

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Скорикова Виктория Геннадьевна

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ
ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Кичерова О.А.

Тюмень-2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Факторы прогноза функциональных расстройств при ишемическом инсульте	16
1.2. Факторы прогноза эффективности тромболитической терапии при ишемическом инсульте.....	18
1.3. Современные представления о патогенезе ишемического инсульта.....	20
1.3.1. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе ишемического инсульта.....	21
1.3.2. Эндогенная интоксикация и ее роль в развитии ишемии вещества головного мозга.....	25
1.3.3. Протеомика, биологически активные белки как важные предикторы ишемии головного мозга.....	33
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	
2.1. Общая клиническая характеристика наблюдений	40
2.2. Методы общеклинического обследования больных.....	40
2.3.Лабораторные и инструментальные методы исследования.....	48
2.4.Отбор пациентов для проведения исследования	53
2.5. Сопоставление клинических групп.....	51
2.6. Специальные биохимические исследования.....	54
2.7. Статистическая обработка данных.....	56
ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований.....	
3.1. Общая характеристика наблюдений пациентов с ишемическим инсультом при поступлении.....	57
3.1.1. Клиническая характеристика пациентов с ишемическим инсультом.....	57
3.1.2. Характеристика данных УЗДГ магистральных артерий головы и шеи у пациентов с ишемическим инсультом.....	65
3.1.3. Лечение пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде.....	70
3.2. Анализ эффективности тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом.....	71
3.2.1. Сопоставление клинических групп в остром периоде у	

пациентов с ишемическим инсультом.....	71
3.2.2. Клиническая эффективность тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом	76
3.2.3. Сравнительная характеристика показателей специальных биохимических исследований в клинических группах (1 и 2) у пациентов с ишемическим инсультом и в контрольной группе.....	77
3.2.4. Взаимосвязь мембранодестабилизирующих процессов с динамикой клинических проявлений ишемического инсульта и прогнозом эффективности тромболитической терапии.....	83
ОБСУЖДЕНИЕ.....	98
ВЫВОДЫ.....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	108
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- α -ГФДГ - альфа-глицеролфосфатдегидрогеназа
- АГТ - асимптомная геморрагическая трансформация
- АОС - антиоксидантная система
- АСЛО - антистрептолизин О
- АТФ - аденозинтрифосфат
- АФК - активные формы кислорода
- ВНСММ - вещества низкой и средней молекулярной массы
- Г - гептановая фаза
- ГАМК - γ -аминомасляная кислота
- ГИ - геморрагический инсульт
- ГТ - геморрагическая трансформация
- ГЭБ - гематоэнцефалический барьер
- ДВ-МРТ - диффузионно-взвешенная магнито-резонансная томография
- ДК - диеновые конъюгаты
- ДЭ - дисфункция эндотелия
- E₂₂₀ - продукты перекисного окисления липидов, со спектрофотометрической регистрацией на длине волны 220 нм
- E₂₃₂ - продукты перекисного окисления липидов, со спектрофотометрической регистрацией на длине волны 232 нм
- E₂₇₈ - продукты перекисного окисления липидов, со спектрофотометрической регистрацией на длине волны 278 нм
- E₄₂₀ - продукты перекисного окисления липидов, со спектрофотометрической регистрацией на длине волны 420 нм
- И - изопранонольная фаза
- ИГМ - инфаркт головного мозга
- ИДС - изолированные двойные связи
- ИИ - ишемический инсульт
- ИЛ - интерлейкины
- ИОЛ - индекс окисленности липидных компонентов

КТ - компьютерная томография

КТ+СТ - кетодиены и сопряженные триены

КФН - клеточный фибронектин

ЛИ - летальный исход

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

МДА - малоновый диальдегид

ММ - межклеточный матрикс

ММП- 9 - матриксная металлопротеиназа -9

МНО - международное нормализованное отношение

МРТ - магнито-резонансная томография

МСМ - молекулы средней массы

НСЭ - нейронспецифическая энолаза

ОИМ - острый инфаркт миокарда

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОР - относительный риск

ПНЖК - полиненасыщенные жирные кислоты

ПОЛ - перекисное окисление липидов

САО - семикарбазидчувствительная аминоксидаза

СДГ - сукцинатдегидрогеназа

СМА - средняя мозговая артерия

СНН - степень ненасыщенности остатков жирных кислот липидных молекул

СОД - супероксиддисмутаза

СРБ - С-реактивный белок

СРО - свободнорадикальное окисление

СТ - сопряженные триены

ТБК - тиобарбитуровая кислота

ТБКРП - вторичные продукты перекисного окисления липидов, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой

ТИММП - тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы

ТЛТ - тромболитическая терапия

ХЛ - хемиллюминесценция

цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат

ШО - шиффовы основания

ЩФ - щелочная фосфатаза

ЭПР - электронный парамагнитный резонанс

ASA - Американская инсультная ассоциация

BDNF - нейротропный фактор мозга

CNTF - цилиарный неротрофический фактор

ESO- Европейская инсультная ассоциация

НСТ тест- тест восстановления нитросинего тетразолия

hsCRP - высокочувствительный С-реактивный белок

IL - интерлейкины

ICAM-1 - молекулы межклеточной адгезии

Na/K-АТФаза - натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза

NFκB - транскрипционный фактор

NO - оксид азота

PAI - 1 - ингибитор активатора плазминогена-1

rtPA - рекомбинантный тканевой активатор плазминогена

TNF-α - фактор некроза опухоли-альфа

tPA - тканевой активатор плазминогена

VEGF - васкулоэндотелиальный, или сосудистый эндотелиальный фактор роста

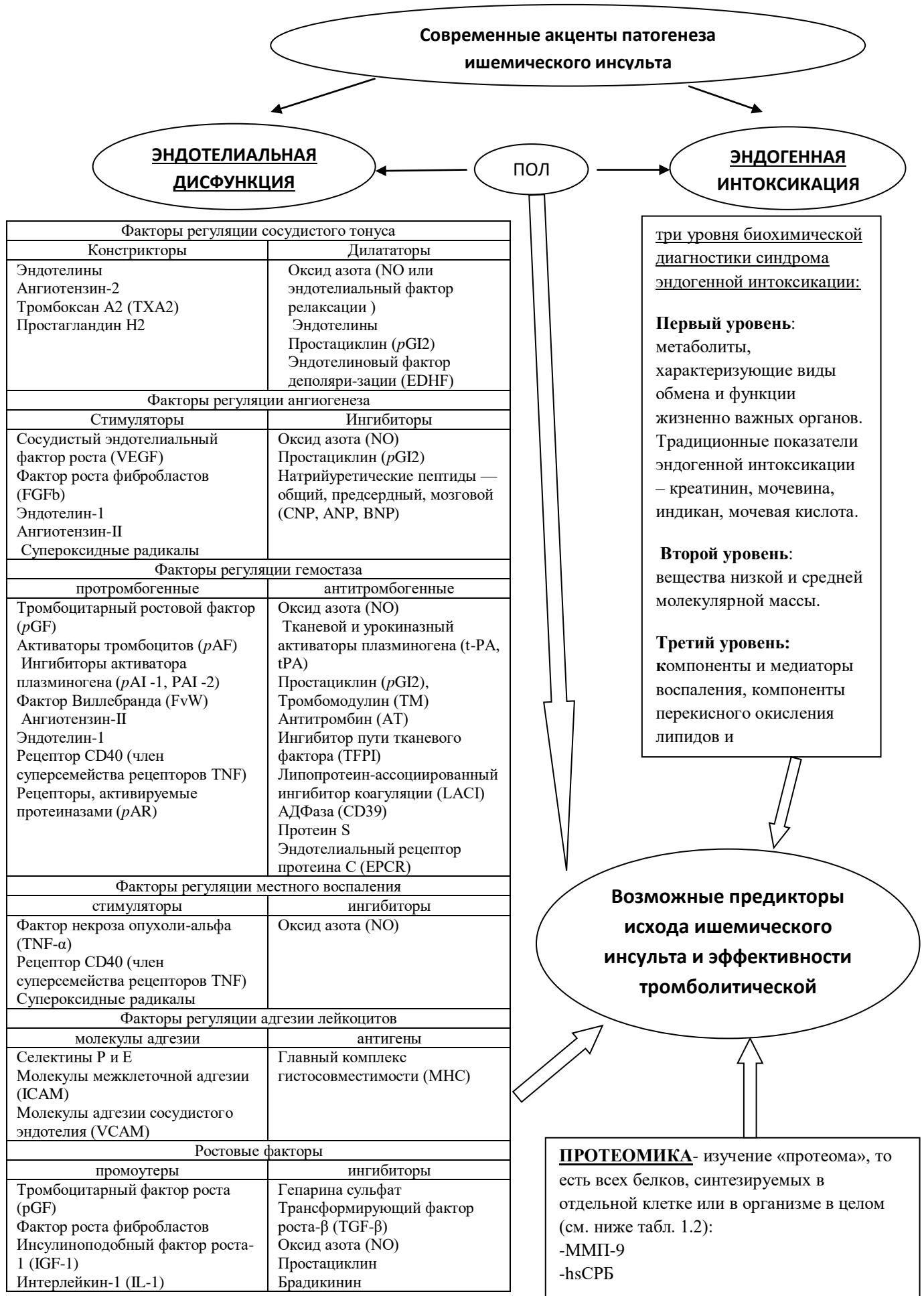
WFAg - антиген фактора фон Виллебранда

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Инсульт является одной из основных медико-социальных и экономических проблем, приобретшей в последние годы масштаб эпидемии. Во всем мире ежегодно более 16 млн. людей впервые переносят инсульт, при этом около 5,7 миллионов из них умирают, а еще 5 миллионов остаются ограниченными функционально [24; 37;45; 155]. Инсульт является основной причиной инвалидизации и второй по значимости причиной смертности в мире [1; 51; 97]. Ситуация в Российской Федерации в настоящее время остается достаточно тревожной, и проблема инсульта некоторыми учеными рассматривается как «чрезвычайная», поскольку показатель смертности от цереброваскулярных заболеваний в нашей стране является одним из самых высоких в мире [7;37;39; 51; 64; 73; 119; 120; 121]. Внедрение в последние годы методов реперфузионной терапии в рамках программы по борьбе с инсультом, позволило добиться весомых успехов как в лечении, так и в реабилитации этих больных [4; 48; 81; 86; 119;120; 121], однако высокий процент инвалидизации и смертности населения, стойкая тенденция к «омоложению» контингента заболевших, широкая распространённость инсульта и недостаточная эффективность современных методов лечения обуславливают актуальность дальнейшего изучения патогенетических механизмов этого заболевания.

В основе современных представлений о патогенезе ишемического инсульта лежит теория эндотелиальной дисфункции и эндогенной интоксикации [2; 19; 27; 80; 113; 116], рис. 1.

Рис. 1. Схема патогенеза ишемического инсульта.



Патобиохимический каскад, запускаемый церебральной гипоксией, приводит к депривации энергетических реакций и накоплению в поврежденной зоне недоокисленных продуктов, образующихся в условиях анаэробного гликолиза. Эти биологически активные вещества образуются преимущественно в сосудистой эндотелии и являются факторами нейрохимической регуляции [79; 106; 111]. Эндотелиальная дисфункция характеризуется дисбалансом ангиопротективных, вазодилатирующих субстанций с одной стороны и ангиопролиферативных и вазоконстрикторных веществ с другой, являясь важным механизмом развития острой ишемии головного мозга [32; 56; 106]. Другим важным патологическим механизмом является эндогенная интоксикация, обусловленная накоплением в тканях организма избытка продуктов как нормального, так и извращенного обмена веществ (эндогенных токсических субстанций) [101]. Дополнительный вклад в патогенез церебральной ишемии вносит образование свободных радикалов, являющееся неотъемлемым звеном патохимического каскада и важной составляющей эндотелиальной дисфункции и эндогенной интоксикации, [79; 88].

К метаболически активным веществам, способным вызвать дисфункцию и повреждение эндотелия, относится С-реактивный белок, являющийся по мнению многих исследователей «нелипидным» фактором риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [117; 134; 144; 158; 171;]. Еще одним составляющим эндотелиальной дисфункции является нарушение обмена оксида азота (NO) [114], отвечающего за расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки, выработку медиаторов с вазогенной активностью, подавление окисления ЛПНП, ингибирование адгезии к сосудистому эндотелию моноцитов и тромбоцитов, а также подавление экспрессии цитокинов сосудистой стенки [164]. В ситуации острой гипоксии или кровотока, клетки эндотелия становятся причиной сужения сосудов, как за счёт снижения продукции оксида азота [35], так и вследствие ускоренной выработки веществ с вазоконстрикторным эффектом - эндотелина-1 [56].

Показателями ПОЛ, отражающими патогенетический механизм ишемического повреждения головного мозга, являются вещества с изолированными двойными связями, потенциальные продукты ПОЛ; первичные - диеновые конъюгаты, содержащие жирнокислотные остатки с сопряженными двойными связями, которые подвергаются дальнейшей пероксидации и разрушению ввиду их метаболической неустойчивости; сопряженные триены и кетодиены, представляющие собой продукты распада ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот; шиффовы основания (ШО), продукты нейтрализации токсичных веществ образующихся в реакциях пероксидации; их классифицируют как шлаки, балласт, подлежащий выведению из организма[53].

Также в зоне ишемии происходит деградация межклеточного матрикса, обусловленная прогрессивным возрастанием экспрессии ММП-9 в церебральной ткани. Многие исследователи предполагают, что ММП- 9 может выступать в качестве предиктора выживаемости зоны «пенумбры», играя важную роль в образовании ишемического очага повреждения ткани мозга [192].

В многочисленных научных исследованиях, посвященных изучению патогенеза ишемического инсульта, большое значение придается разработке подходов к выявлению предикторов тяжести течения и неблагоприятного исхода ОНМК [2; 74; 95].

Стратификация предикторов неблагоприятного прогноза при инсульте остается несовершенной, несмотря на огромное количество проведенных исследований в этом направлении. Выявление биохимических маркеров неблагоприятного клинического течения церебрального инфаркта достаточно актуально, так как может явиться полезным дополнением к оптимизации прогнозирования исходов острой цереброваскулярной катастрофы и эффективности тромболитической терапии.

Определение набора биомаркеров в крови у пациента с ишемией головного мозга, особенно в острой фазе, позволит оптимизировать

организационные подходы при планировании объема лечебной и диагностической помощи данной категории пациентов.

Цель исследования: установить прогностическую значимость показателей, характеризующих эндотелиальную дисфункцию, эндогенную интоксикацию и оксидантный стресс в остром периоде ишемического инсульта как на этапе принятия решения о целесообразности тромболитической терапии, так и в процессе динамического наблюдения после процедуры с целью разработки мультимаркерного планшета для обеспечения персонифицированного подхода к проведению тромболитической терапии на основании комплексной оценки прогноза.

Задачи исследования:

1. Оценить взаимосвязь динамики клинических проявлений с состоянием биомаркеров эндотелиальной дисфункции и эндогенной интоксикации (матриксная металлопротеиназа-9, оксид азота, С-реактивный белок) в оценке тяжести клинических проявлений и прогнозировании исхода ишемического инсульта и эффективности тромболитической терапии

2. Оценить взаимосвязь динамики клинических проявлений с показателями совокупной оценки оксидативного стресса у пациентов с ишемическим инсультом в определении тяжести клинических проявлений, прогнозировании исхода ишемического инсульта и эффективности тромболитической терапии

3. Установить биохимические маркеры прогноза у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде на основе изучения патогенеза данной патологии

4. Создать концептуальную модель персонифицированного подхода к принятию решения о проведении тромболитической терапии у больных в остром периоде ишемического инсульта на основании комплексного клинико-биохимического анализа

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Впервые проведено комплексное клинико-биохимическое исследование взаимосвязи патобиохимических изменений (нитритов, матриксной металлопротеиназы-9, высокочувствительного С-реактивного белка плазмы крови, продуктов перекисного окисления липидов, замеренных на разных длинах волн в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта) с динамикой клинических проявлений острого периода ишемического инсульта и определены биохимические маркеры прогноза заболевания. На основании анализа динамики клинических проявлений ишемического инсульта на фоне ТЛТ во взаимосвязи с динамикой патобиохимических показателей установлены биохимические предикторы эффективности тромболитической терапии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Полученные в результате нашего исследования данные позволят рационализировать применение высокотехнологичного метода лечения острого нарушения мозгового кровообращения – системной тромболитической терапии.

Впервые установлено, что повышение уровня матриксной металлопротеиназы-9, высокочувствительного С-реактивного белка плазмы крови сопряжено с неблагоприятным исходом ишемического инсульта и неэффективностью тромболитической терапии.

Практическая значимость работы

Полученные данные подтверждают необходимость использования мультимаркерного планшета для прогнозирования эффективности тромболитической терапии и планирования тактики ведения больных с ишемическим инсультом при поступлении в Региональные сосудистые центры для оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлена патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции, эндогенной интоксикации и перекисного окисления липидов при ишемическом инсульте.
2. Показатели эндотелиальной дисфункции и эндогенной интоксикации взаимосвязаны с течением и прогнозом ишемического инсульта.
3. Установлено прогностическое значение показателей эндотелиальной дисфункции и эндогенной интоксикации в качестве биомаркеров эффективности тромболитической терапии при ишемическом инсульте.
4. Создание мультимаркерного планшета позволит персонифицировать высокотехнологичную специализированную помощь больным в остром периоде ишемического инсульта (ТЛТ)

Связь диссертационной работы с научными программами

Тема диссертации утверждена решением ученого совета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ МЗ РФ (протокол № от 28.11.2016 г). Работа проведена в соответствии с социально значимыми (приоритетными) направлениями медицинской науки, утвержденными МЗ РФ (приказ № 281 от 30.04.2013 «Об утверждении научных платформ медицинской науки» с изменениями от 22.05.2017). Результаты работы вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ МЗ РФ

Личный вклад диссертанта в исследование. Автором диссертационного исследования лично проведен анализ литературы по проблемам, отраженным в диссертации, самостоятельно поставлена цель и определены задачи научного исследования. Самостоятельно проведен весь комплекс клинических исследований (динамическая оценка состояния неврологического статуса больных в остром периоде ишемического инсульта), организован забор крови и отправка ее в биохимическую лабораторию для

исследования, а также проанализированы результаты биохимических исследований. Специальные биохимические исследования проведены на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ. Приносим искреннюю благодарность старшему научному сотруднику к.б.н. Т.Д. Журавлевой за консультативную помощь в планировании биохимических исследований. Статистический анализ полученной информации, интерпретация и научное обобщение результатов выполнено автором лично.

Апробация работы. Материалы работы доложены на:

1. Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство.Урал-2010» (Тюмень, 2010);
2. VIII Терапевтического форуме «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» посвященном 70-летию Победы в Великой Отечественной войне, Тюмень (2015);.
3. Научно-практической конференции "Актуальные проблемы неврологии" (Тюмень, 2016);
4. Проблемной комиссии «Современные технологии диагностики, лечения и профилактики внутренних болезней (эндокринология, неврология, дерматология, психиатрия, офтальмология – терапевтические аспекты)» (Тюмень, 2016);
5. XXIVРоссийском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2017);
6. Международном конгрессе, посвященном дню инсульта (Москва, 2017);
7. Проблемной комиссии «Терапевтические науки» (Тюмень, 2018)

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, 5 из них в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК

Министерства образования и науки Российской Федерации, в том числе 1 в издании, входящем в международные реферативные базы данных и системы.

Внедрение в практику. Полученные в диссертационном исследовании результаты внедрены в лечебно-диагностический процесс неврологических отделений Регионального сосудистого центра для больных с ОНМК. Результаты диссертационного исследования используются в лекционном курсе, на практических занятиях для курсантов кафедры неврологии и нейрохирургии ИНПР и клинических ординаторов (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, доцент О.А. Кичерова).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из глав введения, обзора литературы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический список включает 218 работ, из них 120 - отечественных и 98 - зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 6 рисунками, 27 таблицами.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Факторы прогноза функциональных расстройств при ишемическом инсульте

Необходимость разработки и внедрения в клиническую практику новых современных методов прогнозирования тяжести и исхода ишемического инсульта сохраняет актуальность в связи с недостаточной информативностью используемых на современном этапе клинических и биохимических методов, и одновременно с недостаточной изученностью влияния тромболитической терапии на отдельные аспекты патогенеза ишемического инсульта. Решение этого вопроса является одним из приоритетных направлений современной неврологии и позволит в будущем эффективно снизить медицинские и социальные последствия ИИ [27].

В последнее десятилетие в научной литературе активно обсуждаются надежные и доступные тесты для диагностики инфаркта головного мозга, определения его этиопатогенетических подтипов, тяжести неврологического дефицита, клинического течения и исхода заболевания [132; 148; 218].

Исход инсульта оценивают при помощи шкал, отражающих степень функциональных нарушений и имеющегося неврологического дефицита [6; 100]. Балльные оценки по шкалам функционального состояния после инсульта включают измерения инвалидизации или зависимости в повседневной активности, а также измерение функциональной независимости.

Главными факторами, влияющими на прогноз для жизни, являются возраст пациента, изначальная тяжесть инсульта, локализация очага, этиология заболевания. Определяющее влияние на исход инсульта оказывает своевременность поступления пациента в стационар, оптимальность лечения, в том числе с использованием высокотехнологичных методик (тромболитическая терапия), соматический статус, неадекватность реабилитационных мероприятий, развитие повторного инсульта [82, 97].

Функциональный исход является интегральным показателем качества оказания специализированной медицинской помощи больным ишемическим инсультом. Наиболее часто для его оценки используют индекс Бартел и модифицированную шкалу Рэнкина. Модифицированная шкала Рэнкина зарекомендовала себя как наиболее информативная с точки зрения точности интерпретации [138; 152; 198; 207;]. Тем не менее, критерии благоприятного и неблагоприятного функционального исхода по модифицированной шкале Рэнкина в недостаточной степени информативны [124; 137; 143; 151].

