г. Ионова // М.: Медицинская книга, 2005. — 248 с.
7. Е. Г. Смертина, Система гемостаза в остром и восстановительном периодах ишемических инсультов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Смертина Е. Г. — Москва, 2009. — 29 с.
8. Домашенко, М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Домашенко. — М., 2006. — 31 с.
9. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes / P. Cherian [et al.] // Stroke. — 2003. — Vol. 34, № 9. — P. 2132-2137.
10. Момот, А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П. Момот. — СПб.: ФормаТ, 2006. — 208 с.
11. Hoffman, M. A cell-based model of hemostasis / M. Hoffman, D.M. Monroe // Thromb. Haemost. — 2001. — Vol. 85. — P. 958-965.
12. Оценка времени полимеризации фибрин-мономеров // Методический материал по использованию Тех-Полимер-теста [Электронный ресурс]. — 2012. — Режим доступа: [www: http://www.tehnologia-standart.ru](http://www.tehnologia-standart.ru) . — Дата доступа: 23.12.2012 г.
13. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: монография / А.П.Момот [и др.]. — под ред. профессора А.П. Момота. — Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2011. — 138 с.
14. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А.П. Момот // М.: Ньюдиамед, 2008. — 292 с.
15. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свиринов // М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005. — 227 с.
16. Baglin, T. The measurement and application of thrombin generation / T. Baglin // Br. J. Haematol. — 2005. — Vol.130, №5. — P. 653-661.
17. Monroe, D.M. What Does It Take to Make the Perfect Clot / D.M. Monroe, M. Hoffman // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2006. — Vol.26. — P.41-48.
18. Rijken, D.C. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system / D.C. Rijken, H.R. Lijnen // J. Thromb. Haemost. — 2009. — Vol. 7. — P. 4-13.
19. Heemskerk, J.W.M. Platelet activation and blood coagulation / J.W.M. Heemskerk, E.M. Bevers, T. Lindhout // J. Thromb. Haemost. — 2002. — Vol. 88. — P. 186-193.
20. Thrombotic Disorders: Diagnosis and Treatment / A.I.Schafer [et al.] // Hematology. — 2003. — Vol. 1. — P. 520-539.
21. Суслина, З.А. Анти тромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения с позиций доказательной медицины, 2-е изд. / З.А. Суслина, М.М. Танащян, М.А. Домашенко // М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — 224 с.

22. Шабалина, А.А. Гемостаз и биохимические маркеры повреждения ткани мозга при атеротромботическом и лакунарном подтипах ишемического инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Шабалина. — М., 2008. — 31 с.
23. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes, a population-based study / P.L. Kolominsky-Rabas [et al.] // *Stroke*. — 2001. — Vol. 32. — P. 2735-2740.
24. Harrison, P. Assessment of platelet function / P. Harrison // *Hämostasologie*. — 2009. — Vol.1. — P. 25–31.
25. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом при различной степени поражения магистральных артерий головы / М.М. Танашян [и др.] // *Неврологический журнал*. — 2001. — №6. — С. 17-21.
26. Шибeko, А.М. Моделирование формирования фибринового сгустка и исследование влияния потока крови на этот процесс: автореф. дис. ... канд. биол. наук / А.М. Шибeko. — Москва, 2009. — 24 с.
27. Карамзин, С.С. Исследование биофизических аспектов пространственной динамики роста фибринового сгустка in-vitro: автореф. дис. ... канд. биол. наук / С.С. Карамзин. — Москва, 2010. — 26 с.

ГЛАВА 10.

ФАКТОР ВИЛЛЕБРАНДА ПРИ ИНФАРКТЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

10.1. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции при цереброваскулярной патологии

Ю.И. Степанова, И.А. Гончар

В подглаве анализируется информация о физиологической роли фактора Виллебранда (ФВ) в функционировании системы гемостаза, а также о его участии в патологических процессах, приводящих к развитию эндотелиальной дисфункции при цереброваскулярной патологии. Представлены сведения о механизмах повреждения сосудистого эндотелия и последующего развития атеротромбоза, реализующихся посредством ФВ, что позволяет рассматривать его в качестве маркера эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: фактор Виллебранда, цереброваскулярная патология, дисфункция эндотелия, инфаркт мозга, ишемический инсульт.

Von Willebrand factor as a marker of endothelial dysfunction at cerebrovascular pathology

J.I. Stepanova, I.A. Gontschar

In this subchapter it has been analyzed information about the physiological role of von Willebrand factor (vWF) in functioning of hemostasis system, as well as his involvement in the pathological processes that leading to the endothelial dysfunction development at cerebrovascular diseases. It was provided information on the mechanisms of vascular endothelium damage and subsequent development of atherothrombosis, realized through vWF what allows considering it as a marker of endothelial dysfunction.

Key words: von Willebrand factor, cerebrovascular pathology, endothelial dysfunction, cerebral infarction, ischemic stroke.

Сосудистый эндотелий заслуживает особого внимания вследствие его важной роли в патогенезе цереброваскулярной патологии, изучение которой привело к пониманию того, что эндотелий регулирует не

только периферический кровоток, но и другие важные функции организма. При нарушении структуры или функции эндотелия резко изменяется спектр выделяемых им биологически активных веществ — секретируются вазоконстрикторы, агреганты, коагулянты. При неблагоприятных условиях (гипоксия, атеросклероз и т.п.) эндотелий становится инициатором основных патологических процессов, лежащих в основе сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии [1, 2, 3].

Общепризнанным маркером, отражающим состояние эндотелиальных клеток интимы сосудистой стенки, является фактор фон Виллебранда (ФВ, von Willebrand factor, VWF), открытый финским врачом Эриком фон Виллебрандом, который в 1924 году описал наследственное заболевание крови, связанное с дефицитом ФВ [4]. Впервые уровень ФВ как маркера эндотелиальной дисфункции был использован В. Boneu et al. в 1975 году [5]. Гипотеза базировалась на том, что пациенты с периферическим атеросклерозом имели повышенный уровень ФВ и степень его увеличения коррелировала с распространенностью сосудистого поражения. Высокие уровни ФВ или его активности являются индикатором повреждения эндотелия, и ряд исследований показал, что повреждение эндотелия может иметь важное значение при гипертензионных сосудистых осложнениях [6,7] и сосудистой патологии ишемического генеза [8, 9].

ФВ синтезируется в эндотелиоцитах и мегакариоцитах в виде пропротеина, образованного из субъединиц D1 и D2 с молекулярной массой около 240 кДа и запасается в тельцах Вейбела-Пэйлейда (Weibel-Palade) эндотелиальных клеток и α -гранулах тромбоцитов, откуда при необходимости может быстро мобилизоваться. Из предшественника ФВ синтезируется пропептид ФВ (называемый ФВ антиген II), необходимый для внутриклеточной посттрансляционной мультимеризации гликопротеина и образования зрелого ФВ — полимера с высокой молекулярной массой более 20000кДа, состоящего из мультимеров, соединенных дисульфидными связями [10]. Обе формы (ФВ и ФВ антиген II) хранятся в секреторных гранулах, откуда выделяются после стимуляции эндотелиоцитов и/или тромбоцитов, причем функция пропептида ФВ неизвестна на сегодняшний день. Существуют ФВ с разной молекулярной массой: разделяют легкие, средние, тяжелые и сверхтяжелые полимеры. Мультимеры очень большой молекулярной массы имеют более высокую степень сродства к субэндотелиальному

коллагену и тромбоцитарным рецепторам ГПІb, вызывают образование циркулирующих агрегатов и, следовательно, имеют наибольший тромбогенный потенциал по сравнению с низкомолекулярными фракциями ФВ [11]. При исследовании ФВ, содержащегося в пулах хранения, было выявлено, что его молекулярная масса, а, следовательно, и тромбогенный потенциал существенно выше, чем у фактора, содержащегося в плазме, и наиболее высок в α -гранулах тромбоцитов, где депонируется так называемый сверхвысокомолекулярный ФВ.

Основа структуры фактора фон Виллебранда — димер, который состоит из двух субъединиц, соединенных COOH-группами, и служит блоком для строительства большого мультимера, представленного на рисунке 10.1 [12].

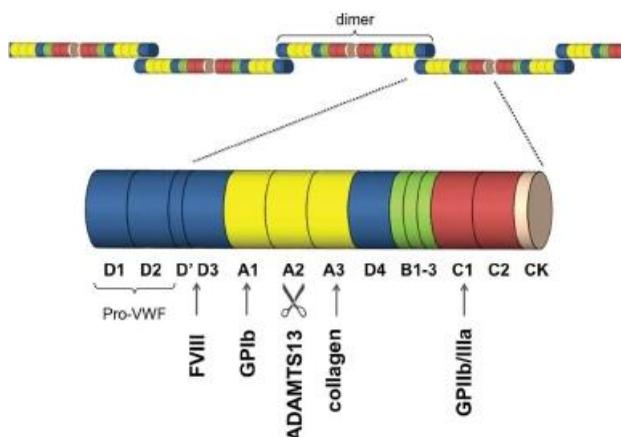


Рисунок 10.1 — Структура мультимерной молекулы фактора фон Виллебранда, где

D', D1, D2, D3, D4, A1, A2, A3, B1-3, C1, C2, CK — домены связывания; Pro-VWF — предшественник фактора фон Виллебранда; FVIII — плазменный фактор свертывания крови VIII; GPIb и GPIIb/IIIa — гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов; ADAMTS-13 — металлопротеиназа, расщепляющая домен A2; collagen — коллаген; dimer — структурная единица мультимера, состоящая из набора доменов связывания (S.F. De Meyer et al., 2009).

Каждая субъединица ФВ состоит из модулей-доменов (D', D1, D2, D3, D4, A1, A2, A3, B1-3, C1, C2, CK), поэтому ФВ называют модульным белком. Домены выполняют функцию связывания с коагуляцион-

ным фактором VIII, гликопротеиновыми трансмембранными рецепторами тромбоцитов – GPIb/IX/V и интегрином α IIb β 3 (GPIIb/IIIa), а также гепарином, коллагеном, сульфатированными гликоаминогликанами и протеогликанами межклеточного матрикса.

В домене A1 локализованы участки узнавания коллагена типа IV, гепарина и GPI комплексов GPIb/IX/V тромбоцитов [13]. Причем участки дисульфидной петли домена A1 между аминокислотами цистеином 509 и цистеином 695 играют ключевую роль в связывании ФВ с GPIb еще не активированных тромбоцитов. Участки связывания ФВ с GPIb формируются только после конформационных изменений в структуре A1 вследствие иммобилизации ФВ на коллагене субэндотелия. Важно помнить, что нативная молекула растворимого ФВ плазмы не способна связывать тромбоцитарный рецептор GPIb. Кроме того, в домене A1 по обе стороны от дисульфидной петли локализованы участки связывания ристоцетина — антибиотика, который используют для индукции агрегации тромбоцитов.

В домене A3 обнаружены центры связывания коллагенов I и III типа, а в домене A2 — участки связывания металлопротеиназы плазмы крови ADAMTS-13, принадлежащей к семейству протеолитических белков «ADAM» (A Disintegrin And Metalloproteinase) [14]. Биологическая роль протеиназ этого семейства — расщепление экстрацеллюлярного домена трансмембранных белков. ADAMTS-13 отщепляет фрагменты, как от трансмембранной, так и от плазменной формы мультимерной молекулы ФВ, причем отщепленные фрагменты обладают адгезивными свойствами (рис. 10.1). Протеиназа ADAMTS-13 необходима для высвобождения активного ФВ в кровь, а также для регулирования его активности [15]. Недостаток ADAMTS-13 приводит к развитию аутоиммунного наследственного заболевания — тромбоцитопенической пурпуры, при которой мультимеры ФВ остаются «заякоренными» на мембране эндотелиоцита, и концентрация ФВ в крови остается низкой [16]. В свою очередь тромбоциты адгезируются на таких мультимерных молекулах, в результате чего в неповрежденном сосуде образуется локальный тромб, что ведет к развитию ранних лакунарных инсультов у молодых людей [17].

Последовательность типа C1 отвечает за связывание с интегрином α IIb β 3 (GPIIb/IIIa) [18]. Большинство исследователей сходится во мнении, что основная часть находящегося в крови ФВ имеет эндотели-

альное происхождение. Тромбоцитарный ФВ после высвобождения из α -гранул в основном остается связанным с поверхностью тромбоцитов и не поступает в кровеносное русло, в то время как в наибольшем количестве и с максимальной скоростью ФВ секретируется эндотелиоцитами из телец Вейбела-Пэйлейда в кровоток, поддерживая его концентрацию в крови, и в субэндотелий, где он включается в состав экстрацеллюлярного матрикса.

Существует два пути секреции ФВ, позволяющие создавать высокий тромбогенный потенциал локально в местах повреждения эндотелия, сохраняя в то же время ангиогемическое равновесие в интактном сосудистом русле [19]. Секреция фактора осуществляется с высокой скоростью под влиянием факторов гемостаза (коллагена, тромбина, фибрина, тромбоцитарного фактора роста, простагландина H_2 , тромбоксана A_2 , плазмينا, АДФ) и воспаления (гистамина, серотонина, компонентов системы комплемента, лейкотриенов, активных форм кислорода, эндотоксинов, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли- α).

Кроме того, быстрое кратковременное повышение содержания ФВ вызывается введением адреналина, вазопрессина, а также физической нагрузкой, стрессом, гипогликемией и венозной окклюзией. Медленное и длительное увеличение экспрессии ФВ наблюдается при остром коронарном синдроме, циррозе печени, онкологических заболеваниях, беременности, диабете, гемолитической анемии, в послеоперационном периоде. Следует отметить, что кратковременное повышение активности ФВ после физической нагрузки, введения адреналина или вазопрессина, а также во время беременности может быть показателем стимуляции эндотелиальных клеток, а не повреждения эндотелия.

Согласно современным представлениям, существует две ключевые физиологические функции ФВ [20]. Прежде всего, наряду с тромбоцитами и активным плазменным фактором VII, ФВ является триггером, или пусковым механизмом свертывания крови, что заключается в обеспечении сосудисто-тромбоцитарного взаимодействия на этапах адгезии и агрегации тромбоцитов (рис. 10.2) [12].

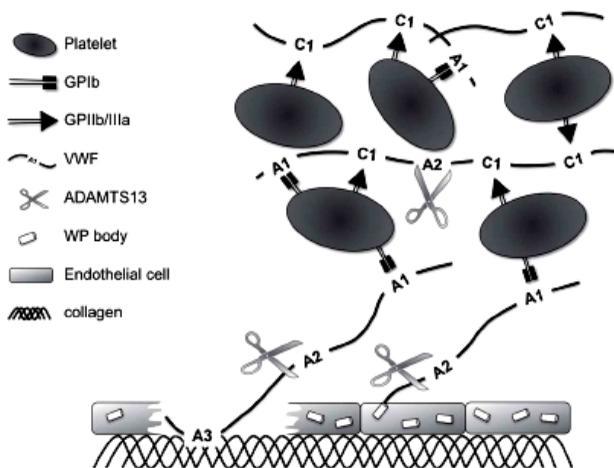


Рисунок 10.2 — Схема участия фактора фон Виллебранда (VWF) в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе, где A1, A2, A3 и C1 — домены связывания молекулы ФВ; platelet — тромбоциты; GPIb и GPIIb/IIIa — гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов; ADAMTS-13 — металлопротеиназа, расщепляющая молекулу ФВ по домену A2; WP body — тельца Вейбела-Пэйлейда; endothelial cells — эндотелиоциты; collagen — коллаген (S.F. De Meyer et al., 2009).

В этих реакциях ФВ выполняет роль посредника между субэндотелиальными структурами поврежденной сосудистой стенки и тромбоцитами, а также между отдельными тромбоцитами. ФВ взаимодействует в первую очередь с коллагеном и микрофибриллами субэндотелия через домены A1 и A3, в результате чего происходят конформационные изменения молекулярной структуры домена A1, необходимые для последующего присоединения фактора к тромбоцитарным рецепторам GPIIb. Показано, что наиболее эффективно с этими рецепторами взаимодействует иммобилизованный ФВ в составе внеклеточного матрикса в условиях значительной деэндотелизации сосуда [21]. Такой механизм, возможно, является одним из главных этапов процесса начального присоединения тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке и развития тромбоцитарных и атеросклеротических изменений в организме.

Таким образом, ФВ выполняет функцию “мостика” между коллагеном и тромбоцитами, что в дальнейшем приводит к активации комплексов GPIIb/IIIa, которые приобретают способность присоединять

как фибриноген, так и ФВ [22]. Следовательно, ФВ участвует также в тромбоцит-тромбоцитарном взаимодействии посредством связывания ГП IIb/IIIa, который является основным рецептором, распознающим наибольшее количество лигандов, а именно ФВ, фибриноген, фибронектин и витронектин, и участвующим в процессе необратимой агрегации тромбоцитов и формировании белого тромбоцитарного тромба.

Известно, что ФВ является ключевым агентом при формировании тромба на участке повреждения сосудов с высоким напряжением и скоростью сдвига, то есть при большой скорости кровотока [23]. ФВ обеспечивает прочную фиксацию тромбоцитов к сосудистой стенке в мелких артериях, артериолах и артериальных капиллярах. В тех участках сосудистого русла, где интенсивность кровотока невелика, роль ФВ уменьшается, а преобладающей становится прямая адгезия тромбоцитов к коллагеновым волокнам различного типа посредством ГП Ia/IIa и ГП IV. Экспериментальные данные демонстрируют решающее значение механизмов активации и адгезии тромбоцитов с участием рецептора ГП Ib и его лиганда ФВ, а также рецептора связывания коллагена ГП VI в патогенезе инфаркта мозга, в то время как агрегация тромбоцитов посредством ГП IIb/IIIa не имеет патогенетического значения [24].

Современными исследованиями установлено, что скорость сдвига существенно возрастает в стенозированных атеросклеротическими бляшками участках артерий, где повышенная активность ФВ служит важным фактором патогенеза острой тромботической окклюзии стенозированных артерий при церебро- и кардиоваскулярной патологии [9]. В атеросклеротически измененных артериях наибольшую роль в агрегационных процессах тромбоцитов играет связь ФВ именно с ГП IIb/IIIa тромбоцитов, поэтому увеличение содержания фактора в крови можно рассматривать как основной предиктор состояния гиперкоагуляции [21]. Разрыв атероматозной бляшки с нарушением целостности сосудистой стенки приводит к обнажению тромбогенных субстанций субэндотелиальных слоев, в том числе коллагена — мощного стимулятора адгезии и агрегации тромбоцитов, который содержится не только в субэндотелии, но и внутри бляшки. Повреждение атеросклеротической бляшки ведет к экспонированию субэндотелиального ФВ, что также стимулирует активацию тромбоцитов.

Вторая, не менее важная функция ФВ — это участие во вторичном коагуляционном гемостазе; она осуществляется путем связывания фактора свертывания VIII (Ф VIII), защиты его от преждевременной инактивации протеином С и Ха фактором и транспортировки Ф VIII к месту активного образования гемостатической пробки [25]. В зоне повреждения сосуда при ФВ-опосредованной адгезии тромбоцитов происходит контакт комплекса ФВ/ФVIII и тромбина, который активирует ФVIII, высвобождая его из комплекса. Установлено, что повышение содержания ФВ может способствовать развитию тромбозов как за счет активации первичного гемостаза, так и накопления неинaktivированного ФVIII [26].

В настоящее время повышенные уровни ФВ в плазме крови рассматриваются в качестве предикторов риска ишемического инсульта [27]. Установлена зависимость между уровнем ФВ в крови и клиническими проявлениями ИИ, что позволяет предположить значимость эндотелиальной дисфункции в патогенезе заболевания. Так, высокий уровень ФВ выявлен у пациентов, перенесших инфаркт головного мозга [24, 28]. Отмечена прогностическая ценность повышенного содержания ФВ в плазме крови относительно исхода кардиоэмболического ИГМ при неклапанной фибрилляции предсердий [29]. Ряд зарубежных авторов наглядно демонстрируют повышение уровня ФВ при острых цереброваскулярных событиях относительно патогенетических подтипов ИИ [30, 31].

В настоящее время существуют данные об уровне ФВ при ишемических нарушениях мозгового кровообращения, в которых экспрессия ФВ рассматривалась в связи с патогенетическим подтипом инфаркта головного мозга, величиной его очага, а также давностью процесса [32]. Единичные работы направлены на изучение концентрации ФВ при остром ишемическом инсульте в зависимости от степени атеросклеротического стенозирования сонных артерий [33]. Анализ научных достижений последних лет доказывает двуликий характер эффектов ФВ. С одной стороны, приобретенный или унаследованный дефицит ФВ связан со склонностью к геморрагиям, а с другой — ФВ играет ключевую роль в развитии тромбоза, кроме того, его гиперэкспрессия ассоциирована с повышенным риском атеросклеротического поражения сосудистой стенки [34].

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что уровень ФВ в крови является патофизиологическим экспериментально и клинически верифицированным маркером дисфункции эндотелия, позволяющим оценивать наличие и степень выраженности нарушения функционального состояния эндотелия при различных заболеваниях, в том числе при ишемической цереброваскулярной патологии.

10.2. Фактор Виллебранда и клинические характеристики пациентов с инфарктом мозга

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус

Цель исследования, представленного в подразделе — изучение содержания ФВ в крови пациентов с инфарктом головного мозга в острейшем периоде заболевания, а также взаимосвязи биомаркера с клиническими характеристиками пациентов. Обследованы 67 пациентов с ИГМ, средний возраст — $70,9 \pm 9,8$ г., с давностью инсульта до 48 ч. Содержание антигена ФВ в плазме крови определяли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом коагулометре ACL-10000. Высокий уровень ФВ в первые 48 часов ишемического инсульта взаимосвязан с выраженным неврологическим дефицитом на момент поступления ($p = 0,003$), а также на момент выписки из отделения ($p = 0,002$). Ряд клинических характеристик пациентов ассоциирован с повышенной концентрацией ФВ в дебюте ишемического ОНМК: повторный характер инсульта ($p = 0,036$), сопутствующая респираторная ($p < 0,001$) и урологическая патология ($p = 0,012$), застойная сердечная недостаточность ($p = 0,006$), тотальный инсульт в каротидном бассейне ($p = 0,004$), летальность в остром периоде ОНМК ($p = 0,002$). Заключение: гиперэкспрессия ФВ при ИГМ отражает дизрегуляцию системы гемостаза, активацию протромботических и проагрегантных процессов, усугубляющих нарушенную мозговую перфузию в остром периоде инфаркта мозга.

Ключевые слова: фактор Виллебранда, инфаркт головного мозга, ишемический инсульт, клинические характеристики.

Von Willebrand factor and the clinical characteristics of patients with cerebral infarction

I.A. Gontschar, J.I. Stepanova, I.S. Prudiyvus

The purpose of the study was to examine the content of von Willebrand factor (vWF) in the blood of patients with acute cerebral infarction (ACI) in the acute phase of the disease, as well as the relationship of the biomarker with clinical characteristics of the patients. The study included 67 patients with ACI, the average age — $70,9 \pm 9,8$, prescription of stroke up to 48 hours. VWF antigen content in blood plasma were determined by an automatic immunoturbidimetric coagulometer ACL-10000. High levels of VWF in the first 48 hours of ischemic stroke correlated with the degree of neurological impairment at admission ($p = 0,003$), as well as at the time of discharge from the department ($p = 0,002$). A number of clinical characteristics of patients is associated with an increased concentration of VWF in the debut of ischemic stroke: recurrent stroke ($p = 0,036$), concomitant respiratory ($p < 0,001$) and urologic pathology ($p = 0,012$), congestive heart failure ($p = 0,006$), total carotid stroke ($p = 0,004$), mortality in the acute phase ($p = 0,002$). Conclusion: VWF hyperexpression in patients with ACI reflects dysregulation of the hemostatic system activation, and pro-thrombotic and pro-agregant processes, contributing to impaired cerebral perfusion in acute cerebral infarction.

Key words: von Willebrand factor, cerebral infarction, ischemic stroke, clinical characteristics.

Фактор Виллебранда играет ключевую роль в процессах тромбообразования при церебральном атеросклерозе, способствуя адгезии и агрегации тромбоцитов к поверхности поврежденного эндотелия сосудов, а также выполняет роль переносчика фактора VIII [21, 34, 35, 36, 37]. Поэтому логично ожидать ассоциации повышенной концентрации ФВ в плазме крови с возрастанием риска развития болезней системы кровообращения [38]. Взаимосвязь ФВ с возникновением и прогрессированием ишемической болезни сердца продемонстрирована результатами проведенных научных исследованиях [39, 40, 41, 42]. В то же время работы, посвященные роли ФВ в развитии основных патогенетических вариантов инсульта, пока не многочисленны [21, 36, 43].