Совершенно очевидно, что исключительно клинический подход в выборе критериев оценки эффективности методов лечения, прогноза мозгового инсульта, а также в повышении эффективности и целесообразности проведения такого современного метода лечения, каким является тромболитическая терапия, вряд ли возможен. Однако вопрос об оптимальном варианте панели лабораторно-диагностических критериев исхода острого нарушения мозгового кровообращения и эффективности тромболитической терапии остаётся в настоящее время спорным. Среди учёных нет единого мнения. 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 об информативности отдельных биохимических маркёров, значимых в патогенезе инсульта. Немногочисленные исследователи предлагают единый алгоритм, позволяющий анализировать одновременно несколько диагностических маркеров в сочетании с наиболее важными демографическими и клиническими характеристиками.

В свете вышеизложенного актуальной остается задача поиска дополнительных критериев (возможно, лабораторных) диагностики функционального исхода ишемического инсульта.

1.2. Факторы прогноза эффективности тромболитической терапии при ишемическом инсульте

Реализация программы Национальной ассоциации по борьбе с инсультом и внедрение современных методов тромболитической терапии существенно улучшило результаты лечения пациентов, перенесших ишемический инсульт и привело к снижению смертности и инвалидизации [3; 39;64; 73, 89; 112; 120].

Тромболитическая терапия, применяемая при ИИ, на современном этапе делится на несколько направлений и включает не только системный (внутривенный) тромболизис, но и ряд методов механической тромболэктомии, к которым относится тромбэкстракция с использованием специальных высокотехнологичных устройств MERCI Retriever, Penumbra, Phenoxi CATCH, [133]. Существует и применяется методика селективного тромболизиса с введением тромболитика внутриартериально, которая осуществляется под контролем ангиографии [174]. К более редким методикам тромболитической терапии относят также внутрисосудистую фотоакустическую реканализацию [127] и комбинированный тромболизис, при котором последовательно проводится системная и селективная тромболитическая терапия, включающая также механическое удаление тромба [168]. Из всех существующих методик системная ТЛТ с использованием рекомбинантного ТАП признана наиболее эффективным и безопасным методом реперфузионной терапии ИИ. Это отражено в ASA–Американской инсультной ассоциации и ESO–Европейской инсультной ассоциации. Рекомендации указанных организаций регламентируют применение данного метода в первые 4,5 часа от начала появления неврологической симптоматики (только при условии соблюдения указанных временных параметров, метод отвечает критериям эффективности и безопасности) [84;89].

Активно проводится изучение осложнений тромболитической терапии. Одно из самых опасных - кровоизлияние в некротизированную ткань, сопровождающееся симптомной геморрагической трансформацией,

увеличивающей риск тяжелой инвалидизации и летальности. Изучение факторов риска развития данного клинического ухудшения (геморрагической трансформации) может улучшить исходы при проведении реперфузионной терапии и уменьшить количество отрицательных исходов. В многочисленных исследованиях, посвященных эпидемиологии ишемического инсульта, было установлено, что к факторам, повышающим риск геморрагической трансформации очага ишемии, относится пожилой возраст и наличие сопутствующей соматической патологии, в частности сердечной недостаточности. Также риски осложнений увеличиваются при значительном повышении систолического артериального давления, снижении уровня тромбоцитов в крови и ингибитора активатора плазминогена. Большинство авторов утверждают, что выраженная неврологическая симптоматика при ИИ (по данным шкалы NIHSS) значительно увеличивает риск неблагоприятного исхода церебральной катастрофы [174]. Применение современных тромболитических препаратов в остром периоде ишемического инсульта, ставшее возможным в нашей стране в результате реорганизации системы оказания специализированной медицинской помощи больным в остром периоде инсульта, в основе которой лежит концепция ранней госпитализации пациентов с ишемическим инсультом, обследование в пределах «терапевтического окна», позволило минимизировать до определенной степени остаточный неврологический дефицит [84; 112]. Клиническая эффективность тромболитического лечения изучена во многих клинических испытаниях [9; 33; 63; 74; 89]. Достаточно много работ посвящены влиянию этого метода на отдельные аспекты патогенеза ишемического инсульта [103].

Вместе с тем, отсутствие информативных критериев отбора пациентов для проведения тромболитической терапии не позволяет прогнозировать целесообразность и эффективность этого метода лечения, в связи с чем многообещающей исследовательской стратегией представляется поиск биохимических маркеров, позволяющих прогнозировать результат тромболитической терапии. В частности, есть информация об ассоциации

уровней матриксной металлопротеиназы-9 и С-реактивного белка с неблагоприятными результатами ТЛТ [9], однако данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

1.3. Современные представления о патогенезе ишемического инсульта

Среди всех видов острых нарушений мозгового кровообращения на долю ишемических инсультов приходится около 80% [46; 51; 73; 78; 97]. Инфарктный очаг формируется вследствие грубых и необратимых нарушений метаболизма нейрональных и глиальных структур мозга, а также в результате тромбоза или эмболии церебральных артерий, недостаточности кровоснабжения головного мозга из-за стеноза (окклюзии) магистральных артерий головы или артерий мозга [105; 156].

Церебральные ишемические процессы сопровождаются депривацией энергетических реакций и накоплением в поврежденной зоне недоокисленных продуктов, образующихся в условиях анаэробного гликолиза. С этими процессами связаны нарушения функционирования мембранных электролитных каналов, повышение проницаемости клеточных мембран и гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), в результате чего в нейроны из экстрацеллюлярного пространства проникает вода. Это приводит к увеличению объема мозга и нарастанию внутричерепного давления, т. е. формируется отёк, выраженность которого напрямую зависит от размеров очага инфаркта мозга [27; 47; 79].

Гипоксия головного мозга, обусловленная снижением мозгового кровотока, вызывает «ишемический каскад» патобиохимических реакций, приводящих к некрозу ишемизированной ткани [39; 76; 79]. На молекулярном уровне этапы «ишемического каскада» опосредуются большим количеством различных белков и других биологически активных веществ, образующихся преимущественно в сосудистой эндотелии и являющихся факторами нейрохимической регуляции [75; 78; 107; 111].

Согласно современным представлениям о механизмах развития ишемического инсульта, важное значение в его патогенезе имеют явления эндотелиальной дисфункции и эндогенной интоксикации [2; 19; 27;28; 35; 62; 80; 113; 115; 116].

Эндотелиальная дисфункция характеризуется дисбалансом ангиопротективных, вазодилатирующих субстанций с одной стороны и ангиопролиферативных и вазоконстрикторных веществ с другой. Данное обстоятельство обуславливает важную роль эндотелиальной дисфункции в механизмах развития острой ишемии головного мозга [32; 56; 65] .

Нельзя не отметить также тот факт, что в патогенезе ишемического инсульта большое значение придается явлениям эндогенной интоксикации. Накопление в тканях организма избытка продуктов как нормального, так и извращенного обмена веществ (эндогенных токсических субстанций) является сутью данного патологического процесса[11; 28; 53; 101].

В свою очередь образование свободных радикалов является неотъемлемым звеном патохимического каскада в развитии ишемии головного мозга, что представляет собой важную составляющую эндотелиальной дисфункции и эндогенной интоксикации, характеризующих патогенез ишемического инсульта [54; 55; 77; 88] .

1.3.1. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе ишемического инсульта

Сосудистый эндотелий - это активная эндокринная система гуморальной регуляции гемоваскулярного гомеостаза, принимающая участие в модулировании сосудистого тонуса, регуляции транспорта растворенных веществ в сосудистую стенку, а также в росте и дифференцировке эндотелиоцитов, в формировании внеклеточного матрикса, активизации хемотаксических, воспалительных и репаративных процессов в ответ на локальное повреждение. Кроме этого, эндотелий определяет баланс

профибринолитической и протромбогенной активности крови [16; 19; 20; 27; 29; 39; 56; 68; 126; 145; 164].

Функции эндотелия определяют тромбогенность сосудистой стенки, вазореактивность, воспалительные изменения интимы, стабильность атеросклеротической бляшки, поэтому данные функции напрямую или косвенно связаны с развитием инфаркта головного мозга [27; 32].

К настоящему времени уже сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции как ведущего звена атерогенеза [23; 27; 116]. На ранних стадиях этого процесса наблюдается нарушение функции сосудистого эндотелия [130], сопровождающее состояния, ассоциированные с высоким цереброваскулярным риском: ожирение [202], сахарный диабет 1 и 2 типов [157], сердечную недостаточность [117; 134; 144; 158; 171; 172], артериальную гипертензию [147], дислипидемию [146], курение [149, 150].

Уязвимое положение эндотелия делает его чувствительным к различным воздействиям, например, к известным сосудистым факторам риска [150]. Так, при гиперхолестеринемии происходит оседание на стенках сосудов атерогенных липопротеинов, при окислении которых высвобождаются свободные радикалы кислорода и образуются окисленные формы ЛПНП [129], обладающие прямым разрушающим действием на клетку.

Кроме того, эндотелиальные клетки мозговых капилляров являются морфологическим субстратом ГЭБ [213], через который происходит активный транспорт кислорода и энергетических субстратов в головной мозг [210]. Эндотелиальная дисфункция повышает проницаемость ГЭБ, нарушает ауторегуляторные механизмы мозгового кровотока и увеличивает вероятность ишемии головного мозга [123; 196].

Эндотелиальная дисфункция достаточно многогранный процесс. Основными ее проявлениями являются [114; 118]:

- уменьшение на поверхности эндотелиальных клеток количества рецепторов (в том числе, мускариновых), раздражение которых в норме приводит к образованию оксида азота;

- нарушение биодоступности NO (снижение синтеза NO);
- усиление деградации NO (разрушение оксида азота наступает прежде, чем он достигнет своего места приложения);
- повышение синтеза эндотелина-1 и других вазоконстрикторных веществ.

Оксид азота – важный эндотелиальный фактор

Основные функции эндотелия реализуются путем выделения определенных биологически активных веществ в ответ на конкретные стимулы, определяющие адекватность той или иной реакции сосудистой стенки [27]. В физиологических условиях в ответ на такую стимуляцию в сосудистом эндотелии усиливается синтез оксида азота, а также других веществ, обладающих миорелаксирующими свойствами и вызывающими расслабление сосудистой стенки [153]. Свойства оксида азота, как эндотелиального миорелаксанта, открыли в 1980 году Р.Фешготт и И.Завадски. Было установлено, что при нормальном функционировании эндотелия оксид азота в базовой концентрации синтезируется постоянно, что необходимо для поддержания кровеносных сосудов в состоянии дилатации. Между тем, при возникновении определенных условий эндотелий способен к синтезу веществ с вазоконстрикторными свойствами. К таким веществам относят тромбоксан А₂, супероксид анион и др. [61; 153]. Существует два уровня секреции оксида азота: стимулированная секреция и базальная секреция. Стимулированная секреция возникает в случае, когда синтез оксида азота усиливается при напряжении сосудистых мышечных элементов, сниженном содержании кислорода в ткани в ответ на выброс в кровь биологически активных веществ (ацетилхолина, гистамина, брадикинина, норадреналина, АТФ и др.). Секретируемые в эндотелии вещества находятся в функциональном равновесии с оксидом азота, который является основным стимулятором образования циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), увеличивая количество которого, оксид азота уменьшает содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах. Ионы кальция являются обязательными

участниками всех фаз сокращения мышц и гемостаза и, следовательно, конечный эффект NO – вазодилататорный, антиагрегантный и противосвертывающий. Вазопротекторный эффект NO реализуется путем модулирования высвобождения специфических вазоактивных медиаторов, подавления окисления липопротеидов низкой плотности, а также уменьшения адгезии к сосудистой стенке тромбоцитов и моноцитов. Все это обуславливает сохранение нормального кровотока в тканях. В то же время, у оксида азота установлен еще ряд дополнительных положительных свойств, к которым относят ингибирование экспрессии провоспалительных факторов, а также участие в качестве нейромедиатора и транслятора нервных импульсов в организации механизмов обучения и памяти.

Таким образом, действие NO разнонаправлено. Это и прямое отрицательное инотропное действие, и антитромботическое действие, и антиатеросклеротическое действие (торможение клеточной пролиферации), и вазодилататорное действие, и антиадгезивное действие (препятствует прилипанию циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию).

Важной составляющей «ишемического каскада», возникающего в ответ на гипоксию мозга является оксидантный стресс, являющийся одним из патогенетических механизмов нейронального повреждения и гибели нейронов при острой церебральной ишемии [31; 34; 35; 39; 80]. Активация процессов свободно-радикального окисления липидов, с одной стороны ведет к повышенному синтезу оксида азота (посредством активации индуцибельной NO-синтазы), который имеет свойства свободного радикала, с другой стороны в процессе свободно-радикального окисления происходит активное разрушение оксида азота кислородными радикалами и активизация синтеза эндотелина-1. Эндотелин-1 является веществом с вазоконстрикторным эффектом. В результате формируется стойкая артериальная гипертензия, которая также модифицирует морфологию и функции эндотелия. Дисбаланс выработки оксида азота и эндотелина-1 усугубляется и в связи с тем, что с возрастом эндотелиальный синтез оксида азота падает [149].

Эффективность тромболитической терапии во многом зависит от влияния тканевого активатора плазминогена на баланс внутри многофакторного каскада биохимических изменений в патогенезе ишемического инсульта, однако совершенно не изучен вопрос, какие из ключевых биохимических маркеров патогенеза ишемического инсульта (в том числе маркер эндотелиальной дисфункции - оксид азота) могут быть использованы как предикторы эффективности терапии.

1.3.2. Эндогенная интоксикация и ее роль в развитии ишемии вещества головного мозга

Эндотелиальная дисфункция, являющаяся важным звеном в механизме развития острой ишемии головного мозга, характеризуется дисбалансом биологически активных веществ, что приводит к явлениям эндогенной интоксикации.

Эндогенная интоксикация представляет собой синдром, при котором в тканях и биологических жидкостях происходит накопление так называемых эндогенных токсических субстанций, т.е. избыточных продуктов нормального или патологического клеточного метаболизма [28; 105].

Ишемический инсульт проявляется патологическим усилением катаболических процессов. В основе данной активации лежит оксидантный стресс [10; 17; 159; 165]. В ряде работ показана патогенетическая зависимость оксидантного стресса и синдрома неспецифической эндогенной интоксикации [104;105]. Установлено, что при очаговых поражениях мозговой ткани патологическая активация данных процессов может приводить к увеличению концентрации веществ, обладающих свойствами эндотоксинов.

По мнению Титова В.Н. [101], преобразованные в ходе окислительного стресса липопротеины являются эндогенными инициаторами воспаления при атеросклеротическом процессе. СРО является универсальным механизмом, активирующемся при практически любом неблагоприятном воздействии на организм. Таким образом, почти все патологические состояния

сопровождается активацией свободно-радикального окисления. В результате накапливаются токсические вещества, относящиеся к эндотоксинам. Увеличение содержания продуктов ПОЛ в сыворотке крови, а также повышение активности в патологическом очаге ферментов детоксикации активных форм O_2 приводит к эндотоксикозу, а сами эти вещества могут рассматриваться в качестве неспецифических тестов этого патологического механизма. Все это в конечном итоге приводит повреждению различных клеточных структур, на которые неблагоприятно воздействуют продукты распада липидов (альдегиды, диальдегиды, эпоксиды, и т.д.) Кроме этого, патогенным действием обладают белки, нуклеиновые кислоты, кинины, катехоламины, альдегиды, кетонины, биогенные амины и другие.

Этапами эндогенной интоксикации являются:

- накопление продуктов ПОЛ и медиаторов воспаления;
- избыточный синтез эндогенных токсических продуктов;
- резорбция токсических веществ;
- транслокация продуктов жизнедеятельности микроорганизмов и самих микробных тел с последующим развитием аутоиммунных процессов;
- нарушение выделения эндогенных токсинов из организма естественными механизмами детоксикации [42; 60;65; 85].

Накопление токсических продуктов в органах и тканях локально, в первичном патологическом очаге с гиперергической воспалительной реакцией соответствует первой фазе эндотоксикоза. Для второй фазы эндотоксикоза характерна токсемия. Третья фаза эндотоксикоза (терминальная) характеризуется клиническими проявлениями синдрома полиорганной недостаточности в результате повреждения эфферентных органов и систем [24; 42].

Существует много способов выявления эндогенной интоксикации. Это и гематологические, и биохимические, и биофизические, микробиологические, иммунологические методы и методы биологического тестирования [53].

К биохимическим показателям относят исследование компонентов и медиаторов воспаления, метаболитов, характеризующих виды обмена и функции жизненно важных органов, компонентов ПОЛ и антиоксидантной защиты (АОС), традиционных показателей эндогенной интоксикации – креатинина, мочевины, индикана, мочевой кислоты, ВНСММ.

Аксенова В.М. с соавторами выделяют три уровня биохимической диагностики синдрома эндогенной интоксикации.

1 уровень: метаболиты, характеризующие виды обмена и функции жизненно важных органов. Традиционные показатели эндогенной интоксикации – креатинин, мочевина, мочевая кислота.

2 уровень: вещества низкой и средней молекулярной массы [49].

3 уровень: компоненты и медиаторы воспаления, компоненты перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты [34; 35; 53; 80].

Перекисное окисление липидов - важный патогенетический механизм ишемического повреждения головного мозга

Неотъемлемым звеном патохимического каскада в развитии ишемии головного мозга является образование свободных радикалов. Это важная составляющая синдромов эндотелиальной дисфункции и эндогенной интоксикации, характеризующих патогенез ишемического инсульта защиты [35; 80; 90; 94;].

Свободные радикалы – это химические соединения, которые имеют неспаренный электрон на наружной орбитали и обладают высокой реакционной активностью. К числу первичных свободных радикалов относят нитроксид, супероксидный анион-радикал, семиубихинон [17].

Основным субстратом ПОЛ являются полиненасыщенные цепи жирных кислот (ПНЖК), которые входят в состав клеточных мембран, а также липопротеинов. Их атака кислородными радикалами приводит к образованию гидрофобных радикалов, взаимодействующих друг с другом [17; 18].

Окисление липидов приводит к нарушению мембранного бислоя. ПОЛ может приводить к инактивации мембранных рецепторов и различных ферментов, таких как глюкозо- 6-фосфатаза и Na/K-АТФаза [10].

Образующееся в процессе оксидантного стресса гидроперекиси являются неустойчивыми, а их распад вызывает появление различных вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, являющихся высокотоксичными соединениями (диеновые конъюгаты, шиффовы основания и др.), оказывающими повреждающее действие на клеточные структуры и мембраны. Вследствие образуются конгломераты биополимеров, возникает набухание митохондрий и разобщение окислительного фосфорилирования, инактивация тиоловых ферментов, участвующих в дыхании и гликолизе и дальнейшее разрушение липидного слоя мембран [31].

К первичным продуктам процесса перекисного окисления липидов относятся эндоперекиси, моноперекиси и гидроперекиси, так называемые липопероксиды и диеновые конъюгаты [52]. Диеновые конъюгаты являются первичными продуктами ПОЛ. При свободнорадикальном окислении арахидоновой кислоты происходит отсоединение водорода в α -положении по отношению к двойной связи, что приводит к перемещению этой связи с образованием диеновых конъюгатов, которые относятся к токсическим метаболитам. Они оказывают повреждающее действие на белки, липопротеиды, нуклеиновые кислоты и ферменты [99].

Липопероксиды нестойки и подвергаются дальнейшей окислительной реакции, в результате чего накапливаются вторичные продукты ПОЛ, наиболее важными из которых являются ненасыщенные альдегиды. Так продуктами взаимодействия малонового диальдегида с аминокислотами являются шиффовы основания [52]. Шиффовы основания образуются в результате обратимой реакции между карбонильной группой альдегида или кетона со свободной аминогруппой [118]. Непрерывное накопление оснований

Шиффа нарушает стабильность мембраны и вызывает клеточную деструкцию [99].

Гидроперекиси, ненасыщенные альдегиды -это мутагены, они обладают высокой цитотоксичностью, подавляют активность гликолиза и окислительного фосфорилирования, ингибируют различные мембранно-связанные ферменты, ингибируют синтез белка и нуклеиновых кислот, нарушают секрецию триглицеридов гепатоцитами [52].

Накопление в организме продуктов оксидантного стресса (диеновых конъюгатов, шиффовых оснований) [11] и развитие эндотоксикоза приводит к изменениям реакции липидного, микроэлементного, нейромедиаторного, гормонального и иммунного статусов, стимуляции монооксигеназной системы, истощению антиоксидантной системы [34; 75; 77].

Особое значение придается процессам свободно-радикального окисления липидов в развитии и течении острых нарушений мозгового кровообращения по причине повышенной чувствительности мозговой ткани к действию свободных радикалов (около 50% сухого вещества мозга составляют ПНЖК – основной субстрат свободно-радикального окисления) [57]. Дополнительными факторами развития оксидантного стресса в ткани мозга являются высокое содержание в ней аскорбата (в 100 раз больше, чем в периферической крови), участвующего в качестве прооксиданта в неферментативных процессах ПОЛ. Активность ферментативных антиоксидантных систем (глутатион-пероксидазы, каталазы) в мозге значительно ниже, чем в других тканях, что еще больше повышает риск развития оксидантного стресса.

Известно, что значительное увеличение продукции свободных радикалов возникает в постишемическом периоде, в стадии восстановления мозгового кровообращения. Между тем, некоторые исследователи не исключают возможность образования свободных радикалов даже при понижении парциального давления кислорода в тканях с нарушенным кровоснабжением, так как повышение степени восстановленности митохондриальной дыхательной цепи позволяет кислороду в период острой ишемии взаимодействовать

с промежуточными компонентами этой цепи (убихинонами) с образованием супероксиданиона [26]. При острой ишемии мозга на фоне дисбаланса оксидантной и антиоксидантной систем происходит активация процессов ПОЛ, что в совокупности вызывает развитие дистрофических и деструктивных изменений мембран нейронов и формирование неврологического дефицита [26].

Продукты пероксидации липидов эритроцитов в изопропанольной и гептановой фазах липидного экстракта.

Современные варианты спектрофотометрического анализа позволяют в одной пробе биологического материала определить отдельно продукты перекисного окисления липидов: первичные – диеновые конъюгаты (гидроперекиси липидов), вторичные – кетодиены и сопряженные триены (альдегиды, кетоны, спирты, эпоксиды) и конечные продукты окисления – основания Шиффа [21; 110].

Продукты перекисного окисления липидов экстрагируют смесью гептан/изопропанол, содержание определяют методом спектрофотометрии с отдельной регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта на длинах волн 220 нм, 232 нм, 278 нм и 420 нм [21]. Результаты выражают в единицах оптической плотности – E. Анализируют следующие группы веществ:

E220 – вещества с изолированными двойными связями (ИДС), потенциальные продукты ПОЛ, измерение на длине волны 220нм;

E232 – диеновые конъюгаты (ДК), являющиеся первичными продуктами ПОЛ, которые содержат остатки жирных кислот с сопряженными двойными связями и являются метаболически неустойчивыми, подвергаясь в дальнейшем пероксидации и разрушению; их регистрируют на длине волны 232нм;

E278 – представляют собой сумму кетодиенов и сопряженных триенов, продуктов распада ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, в

том числе остатков жирных кислот разрушенных фосфолипидных комплексов клеточных мембран. Кетодиены – это метаболически активные вещества, содержащие кетогруппу и в дальнейшем разрушающиеся в цепных реакциях свободнорадикального окисления. Сопряженные триены тоже являются метаболически активными продуктами перекисидации и также могут также разрушаться по пути свободнорадикального окисления. Их образование является важным звеном в формировании защитных реакций, так как эти соединения необходимы для синтеза лейкотриенов и простагландинов. Данные вещества регистрируют на длине волны 278 нм.

E420 – шиффовы основания (ШО), представляющие собой продукты нейтрализации токсичных веществ, образующихся в реакциях перекисного окисления. Эти вещества классифицируют как шлаки, балласт, подлежащий выведению из организма. Химически активные продукты окислительного стресса (альдегиды, кетоны) взаимодействуют с белковыми, углеводными, липидными молекулами мембранных комплексов или цитоплазмы клеток, в результате чего они сами становятся безвредны, но выводят из обмена веществ необходимые соединения, разрушают биологически важные процессы, что в свою очередь требует восстановления и регенерации. Количество шиффовых оснований может характеризовать не только степень разрушительного действия свободнорадикального окисления, но и способность организма к регенерации. Образуются ШО в результате обратимой реакции между карбонильной группой альдегида или кетона со свободной аминогруппой. Непрерывное накопление ШО дестабилизирует мембраны и вызывает клеточную деструкцию [110].

Метод отдельной регистрации продуктов перекисного окисления липидов в изопропанолe и гептане позволяет более дифференцированно оценивать их содержание по степени насыщенности и окисленности. Это связано с тем, что в гептановой фазе преобладают соединения с насыщенными жирными кислотами, а изопропанолom экстрагируются преимущественно липиды, содержащие ненасыщенные жирные кислоты, в том числе те, которые образовались в результате процессов перекисидации. Это позволяет осуществлять отдельную

идентификацию неэтерифицированных продуктов перекисного окисления жирных кислот, извлекаемых гептановой фазой [21] и эфирсвязанных продуктов перекисидации липидов, содержащихся в изопропанольной фазе [69].

2) ненасыщенные липиды (E220) лучше экстрагируются в изопропанолe, а диеновые конъюгаты - в гептане, но величина E больше в изопропанолe.

Анализ ИОЛ и СНН позволяют более объективно изучить вероятные последствия окислительного стресса и установить особенности и степень участия различных липидных комплексов в процессах ПОЛ.

Исходя из вышесказанного, особый интерес представляет оценка специфического совокупного влияния различных механизмов повреждения, их возможной роли, в том числе и в восстановлении неврологических функций, в процессе тромболитической терапии пациентов с ишемическим инсультом [2].

На основании результатов замеров оптической плотности продуктов ПОЛ в гептане и изопропанолe, вычисляют относительные показатели: индексы окисленности липидных компонентов (ИОЛ) и степень ненасыщенности остатков жирных кислот липидных молекул (СНН).

ИОЛ рассчитывают как отношение содержания продуктов перекисного окисления гептановой и изопропанольной фаз к уровню содержания веществ с изолированными двойными связями. Индекс окисленности ДК гептановой фазы (ИОЛГ₂₃₂):

$$\text{ИОЛГ}_{232} = \Gamma_{232} / \Gamma_{220};$$

- индекс окисленности (КТ + СТ) гептановой фазы (ИОЛГ₂₇₈):

$$\text{ИОЛГ}_{278} = \Gamma_{278} / \Gamma_{220};$$

- индекс окисленности ДК изопропанольной фазы (ИОЛИ₂₃₂):

$$\text{ИОЛИ}_{232} = \text{И}_{232} / \text{И}_{220}$$

- индекс окисленности (КД + СТ) изопропанольной фазы (ИОЛИ₂₇₈):

$$\text{ИОЛИ}_{278} = \text{И}_{278} / \text{И}_{220}$$

Степень ненасыщенности остатков жирных кислот липидных молекул (СНН) рассчитывают как отношение липидных компонентов изопропанольной фазы к липидным компонентам гептановой фазы на соответствующих длинах волн:

1.3.3. Протеомика, биологически активные белки как важные предикторы ишемии головного мозга

В последнее время большое внимание привлекают новые направления в лабораторной диагностике различных патологических состояний, в том числе технологии протеомики и метаболики, представляющие собой новый подход к изучению патогенеза заболеваний [154; 167; 190].

Протеомика определяется как изучение «протеома», то есть всех белков, синтезируемых в отдельной клетке или в организме в целом [139]. 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 [27].

По данным современной научной литературы отмечается низкая диагностическая и прогностическая ценность многих биохимических показателей. В связи с этим приоритетной задачей клинической лабораторной диагностики является повышение их аналитической достоверности, а также разработка и внедрение в практику новых биохимических предикторов — биологически активных белков, выполняющих специфические функции, характерные для нервной системы [13; 98; 199; 218].

Концентрация предиктора соответствует количественному показателю относительного риска (ОР) возникновения патологии и степени ее тяжести. ОР — это риск будущего события (например, острого церебрального) в зависимости от концентрации предиктора [12]:

$$\text{ОР} = \frac{\text{вероятность события при концентрации предиктора } A, \text{ равной } M}{\text{вероятность события при нормальной (N) концентрации предиктора } A}$$

Белковые биомаркеры можно классифицировать по локализационно-структурному принципу (нейрональные, глиальные; мембрано-ассоциированные, цитоплазматические и т.д.), а также выделять маркеры, присутствующие в норме и при патологии [167].

Определение уровней данных биомаркеров позволяет выявлять риски развития инфаркта головного мозга, 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 [142; 200].

Высококчувствительный С-реактивный белок плазмы крови

В последние годы много исследований посвящено изучению роли латентного воспалительного процесса в патологии сосудов и развитии на его основе атеросклероза [14; 184; 186].

Атеротромбоз и атеротромболия являются причинами развития ишемического инсульта с частотой до 75 % случаев [15; 22; 87]. Наибольшее число сосудистых катастроф в различных сосудистых бассейнах возникает в связи с нестабильностью атеросклеротических бляшек [40; 186]. Трансформация стабильной атеросклеротической бляшки в нестабильное состояние в большей степени обусловлена наличием воспалительного компонента. В процессе атерогенеза в зоне поражения происходят многоуровневые молекулярно-клеточные перестройки, в результате которых гладкомышечные клетки сосудистого эндотелия подвергаются пролиферации. В кровеносное русло выбрасываются провоспалительные медиаторы, что приводит к миграции активированных лейкоцитов в очаг воспаления и повышению чувствительности оболочки атеротромботической бляшки к повреждению. Одним из ранних клинических проявлений активации неспецифического воспаления является повышение активности провоспалительных цитокинов и белков острой фазы [61; 164]. Установлено также, что в процессе прогрессирования эндотелиальной дисфункции принимают участие многие взаимосвязанные механизмы: активация неспецифического иммунитета инициирует ПОЛ, что является причиной неспецифического воспалительного процесса в сосудистой стенке и, как

следствие - эндотелиальной дисфункции. При этом С-реактивный белок находится как бы на стыке между воспалительным процессом и врожденным иммунитетом. Именно СРБ, являющийся ключевым компонентом врожденного иммунитета, после его инициации запускает процесс воспаления [14].

Тромбоциты 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 [176; 196]. 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 [197].

СРБ был открыт W.S. Tilet 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. СРБ синтезируется в печени и эндотелиоцитами и относится к классу β -глобулинов. При участии ионов кальция СРБ взаимодействует с фосфадитилхолином бактериальной стенки, образовавшийся при этом комплекс запускает реакции клеточного и гуморального иммунитета [163;169; 195].

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 [141]. Вступая в связь с измененными ЛПНП, С-реактивный белок накапливается в местах атеросклеротического поражения

артерий, стимулируя выработку моноцитами тканевого фактора, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6 и образование макрофагами свободных радикалов. Это ускоряет процесс атеротромботического ремоделирования сосудов [180]. Примерно половина всех случаев сердечных приступов, ишемических инсультов и кардиальных смертей происходят у практически здоровых лиц с уровнями ЛПНП, находящимися ниже пограничных. Это связано с тем, что накопление холестерина отражает поздние стадии атеросклеротических изменений [14].

Кроме того, СРБ усугубляет эндотелиальную дисфункцию и повышает тромбогенный потенциал крови за счет торможения образования эндотелиального NO, нарушения вазореактивности, подавления ингибитора активатора плазминогена-1 и тканевого активатора плазминогена, что замыкает порочный круг процессов формирования атеросклеротической макро- и микроангиопатии [93; 194; 214].

Повышение концентрации СРБ в крови наблюдается при острых бактериальных инфекциях, злокачественных новообразованиях и аутоиммунных заболеваниях, при остром панкреатите и панкреонекрозе, сепсисе. 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 [140].

В настоящее время на смену устаревшим методам определения концентрации СРБ в крови [159] пришел новый метод, с использованием которого значения концентрации, ранее считавшиеся «следовыми» (< 5 мг/л), стали называть «базовыми», а новый тест обозначили как высокочувствительный СРБ (hsСРБ), то есть С-реактивный белок, определенный с помощью высокочувствительной иммунотурбидиметрии с латексным усилением [191].

Базовая концентрация hsСРБ - 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 hsCRP имеет важное прогностическое значение, так как она непосредственно связана с риском развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) и ИИ, дополняя прогностическую информацию, которую дают классические факторы риска, такие как курение, ожирение, инсулинорезистентность и другие [201]. Согласно многочисленным проспективным исследованиям, повышение hsCRP указывает на развитие эндотелиальной дисфункции и позволяет оценивать риск развития острых коронарных событий и ОНМК в последующие 5-7 лет [184]. При интерпретации результатов определения hsCRP для стратификации степени кардиоваскулярного риска следует придерживаться следующих рекомендаций [217]: hsCRP < 1 мг/л - риск сосудистых осложнений (ОИМ, ИИ) низкий, hsCRP 1–3 мг/л - средний, hsCRP > 3 мг/л - высокий, hsCRP > 10 мг/л - измерение повторяют и проводят обследование пациента для выявления инфекционных и системных воспалительных заболеваний.

Высокочувствительный CRP является предиктором не только острых коронарных и цереброваскулярных событий, но и атеросклероза [136]: уровень $1,8 \pm 1,9$ мг/л ассоциирован с непрогрессирующим (благоприятным) вариантом атеросклероза, $4,1 \pm 3,3$ мг/л - с прогрессирующим атеросклерозом.

Таким образом, CRP в силу своей мультифункциональности находится на стыке трех основных патогенетических механизмов развития ОНМК - эндотелиальной дисфункции, тромбообразования и неспецифического воспаления, что обуславливает высокую клинико-лабораторную ценность этого специфического белка [27].

Матриксная металлопротеиназа-9 плазмы крови

Матриксные металлопротеиназы относятся к семейству Zn^{2+} - и Ca^{2+} эндопептидаз, участвующих в изменении соединительной ткани посредством разрушения ее органических компонентов при физиологических

значениях pH. Название ММП обусловлено способностью специфически гидролизовать основные белки межклеточного матрикса [185]. ММП принимают активное участие в воспалении и репарации; в регулировании и обеспечении процессов неоваскуляризации, опухолевого роста и метастазирования, ангиогенеза, атеросклеротического повреждения сосудов [193].

ММП относят к индуцируемым ферментам, транскрипция которых определяется целым рядом факторов: цитокинами, факторами роста, химическими агентами, стероидными и тиреоидными гормонами, и др. Экспрессия ММП сходна с экспрессией белков острой фазы и регулируется противовоспалительными цитокинами, такими как ФНО- α , ФНО- γ и ИЛ-1 β [175; 215], тканевыми ингибиторами ММП, бактериальными липополисахаридами [177], тиолмодифицирующими агентами. Низкая pH, гипертермия и оксидантный стресс также могут активировать металлопротеазы [96].

Основной биологической функцией ММП является удаление компонентов внеклеточного матрикса. Наряду с другими матриксными металлопротеиназами ММП-9 способствует активации трансформирующего фактора роста β , который является хемоаттрактантом для моноцитов, высвобождая его из матрикса [179].

В экспериментах на мышах была воспроизведена модель дефицита ММП-9, что позволило установить ключевую роль данного фермента (?) в механизмах регуляции развития и роста сосудов и запрограммированной гибели гипертрофированных хондроцитов [178; 209].

Деградация клеточного матрикса необходима для протекания многих физиологических процессов, таких как эмбрио-, морфо-, ангиогенез, инволютивные процессы в различных тканях и многое др. Сбой в процессах так называемой регулируемой деградации может привести к возникновению различных патологических состояний [72]. Высокая активность ММП наблюдается в атеросклеротическом очаге [83].

В церебральной ткани экспрессируются различные виды ММП. Наиболее изученными в диагностическом и прогностическом отношении являются ММП-9 и ММП-13 [204;205; 206].

В физиологических условиях экспрессия ММП-9 в церебральной ткани минимальна и часто не определяется вообще [170]. Однако при церебральном ишемическом инсульте регистрируется прогрессивное возрастание как тканевой экспрессии ММП-9, так и увеличение ее циркулирующей фракции [135]. Многие исследователи предполагают, что ММП-9, играя важную роль в формировании ишемического очага повреждения мозговой ткани, может выступать не только в качестве индикатора дисфункции ГЭБ, но и как предиктора выживаемости зоны «пенумбры», а также вероятности геморрагической трансформации очага [173; 182; 183; 192]. Попытка использовать мультимаркерный планшет, определяющий содержание ММП-9, васкулярной молекулы клеточной адгезии и фактора Виллебранда вполне успешна и свидетельствует о суммарной диагностической чувствительности и специфичности метода в отношении мозгового ишемического инсульта (более 90 %) [128].

Негативное влияние ММП-9 на отдаленный прогноз сохраняется даже после выполнения процедуры тромболизиса [161; 204]. Интересно, что у пациентов с мозговым ишемическим инсультом, получивших тромболитическую терапию, плазменный уровень ММП-9 значительно выше, чем у пациентов, в лечении которых тромболизис не использовали [188].

Таким образом, в настоящее время, среди биологических маркеров эндотелиальной дисфункции перспективным для применения в условиях клинической практики является ММП-9 [8]. Этот показатель можно рассматривать также как индикатор риска нейрональной гибели, геморрагической трансформации ишемического очага, восстановления глии, сосудистого ремоделирования в первые сутки возникновения острого неврологического дефицита [170]. Напротив, в отдаленном периоде ишемического инсульта ММП-9 в большей мере отражает интенсивность

процессов репарации нервной ткани и неоваскуляризации. Все это значительно усложняет оценку полученных данных, требуя соотнесения последних с фазовым характером эволюции инсульта. Таким образом, прогностическое значение увеличения циркулирующей фракции ММП-9 при мозговом инсульте на разных стадиях его развития требует проведения дополнительных исследований [206].

Исходя из современного состояния проблемы поиска предикторов эффективности тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом на основе представлений о патогенезе данной патологии, многообещающей исследовательской стратегией, обладающей значительным инновационным потенциалом, является мультимаркерный подход, который основан на определении нескольких биохимических маркеров, отражающих разные звенья патогенеза мозгового инсульта [8; 91; 92].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинических наблюдений

Проведено открытое проспективное контролируемое исследование 200 больных в остром периоде ишемического инсульта. Исследование проводилось в неврологическом отделении Регионального сосудистого центра на базе ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2» города Тюмени. Из общего числа обследованных больных были сформированы 2 клинические группы по 100 пациентов в каждой, при этом пациентам 1-й группы в качестве метода лечения проведена системная тромболитическая терапия. В обеих клинических группах проводились общеклинические исследования, а у части пациентов (86 человек) - специфические биохимические методики. Специальные методы исследования проводились в проблемной лаборатории клинической биохимии ЦНИЛа ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет МЗ РФ».

Из общего количества обследованных больных (200 человек) 133 (66,5 %) мужчин и 67 (33,5%) женщин. Средний возраст больных составил $64,2 \pm 5,1$ года.

2.2. Методы общеклинического обследования больных

Всем пациентам при поступлении в приемное отделение проводилось стандартное общеклиническое обследование, включающее осмотр невролога, при необходимости смежных специалистов: кардиолога, эндокринолога, психиатра, офтальмолога. Стандартный набор исследований включал общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, определение содержания глюкозы и холестерина, ЭКГ.

Неврологическое исследование проводили по общепринятой схеме с определением уровня сознания по шкале Глазго[6; 100], менингеальных, общемозговых и очаговых неврологических симптомов, Рис.2

Рис. 2. Шкала ком Глазго(GlasgowComaScale)

Признак	Баллы
1. Открывание глаз:	
спонтанное	4
на вербальную стимуляцию	3
на боль	2
нет реакции	1
2. Вербальная реакция:	
соответствующая	5
спутанная	4
бессвязные слова	3
нечленораздельные звуки	2
нет реакции	1
3. Двигательная реакция:	
выполняет словесные команды	6
локализует боль	5
реакция одергивания в ответ на боль	4
сгибание верхних конечностей в ответ на боль (поза декорткации)	3
разгибание верхних конечностей в ответ на боль	2
нет реакции	1

Оценка состояния сознания пациента по шкале ком Глазго представляет собой сумму баллов трех показателей: открывание глаз, вербальная и двигательная реакции. Интерпретация оценки по ШКГ : 15 баллов - сознание ясное; 14 баллов – легкое оглушение; 13 баллов – умеренное оглушение; 12 баллов – глубокое оглушение; 10-8 баллов –сопор; 7-6 баллов – кома 1; 5-4 баллов – кома 2; 3 балла – кома 3.

Неврологический статус оценивали при поступлении, и на 5-7-й день после начала инсульта. Для оценки выраженности неврологического дефицита использовали шкалу инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS [109; 189], Рис. 3.

Рис. 3. Шкала инсульта NIHSS (National institutes of Health Stroke Scale)

№	Признак	Варианты	Баллы	Дата	Дата
1a	Уровень сознания(в т.ч. правильность ответов и выполнения инструкций)	Ясное Оглушение (сонливость) Сопор Кома	0 1 2 3		
1b	Задайте два вопроса (какой текущий месяц и сколько больному лет)	Оба ответа верные 1 ответ верный 2 ответа неверные	0 1 2		
1c	Попросите закрыть-открыть глаза и пожать-расслабить руку	Обе просьбы выполнены правильно 1 просьба выполнена правильно 2 просьбы выполнены неправильно	0 1 2		
2	Глазодвигательные расстройства (предложите проследить за пальцем)	Нет Легкий парез (нет фиксированной девиации взора) Грубый парез (фиксированная девиация взора)	0 1 2		
3	Зрительные расстройства (оценка полей зрения)	Нет Частичная гемианопсия Полная гемианопсия Двусторонняя гемианопсия	0 1 2 3		
4	Парез лицевой мускулатуры	Нет Еле заметный Умеренный Грубый (паралич)	0 1 2 3		

5	Движения в левой руке* (поднять руку на угол 45° и удерживать 10 секунд)	Рука не опускается Рука медленно опускается Больной не может удерживать руку Больной не пытается поднять руку Движения в руке отсутствуют	0 1 2 3 4		
6	Движения в правой руке* (поднять руку на угол 45° и удерживать 10 секунд)	Рука не опускается Рука медленно опускается Больной не может удерживать руку Больной не пытается поднять руку Движения в руке отсутствуют	0 1 2 3 4		
7	Движения в левой ноге* (поднять ногу на угол 30° и удерживать 5 секунд)	Нога не опускается Нога медленно опускается Больной не может удерживать ногу Больной не пытается поднять ногу Движения в ноге отсутствуют	0 1 2 3 4		
8	Движения в правой ноге* (поднять ногу на угол 30° и удерживать 5 секунд)	Нога не опускается Нога медленно опускается Больной не может удерживать ногу Больной не пытается поднять ногу Движения в ноге отсутствуют	0 1 2 3 4		
9	Атаксия в конечностях* (проведите ПНП и ПКП)	Нет Атаксия в 1 конечности Атаксия в 2 конечностях	0 1 2		
10	Чувствительность (учитывается только по гемитипу)	Неизменная Частичные выпадения Грубые выпадения	0 1 2		
11	Агнозия (проверяется одновременно на обеих сторонах)	Нет агнозии Частичная агнозия Полная агнозия	0 1 2		
12	Дизартрия	Нормальная артикуляция Умеренная или средняя дизартрия Речь неразборчивая или совсем непонятная	0 1 2		
13	Афазия	Нет афазии Умеренная или средняя афазия Грубая афазия Мутизм	0 1 2 3		
	Общая оценка		0-42		

* Если не поддается тестированию из-за иного неврологического дефицита (парез) вместо балла ставят – «Н», если признак не определяется по иной причине вместо балла ставится – «Х»

По результатам данной шкалы легкому инсульту соответствует оценка от 1 до 7 баллов, инсульту средней тяжести – от 8 баллов до 16 баллов включительно и тяжелому инсульту – свыше 16 баллов.

Патогенетический подтип ИИ устанавливали согласно критериям TOAST[6;100], рис.4.