Цель исследования — изучение содержания ФВ в крови пациентов с ишемическим инсультом в острейшем периоде острого нарушения мозгового кровообращения, а также взаимосвязи биомаркера с клиническими характеристиками пациентов.

Целевая популяция сформирована из 67 проспективно включенных пациентов с острым инфарктом головного мозга, поступивших в 1-е неврологическое отделение Больницы скорой медицинской помощи г. Минска в 2011-2012 гг.; средний возраст $70,9 \pm 9,8$ г. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев; средний возраст $57,2 \pm 6,1$ г.

Выраженность неврологических симптомов инсульта определяли в момент госпитализации и при выписке с помощью шкалы инсульта Национальных институтов здравоохранения [44]. Функциональный исход ИГМ оценивали при выписке по модифицированной шкале Рэнкина [44]. Медиана длительности пребывания пациентов в стационаре составила 12 {10; 14} суток. Для выявления потенциальных механизмов развития ИГМ всем пациентам при поступлении в стационар проводили компьютерную томографию головного мозга, дополняя ее, при необходимости, магнитно-резонансной томографией. Состояние кровотока в экстра- и интракраниальных артериях оценивали с помощью ультразвуковой дуплекснографии и доплерографии. Пациентам назначали антитромботическую, гипотензивную, нейропротекторную и симптоматическую терапию. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. У всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Пробы периферической венозной крови получали в пробирки с 3,8%-ным раствором цитрата натрия утром с 8.00 до 8.30 ч. Образцы крови центрифугировали с помощью центрифуги ОПН-3 при 3000 оборотов в минуту 15 минут при комнатной температуре. Плазму отделяли, аликвотировали и хранили при температуре -20°C до проведения анализов. Активность антигена фактора Виллебранда, выраженную в процентах, определяли в цитратной плазме крови (соотношение 1:9) пациентов с ИГМ в 1-е сутки госпитализации; медиана времени от развития симптомов инсульта до взятия венозной крови составила 23 ч. Исследование проводили иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом коагулометре ACL-10000 с использованием набора реагентов фирмы «Instrumentation Laboratory» (США) в соответствии с инструкцией к прибору. Определение уровня антигена ФВ выполняли исследователи, не осведомленные о клинической картине и исходе инсульта.

В зависимости от соответствия данных нормальному закону распределения результаты представляли в виде: среднего значения \pm стандартное отклонение или медианы {нижний квартиль; верхний квартиль}. Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента, дисперсионного анализа, критерия Вилкоксона-Манна-Уитни, теста Крускала-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Инсульт в левом каротидном бассейне артерий диагностирован у 29 (43,3%) чел., в правом КБА — у 22 (32,8%), в вертебробазилярном бассейне — у 16 (23,9%) (табл. 10.1). Прогрессирующее клиническое течение инсульта наблюдалось в 20 (29,9%) случаях. В остром периоде ИГМ скончались 4 (6,0%) из 67 пациентов.

Таблица 10.1 — Уровень активности антигена фактора Виллебранда в 1-е сутки госпитализации пациентов с острым ИГМ (n=67)

Параметры	Градации	ФВ, %		
		N	Q2 {Q1; Q3}	<i>p</i>
Мужской пол	есть	36	209 {146; 290}	НЗ
	нет	41	244 {140; 311}	
Артериальная гипертензия 3 ст.	есть	16	237 {171; 353}	НЗ
	нет	51	239 {185; 313}	
Сахарный диабет	есть	20	261 {162; 315}	НЗ
	нет	47	229 {185; 322}	
Застойная сердечная недостаточность	есть	34	282 {211; 339}	0,006
	нет	33	218 {134; 259}	
Стенокардия	есть	9	229 {101; 281}	НЗ
	нет	58	241 {184; 322}	
Постинфарктный кардиосклероз	есть	7	276 {154; 345}	НЗ
	нет	60	234 {184; 315}	
Заболевания периферических артерий	есть	12	277 {151; 357}	НЗ
	нет	55	230 {184; 310}	
Прогрессирующее течение инсульта	есть	20	254 {192; 374}	НЗ
	нет	47	230 {180; 307}	

Летальность в остром периоде	есть	4	487 {373; 538}	0,002
	нет	63	229 {180; 307}	
Локализация ИГМ	левый КБА	29	247 {182; 316}	НЗ
	правый КБА	22	254 {208; 348}	
	ВББ	16	215 {154; 293}	
Клинический вариант инсульта по Оксфордской классификации	ТИКБ	14	296 {264; 414}	0,004
	ЧИКБ	29	225 {173; 313}	
	лакунарный	13	218 {137; 292}	
	ИГМ ЗМЦ	11	227 {139; 307}	
Патогенетический подтип инсульта по критериям TOAST	макроангиопатия	40	242 {171; 315}	НЗ
	кардиоэмболия	12	271 {234; 336}	
	микроангиопатия	13	218 {137; 292}	
	другой	2	264 {180; 348}	
Респираторная патология	есть	20	331 {254; 391}	< 0,001
	нет	47	219 {154; 265}	
Повторный ИГМ	есть	12	304 {201; 390}	0,036
	нет	55	229 {166; 307}	
Фибрилляция предсердий	постоянная	13	276 {223; 327}	НЗ
	пароксизмальная	7	265 {180; 403}	
	нет	47	226 {166; 316}	
Стеноз БЦА	< 30%	41	218 {142; 282}	НЗ
	30-49%	13	247 {207; 354}	
	50-69%	2	257 {218; 297}	
	≥ 70%	10	279 {227; 433}	
Урологическая патология	есть	24	307 {201; 357}	0,012
	нет	43	225 {166; 265}	
Оценка ≤ 6 баллов по шкале NIHSS при	есть	34	227 {152; 266}	0,042
	нет	33	265 {189; 347}	

поступлении					
Оценка ≤ 14 баллов	есть	58	228	{163; 308}	0,003
по	нет	9	348	{262; 488}	
шкале NIHSS при поступлении					
Оценка ≤ 6 баллов по	есть	45	219	{148; 309}	0,003
шкале NIHSS при	нет	22	282	{241; 365}	
выписке					
Оценка ≤ 14 баллов	есть	61	229	{173; 309}	0,002
по шкале NIHSS при	нет	6	399	{288; 530}	
выписке					

Примечание. БЦА — брахиоцефальные артерии; ВББ — вертебробазилярный бассейн; ИГМ ЗМЦ — заднециркуляторный ИГМ; КБА — каротидный бассейн артерий; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ТИКБ — тотальный инсульт в КБА; ЧИКБ — частичный инсульт в КБА; ФВ — фактор Виллебранда; НЗ — различия статистически незначимы; NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; Q1, Q2 и Q3 — первый, второй (медиана) и третий квартили.

Уровень активности антигена фактора Виллебранда в 1-е сутки госпитализации пациентов с острым ИГМ представлен в таблице 10.1. В исследовании медиана активности антигена ФВ в первые сутки госпитализации пациентов с ИГМ составляла 239 {185; 315} %, что более чем в два раза превышало уровень метаболита в крови здоровых лиц контрольной группы — 102 {78; 156} %; $p < 0,001$.

Характерно, что достоверных различий концентрации ФВ в плазме крови пациентов с атеротромботическим (40 чел. — 59,7%), кардиоэмболическим (12 чел. — 17,9%), микроангиопатическим (13 чел. — 19,4%) и другими (2 чел. — 3,0%) патогенетическими вариантами ИГМ по критериям TOAST [45] не обнаружено.

В то же время анализ содержания ФВ при основных клинических вариантах инсульта по Оксфордской классификации [46] позволил обнаружить достоверное повышение концентрации ФВ у пациентов с тотальным инсультом в КБА по отношению к частичному инсульту в каротидном бассейне, лакунарному ИГМ и ИГМ задней мозговой циркуляции; $p = 0,004$. Повторный ИГМ также отличался более высоким содержанием ФВ в крови обследованных; $p = 0,036$. Ишемический инсульт с легким неврологическим дефицитом (≤ 6 баллов по шкале

NIHSS) при поступлении пациентов в стационар сопровождался более низким подъемом концентрации ФВ, чем ИГМ с умеренным или выраженным нарушением неврологических функций: 227 {152; 266} и 265 {189; 347} % соответственно; $p = 0,042$. При сравнении концентрации ФВ в крови лиц с легким или умеренным нарушением неврологических функций (≤ 14 баллов NIHSS) и у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом отмечена аналогичная закономерность: 228 {163; 308} и 348 {262; 488} % соответственно; $p = 0,003$.

Низкий уровень ФВ в дебюте ОНМК ассоциирован с легким неврологическим дефицитом при выписке; $p = 0,003$. Кроме того, пациенты с низким или умеренным неврологическим дефицитом (на 12-е сутки инсульта) демонстрировали менее выраженный подъем концентрации ФВ в дебюте заболевания, чем пациенты с выраженным нарушением неврологических функций: 229 {173; 309} и 399 {288; 530} % соответственно; $p = 0,002$.

В опубликованных работах приведены данные об уровне ФВ при острых и хронических ишемических цереброваскулярных заболеваниях; в центре внимания находились вопросы взаимосвязи уровня ФВ с патогенетическим вариантом инсульта, величиной очага инфаркта мозга, давностью инсульта [47, 48]. Авторы Роттердамского исследования (Rotterdam Study) [49], принимая во внимание существующие различия факторов риска однократного ишемического инсульта у мужчин и женщин [50], при анализе содержания ФВ в крови пациентов различного пола не обнаружили значимых различий. Наше исследование также показало отсутствие достоверной разницы уровня антигена ФВ в крови мужчин и женщин с острым ИГМ.

Увеличение уровня ФВ при атеросклеротическом стенозе церебральных артерий является маркером прокоагулянтной активности сосудистой стенки [51]. Мутацию гена тромбоцитарных рецепторов 1ВА к фактору фон Виллебранда рассматривают как одну из причин утяжеления клинического течения атеротромботического инсульта, сопровождающегося повышением функциональной активности кровяных пластинок [52].

Застойная сердечная недостаточность способствует повышению свертываемости крови и возрастанию риска тромбозов за счет выраженной дисфункции эндотелия сосудов. При этом увеличение экспрессии ФВ может наблюдаться не только у лиц с фибрилляцией предсер-

дий, но и при сердечной недостаточности без ФП, на фоне синусового ритма, которая сама по себе является фактором риска тромбоэмболических осложнений из-за активации агрегации тромбоцитов [53, 54, 55, 56]. Авторы исследования SPAF III (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) приводят данные об увеличении плазменной концентрации ФВ по мере прогрессирования сердечной недостаточности [57]. При этом пациенты с острой или декомпенсированной сердечной недостаточностью характеризуются наиболее выраженной дисрегуляцией системы гемостаза. Увеличение концентрации ФВ было ассоциировано с тяжелой дисфункцией левого желудочка по данным эхокардиографии, низкой фракцией выброса и клиническими симптомами застойной сердечной недостаточности. В нашем исследовании уровень ФВ у пациентов с застойной сердечной недостаточностью статистически значимо превышал аналогичный параметр лиц с сохранной функцией сердца ($p = 0,006$), что согласуется с данными других исследователей [38, 53, 55, 57].

ФВ наряду с цитокинами и другими воспалительными биомаркерами принимает непосредственное участие в повреждении эндотелиально-эпителиального барьера легких при воспалительных респираторных заболеваниях [58, 59]. Проведенными исследованиями показано, что увеличение концентрации ФВ является предиктором развития острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с тяжелой травмой, ассоциированного с высокой летальностью [60, 61]. Среди 67 пациентов с ИГМ, включенных в исследование, респираторная патология, представленная пневмониями, хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания или бронхиальной астмой, диагностирована у 20 (29,9 %) человек. Содержание антигена ФВ в крови лиц с заболеваниями органов дыхания составило 331 {254; 391} %, тогда как уровень биомаркера у пациентов, не страдающих респираторной патологией, — 219 {154; 265} % ($p < 0,001$). Кроме того, повышенная продукция ФВ была статистически значимо связана с летальностью во время пребывания в инсультном отделении, что сопоставимо с данными других авторов [62].

Уровень антигена ФВ при наличии урологической патологии у пациентов с ИГМ достоверно превышал аналогичный параметр пациентов с отсутствием подобных заболеваний: 307 {201; 357} и 225 {166; 265} % ($p = 0,012$). Изменение плазменного уровня ФВ описано

при различной патологии почек (хроническом гломерулонефрите, интерстициальном нефрите, первичном нефротическом синдроме, диабетической нефропатии и др.), что отражает участие ФВ в процессах повреждения эндотелиальной выстилки микрососудов почек [63, 64]. Нарушение нормального функционирования эндотелия и выработка антител против белка — протеазы, расщепляющей ФВ, объясняют повышение концентрации ФВ в крови пациентов с урологическими заболеваниями, что способствует декомпенсации хронических заболеваний почек и повышению риска тромбоэмболических осложнений [65, 66].

В настоящее время ФВ признан маркером болезней сердечно-сосудистой системы, сопровождающихся процессами усиленного внутрисосудистого тромбообразования [29]. Образование внутриартериальных тромбов играет ведущую роль в патофизиологии острого ишемического инсульта, однако использование в клинической практике основных антитромботических лекарственных средств, таких как ацетилсалициловая кислота и гепарин, демонстрирует умеренную клиническую эффективность, сопряженную с повышенным риском тяжелых кровотечений [67, 68]. Непосредственное участие ФВ в процессах сосудисто-тромбоцитарного гемостаза делает его потенциальной мишенью воздействия новых лекарственных препаратов, предупреждающих тромбоэмболические осложнения [38, 43]. Разрабатываемые антитромботические лекарственные средства блокируют участие ФВ в реакциях адгезии и агрегации тромбоцитов [6]. Терапевтические мероприятия, направленные на специфическое ингибирование ФВ, в будущем могут найти широкое применение при оказании помощи пациентам с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями, патологией периферических артерий и острым коронарным синдромом [62].

В лабораторных условиях ингибиторы ФВ, связываясь с рецепторами на поверхности кровяных пластинок GP IIb-IX-V, предотвращают агрегацию тромбоцитов человека *in vitro* [69]. На экспериментальных моделях животных новые ингибиторы ФВ, такие как РНК-аптамер Ch-9.14-T10, демонстрируют высокое сродство к фактору Виллебранда и путем его избирательного связывания предотвращают развитие тромбоза сонной артерии у мышей [70].

Опубликованы результаты двойного слепого клинического испытания противотромботической эффективности лекарственного средства ARC1779 — аптамера, который блокирует A1 домен фактора

Виллебранда, препятствуя его взаимодействию с гликопротеиновыми рецепторами тромбоцитов [71]. У пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию, на фоне внутривенного введения ингибитора ФВ отмечено снижение активности микроэмболических сигналов по данным транскраниального доплеровского мониторинга кровотока ($p = 0,007$). Противотромботическая активность препарата RC1779 коррелирует с ингибированием активности фактора Виллебранда ($p = 0,030$), в то же время значимо увеличивая частоту послеоперационных кровотечений и анемии.

Ангионеврологам хорошо известно, что существует значительная вариабельность восстановления церебральной перфузии после внутривенного введения фибринолитических агентов [72]. Испанскими неврологами проведено генетическое картирование основных факторов гемостаза у пациентов с инфарктом мозга, пролеченных алтеплазой. В результате работы [73] обнаружены нуклеотидные последовательности, контролирующие функционирование факторов свертывания, ассоциированные с успешной реканализацией закупоренной церебральной артерии, которые локализируются в генах фактора Виллебранда и интерлейкина -1в.

Таким образом, проведено проспективное когортное исследование концентрации антигена фактора Виллебранда в крови 67 пациентов с острым ишемическим инсультом, позволившее установить клинически значимые ассоциации гемостатического маркера с тяжестью неврологических симптомов инсульта, наличием сопутствующих соматических заболеваний в остром периоде ОНМК и факторами риска ИГМ.

Высокий уровень ФВ в первые 48 часов ишемического инсульта взаимосвязан с выраженным неврологическим дефицитом на момент поступления ($p = 0,003$), а также на момент выписки из отделения ($p = 0,002$). Ряд клинических характеристик пациентов ассоциирован с повышенной концентрацией ФВ в дебюте ишемического ОНМК: повторный характер инсульта ($p = 0,036$), сопутствующая респираторная ($p < 0,001$) и урологическая патология ($p = 0,012$), застойная сердечная недостаточность ($p = 0,006$), тотальный инсульт в каротидном бассейне ($p = 0,004$), летальность в остром периоде ($p = 0,002$). Гиперэкспрессия ФВ при ИГМ отражает дисрегуляцию системы гемостаза, активацию протромбогенных и проагрегантных процессов, усугубляю-

щих нарушенную мозговую перфузию в остром периоде инфаркта мозга.

10.3. Прогностическая значимость определения активности антигена фактора Виллебранда в отношении функционального исхода инфаркта мозга

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус

Цель исследования — утановление прогностической значимости определения активности антигена ФВ в острейшем периоде инфаркта головного мозга в отношении функционального исхода инсульта. В проспективное когортное исследование включили 67 пациентов с острым ИГМ давностью менее 48 ч. На момент выписки из стационара (медиана 12 суток) под удовлетворительной степенью восстановления неврологических функций понимали 0-3 балла модифицированной шкалы Рэнкина, под неудовлетворительной — 4-6 баллов МШР. Плазменный уровень активности антигена ФВ определяли с помощью тест-набора Hemosil на коагулометре ACL-10000; производитель — Instrumentation Laboratory Company (США). Установлено, что при неудовлетворительном функциональном исходе острого ИГМ содержание ФВ в крови было достоверно выше, чем при удовлетворительном восстановлении нарушенных неврологических функций: 295 {247; 403} и 218 {247; 403} % соответственно ($p < 0,001$). В группе пациентов с оценкой по МШР 4-6 баллов на момент выписки уровень ФВ, равный или превышающий пороговое значение — 244 %, обнаружен в 89,5 % случаев (17 из 19 чел.), в то время как в группе пациентов с оценкой по МШР 0-3 балла ФВ ≥ 244 % выявлен в 33,3 % (16 из 48 чел.) ($p < 0,001$). Таким образом, определение активности антигена ФВ в остром периоде ИГМ в качестве маркера дисфункции эндотелия имеет несомненное клиническое значение, поскольку повышенный уровень ФВ, превышающий 244 %, ассоциирован с тяжелой инвалидизацией при выписке из стационара

Ключевые слова: фактор Виллебранда, инфаркт мозга, ишемический инсульт, функциональный исход.

Von Willebrand factor — a biomarker of functional outcome of cerebral infarction

I.A. Gontschar, J.I. Stepanova, I.S. Prudvyus

The purpose of the study — the definition of the prognostic significance of von Willebrand factor (vWF) antigen concentration in the acute phase of cerebral infarction (CI) regarding to the functional outcome of stroke. 67 patients were included into a prospective cohort study less than 48 hours. At the time of hospital discharge (median 12 days) under the satisfactory degree of recovery of neurological function it was understood 0-3 Modified Rankin Scale (MRS), under unsatisfactory — 4-6 points MRS. Plasma vWF antigen level was determined by immunoturbidimetric coagulometer ACL-10000. It was obtained that at unsatisfactory functional outcome of stroke vWF blood level was significantly higher than at the good recovery of disturbed neurological function: 295 {247; 403} and 218 {247; 403} %, respectively, $p < 0,001$. In patients with 4-6 score of MRS at discharge vWF is equal or greater than the threshold value — 244 %, observed in 89,5 % patients (17 out of 19 people), while in patients with rating by MRS 0-3 points $\geq 244\%$ was observed in 33,3% (16 out of 48 people.), $p < 0,001$. Conclusion: determination of von Willebrand factor antigen at patients with ACI as a marker of endothelial dysfunction has clinical implications because increased vWF level was associated with severe disability at discharge from hospital.

Key words: von Willebrand factor, cerebral infarction, ischemic stroke, functional outcome.

Фактор фон Виллебранда является одним из биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелиоцитами и мегакариоцитами, принимающим непосредственное участие в формировании тромбогенного потенциала церебральных артерий [35, 74]. В проведенных ранее исследованиях установлена корреляция между уровнем ФВ в плазме крови и тяжестью инициальной неврологической симптоматики пациентов с инфарктом головного мозга [47, 67].

Цель исследования — определение прогностической значимости определения активности антигена ФВ в острейшем периоде инфаркта головного мозга в отношении функционального исхода инсульта.

Проведено проспективное когортное исследование с включением 67 пациентов с острым ИГМ, госпитализированных в 1 неврологическое отделение БСМП г. Минска в 2011-2012 гг. Ишемический инсульт диагностировали с помощью клинических и нейровизуализационных данных. При поступлении в стационар пациентам проводили

компьютерную томографию головного мозга, дополняя ее, при необходимости, повторной КТ или магнитно-резонансной томографией. Кроме того, пациентам выполняли дуплекснографию брахиоцефальных артерий и транскраниальную доплерографию. Выраженность неврологических нарушений оценивали с помощью шкалы NIHSS, функциональный исход инсульта — с использованием модифицированной шкалы Рэнкина [44]. На момент выписки из стационара по данным анамнеза, клинической картины заболевания, результатов инструментальных и лабораторных обследований определяли патогенетический вариант ИГМ с применением критериев TOAST [45], а также Оксфордского объединенного регистра инсульта [46]. Средняя длительность пребывания пациентов в стационаре составила 12 {10; 14} суток.

Лечение пациентов с ИГМ включало использование антитромботических, антигипертензивных, нейропротекторных, симптоматических лекарственных препаратов. Тромболитическую терапию пациентам, включенным в настоящее исследование, не проводили. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, пациенты или их представители подписали информированное согласие. Критерием включения было наличие острого ИГМ. Критериями исключения являлись ОНМК неишемического характера (внутричерепное кровоизлияние, венозный синус-тромбоз), транзиторная ишемическая атака, черепно-мозговая травма, а также онкологические, аутоиммунные, воспалительные заболевания центральной нервной системы.

Лабораторные исследования аналогичны описанным методам в подглаве 10.2. Статистический анализ проводили с помощью программы R V.2.14.0. При соответствии распределения изучаемого количественного параметра (или его логарифмированного преобразования) распределению Гаусса данные представляли в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения; в противном случае — в виде медианы и квартилей. Для установления предикторов развития варианта функционального исхода острого ИГМ на момент выписки для двух групп применяли: для качественных данных — точный критерий Фишера, для количественных — тест Уилкоксона–Манна–Уитни. Для определения порогового уровня антигена ФВ, разделяющего пациентов на группы неудовлетворительного (4-6 баллов МШР) и удовлетворительного (0-3 балла МШР) функционального исхода

острого ИГМ, использовали ROC-анализ. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Клинические характеристики 67 пациентов с инсультом представлены в таблице 10.2. Неудовлетворительный клинический исход острого ИГМ (соответствующий 4-6 баллам МШР) зафиксирован у 19 (28,4%) пациентов, удовлетворительный (0-3 балла МШР) — у 48 (71,6%).