Рис.4. Критерии TOAST

Признаки	Атеротром- ботический	Кардио- эмболи- ческий	Лаку- нарный	Другой установ- ленной этиологии	Неустанов- ленной этиологии
Поражение коры или мозжечка	+	+	-	+ / -	+ / -
Лакунарный синдром	-	-	+	+ / -	+ / -
Кортикальный, мозжечковый или подкорковый инфаркт более 1,5 см	+	+	-	+ / -	+ / -
Подкорковый инфаркт или инфаркт ствола мозга менее 1,5 см	-	-	+ / -	+ / -	+ / -
Стеноз крупной церебральной артерии	+	-	-	-	+ / -
Кардиальный источник эмболии	-	+	-	-	+ / -
Другие причины	-	-	-	+	+ / -

В день выписки из стационара проводилась оценка по модифицированной шкале Рэнкина (Рис. 5) и по индексу мобильности Ривермид (Рис.6) [6; 100].

Рис. 5. Модифицированная Шкала Рэнкин

Оценка	Дата	Дата
0 нет симптомов		
1 Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов болезни -способен выполнять все основные повседневные обязанности		
2 Лёгкое нарушение жизнедеятельности- неспособен выполнять некоторые прежние обязанности, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи		
3 Умеренное нарушение жизнедеятельности- потребность в некоторой помощи, но ходит без посторонней помощи		
4 Выраженное нарушение жизнедеятельности- неспособен ходить без посторонней помощи, неспособен справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи		
5 Грубое нарушение жизнедеятельности- прикован к постели, недержание кала и мочи, потребность в постоянной помощи персонала		

Рис. 6. Индекс мобильности Ривермид (Rivermead Mobility Index – RMI, 1991г)

№	Параметр	Вопрос	Дата	Дата
1	Повороты в кровати	Можете ли Вы повернуться со спины на бок без посторонней помощи?		
2	Переход из положения лежа в положение сидя	Можете ли Вы самостоятельно из положения лежа сесть на край постели?		
3	Удержание равновесия в положении сидя	Можете ли Вы сидеть без поддержки на краю постели в течение 10 секунд?		
4	Переход из положения сидя в положение стоя	Можете ли Вы самостоятельно или с опорой на руки встать и стоять в течение 15 секунд?		
5	Возможность стоять без поддержки	Можете ли Вы стоять в течение 10 секунд без поддержки?		
6	Перемещение на стул и обратно	Можете ли Вы без посторонней помощи пересест с кровати на стул и обратно?		
7	Ходьба с поддержкой	Можете ли Вы пройти 10 метров, используя при необходимости вспомогательные средства (без посторонней помощи)?		
8	Подъем по лестнице	Можете ли Вы подняться по лестнице на один пролет без посторонней помощи?		
9	Ходьба за пределами квартиры (по ровной поверхности)	Вы можете ходить за пределами квартиры, по тротуару без посторонней помощи?		
10	Ходьба по комнате без применения вспомогательных средств	Можете ли Вы пройти 10 метров в пределах квартиры без костыля, ортеза и без посторонней помощи?		
11	Поднятие предметов с пола	Можете ли Вы поднять упавший предмет с пола, если для этого необходимо пройти 5 метров и вернуться назад?		
12	Ходьба за пределами квартиры (по неровной поверхности)	Можете ли Вы без посторонней помощи ходить за пределами квартиры по неровной поверхности (трава, гравий, снег)?		
13	Прием ванны	Можете ли Вы принять душ или ванную без посторонней помощи?		
14	Подъем и спуск на 4 ступени	Можете ли Вы подняться или спуститься на 4 ступеньки, не опираясь на перила, но при необходимости, используя вспомогательные средства?		
15	Быстрая ходьба, бег	Можете ли Вы пробежать 10 метров за 4 секунды не прихрамывая?		
	Общая оценка	0 – нет, 1 - да		

2.3. Лабораторные и инструментальные методы исследования

Всем пациентам проводилось стандартное обследование во время пребывания в стационаре с применением лабораторных методов исследования: общий анализ крови с подсчетом эритроцитов, лейкоцитов, определением содержания гемоглобина, определения СОЭ, биохимический анализ крови с определением содержания глюкозы, АСТ, АЛТ, билирубина, мочевины, креатинина, общего белка, коагулограммы (МНО, АПТВ, липидограмма (общий холестерин, альфа-холестерин, бета-холестерин, индекс атерогенности, триглицериды, микрореакция на сифилис. Инструментальные методы включали проведение электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки. Всем пациентам выполнялось ультразвуковая доплерография экстракраниальных сосудов (УЗДГ), эхокардиография, компьютерная и/или магнито-резонансная томография головного мозга.

Компьютерно-томографическое (КТ) исследование выполнено на аппарате компьютерной томографии «Siemens Definition AS 128». В соответствии с Федеральным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации (от 15 ноября 2012 г. № 928н) КТ проводили всем больным при поступлении. В группе пациентов, которым проведена тромболитическая терапия, КТ проведена при поступлении и через сутки после проведения тромболиза; при наличии признаков геморрагической трансформации и/или других осложнений – КТ проводили дополнительно по показаниям. На томограммах определяли локализацию патологического очага(лобная, височная, теменная, затылочные доли, мост, мозжечок), его характер, а также объем поражения головного мозга. Обращали внимание на наличие лейкоареоза, последствий ранее перенесенных инсультов (кисты, очаги глиоза) и атрофических изменений головного мозга, отека мозговой ткани, гидроцефалии, геморрагических очагов.

Ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи с использованием аппарата «ALOKASSD – 650» (Япония) с датчиком «ASU 32 CWD-3» проводилась всем больным при поступлении с целью оценки

состояния сосудистой стенки, кровотока, для исключения стенозов и кинкинга магистральных сосудов. Оценивался комплекс интима-медиа, наличие атеротромботических бляшек на стороне очага и контрлатеральной стороне, стабильность атеросклеротических бляшек.

Технология исследования сонных артерий предполагала сканирование в трех плоскостях-двух продольных (передней и задней) и поперечной.

Взаимоперпендикулярные среды позволили визуализировать различные отделы и структуры по их длиннику и поперечнику, что немаловажно для получения правильной ультразвуковой картины. При исследовании сосудов плече-головного ствола голова пациента лежит прямо либо поворачивается налево, иногда под плечи подкладывается валик.

Визуализация МАГ на шее производилась линейным датчиком, генерирующим импульсные ультразвуковые колебания с частотой 7 МГц. В большинстве случаев исследование проводилось на глубине 2-5 см. Датчик располагался параллельно ключице или под небольшим углом к ней на 1 см выше грудино-ключичного сочленения, при этом датчик отклонялся на 30-40 градусов по отношению к горизонтальной оси, что позволяло визуализировать дистальную часть плече-головного ствола, а также устья общей сонной и подключичной артерий. При исследовании ВСА датчик поворачивался в латеральном направлении, при визуализации НСА- в медиальном. При исследовании экстракраниальных участков сосудов оценивали состояние общих сонных артерий на протяжении от устья до бифуркации. Проводили оценку внутренних и наружных артерий на всем визуализируемом протяжении (обычно на 2-4 см от устья). Позвоночные артерии оценивали от устья до входа в позвоночный канал, затем на протяжении позвоночного канала до уровня С2-С3. Следует отметить, что устье левой ПА визуализируется реже, чем устье правой ПА из-за ряда анатомических особенностей (более глубокое залегание устья левой ПА). Даже при условии хорошей визуализации устья, оценка часто бывает затруднительна из-за его малого диаметра. Данные технические сложности обуславливают объективные трудности диагностики стенозов ПА.

Основной задачей УЗДГ в нашей работе было: выявить атеросклеротические изменения сосудов с диагностикой стенозирующих бляшек, определением их формы, размеров, ультразвуковой структуры и локализации. Атеросклеротические бляшки определяли при выявлении локальных изменений в сосуде более 20 % диаметра.

Степень сужения ОСА на шее рассчитывали как соотношение диаметра исследуемой артерии в области максимального сужения к диаметру общей сонной артерии на 1 см проксимальнее уровня бифуркации (индекс ССА/ Carotis communis arteria).

В соответствии с выбранным алгоритмом определяется степень сужения артерии по диаметру по формуле:

$$\% \text{ стеноза} = (1 - d/D) \cdot 100\%,$$

где: d - диаметр сонной артерии в месте максимального сужения,

D - диаметр общей сонной артерии на 1 см проксимальнее уровня бифуркации

Таким образом, в описании протокола УЗДГ магистральных артерий головы и шеи была использована следующая классификация стенозов индекс ССА / Carotiscommunisarteria).

1. По степени сужения артерии:

- малый стеноз (0-29%),
- умеренный стеноз (30-49%),
- выраженный стеноз (50-69%),
- критический стеноз (70-99%),
- окклюзия (100%).

2. По распространенности атеросклеротической бляшки:

- локальные (менее 1,5 см)
- пролонгированные (свыше 1,5 см).

3. По массивности включения в бляшку грубых кальцинозных и фиброзных конгломератов, наличию набухания и казеозного некроза,

отраженные в результатах УЗИ, все бляшки были разделены на 3 типа:

-1 тип - «мягкие», рыхлые бляшки с низкой акустической плотностью и амплитудой эхо-сигнала в диапазоне 3-28 ДБ.

-2 тип - гетерогенные бляшки с широким диапазоном амплитудных характеристик интенсивности эхо-сигнала.

-3 тип - плотные, гомогенные бляшки с высокой частотой амплитуд гистограммы в полосе интенсивности эхо-сигнала от 19 до 40 ДБ.

Стенозы менее 50% не рассматривались как предмет хирургической коррекции и подлежали динамическому наблюдению, этиопатогенетическому и симптоматическому лечению [87].

По данным литературы негетерогенные бляшки являются маркером высокого риска развития НМК, в том числе ишемических инсультов, обусловленных эмболией [87].

2.4. Отбор пациентов для проведения исследования

После постановки диагноза ишемического инсульта на основании данных клинико-неврологического и аппаратно-инструментального обследований проводили отбор пациентов в клинические группы.

С целью стандартизации исследования были использованы критерии включения пациентов в исследование и критерии исключения.

Критерии включения:

- ишемический инсульт в остром периоде;
- возраст старше 18 лет;
- любая локализация очага инфаркта;
- временной интервал от начала возникновения симптомов ишемического инсульта менее 4,5 часов.

Критерии исключения: (соответственно протокола проведения ТЛТ больному с инфарктом мозга[протокол проведения ТЛТ при ишемическом инсульте]) :

- нейровизуализационные (по результатам КТ, МРТ) признаки внутричерепного кровоизлияния, опухоли мозга;
- геморрагический инсульт или инсульт неуточненного характера в анамнезе; -минимальный неврологический дефицит или быстрое улучшение при отсутствии данных за окклюзию магистральных сосудов;
- тяжелый инсульт клинически (балл по шкале NIHSS>25), нейровизуализационно (по данным КТ или МРТ в режиме DWI очаг ишемии более 1/3 территории бассейна САА);
- судороги в дебюте инсульта, если предполагается, что очаговая симптоматика является проявлением «постприступных выпадений»;
- предшествующий инсульт или тяжелая ЧМТ в течение 3-х месяцев;
- подозрение на САК;
- анамнестически хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге;
- артериальные аневризмы, пороки развития артерий и вен;
- опухоли с высоким риском кровотечения;
- гиперчувствительность к любому компоненту альтеплазы;
- известный геморрагический диатез;
- артериальная гипертония свыше 185 / 110 мм рт. ст. или необходимость интенсивного снижения менее этих цифр;
- бактериальный эндокардит, перикардит;
- желудочно-кишечные кровотечения или кровотечения из мочеполовой системы за последние 3 недели. Подтвержденные обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 месяцев;
- острый панкреатит;
- настоящее кровотечение или обширное кровотечение в последние 6 месяцев;
- обширное хирургическое вмешательство, травма, роды, пункция некомперируемых сосудов, сердечно-легочная реанимация в течение последних 10 дней;

- недавний инфаркт миокарда;
- беременность;
- данные о кровотечении или острой травме(переломе) на момент осмотра;
- прием непрямых антикоагулянтов (варфарин), если МНО >1.3;
- количество тромбоцитов <100 000/мм³;
- гликемия менее 2,8ммоль/л или более 22,5 ммоль/л;
- при приеме новых оральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) показатели АЧТВ, МНО, количество тромбоцитов, тромбиновое время должны быть в пределах нормы.

Все 200 пациентов, принявших участие в исследовании, удовлетворяли критериям включения.

2.5. Сопоставление клинических групп

В соответствии с целями и задачами исследования все пациенты были разделены на 2 клинические группы в зависимости от лечебной тактики:

1-я группа(100 человек): пациенты, которым проводилась базовая терапия;

2-я группа(100 человек): пациенты, которым дополнительно к базовой была проведена реперфузионная терапия в виде внутривенного введения препарата альтеплаза;

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, исходной клинической картине, сопутствующим заболеваниям, базовой медикаментозной терапии.

У пациентов обеих клинических групп дважды проводилась оценка неврологического статуса: при поступлении и в динамике на 5-7 сутки.

По результатам заключений консультантов в обеих клинических группах была выявлена следующая сопутствующая патология: артериальная гипертония, сахарный диабет, нарушение сердечного ритма, ожирение различной степени.

Всем пациентам с момента поступления была назначена комплексная базовая максимально унифицированная терапия ишемического инсульта, направленная на коррекцию витальных функций, нейрометаболическая, антиоксидантная терапия.

У части пациентов (86 человек) в обеих клинических группах дважды проводился забор крови для специальных биохимических исследований: при поступлении и на 5-7-е сутки от начала инсульта.

Контрольную группу составили 30 пациентов без острых цереброваскулярных событий в анамнезе, сопоставимые по половозрастным признакам и сопутствующим заболеваниям с основными клиническими группами.

2.6. Специальные биохимические исследования

Забор 10 мл венозной крови производился из локтевой вены в приемном отделении ОКБ№2 в вакуумную пробирку с натрий-гепарином; в течение 3 часов в термоконтейнере пробирка с кровью доставлялась в ЦНИЛ ГБОУ ВПО ТюмГМУ, где выполнялся ряд специальных биохимических исследований.

Для решения поставленных задач нами использован комплекс биохимических методов исследования.

Для контроля выживаемости нейронов в зоне «пенумбры», вероятности геморрагической трансформации очага проводили

- иммуноферментный анализ с использованием коммерческих иммуноферментных наборов и тест-систем для определения содержания матриксной металлопротеиназы-9 плазмы крови (ММР-9).

Для определения риска сердечно-сосудистых осложнений на основе эндотелиальной дисфункции применили

- метод иммунотурбидиметрии (реактивы «Biosystems», Испания) высокочувствительный метод (мг/л) для определения Hs-CРБ – С-реактивного белка плазмы крови[191; 194].

Для оценки эндотелиальной дисфункции определяли содержание оксида азота в плазме крови с помощью определения концентрации его конечного стабильного метаболита — нитрита (NO_2). Метод оценки содержания нитрита в плазме венозной крови основывается на фотоколориметрическом определении оптической плотности окрашенного комплекса нитрита с реактивом Гисса:

- определение нитритов, устойчивых продуктов метаболизма оксида азота, в эритроцитах[41];

С целью совокупной оценки последствий оксидативного стресса, оценки проницаемости и текучести клеточных мембран определяли продукты пероксидации липидов с подсчетом индекса окисляемости липидов (ИОЛ):

- определение продуктов пероксидации липидов эритроцитов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта [21; 36]: Γ_{220} , Γ_{232} , Γ_{278} , Γ_{420} – продукты пероксидации липидов в гептановой фазе липидного экстракта, замеренные на СФ-2000 на длинах волн 220, 232, 278, 420 нм, соответственно; I_{220} , I_{232} , I_{278} , I_{420} – продукты пероксидации липидов в изопропанольной фазе липидного экстракта, замеренные на СФ-2000 на длинах волн 220, 232, 278, 420 нм, соответственно. При этом $\Gamma(\text{I})_{220}$ - вещества с изолированными двойными связями (ИДС), $\Gamma(\text{I})_{232}$ -диеновые конъюгаты (ДК), $\Gamma(\text{I})_{278}$ -сумма кетодиенов и сопряженных триенов (СТ+КД), $\Gamma(\text{I})_{420}$ -шиффовы основания, в гептановой или изопропанольной фазах соответственно.

-Индекс окисленности липидов (ИОЛ) рассчитывали как отношение содержания продуктов ПОЛ гептановой и изопропанольной фаз к содержанию веществ с изолированными двойными связями. Индекс окисленности ДК гептановой фазы (ИОЛ Γ_{232}): $\text{ИОЛ}\Gamma_{232} = \Gamma_{232} / \Gamma_{220}$; индекс окисленности (КТ +СТ) гептановой фазы (ИОЛ Γ_{278}): $\text{ИОЛ}\Gamma_{278} = \Gamma_{278} / \Gamma_{220}$; индекс окисленности ДК изопропанольной фазы (ИОЛИ $_{232}$): $\text{ИОЛИ}_{232} = I_{232} / I_{220}$ - индекс окисленности (КД + СТ) изопропанольной фазы (ИОЛИ $_{278}$): $\text{ИОЛИ}_{278} = I_{278} / I_{220}$.

- Степень ненасыщенности остатков жирных кислот липидных молекул (СНН) рассчитывали как отношение липидных компонентов изопропанольной

фазы к липидным компонентам гептановой фазы на соответствующих длинах волн: степень ненасыщенности ДК: $СНН_{232} = I_{232} / \Gamma_{232}$; степень ненасыщенности (КД + СТ): $СНН_{278} = I_{278} / I_{232}$.

2.7. Статистическая обработка данных

Статистический анализ производили с использованием программы IBMSPSSStatistics 21. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Распределение количественных данных проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении данных сравнение 2-х независимых групп проводили при помощи критерия Стьюдента, а динамику показателей в каждой группе парным критерием Стьюдента. При распределении данных, отличном от нормального, для сравнения применяли критерий Манна-Уитни для независимых 2-х групп и критерий Вилкоксона для сравнения динамики показателей в каждой группе. При сравнении 3-х групп использовали поправку Бонферрони.

Для выявления статистически значимой связи между биохимическими показателями и исходом (положительная или отрицательная динамика), и ее количественной оценкой применяли отношение шансов (ОШ). Расчет ОШ производили с помощью логистической регрессии.

Для выявления и оценки взаимосвязи между переменными, использовали корреляционный анализ. В зависимости от распределения данных применяли критерии Пирсона либо непараметрический критерий Спирмена. Коэффициент корреляции интерпретировали следующим образом:

- от 0 до 0,3 - очень слабая корреляция;
- от 0,3 до 0,5- слабая корреляция;
- от 0, 5 до 0,7 - средняя корреляция;
- от 0,7 до 0, 9- высокая корреляция;
- от 0,9 до 1 - очень высокая корреляционная зависимость.

Статистически значимыми считались различия при значении $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общая характеристика наблюдаемых пациентов с ишемическим инсультом при поступлении

3.1.1. Клиническая характеристика пациентов с ишемическим инсультом

200 больных в остром периоде ишемического инсульта наблюдались в неврологическом отделении Регионального сосудистого центра на базе ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2» города Тюмени.

Из общего количества обследованных больных (200 человек) 116 (58%) представлено мужчинами и 84 (42 %) женщинами. Средний возраст составил $64,2 \pm 5,1$ года.

Распределение больных в зависимости от возраста и пола представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение пациентов обследуемой группы по возрасту и полу

Возраст, лет	Мужчины (М) n= 116 (58%)	Женщины (Ж) n= 84 (42%)	Всего М и Ж n= 200 (100%)
До 30	3 (2,5 %)	4 (5%)	7 (3,5%)
31-40	4 (3,5 %)	7(8%)	11(6%)
41-50	15(13 %)	7(8%)	22(11%)
51-60	31 (27%)	11 (13%)	42 (21%)
61-70	35 (30%)	10 (12%)	45 (23%)
71-80	21(18 %)	28(33%)	49(25%)
81-88	7(6 %)	17(20%)	24(12%)

В обследуемой группе преобладают пациенты в возрасте 71-80 лет (25%), при этом установлены явные гендерные различия: в группе женщин ишемический инсульт наиболее часто происходит в возрасте 71-80 лет, в то

время как в группе мужчин – в возрастной категории 61-70 лет (33% и 30%соответственно). У 118 пациентов (60 %) в группе обследования ишемический инсульт произошел в возрасте старше 60 лет. Среди мужчин пациентов старше 60 лет было 63 (54%), в то время как среди женщин пациентов старше 60 лет было 55 (65%). Можно констатировать, что в подавляющем числе наблюдений ишемический инсульт в группах мужчин и женщин произошел в нетрудоспособном возрасте.

В целом в обследуемой группе пациентов с ишемическим инсультом выявлено преобладание мужчин (116 и 84 наблюдения, 58% и 42% соответственно), что коррелирует с данными Регистра мозгового инсульта в г.Тюмени [51]. Соотношение мужчин и женщин в различных возрастных группах вариабельно. Так, в возрасте до 61-70 лет отмечено преобладание мужчин над женщинами в соотношении 3,5:1, в то время как в старших возрастных группах – некоторое преобладание женщин (1,6:1), что вполне соответствует мировым тенденциям и связано с гендерными особенностями влияния факторов риска на заболеваемость ишемическим инсультом. Полученные данные согласуются с данными других авторов, которые отмечают, что ишемический инсульт с наибольшей частотой отмечается в зрелом возрасте, имея тенденцию к увеличению частоты случаев в старших возрастных группах [51; 75; 119].

У всех пациентов (200) проводился сбор жалоб, анамнестических данных с учетом социально-демографических характеристик, сопутствующих заболеваний, принимаемых лекарственных препаратов, детализированы обстоятельства настоящего инсульта с внесением данных в индивидуальную регистрационную карту пациента.

Патогенетический подтип ИИ устанавливали согласно критериям TOAST, в соответствии с которыми в исследуемой группе были определены следующие патогенетические варианты ишемического инсульта(таблица №2)

Таблица №2 Распределение обследуемых пациентов в зависимости от патогенетического варианта ишемического инсульта согласно критериям TOAST

Патогенетический вариант ИИ	n(%)=200 (100%)
Атеротромботический	142 (71)
Кардиоэмболический	58 (29)

Как представлено в таблице 2, в группе обследуемых пациентов с ишемическим инсультом явно преобладают пациенты с атеротромботическим вариантом ишемического инсульта по сравнению с кардиоэмболическим (71 % и 29% соответственно). Выявленная тенденция, вероятно, связана с преобладанием в исследуемой группе пациентов в возрастестарше 60 лет, для которых характерно наличие атеросклероза, а также с относительно небольшой долей пациентов с нарушением ритма сердечной деятельности, связанное с тем, что при нарушении сердечного ритма пациенты имеют ряд ограничений и не соответствуют критериям включения в исследование Согласно протоколу тромболитической терапии от 2016 г. в исследование не должны включаться пациенты, получающие варфарин с МНО >1,3; пациенты, получающие новые оральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) с АЧТВ>36; пациенты с количеством тромбоцитов <100 000/мм³).

Согласно данным КТ (МРТ) установлен сосудистый бассейн локализации ишемического инсульта (Таблица №3).

Таблица №3. Локализация ишемического очага в сосудистых бассейнах

Сосудистый бассейн	n(%)=200(100%)
Правая средняя мозговая артерия (СМА)	67 (33,5)
Левая средняя мозговая артерия (СМА)	109 (54,5)
Вертебро-базиллярный бассейн	24 (12)

В 54,4% наблюдений ишемический очаг локализован в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА), тогда как на долю правой СМА и вертебро-базиллярного бассейна (ВББ) приходится 33,5 и 12 % соответственно. В целом на долю полушарной локализации ишемического очага приходится 87,9% наблюдений, что вполне соответствует литературным данным [51].

В процессе клинического обследования нами проведена оценка глубины нарушения ясности сознания больных по шкале Глазго [6] в остром периоде ишемического инсульта (Таблица №4)

Таблица №4. Распределение пациентов с ИИ в зависимости от уровня нарушения сознания согласно шкалы комы Глазго

Шкала комы Глазго	n (%)=200 (100%)
ясное	149(74,5)
оглушение	39 (19,5)
сопор	12 (6)
кома	0

При анализе таблицы установлено, что основная часть больных (149, 74,5 %) находились в ясном сознании, 19,5% в оглушении и 6% в сопоре. Пациенты с нарушением сознания до уровня комы в исследование не включены в соответствии с критериями включения: больные с ишемическим инсультом легкой и средней степени тяжести. Тромболитическая терапия противопоказана

лицам с тяжелым ишемическим инсультом на основании клинических данных (балл по шкале NIHSS>25), а также если очаг ишемии имеет площадь более 1/3 площади бассейна СМА (по данным КТ или МРТ в режиме DWI).

Распределение пациентов обследуемой группы в зависимости от характера неврологического дефицита представлено в таблице 5.

Таблица 5. Распределение пациентов обследуемой группы по характеру неврологического дефицита

Неврологический дефицит	Всего n (%) = 200 (100%)	Мужчины n (%) =116 (100 %)	Женщины n (%) =84 (100%)
Умеренный гемипарез	109 (54,5%)	74 (63,7%)	35(41,6%)
Рефлекторный гемипарез	79 (39,5%)	38 (32,7%)	41 (48,8%)
Афазия	107 (53,5%)	64 (55,1%)	43 (51,1%)
Дизартрия	16 (8%)	10 (8,6%)	6 (7,1%)
Зрительные нарушения	24 (12%)	19 (16,3%)	5 (5,9%)
Чувствительные нарушения	127 (63,5%)	82 (70,6%)	45 (53,5%)
Атаксия	30 (15 %)	18 (15,5%)	12 (14,2 %)

Согласно таблице 5, у мужчин преобладали чувствительные нарушения и умеренный гемипарез, а у женщин чувствительные нарушения, афазия, рефлекторный гемипарез.

Характер очаговой неврологической симптоматики в зависимости от пораженного сосудистого бассейна у пациентов с ишемическим инсультом представлен в таблице № 6.

Таблица № 6. Распределение пациентов с ишемическим инсультом в зависимости от характера неврологического дефицита во взаимосвязи с локализацией очага ишемии (по данным КТ)

n(%)=200 (100%)	Правая СМА n(%) = 67 (33,5%) 100%	Левая СМА n(%) = 109 (54,5%) 100%	ВББ n(%) = 24 (12%) 100%
Левосторонний гемипарез	61 (30,5%)-91,0		6 (3%) 25
Правосторонний гемипарез		99 (49,5%)90,8	10 (0,5%)41,6
Сенсо-моторная афазия		107 (53,5%)98,1	
Глазодвигательные расстройства			20 (10%)41,6
Бульбарный симптомокомплекс			16 (8%)66,6
Парез VII пары ЧМН	5(2,5%)-7,4	14 (7%)12,8	11(5,5%)83,3
Вестибуло-атактический синдром	3(1,5%)-4,4	7(3,5%)6,4	20(10%)69,4
Чувствительные расстройства по гемитипу	41(20,5%) -61,1	72(36%)66,0	14(7%)58,3

В процессе анализа данных, представленных в таблице №6, прослеживается полное соответствие неврологической симптоматики топическому очагу: гемипарезы регистрируются при полушарной локализации очага ишемии, несколько меньше при локализации в ВББ (25% слева и 41,% справа) в структуре альтернирующих синдромов. Бульбарный симптомокомплекс и синдром глазодвигательных расстройств возникают при поражении в ВББ; сенсо-моторная афазия - при локализации очага в бассейне левой СМА. Поражение лицевого нерва возникает в основном в структуре альтернирующего синдрома при вертебро-базилярной локализации ишемии и значительно реже при ишемии в бассейне СМА. Чувствительные расстройства

по гемитипу могут быть обусловлены как очагом ишемии в полушариях, так и поражением ВББ (также в структуре альтернирующих синдромов). Вестибуло-атактический синдром и синдром глазодвигательных расстройств характерен для ишемического инсульта вертебро-базиллярной локализации.

Для оценки выраженности неврологического дефицита использовали шкалу инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS (таблица №7)

Таблица №7. Оценка тяжести неврологических нарушений при поступлении

Выраженность неврологического дефицита	Количество баллов по шкале NIHSS	n (%)
Легкие	1-7	31(15,5)
Средней степени тяжести	8-16	169(84,5)
Тяжелой степени	более 16	0 (0)

Отсутствие в исследовании пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом обусловлено тем, что в соответствии с критериями включения такие пациенты не вошли в исследование. Данные таблицы 7 свидетельствуют о том, что преобладали пациенты с неврологическим дефицитом средней степени выраженности (8-16 баллов по шкале NIHSS), что составило 84,5%. 15,5% пациентов имели тяжесть неврологических проявлений до 7 баллов по шкале NIHSS, что соответствует легким расстройствам, однако степень гемипареза или другой очаговой симптоматики была не ниже умеренной или выраженной, отсутствовал быстрый регресс симптоматики и, следовательно, данной группе была показана тромболитическая терапия.

С целью выявления сопутствующей патологии все больные были консультированы терапевтом (кардиологом, эндокринологом). По результатам заключений консультантов выявлена следующая сопутствующая патология: артериальная гипертония, сахарный диабет, нарушение ритма, ожирение различной степени (таблица № 8).

Таблица № 8. Характеристика сопутствующей патологии обследованных пациентов с ишемическим инсультом

Сопутствующая патология	n=200 (%)
Артериальная гипертония	200(100)
Сахарный диабет	13(6,7)
Нарушение ритма сердца по типу постоянной формы фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца	49 (24,4)
Ожирение	158(78,8)
Ишемическая болезнь сердца	32 (16%)

Как следует из таблицы №7, наличие «факторов риска» характерно для большинства обследованных больных, причем, в 78,8 % наблюдений имело место сочетание двух ФР, в 8,1 % наблюдений –сочетание трех ФР, в 2,4 %-сочетание четырех ФР, в 0,5 % наблюдений –сочетание пяти и более «факторов риска».

При анализе сопутствующей патологии было установлено наличие артериальной гипертонии у 100% больных. Подавляющее большинство больных (78%) страдали ожирением. В то же время сахарный диабет был диагностирован в 6,7 % случаев. У 24,4 % обследуемых выявлено нарушение ритма по типу постоянной формы фибрилляции предсердий. Все перечисленные заболевания являются основными факторами риска возникновения ишемического инсульта. Данные литературы полностью подтверждают полученные результаты, отмечая, что основными факторами риска цереброваскулярной катастрофы в зрелом и пожилом возрасте являются артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, ожирение, нарушение ритма сердца [51; 80; 113], в то время как у молодых пациентов среди факторов риска фигурируют аутоиммунные процессы, диссекции церебральных артерий, врожденная патология, артериальная гипотония.

В то же время указанные патологические состояния в исследуемой группе имели умеренно выраженную степень тяжести, что также обусловлено необходимостью соблюдать «критерии исключения» из исследования: пациент исключался из исследования при артериальной гипертензии свыше 185 /110 мм рт. ст. или в связи с необходимостью интенсивного снижения артериального давления до целевого уровня; при гликемии менее 2,8ммоль/л или более 22,5 ммоль/л. Что касается нарушения ритма сердца, то препятствием для включения пациентов с ишемическим инсультом в исследование было лечение непрямыми антикоагулянтами.

Анализ данных, представленных в таблице, позволяет также сделать вывод о тесной связи между коронарной патологией и патологией сосудов мозга. Это обосновано тем, что основу поражения коронарных и церебральных сосудов составляет общая причина: гипертоническая болезнь и атеросклероз. Кроме этого, наличие при ишемической болезни сердца мерцательной аритмии, недостаточности кровообращения может быть причиной эмболии сосудов мозга. В то же время, нарушения регуляторных функций головного мозга, возникающие при мозговом инсульте, могут быть одним из факторов формирования коронарной патологии. Выявленное у 78,8% обследованных больных ожирение, свидетельствует о его существенной роли в генезе цереброваскулярных заболеваний.

3.1.2. Характеристика данных УЗДГ МАГ у пациентов с ишемическим инсультом

Анализ протоколов ультразвукового исследования МАГ и шеи позволил установить степень выраженности атеросклеротических изменений церебральных сосудов у пациентов с ишемическим инсультом. Результаты анализа протоколов доплерографического исследования МАГ и шеи у пациентов с ишемическим инсультом представлены в таблице 8.

Таблица №8 . Распределение пациентов с ишемическим инсультом в зависимости от характера поражения церебральных сосудов по данным УЗДГ

Анализируемый признак	Пациенты с ишемическим инсультом (n=200)	
	n=200	(100 %)
Отсутствие признаков атеросклероза церебральных сосудов	28	14,0 %
Начальные проявления атеросклероза церебральных сосудов	32	16,0 %
Стенозирующее поражение церебральных сосудов	140	60,0 %

Согласно проведенным исследованиям, у 60,0 % пациентов с ишемическим инсультом выявлены стенозы магистральных артерий головы и шеи различной степени выраженности, у 16,0 % больных диагностированы начальные атеросклеротические изменения церебральных артерий в виде утолщения КИМ. Отсутствие каких бы то ни было атеросклеротических изменений было установлено лишь у 14,0% исследуемых. Таким образом, у 76,0 % пациентов с ишемическим инсультом при проведении транскраниальной доплерографии были обнаружены признаки атеросклеротического магистральных артерий головы и шеи.

При анализе заключений ультразвукового исследования магистральных артерий головы и шеи в группе в целом описано 268 стенозов различной степени выраженности. Распределение стенозов в зависимости от локализации в выборке представлено в таблице 9.

Таблица №9. Распределение атеросклеротических стенозов церебральных артерий в зависимости от локализации у пациентов с ишемическим инсультом

Локализация атеросклероза	Количество и локализация стенозов		Протоколы ультразвукового исследования			
			n=268		(100 %)	
Правая ОСА	Количество стенозов	Стенка	89	28	33,3	10,4
		бифуркация		61		22,7
Правая НСА	Количество стенозов		8	2,9		
Правая ВСА	Количество стенозов	стенка	48	22	14,9	8,2
		устье		26		9,7
Левая ОСА	Количество стенозов	стенка	74	24	27,6	8,9
		бифуркация		60		22,3
Левая НСА	Количество стенозов		2	0,7		
Левая ВСА	Количество стенозов	стенка	43	14	16,0	5,2
		устье		29		10,8
ПА	Количество стенозов		4	1,4		

Анализ протоколов ультразвукового исследования позволил установить, что стеноз правой ОСА зафиксирован в 89 протоколах, что составляет 33,3 % от всей совокупности диагностированных стенозов, при этом, необходимо отметить, что в 61 протоколе (22,7 % от общей выборки или 68,5 % от группы со стенозом правой ОСА) стенозы локализовались в области бифуркации правой ОСА, поражение левой ОСА зафиксировано у 74

пациентов-27,6% от всей совокупности стенозов, при этом, в области бифуркации стеноз выявлен у 60 исследуемых- 22,3 % от общей выборки или 81,0 % среди группы пациентов со стенозом левой ОСА), стеноз правой ВСА отмечен в 48 протоколах (14,9 % от общей выборки), при этом в 26 протоколах (9,7 % от общей выборки , 54,1 % от группы со стенозом правой ВСА) стенозы локализовались в устье правой ВСА, стеноз левой ВСА диагностировали у 43 пациентов (16,0 % от общей выборки), при этом у 29 исследуемых стенозы локализовались в устье левой ВСА (10,8 % от общей выборки или 67,4 % от группы со стенозом левой ВСА). Стенозы наружных сонных артерий установлены лишь в 2,9 % справа и в 0,7 % слева. Стеноз ПА зафиксирован в 4 протоколах, что составило 1,4 %, от группы в целом.

Таким образом, нами установлено, что стенозирующие поражения магистральных артерий головы локализуются главным образом в местах деления артерий, что связано с естественным направлением турбулентных потоков и вполне согласуется с литературными данными [87].

В соответствии с классификацией стенозов (индексССА, Velcaro, 1993) установленные нами стенозы МАГ и шеи классифицированы в зависимости от степени сужения сосуда (таблица 16), от протяженности атеросклеротической бляшки (таблица 17) и от структуры бляшки (таблица 10).
Таблица №10. Распределение стенозов церебральных сосудов у больных ишемическим инсультом в зависимости от степени сужения сосуда

Степень стеноза церебральных сосудов	Протоколы ультразвукового исследования	
	n=268	100 %
Малый (0-29%)	124	46,2 %
Умеренный (30-49%)	91	33,9 %
Выраженный (50-69%)	31	11,5 %
Критический (70-99%)	22	8,2 %

Анализ степени выраженности стенозов МАГ, диагностированных по данным ультразвуковых исследований позволил установить, что в 46,2 %

(124стеноза) диагностирован малый (0-29%) стеноз, в 33,9 % (91 стеноз) умеренный (30-49%), в 11,5 % (31 стеноз) –выраженный (50-69%), в 8,2 % (22стеноза) – критический стеноз (70-99%) или окклюзия (100%).

Таким образом, в группе пациентов с ишемическим инсультом преобладали (<0,005) пациенты с малыми и умеренными (30-49%) стенозами. Эти пациенты подлежат медикаментозной коррекции антитромботическими препаратами. В 19,7 % наблюдений диагностирован выраженный и критический стеноз, вплоть до окклюзии сосуда. Данная категория пациентов нуждается в решении вопроса о вторичной профилактике повторного ишемического инсульта хирургическими методами.

Таблица №11. Распределение стенозов церебральных сосудов в зависимости от протяженности бляшки у пациентов с ишемическим инсультом

Характеристика стеноза по протяженности	Протоколы ультразвукового исследования	
	n=268	100 %
продолгованная	96	35,8 %
локальная	172	64,1 %

По данным транскраниальной доплерографии МАГ у пациентов с ишемическим инсультом (n=268) нами установлено, что в 64,1% наблюдений (96 случаев) стенозы носили локальный характер, а в 35,8 % наблюдений (96 случаев) продолгованный.

Поскольку на риск развития ишемического инсульта оказывает влияние структура атеросклеротической бляшки, нами проведен анализ распределения доплерографических характеристик ее структуры. Известно, что гомогенные, гипоэхогенные, «мягкие» бляшки тип 1 являются маркером высокого риска развития ишемического инсульта, в том числе кардиоэмболического [97]. Данные представлены в таблице №12.

Таблица №12. Распределение стенозов церебральных сосудов в зависимости от структуры бляшки у пациентов с ишемическим инсультом

Структура бляшки	Протоколы ультразвукового исследования	
	n=268	100 %
Тип 1	133	49,6 %
Тип 2	48	17,9 %
Тип 3	87	32,4 %

Результаты анализа данных транскраниальной доплерографии МАГ у пациентов с ишемическим инсультом (n=268) позволил установить, что в 49,6 % (n=133) наблюдений диагностирован 1 тип атеросклеротической бляшки и только в 17,9%(n=48) случаев-2 тип.

Таким образом, наиболее типичным вариантом структуры атеросклеротической бляшки у пациентов с ишемическим инсультом являются нестабильные, гомогенные «мягкие» бляшки 1 типа, что согласуется с литературными данными.

3.1.3. Лечение пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде

В основу структуры лечебных мероприятий при ишемическом инсульте положены представления о патогенезе заболевания [34; 97]. При выборе метода лечения учитывались уровень нарушения витальных функций, сопутствующая патология, риск повторного инсульта. Проводимая базовая терапия была направлена на реализацию следующих задач: коррекцию дыхательных и сердечно-сосудистых расстройств, нейропротекцию, вторичную профилактику ОНМК.

Всем пациентам с момента поступления была назначена комплексная базовая максимально унифицированная терапия, направленная на коррекцию гемодинамических показателей, улучшение перфузии мозговой ткани,

антиоксидантная терапия (магния сульфат, этилметилгидроксипиридина сукцинат, цитофлавин, глицин, гепарин натрия).

3.2. Анализ эффективности тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом

3.2.1. Сопоставление клинических групп в остром периоде у пациентов с ишемическим инсультом

Поскольку одной из задачи исследования является разработка прогностической модели регресса неврологического дефицита у больных в остром периоде ишемического инсульта после проведения тромболитической терапии на основе анализа прогностической значимости клинических, инструментальных и биохимических показателей, пациенты были разделены на две клинические группы:

1 группа: пациенты, получавшие только базовую комплексную терапию, которым реперфузия ТАП не проводилась (100 человек). Данные пациенты не получили ТЛТ по техническим причинам (неотлаженный механизм оказания помощи в рамках терапевтического окна на начальных этапах становления Регионального сосудистого центра и т.п.).

2 группа: пациенты, которым дополнительно к базовой была назначена реперфузионная терапия в виде тромболитической терапии препаратом альтеплаза (100 человек);

Контрольную группу составили 30 человек, среди них 15 мужчин и 15 женщин из числа волонтеров, средний возраст которых составил 63 года без острых цереброваскулярных событий в анамнезе, сопоставимые по половозрастным признакам и сопутствующим заболеваниям с основными клиническими группами.

Критерии включения в каждую из клинических групп (1-я и 2-я) определялись показаниями и противопоказаниями к проведению тромболитической терапии. В процессе формирования клинических групп была проведена сопоставимость клинических групп пациентов в остром периоде ишемического инсульта по основным демографическим и клиническим параметрам (пол, возраст, локализации очага, подтип инсульта, сопутствующая патология), таблицы № 13-17.

Таблица №13. Сопоставление клинических групп пациентов с ишемическим инсультом по полу

	1 группа: базовая терапия(n= 100)	2 группа: базовая терапия и ТЛТ (n= 100)
Мужчины	54 (54%)	62 (62%)
Женщины	46 (46%)	38 (38%)

В обеих группах преобладают лица мужского пола (54 % в группе без ТЛТ и 62% в группе с ТЛТ).

Таблица №14. Сопоставление клинических групп пациентов с ишемическим инсультом по возрасту

Возраст, лет	1.группа: базовая терапия n= 100	2 группа: базовая и ТЛТ n=100	Всего n= 200
До 30	4(4%)	3(3%)	7 (3,5 %)
31-40	5 (5%)	6 (6%)	11(5,5 %)
41-50	10(10%)	12(12%)	22(11 %)
51-60	23 (23%)	19 (19%)	42 (21 %)
61-70	21 (21%)	24(24%)	45 (22,5 %)
71-80	24(24%)	25(25%)	49(24,5%)
81-88	13(13 %)	11(11%)	24(12 %)

На основании результатов исследования, представленных в таблице №14, в каждой клинической группе преобладают пациенты в возрастном диапазоне 61-70 и 71-80 лет (45% в 1 группе и 49% -во 2 группе). В то же время, наименьшее количество больных ишемическим инсультом отмечено в возрасте до 30 лет (4% и 3% наблюдений соответственно), что сопоставимо с данными литературы [37; 38; 48; 51].

Мы сравнили патогенетические варианты ишемического инсульта в обеих группах, таблица №15.

Таблица №15. Сопоставление клинических групп пациентов с ИИ в зависимости от патогенетического варианта ишемического инсульта согласно критериям TOAST

Патогенетический вариант ИИ	1 группа: базовая терапия n= 100	2 группа: базовая и ТЛТ n=100	n(%)=200 (100%)
Атеротромботический	74(74%)	68(68%)	142 (71%)
Кардиоэмболический	26(26%)	32(32%)	58 (29%)

На основании результатов исследования, представленных в таблице №15, установлено, что в каждой из клинических групп преобладают пациенты с атеротромботическим вариантом ишемического инсульта.

Таблица № 16. Сопоставление клинических групп пациентов с ишемическим инсультом по локализация ишемического очага в сосудистых бассейнах

Сосудистый бассейн	1 группа: базовая терапия n= 100 (%)	2 группа: базовая иТЛТ n=100(%)	n (%)=200 (100%)
Правая средняя мозговая артерия	29(29 %)	38(38 %)	67(33,5 %)
Левая средняя мозговая артерия	58(58 %)	51(51 %)	109 (54,5 %)
Вертебро-базиллярный бассейн	13(13 %)	11(11 %)	24 (12 %)

На основании результатов исследований, представленных в таблице №16, установлено, что в обеих клинических группах преобладает полушарная локализация очага ишемии. По литературным данным также отмечается преобладание полушарной локализации ишемического очага [119].

По результатам заключений консультантов в обеих группах была выявлена следующая сопутствующая патология: артериальная гипертония, сахарный диабет, нарушение ритма, ожирение различной степени (таблица № 17).