Таблица 10.2 — Клинические характеристики пациентов в зависимости от функционального исхода острого ИГМ на момент выписки (n=67)

Характеристики	Удовлетворительный функциональный исход — 0-3 балла МШР (n=48)	Неудовлетворительный функциональный исход — 4-6 баллов МШР (n=19)	<i>p</i>
Возраст, годы	68,6 ± 9,8	76,1 ± 8,4	0,004
Мужской пол, чел.	25 (52,1%)	8 (42,1%)	НЗ
ИГМ в КБА	32 (66,7%)	19 (100,0%)	0,005
ИГМ в левом КБА	19 (39,6%)	10 (52,6%)	0,009
ИГМ в правом КБА	13 (27,1%)	9 (47,4%)	
ИГМ в ВББ	16 (33,0%)	0 (0%)	
Оценка ≤ 14 баллов NIHSS при поступлении, чел.	46 (95,8%)	11 (57,9%)	< 0,001
Оценка по шкале NIHSS при поступлении, баллы	6 {4 ; 8}	8 {12; 18}	< 0,001
Оценка по шкале NIHSS при выписке, баллы	2 {3 ; 5}	8 {12; 16}	< 0,001
Уровень антигена ФВ, %	218 {155; 284}	295 {253; 379}	< 0,001
Количество пациентов с уровнем антигена ФВ > 244 %, чел.	16 (33,3%)	17 (89,5%)	< 0,001

Атеротромботический ИГМ	26 (54,2%)	14 (73,7%)	НЗ
Кардиоэмболический ИГМ	9 (18,8%)	3 (15,8%)	
Малый глубинный ИГМ	12 (25,0%)	1 (5,3%)	
Смешанной этиологии	1 (2,1%)	1 (5,3%)	
Прогрессирующий инсульт	11 (22,9%)	9 (47,4%)	НЗ
Тотальный инсульт в КБА	2 (4,2%)	12 (63,2%)	< 0,001
Парциальный инсульт в КБА	23 (47,9%)	6 (31,6%)	
Лакунарный синдром	12 (25,0%)	1 (5,3%)	
Вертебробазилярный синдром	11 (22,9%)	0 (0%)	
Стеноз БЦА $\geq 30\%$	14 (29,2%)	11 (57,9%)	0,024
ТИА или инсульт в анамнезе	10 (14,6%)	12 (36,8%)	НЗ
Стенокардия	5 (10,4%)	4 (21,1%)	НЗ
Постинфарктный кардиосклероз	5 (10,4%)	2 (10,5%)	НЗ
Фибрилляция предсердий	13 (27,1%)	7 (36,8%)	НЗ
Застойная сердечная недостаточность	20 (41,7%)	14 (73,7%)	0,029
АГ 3 ст.	10 (20,8%)	6 (31,6%)	НЗ
Патология периферических артерий	7 (16,7%)	5 (21,2%)	НЗ
Сахарный диабет	11 (22,9%)	9 (47,4%)	НЗ
Ожирение	22 (45,8%)	7 (36,8%)	НЗ

Примечание. Данные представлены в виде n (%), среднее значение \pm стандартное отклонение, медиана {нижний квартиль; верхний квартиль}. ВББ — вертебробазилярный бассейн; БЦА — брахиоцефальные артерии; КБА — каротидный бассейн артерий; ТИА — транзиторная ишемическая атака;

NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; АГ — артериальная гипертензия; НЗ — различия статистически незначимы.

Неврологический дефицит легкой или умеренной степени (≤ 14 баллов NIHSS) зарегистрирован в первые сутки госпитализации у 46 (95,8%) пациентов из группы удовлетворительного исхода инсульта и у 11 (57,9%) чел. из группы неудовлетворительного исхода острого ИГМ ($p < 0,001$). Локализация очага ИГМ в бассейне сонных артерий достоверно чаще приводила к сохранению тяжелых инвалидизирующих нарушений (4-6 баллов МШР) к окончанию стационарного этапа лечения ($p = 0,005$). Аналогичная закономерность обнаружена в отношении тотального ИГМ в каротидном бассейне ($p < 0,001$), застойной сердечной недостаточности ($p = 0,029$), стеноза БЦА $\geq 30\%$ ($p = 0,024$), ранее перенесенной пациентом транзиторной ишемической атаки или инсульта ($p = 0,017$).

Пациенты с выраженной степенью функционального дефицита на момент выписки имели достоверно более высокий уровень ФВ в плазме крови в первые 48 ч ИГМ — 295 {247; 403} % — по сравнению с менее инвалидизированными пациентами 218 {247; 403} %, соответственно ($p < 0,001$). Уровень ФВ в зависимости от варианта функционального исхода острого ИГМ ($n = 67$ чел.) по модифицированной шкале Рэнкина на момент выписки представлен на рисунке 10.3.

Пороговое значение ФВ получено из данных анализа рабочей характеристической кривой (ROC-анализ), представленной на рисунке 10.4. За пороговую точку принимали значение ФВ, соответствующее максимуму чувствительности и специфичности на характеристической кривой. Пороговое значение уровня антигена ФВ для прогнозирования варианта функционального исхода острого ИГМ составило 244 %.

Площадь под характеристической кривой составила 0,770, диагностическая чувствительность метода — 89,5 %, диагностическая специфичность — 66,7 %, предсказательная ценность положительного исхода теста — 51,5 %, предсказательная ценность отрицательного исхода теста — 94,1 %.

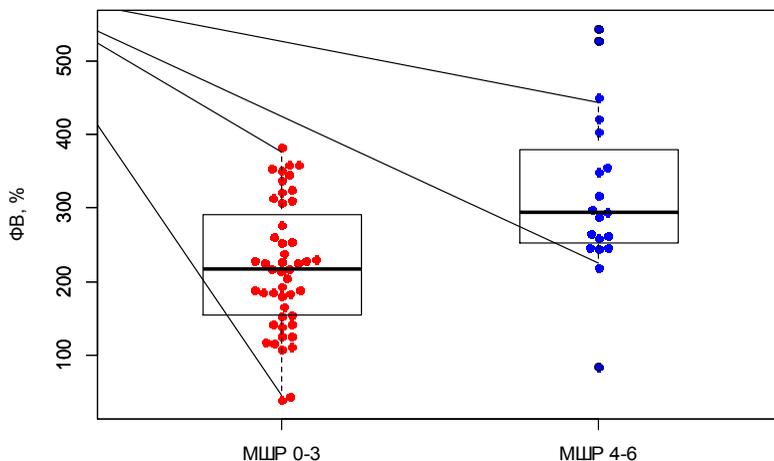


Рисунок 10.3 — Уровень антигена ФВ в зависимости от варианта функционального исхода острого ИГМ по модифицированной шкале Рэнкина на момент выписки (n = 67 чел.)

В группе пациентов с оценкой по МШР 4-6 баллов на момент выписки высокий уровень ФВ, превышающий 244 %, обнаружен в 89,5 % случаев (17 из 19 чел.), в то время как в группе пациентов с оценкой по МШР 0-3 балла высокий уровень ФВ > 244 % выявлен лишь в 33,3 % случаев (16 из 48 чел.) ($p < 0,001$).

Таким образом, уровень активности антигена ФВ, превышающий пороговое значение 244 %, в первые 48 ч ИГМ ассоциирован с развитием неудовлетворительного функционального исхода инсульта, сопровождающегося выраженной инвалидизацией (4-6 баллов МШР) к моменту выписки из стационара: ОШ = 16,3; 95% ДИ: 3,2-162,1; $p < 0,001$.

Отдельными авторами ранее предпринимались попытки найти взаимосвязь между ФВ и прогрессирующим клиническим течением ИГМ. В публикации [75] 11 из 46 пациентов с лакунарным инсультом характеризовались прогрессированием неврологической симптоматики на один и более баллов шкалы NIHSS. Было установлено влияние увеличения количества лейкоцитов в периферической крови, лихорадки, гиперфибриногенемии на нарастание неврологического дефицита в процессе лечения пациента с ИГМ.

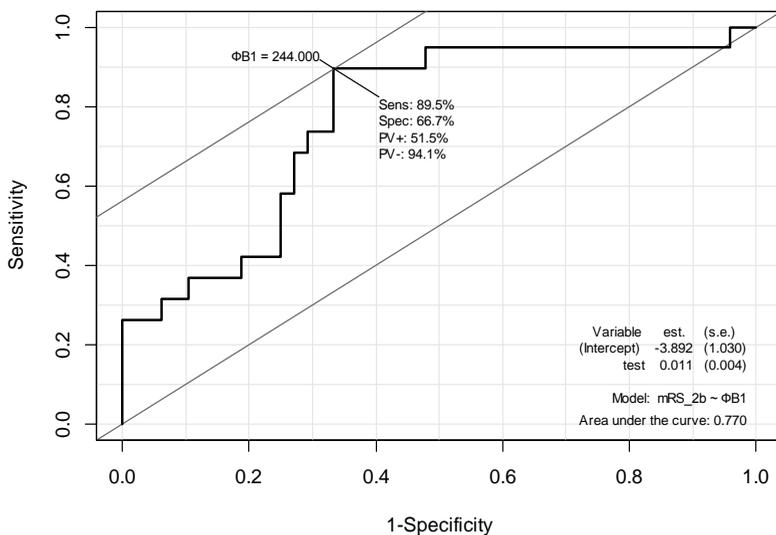


Рисунок 10.4 — Характеристическая кривая (ROC-анализ) уровня антигена ФВ для неудовлетворительного исхода острого ИГМ (n = 67 чел.)

Вместе с тем в работе [75] уровень ФВ при малом инфаркте мозга не продемонстрировал прогностической значимости в отношении «инсульта в ходу». В результате клинико-лабораторного обследования 66 пациентов показано, что в остром периоде инфаркта мозга снижение атомбогенного потенциала сосудистой стенки было взаимосвязано с динамикой восстановления нарушенных неврологических функций [76]. У пациентов с минимальным регрессом неврологической симптоматики отмечено повышенное содержание ФВ и других маркеров активации гемостаза по сравнению с лицами с хорошим функциональным восстановлением. В то же время в данной работе отсутствует конкретное пороговое значение ФВ, ответственное за неудовлетворительный исход ИГМ с сохранением тяжелого неврологического дефицита.

Российскими неврологами [77] обнаружено неодинаковое содержание ФВ в зависимости от подтипов ИГМ по классификации TOAST [45], при этом микроангиопатический вариант инсульта характеризовался минимальным подъемом уровня ФВ на 1-е и 14-е сутки ОНМК.

Наше исследование, выполненное на материале 77 пациентов с острым ИГМ, не обнаружило статистически значимых различий содержания ФВ в зависимости от этиопатогенетических подтипов ИГМ. Мы полагаем, что это может быть обусловлено методологическими особенностями работы. Так, мы строго подходили к комплексу обследований, необходимых для верификации подтипа ИГМ по критериям TOAST. Например, наличия одной фибрилляции предсердий, без проведения ультразвукового исследования церебральных артерий, было недостаточно для отнесения пациента в группу кардиоэмболического инсульта; такой пациент причислялся нами к группе «другой/ неуточненный инфаркт мозга». В то же время при использовании Оксфордской классификации инсульта, основанной преимущественно на клинических симптомах ОНМК, мы показали, что лакунарный инсульт (проявляющийся легкой неврологической симптоматикой) характеризуется более низким содержанием ФВ, чем ТИКБ, частичный инсульт в КБА и ИГМ задней мозговой циркуляции ($p = 0,004$).

В работе [68] были использованы несколько иные, чем в нашем случае, критерии функционального исхода ишемического инсульта. Оценку производили на 90-е сутки от начала ОНМК. Благоприятным считали исход инсульта, соответствующий 0-2 баллам МШР, неблагоприятным — 3-6 баллам МШР. В первой группе уровень активности ФВ достигал $1,808 \pm 839,6$ МЕ/мл, во втором — $1,996 \pm 862,5$ МЕ/мл ($p = 0,009$). Пороговое значение ФВ для прогнозирования варианта благоприятного и неблагоприятного исхода ИГМ в данной работе не определяли.

Активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в остром периоде ИГМ способствует развитию гиперагрегации тромбоцитов, ухудшению гемореологических свойств крови, увеличению риска повторной церебральной эмболии [67]. Лабораторным подтверждением тесных взаимосвязей гемостатических и эндовазальных взаимоотношений служит положительная корреляция содержания фактора Виллебранда у пациентов с острым ИГМ с количеством циркулирующих эндотелиальных клеток ($p = 0,001$) [40].

В исследовании [78] приведены результаты определения взаимосвязи функциональных свойств тромбоцитов с уровнем ФВ в крови пациентов с инфарктом мозга. Убедительно показано, что аспирино-резистентная группа пациентов отличалась более высоким уровнем

ФВ, чем лица с удовлетворительным снижением агрегационных свойств тромбоцитов на фоне аспириротерапии. Другими словами, при назначении препаратов ацетилсалициловой кислоты пациентам с высоким уровнем ФВ не приходится ожидать существенного снижения риска тромбоэмболических сосудистых осложнений, что требует применения других или нескольких антиагрегантов.

Среди пациентов с фибрилляцией предсердий, получавших ацетилсалициловую кислоту, сохранение повышенной концентрации ФВ отражало степень повреждения эндотелиальной выстилки сосудов, сопровождавшуюся существенным ростом числа цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений [53]. Отсюда следует, что новые методы лечения пациентов с ИГМ должны фокусироваться на восстановлении нормального функционирования эндотелия, доказанным гемостатическим биомаркером повреждения которой служит ФВ.

Тройная антиагрегантная терапия превосходит двойную и монотерапию в снижении уровня ФВ у пациентов с однократным ишемическим ОНМК [79]. Антитромбоцитарные препараты проявляют не только антиагрегантную активность, но и модулируют содержание в плазме крови растворимых маркеров тромбоза, воспаления и эндотелиальной функции. В частности, дипиридамол снижает уровень ФВ, а клопидогрель, соответственно, уровень ингибитора активатора плазминогена-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*).

Экспериментальные работы с использованием модели прерывистой ишемии средней мозговой артерии у мышей демонстрируют, что основную патофизиологическую функцию в формировании ядра ишемического повреждения нейронов несут механизмы адгезии и активации тромбоцитов с участием фактора Виллебранда, коллагена, XII фактора свертывания крови [80]. Запуск тромбо-воспалительного каскада вызывает дальнейшее ухудшение кровоснабжения мозга, способствует распространению необратимого ишемического повреждения нейронов и росту очага ИГМ [81, 82]. И, наоборот, при экспериментальном моделировании инсульта мыши, иммунонегативные по отношению к фактору Виллебранда, характеризовались достоверно меньшими размерами очага острого ишемического повреждения мозга [83].

Таким образом, несмотря на пристальный интерес исследователей, занимающихся проблемой дисрегуляции гемостаза, к содержанию ФВ при ИГМ, лишь единичные работы рассматривали данный биомаркер

в контексте инвалидирующих последствий инсульта [68, 76, 77]. В опубликованных статьях отсутствуют данные об определении порогового значения ФВ для прогнозирования функционального исхода ишемического инсульта.

Ключевая роль ФВ в формировании гематологических нарушений, индуцирующих про-тромботические изменения кровотока, определенная в ранее проведенных исследованиях [84], согласуется с полученными нами данными о сохранении выраженного функционального дефицита на фоне повышенного содержания ФВ в крови пациентов с ИГМ. Наша работа выявила гиперэкспрессию ФВ в первые 48 ч ишемического ОНМК и продемонстрировала взаимоотношения между концентрацией антигена фактора Виллебранда и тяжестью клинических проявлений ишемического инсульта, данные о которых в опубликованных ранее работах отсутствовали.

Заключение. Проспективное когортное исследование 67 пациентов с ИГМ позволило установить, что определение антигена ФВ в остром периоде ишемического инсульта в качестве маркера дисфункции эндотелия имеет несомненное клиническое значение, поскольку повышенный уровень ФВ ассоциирован с тяжелой инвалидизацией при выписке из стационара. С использованием ROC-анализа определено пороговое значение уровня антигена ФВ — 244 %, превышение которого ассоциировано с неудовлетворительным функциональным исходом ИГМ, соответствующим 4-6 баллам модифицированной шкалы Рэнкина ($p < 0,001$).

10.4. Фактор Виллебранда — предиктор выживаемости пациентов после инфаркта мозга

И.А. Гончар, И.С. Прудывус, Ю.И. Степанова

Цель исследования, которому посвящен подраздел — определение взаимосвязи между активностью антигена фактора Виллебранда в плазме крови и выживаемостью пациентов в течение года наблюдения после инфаркта головного мозга. Проведено проспективное когортное исследование с участием 67 пациентов с острым ИГМ. В качестве конечной точки исследования анализировали случаи инсульта с летальным исходом, развившимся в течение 365 суток после ИГМ, на основании чего 67 пациентов с инсультом были разделены на две группы — выживших пациентов (52 чел.) и умерших в течение ука-

занного периода (15 чел.). Определение активности антигена ФВ выполняли иммунотурбидиметрическим методом на коагулометре ACL-10000, производитель — Instrumentation Laboratory Company (США). Медиана времени от момента появления симптомов ИГМ до взятия венозной крови составила 23 ч. Активность антигена ФВ в крови пациентов с летальным исходом, развившимся в течение одного года после ИГМ, была достоверно выше, чем у выживших пациентов: 311 {242; 366} и 225 {182; 262} % соответственно ($p = 0,011$). Показано, что уровень ФВ в первые 48 ч инсульта, равный или превышающий 312 %, достоверно повышает вероятность летального исхода в течение 365 суток постинсультного периода ($p < 0,001$). В группе скончавшихся пациентов высокая концентрация ФВ, равная или превышающая пороговое значение — 312 %, обнаружена в 66,7 % случаев (10 из 15 чел.), в то время как в группе выживших пациентов уровень ФВ ≥ 312 % выявлен лишь в 15,4 % случаев (8 из 52 чел.) ($p < 0,001$). Одногодичная выживаемость составила для пациентов с уровнем ФВ < 312 % 0,898 {95% ДИ: 0,817-0,987}, а для пациентов с уровнем ФВ ≥ 312 % — 0,419 {95% ДИ: 0,239-0,734}. Различия выживаемостей в группах с низким и высоким уровнями ФВ при сроке наблюдения один год статистически значимы; лог-ранг тест $p < 0,001$. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной роли определения активности антигена фактора фон Виллебранда в долгосрочной стратификации риска летального исхода у пациентов после ИГМ. В результате проспективного когортного исследования 67 пациентов с острым инфарктом мозга показано, что активность антигена ФВ в плазме крови в первые 48 ч инсульта ≥ 312 % ассоциирована с высоким риском смертельного исхода в течение одного года наблюдения ($p < 0,001$).

Ключевые слова: фактор Виллебранда, инфаркт мозга, ишемический инсульт, выживаемость.

Von Willebrand factor — predictor of survival after cerebral infarct

I.A. Gontschar, I.S. Prudiyus, Y.I. Stepanova

The purpose of the study — the definition of the relationship between the concentration of von Willebrand factor (vWF) antigen in plasma and survival of patients within one year follow-up after acute cerebral infarct (ACI). A prospective cohort study involving 67 patients with ACI. As a final point of the study we analyzed the cases of fatal stroke, which developed within 365 days after ACI. Owing to it 67 patients were divided into two groups — the surviving patients (52 pers.) and died within a specified period (15 pers.). Determining the vWF antigen level was per-

formed using immunoturbidimetric coagulometer ACL-10000. The median time from onset of stroke symptoms to venous blood taking was 23 hours. vWF antigen level in blood of patients with a fatal outcome, developed within one year after ACI, was significantly higher than in survivors: 311 {242; 366} and 225 {182; 262} %, respectively, $p = 0,011$. It is shown that the vWF level at the first 48 hours of stroke to be equal or greater than 312 % was found in 66,7 % of cases (10 out of 15 pers.). While in the group of patients who survived the vWF level ≥ 312 % was observed in only 15,4 % of the cases (8 of 52 pers.), $p < 0,001$. The one-year survival rate was 0,898 {95% CI: 0,817 — 0,987 %} for patients with levels of vWF < 312 % and 0,419 {95% CI: 0,239 — 0,734} — for patients with vWF ≥ 312 %. Difference of groups survivability with low and high vWF levels in the follow-up of one year was statistically significant; log -range test $p < 0,001$. The results suggest a potential role of determining the level of von Willebrand factor antigen in the long-term risk stratification of death in patients after ACI. As a result, a prospective cohort study of 67 patients with acute cerebral infarct showed that the blood content of vWF at the first 48 hours of stroke ≥ 312 % is associated with a high risk of lethal outcome within one year of observation: $p < 0,001$.

Key words: von Willebrand factor, cerebral infarct, ischemic stroke, survival.

Исследования в области ангионеврологии, выполненные в последние десятилетия, внесли существенный вклад в расширение существующих представлений о патогенезе острой церебральной ишемии [85]. В ряде исследований продемонстрирована диагностическая значимость повышенного уровня ФВ для выявления тромбофилических состояний при широком спектре болезней системы кровообращения: остром коронарном синдроме, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, стенокардии, инфаркте головного мозга, внутримозговом и субарахноидальном кровоизлиянии, транзиторных ишемических атаках и церебральном атеросклерозе [6, 35, 53, 82, 86, 87]. Была установлена связь между содержанием ФВ в крови и выживаемостью пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Цель исследования — определение взаимосвязи между активностью антигена ФВ в плазме крови и выживаемостью пациентов в течение года наблюдения после ИГМ.

Проведено проспективное когортное исследование с участием 67 пациентов с острым ИГМ, поступивших в 1 неврологическое (инсультное) отделение БСМП г. Минска в первые сутки инсульта. Ишемический инсульт диагностировали на основании клинических и ней-

ровизуализационных данных (компьютерная или магнитно-резонансная томография). Пациентам выполняли дуплекснографию экстракраниальных артерий и транскраниальную доплерографию. У пациентов или их представителей получено письменное информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом.

При зачислении пациентов с ИГМ в исследование данные о клинических симптомах инсульта, анамнезе заболевания, результатах параклинического обследования вносили в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты. Оценка предполагаемых причин ишемического инсульта осуществляли с использованием критериев TOAST [45], клинический вариант ОНМК — по Оксфордской классификации инсульта [46]. Тяжесть вызванного инсультом неврологического дефицита учитывали с помощью шкалы NIHSS [44] в момент госпитализации и при выписке. Первичным конечным результатом считали смерть пациента в течение одного года после развития ИГМ. Сбор клинических, демографических, нейровизуализационных, лабораторных данных, а также окончательное определение варианта исхода ИГМ выполнены слепо относительно результатов определения уровня ФВ в крови пациентов с инсультом. Средняя длительность пребывания пациентов в стационаре составила 12 {10; 14} суток.

Лабораторные исследования аналогичны описанным методам в подглаве 10.2.

В качестве конечной точки исследования анализировали случаи инсульта с летальным исходом, развившимся в течение 365 суток после ИГМ, на основании чего 67 пациентов с инсультом были разделены на две группы — выживших пациентов (52 чел.) и умерших в течение указанного периода (15 чел.).

Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета R V.2.14.0. При соответствии распределения изучаемого количественного параметра (или его логарифмированного преобразования) распределению Гаусса данные представляли в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения. В противном случае данные представляли в виде медианы и квартилей. Для оценки значимости различий качественных параметров в группах выживших и умерших в течение 365 суток пациентов использовали точный критерий Фишера. Для определения порогового уровня ФВ для дихотомического разделения по подгруппам использовали ROC-анализ. Выживае-

мость пациентов оценивали по методу Каплана-Майера. Доверительный интервал точечной оценки выживаемости определяли, исходя из доверительного интервала соответствующего значения функции риска. Сравнение выживаемостей в подгруппах выполняли с использованием лог-ранг теста. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Характеристики включенных в исследование пациентов с инсультом представлены в таблице 10.3. В остром периоде инсульта скончались 4 (6,0%) из 67 пациентов с ИГМ. 11 из 15 летальных исходов развились после выписки пациентов из инсультного отделения. Все 15 смертельных исходов были обусловлены болезнями системы кровообращения. Стеноз БЦА $\geq 30\%$ просвета ($p = 0,031$) и возраст пациентов ($p = 0,022$) были связаны с развитием летального исхода в постинсультном периоде. У пациентов, скончавшихся в течение года после ИГМ, выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS при поступлении в стационар ($p = 0,007$), а также при выписке ($p = 0,003$) была достоверно более тяжелой по сравнению с выжившими пациентами.

Таблица 10.3 — Клинические характеристики выживших и умерших пациентов с ИГМ (n=67)

Характеристики	Выжившие пациенты (n=52)	Умершие пациенты (n=15)	<i>p</i>
Возраст, годы	68,9 ± 9,4	75,2 ± 10,0	0,022
Мужской пол, чел.	25 (48,1%)	8 (53,3%)	НЗ
ИГМ в КБА	37 (71,2%)	14 (93,3%)	НЗ
Количество пациентов с оценкой ≥ 7 баллов по шкале NIHSS при поступлении, чел.	28 (53,8%)	13 (86,7%)	0,034
Количество пациентов с оценкой ≥ 15 баллов по шкале NIHSS при поступлении, чел.	2 (3,8%)	8 (53,3%)	< 0,001
Оценка по шкале NIHSS при поступлении, баллы	6 {4; 9}	12 {6; 19}	0,007
Количество пациентов с	0 (0%)	8 (53,3%)	< 0,001

оценкой ≥ 15 баллов по шкале NIHSS при выписке, чел.			
Оценка по шкале NIHSS при выписке, баллы	4 {2; 6}	11 {4; 16}	0,003
Уровень антигена ФВ, %	225 {182; 262}	311 {242; 366}	0,011
Количество пациентов с уровнем антигена ФВ ≥ 312 %, чел.	8 (15,4%)	10 (66,7%)	< 0,001
Атеротромботический ИГМ	30 (57,7%)	10 (66,7%)	НЗ
Кардиоэмболический ИГМ	8 (15,4%)	4 (26,7%)	
Малый глубинный ИГМ	13 (25,7%)	0 (0%)	
Смешанной этиологии	1 (1,9%)	1 (6,7%)	
Прогрессирующий инсульт	14 (26,9%)	6 (40,0%)	НЗ
Тотальный инсульт в КБА	5 (9,6%)	9 (60,0%)	НЗ
Парциальный инсульт в КБА	24 (46,2%)	5 (33,3%)	
Лакунарный синдром	13 (25,0%)	0 (0%)	
Вертебробазилярный синдром	10 (19,2%)	1 (6,7%)	
Стеноз БЦА $\geq 30\%$	16 (30,8%)	9 (64,3%)	0,031
ТИА или инсульт в анамнезе	8 (15,4%)	6 (40,0%)	НЗ
Стенокардия	6 (11,5%)	3 (20,0%)	НЗ
Постинфарктный кардиосклероз	5 (9,6%)	2 (13,3%)	НЗ
Фибрилляция предсердий	13 (25,0%)	7 (46,7%)	НЗ
Застойная сердечная недостаточность	22 (42,3%)	12 (80,0%)	НЗ
Артериальная гипертензия 3 ст.	12 (23,1%)	4 (26,7%)	НЗ
Патология периферических артерий	7 (13,5%)	5 (33,3%)	НЗ
Сахарный диабет	15 (28,8%)	5 (33,3%)	НЗ

Примечание. Данные представлены в виде n (%), среднее значение \pm стандартное отклонение, медиана {нижний квартиль; верхний квартиль}. БЦА — брахиоцефальные артерии; КБА — каротидный бассейн артерий; ТИА — транзиторная ишемическая атака; NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения; НЗ — различия статистически незначимы.