Таблица № 17.Сопоставление клинических групп пациентов с ишемическим инсультом по сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	1 группа: базовая терапия	2 группа: базовая +ТЛТ	Общая группа
Артериальная гипертония	100(100 %)	100(100 %)	200(100)
Сахарный диабет	7(7 %)	6(6%)	13(6,7)
Нарушение ритма сердца по типу постоянной формы фибрилляции предсердий на фоне ИБС	23(23 %)	26(26 %)	49 (24,4)
Ожирение	72(72%)	86(86%)	158 (78,8)
Ишемическая болезнь сердца, кроме ИРС	17 (17%)	15 (15%)	32 (16%)

На основании анализа, представленного в таблице №17 очевидно, что анализируемые клинические группы сопоставимы по структуре «факторов риска» мозгового инсульта.

Таким образом, клинические группы сопоставимы по полу, возрасту, тяжести состояния, сопутствующим заболеваниям и проводимой базовой терапии.

3.2.2. Клиническая эффективность тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом

Для установления влияния тромболитической терапии на динамику клинических проявлений ишемического инсульта проанализировано состояние неврологического статуса по шкале NIHSS до сеанса тромболитической терапии и в динамике на 5-7 сутки после проведения тромболитической терапии. В соответствии с общепринятой практикой положительный результат констатируется при уменьшении неврологического дефицита, оцененного по

шкале NIHSS на 2 балла, отрицательный результат- при увеличении неврологического дефицита по шкале NIHSS более чем на 1 балл, отсутствие эффекта – при уменьшении неврологического дефицита по шкале NIHSS менее чем на 2 балла либо отсутствие изменений неврологического дефицита до ТЛТ и после. Данные представлены в таблице №18.

Таблица №18. Клиническая оценка эффективности тромболитической терапии

	1 группа		2 группа		p
	без ТЛТ (n=100)		с ТЛТ(n=100)		
Увеличение по шкале NIHSS более 1 балла (отрицательная динамика)	16 (16%)	25 (25 %)	9 (9%)	13 (13 %)	p=0,01
Уменьшение по шкале NIHSS менее 2 баллов, или отсутствие изменения баллов (отсутствие динамики)	9 (9%)		4 (%)		
Уменьшение по шкале NIHSS более 2 и более балла (положительная динамика)	75 (75 %)		87 (87 %)		p=0,043

Сравнение динамики неврологического дефекта по шкале NIHSS в двух клинических группах пациентов с ишемическим инсультом позволяет утверждать, что ТЛТ в структуре терапевтических мероприятий повышает их эффективность: регресс неврологического дефекта по шкале NIHSS

установлен у 87 % пациентов во 2 группе против 75 % в 1 группе ($p \leq 0,05$). Отсутствие положительной динамики на фоне терапевтических мероприятий установлено в 25% наблюдений в 1 группе (без ТЛТ) и в 13 % наблюдений во 2 группе ($p \leq 0,05$).

3.2.3. Сравнительная характеристика показателей специальных биохимических исследований в клинических группах (1 и 2) пациентов с ишемическим инсультом и в контрольной группе

Для изучения характера изменений механизмов эндотелиальной дисфункции, эндогенной интоксикации и перекисного окисления липидов 86 пациентам в обеих клинических группах дважды были проведены дополнительные биохимические исследования – при поступлении (1 проба) и на 5-7 сутки (2 проба). В группе контроля биохимические исследования проведены однократно. Состояние процессов эндогенной интоксикации оценивали по уровню нитритов в плазме крови больных ишемическим инсультом и в контрольной группе, белковые биомаркеры оценивали по уровню специфических белков (HsCRP и ММП-9) на момент поступления пациентов в Региональный сосудистый центр также в сравнении с контрольной группой (таблица № 19).

Таблица № 19. Исходные уровни нитритов, ММП-9 , HsCRP (1 проба) у пациентов с ишемическим инсультом (группа с ТЛТ и без ТЛТ) в сравнении с показателями контрольной группы

	без ТЛТ (n=43) 1 группа		с ТЛТ(n=43) 2 группа		Контроль(n=30)		p		
	Среднее	Стандартная ошибка среднего	Среднее	Стандартная ошибка среднего	Среднее	Стандартная ошибка среднего	без ТЛТ- с ТЛТ	без ТЛТ- контроль	с ТЛТ- контроль
HsCRP	11,950	1,519*	10,622	1,887**	2,814	0,870	0,151	<0,001	0,013
Нит	10,662	0,775	13,354	1,006**	8,662	0,902	0,167	0,560	0,025
ММП	1233,5	140,544*	1260,279	152,030**	152,769	48,703	0,853	<0,001	<0,001

Примечание: $p < 0,05$;

* - p – достоверность статистических различий между показателями 1 пробы у 1 группы пациентов с ИИ и Контролем

** - p – достоверность статистических различий между показателями 1 пробы у 2 группы пациентов с ИИ и Контролем

Как следует из представленных в таблице № 19 данных, в обеих клинических группах достоверно повышены значения HsCRP и ММП-9 по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об активации мембрано-дестабилизирующих процессов в условиях острой церебральной ишемии. Установлено повышение уровня нитритов в плазме крови в обеих клинических группах пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с контрольной группой, достигающее статистически достоверных различий во 2 клинической группе, что также свидетельствует об усилении мембрано-дестабилизирующих процессов при ишемическом инсульте. Стоит обратить внимание на однонаправленность мембранодестабилизирующих изменений в дебюте ишемического инсульта и отсутствии статистически достоверных различий в исходных показателях между клиническими группами. Данное обстоятельство позволяет утверждать, что изученные мембрано - дестабилизирующие процессы значимы в патогенезе ишемического инсульта, а также о сопоставимости исследуемых клинических групп не только на клиническом, но и на молекулярном уровне.

Другое важное звено патогенеза ишемического инсульта – состояние процессов перекисного окисления липидов в дебюте ишемического инсульта представлены в таблице № 20.

Таблица № 20. Исходные уровни показателей ПОЛ (1 проба) у больных ИИ (1 и 2 клинические группы) с показателями в контрольной группе

	без ТЛТ 1 группа		с ТЛТ 2 группа		контроль		р		
	Среднее	Стандартная ошибка среднего	Среднее	Стандартная ошибка среднего	Среднее	Стандартная ошибка среднего	без ТЛТ-с ТЛТ	без ТЛТ- контроль	с ТЛТ- контроль
СННИ232	1,063	0,138	1,294	0,241	0,565	0,094	0,461	0,396	0,051
СННИ278	0,875	0,221*	1,389	0,767	2,372	0,445	0,068	0,001	0,355
Г232_Г220	0,868	0,048*	0,785	0,031**	0,650	0,020	0,318	0,006	0,035
Г278Г220	0,699	0,047*	0,433	0,047	0,192	0,022	0,072	<0,001	0,085
И232И220	0,720	0,072	0,767	0,046	0,704	0,041	0,088	0,642	0,254
И278И220	0,363	0,034*	0,606	0,053**	0,894	0,106	0,061	<0,001	0,016
Г220	0,243	0,035	0,337	0,043	0,192	0,037	0,069	0,984	0,133
Г232	0,199	0,024	0,270	0,039**	0,121	0,022	0,444	0,304	0,026
Г278	0,133	0,010*	0,114	0,013**	0,031	0,004	0,170	<0,001	0,002
Г420	0,014	0,003	0,017	0,005	0,009	0,003	0,067	0,291	0,737
И220	0,288	0,048*	0,259	0,031**	0,052	0,027	0,491	0,001	<0,001
И232	0,160	0,024*	0,197	0,029**	0,042	0,021	0,388	0,004	<0,001
И278	0,101	0,018	0,142	0,016	0,116	0,053	0,061	0,988	0,222
И420	0,070	0,007	0,092	0,008**	0,054	0,005	0,128	0,872	0,013

Примечание: $p < 0,05$; * - p – достоверность статистических различий между показателями 1 пробы у пациентов с ИИ 1 группы и Контролем;

** - p – достоверность статистических различий между показателями 1 пробы у пациентов с ИИ 2 группы и Контролем

На основании анализа результатов исследований, представленных в таблице № 20, установлено, что в 1-й группе (без ТЛТ) статистически достоверные различия с контрольной группой установлены в отношении следующих показателей:

- степени ненасыщенности ДК и (КТ+СТ) повышены, что косвенно отражает лабильность мембранных комплексов, их подверженность разрушению;
- повышены индексы окисленности ДК и (КТ и СТ) гептановой фазы, снижен ИОЛИ₂₇₈.
- повышены показатели продуктов пероксидации липидов, экстрагируемых смесью гептан-изопропанол: (КТ и СТ) гептановой фазы, вещества с ИДС, ДК изопропанольной фазы;

Во 2-й клинической группе (с ТЛТ) статистически достоверные различия с контрольной группой установлены в отношении следующих биохимических показателей:

- повышена степень ненасыщенности ДК, что также косвенно отражает лабильность мембранных комплексов, их подверженность разрушению;
- повышены показатели продуктов пероксидации липидов, экстрагируемых смесью гептан-изопропанол: ДК изопропанольной и гептановой фазы регистрации, (КТ и СТ) гептановой фазы, вещества с ИДС изопропанольной фазы, ШО изопропанольной фазы.

Таким образом, в обеих группах повышены показатели, свидетельствующие об активации процессов перекисного окисления липидов, а однонаправленность изменений в обеих клинических группах позволяет считать изученные процессы базовыми в патогенезе ишемического инсульта, что вполне согласуется с литературными данными [80; 35]

Следует подчеркнуть, что мы не выявили статистически достоверных различий данных показателей в обеих клинических группах, что можно расценить как подтверждение рандомизации клинических групп и на биохимическом уровне.

Для более убедительной аргументации значимости отдельных

биохимических маркеров в реализации клинических проявлений ишемического инсульта, мы провели корреляционный математический анализ между клиническими критериями ишемического инсульта у 200 пациентов с ИИ по шкале NIHSS и отдельными факторами дестабилизации клеточных мембран (данные представлены в табл. 21).

Таблица № 21. Результаты корреляционного анализа между клиническими проявлениями ИИ и маркерами эндотелиальной дисфункции, эндогенной интоксикации и оксидативного стресса

Клинические группы	Парные корреляции между тяжестью клинических проявлений и:				
	НсСРБ	ММП-9	Нитриты	СННИ232	СННИ278
ИИ n=86	<u>0,672</u> 0,001	<u>0,620</u> 0,001	<u>0,318</u> 0,01	<u>0,585</u> 0,001	<u>0,383</u> 0,05
1 группа n=43	<u>0,365</u> 0,001	<u>0,764</u> 0,001	<u>0,381</u> 0,001	<u>0,585</u> 0,001	<u>0,442</u> 0,001
2 группа n=43	<u>0,585</u> 0,001	<u>0,561</u> 0,001	<u>0,377</u> 0,05	<u>0,667</u> 0,001	<u>0,616</u> 0,001

Примечание: в числителе – коэффициент корреляции (r); в знаменателе – значение достоверности статистических различий (p<).

Проведенный корреляционный математический анализ между тяжестью клинических проявлений у больных ишемическим инсультом (группа в целом, 1 группа, 2 группа) позволяет установить высоко достоверные связи между тяжестью клинических проявлений ишемического инсульта и биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции, эндогенной интоксикации и оксидативного стресса, что является убедительным аргументом патогенетической значимости изучаемых процессов при ишемическом инсульте.

3.2.4. Взаимосвязь мембранодестабилизирующих процессов с динамикой клинических проявлений ишемического инсульта и прогнозом эффективности тромболитической терапии

С целью оценки взаимозависимости изучаемых мембранодестабилизирующих процессов и динамики клинических проявлений ишемического инсульта, мы разделили каждую из основных клинических групп (1 и 2) в зависимости от наличия или отсутствия положительной динамики клинических проявлений у пациентов в процессе лечения (таблица № 28 и № 29).

Таблица № 22. Показатели 1 пробы в 1 группе (без ТЛТ) в зависимости от динамики состояния пациента

	1 группа (без ТЛТ)				р	Контроль		р
	"- " динамика		"+ " динамика			Среднее	Стандартная ошибка среднего	
	Среднее	Стандартная ошибка среднего	Среднее	Стандартная ошибка среднего				
СННИ232	1,24	0,274	0,91	0,187	0,319	0,565	0,094	0,396
СННИ278	1,64	0,817**	1,16	0,405**	0,560	2,372	0,445	0,001
Г232_Г220	0,90	0,148**	0,88	0,074**	0,894	0,650	0,020	0,006
Г278Г220	0,61	0,091**	0,70	0,071**	0,484	0,192	0,022	<0,001
И232И220	0,85	0,218	0,73	0,093	0,537	0,704	0,041	0,642
И278И220	0,33	0,085**	0,43	0,056**	0,348	0,894	0,106	<0,001
Г220	0,24	0,083	0,24	0,045	0,943	0,192	0,037	0,984
Г232	0,193	0,052	0,214	0,036	0,758	0,121	0,022	0,304
Г278	0,122	0,027**	0,133	0,014**	0,693	0,031	0,004	<0,001
Г420	0,010	0,002	0,019	0,006	0,369	0,009	0,003	0,291
И220	0,351	0,116**	0,292	0,066**	0,636	0,052	0,027	0,001
И232	0,209	0,064**	0,166	0,035**	0,519	0,042	0,021	0,004
И278	0,124	0,056	0,123	0,029	0,985	0,116	0,053	0,988

И420	0,082	0,022	0,072	0,010	0,618	0,054	0,005	0,872
НсСРБ	16,60	3,384 **,**	9,96	2,085	0,030	2,814	0,870	<0,001
Нит	8,57	1,552 *	11,93	1,112	0,048	8,662	0,902	0,560
ММП	1809,56	350,665 **,**	842,75	135,312	0,027	152,769	48,703	<0,001

Примечание: $p < 0,05$:

* - p – достоверность статистических различий между показателями 1 пробы в 1 групп пациентов с ИИ (без ТЛТ) с "+" динамикой и "-" динамикой

** - p - достоверность статистических различий каждой из подгрупп с контролем

На основании анализа результатов исследований, представленных в таблице № 22 установлено, что показатели СРБ и ММП достоверно выше у пациентов с отсутствием положительной динамики в дальнейшем, что может свидетельствовать об активации процессов деградациии межклеточного матрикса и усилении процессов неспецифического воспаления и указывает на значимость указанных показателей в прогнозировании исходов у пациентов с ишемическим инсультом. Установлена также тенденция к увеличению уровня нитритов у пациентов с ИИ, у которых в дальнейшем констатирована положительная динамика, что говорит о постепенной нормализации метаболизма оксида азота, нормализации сосудистого тонуса, уменьшении явлений эндотелиальной дисфункции. Выявленные закономерности свидетельствуют о возможности прогностического использования СРБ, ММП и оксида азота у пациентов с ишемическим инсультом. В то же время не установлено значимых различий в показателях совокупной оценки оксидативного стресса на исходном уровне (СННИ232; СННИ278; Г232_Г220; Г278Г220; И232И220; И278И220; Г220; Г232; Г278; Г420; И220; И232; И278; И420) в зависимости от наличия или отсутствия в дальнейшем положительной динамики клинических проявлений у пациентов с ИИ, что свидетельствует о нецелесообразности использовать эти показатели в качестве биомаркеров прогноза исхода, однако не умаляет их значения как биомаркеров повреждения в патогенезе ишемического инсульта, поскольку с аналогичными показателями в группе контроля данные биомаркеры имеют статистически достоверные различия.

Взаимосвязь клинических проявлений ИИ во 2 группе (с ТЛТ) с динамикой показателей, характеризующих мембрано-дестабилизирующие процессы, лежащие в основе патологии, представлены в таблице № 23.

Таблица № 23. Показатели 1 пробы во 2 группе (с ГЛТ) в зависимости от динамики клинических проявлений при ИИ

	2 группа (с ГЛТ)				р	Контроль		р
	"- " динамика		"+ " динамика			Среднее	Стандартная ошибка среднего	
	Среднее	Стандартная ошибка среднего	Среднее	Стандартная ошибка среднего				
СНИИ232	1,77	0,955	0,88	0,113	0,386	0,565	0,094	0,051
СНИИ278	7,23	2,501	1,81	0,666	0,075	2,372	0,445	0,355
Г232_Г220	0,67	0,050**	0,83	0,059**	0,063	0,650	0,020	0,035
Г278Г220	0,18	0,051	0,46	0,080	0,007	0,192	0,022	0,085
И232И220	0,61	0,182	0,80	0,042	0,354	0,704	0,041	0,254
И278И220	0,71	0,227**	0,56	0,077**	0,421	0,894	0,106	0,016
Г220	0,30	0,120	0,41	0,072	0,424	0,192	0,037	0,133
Г232	0,186	0,065 **	0,349	0,071**	0,047	0,121	0,022	0,026
Г278	0,070	0,035**	0,140	0,022**	0,089	0,031	0,004	0,002
Г420	0,004	0,002	0,024	0,009	0,045	0,009	0,003	0,737
И220	0,258	0,093**	0,257	0,049**	0,996	0,052	0,027	<0,001

И232	0,215	0,086**	0,172	0,054**	0,672	0,042	0,021	<0,001
И278	0,170	0,064	0,130	0,013	0,561	0,116	0,053	0,222
И420	0,103	0,029**	0,091	0,010**	0,702	0,054	0,005	0,013
НсСРБ	17,05	5,429*,**	7,00	2,698**	0,047	2,814	0,870	0,013
Нит	9,60	1,860**	14,36	1,576**	0,087	8,662	0,902	0,025
ММП	2537,57	284,522*,**	752,47	87,638**	<0,001	152,769	48,703	<0,001

Примечание: $p < 0,05$:

* - p – достоверность статистических различий между показателями 1 пробы у пациентов с ИИ в 1 группе (с ТЛ у пациентов с "+" динамикой и "-" динамикой)

** - p - достоверность статистических различий каждой из подгрупп с контролем

Анализ показателей, представленных в таблице № 23, позволяет констатировать, что показатели СРБ и ММП также, как и в 1 группе (без ТЛТ), достоверно выше у пациентов с отрицательной динамикой при дальнейшем наблюдении, что также может свидетельствовать об активации процессов деградации межклеточного матрикса и усилении процессов неспецифического воспаления а также указывает на значимость данных показателей в прогнозировании исходов у пациентов с ишемическим инсультом. Также установлена тенденция к увеличению уровня нитритов у лиц с положительной динамикой, что говорит о постепенной нормализации метаболизма оксида азота, нормализации сосудистого тонуса, уменьшении явлений эндотелиальной дисфункции. Как и в 1 группе пациентов с ИИ (без ТЛТ), во 2 группе мы установили аналогичные тенденции: не выявлено значимых различий в показателях совокупной оценки оксидативного стресса на исходном уровне (СННИ232; СННИ278; Г232_Г220; Г278Г220; И232И220; И278И220; Г220; Г232; Г278; Г420; И220; И232; И278; И420) в зависимости от наличия или отсутствия в дальнейшем положительной динамики клинических проявлений, однако установлены статистически достоверные различия с аналогичными показателями в группе контроля. Установленные тенденции свидетельствует о нецелесообразности использования показателей совокупной оценки оксидативного стресса в качестве биомаркеров прогноза исхода ишемического инсульта, однако не умаляет их значения как биомаркеров повреждения в патогенезе заболевания.

Таким образом, исходя из таблиц №27 и №28 вне зависимости от тактики ведения пациента были установлены биохимические маркеры (ММП-9 и HsСРБ), повышенный уровень которых коррелирует с отсутствием положительной динамики в перспективе как при проведении только базовой терапии, так и при проведении ТЛТ на фоне базовой терапии. Следовательно, данные биохимические показатели можно считать предикторами неблагоприятного исхода ишемического инсульта.

Для оценки влияния тромболизиса на отдельные звенья патогенеза ИИ мы сравнили показатели 2 проб в обеих группах с целью уточнения динамики

показателей на фоне разной тактики ведения: базовая терапия (таблица №24) и ТЛТ на фоне базовой терапии (таблица №25)

Таблица №25. Сравнение показателей двух проб в 1 группе (без ТЛТ)

без ТЛТ	1 проба		2 проба		р	Контроль	
	Среднее	Стд. ошибка среднего	Среднее	Стд. ошибка среднего		Среднее	Стандартная ошибка среднего
СННИ232	1,013	0,173	1,220	0,316	0,527	0,565	0,094
СННИ278	1,653	0,471	1,300	0,348	0,264	2,372	0,445
Г232Г220	0,931	0,074	3,156	2,270	0,340	0,650	0,020
Г278Г220	0,680	0,063	0,677	0,076	0,973	0,192	0,022
И232И220	0,781	0,113	0,765	0,119	0,918	0,704	0,041
И278И220	0,442	0,059	0,488	0,073	0,345	0,894	0,106
Г220	0,229	0,037*	0,190	0,036	0,049	0,192	0,037
Г232	0,211	0,030*	0,162	0,027	0,014	0,121	0,022
Г278	0,128	0,011	0,109	0,016	0,106	0,031	0,004
Г420	0,018	0,006	0,013	0,004	0,473	0,009	0,003
И220	0,367	0,071	0,259	0,064	0,162	0,052	0,027
И232	0,212	0,041	0,131	0,026	0,128	0,042	0,021
И278	0,185	0,038	0,113	0,018	0,073	0,116	0,053
И420	0,074	0,011	0,057	0,006	0,093	0,054	0,005
НсСРБ	11,840	2,055	10,166	1,986	0,355	2,814	0,870
Нит	11,360	1,021	14,138	1,407	0,125	8,662	0,902
ММП	1036,200	167,308	1103,520	213,669	0,704	152,769	48,703

Примечание: $p < 0,05$;

* - р – достоверность статистических различий между показателями двух проб в 1 группе (без ТЛТ)

На основании анализа результатов исследований, представленных таблице №24, установлена тенденция к уменьшению проявлений оксидативного стресса (достоверно уменьшаются концентрации веществ ИДС и ДК в гептановой фазе), о чем свидетельствует снижение концентрации насыщенных соединений и некоторая стабилизация процесса ПОЛ, однако уровень нитритов и специфических белков остаются на высоком уровне. Анализ влияния ТЛТ на состояние мембрано- дестабилизирующих механизмов, значимых в патогенезе ишемического инсульта, представлен в таблице № 25.