Уровень антигена ФВ в крови пациентов с летальным исходом, развившимся в течение одного года после ИГМ, был достоверно выше, чем у выживших: 311 {242; 366} и 225 {182; 262} % соответственно; $p = 0,011$. Концентрации антигена ФВ у выживших и умерших пациентов с ИГМ ($n=67$) представлены на рисунке 10.5.

Для определения порогового значения уровня ФВ проведен ROC-анализ данных выживаемости пациентов с ИГМ, оцененной методом Каплана-Майера. Характеристическая кривая значений антигена ФВ представлена на рисунке 10.6. За пороговую точку принимали значение уровня ФВ, соответствующее максимуму чувствительности и специфичности на характеристической кривой. Пороговое значение уровня ФВ для прогнозирования риска летального исхода в постинсультном периоде составило 312 %, а соответствующая площадь под характеристической кривой данных выживаемости (AUC) — 0,856.

Показано, что уровень антигена ФВ в первые 48 ч инсульта, равный или превышающий 312 %, достоверно повышает вероятность летального исхода в течение 365 суток постинсультного периода; $p < 0,001$. В группе скончавшихся пациентов высокая концентрация ФВ, равная или превышающая пороговое значение — 312 %, обнаружена в 66,7 % случаев (10 из 15 чел.), в то время как в группе выживших пациентов уровень ФВ ≥ 312 % выявлен лишь в 15,4 % случаев (8 из 52 чел.); $p < 0,001$.

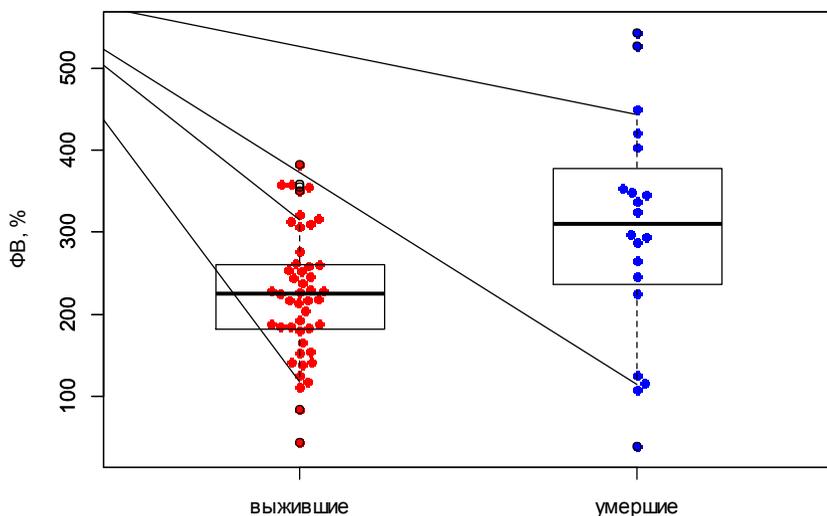


Рисунок 10.5 — Уровень антигена ФВ у выживших и умерших пациентов с ИГМ (n=67)

Сравнение выживаемостей в группах выполнено с использованием лог-ранг теста. Оценку доверительного интервала выживаемости выполняли на основе обратного преобразования границ выживаемостей, оцененных на основе значений функции риска. Одногодичная выживаемость составила для пациентов с уровнем ФВ < 312 % 0,898 (95% ДИ: 0,817-0,987), а для пациентов с уровнем ФВ \geq 312 % — 0,419 (95% ДИ: 0,239-0,734). Различия выживаемостей в группах с низким и высоким уровнями ФВ при сроке наблюдения один год статистически значимы; лог-ранг тест $p < 0,001$.

Таким образом, уровень антигена ФВ, равный или превышающий пороговое значение 312 % в первые 48 ч ИГМ, ассоциирован с развитием летального исхода в постинсультном периоде в течение одного года наблюдения.

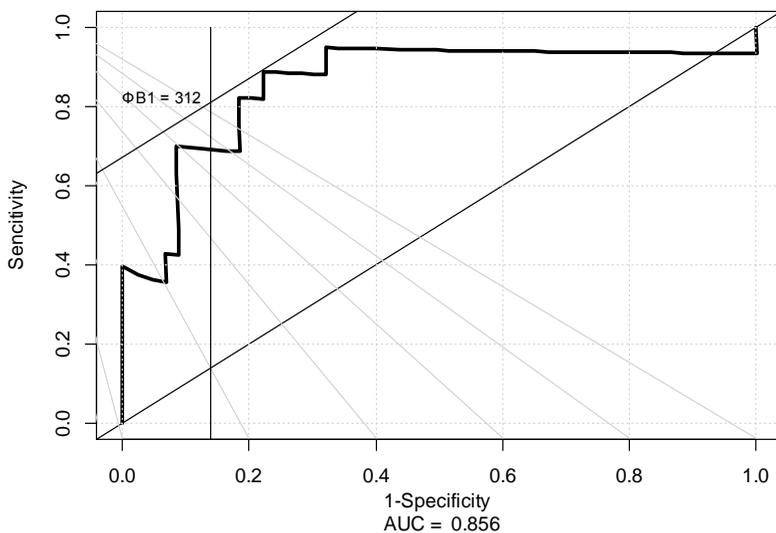


Рисунок 10.6 — Характеристическая кривая (ROC-анализ) уровня антигена ФВ для летального исхода ИГМ (n = 67 чел.)

В опубликованных работах пристальное внимание исследователей привлекают вопросы динамики уровня ФП при ишемических и геморрагических ОНМК, транзиторных ишемических атаках, хроническом ишемическом нарушении мозгового кровообращения. Изучено влияние гиперэкспрессии ФВ на риск возникновения первичных цереброваскулярных и коронарных событий. Продемонстрирована корреляция между тяжестью неврологических нарушений и концентрацией ФВ в остром и восстановительном периодах ИГМ [47, 67, 76, 77]. В статье [48] показана положительная взаимосвязь между уровнями ФВ и фибриногена со степенью функциональной независимости пациентов с ИГМ спустя 3 месяца после ОНМК, что по мнению авторов публикации свидетельствует о дисрегуляции сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в острой и восстановительной фазе территориального инфаркта мозга.

Кривые выживаемости Каплана-Майера пациентов с ИГМ в зависимости от уровня антигена ФВ в крови (n=67) представлены на рисунке 10.7.

В работе [87] проведена оценка уровня ФВ как прогностического маркера риска развития сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с персистирующей и пароксизмальной формой ФП, получавших варфарин. Из 829 пациентов с ФВ, включенных в когорту, ТИА или ОНМК перенесли 152 (18,0%) чел.; срок наблюдения составил более 2 лет. В результате для всей группы пациентов уровень активности ФВ ≥ 221 IU/dL определен испанскими исследователями в качестве независимого предиктора кардиоваскулярной смерти (относительный риск (ОР) = 3,05; 95% ДИ: 1,30-7,17) и смерти от всех причин (ОР = 2,03; 95% ДИ: 1,24-3,32).

Тесную взаимосвязь функционирования ФВ и тромбоцитов можно наблюдать в клинике не только ишемического, но и геморрагического ОНМК. Так, снижение концентрации ФВ в холодном периоде субарахноидального кровоизлияния является фактором риска повторения интракраниальной геморрагии [89].

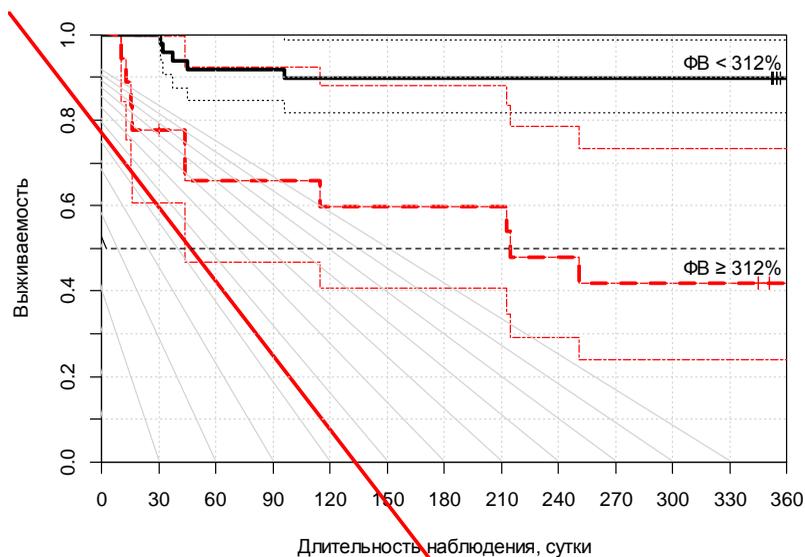


Рисунок 10.7 — Кривые бессобытийной выживаемости в течение 365 суток после ИГМ по методу Каплана-Майера для пациентов с уровнем антигена ФВ < 312 % и ≥ 312 %

Одно из первых исследований, продемонстрировавших увеличение содержания ФВ в первые сутки острого ИГМ, выполнено в 1996 г.

J. Zarifis et al. [90] на популяции 64 пациентов с ишемическим ОНМК. В то же время исследователям не удалось обнаружить значимых различий содержания ФВ у скончавшихся в течение 6 месяцев наблюдения пациентов по сравнению с выжившими.

Согласно K.W. Lee et al. [40], в случае острого коронарного синдрома динамика уровня ФВ с первых по третьей сутки заболевания ассоциирована с развитием инфаркта миокарда или ОНМК в течение первых 30 суток. Авторы показали прогностическую значимость возраста, концентрации интерлейкина-6 в плазме крови, циркулирующих эндотелиальных клеток в отношении 1-годовой летальности пациентов с острым коронарным синдромом; в отношении ФВ подобные закономерности отсутствовали [40].

В работе [68] обнаружена разница инициального содержания ФВ при ИГМ в группах пациентов с благоприятным (0-2 балла МШР) и неблагоприятным (3-6 баллов МШР) функциональным исходом на 90-е сутки после ОНМК, однако конкретная прогностическая значимость гемостатического маркера в отношении долгосрочного летального исхода в данной публикации не показана.

Определенный интерес вызывает исследование A.M. Carter et al. [91], направленное на установление факторов риска смертельного исхода в когорте из 545 пациентов с ИГМ; длительность наблюдения составила более 7 лет. Независимыми предикторами долгосрочного летального исхода явились пожилой возраст, атеросклероз церебральных артерий, ФП, перенесенные ранее ТИА или ОНМК, а также лабораторные параметры, измеренные при поступлении в инсультное отделение: альбумин, креатинин, тромбоглобулин и фактор фон Виллебранда. В то же время при построении многофакторной прогнозной модели авторы [91] исключили данные 32 пациентов, скончавшихся в течение первых 30 суток инфаркта мозга, что, на наш взгляд, является существенным ограничением данной работы, так как именно первый месяц инсульта вносит основной вклад в кумулятивный риск смертельного исхода в течение первого года наблюдения.

По данным публикации [92], в областном городе Гродно (Республика Беларусь) в течение 2001 г. был зарегистрирован 671 случай однократного инсульта, в анализ долгосрочных исходов включили данные 653 пациентов (97,3%). Абсолютный риск смерти пациентов с ОНМК в течение первых 28 суток достигал 29,1% (95% ДИ: 25,2-

33,6%). В интервале с 1 по 3-й месяцы абсолютный риск смерти составил 4,3% (95% ДИ: 2,6-6,6%), а с 4 по 12 месяцы — 7,7 % (95% ДИ: 5,4-10,7%). Т.е. к концу года кумулятивный риск смерти достигал 37,4%, а через 5 лет — 58,8%. При этом 29,1% летальных исходов развились в течение первого месяца ОНМК, а из них 60,0% — в течение первой недели от начала заболевания.

Кроме того, при попытках непосредственной экстраполяции данных о выживаемости пациентов с инсультом, полученных в зарубежных исследованиях, в реальные клинические условия медицинских учреждений нашей страны необходимо учитывать, что на сегодняшний день смертность от инсульта имеет значительные различия в странах с неодинаковым доходом на душу населения. Как указано в работе [92], в областном городе в течение первого месяца летальный исход вследствие ОНМК развивался у 29,1% пациентов. По материалам Американской ассоциации сердца и других официальных источников [74, 93], в США 30-суточная летальность от ОНМК (данные за 1995-2002 гг.) демонстрирует сильную связь с возрастом и составляет 9,0% для пациентов в возрасте от 65 до 74 лет, 13,1 % — для лиц в возрасте от 74 до 84 лет и 23,0% — для пациентов в возрасте ≥ 85 лет, что гораздо ниже данных белорусской популяции. Логично предположить, особенно с учетом генетической гетерогенности обследованных пациентов, что и прогностическая ценность определения биомаркеров постинсультной летальности в отечественных и зарубежных исследованиях может также иметь существенные отличия.

Таким образом, единичные исследования рассматривают уровень ФВ как прогностический маркер выживаемости при инфаркте мозга [68, 76, 77]. В опубликованных работах отсутствуют данные о конкретном пороговом значении антигена ФВ у пациентов с ишемическим ОНМК для стратификации риска летального исхода. В публикациях ведущих неврологов на сегодняшний день подчеркивается необходимость дальнейшего проведения научных исследований экспрессии ФВ при острых нарушениях мозгового кровообращения для более полного понимания причин сопряженности уровня гемостатического маркера с выраженностью неврологической симптоматики инсульта [88].

Наша работа не только показала прогностическую ценность определения уровня ФВ в острейшем периоде ИГМ для стратификации риска долговременной летальности, но и установила конкретное поро-

говое значение активности антигена ФВ — 312 %, ассоциированное с выживаемостью пациентов после ИГМ ($p < 0,001$), информация о котором в опубликованных ранее исследованиях отсутствовала.

В результате проспективного когортного исследования 67 пациентов с острым инфарктом мозга показано, что активность антигена ФВ в плазме крови в первые 48 ч инсульта ≥ 312 % ассоциирована с высоким риском смертельного исхода в течение одного года наблюдения ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности проведения дальнейших исследований в отношении установления роли фактора Виллебранда в долгосрочной стратификации риска летального исхода у пациентов, перенесших ИГМ.

10.5. Способ прогнозирования исхода ишемического инсульта с использованием уровня фактора Виллебранда

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус

На основании проведенных исследований экспрессии фактора Виллебранда при инфаркте головного мозга разработан способ прогнозирования исхода ишемического инсульта с использованием уровня антигена ФВ.

Известен способ прогнозирования исхода ишемического инсульта в каротидном бассейне при неклапанной фибрилляции предсердий путем оценки степени функциональных нарушений по модифицированной шкале Рэнкина [44] на момент поступления в инсультное отделение, выполнения компьютерной томографии головного мозга, определения объема очага инфаркта мозга с использованием диффузионно-взвешенного режима магнитно-резонансной томографии головного мозга и исследования венозной крови пациента на предмет определения уровня ФВ, активности тромбоцитов (CD62p) в 1-е сутки госпитализации [29] и построения математической прогностической модели для прогнозирования вероятности достижения комбинированной конечной точки, отражающей собой летальный исход от любой причины или повторный инсульт, в течение $8,8 \pm 4,4$ месяцев наблюдения.

Способ-прототип предполагает следующее распределение вероятности достижения комбинированной конечной точки для измеренных параметров:

- объем очага инфаркта мозга по данным МРТ: ОР = 1,01; 95% ДИ: 1,009-1,013; достоверность различий (p) < 0,001;
- оценка по МШР > 3 баллов на момент поступления: ОР = 4,89; 95% ДИ: 1,13-21,13; p = 0,033;
- уровень в крови CD62p: ОР = 1,27; 95% ДИ: 1,12-1,84; p < 0,001;
- уровень в крови ФВ: ОР = 1,003; 95% ДИ: 1,00-1,006; p = 0,025.

Указанный способ является прототипом по отношению к заявляемому.

Общим признаком для заявляемого способа и прототипа является то, что пациенту при поступлении в стационар проводят КТ головного мозга для подтверждения диагноза ИГМ, в первые сутки госпитализации осуществляют забор крови из локтевой вены с последующим определением уровня ФВ в соответствии с инструкцией фирмы-производителя тест-набора реактивов.

Указанный способ-прототип прогнозирования исхода ИГМ обладает следующими недостатками:

Помимо исследования уровня ФВ в первые сутки госпитализации, необходима дополнительная оценка степени функциональных нарушений по МШР на момент госпитализации, исследование активности тромбоцитов путем определения уровня CD62p в первые сутки госпитализации, определения объема очага инфаркта мозга с использованием диффузионно-взвешенного режима МРТ, что усложняет технологию прогнозирования, сужает клиническую применимость способа, требует дополнительных трудовых и материальных затрат, удлинняет процесс исследования и повышает его стоимость.

В способе-прототипе не указано конкретное пороговое значение уровня ФВ в плазме крови, позволяющее прогнозировать вариант функционального исхода острого ИГМ по МШР на момент выписки пациента с инсультом из стационара и долгосрочный риск развития летального исхода в постинсультном периоде в течение 1 года наблюдения.

Способ-прототип обладает «узкой» клинической применимостью, так как содержит прогностические данные лишь для пациентов с ИГМ в КБА при фибрилляции предсердий, в то время как прогноз для паци-

ентов с инсультом в вертебробазилярном бассейне, а также для пациентов с ИГМ без ФП остается неопределенным.

Разработанный нами способ прогнозирования исхода ишемического инсульта с использованием уровня ФВ ориентирован на повышение точности прогнозирования развития варианта функционального исхода в остром периоде ИГМ и риска летального исхода в постинсультном периоде.

Сущность способа заключается в том, что в способе прогнозирования исхода ишемического инсульта с использованием уровня ФВ, включающем госпитализацию пациента с инсультом в неврологическое (инсультное) отделение клиники, верификацию диагноза ИГМ с помощью клинических данных, компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга, взятие венозной крови для определения уровня ФВ в первые сутки госпитализации в инсультное отделение с 8.00 ч до 8.30 ч утра, центрифугирование крови при 3000 оборотов в минуту в течение 15 мин для получения плазмы, образцы которой хранят при температуре -20°C , определение активности антигена ФВ на коагулометре ACL-10000 в соответствии с инструкцией производителя реагентов — фирмы Instrumentation Laboratory Company (США), отличием является то, что данные об уровне антигена ФВ в крови пациента сравнивают с пороговым значением уровня антигена ФВ, равным 244 %, при этом, если уровень антигена ФВ в крови больше или равен 244 %, прогнозируют развитие неудовлетворительного функционального исхода острого ИГМ (от 4 до 6 баллов модифицированной шкалы Рэнкина) к моменту выписки из стационара, если уровень антигена ФВ в крови меньше 244 %, то прогнозируют развитие удовлетворительного функционального исхода острого ИГМ (от нуля до 3 баллов МШР); затем данные об уровне антигена ФВ в крови пациента сравнивают с пороговым значением уровня антигена ФВ, равным 312 % и прогнозируют риск развития летального исхода в постинсультном периоде в течение одного года наблюдения, причем при уровне ФВ в крови больше или равном 312 % прогнозируют неблагоприятный (летальный исход), при уровне ФВ в крови меньше 312 % прогнозируют благоприятный исход заболевания.

Технический результат заявляемого способа прогнозирования исхода ишемического инсульта с использованием уровня ФВ состоит в том, что:

- Упрощается способ прогнозирования исхода ИГМ, сокращается время проведения прогнозирования, снижаются затраты на использование реактивов и приборов, так как способ предполагает однократное исследование уровня антигена ФВ в первые сутки госпитализации в инсультное отделение.
- Повышается точность прогнозирования варианта функционального исхода острого ИГМ за счет использования конкретного порогового значения уровня антигена ФВ в плазме крови пациента с инсультом, равное 244 %.
- Повышается точность прогнозирования риска развития летального исхода в постинсультном периоде в течение одного года наблюдения за счет использования конкретного порогового значения уровня антигена ФВ в плазме крови пациента с инсультом, равное 312 %.
- Способ позволяет прогнозировать исход у пациентов с локализацией ИГМ не только в каротидном, но и в вертебробазиллярном бассейне, а также как при наличии ФП, так и при отсутствии ФП, что расширяет возможности клинического использования.
- Способ позволяет прогнозировать конкретные исходы ИГМ, под которыми понимают удовлетворительный (0-3 балла МШР) или неудовлетворительный (4-6 баллов МШР) функциональный исход инсульта на момент выписки из стационара, и риск развития летального исхода в постинсультном периоде в течение одного года наблюдения, что расширяет возможности клинического использования.

Предлагаемый способ поясняется конкретными клиническими примерами.

Пример 1. Пациент Ц., 77 лет, 1 неврологическое (инсультное) отделение БСМП г. Минска.

Клинический диагноз: Инфаркт мозга в правом каротидном бассейне артерий на фоне энцефалопатии сложного генеза 2 ст. (атеросклеротической, гипертензивной), острый период от 24.10.2011 г. Отек головного мозга. Левосторонняя гемиплегия. ИБС: постинфарктный и атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты и коронарных артерий. Искусственный водитель ритма. Н2А. Артериальная гипертензия 2, риск 4. Двусторонняя гипостатическая пневмония. Хро-

ническая обструктивная болезнь легких 2 ст. Дыхательная недостаточность 2 ст. Нефроангиосклероз, хроническая почечная недостаточность 2 ст.

Жалобы при поступлении: на слабость в левых конечностях.

Заболел остро 24.10.2011 г. — обнаружен родственниками в 05 ч 15 мин лежащим на полу. Госпитализирован в неврологическое (инсультное) отделение БСМП 24.10.2011 г. в 12 ч 17 минут.

В неврологическом статусе на момент поступления: в сознании, заторможен, оглушен, ориентирован в собственной личности. Выполняет простые инструкции. Со стороны черепных нервов: зрачки D = S, фотореакция сохранена. Парез 7, 12 пар черепных нервов слева. Рефлексы орального автоматизма положительны. Левосторонняя гемиплегия. Мышечный тонус в левых конечностях повышен по пирамидному типу. Сухожильно-периостальные рефлексы средней живости S > D. Симптом Бабинского слева положителен. Менингеальных симптомов нет. Оценка по шкале NIHSS составляет 15 баллов.

При компьютерной томографии 24.10.2011 г. и 29.10.2011 г. выявлен обширный инфаркт мозга в правом КБА.

Лечение пациента включало антитромботические (гепарин), антигипертензивные (эналаприл, гидрохлортиазид), нейропротекторные, симптоматические препараты.

Взятие крови для определения активности антигена ФВ по заявляемому способу проводят 25.10.2011 г. в 8 ч 00 минут. Полученные данные об уровне ФВ анализируют, сопоставляя с пороговым значением, равным 312 %.

Активность антигена ФВ у обследованного пациента с ИГМ составляет 702 %, что выше порогового значения, соответствующего 244 %. Поэтому у пациента Ц. прогнозируем развитие неудовлетворительного функционального исхода на момент выписки из стационара (4-6 баллов МШР).

На 5-е сутки пребывания в стационаре состояние пациента Ц. ухудшилось, снизился уровень сознания до комы 1 ст., перестал разговаривать, реагировать на осмотр врача. 02.11.2011 г. зафиксирован летальный исход.

Оценка по МШР на момент выписки (смерти) — 6 баллов, что соответствует неудовлетворительному функциональному исходу.

С учетом уровня ФВ выше порогового значения, соответствующего 312 %, у пациента Ц. мы прогнозировали высокую вероятность летального исхода в течение одного года наблюдения после инсульта. Пациент скончался на 9 сутки от начала заболевания, причина смерти — инфаркт головного мозга (I.63).

Таким образом, у пациента Ц. высокий уровень ФВ в крови (702 %) в первые сутки госпитализации ассоциирован с развитием неудовлетворительного функционального исхода на момент выписки из стационара (6 баллов МШР) и с летальным исходом, развившимся в течение одного года наблюдения после инсульта.

Пример 2. Пациентка К., 81 год, 1 неврологическое (инсультное) отделение БСМП г. Минска.

Клинический диагноз: Инфаркт мозга в правом каротидном бассейне артерий на фоне энцефалопатии сложного генеза 2 ст. (атеросклеротической, гипертензивной), острый период от 09.06.2011 г. Умеренно выраженные когнитивные нарушения, плегия левой руки, выраженный парез левой ноги. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты и коронарных артерий. Пароксизмальная фибрилляция предсердий. Н2А. Артериальная гипертензия 2, риск 4. Эмфизема легких. Диффузный пневмосклероз. Дыхательная недостаточность 1 ст. Атеросклероз сосудов нижних конечностей.

Жалобы при поступлении: на слабость в левых конечностях.

Заболела остро 09.06.2011 г., когда в 07 ч 10 мин после сна не смогла самостоятельно подняться с постели. Госпитализирована в неврологическое (инсультное) отделение БСМП 09.06.2011 г. в 08 ч 47 минут.

В неврологическом статусе на момент поступления: в сознании, заторможена, сонлива, память и критика снижены. На вопросы отвечает по существу. Выполняет простые инструкции. Со стороны черепных нервов: зрачки $D = S$, фотореакция сохранена. Парез 7, 12 пар черепных нервов слева. Дизартрия. Рефлексы орального автоматизма положительны. Плегия левой руки, выраженный парез левой ноги. Мышечный тонус в левых конечностях повышен по пирамидному типу. Сухожильно-периостальные рефлексы средней живости $S > D$. Симптом Бабинского слева положителен. Менингеальных симптомов нет. Оценка по шкале NIHSS составляет 12 баллов.

При компьютерной томографии 09.06.2011 г. выявлен инфаркт мозга в правом КБА.

Лечение пациентки включало антитромботические (кардиомагнил), антигипертензивные (эналаприл, индапамид, бисопролол), антиаритмические (амиодарон), нейропротекторные, симптоматические препараты.

Взятие крови для определения активности антигена ФВ по заявляемому способу проводят 10.06.2011 г. в 8 ч 00 минут. Полученные данные об уровне ФВ анализируют, сопоставляя с пороговым значением, равным 244 %.

Активность антигена ФВ у обследованной пациентки с ИГМ составляет 403 %, что выше порогового значения. Поэтому у пациентки К. прогнозируем развитие неудовлетворительного функционального исхода на момент выписки из стационара (4-6 баллов МШР).

В неврологическом статусе на момент выписки 09.06.2011 г.: в сознании, реагирует на осмотр. Сохраняются когнитивные нарушения. Выполняет простые инструкции. Со стороны черепных нервов: зрачки D = S, фотореакция сохранена. Парез 7, 12 пар черепных нервов слева. Дизартрия. Рефлексы орального автоматизма положительные. Плегия левой руки, выраженный парез левой ноги. Мышечный тонус в левых конечностях повышен по пирамидному типу. Сухожильно-периостальные рефлексы средней живости S > D. Симптом Бабинского слева положителен. Менингеальных симптомов нет. Сама не сидит, не ходит. Оценка по шкале NIHSS составляет 12 баллов.

Оценка по МШР на момент выписки — 5 баллов, что соответствует неудовлетворительному функциональному исходу.

Далее с учетом уровня ФВ выше порогового значения 312 %, у пациентки К. мы прогнозировали высокую вероятность летального исхода в течение одного года наблюдения после инсульта. Пациентка скончалась дома 22.07.2011 г. (на 43 сутки от начала заболевания), причина смерти — инфаркт головного мозга (I.63).

Таким образом, у пациентки К. высокий уровень антигена ФВ в крови (403 %) в первые сутки госпитализации ассоциирован с развитием неудовлетворительного функционального исхода на момент выписки из стационара (5 баллов МШР) и с летальным исходом, развившимся в течение одного года наблюдения после инсульта.

Пример 3. Пациент М., 75 лет, 1 неврологическое (инсультное) отделение БСМП г. Минска.

Клинический диагноз: Инфаркт мозга в правом каротидном бассейне артерий на фоне энцефалопатии сложного генеза 1-2 ст. (атеросклеротической, гипертензивной), острый период от 03.05.2011 г. Легкий левосторонний гемипарез. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, атеросклероз аорты и коронарных артерий. Н1. Артериальная гипертензия 2 ст., риск 4.

Жалобы при поступлении: на нарушение речи, головокружение, шаткость при ходьбе, слабость в левых конечностях.

Заболел остро 03.05.2011 г. в 8 ч 10 мин, когда появились вышеуказанные жалобы. Госпитализирован в неврологическое (инсультное) отделение БСМП 03.05.2011 г. в 10 ч 23 минуты.

В неврологическом статусе на момент поступления: в сознании, ориентирован, контактен. Со стороны черепных нервов: зрачки D = S, фотореакция сохранена. Парез 7 пары черепных нервов слева. Рефлексы орального автоматизма положительны. Легкий левосторонний гемипарез. Мышечный тонус существенно не изменен. Сухожильно-периостальные рефлексы средней живости S > D. Симптом Бабинского слева положительны. Пальценосовую пробу выполняет с интенцией. Менингеальных симптомов нет. Оценка по шкале NIHSS составляет 4 балла.

При компьютерной томографии 03.05.2011 г. выявлен инфаркт мозга в правой теменно-височной области размером 45×55×50 мм.

Лечение пациента включало антитромботические (полокард), антигипертензивные (эналаприл, индапамид, амлодипин), нейропротекторные, симптоматические препараты.

Взятие крови для определения активности антигена ФВ по заявляемому способу проводят 04.05.2011 г. в 8 ч 00 минут. Полученные данные об уровне ФВ анализируют, сопоставляя с пороговым значением, равным 244 %.

Активность антигена ФВ у обследованного пациента с ИГМ составляет 230 %, что ниже порогового значения. Поэтому у пациента М. прогнозируем развитие удовлетворительного функционального исхода на момент выписки из стационара (0-3 балла МШР).

В неврологическом статусе на момент выписки 14.05.2011 г.: в сознании, ориентирован, контактен. Со стороны черепных нервов: зрач-

ки D = S, фотореакция сохранена. Парез 7 пары черепных нервов слева. Рефлексы орального автоматизма положительны. Легкий левосторонний гемипарез. Мышечный тонус существенно не изменен. Сухожильно-периостальные рефлексы средней живости S > D. Симптом Бабинского слева положителен. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Менингеальных симптомов нет. Оценка по шкале NIHSS составляет 3 балла.

Оценка по МШР на момент выписки — 2 балла, что соответствует удовлетворительному функциональному исходу.

С учетом уровня антигена ФВ ниже порогового значения 312 %, у пациента М. мы прогнозировали низкую вероятность летального исхода в течение одного года наблюдения после инсульта. В течение указанного периода наблюдения летальный исход не развился.

Таким образом, у пациента М. низкий уровень ФВ в крови (230 %) в первые сутки госпитализации ассоциирован с развитием удовлетворительного функционального исхода на момент выписки из стационара (2 балла МШР) и отсутствием летального исхода в течение одного года наблюдения после инсульта.

Способ прогнозирования исхода ишемического инсульта с использованием уровня фактора фон Виллебранда относится к методам оценки роли гемостатических маркеров при ишемическом инсульте, конкретно к использованию значения уровня антигена ФВ в крови пациентов с ИГМ в первые сутки госпитализации для прогнозирования исхода острого ишемического ОНМК и может быть использован врачами-неврологами учреждений здравоохранения, оказывающих лечебно-диагностическую помощь пациентам с инсультом в стратификации риска у пациентов с ИГМ в отношении варианта функционального восстановления в остром периоде ИГМ, а также летального исхода в постинсультном периоде.

Литература

1. Wagner, D.D. The vessel wall and its interactions / D.D. Wagner, P.S. Frenette // *Blood*. — 2008. — Vol. 111. — P. 5271-5281.
2. Готто, А.М. Развитие концепции дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний / А.М. Готто // *РМЖ*. — 2006. — №3. — С. 14-18.

3. Alexander, O. Von Willebrand Factor in Cardiovascular Disease: Focus on Acute Coronary Syndromes / O. Alexander Spiel, C. James Gilbert and Bernd Jilma // *Circulation*. — 2008. — Vol. 117. — P. 1449-1459.
4. Von Willebrand, EA. Hereditar pseudohefemofili / E.A. Von Willebrand // *Fin Laekaresaellsk Hand*. — 1926. — Vol. 68. — P.87–112.
5. Letter: Factor-VIII complex and endothelial damage / B. Boneu [et. al.] // *Lancet*. — 1975. — Vol.28, №1. — P.1430–1430.
6. Резяпова, Н.Х. Клиническое значение фактора Виллебранда у больных артериальной гипертонией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Х. Резяпова; Самара. — 2011. — 22 с.
7. Haemorheological, platelet and endothelial indices in relation to global measures of cardiovascular risk in hypertensive patients: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. / C.G. Spencer [et. al.] // *J Intern Med*. — 2007. — Vol.261, №1. — P.82-90.
8. Stoll, G. Molecular mechanisms of thrombus formation in ischemic stroke: novel insights and targets for treatment / G. Stoll, C. Kleinschnitz, B. Nieswandt // *Blood*. — 2008. — Vol.112. — P. 3555–3562.
9. Vischer, UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease / U.M.Vischer // *J Thromb Haemost*. — 2006. — Vol.4. — P.1186–1193.
10. Ruggeri, Z.M. Von Willebrand factor: looking back and looking forward / Z.M. Ruggeri // *Thromb Haemost*. — 2007. — Vol.98. — P. 55–62.
11. Increased von Willebrand factor antigen and high molecular weight / S. Krishnan [et al.] // *Thromb Res*. — 2008. — Vol.122. — P.455–458.
12. De Meyer, S.F. Von Willebrand factor to the rescue / S.F. De Meyer, H. Deckmyn, K. Vanhoorelbeke // *Blood*. — 2009. — Vol.113. — P.5049–5057.
13. Platelets adhered to endothelial cell-bound ultra-large von Willebrand factor strings support leukocyte tethering and rolling under high shear stress / A. Bernardo [et al.] // *J Thromb Haemost*. — 2005. — Vol.3. — P. 562–570.
14. ADAMTS13: a new link between thrombosis and inflammation / A.K. Chauhan [et al.] // *J Exp Med*. — 2008. — Vol.205. — P. 2065–2074.
15. Systemic antithrombotic effects of ADAMTS13. / A.K. Chauhan [et al.] // *J Exp Med*. — 2006. — Vol.203. — P.767–776.
16. Von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. / Z. Zhou [et al.] // *Semin Thromb Hemost*. — 2010. — Vol.36. — P.71–81.
17. Minor stroke as singular manifestation of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura in a young man / A. Lindblom [et al.] // *Int Angiol*. — 2009. — Vol.28. — P. 336–339.
18. P-selectin glycoprotein ligand 1 and beta2-integrins cooperate in the adhesion of leukocytes to von Willebrand factor / R. Pendu [et al.] // *Blood*. — 2006. — Vol.108. — P. 3746–3752.
19. Sadler, J.E. von Willebrand factor assembly and secretion / J.E. Sadler // *J Thromb Haemost*. — 2009. — Vol.7, № 1. — P.24–27.

20. Andrews, R.K. Molecular mechanisms of platelet adhesion and activation / R.K. Andrews, J.A. Lopez, M.C. Berndt // *Int J Biochem Cell Biol.* — 1997. — Vol.29. — P.91–105.
21. Colter, B.S. Historical Perspective and Future Directions in Platelet Research / B.S. Colter // *J Thromb Haemost.* — 2011 — Vol.9, № 1. — P. 374–395.
22. Crystal structure of the wild-type von Willebrand factor A1-glyco-protein Ib complex reveals conformation differences with a complex bearing von Willebrand disease mutations / J.J. Dumas [et al.] // *J Biol Chem.* — 2004. — Vol.279. — P. 23327-22334.
23. Mendolicchio, G.L. New perspectives on von Willebrand factor functions in hemostasis and thrombosis / G.L. Mendolicchio, Z.M. Ruggeri // *Semin Hematol.* — 2005. — Vol.42, №1. — P. 5-14.
24. Nieswandt, B. Ischaemic stroke: a thrombo-inflammatory disease? / B. Nieswandt, C. Kleinschnitz, G. Stoll // *The Journal of Physiology.* — 2011. — Vol. 589. — P. 4115-4123.
25. Owen, W.G. Big piece, little piece or: yes, factor VIII is a protein / W.G. Owen // *J Thromb Haemost.* — 2005. — Vol.3. — P. 1905–1909.
26. Lenting, P.J. Clearance mechanisms of von Willebrand factor and factor VIII / P.J. Lenting, C.J. Vans, C.V. Denis // *J Thromb Haemost.* — 2007. — Vol.5. — P.1353–1360.
27. High von Willebrand factor levels increase the risk of first ischemic stroke: influence of ADAMTS13, inflammation, and genetic variability / T. Bongers [et al.] // *Stroke.* — 2006. — Vol.37, №11. — P. 2672–2677.
28. De Meyer, S.F. Von Willebrand Factor An Emerging Target in Stroke Therapy / S.F. De Meyer, G. Guido Stoll, D.D. Wagner // *Stroke.* — 2012. — Vol.43. — P.599-606.
29. Time Course of Platelet Activation and von Willebrand Factor in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation After Ischemic Stroke. Evaluation of Prognostic Determinants / H.K. Yip [et al.] // *Circ J.* — 2007. — Vol.71. — P. 321-326.
30. Immuno-inflammatory activation in acute cardio-embolic strokes in comparison with other subtypes of ischaemic stroke / G. Licata [et al.] // *Thromb Haemost.* — 2009. — Vol.101. — P. 929–937.
31. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke — sequential change and differences in stroke subtype / K. Kozuka [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2002. — Vol.161. — P. 161–168.
32. Measurement of von Willebrand factor as the marker of endothelial dysfunction in vascular diseases / B. Horvath [et al.] // *Exp Clin Cardiol.* — 2004. — Vol. 9, №1. — P. 31–34.
33. Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий / М.М. Танащян [и др.] // *Неврологический вестник.* — 2007. — Т. XXXIX, — Вып. 1. — С. 12-16.
34. Franchini, M. Von Willebrand factor: another janus-faced hemostasis protein / M. Franchini, P.M. Mannucci // *Semin Thromb Hemost.* — 2008. — Vol.34. — P.663–669.

35. Гемостазиология в клинической и лабораторной практике: учеб. пособие / В. С. Камышников [и др.] — Минск: Адукацыя і выхаванне. — 2011. — 320 с.
36. Coller, B.S. Translating from the rivers of Babylon to the coronary bloodstream / B.S. Coller // *J Clin Invest.* — 2012, November. — Vol.1, № 122(11). — P. 4293–4299.
37. Steinhubl, S.R. Historical observations on the discovery of platelets, platelet function testing and the first antiplatelet agent / S.R. Steinhubl // *Curr Drug Targets.* — 2011. — Vol.12, №12. — P. 1792-1804.
38. Von Willebrand factor: an emerging target in stroke therapy / De S.F. Meyer [et al.] // *Stroke.* — 2012. — Vol. 43, №2. — P. 599-606.
39. Inhibition of von Willebrand factor-mediated platelet activation and thrombosis by the anti-von Willebrand factor A1-domain aptamer ARC1779 / J.L. Diener [et al.] // *J Thromb Haemost.* — 2009. — Vol.7. — P. 1155-1162.
40. Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes / K.W. Lee [et al.] // *Blood.* — 2005. — Vol. 105, № 2. — P. 526-532.
41. Association studies between -1185A/G von Willebrand factor gene polymorphism and coronary artery disease / D. Simon [et al.] // *Braz J Med Biol Res.* — 2003. — Vol. 36, №6. — P. 709-714.
42. Von Willebrand factor and oxidative stress parameters in acute coronary syndromes / Z. Koprivica [et al.] // *Oxid Med Cell. — Longev.* — 2011. — Vol. 2011. — P. 312-334.
43. Linkage analysis identifies a locus for plasma von Willebrand factor undetected by genome-wide association / K.C. Descha [et al.] // *PNAS.* — 2013. — Vol.110, №2. — P. 588-593.
44. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии / А.Н. Белова // М.: Изд-во «Самарский дом печати», 2004. — С. 224-225.
45. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H.P. Adams [et al.] // *Stroke.* — 1993. — Vol. 24. — P. 35-41.
46. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction / J. Bamford [et al.] // *Lancet.* — 1991. — Vol. 337. — P. 1521-1526.
47. Домашенко, М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта: автореф. дис. ...канд. мед. наук / М.А. Домашенко. — М., 2006. — 30 с.
48. Von Willebrand factor, P-selectin and fibrinogen levels in patients with acute ischaemic and haemorrhagic stroke, and their relationship with stroke subtype and functional outcome / P.M. Bath [et al.] // *Platelets.* — 1998. — Vol. 9, № 3-4. — P. 155-159.
49. High von Willebrand factor levels increase the risk of stroke: the Rotterdam study / R.G. Wieberdink [et al.] // *Stroke.* — 2010. — Vol.41, №10. — P. 2151-2156.

50. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes / M.J. Reeves [et al.] // *Lancet Neurol*. — 2008. — Vol.7. — P. 915–926.
51. Хамидова, З.М. Цереброваскулярная патология: гемореологические и генетические факторы прогрессирования: автореф. дис. ... канд. мед. наук / З.М. Хамидова. — М, 2012. — 29 с.
52. Атеротромботический инсульт у пациентов с мутацией гена тромбоцитарных рецепторов 1BA / В.В. Голдобин [и др.] // Ежегодные Давиденковские чтения. Всероссийская научно-практическая конференция / Сборник материалов конференции/ под ред. Проф. С.В. Лобзина. — СПб: Из-во «Человек и его здоровье», 2012. — С. 6-7.
53. Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation / D.S.G. Conway [et al.] // *Circulation*. — 2003. — Vol.107. — P. 3141–3145.
54. Hypercoagulopathy in stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation: hematologic and cardiologic investigations / N. Turgut [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost*. — 2006. — Vol. 12 (1). — P. 15-20.
55. Additive Role of Plasma von Willebrand Factor Levels to Clinical Factors for Risk Stratification of Patients With Atrial Fibrillation / G.Y.H. Lip [et al.] // *Stroke*. — 2006. — Vol. 37. — P. 2294-2300.
56. Evidence-based percutaneous closure of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation / S. Leal [et al.] // *Curr Cardiol Rev*. — 2012. — Vol.8, №1. — P. 37-42.
57. Effects of congestive heart failure on plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin concentrations in patients with non-valvar atrial fibrillation / G.Y. Lip [et al.] // *Heart*. — 2005. — Vol. 91, №6. — P.759-763.
58. Cross, L.J. Biomarkers in acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury / L.J. Cross, M.A. Matthay // *Crit Care Clin*. —2011. — Vol.27, №2. — P. 355-377.
59. Barnett, N. Biomarkers in acute lung injury--marking forward progress / N. Barnett, Ware LB. // *Crit Care Clin*. — 2011. — Vol.27, №3. — P. 661-683.
60. Von Willebrand Factor Antigen as a Prognostic Marker in Posttraumatic Acute Lung Injury / A. Siemiatkowski [et al.] // *Haemostasis*. —2000. — Vol.30. — P. 189–195.
61. Laffey, J.G. D. Talmor Predicting the Development of Acute Respiratory Distress Syndrome / J.G. Laffey // *AJRCCM*. — 2013. — Vol. 187, № 7. — P. 671-672.
62. Role of von Willebrand factor in vascular disease / P. Paulinska, A. Spiel, B. Jilma // *Hamostaseologie*. — 2009. — Vol. 29, №1. — P. 32-38.
63. The endothelial cell markers von Willebrand Factor (vWF), CD31 and CD34 are lost in glomerulonephritis and no longer correlate with the morphological indices of glomerular sclerosis, interstitial fibrosis, activity and chronicity / C. Gluhovschi [et al.] // *Folia Histochem Cytobiol*. — 2010. — Vol.48, №2. — P. 230-236.

64. Primary focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic patients: common complications and risk factors / Q. Zhang [et al.] // *J Nephrol.* — 2012. — Vol.25, №5. — P. 679-688.
65. Significance of plasma von Willebrand factor level and von Willebrand factor-cleaving protease activity in patients with chronic renal diseases / G.Y. Lu [et al.] // *Chin Med J.* — 2008. — Vol. 121, №2. — P. 133-136.
66. Biomarkers of endothelial dysfunction in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis / Q. Zhang [et al.] // *Nephrology (Carlton).* — 2012. — Vol.17, №4. — P. 338-345.
67. Суслина, З.А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения с позиций доказательной медицины / З.А. Суслина, М.М. Танашян, М.А. Домашенко // 2-е изд. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — 224 с.
68. Relationship between acute stroke outcome, aspirin resistance, and humoral factors / P.T. Lai [et al.] // http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Chen%20SY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23089403 *J Chin Med Assoc.* — 2012. — Vol. 75, №10. — P. 513-518.
69. Antidote-controlled platelet inhibition targeting von Willebrand factor with aptamers / Oney [et al.] // *Oligonucleotides.* — 2007. — Vol. 17. — P. 265–274.
70. Rapidly regulating platelet activity in vivo with an antidote controlled platelet inhibitor / S.M. Nimjee [et al.] // *Mol Ther.* — 2012. — Vol.20, №2. — P. 391-397.
71. The von Willebrand inhibitor ARC1779 reduces cerebral embolization after carotid endarterectomy: a randomized trial / H.S. Markus [et al.] // *Stroke.* — 2011. — Vol.42, №8. — P. 2149-2153.
72. Systematic review of outcome after ischemic stroke due to anterior circulation occlusion treated with intravenous, intra-arterial, or combined intravenous+intra-arterial thrombolysis / M.T. Mullen [et al.] // *Stroke.* — 2012. — Vol.43, №9. — P. 2350-2355.
73. IL1B and VWF variants are associated with fibrinolytic early recanalization in patients with ischemic stroke / I. Fernández-Cadenas [et al.] // *Stroke.* — 2012. — Vol. 43, №10. — P. 2659-2665.
74. AHA Statistical Update: Heart Disease and Stroke Statistics — 2013 Update. A Report From the American Heart Association / S. Alan [et al.] // *Circulation.* — 2013. — Vol.127. — P. 6-245.
75. Progression in lacunar stroke is related to elevated acute phase parameters / H.J. Audebert [et al.] // *Eur Neurol.* — 2004. — Vol.51, №3. — P. 125-131.
76. Смертина, Е.Г. Система гемостаза в остром и восстановительном периодах ишемических инсультов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 — нервные болезни, 03.00.04 — биохимия / Е.Г. Смертина М. — 2009. — 23 с.
77. Состояние системы гемостаза и функции эндотелия при различных подтипах ишемического инсульта в остром и восстановительном периодах / Е.Г. Смертина [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины.* — 2009. — № 1 (2). — С. 72-78.