Таблица №25. Сравнение показателей двух проб во 2 группе (с ТЛТ)

2 группа с ТЛТ	1 проба		2 проба		р	Контроль	
	Среднее	Стд. ошибка среднего	Среднее	Стд. ошибка среднего		Среднее	Стандарт ная ошибка среднего
СННИ23 2	0,782	0,121	0,785	0,113	0,982	0,565	0,094
СННИ27 8	2,239	0,687	1,959	0,523	0,668	2,372	0,445
Г232Г220	0,818	0,056	0,825	0,073	0,866	0,650	0,020
Г278Г220	0,413	0,078	0,427	0,071	0,764	0,192	0,022
И232И22 0	0,784	0,073	0,802	0,117	0,913	0,704	0,041
И278И22 0	0,646	0,104 *	0,479	0,062	0,028	0,894	0,106
Г220	0,397	0,070	0,385	0,071	0,759	0,192	0,037
Г232	0,337	0,070	0,298	0,056	0,204	0,121	0,022
Г278	0,132	0,024	0,125	0,021	0,634	0,031	0,004
Г420	0,020	0,009	0,017	0,008	0,636	0,009	0,003
И220	0,226	0,047	0,253	0,061	0,477	0,052	0,027
И232	0,155	0,051	0,156	0,053	0,983	0,042	0,021
И278	0,121	0,013	0,122	0,020	0,976	0,116	0,053
И420	0,086	0,007	0,079	0,009	0,427	0,054	0,005
НсСРБ	7,509	2,336	13,080	2,638	0,149	2,814	0,870

Нит	13,839	1,438	11,860	1,468	0,322	8,662	0,902
ММП	1000,55 6	177,144*	733,056	188,903	0,001	152,769	48,703

Примечание: $p < 0,05$;

* - p – достоверность статистических различий между показателями двух проб в группе с ТЛТ

Установлено (таблица №31), что на фоне ТЛТ также как и на фоне базовой терапии, отмечается тенденция к уменьшению проявлений оксидативного стресса за счет веществ экстрагируемых изопропанольной фазой (достоверно уменьшился ИОЛ (КТ и СТ) в изопропанольной фазе), однако это касается не всех показателей ПОЛ, и в целом свободно-радикальная агрессия не нивелируется в значительной степени под влиянием ТЛТ.

Сравнительный анализ динамики анализируемых показателей в зависимости от выбранной лечебной тактики (на фоне ТЛТ или на фоне базовой терапии) представлен в таблице №26.

Таблица № 26. Оценка показателей 2 пробы в 1 группе (с ТЛТ) и во 2 группе (без ТЛТ)

	1 группа: без ТЛТ		2 группа: с ТЛТ		контроль		p		
	Среднее	Стандартная ошибка среднего	Среднее	Стандартная ошибка среднего	Среднее	Стандартная ошибка среднего	без ТЛТ-с ТЛТ	без ТЛТ- контроль	с ТЛТ- контроль
пСНН_И232	1,150	0,173	0,766	0,120	0,565	0,094	0,143	0,452	0,289
пСНН_И278	1,676	0,800****	2,221	0,443	2,372	0,445	0,002	<0,001	0,257
пГ232_Г220	2,358	1,536	0,797	0,045**	0,650	0,020	0,457	0,404	0,049
пГ278_Г220	0,688	0,058****	0,421	0,048	0,192	0,022	0,001	<0,001	0,089
пИ232_И220	0,902	0,102	0,746	0,084	0,704	0,041	0,412	0,539	0,922
пИ278_И220	0,451	0,049*	0,645	0,102**	0,894	0,106	0,145	0,001	0,008
пГ220	0,222	0,040***	0,310	0,043	0,192	0,037	0,015	0,998	0,675
пГ232	0,166	0,025***	0,238	0,034	0,121	0,022	0,012	0,998	0,174
пГ278	0,121	0,014*	0,102	0,014**	0,031	0,004	0,758	<0,001	0,008
пГ420	0,015	0,004	0,015	0,005	0,009	0,003	0,373	0,745	0,916
пИ220	0,332	0,063*	0,195	0,033**	0,052	0,027	0,752	<0,001	0,008
пИ232	0,139	0,020*	0,134	0,028**	0,042	0,021	0,672	0,001	0,003
пИ278	0,120	0,019	0,105	0,012	0,116	0,053	0,811	0,258	0,217
пИ420	0,055	0,005	0,071	0,006	0,054	0,005	0,052	0,973	0,177
пHsCPB	11,479	1,569*	14,650	2,068**	2,814	0,870	0,537	0,001	0,003
пНит	13,375	1,067	11,514	0,954	8,662	0,902	0,130	0,066	0,194
пММП	1347,619	175,307*	1021,860	163,417**	152,769	48,703	0,188	<0,001	0,001

Примечание: p<0,05;

* - p – достоверность статистических различий между показателями 2 пробы у 1 группы и КГ

** - p – достоверность статистических различий между показателями 2 пробы у 2 группыи КГ

*** - p – достоверность статистических различий между показателями 2 пробы у 1 и 2 группы с ТЛТ

Результаты анализа данных, представленных в таблице №26 позволяют утверждать, в обеих группах, независимо от выбранной лечебной тактики, мембрано-дестабилизирующие процессы остаются на высоком уровне, отличаясь лишь деталями: в группе с ТЛТ зафиксированы повышенные значения продуктов ПОЛ, экстрагируемых гептановой фазой, т.е. преимущественно насыщенных соединений; при этом ИО (КТ и СТ) 2 пробы в группе без ТЛТ выше по сравнению с группой с ТЛТ, в то же время СНИИ 278 выше в группе с ТЛТ, что говорит о сохраняющейся лабильности мембранных комплексов преимущественно для полиненасыщенных компонентов. Уровень ММП-9 и HsCRP к 5-7 суткам также не приходит к норме при любой тактике ведения. Проведенные исследования свидетельствуют о патогенетической значимости изученных биохимических каскадов и о пролонгированности явлений оксидантного стресса при острой ишемии головного мозга.

С целью объективизации выявленных изменений и для изучения возможности использования изученных биохимических маркеров с целью прогнозирования эффективности ТЛТ мы рассчитали отношение шансов отрицательной и положительной динамики в каждой клинической группе (таблица №27).

Таблица № 27. Отношение шансов отрицательной и положительной динамики в каждой клинической группе.

	1 группа (без ТЛТ)				2 группа (с ТЛТ)			
	р	ОШ	95% Дов. интервал для ОШ		р	ОШ	95% Дов. интервал для ОШ	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
СННИ232 ¹	0,804	0,913	0,447	1,868	0,040	0,583	0,348	0,976
СННИ278 ²	0,515	0,866	0,562	1,336	0,010	0,638	0,455	0,896
Г232/Г220	0,989	0,985	0,124	7,851	0,062	98,264	0,796	12137,374
Г278/Г220	0,199	4,667	0,445	48,981	0,070	13,202	1,856	93,904
И232/И220	0,545	0,631	0,142	2,804	0,190	5,141	0,445	59,342
И278/И220	0,137	14,983	0,424	529,845	0,072	0,102	0,008	1,232
Г220	0,726	0,608	0,037	9,881	0,189	9,726	0,326	290,319
Г232	0,874	0,859	0,130	5,689	0,054	64,819	1,754	2395,188
Г278	0,469	2,330	0,236	23,033	0,051	30,958	3,756	255,183
Г420	0,807	1,206	0,269	5,406	0,357	2,218	0,407	12,098
И220	0,444	0,419	0,045	3,888	0,809	0,623	0,013	28,881
И232	0,345	0,118	0,001	9,954	0,377	0,143	0,002	10,724
И278	0,962	1,162	0,002	567,413	0,061	0,001	0,000	1,367
И420	0,381	0,002	0,000	2746,468	0,089	0,000	0,000	6,111
НсСРБ*, ³	0,036	0,929	0,866	0,995	0,012	0,928	0,875	0,984
Нит ⁴	0,070	1,152	0,988	1,342	0,018	1,223	1,035	1,445
ММП**, ⁵	0,003	0,998	0,997	1,000	0,043	0,995	0,991	1,000

*7,1% - при увеличении на 1 единицу (измерения) этого показателя, снижается шанс положительной динамики на 7,1%

**0,2% - при увеличении на 1 единицу (измерения) этого показателя, снижается шанс положительной динамики на 0,2%

¹при увеличении на 1 единицу (измерения) этого показателя, снижается шанс положительной динамики на 45%: ОШ 0,583 (95%ДИ 0,348-0,976), p=0,040

² при увеличении на 1 единицу (измерения) этого показателя, снижается шанс положительной динамики на 36%: ОШ 0,638 (95%ДИ 0,455-0,896), p=0,010

³при увеличении на 1 единицу (измерения) этого показателя, снижает шанс положительной динамики на 7,2%

⁴при увеличении на 1 единицу (измерения) этого показателя, увеличивается шанс положительной динамики на 22%

⁵при увеличении на 1 единицу (измерения) этого показателя, снижает шанс положительной динамики на 0,5%

На основании анализа результатов исследований, представленных в таблице №27, установлено, что в 1 группе (без ТЛТ) при увеличении на 1 единицу измерения HsCRP и ММП-9 шанс положительной динамики снижается, но в меньшей степени, чем во 2 группе (с ТЛТ) (7,1 % и 7,2% для HsCRP; 0,2 и 0,5% для ММП-9 соответственно). Следовательно, при выборе тактики ведения пациента и принятии решения о проведении ТЛТ следует проводить оценку уровня данных показателей и иметь ввиду, что при выборе ТЛТ риск получения отрицательного результата в данном случае выше, чем при проведении исключительно базовой терапии.

Во 2 группе пациентов с ИИ (с ТЛТ), статистический анализ позволил установить, что увеличение на 1 единицу измерения СНН_И232, СНН_И278 снижается шанс положительной динамики от 0,5 до 45%. Это обусловлено тем, что рост показателей ПОЛ неуклонно приведет к активации данного процесса, и, следовательно, к росту ишемии головного мозга.

В свою очередь, увеличение уровня нитритов на 1 единицу измерения увеличивает шанс положительной динамики на 22%, так как данное обстоятельство свидетельствует о стихании процессов эндотелиальной дисфункции, дилатации сосудов микроциркуляторного русла и уменьшения явлений гипоксии.

Таким образом, на основании проведенных исследований нами установлено (на примере 1 и 2 клинических групп), что биохимические показатели HsCRP и ММП-9 могут использоваться не только в качестве предикторов неблагоприятного исхода ИИ, но и в качестве предикторов неэффективности ТЛТ, причем при выявлении высоких уровней данных показателей в первые часы цереброваскулярной катастрофы у потенциальных претендентов на ТЛТ, риск отрицательного результата выше, чем при использовании исключительно базовой терапии.

Установленные закономерности позволяют утверждать, что исследование уровня HsCRP и ММП-9 у пациентов с ИИ при поступлении необходимо при принятии решения о целесообразности проведения ТЛТ, поскольку повышение уровня HsCRP и ММП-9 является неблагоприятным прогностическим признаком эффективности данного высокотехнологичного метода лечения.

Таким образом, с учетом проанализированной выше корреляции уровня данных показателей с клинической динамикой в зависимости от тактики ведения, следует учитывать уровни ММП-9 и HsCRP при отборе пациентов для ТЛТ с целью минимизирования риска ТЛТ, рационализации ее применения и прогнозирования исходов ишемического инсульта.

Проведенные нами исследования позволили установить наличие биомаркеров исхода ишемического инсульта и неблагоприятного результата тромболитической терапии: повышение уровня матриксной металлопротеиназы-9, высокочувствительного С-реактивного белка плазмы крови.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ишемический инсульт - чрезвычайно значимая медико-социальная и экономическая проблема, имеющая в последние годы черты эпидемии. Ежегодно в мире около 16 млн. людей переносят первый инсульт, 5,7 млн из них умирают, и еще 5 млн становятся ограниченными функционально. В Российской Федерации показатели смертности и инвалидизации от инсульта остаются одними из самых высоких в мире, хотя реализация программ по борьбе с инсультом позволила добиться значительных успехов в этой области. Прежде всего, это касается внедрения высокотехнологичных методов лечения, к которым относится системный тромболизис. Тромболитическая терапия, проведенная в первые часы острого нарушения мозгового кровообращения ишемического характера, позволяет у ряда больных минимизировать последствия мозговой катастрофы, однако «непредсказуемость» эффекта, большое количество возможных осложнений заставляет искать новые подходы к рационализации использования этого метода лечения. Решение проблемы повышения эффективности тромболитической терапии у больных ишемическим инсультом невозможно без уточнения вопроса о том, какие патогенетические механизмы определяют особенности течения, тяжесть и прогноз ишемического инсульта, а также каким образом тромболитическая терапия влияет на эти аспекты патогенеза. Совершенно очевидно, что исключительно клинический подход в выборе прогностических критериев исхода ишемического инсульта и результативности тромболитической терапии вряд ли возможен. В этих условиях одновременно важным и спорным остается вопрос об оптимальном варианте панели лабораторно-диагностических критериев, информативных с точки зрения определения прогноза. Основная проблема оценки риска развития цереброваскулярных заболеваний, а также прогнозирования их исходов заключается в разрозненности и разнородности используемых биохимических маркёров. Отсутствие информативных критериев отбора пациентов для проведения

тромболитической терапии не позволяет прогнозировать целесообразность и эффективность этого метода лечения у пациентов с ишемическим инсультом, в связи с чем многообещающей исследовательской стратегией представляется поиск биохимических маркеров, позволяющих прогнозировать результат тромболитической терапии. Это позволит оптимизировать организационные подходы при планировании лечебной и диагностической помощи данной категории пациентов.

Согласно современным представлениям, в основе патогенеза ишемического инсульта лежат явления эндотелиальной дисфункции и эндогенной интоксикации [32; 56; 65; 101] .

К метаболически активным веществам, способным вызвать дисфункцию и повреждение эндотелия, относится С-реактивный белок, являющийся по мнению многих исследователей «нелипидным» фактором риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [117; 134; 144; 171]. Еще одним составляющим эндотелиальной дисфункции является нарушение обмена оксида азота (NO) [114], отвечающего за расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки, высвобождение вазоактивных медиаторов, блокирование окисления липопротеинов низкой плотности, подавление адгезии моноцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке. Дополнительный вклад в патогенез церебральной ишемии вносит образование свободных радикалов, являющееся неотъемлемым звеном патохимического каскада и важной составляющей эндотелиальной дисфункции и эндогенной интоксикации [76; 88]. Указанные механизмы не только обуславливают особенности течения патологического процесса, но и определяют его исход, а также эффективность проводимой терапии.

Практически и теоретически значимыми и не решенными остаются следующие вопросы:

1. Какие именно звенья патогенеза наиболее значимо влияют на динамику патологического процесса и клинические проявления ишемического инсульта?

2. Как в этот процесс вмешивается тромболизис?
3. Какие клинико-биохимические показатели могут быть использованы в качестве предикторов благоприятного и неблагоприятного исхода ишемического инсульта?
4. Какие изменения биохимических показателей в дебюте мозговой катастрофы определяют неэффективность тромболитической терапии?

Исходя из поставленных вопросов, нами было проведено исследование 200 больных в остром периоде ишемического инсульта. Всем больным были проведены общеклинические исследования, а у части пациентов (86 человек) - специфические биохимические методики при поступлении и на 5-7 сутки от начала заболевания. Для оценки выраженности неврологического дефицита использовали шкалу инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS [109;189], Диагноз подтверждали с помощью визуализации патологических изменений в головном мозге по данным КТ-исследования.

На основе проведенного нами клинического анализа были выявлены демографические закономерности, вполне сопоставимые с результатами эпидемиологических исследований по методике Регистра мозгового инсульта г.Тюмени[78].

С момента поступления в стационар все пациенты были разделены на 2 клинические группы по 100 человек в каждой, при этом пациенты 1 группы получали унифицированную базовую терапию, а пациентам 2-й группы в качестве метода лечения дополнительно к базовой проводилась тромболитическая терапия, Контрольную группу составили 30 здоровых лиц (15 мужчин и 15 женщин) из числа волонтеров, без острых цереброваскулярных событий в анамнезе, сопоставимые по половозрастным признакам и сопутствующим заболеваниям с основными клиническими группами.

Анализ динамики клинических проявлений ишемического инсульта в обеих клинических группах во временном аспекте (при поступлении и на 5-7 сутки ИИ) позволил установить, что выраженность неврологического дефекта

по шкале NIHSS уменьшается у 87% пациентов с ИИ во 2 группе и у 75 % пациентов в 1 группе.

Для изучения патогенетической значимости механизмов эндотелиальной дисфункции, эндогенной интоксикации и перекисного окисления липидов 86 пациентам в обеих клинических группах дважды были проведены дополнительные биохимические исследования – при поступлении (1 проба) и на 5-7 сутки (2 проба). В группе контроля биохимические исследования проведены однократно. Состояние процессов эндогенной интоксикации оценивали по уровню нитритов в плазме крови больных ишемическим инсультом и в контрольной группе, белковые биомаркеры оценивали по уровню специфических белков (HsCRP и ММП-9) на момент поступления пациентов в Региональный сосудистый центр также в сравнении с контрольной группой. О состоянии процессов ПОЛ судили по показателям совокупной оценки оксидативного стресса (СННИ232; СННИ278; Г232_Г220; Г278Г220; И232И220; И278И220; Г220; Г232; Г278; Г420; И220; И232; И278; И420).

Нами установлено, что уровень нитритов повышен у пациентов с ишемическим инсультом в обеих клинических группах, что свидетельствует об активизации метаболизма оксида азота с образованием его устойчивых метаболитов в условиях церебральной ишемии и вазоконстрикции. В условиях церебральной ишемии стимулированная секреция оксида азота, вероятно, является компенсаторным механизмом, а также косвенно отражает высокую активность перекисного окисления липидов, поскольку оксид азота относится к активным формам кислорода .

Установлено также повышение активности ММП-9 HsCRP в обеих клинических группах (с ТЛТ и без ТЛТ), что можно расценить как биохимический маркер повреждения мозговой ткани в условиях ишемии, дисфункции ГЭБ, а также, по мнению некоторых исследователей как предиктор выживаемости зоны «пенумбры» [192].

Установлено также изменение параметров, характеризующих процессы ПОЛ (повышение степени ненасыщенности ДК, показателей продуктов

пероксидации липидов, экстрагируемых смесью гептан-изопропанол: ДК изопропанольной и гептановой фаз регистрации, (КТ и СТ) гептановой фазы, вещества с ИДС изопропанольной фазы, ШО изопропанольной фазы), что косвенно отражает лабильность мембранных комплексов, их подверженность разрушению и согласуется с литературными данными, свидетельствующими об активации данного явления при острой ишемии головного мозга [35; 77; 80].

Важно, что установленные нами тенденции носят однонаправленный характер в обеих клинических группах: статистически достоверно повышены значения HsCRP, ММП-9, нитритов, маркеры оксидативного стресса по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об активации мембрано-дестабилизирующих процессов в условиях острой церебральной ишемии. Проведенный корреляционный математический анализ тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS у пациентов с ишемическим инсультом и состоянием биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции, эндогенной интоксикации и оксидативного стресса позволил получить убедительные дополнительные аргументы ($p \leq 0,05$) патогенетической значимости изучаемых процессов при ишемическом инсульте.

Для оценки влияния тромболитической терапии на клинические проявления ишемии головного мозга всем пациентам проводилась оценка неврологического статуса в соответствии со шкалой NIHSS при первичном обследовании и в динамике на 5-7 сутки.

Сравнение динамики неврологического дефекта по шкале NIHSS в двух клинических группах пациентов с ишемическим инсультом на 5-7 сутки позволяет утверждать, что хотя наличие положительной динамики клинических проявлений установлено в обеих клинических группах, ТЛТ в структуре терапевтических мероприятий повышает их эффективность: регресс неврологического дефекта по шкале NIHSS установлен у 87 % пациентов во 2 группе против 75 % в 1 группе ($p \leq 0,05$). Отсутствие положительной динамики на 5-7 сутки установлено в 25% наблюдений в 1 группе (без ТЛТ) и в 13 % наблюдений во 2 группе ($p \leq 0,05$).

В 1 группе (без ТЛТ) установлено значительное преобладание пациентов с отрицательной динамикой по сравнению с пациентами 2 группы, которым проведена ТЛТ (16% и 9% соответственно). Установленные закономерности свидетельствуют о наличии нерешенных проблем в вопросах отбора больных для проведения тромболизиса, несмотря на те критерии, которые разработаны и используются в реальной клинической практике.

Несмотря на то, что проведенные нами исследования позволили убедительно продемонстрировать значимость СРБ и ММП-9 в патогенезе острой ишемии головного, на втором этапе исследования мы изучили, как влияет концентрация СРБ и уровень ММП-9 на динамику клинических проявлений у пациентов с ишемическим инсультом, прогноз ишемического инсульта при разных терапевтических тактиках (базовая терапия или ТЛТ на фоне базовой терапии).

С целью решения поставленной задачи мы разделили клинические группы на две подгруппы в зависимости от наличия положительной динамики (по данным оценки неврологического статуса в соответствии со Шкалой Национального института здоровья). При анализе полученных данных мы установили, что показатели СРБ и ММП достоверно выше у пациентов с отсутствием положительной динамики, независимо от терапевтической тактики, в обеих клинических группах, что может свидетельствовать об активации процессов деградации межклеточного матрикса и усилении процессов неспецифического воспаления а также указывает на значимость указанных показателей в прогнозировании исходов у пациентов с ишемическим инсультом. При расчете отношения шансов с целью объективизации выявленных изменений мы установили, что в группе без ТЛТ при увеличении на 1 единицу измерения HsCRP и ММП-9 шанс положительной динамики снижается, но в меньшей степени, чем во 2 группе (с ТЛТ) (7,1 % и 0,2% соответственно). Следовательно, при выборе терапевтической тактики и принятии решения о проведении ТЛТ следует проводить оценку уровня данных показателей и иметь ввиду, что ТЛТ на фоне повышенного уровня HsCRP и

ММП-9 сопряжена с дополнительным риском получения отрицательного результата по сравнению с проведением исключительно базовой терапии, что согласуется с некоторыми литературными сведениями [161;188; 204]. По мнению ряда исследователей этот феномен объясняет потенциально негативное влияние тканевых активаторов плазминогена в отношении риска геморрагической трансформации ишемического очага [183]. Этот показатель можно рассматривать также, как индикатор риска нейрональной смерти, геморрагической трансформации ишемического очага, регенерации глиии васкулярного ремоделирования в первые сутки после возникновения острого неврологического дефицита [170].