78. In vitro aspirin resistance detected by PFA- 100 closure time: pivotal role of plasma von Willebrand factor / T. Chakroun [et al.] // *Br J Haematol.* — 2004. — Vol. 124, № 1. — P. 80-85.
79. Effect of aspirin, clopidogrel and dipyridamole on soluble markers of vascular function in normal volunteers and patients with prior ischaemic stroke / L. Zhao [et al.] // *Platelets.* — 2006. — Vol. 17, №2. — P. 100-104.
80. Enhanced cortical reperfusion protects coagulation factor XII-deficient mice from ischemic stroke as revealed by high-field MRI / M. Pham [et al.] // *Neuroimage.* — 2010. — Vol. 49. — P. 2907-2914.
81. Nieswandt, B. Ischaemic stroke: a thrombo-inflammatory disease? B. / Nieswandt, C. Kleinschnitz, G. Stoll // *The Journal of Physiology.* — 2011. — Vol. 589. — P. 4115-4123.
82. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. — М. МЕДпресс-информ, 2008. — 299 с.
83. Deficiency of von Willebrand factor protects mice from ischemic stroke / C. Kleinschnitz [et al.] // *Blood.* — 2009. — Vol. 113, №15. — P. 3600-3603.
84. Measurement of von Willebrand factor as the marker of endothelial dysfunction in vascular diseases / Beata Horvath [et al.] // *Exp Clin Cardiol.* — 2004. — Vol. 9, №1. — P. 31-34.
85. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта / А.А. Скоромец [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт».* — 2008. — Вып. 22. — С. 32-38.
86. O'Riordan, M. Elevated von Willebrand factor levels linked with risk of thrombosis and bleeding in treated AF patients / M. O'Riordan // <http://www.theheart.org/article/1213041.do>. — Data of access: 17.04.2013.
87. Plasma von Willebrand Factor Levels Are an Independent Risk Factor for Adverse Events Including Mortality and Major Bleeding in Anticoagulated Atrial Fibrillation Patients / V. Roldan [et al.] // *JACC.* — 2011. — Vol. 25. — P. 2496-2504.
88. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения / З.А. Суслина [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* — 2008. — Т. 2, № 1. — С. 4-11.
89. Калюжная, И.Н. Диагностическое и прогностическое значение состояния сосудистой стенки и тромбоцитов при нетравматических внутричерепных кровоизлияниях: автореф. дис. ...канд. мед. наук / И.Н. Калюжная. — Спб, 2004. — 21 с.
90. Increased soluble adhesion molecule P-selectin, von Willebrand factor and fibrinogen in acute stroke: evidence for early endothelial and haemorheological dysfunction / J. Zarifis [et al.] // *Clinical Science.* — 1996. — Vol. 90, №34. — P. 27.
91. Predictive Variables for Mortality After Acute Ischemic Stroke / A. M. Carter [et al.] // *Stroke.* — 2007. — Vol. 38. — P. 1873-1880.
92. Кулеш, С.Д. Мозговой инсульт: комплексный анализ региональных эпидемиологических данных и современные подходы к снижению заболеваемости, инвалидности и смертности: монография / С.Д. Кулеш. — Гродно: ГрГМУ, 2012. — 204 с.

93. Atlas of Stroke Hospitalizations Among Medicare Beneficiaries / M.L. Casper et al.] // Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. — 2008. — 123 p.

ГЛАВА 11.

МЕТОДЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ПРОТЕКЦИИ

И.А. Гончар, Ю.И. Степанова

В главе представлена информация о сосудистом эндотелии как о мишени для профилактики и лечения патологических процессов, приводящих к развитию острых нарушений мозгового кровообращения. Приведены также данные о современных методах эндотелиальной протекции и коррекции, описаны основные точки приложения воздействия лекарственных препаратов, направленного на восстановление полноценного функционирования интимы артерий и дилататорного ответа сосудов.

Ключевые слова: сосудистый эндотелий, острые нарушения мозгового кровообращения, интима сосуда, эндотелиальная протекция, эндотелиальная коррекция, фармакологические препараты.

Methods of endothelial protection

I.A. Gontschar, J.I. Stepanova

This chapter provides information on the vascular endothelium as a target for the prevention and treatment of pathological processes leading to stroke development. It was also given details about modern methods of endothelial protection and correction, described the main points of the drugs impact for restoring of normal functioning of arteries intima and vasodilating response.

Key words: vascular endothelium, acute cerebrovascular accidents, vessel intima, endothelial protection, endothelial correction, pharmacological agents.

Изучение роли эндотелия в патогенезе сосудистых заболеваний привело к пониманию, что сосудистый эндотелий регулирует не только периферический кровоток, но и ряд других важных функций организма. Именно поэтому актуальной является концепция изучения эндотелия как мишени для профилактики и лечения патологических процессов, приводящих к развитию острых нарушений мозгового кровообращения [1]. Эндотелий кровеносных сосудов осуществляет постоянную регуляцию тонуса сосудистой стенки путем непрерывного высвобождения биологически активных веществ с релаксирующими (оксид азота, простациклин) или сократительными свойствами (ангиотензин II, эндотелин-I, простагландин H₂, тромбоксан A₂) [2, 3].

Кроме того, в физиологических условиях барьерная функция эндотелия сосудов определяет его главную роль в организме человека — модуляцию гомеостаза [4, 5] путем регуляции равновесного состояния таких противоположных процессов, как:

- поддержание тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция);
- сохранение морфологии строения и анатомической целостности сосудистой стенки (синтез/ингибирование факторов пролиферации, ангиогенеза);
- свертывание и противосвертывание крови (синтез агрегантов/деагрегантов, прокоагулянтов/антикоагулянтов, фибринолитических факторов);
- местное воспаление (выработка про- и противовоспалительных факторов, факторов регуляции адгезии лейкоцитов).

Необходимо заметить, что каждая из функций эндотелия, определяющая тромбогенность сосудистой стенки, воспалительные изменения, вазореактивность и стабильность атеросклеротической бляшки, напрямую или косвенно связана с развитием и прогрессированием атеросклероза, артериальной гипертензии и их осложнений. В настоящее время серьезное внимание уделяется метаболическим факторам и маркерам функционирования эндотелия, число которых увеличивается по мере накопления знаний и возможностей лабораторной диагностики.

Дисфункция эндотелия проявляется прежде всего снижением продукции оксида азота, играющего центральную роль в снижении сосудистого тонуса, что запускает патогенетические механизмы атеросклеротического повреждения сосудов [6]. Кроме того, ДЭ проявляется недостаточностью кофакторов синтеза оксида азота, снижением его высвобождения и увеличением деградации [4].

В настоящее время доказана роль ДЭ как триггера развития не только сердечно-сосудистых, но и цереброваскулярных заболеваний, в том числе ишемического инсульта [7, 8]. Механизмы эндотелиальной дисфункции при остром нарушении мозгового кровообращения представлены на рисунке 11.1. В связи со значительным ростом болезней системы кровообращения терапевтические стратегии, нормализующие состояние внутрисосудистого гомеостаза и функцию эндотелия, приобретают в современных условиях чрезвычайно важное значение [2].

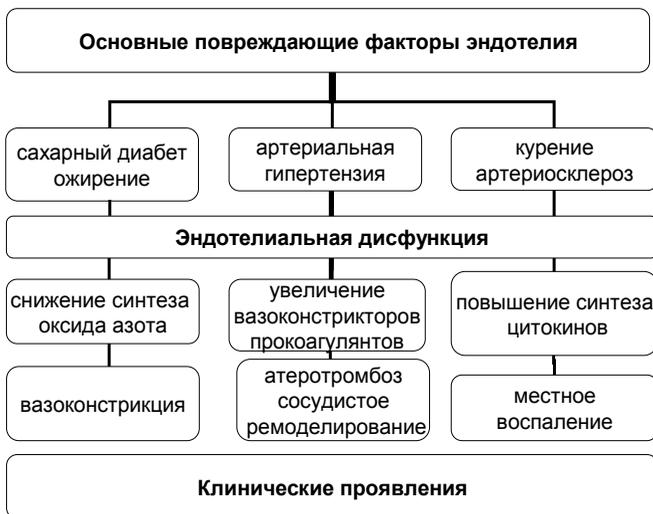


Рисунок 11.1 — Механизмы развития эндотелиальной дисфункции при остром нарушении мозгового кровообращения

Адекватные меры по профилактике повреждения внутренней выстилки кровеносных сосудов, препятствующие прогрессированию ДЭ, ведут к снижению числа не только ишемических нарушений мозгового кровообращения, но других сосудистых событий, ассоциированных с атеросклеротическим ремоделированием [9, 10].

Несомненно, что одним из направлений терапевтического воздействия при ОНМК ишемического генеза является коррекция эндотелиальной дисфункции [1, 4]. Восстановление полноценного функционирования интимы артерий и дилататорного ответа сосудов может быть достигнуто с помощью нелекарственных и лекарственных способов воздействия (табл. 11.1) [6].

Таблица 11.1 — Методы эндотелиальной протекции

Фармакологическая терапия	Ингибиторы АПФ Антагонисты рецептора ангиотензина-2 Ингибиторы ренина Антагонисты кальция в-блокаторы
---------------------------	---

	Статины Антиоксиданты (витамины С, Е, фолиевая кислота, пробукол) Эстроген-содержащие препараты Глутатион Липопротеины высокой плотности Препараты, корректирующие инсулинорезистентность (метформин, тиазолидин)
Фармакопрепараты будущего	Препараты, увеличивающие количество прогениторных эндотелиальных клеток, клеточная терапия Препараты, снижающие уровень асимметричного диметиларгинина L-аргинин Ингибиторы протеинкиназы С Тетрагидробиоптерин — кофермент, участвующий в гидроксильровании ароматических аминокислот Ингибиторы ФНО- α Антагонисты эндотелина-1 Антибиотики
Другие методы коррекции эндотелиальной дисфункции	Сокращение потребления соли Снижение лишнего веса Физические упражнения Отказ от курения

К нелекарственным методам купирования ДЭ относят аэробные физические упражнения, отказ от курения, снижение массы тела, рациональное питание и ограничение потребления поваренной соли [3].

Лекарственные препараты, потенциально способные воздействовать на функцию эндотелия путем активации синтеза и высвобождения оксида азота, увеличения активности эндотелиальных прогениторных клеток, можно разделить на следующие категории [6]:

- вещества, замещающие естественные проективные эндотелиальные субстанции — стабильные аналоги простаглицлина, нитровазодилататоры, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена;
- ингибиторы или антагонисты эндотелиальных вазоконстрикторных факторов — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты ангиотензин II-рецепторов, ингибиторы ренина, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, ингибиторы тромбоксан A_2 -синтетазы и антагонисты тромбоксан A_2 -рецепторов;
- цитопротективные вещества — антиоксиданты (витамины С, Е, фолиевая кислота), эстроген-содержащие препараты, глутатион, свободнорадикальные сквенджеры супероксиддисмутазы, пробукол;
- гиполипидемические препараты — статины, препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, средства, корректирующие инсулинорезистентность (метформин, тиазолидин).

«Эскимоский» тип питания с употреблением большого количества омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, содержащихся в жирной рыбе, которая обитает в холодной морской воде (лосось, тунец, скумбрия), сопровождается крайне низкой распространенностью атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, что было доказано при эпидемиологических исследованиях среди жителей прибрежных районов Гренландии, Японии, Канады и Нидерландов [11]. Употребление указанных сортов рыбы 2 раза в неделю или лекарственных препаратов, содержащих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, не только улучшает функционирование эндотелия за счет повышения синтеза оксида азота, но и вызывает стабилизацию имеющихся атеросклеротических бляшек, нормализацию уровней холестерина, триглицеридов и липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови [12]. Добавление омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в рацион пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями усиливает антиагрегантное действие аспирина за счет улучшения функционирования мембран тромбоцитов, снижая повышенную активность сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [13].

Регулярное употребление черного или зеленого чая также оказывает благотворный эффект на ДЭ за счет антиоксидантного действия биофлавоноидов, содержащихся в чае. Антиоксиданты в физиологических условиях представлены флавоноидами, церулоплазмином, вита-

минами А, С, Е и К, супероксиддисмутазой, глутатионом, глутатионпероксидазой, каталазой. Антиоксиданты связывают свободные радикалы и предотвращают тем самым деградацию клеточных структур [1].

ДЭ, способствуя прогрессированию атеросклероза и ангиопатий, является неотъемлемым компонентом таких болезней системы кровообращения, как инфаркт мозга, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и сердечная недостаточность [14]. Эти заболевания характеризуются нарушением кровоснабжения органов и тканей, повышением периферического сосудистого сопротивления и атеростенозированием артерий [15]. Ряд препаратов, таких как ингибиторы АПФ при длительном назначении способны «повернуть вспять» развитие эндотелиальной дисфункции, особенно на начальной стадии заболевания [16]. Ведь основная часть АПФ расположена на мембране эндотелиальных клеток, при этом 90% всего объема ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) приходится на органы и ткани и только 10% — на плазму, поэтому эндотелиальная дисфункция непременно сопровождается гиперактивацией РААС.

Участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез мощного вазоконстриктора ангиотензина II (АII), оказывающего влияние посредством стимуляции ангиотензиновых рецепторов гладкомышечных клеток сосудов [17]. Кроме того, АII стимулирует высвобождение эндотелина-1, факторов роста и митогенов (FGFb — фактор роста фибробластов, PGF — тромбоцитарный фактор роста, TGF- β — трансформирующий фактор роста бета и др.), под действием которых изменяется структура сосудистой стенки.

Также ингибиторы АПФ индуцируют брадикининовый механизм дилатации сосудистой стенки, сопряженный с эндотелиальной дисфункцией, что вызывает отчетливое снижение периферического сопротивления артерий [5]. Вторичными мессенджерами брадикинина являются оксид азота, простаглицлин, тканевой активатор плазминогена, эндотелиальный фактор гиперполяризации. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза эндотелиального фактора релаксации и повышению тонуса гладкомышечных клеток сосудов.

В клинических исследованиях продемонстрирована способность ингибиторов АПФ (квинаприла, периндоприла, эналаприла, лизиноприла, зофиноприла, рамиприла) восстанавливать нарушенную функцию эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией [9, 18]. Основным побочным эффектом применения ингибиторов АПФ является кашель, возникающий у каждого третьего пациента, что снижает приверженность к длительному лечению гипотензивными препаратами.

Ангиотензин II признан ключевым медиатором атеросклероза, так как он индуцирует вазоконстрикцию, является триггером оксидативного стресса, стимулирует высвобождение факторов роста и провоспалительных цитокинов [19]. Кроме того, с непосредственным участием рецепторов I типа к ангиотензину II активируются тромбоциты и ингибиторы активатора плазминогена, способствуя прокоагулянтным изменениям как сосудисто-тромбоцитарного, так и коагуляционного гемостаза [20]. Блокаторы рецепторов к ангиотензину II применяют в первую очередь в качестве гипотензивных лекарственных средств. Ряд препаратов данной группы рекомендованы агентством по контролю за пищей и лекарствами США (FDA — Food and Drug Administration) для снижения количества сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ: лозартан, валсартан, кандесартан, ирбесартан, олмесартан, телмисартан, эпросартан [9, 19].

Существует еще один класс гипотензивных препаратов, доказавших свое позитивное воздействие на дисфункцию эндотелия — это селективные бета-блокаторы: небиволол и карведилол [21]. Помимо своего гипотензивного, антиангинального и антиаритмического эффекта, бета-блокаторы модулируют высвобождение оксида азота в эндотелии сосудов, оказывая вазодилатирующее действие на спазмированные артерии [22].

Антагонисты кальция, в первую очередь производные дигидропиридинового ряда, дилтиазем, верапамил, амлодипин, уменьшают секрецию тромбоцитарного фактора роста, пролиферативную активность гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, редуцируют влияние эндотелина-1, потенцируя таким образом вазодилатирующий эффект оксида азота [23]. Помимо снижения повышенного артериального давления, антагонисты кальция позитивно действуют на показатели липидограммы, препятствуя прогрессированию атеросклеротического процесса [24].

Статины, как представители гиполипидемических лекарственных препаратов, нашли свое клиническое применение при широком круге болезней системы кровообращения. Эффекты ловастатина, правастатина, аторвастатина, симвастатина, церивастатина, питавастатина в проведенных исследованиях [18] связаны со стабилизацией поверхности атеросклеротической бляшки и, как следствие — с уменьшением риска её разрыва [1]. Кроме того, благодаря способности позитивно влиять на функцию эндотелия как на церебральном, так и системном уровнях, аторвастатин позволяет улучшить состояние пациентов с лакунарными инсультами, а также предотвратить их развитие у пожилых пациентов, имеющих высокий риск развития острых цереброваскулярных событий [25]. Уже в 2005 г. зарубежными авторами [26] было показано, что даже малые дозы аторвастатина способны значительно улучшать функционирование сосудистого эндотелия, а также снижать экспрессию провоспалительных цитокинов и молекул межклеточной адгезии.

Терапия эстрогенами на практике не доказала своих преимуществ в профилактике повторных ишемических ОНМК [27]. Моноклональные антитела, генная терапия, ингибиторы эндотелина-1 и блокаторы эндотелиновых рецепторов используют для разработки терапевтических стратегий, направленных на восстановление полноценного функционирования эндотелия артерий в эксперименте [17]. Большие надежды возлагаются на активацию экзогенными факторами системы L-аргинин/оксид азота/гуанилатциклазы, причем в качестве активаторов могут выступать нитропруссид натрия, L-аргинин, протопорфирин X, дисульфид и др. [18]. Возможности их клинического применения будут апробированы в недалеком будущем.

Базовым нормативным документом, регламентирующим алгоритм первичной и вторичной профилактики ишемических ОНМК, в настоящее время служит Приказ № 878 от 09.09.2011 г. Минздрава Республики Беларусь [28]. Немедикаментозные способы профилактики ИГМ аналогичны перечисленным выше методам нормализации эндотелиальной дисфункции. Основные группы лекарственных препаратов, указанные в инструкции — это лекарственные средства, обладающие лечебным эффектом в отношении ДЭ и неразрывно связанной с ней гемостатической активацией, такие как:

- антиагреганты: АСК, клопидогрел, тиклопидин, дипиридамо́л;

- непрямые антикоагулянты: варфарин, фениндион;
- антигипертензивные лекарственные средства из групп ингибиторов АПФ, блокаторов АТ II, бета-блокаторов, антагонистов кальция, мочегонных;
- статины.

Таким образом, как немедикаментозные, так и фармакологические меры воздействия на дестабилизированный сосудистый эндотелий являются перспективными, патогенетически обоснованными современными направлениями терапии ишемических ОНМК, которые широко применяются в качестве первичной и вторичной профилактики сосудистых заболеваний головного мозга.

Литература

1. Волошин, П.В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П.В. Волошин, В.А. Малахов, А.Н. Завгородняя. — Харьков: ХМАПО, 2006. — 92 с.
2. Коркушко, О.В. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для нормализации эндотелиальной функции и реологических показателей крови при патологии сердечно-сосудистой системы / О.В. Коркушко, Б.В. Шатило, В.А. Ишук // Український медичний часопис. — 2010. — № 2 (76). — С. 46-49.
3. Эндотелий: функция и дисфункция / З.А. Лупинская [и др.]. — Бишкек: КРСУ, 2008. — 373 с.
4. Therapeutic approach in the improvement of endothelial dysfunction: the current state of the art / M. Radenković, M. Stojanović, T. Potpara, M. Prostran // Biomed Res Int. — 2013; 2013:252158. doi: 10.1155/2013/252158. — Epub 2013 Jan 8. Data of access: 28.04.2013.
5. Иванов, И.Г. Роль дисфункции эндотелия в развитии поражения почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Авт. дис. ... к.м.н. — 14.01.04. — С-Пб, 2010. — 22 с.
6. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease / Y. Hirata [et al.] // Int Heart J. — 2010. — 51 (1). — P. 1-6.
7. European Stroke Prevention. <http://www.europeanstrokenetwork.eu> Data of access: 28.04.2013.
8. Состояние функции эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения / М.А. Домашенко [и др.] // Неврологический журнал. — 2007. — № 6. — С. 10-14.
9. Mason, R.P. Endothelial Dysfunction: Do Angiotensin Receptor Blockers Have a Role? // The Journal of Clinical Hypertension. — 2009. — Vol. 11, Suppl. 12. — P. 30-33.

10. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / С.П. Власова [и др.] // Под ред. П.А. Лебедева. — Самара: ОФОРТ, 2010. — 192 с.
11. Cardiovascular disease prevalence and its relation to risk factors in Alaska Eskimos / B.V. Howard [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* — 2010. — Vol. 20 (5). — P. 350-358.
12. Diet and thrombosis risk: nutrients for prevention of thrombotic disease / M. Phang, S. Lazarus, L.G. Wood, M. Garg // *Semin Thromb Hemost.* -2011. — Vol. 37 (3). — P. 199-208.
13. Becker, R.C. Next-generation antithrombin therapies // *J Invasive Cardiol.* — 2009. — Vol. 21 (4). — P. 179-185.
14. Cho, S. CD36 as a therapeutic target for endothelial dysfunction in stroke / S. Cho // *Curr. Pharm. Des.* — 2012. — Vol. 18 (25). — P. 3721–3730.
15. Костогрыз, В.Б. Особенности метаболизма оксида азота у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с имплантированным электрокардиостимулятором: возможности медикаментозной коррекции блокаторами бета-адренорецепторов / В.Б. Костогрыз, Т.В. Туровская // *Український медичний часопис.* — 2010. — № 5 (79). — С. 81-84.
16. Бойкова, И.О. Коррекция дисфункция эндотелия и дезадаптивного ремоделирования миокарда при постинфарктном кардиосклерозе у женщин в постменопаузе // Автореф. дис. ... к.м.н. 14.00.06. — Курск, 2008. — 21 с.
17. Dejana, E. Endothelial cell-cell junctions: happy together // *Nature Reviews. Molecular Cell Biology.* — 2004. Vol. 5. — P. 261–270.
18. Pharmacological interventions to prevent vascular endothelial dysfunction: future directions / P. Balacumar [et al.] // *J. of Health Science.* — 2008. — Vol. 54 (1). — P. 1-16.
19. Long-term use and tolerability of irbesartan for control of hypertension / V. Forni, G. Wuerzner, M. Pruijm, M. Burnier // *Integr Blood Press Control.* — 2011. — Vol. 4. — P. 17–26.
20. Hunyady, L. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II / L. Hunyady, K.J. Catt // *Mol Endocrinol.* — 2006. — Vol. 20. — P. 953–970.
21. Рассказова, О.В. Функциональное состояние эндотелия и ремоделирование миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом при длительной терапии бета-адреноблокаторами // Автореф. дис. ... к.м.н. — 14.00.06. — Челябинск, 2008. — 22 с.
22. Mason, R.P. Evolving mechanisms of action of beta blockers: focus on nebivolol / R.P. Mason, T.D. Giles, J.R. Sowers // *J Cardiovasc Pharmacol.* — 2009. — Vol. 54 (2). — P. 123-128.
23. Mason, P.R. Pleiotropic effects of calcium channel blockers // *Curr Hypertens Rep.* — 2012. — Vol. 14 (4). — P. 293-303.
24. Biswas, T.K. Endothelium, atherosclerosis and calcium channel blockers // *J Indian Med Assoc.* — 2003. — Vol. 101, N 7. — P. 428-431.
25. Influence of Atorvastatin Treatment on L-Arginine Cerebrovascular Reactivity and Flow-Mediated Dilatation in Patients With Lacunar Infarctions / J. Pretnar-Oblak [et al.] // *Stroke.* — 2006. — Vol. 37. — P. 2540–2545.

26. Effects of combined administration of low dose atorvastatin and vitamin E on inflammatory markers and endothelial function in patients with heart failure / D. Tousoulis [et al.] // *The Europ J Heart Fail.* — 2005. — Vol. 7. — P. 1126–1132.

27. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. Heart Association/American Stroke Association [Электронный ресурс]. — 2010. — Режим доступа: [www: http://stroke.ahajournals.org](http://stroke.ahajournals.org) . — Дата доступа: 12.04.2013 г.

28. Приказ Министра здравоохранения Республики Беларусь № 878 от 09.09.2011 г. «Об утверждении инструкции по профилактике инфаркта мозга и транзиторных ишемических атак». — 22 с.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения ишемического генеза продолжают доминировать в структуре цереброваскулярных заболеваний, являясь одной из основных причин смертности и инвалидности пациентов в развитых странах. Главными этиологическими факторами развития инсульта по-прежнему остаются атеросклероз, артериальная гипертензия, метаболические расстройства, а также нарушение функционирования системы гемостаза и сосудистого эндотелия, что форсирует развитие острой сосудистой катастрофы головного мозга. Оценка прогностической роли лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции может рассматриваться, как важный и удобный инструмент для прогнозирования развития церебрососудистых заболеваний в дополнении к «традиционным» факторам риска.

Согласно современным представлениям, основной механизм атеротромбоза — это оксидативный стресс, инициируемый активацией воспаления в сосудистых стенках, пораженных атероматозным процессом, а также гиперкоагуляционная реакция крови, ведущие к прогрессированию эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь кульминирует тромбообразованием и развитием ишемии в церебральных тканях. Это ведет к потере целостности клеточных мембран нейронов, нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера и прекращению энергетического метаболизма в митохондриях, что в конечном итоге прерывает цикл жизнеобеспечения клеток и формирует очаг некроза.

Практическое значение дисбаланса гемоваскулярного гомеостаза и эндотелиальной дисфункции заключается в понимании нарушения равновесия между ангиопротективными и атромбогенными факторами и маркерами, повреждающими эндотелий сосудистой стенки и нарушающими реологические свойства крови. Именно изучение и установление патогенетической роли биохимических маркеров приближает нас к пониманию механизмов развития острого инфаркта головного мозга. Это в свою очередь позволяет усовершенствовать диагностику прогрессирующей дисфункции эндотелия, неспецифического воспаления и гемостатической активации крови до клинических и морфологических проявлений макро- и микроангиопатии для скрининга цереброваскулярных заболеваний у пациентов группы риска. Благодаря этому

появляется возможность с помощью минимизации факторов риска и специфического фармакологического воздействия (эндотелиальной фармакопротекции, антитромботической терапии) минимизировать проявления эндотелиальной дисфункции и улучшить прогноз у таких пациентов.

Сочетание в алгоритме исследования нескольких биохимических маркеров может использоваться для дифференциальной диагностики инсульта, особенно в условиях недоступности или низкой информативности метода компьютерной томографии. Кроме того, определение уровня ряда биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1, сосудистого эндотелиального фактора роста, предсердного натрийуретического пептида), неспецифического воспаления (фактора некроза опухоли-альфа, высокочувствительного С-реактивного белка) и повышенного тромбообразования (Д-димеров, фактора фон Виллебранда, Тех-Полимер-теста) повышает чувствительность и специфичность диагностики инфаркта мозга в острейшем периоде, позволяет прогнозировать исход заболевания и выживаемость пациентов в постинсультном периоде.

Таким образом, прогресс в решении проблемы цереброваскулярной патологии, наметившийся в последние годы, связан, прежде всего, с внедрением новых протеомных технологий исследования. Использование современных лабораторных панелей биохимических маркеров позволит дифференцированно подходить к терапии острых нарушений мозгового кровообращения и проводить её динамический мониторинг, а также прогнозировать функциональные и отдаленные исходы в клинической практике, что в итоге улучшит течение заболеваний и снизит смертность и инвалидность пациентов.

ПЕЧАТНЫЕ ТРУДЫ АВТОРОВ ПО ТЕМЕ МОНОГРАФИИ

Статьи в научных журналах

1. Гончар И.А. Современные системы оценки степени тяжести больных с инфарктом мозга // Медицинский журнал. — 2005. — № 3. — С. 124-126.
2. Гончар И.А. Динамика артериального давления в остром периоде малого глубинного инфаркта мозга // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2005. — Т. 4. — №4. — С. 68-72.
3. Лихачев С.А., Гончар И.А., Недзведь Г.К. Гипотензивная терапия у больных с острым кардиоэмболическим инсультом // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2005. — Т.4. — №4. — С. 62-67.
4. Гончар И.А. Шкальная оценка клинического состояния больных в остром периоде инсульта // Медицинские новости. — 2006. — №1. — С. 47-50.
5. Недзведь Г.К., Лихачев С.А., Гончар И.А. Дифференцированная гипотензивная терапия в остром периоде ишемического инсульта // Медицинская панорама. — 2005. — №11. — С. 71-73.
6. Гончар И.А., Недзведь Г.К., Лихачев С.А. Критерии диагностики и некоторые аспекты лечения основных патогенетических вариантов ишемического инсульта при артериальной гипертензии // Медицинская панорама. — 2005. — №11. — С. 73-75.
7. Недзведь Г.К., Гончар И.А., Нечесова Т.А. Современные подходы к проведению антигипертензивной терапии у больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями // Медицинские новости. — 2006. — №5. — С. 63-67.
8. Гончар И.А., Лихачев С.А., Недзведь Г.К. Антигипертензивная терапия в остром периоде лакунарного инфаркта мозга // Журнал «Проблемы здоровья и экологии». — 2006. — № 1 (7). — С. 94-98.
9. Недзведь Г.К., Лихачев С.А., Гончар И.А. Дифференцированная реперфузионная и нейропротекторная терапия при инфаркте мозга // Медицинский журнал. — 2006. — № 2. — С. 61-64.
10. Гончар И.А., Недзведь Г.К., Лихачев С.А. Антигипертензивная терапия у больных с атеротромботическим инфарктом мозга // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2006. — Том 5, № 2. — С. 99-104.
11. Лихачев С.А., Гончар И.А., Недзведь Г.К. Базисная терапия ишемического инсульта у больных с артериальной гипертензией // Медицинские новости. — 2006. — №7. — С. 37-41.
12. Гончар И.А., Лихачев С.А., Недзведь Г.К. Современные аспекты антикоагулянтной терапии в остром периоде ишемического инсульта // Медицинская панорама. — 2006. — №6 (63). — С. 54-57.

13. Гончар И.А. Динамика артериального давления в остром периоде кардиоэмболического ишемического инсульта // Журнал «Проблемы здоровья и экологии». — 2006. — № 2(8). — С. 53-58.
14. Гончар И.А. Динамика артериального давления в остром периоде атеротромботического инфаркта мозга // Здоровоохранение. — 2007. — №1. — С. 14-16.
15. Лихачев С.А., Гончар И.А., Недзьведь Г.К. Антигипертензивная терапия при основных подтипах инфаркта мозга // Здоровоохранение. — 2007. — №2. — С. 19-23.
16. Гончар И.А., Лихачев С.А., Недзьведь Г.К. Антитромбоцитарная терапия при инфаркте мозга // Здоровоохранение. — 2007. — №10. — С. 28-33.
17. Степанова Ю.И., Алехнович Л.И., Гончар И.А. Изменение липидного спектра крови у больных ишемическим инсультом // Здоровоохранение. — 2008. — №4. — С. 13-15.
18. Гончар И.А., Степанова Ю.И., Лихачев С.А. Лабораторный контроль терапии нефракционированным гепарином в остром периоде ишемического инсульта // Медицинские новости. — 2008. — №7. — С. 27-31.
19. Степанова Ю.И., Гончар И.А., Алехнович Л.И. Лабораторный мониторинг терапии антикоагулянтами непрямого действия при цереброваскулярной патологии // Медицинская панорама. — 2008. — №7. — С. 39-42.
20. Степанова Ю.И., Гончар И.А., Алехнович Л.И. Современные лабораторные методы выявления аспиринорезистентности у больных с ишемическим инсультом // Медицинская панорама. — 2008. — №6. — С. 22-25.
21. Гончар И.А., Степанова Ю.И., Лихачев С.А. Основные принципы терапии антикоагулянтами непрямого действия при инфаркте мозга // Медицинские новости. — 2008. — №11. — С. 43-46.
22. Гончар И.А., Степанова Ю.И., Лихачев С.А. Лабораторный мониторинг терапии низкомолекулярными гепаринами при инфаркте мозга. Часть 1. // Военная медицина. — 2009. — №4. — С. 78-80.
23. Лихачев С.А., Степанова Ю.И., Гончар И.А. Перспективы применения новых антитромбоцитарных препаратов при сердечно-сосудистой патологии // Научно-практический журнал «Неврология и нейрохирургия в Беларуси». — 2009. — №1 (01). — С. 73-79.
24. Гончар И.А., Степанова Ю.И., Лихачев С.А. Лабораторный мониторинг терапии низкомолекулярными гепаринами при инфаркте мозга. Часть 2. // Военная медицина. — 2009. — №1. — С. 93-97.
25. Гончар И.А., Фролов А.В., Лихачев С.А., Гуль Л.М., Недзьведь Г.К. Клинические и кардиоинтервалометрические показатели больных с прогрессирующим инфарктом мозга. Часть I // Научно-практический журнал «Неврология и нейрохирургия в Беларуси». — 2009. — №2 (02). — С. 50-57.
26. Степанова Ю.И., Гончар И.А. Прямые ингибиторы тромбина: перспективы применения для профилактики тромбозов и тромбоэмболий // Медицинская панорама. — 2009. — №3. — С. 29-33.
27. Гончар И.А., Лихачев С.А., Степанова Ю.И. Характеристика липидного состава крови у больных с инфарктом мозга на фоне хронической церебральной ишемии // Медицинская панорама. — 2009. — №5. — С. 35-38.

28. Фролов А.В., Радчук В.Я., Гуль Л.М., Гончар И.А. Изучение флуктуаций сердечного ритма: нелинейный подход // Функциональная диагностика. — 2009. — №1. — С. 23-26.
29. Гончар И.А., Фролов А.В., Лихачев С.А., Гуль Л.М., Недзьведь Г.К. Кардиоинтервалометрические показатели больных с прогрессирующим инфарктом мозга // Медицинские новости. — 2010. — № 1(185). — С. 59-64.
30. Степанова Ю.И., Камышников В.С., Лихачев С.А., Гончар И.А., Алехнович Л.И. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения: современные аспекты. // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. — 2010. — №1. — С. 19-27.
31. Гончар И.А., Степанова Ю.И. Изменения липидного профиля крови у больных ишемическим инсультом на фоне хронической церебральной ишемии // Лечебное дело. — 2010. — №2 (12) . — С. 39-42.
32. Гончар И.А. Построение прогностической модели прогрессирования некардиоэмболического инфаркта головного мозга с помощью дискриминантного анализа. // Медицинские новости. — 2011. — №1. — С. 69-76.
33. Гончар И.А., Прудывус И.С., Недзьведь Г.К., Фролов А.В., Гуль Л.М. Состояние вегетативного нервного контроля кардиоритма по данным кардиоинтервалометрии у больных с лакунарным ишемическим инсультом // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. — 2011. — №1 (09). — С. 108-120.
34. Гончар И.А. Методические подходы к исследованию проблемы прогрессирующего течения ишемического инсульта // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. — 2011. — №1 (09). — С. 152-158.
35. Гончар И.А. Паттерны прогрессирующего клинического течения некардиоэмболического ишемического инсульта // Медицинская панорама. — 2010. — №8. — С. 55-60.
36. Гончар И.А. Состояние variability сердечного ритма у больных с прогрессирующим атеротромботическим инфарктом мозга // Дальневосточный медицинский журнал. — 2011. — 12-15.
37. Гончар И.А., Степанова Ю.И., Лихачев С.А., Бончковская Т.Ю., Тимошенко Т.А. Показатели оптической агрегатометрии тромбоцитов в остром периоде инфаркта мозга // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. — 2011. №3 (11). — С. 76-85.
38. Гончар И.А., Лихачев С.А., Фролов А.В., Гуль Л.М., Прудывус И.С., Недзьведь Г.К. Variability сердечного ритма в остром периоде лакунарного инфаркта мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. — №8, Т. 111. — Прил. Инсульт. — Вып. 2. — С. 15-20.
39. Гончар И.А. Клинические предикторы прогрессирующего клинического течения ишемического инсульта // Военная медицина. — 2011. — №3. — С. 107-110.
40. Степанова Ю.И., Шишло Л.М., Гончар И.А., Алехнович Л.И. Возможности импедансной агрегатометрии тромбоцитов у пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями // Военная медицина. — 2011. — № 4 (21). — С. 95-99.
41. Гончар И.А., Степанова Ю.И. Сосудистый эндотелиальный фактор роста у пациентов с некардиоэмболическим инфарктом мозга при начальном

атеросклеротическом поражении церебральных артерий // Военная медицина. — 2011. — № 4 (21). — С. 36-39.

42. Степанова Ю.И., Гончар И.А., Камышников В.В., Шишло Л.М., Лихачев С.А. Технология импедансной агрегатометрии тромбоцитов и значение ее использования при обследовании у больных с острым ишемическим инсультом // ARS Medica. — 2011. — №13 (49). — С. 142-146.

43. Степанова Ю.И., Гончар И.А., Лихачев С.А., Камышников В.В. Динамика показателей оптической агрегатометрии тромбоцитов при инфаркте мозга // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. - 2012. - №1. - С. 67-71.

44. Степанова Ю.И., Гончар И.А., Алехнович Л.И., Святская Е.Ф. Патологические механизмы стимуляции ангиогенеза и нейропротекторного эффекта васкулоэндотелиального фактора роста при инфаркте мозга // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. — 2012. — №1 (13). — С. 36-42.

45. Степанова Ю.И., Гончар И.А., Лихачев С.А., Алехнович Л.И., Тимошенко Т.А. Состояние системы гемостаза в остром периоде ишемического инсульта // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2012. — №2 (02). — С. 50-57.

46. Гончар И.А. Прогрессирование инфаркта мозга: причины развития и пути преодоления // Журнал «ARS MEDICA». — 2012. — №8 (63). — С. 131-141.

47. Лихачев С.А., Недзьведь Г.К., Семак А.Е., Анацкая Л.Н., Гончар И.А., Лурье Т.В., Чечик Н.М. Организация первичной профилактики ишемического инсульта // Здравоохранение. 2012. — №8. — С. 21-25.

48. Степанова Ю.И., Гончар И.А., Лихачев С.А. Характеристика агрегационной способности тромбоцитов у пациентов с инфарктом мозга при выраженном стенозе церебральных артерий // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2012. — Т. 8, №3. — С. 674-678.

49. Гончар И.А. Прогрессирующий ишемический инсульт: патогенетические механизмы развития. Обзор литературы // Здравоохранение. -2012. — №10. — С. 55-59.

50. Гончар И.А., Прудывус И.С., Степанова Ю.И. Фактор некроза опухоли-альфа и клинические характеристики пациентов с острым инфарктом мозга // Журнал «Клінічна та експериментальна патологія». — 2012. — Т. XI, №3 (41), Ч. 1, С. 45-48.

51. Гончар И.А., Степанова Ю.И. Васкулоэндотелиальный фактор роста в остром периоде ишемического инсульта // Дальневосточный медицинский журнал. — 2012. — №3. — С. 57-60.

52. Гончар И.А., Степанова Ю.И., Прудывус И.С., Бончковская Т.Ю. Экспрессия эндотелина-1 в остром периоде инфаркта мозга // Журнал «Вісник морфології». — 2012. — Т.18, №2. — С. 399-404.

53. Гончар И.А., Прудывус И.С., Степанова Ю.И. Васкулоэндотелиальный фактор роста — биомаркер неврологического дефицита при инфаркте мозга // Журнал «Кровообращение и гемостаз». — 2012. — №4. — С. 37-42.

54. Гончар И.А., Прудывус И.С., Степанова Ю.И. Прогностическое значение фактора некроза опухоли альфа при инфаркте мозга // Журнал «Нейрохирургия и неврология Казахстана». — 2012. — №4 (29). — С. 5-11.

55. Гончар И.А., Степанова Ю.И. Значение семейства натрийуретических пептидов при сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии // Медицинская панорама. — 2012. — №7 (133). — С. 43-47.

56. Гончар И.А., Степанова Ю.И. Роль фактора некроза опухоли-альфа и других провоспалительных цитокинов в формировании и развитии инфаркта головного мозга// Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2013. — №1. — С. 84-94.

57. Степанова Ю.И., Гончар И.А., Камышников В.С., Лихачев С.А. Опыт применения оптической агрегатометрии тромбоцитов и Тех-Полимер-теста при остром ишемическом инсульте // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2013. — № 1 (63). — С. 48-56.

58. Гончар И.А., Прудывус И.С., Степанова Ю.И. Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста у пациентов с острым ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, Приложение «Инсульт». — 2013. — №3. — С. 25-29.

Статьи в рецензируемых сборниках научных работ

1. Гончар И.А., Недзведь Г.К., Хомиченко Т.В. Динамика неврологических нарушений и артериального давления в остром периоде малого инфаркта мозга // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: Сборник научных трудов. Вып. 8. / Под ред. С.А. Лихачева, И.П. Антонова. — Минск: Белорусская наука, 2006. — С. 34-41.

2. Гончар И.А., Недзведь Г.К., Фролов А.В., Гуль Л.М. Результаты кардиоинтервалометрии у больных с прогрессирующим инфарктом мозга // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: Сборник научных трудов. Вып. 11. / Под ред. С.А. Лихачева. — Минск: «Тонпик», 2008. — С. 36-45.

3. Гончар И.А., Недзведь Г.К., Лихачев С.А., Сологуб М.А., Фролов А.В., Гуль Л.М., Свинковская Т.В. Диагностика ишемического инсульта обусловленного стенозом экстракраниальных артерий и артериальной гипертензией и комплексная терапия с использованием гипотензивных препаратов // Достижения медицинской науки Беларуси.— Минск: ГУ РНМБ, 2008. — Вып. XIII. — 224 с. — С. 93-94.

4. Гончар И.А. Клинические характеристики больных с прогрессирующим течением кардиоэмболического инфаркта мозга // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: Рецензируемый сборник научных трудов. Вып. 12. / Под ред. С.А. Лихачева. — Минск, 2009. — С. 84-93.

5. Гончар И.А., Фролов А.В., Прудывус И.С., Недзведь Г.К. Гуль Л.М. Параметры variability сердечного ритма при различной локализации кардиоэмболического инфаркта мозга // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: Рецензируемый сборник научных трудов. Вып. 13. / Под ред. С.А. Лихачева. — Минск, 2010. — С. 39-49.

6. Гончар И.А., Фролов А.В., Гуль Л.М. Энтропия сердечного ритма в остром периоде инфаркта мозга // Актуальные проблемы неврологии и нейро-

хирургии: Рецензируемый сборник научных трудов. Вып. 14 Под ред. С.А. Лихачева. — Минск, 2011. — С. 43-54.

7. Гончар И.А., Степанова Ю.И., Лихачев С.А., Бончковская Т.Ю., Тимошенко Т.А. Состояние первичного и вторичного гемостаза у пациентов с инфарктом мозга при субтенотическом поражении церебральных артерий // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: Рецензируемый сборник научных трудов. Вып. 14 / Под ред. С.А. Лихачева. — Минск, 2011. — С. 31-43.

8. Степанова Ю.И., Гончар А.И., Лихачев С.А., Святская Е.Ф., Щербина Н.Ю., Матусевич Л.И., Бончковская Т.Ю., Гогелидзе Д.М. Содержания фактора Виллебранда у пациентов в остром периоде инфаркта мозга // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: Рецензируемый сборник научных трудов. Вып. 15 / Под ред. С.А. Лихачева. — Минск: «Экономпресс», 2012. — С. 215-222.

Материалы конференций

1. Гончар И.А. Регистрация и анализ данных больных с ишемическим инсультом при артериальной гипертензии с помощью формализованной истории болезни // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: В 2 ч. Ч. 2: Материалы III Междунар. конф., 1-2 апр. 2005 г., Минск / Редкол.: В.А. Прокашева (отв. Ред.) и др. — Мн.: БГУ, 2005. — 216 с. — С. 36-39.

2. Гончар И.А., Недзьведь Г.К., Хомиченко Т.В., Гончар А.А. Динамика артериального давления в остром периоде атеротромботического ишемического инсульта // Проблемы профилактики и лечения артериальной гипертензии на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: Мат. III Междунар. научно-практ. конф. — Витебск: ВГМУ, 2005. — 237 с. — С. 139-142.

3. Фролов А.В., Радчук В.Я., Гуль Л.М., Гончар И.А., Сараева Л.З. Нелинейный анализ сердечного ритма // Девятая научно-практическая конференция «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы»: Сборник научных статей. — М.: Научно-технический центр «МЕДАСС», 2007. — 543 с. — С. 218-222.

4. Недзьведь Г.К., Гончар И.А., Лихачев С.А., Сологуб М.А. Оценка степени нарушения мозгового кровотока у больных с инфарктом мозга в зависимости от выраженности атеротромботического поражения церебральных артерий // Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии. — Материалы IV Международной научно-практической конференции. — Витебск, ВГМУ, 2007. — 350 с. — С. 142-145.

5. Гончар И.А., Лихачев С.А., Недзьведь Г.К., Фролов А.В., Гуль Л.М. Электрофизиологическое обследование больных с прогрессирующим течением ишемического инсульта при артериальной гипертензии методом электрокардиографии с анализом вариабельности сердечного ритма // Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии. — Материалы IV Международной научно-практической конференции. — Витебск, ВГМУ, 2007. — 350 с. — С. 145-149.

6. Гончар И.А., Недзьведь Г.К., Лихачев С.А., Свиридович С.Я., Трезькова О.А. Диагностические клинические критерии инфаркта мозга при артериальной гипертензии и стенозе более 70% // Всероссийская Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы психиатрии и неврологии»: материалы / Под ред. чл.-корр. РАМН, профессора Одинака М.М. и профессора Шамрея В.К., «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». — СПб: Изд-во «Человек и его здоровье», 2007 г. — 268 с. — С. 129-130.

7. Гончар И.А., Фролов А.В., Лихачев С.А., Гуль Л.М., Недзьведь Г.К. Вариабельность сердечного ритма у больных с прогрессивным течением атеротромботического ишемического инсульта при артериальной гипертензии // Всероссийская Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы психиатрии и неврологии»: материалы / Под ред. чл.-корр. РАМН, профессора Одинака М.М. и профессора Шамрея В.К., «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». — СПб: Изд-во «Человек и его здоровье», 2007 г. — 268 с. — С. 130.

8. Степанова Ю.И., Гончар И.А., Алехнович Л.И. Особенности липидного спектра крови у больных с инфарктом мозга // Всероссийская Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы психиатрии и неврологии»: материалы / Под ред. чл.-корр. РАМН, профессора Одинака М.М. и профессора Шамрея В.К., «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». — СПб: Изд-во «Человек и его здоровье», 2007 г. — 268 с. — С. 131.

9. Алехнович Л.И., Степанова Ю.И., Гончар И.А. Характеристика липидного спектра крови у больных ишемическим инсультом // Сборник материалов VII съезда специалистов клинической лабораторной диагностики Республики Беларусь «Клиническая лабораторная диагностика в веке» 25-26 октября 2007 г. Минск: БелМАПО, 2007. — С. 34-36.

10. Гончар И.А., Фролов А.В., Лихачев С.А., Недзьведь Г.К., Гуль Л.М. Вариабельность сердечного ритма у больных с прогрессивным течением атеротромботического ишемического инсульта // Статья в сборнике материалов Десятой научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы» в Главном клиническом госпитале МВД России 25-26 марта 2008 г. — М.: Главный клинический госпиталь МВД России, 2008. -530 с. — С. 395-400.

11. Гончар И.А., Лихачев С.А., Недзьведь Г.К., Фролов А.В., Гуль Л.М. Повышение эффективности медикаментозной гипотензивной терапии у больных с атеротромботическим ишемическим инсультом при артериальной гипертензии в подостром периоде заболевания // Статья в сборнике материалов Десятой научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы» в Главном клиническом госпитале МВД России 25-26 марта 2008 г. — М.: Главный клинический госпиталь МВД России, 2008. -530 с. — С. 409-416.

12. Гончар И.А. Динамика неврологических нарушений, вызванных острым ишемическим инсультом, у пожилых больных // О совершенствовании геронтологической помощи в республике: Материалы Республиканской науч-

но-практической конференции, посвященной дню пожилых людей. — Мн.: БелМАПО, 2008. — 170 с. — С. 47-49.

13. Гончар И.А., Фролов А.В., Гуль Л.М., Недзьведь Г.К. Результаты кардиоинтервалографии у пожилых больных с острым атеротромботическим инфарктом мозга // О совершенствовании геронтологической помощи в республике: Материалы Республиканской научно-практической конференции, посвященной дню пожилых людей. — Мн.: БелМАПО, 2008. — 170 с. — С. 50-51.

14. Гончар И.А. Допплерографические паттерны поражения мозговых артерий у больных с инфарктом мозга, обусловленным стенотическим поражением магистральных артерий и артериальной гипертензией // О совершенствовании геронтологической помощи в республике: Материалы Республиканской научно-практической конференции, посвященной дню пожилых людей. — Мн.: БелМАПО, 2008. — 170 с. — С. 52-53.

15. Фролов А.В., Радчук В.Я., Гуль Л.М., Гончар И.А. Нелинейные аспекты анализа сердечного ритма // Современные информационные и телемедицинские технологии для здравоохранения: Материалы II Международной конференции (Минск, Беларусь, 1-3 октября 2008). — Мн.: НАНБ, 2008. — С. 322-326.

16. Гончар И.А. Структура доплерографических паттернов у больных с прогрессирующим клиническим течением ишемического инсульта // Актуальные проблемы лучевой диагностики, лучевой терапии и радиационной безопасности: Мат. межд. научно-практ. конф. (Гомель, 19-20 ноября 2008 г.). — Мн.: БелМАПО, 2008. — 196 с. — С. 62-65.

17. Фролов А.В., Радчук В.Я., Лазюк Д.Г., Гуль Л.М., Гончар И.А. Изучение флюктуаций сердечного ритма с целью диагностики и прогноза // Медэлектроника — 2008. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: сб. науч. ст. V Междунар. науч.-тех. конф., Минск, Беларусь, 11-12 декабря 2008 г. — Минск: БГУИР, 2008. — 480 с. — С. 29-32.

18. Гончар И.А., Лихачев С.А., Фролов А.В., Гуль Л.М., Недзьведь Г.К. Состояние автономного нервного контроля сердечного ритма у больных с прогрессирующим течением инфаркта мозга // Медэлектроника — 2008. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: сб. науч. ст. V Междунар. науч.-тех. конф., Минск, Беларусь, 11-12 декабря 2008 г. — Минск: БГУИР, 2008. — 480 с. — С. 233-237.

19. Гончар И.А. Клинические паттерны прогрессирования острого инфаркта мозга при мерцательной аритмии // Современные проблемы диагностики и лечения заболеваний нервной системы: материалы VIII республиканской конференции по неврологии для молодых специалистов (14-15 мая 2009 г.) / отв. ред.: С.Д. Кулеш. — Гродно: ГрГМУ, 2009. — 140 с. — С. 93-95.

20. Гончар И.А., Степанова Ю.И. Состояние липидного состава крови у больных с инфарктом мозга и дисциркуляторной энцефалопатией // Современные проблемы диагностики и лечения заболеваний нервной системы: материалы VIII республиканской конференции по неврологии для молодых специалистов (14-15 мая 2009 г.) / отв. ред.: С.Д. Кулеш. — Гродно: ГрГМУ, 2009. — 140 с. — С. 95-96.

21. Гончар И.А., Недзведь Г.К., Фролов А.В., Гуль Л.М. Анализ линейных параметров variability сердечного ритма при малых глубинных инфарктах мозга // Современные проблемы диагностики и лечения заболеваний нервной системы: материалы VIII республиканской конференции по неврологии для молодых специалистов (14-15 мая 2009 г.) / отв. ред.: С.Д. Кулеш. — Гродно: ГрГМУ, 2009. — 140 с. — С. 96-98.

22. Гончар И.А., Недзведь Г.К., Лихачев С.А., Фролов А.В., Гуль Л.М. Параметры вегетативной регуляции сердечного ритма при различной локализации лакунарных инфарктов мозга // Материалы Респ. научно-практ. конференции, посв. Дню пожилых людей «Пожилый пациент в практике врача». — Минск, БелМАПО, 2009. — 136 с. — С. 49-50.

23. Гончар И.А., Недзведь Г.К., Фролов А.В., Гуль Л.М. Кардиоинтервалометрические характеристики прогрессирующего атеротромботического инфаркта мозга // Актуальные вопросы клинической неврологии и нейрохирургии: Мат. Респ. конф. с межд. участием, посв. 50-летию каф. неврологии УО «ГрГМУ». — Гродно: ГрГМУ, 2011. — С. 25-29.

24. Степанова Ю.И., Гончар И.А., Лихачев С.А., Алехнович Л.И. Оптическая агрегатометрия тромбоцитов в остром периоде ишемического инсульта // Ежегодные Давиденковские чтения. Всероссийская научно-практическая конференция «Сосудистые заболевания нервной системы» // Сб. материалов конференции. — СПб: Изд-во «Человек и его здоровье», 2011. — 246 с. — С. 44-45.

25. Гончар И.А., Степанова Ю.И., Шишло Л.М., Лихачев С.А., Камышников В.С. Особенности импедансной агрегатометрии тромбоцитов в остром периоде инфаркта мозга / Сборник «Актуальные вопросы медицинской науки и практики: к 80-летию Белорусской медицинской академии последипломного образования: материалы конгресса «Новые подходы в системе последипломного обучения и подготовки специалистов» // ARS Medica. — 2011. — № 14 (50). — С. 122-123.

26. Степанова Ю.И., Гончар И.А., Лихачев С.А., Тимошенко Т.А., Алехнович Л.И. Характеристика оптической агрегатометрии тромбоцитов при ишемическом инсульте / Сборник «Актуальные вопросы медицинской науки и практики: к 80-летию Белорусской медицинской академии последипломного образования: материалы конгресса «Новые подходы в системе последипломного обучения и подготовки специалистов» // ARS Medica. — 2011. — № 14 (50). — С. 384-386.

27. Гончар И.А., Фролов А.В., Недзведь Г.К., Гуль Л.М., Гончар А.А., Бончковская Т.Ю. Клинические и кардиоинтервалометрические характеристики пациентов с прогрессирующим инфарктом мозга при постоянной фибрилляции предсердий // Материалы 13-го Конгресса РОХМиНЭ, 5-го Всероссийского Конгресса «Клиническая электрокардиология», 25-26 апреля 2012 г., г. Калининград. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2012, 104 с. — С. 55.

28. Гончар И.А. Прединдикторы прогрессирующего клинического течения острого ишемического инсульта // Материалы 13-го Конгресса РОХМиНЭ, 5-го Всероссийского Конгресса «Клиническая электрокардиология», 25-26 апре-

ля 2012 г., г. Калининград, — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2012, 104 с. — С. 58.

29. Гончар И.А., Степанова Ю.И., Бончковская Т.Ю. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в остром периоде инфаркта мозга при начальном атеросклеротическом поражении церебральных артерий // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: материалы VII Международной научно-практической конференции, Витебск, 24-25 мая 2012 г. / Вит. Гос. ун-т; редкол.: А.П. Солодков (гл. ред.) [и др.]. — Витебск: УО «ВГУ им. П.М. Машерова», 2012. — 233 с. — 128-131.

30. Гончар И.А., Прудывус И.С., Степанова Ю.И. Фактор некроза опухоли и 90-суточная летальность пациентов с инфарктом мозга // Гериатрия в системе практического здравоохранения: Материалы Республиканской научно-практической конференции, посвященной дню пожилых людей «Гериатрия в системе практического здравоохранения Республики Беларусь». — Минск.: БелМАПО, 2012. — 134 с. — С. 34-37.

31. Гончар И.А., Степанова Ю.И., Лихачев С.А. Динамика показателей оптической агрегатометрии тромбоцитов в остром периоде ишемического инсульта // Ежегодные Давиденковские чтения. Всероссийская научно-практическая конференция. Сборник материалов конференции. — СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2012. — 302 с. — С. 8-9.

32. Гончар И.А., Степанова Ю.И., Прудывус И.С., Бончковская Т.Ю., Матусевич Л.И., Щербина Н.Ю. Уровень эндотелина-1 — биомаркер неврологического дефицита при инфаркте мозга // Актуальные проблемы медицины. В 2-х частях. Часть 1: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции. (22 января 2013 г.) / Отв. редактор В.А. Снежицкий. — Гродно: ГрГМУ, 2013. — Ч. 1. — 396 с. — С. 159-161.

33. Гончар И.А., Степанова Ю.И., Щербина Н.Ю., Матусевич Л.И., Бончковская Т.Ю. Экспрессия фактора Виллебранда как предиктор функционального исхода ишемического инсульта // Актуальные проблемы медицины. В 2-х частях. Часть 1: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции. (22 января 2013 г.) / Отв. редактор В.А. Снежицкий. — Гродно: ГрГМУ, 2013. — Ч. 1. — 396 с. — С. 162-164.

34. Степанова Ю.И., Гончар И.А., Тимошенко Т.А., Алехнович Л.И. Функциональная активность тромбоцитов при различной выраженности атеросклеротического стенозирования церебральных артерий у пациентов с инфарктом мозга // Актуальные проблемы медицины. В 2-х частях. Часть 2: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции. (22 января 2013 г.) / Отв. редактор В.А. Снежицкий. — Гродно: ГрГМУ, 2013. — Ч. 1. — 356 с. — С. 212-214.

Тезисы докладов

1. Гончар И.А. Динамика функциональных нарушений у больных с атеротромботическим и кардиоэмболическим вариантами инфаркта мозга при артериальной гипертензии // Актуальные проблемы медико-социальной экс-

пертизы и реабилитации: Тез докл. научно-практ. конф. с междунар. участием / Под общ. ред. проф. В.Б. Смычка. — Мн., 2005. — 140. — С. 33-34.

2. Гончар И.А. Особенности мозговой гемодинамики в остром периоде атеротромботического ишемического инсульта // Актуальные вопросы лучевой диагностики // Сборник научных работ, посвященных 70-летию академика НАНБ А.Н. Михайлова и 55-летию кафедры лучевой диагностики БелМАПО. — Минск: БелМАПО, 2006. — 204 с. — С. 66-73.

3. Musienko J.I., Nechipurenko N.I., Gonchar I.A. The estimation of laser haemotherapy efficiency in patients with ischemic stroke // European Journal of Clinical Investigation. — 2006. — Vol. 36, Suppl. 1. — P. 72. European Society of Clinical Investigation (ESCI) 2006: The 40th Annual Scientific Meeting (Prague, Czech Republic, 15–18 March 2006).

4. Musienko J.I., Nechipurenko N.I., Gonchar I.A. The efficiency of laser haemotherapy efficiency in patients with ischemic stroke // European Journal of Neurology. — 2006. — Vol. 13, Suppl. 2. — P. 186. Abstracts of the 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies (Glasgow, UK, September 2-5, 2006).

5. Гончар И.А. Неврологические нарушения и их динамика у больных с острым инфарктом мозга при стенозирующем атеросклерозе церебральных артерий и артериальной гипертензии // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции «VII Поленовские чтения». — С-Пб., 2008. — С. 186-187.

6. Гончар И.А., Недзведь Г.К., Сологуб М.А., Гончар А.А. Локализация стеногического поражения артерий у больных с инфарктом мозга при артериальной гипертензии по данным ультразвуковой доплерографии // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции «VII Поленовские чтения». — С-Пб., 2008. — С. 186.

7. Gontschar I.A., Nedzvedz G.K., Frolov A.V., Gul L.M. Temporary parameters of neurovegetative status in patients with progreduated atherothrombotic ischemic stroke // European Journal of Neurology: Abstracts of the 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies (Madrid, Spain, 23-26.08.2008). — 2008. — Vol. 15, Suppl. 3. — P. 241.

8. Gontschar I.A., Prudevus I.S., Nedzvedz G.K., Stepanova J.I. Clinical diagnostic tests of ischemic stroke caused by the expressed stenosis of extracranial arteries // European Journal of Neurology: Abstracts of the 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies (Madrid, Spain, 23-26.08.2008). — 2008. — Vol. 15, Suppl. 3. — P. 254.

9. Stepanova J.I., Nechipurenko N.I., Gontschar I.A., Alekhovich L.I. Features of blood oxygen transport in ischemic stroke. // European Journal of Neurology: Abstracts of the 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies (Madrid, Spain, 23-26.08.2008). — 2008. — Vol. 15, Suppl. 3. — P. 266-267.

10. Степанова Ю.И., Алехнович Л.И., Гончар И.А. Изменение липидного профиля крови у больных ишемическим инсультом // Труды I Национального Конгресса «Кардионеврология», Москва, 1-2 декабря 2008 г. / МЗ и СР РФ, РАМН, Научн. Совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России, Научный центр неврологии РАМН, Российский кардиологический научно-

производственный комплекс; редкол.: М.А. Пирадов, А.В. Фоякин. — Москва, 2008. — 390 с. — С. 292.

11. Гончар И.А., Лихачев С.А., Фролов А.В., Гуль Л.М., Недзьведь Г.К. Изменения автономного нервного контроля сердечного ритма у больных с прогрессирующим атеротромботическим инфарктом мозга // Труды I Национального Конгресса «Кардионеврология», Москва, 1-2 декабря 2008 г. / МЗ и СР РФ, РАМН, Научн. Совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России, Научный центр неврологии РАМН, Российский кардиологический научно-производственный комплекс; редкол.: М.А. Пирадов, А.В. Фоякин. — Москва, 2008. — 390 с. — С. 312.

12. Лихачев С.А., Гончар И.А., Степанова Ю.И. Клинико-доплерографические особенности острого инфаркта мозга на фоне сосудистой энцефалопатии // «Поленовские чтения»: тезисы Всероссийской научно-практической конференции (22-24 апреля 2009 г., Россия) / Под ред. проф. В.П. Берснева; Федеральное государственное учреждение «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова Росмедтехнологий». — СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2009. — 440 с. — С. 220.

13. Степанова Ю.И., Лихачев С.А., Гончар И.А. Особенности липидного спектра крови у больных с инфарктом мозга на фоне хронической церебральной ишемии // «Поленовские чтения»: тезисы Всероссийской научно-практической конференции (22-24 апреля 2009 г., Россия) / Под ред. проф. В.П. Берснева; Федеральное государственное учреждение «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова Росмедтехнологий». — СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2009. — 440 с. — С. 238-239.

14. Гончар И.А. Клинические характеристики больных с прогрессирующим течением инфаркта мозга // «Поленовские чтения»: тезисы Всероссийской научно-практической конференции (22-24 апреля 2009 г., Россия) / Под ред. проф. В.П. Берснева; Федеральное государственное учреждение «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова Росмедтехнологий». — СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2009. — 440 с. — С. 201-202.

15. Stepanova J., Nechipurenko N., Gontschar I., Alekhovich L. Manifestation of endothelium dysfunction in patients with ischemic stroke // European Journal of Neurology: Abstracts of 2009 EFNS. — 2009. — Vol. 16, Suppl. 3. — P. 137.

16. Гончар И.А., Фролов А.В., Лихачев С.А., Гуль Л.М., Недзьведь Г.К., Прудывус И.С. Параметры variability сердечного ритма у больных с лакунарным инфарктом мозга // Материалы Национального конгресса Неотложные состояния в неврологии. Труды национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии» / Под ред. акад. РАМН З.А. Суслиной, проф. М.А. Пирадова. — М.: Изд-во МАИ, 2009. — 387 с. — С. 303.

17. Недзьведь Г.К., Гончар И.А., Лихачев С.А., Фролов А.В., Гуль Л.М. Метод лечения артериальной гипертензии в подостром периоде атеротромботического ишемического инсульта Достижения медицинской науки Беларуси:

реценз. науч.-практ. ежегод. — Минск: ГУ РНМБ, 2010. — Вып. XV. — С. 65-66.

18. Гончар И.А., Фролов А.В., Недзведь Г.К., Гуль Л.М. Оценка хаотичности кардиоритма с помощью нелинейного параметра приближительной энтропии в остром периоде инфаркта мозга // Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций: тез. докл. XIII съезда Белорус. о-ва физиологов и II Междунар. науч. конф., 19-20 апр. 2012 г., Минск, Беларусь / редкол.: В. В. Лысак [и др.]. — Минск: Изд. центр БГУ, 2012. — 172 с. — С. 34.

19. Гончар И.А., Степанова Ю.И., Бончковская Т.Ю., Гогелидзе Д.М. Экспрессия васкулоэндотелиального фактора роста в острейшем периоде некардиоэмболического ишемического инсульта // Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций: тез. докл. XIII съезда Белорус. о-ва физиологов и II Междунар. науч. конф., 19-20 апр. 2012 г., Минск, Беларусь / редкол.: В. В. Лысак [и др.]. — Минск: Изд. центр БГУ, 2012. — 172 с. — С. 33.

20. Гончар И.А., Недзведь Г.К., Фролов А.В., Прудывус И.С., Гуль Л.М., Козлов И.Д., Бончковская Т.Ю. Прогнозирование течения и исходов острого инфаркта мозга на основании изучения механизмов нарушения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы с применением кардиоинтервалографии // Достижения медицинской науки Беларуси: рецензируемый науч.-практ. Ежегодник. Вып. 16 / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, ГУ «Респ. науч. мед. б-ка»; ред.: В.И. Жарко (гл. ред.) и др. — Минск: РНМБ, 2011. — 184 с. — С. 81-82.

21. Гончар И.А., Степанова Ю.И., Лихачев С.А., Бончковская Т.Ю. Динамика уровня предсердного натрийуретического пептида в остром периоде инфаркта мозга // Кардионеврология: Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология» / ред.: З. А. Суслина, М. А. Пирадов, А. В. Фоякин. — Москва: РАМН, 2012. — С. 391.

22. Степанова Ю.И., Гончар И.А. Клиническая оценка применения Техполимер-Теста у пациентов с ишемическим инсультом // Кардионеврология: Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология» / ред.: З. А. Суслина, М. А. Пирадов, А. В. Фоякин. — Москва: РАМН, 2012. — С. 391.

Учебно-методическое пособие

1. Лихачев С.А., Степанова Ю.И., Гончар И.А. Ишемический инсульт: современные методы лабораторного мониторинга антитромботической терапии. Учебно-методическое пособие. // Минск: ООО «В.И.З.А. Групп», 2008. — 97 с.

Инструкции

1. Недзведь Г.К., Лихачев С.А., Гончар И.А. Дифференцированная гипотензивная терапия при ишемическом инсульте: Инструкция на метод. Регистрационный № 108-0905, утв. 27.12.2005 // Мн.: ДокторДизайн, 2006. –24 с.

2. Гончар И.А., Недзведь Г.К., Свиридович С.Я., Крупень Э.В. Диагностика и лечение ишемического инсульта, обусловленного стенозом экстракраниальных артерий и артериальной гипертензией: инструкция по применению (рег. 124-1207, утв. 06.06.2008) // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб. инструктив.-метод. док. (офиц. изд.). — Минск: ГУ РНМБ, 2008. — Вып. 9. — Т.2. Гематология и трансфузиология. Лабораторное дело. Неврология. Нейрохирургия. — 204 с. — С. 142-153.

3. Гончар И.А., Недзведь Г.К., Фролов А.В., Козлов И.Д., Гуль Л.М., Свинковская Т.В., Свиридович С.Я. Инструкция по применению «Применение клинических и кардиоинтервалометрических предикторов для предупреждения прогрессирования инфаркта мозга». — №150-1110 от 17.02.2011 г. — Минск: ООО «Компания «РОСНА»», 2011. — 16 с.

<http://www.med.by/methods/inst.php?inst=82/> Дата доступа: 19.10.11

Методические пособия

1. Лихачев С.А., Гончар И.А., Недзведь Г.К., Нечесова Т.А. Современная терапия артериальной гипертензии у больных с ишемическим инсультом // Мн.: ГУ ННХФТ МЗ РБ, 2005. — 20 с.

Рекомендации

1. Лихачев С.А., Астапенко А.В., Сидорович Э.К., Гончар И.А., Анацкая Л.Н., Белявский Н.Н., Кулеш С.Д., Чечик Н.М. Диагностика и лечение инсульта: Рекомендации. — Минск: РНПЦ неврологии и нейрохирургии, 2008. — 70 с.

Описания к изобретениям

1. Способ лечения артериальной гипертензии в подостром периоде атеротромботического ишемического инсульта: пат. 12846 С1 Респ. Беларусь, МПК (2009), А 61В 5/0402 / И.А. Гончар, С.А. Лихачев, Г.К. Недзведь, А.В. Фролов, Л.М. Гуль; заявитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь. — № а 20071654; заявл. 2007.12.29. ; опубл. 2010.02.28 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2010. — № 1. — С. 58.

2. Способ диагностики атеротромботического ишемического инсульта с выраженным стенозом магистральных артерий: пат. 12998 Респ. Беларусь МПК (2009), А 61В 5/055 / И.А. Гончар, С.А. Лихачев, И.С. Прудывус, Г.К. Недзведь; заявитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (ВУ). — № а 20080194; заявл. 2008.02.21.; опубл. 2010.04.30 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2010. — № 2. — С. 52.

Патенты

1. Способ лечения артериальной гипертензии в подостром периоде атеротромботического ишемического инсульта: пат. 12846 С1 Респ. Беларусь, МПК (2009), А 61В 5/0402 / И.А. Гончар, С.А. Лихачев, Г.К. Недзведь, А.В. Фролов, Л.М. Гуль; заявитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь. — № а 20071654; заявл. 2007.12.29.

2. Способ диагностики атеротромботического ишемического инсульта с выраженным стенозом магистральных артерий: пат. 12998 С2 Респ. Беларусь МПК (2009), А 61В 5/055 / И.А. Гончар, С.А. Лихачев, И.С. Прудывус, Г.К. Недзведь; заявитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (ВУ). — № а 20080194; заявл. 2008.02.21.

3. Способ прогнозирования клинического течения некардиоэмболического ишемического инсульта на его ранней стадии: пат. 17226 С2 Респ. Беларусь МПК (2013), А 61В 5/00, А 61В 5/02 / И.А. Гончар; заявитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (ВУ). - № а20101345; заявл. 2010.09.16.

4. Способ прогнозирования клинического течения острого инфаркта головного мозга у больного с мерцательной аритмией: пат. 17454 С2 Респ. Беларусь МПК (2013), А 61В 5/00, G 01N 33/50 / И.А. Гончар; заявитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (ВУ). - № а20101450; заявл. 2010.07.07.

5. Способ прогнозирования клинического исхода некардиоэмболического инфаркта головного мозга в остром периоде: пат. 17469 С2 Респ. Беларусь МПК (2013), А 61В 5/026, А 61В 5/0452 / И.А. Гончар; заявитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (ВУ). - № а20110047; заявл. 2011.01.12.

Приоритетные справки на изобретения

1. «Способ диагностики состояния тромбоцитарного звена гемостаза при инфаркте мозга»/ Ю.И. Степанова, И.А. Гончар, С.А. Лихачев; заявитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (ВУ). — № а20130082; заявл. 2013.01.23.
2. «Способ прогнозирования клинического исхода инфаркта мозга»/ И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус; заявитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (ВУ). — № а20130126; заявл. 2013.01.31.
3. «Способ прогнозирования выживаемости пациентов, перенесших инфаркт мозга»/ И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус; заявитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (ВУ). — № а20130150; заявл. 2013.02.06.
4. «Способ прогнозирования клинического исхода инфаркта головного мозга с использованием Д-димеров»/ И.А. Гончар, А.Л. Танин, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус, Л.И. Матусевич, Н.Ю. Щербина, Т.Ю. Бончковская; заявитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (ВУ). — № а20130187; заявл. 2013.02.14.
5. «Способ прогнозирования исхода ишемического инсульта»/ И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус; заявитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (ВУ). — № а20130127; заявл. 2013.01.31.
6. «Способ прогнозирования исхода ишемического инсульта с использованием уровня фактора фон Виллебранда»/ И.А. Гончар, А.Л. Танин, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус, Т.Ю. Бончковская, Л.И. Матусевич, Н.Ю. Щербина; заявитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (ВУ). — № а20130308; заявл. 2013.04.17.
7. «Способ прогнозирования клинического исхода острого инфаркта головного мозга»/ И.А. Гончар, А.Л. Танин, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус, Г.К. Недзведь, С.Я. Свиридович, А.В. Красильникова, С.А. Марейко; заявитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (ВУ). - № а20130611; заявл. 2013.05.15.

Аннотация
на научную монографию

«Биохимические предикторы и маркеры инфаркта головного мозга»

авторов И.А. Гончар, Ю.И. Степановой, И.С. Прудывуса
под редакцией профессора В.С. Камышникова

В научном издании представлены результаты многолетних исследований авторов по проблеме острого инфаркта мозга. Отражена роль биохимических маркеров в прогнозировании функционального исхода и долгосрочной выживаемости пациентов в постинсультном периоде.

Монография предназначена для врачей различных специальностей, а также научных сотрудников, занимающихся исследованием цереброваскулярной патологии.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ И МАРКЕРЫ ИНФАРКТА ГОЛОВНОГО МОЗГА

МОНОГРАФИЯ

Ответственная за выпуск И.А. Гончар

Подписано в печать 12.06.2013. Формат 60x84/16.

Бумага потребительская.

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. Л. 26,31. Уч.-изд. л. 20,14. Тираж 100 экз. Заказ 264.

Издатель и полиграфическое исполнение —

Белорусская медицинская академия

последипломного образования.

ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013, г. Минск, ул. Бровки,3.

Гончар Ирина Анатольевна — ведущий научный сотрудник РНПЦ неврологии и нейрохирургии, кандидат медицинских наук. Область научных интересов: ангионеврология. В 2011 г. запланирована диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Кардиоваскулярные прогностические критерии клинического течения, функционального исхода и выживаемости пациентов с ишемическим инсультом». Автор 251 научного труда, в том числе монографии, учебно-методического пособия, 110 статей в рецензируемых изданиях, 6 рекомендаций и инструкций по применению Министерства здравоохранения Республики Беларусь; 12 патентов и 7 заявок на изобретения.



Степанова Юлия Игоревна — доцент кафедры клинической лабораторной диагностики Белорусской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук. Член Европейского общества клинических исследований, Европейской федерации биохимических обществ и Белорусского биохимического общества. Область интересов: гемостазиология, кислородтранспортная функция крови, гемоваскулярный гомеостаз, протеомика. Автор 178 научных работ, в том числе 2 монографий, 6 учебно-методических пособий, учебника «Гемостазиология в клинической и лабораторной практике», 2 инструкций по применению Министерства здравоохранения Республики Беларусь; 3 патентов и 7 заявок на изобретения.

Прудывус Игорь Степанович — научный сотрудник РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Область профессиональных интересов: обработка и анализ данных, доказательная медицина. Специалист в области баз данных. Автор 63 научных работ, 1 монографии, 1 патента, 6 заявок на изобретение, 3 учебных курсов.