Таким образом мы установили, что вне зависимости от терапевтической тактики ММП-9 и HsCRP можно использовать как биохимические маркеры, повышенный уровень которых коррелирует с отсутствием положительной динамики у пациентов с ишемическим инсультом в перспективе. Следовательно, данные биохимические показатели можно считать предикторами неблагоприятного исхода ишемического инсульта.

В нашем исследовании мы впервые сопоставили динамику уровня ММП-9 и HsCRP с клиническими проявлениями и исходом инсульта у пациентов в зависимости от проводимого лечения и сделали вывод о возможности прогнозировать неблагоприятный результат тромболитической терапии на основании оценки указанного показателя при принятии решения о выборе терапевтической тактики.

Что касается совокупной оценки оксидативного стресса, то проведенные нами исследования позволяют утверждать, что, независимо от выбранной терапевтической тактики (базовая терапия или ТЛТ на фоне базовой терапии), установлена тенденция к уменьшению проявлений оксидативного стресса за счет веществ экстрагируемых изопропанольной фазой, однако это касается не всех показателей ПОЛ, и в целом свободно-радикальная агрессия не нивелируется в значительной степени под влиянием ТЛТ.

Сохраняющаяся активность ПОЛ в обеих клинических группах на протяжении всего периода наблюдения свидетельствует о торпидности патофизиологических процессов в ЦНС, стабилизация которых существенно отстает от стабилизации клинических параметров. Полученные результаты соответствуют литературным данным о пролонгированности явлений оксидантного стресса при острой ишемии головного мозга.

Таким образом, в настоящем исследовании нами впервые проведена комплексная оценка основных звеньев патогенеза церебральной ишемии: проанализировано влияние нитритов, матричной металлопротеиназы-9, высокочувствительного С-реактивного белка плазмы крови, продуктов перекисного окисления липидов, замеренных на разных длинах волн в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта на динамику патологического процесса и клинические проявления ишемического инсульта; проанализирована эффективность тромболитической терапии с точки зрения его влияния на динамику патобиохимических изменений в остром периоде ишемического инсульта.

Чрезвычайно важным фактором, доказанным в нашем исследовании, является определение биохимических предикторов благоприятного и неблагоприятного исхода ишемического инсульта, а также биохимических критериев прогноза тромболитической терапии у больных ишемическим инсультом. На основании анализа корреляционных взаимосвязей с клиническими параметрами сделан вывод о том, что следует учитывать уровни ММП-9 и HsCRP при отборе пациентов для ТЛТ с целью минимизирования риска ТЛТ, рационализации ее применения и прогнозирования исходов ишемического инсульта. Таким образом, мы можем подтвердить, что биохимические показатели HsCRP и ММП-9 могут использоваться в качестве предикторов эффективности ТЛТ, причем при выявлении высоких уровней данных показателей в первые часы цереброваскулярной катастрофы у потенциальных претендентов на ТЛТ, риск отрицательного результата выше, чем при использовании исключительно базовой терапии. Это обстоятельство

ставит вопрос о целесообразности использования ТЛТ у пациентов с повышенными уровнями HsCRP и ММП-9 при поступлении, несмотря на отсутствие противопоказаний к данному высокотехнологичному методу лечения.

Подводя итог, следует отметить, что тромболитическая терапия сопровождается благоприятным воздействием на основные звенья патогенеза при ишемическом инсульте, а использование биохимических предикторов при принятии решения о необходимости проведения тромболитической терапии, позволит рационализировать ее использование.

ВЫВОДЫ

1. У больных в остром периоде ишемического инсульта, независимо от выбранной терапевтической тактики (базовая терапия или ТЛТ на фоне базовой терапии) статистически достоверно повышены значения HsCRP, ММП-9, нитритов, маркеров оксидативного стресса, пропорционально тяжести клинических проявлений патологического процесса что свидетельствует о активации мембрано-дестабилизирующих процессов и патогенетической значимости выявленных изменений;

2. Показатели совокупной оценки оксидативного стресса, независимо от выбранной терапевтической тактики не стабилизируются на протяжении всего периода наблюдения, не нивелируются в значительной степени тромболитической терапией и не могут использоваться в качестве биохимического маркера эффективности ТЛТ и прогноза ишемического инсульта

3. Установлено, что неблагоприятное течение ишемического инсульта в остром периоде взаимосвязано с повышением уровня HsCRP и ММП-9 в дебюте заболевания, независимо от выбранной терапевтической тактики;

4. На основании математического анализа отношения шансов установлено, что на фоне повышения уровня HsCRP и ММП-9 проведение ТЛТ повышает риск неблагоприятного исхода ишемического инсульта.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки прогноза у пациентов ишемическим инсультом, независимо от выбранной терапевтической тактики (базовая терапия или ТЛТ на фоне базовой терапии) целесообразно определять уровень HsCRP, ММП-9, повышение которых сопряжено с неблагоприятным прогнозом;

2. При принятии решения о проведении ТЛТ целесообразно исследовать уровень HsCRP, ММП-9, повышение которого сопряжено с высоким риском неблагоприятного исхода даже при наличии клинических показаний для проведения тромболизиса

Приведенный ниже клинический пример наглядно иллюстрирует случай отрицательной динамики при проведении тромболитической терапии в остром периоде ишемического инсульта.

Клинический пример:

Пациент Ч., 43 лет, заболел остро 2 часа назад, когда внезапно возникла головная боль, слабость в правых конечностях, нарушилась речь, бригадой Скорой медицинской помощи доставлен в Региональный сосудистый центр г.Тюмени. Из анамнеза жизни: Туберкулез, гепатит, вен. заболевания отрицает. Хронические заболевания: отрицает. Травмы и операции отрицает. Аллергологический анамнез: не отягощен. Вредные привычки: отрицает. Объективно: Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД - 140 /85 мм рт ст. ЧСС - 68 в мин. Живот мягкий, безболезненный. Неврологический статус: Сознание ясное. Выраженная моторная и умеренная сенсорная афазия. Общемозговая симптоматика отсутствует, менингеальной симптоматики нет. Черепно-мозговые нервы: Обоняние не нарушено. Глазные щели D=S. Анизокории нет. Зрачковые реакции живые, симметричные. Движения глазных яблок в полном объёме. Страбизма, диплопии нет. Нистагма нет. Лицевых болей нет. Пальпация тригеминальных точек безболезненна. Легкая сглаженность правой носогубной складки. Нарушений слуха нет. Дизартрии, дисфагии нет. Глоточные и нёбные рефлексы живые, симметричные. Язык по средней линии. Мышечная сила в левых конечностях 5 баллов, в правой руке 0-1 балл, в правой ноге 1 балл. Тонус мышц снижен с правых конечностях. Глубокие рефлексы с верхних и нижних конечностей оживлены, больше справа. Брюшные рефлексы D=S . Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы слева выполняет правильно, справа не выполняет из-за пареза. В позе Ромберга не стоит из-за пареза. Оценить чувствительность невозможно ввиду афатических

расстройств. Клинически выраженного вертебрального синдрома нет. Функции тазовых органов контролирует. КТ головного мозга при поступлении: без признаков ОНМК. УЗДГ: признаки тромбоза ВСА слева. Диагноз: Ишемический инсульт в бассейне левой СМА, острый период, выраженная моторная и умеренная сенсорная афазия, глубокий правосторонний гемипарез до плечии в руке, на фоне окклюзии левой ВСА. Учитывая наличие показаний и отсутствие противопоказаний, больному показана системная тромболитическая терапия препаратом альтеплаза. Расчетная доза альтеплазы составила 67,5 мг ($0,9 \text{ мг} \cdot 75 \text{ кг}$ веса). В соответствии с протоколом тромболитической терапии в/в струйно болюсно в течение 1 минуты введено 10% дозы альтеплазы, оставшаяся расчетная доза вводилась через инфузомат в/в. В момент введения препарата и через 30 мин неврологический дефицит прежний. КТ в динамике: динамика отрицательная за счет увеличения площади ишемии, геморрагической трансформации, левый боковой желудочек компремирован, срединные структуры не смещены. В неврологическом статусе динамика отрицательная за счет угнетения сознания до легкого оглушения. КТ ангиография 1 сутки: признаки тромбоза ВСА слева сохраняется.

Данный клинический пример наглядно иллюстрирует отрицательную динамику в виде геморрагической трансформации на фоне ТЛТ при соблюдении протокола проведения ТЛТ при ишемическом инсульте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азизова О.А. Роль окисленных липопротеидов в патогенезе атеросклероза// Эфферентная терапия.-2000 .-Т.6, № 1.-С.24-31.
2. Алферова В.В. Динамика и прогностическое значение клинических, нейроиммунохимических и биохимических показателей у больных ишемическим инсультом// Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. - Москва, 2012 .
3. Анализ факторов, влияющих на раннюю эффективность тромболитической терапии при ишемическом инсульте / Е.В. Праздничкова, А.М. Алашеев, О.А. Шалагина, Л.И. Волкова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 3. – С. 32-35.
4. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориальнопопуляционных регистров 2009-2012 г./ О.А. Клочихина, Л.В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии. - 2013. - Т.6. - С. 63-69.
5. Ахметова Б.С. Экстракция липидов метилом гептан-изопропанол для определения диеновых конъюгатов. // Лаб.дело, №5.- 1987.- С.335-338.
6. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. - М.: Изд-во «Самарский дом печати».- 2004. – 432 с.
7. Бельская. Н. Эпидемиологические аспекты острых нарушений мозгового кровообращения в . Челябинске / .Н. Бельская, О.Б. Самойлова // Человек. Спорт. Медицина. – 2008. – № 19 (199). – С. 71-74.
8. Березин А.Е. Нейроспецифические белки у пациентов с мозговым инсультом// Український неврологічний журнал.-2012.- № 2.— С. 22—27.
9. Биохимические маркеры прогноза тромболитической терапии при ишемическом инсульте / О.А. Кичерова, Л.И. Рейхерт, В. Г. Скорикова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова. – 2016.-№ 8-2.–С. 48-51.
10. Болдырев А.А., М.О.Юнева, Е.В. Сорокина, Крамаренко, Т.Н.Федорова, Коновалова и В.З. Ланкин. Антиоксидантные системы в тканях мышц с ускоренным темпом старения (SAM, Senescence Accelerated Mice).// Биохимия. - 2001. , Т. 66. , С. 1157-1163.

11. Болдырев А.А. Проблемы анализа эндогенных продуктов ПОЛ // Итоги науки и техники.- 1986.- Т.18. 134 с.
12. Вельков В.В. Как предотвратить инфаркты и инсульты: редакторы//Поликлиника №3.- 2008.- С. 56-59.
13. Вельков В.В. На пути к ранней диагностике сердечно-сосудистых событий: многомаркерные панели и ультрачувствительные тропонины. // Медицинский алфавит. Лаборатория. -2011.-№1.- С. 30-36.
14. Вельков В.В. С-реактивный белок и липопротеинассоциированная фосфолипаза А2: новые факты и новые возможности для диагностики и стратификации сердечно-сосудистых рисков//Поликлиника №1.-2010.- С. 18-21.
15. Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста // Журн. неврологии и психиатрии. - 2003. - №103 (9).- С. 8-9.
16. Виничук С.М., Черенко Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. -Киев: Изд-во ООО «Комполис».- 2003.- 120 с.
17. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах. Соросовский образовательный журнал.- Т.6, №12.- 2000.- С.13-19.
18. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В. Свободные радикалы и клеточная люминесценция// Успехи биологической химии.- т. 49.- 2009.- С. 341–388.
19. Волошин П.В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П.В.Волошин, В.А. Малахов, А.Н. Завгородняя.- Харьков, 2006.- 92 с.
20. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции// Международный неврологический журнал №2(12) .-2007.
21. Волчегорский И.А., Налимов А., Яровинский Б., и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопросы мед.химии.- 1989.-№1.- С.127-31.

22. Ворлоу Ч.П., Денис М.С., Ван Гейн Ж. и др. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных // Под ред. А.А. Скоромца, В.А. Сорокоумова. — СПб.: Политехника, 1998.

23. Гавриш А.С. Проатерогенная эндотелиопатия: монография // К.: Четвертахвиля, 2009. - 416 с.

24. Гладышев Е.С. Летальный инсульт: сравнительная характеристика и прогностическое значение изменений показателей мембрано-дестабилизирующих процессов. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.- Тюмень, 2006.

25. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции// Consilium medicum Ukraina, №11.- 2008.- С.38-40.

26. Гомазков О. А. Ангиотензинпревращающий фермент в кардиологии: молекулярные и функциональные аспекты // Кардиология. № 11.- 1997.- С. 58.

27. Гончар И.А., Степанова Ю.И., Прудывус И.С. Биохимические предикторы и маркеры инфаркта головного мозга// Под редакцией проф., д.м.н. В.С. Камышникова.- Минск: БелМАПО, 2013.- 512 с.

28. Гончар-Зайкина .М., Гончар-Зайкин А.П. К оценке лабораторной диагностики эндотоксикоза// Актуальные вопросы военной и практической медицины. Сб. трудов II научно-практической конференции врачей Приволжско-Уральского военного округа.- Оренбург, 2001.

29. Грицай Н.Н., Мищенко В.П., Мищенко Е.В. Роль сосудистой стенки в регуляции перекисного окисления липидов, физиологической антиоксидантной системы и микроциркуляторного гемостаза у больных с ишемической болезнью мозга // Экспериментальная клиническая медицина.-№1.- 2003.- С. 47-49.

30. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Ануфриев В.А., Щукин И.А., Капельницкий П.В., Чубыкин В.И., Глухарева А.П., Ярославцев А.В., Макаров А.Н., Авдеев С.А. Прогностическое значение шкалы ком Глазго и лабораторных

показателей у больных с тяжёлым ишемическим инсультом // Вестник Российского государственного медицинского университета.- 2011.- № 2.- С. 34-39.

31. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Коваленко А.В., Соколов М.А. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной ишемии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 1999.- № 2.- С.65-70.

32. Домашенко М. А., Орлов С. В., Костырева М. В., Танащян М. М., Ионова В., Суслина З. А. Состояние функции эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения // Неврологический журнал №6.- 2007.- С.10-14.

33. Домашенко М. А., Максимова М. Ю. с соавторами. Течение острого периода инсульта после системного внутривенного тромболиза// Анналы клинической и экспериментальной неврологии.- Том 5. № 1.- 2011.- С. 52-58.

34. Дурова М.В. Структурно-функциональные нарушения тромбоцитарных мембран при ишемическом инсульте. Коррекция комплексным антиоксидантом // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.- Тюмень, 1999.

35. Дурова М.В., Рейхерт Л.И., Кичерова О.А. Изменения перекисного окисления липидов и структуры тромбоцитарных мембран в остром периоде ишемического инсульта // Медицинская наука и образование Урала.- 2017.- Т. 18. №1 (89).- С. 37-40.

36. Игнатова.Л., Волчегорский И.А., Э.Волкова, Е.Л.Казачков, Колесников О.Л. Состояние процессов перекисного окисления липидов при хроническом бронхите // Тер.архив.- т.70,3.- 1998.- С.36-38.

37. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под.ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.

38. Инсульт: клиническое руководство / Д.Виберс, В.Фейгин, Р.Браун; пер.с англ.и ред.В.Л.Фейгина. — 2-е изд.,испр.и доп. М.:БИНОМ;

39. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
40. Калло И.Дж., Эдварде В.Д., Шварц Р.С. Механизмы и клинические проявления разрывов атеросклеротических бляшек // Междунар. журн. мед.практики. - 2000.- С.17-27.
41. Карнюк В.Б., Черняк Ю.С., Шубич М.. Клиническая лабораторная диагностика.- № 5.- 2000.- С. 16 - 18.
42. Карпищенко А.И. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) // Санкт-Петербург "Интермедика".- 1997.-стр.246-265.
43. Кастелланос М., Леира Р., Серена Дж., Пумар Дж.М., Лизасоаин И., Кастилло Дж., Давалос А. Концентрация металлопротеиназы-9 в плазме позволяет прогнозировать геморрагическую трансформацию в остром периоде ишемического инсульта//Stroke №1.- 2004.
44. Кастелланос М., Лейра Р., Серена Ж., Бланка М., Педраза С., Кастилло Дж., Давалос А.Концентрация клеточного фибронектина в плазме крови — прогностический фактор геморрагической трансформации после проведения тромболитической терапии у больных с острым ишемическим инсультом// Stroke №6.- 2005.
45. Качество жизни пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта:дис. ...канд.мед.наук/ Т. М.Абдрашитов.- 2006 г. – 152 с.
46. Кичерова О.А., Побеляцкий С.И., Орлова Е.Б., Кудряшов А.А., Дурова М.В. Меры по вторичной профилактике мозгового инсульта на основании анализа значимости факторов риска инсульта в Салехарде // Медицинская наука и образование Урала.- 2014.- Т.2. №2.- С.101.
47. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Скорикова В.Г., Семешко С.А. Биохимические маркеры прогноза тромболитической терапии при ишемическом инсульте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.- 2016.- Т. 116. № 8-2.- С. 48-51.
48. Клинико-эпидемиологические исследования – перспективное направление изучения церебральной патологии (сообщение первое) /

З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – М., 2009. – Т. 3. – С 4–11.

49. Копытова Т.В. Значение средне-молекулярных пептидов сыворотки крови при острых формах ишемической болезни сердца. / Копытова Т.В., Добротина Н.А., Боровков Н.Н. и др. // *Лаб. дело.*- 1991.- № 10.- С. 18-21.

49. Корреляции показателей мозгового кровотока и функции эндотелия при атеросклерозе церебральных артерий / А.И. Федин, Е.П. Старых, А.С. Парфенов и др. // *Вестник Российского государственного медицинского университета.* – 2012. – № 4. – С. 27-31.

50. Кудряшов А.А. Анализ эпидемиологических показателей и факторов риска мозговых инсультов в популяции г. Тюмени (по данным регистра мозгового инсульта) // *Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.*- Тюмень, 2008.

51. Курашвили Л.В., Косой. А., Захарова И.Р. Современное представление о перекисном окислении липидов и антиоксидантной системе при патологических состояниях // *Методическое пособие.*- Пенза: Инс-т усовершенств. врачей МЗ РФ, 2003.- 2 с.

52. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации: методические рекомендации /В.М. Аксенова, В.Ф. Кузнецов, Ю.Н. Маслов, В.В. Щекотов, А.П. Щекотова. -Пермь, 2005.- 35 с.

53. Лукьянова Л.Д., Балмуханов Б.С, Уголев А.Т. Кислородзависимые процессы в клетке и ее функция// М., 1982.- С. 301.

54. Лукьянова Л.Д., Дубченко А.М., Чернобаева .Н. Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция// М., 1999.- 92 с.

55. Lupinская З.А. Эндотелий: функция и дисфункция // Бишкек: КРСУ, 2008.- 73 с.

56. Львова Л.В. Преемственность // *Журнал Провизор.*- 2005.- № 4.- С. 33-41.

57. Лянг О.В. Прогностическое значение концентрации фибриногена в остром периоде ишемического инсульта// Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук.- Москва, 2012.

58. Лянг О.В., Кочетов А. и др. Концентрация фибриногена в оценке безопасности и эффективности тромболитической терапии у больных ишемическим инсультом// Терапевтический архив №10.- 2012.- С. 42-47.

59. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. Пособие для врачей// Санкт-Петербург: СПбМАПО, 1995.- 33 с.

60. Мищенко Т.С., Балковая Н.Б., Линская А.В., Соколик В.В. Провоспалительные цитокины в прогнозе ишемического инсульта // Новости медицины и фармации. - 2010.- № 328.- С. 37-44.

61. Н. Н. Чапаева, А. Б. Терехова, С. В. Шишкин, С. Н. Дума, Ю. С. Бахарева, О. И. Михайленко, С. В. Айдагулова, А. А. Демин Исследование этиопатогенеза ишемического инсульта у пациентов молодого возраста //Сетевое издание «Медицина и образование в Сибири» №4.- 2013.

62. Новгородова В.Г., Семешко С.А., Кичерова О.А. Риск при проведении системной тромболитической терапии (клинический случай) // Вестник российского государственного медицинского университета.- 2011.- №1.- с. 245.

63. Об организации медицинской помощи при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Е.Э. Лайковская, О.П. Ковтун, Л.И. Волкова // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – № 2. – С. 36-43.

64. Оболенский С.В., Малахова М.Я., Ершов А.Л. Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии //Вестник хирургии.- 1991.- № 3.- С. 95-100.

65. Пат. физиология и эксперимент.терапия //1996.- №1.- С. 34-39.

66. Петрищев Н.Е., Власов Т.Д. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии: Обзор литературы // Рос.физиол. журнал им. И.М. Сеченова.- 2000.- Т. 86, № 2.- С.148-163.

67. Петрищев Н.Н. и др. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция// СПб: Изд-во СПбГМУ, 2003.

68. Плацер З., Видлакова М., Кужела Л.// Чехосл. Мед.обзор.- 1970.- Т.16. №1.- С.30-41.
69. Побеляцкий С.И., Кичерова О.А., Орлова Е.Б., Кудряшов А.А., Дурова М.В. Меры по вторичной профилактике мозгового инсульта на основании анализа значимости факторов риска инсульта в Салехарде // Медицинская наука и образование Урала.- 2014.- Т.15. №2 (78)- С. 101-103.
70. Побеляцкий С.И., Рейхерт Л.И., Орлова Е.Б. Клинико-эпидемиологические особенности мозгового инсульта в Салехарде за 2009-2011 г. // Медицинская наука и образование Урала.- 2013.- Т.14. №1(73).- С. 148-150.
71. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеиназы : строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы) // Медицина и образование в Сибири : электронный научный журнал. – 2010. – № 5.
72. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – Т. 8. – С. 4-10.
73. Рамазанов .Р. Клинические, компьютерно-томографические и биохимические предикторы исходов тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом// Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.- Москва, 2009.
74. Рейхерт Л.И. Состояние антиоксидантных механизмов при ишемических инсультах // Казанский медицинский журнал.- 1999.- № 5.- С. 371.
75. Рейхерт Л.И. Состояние мембрано-дестабилизирующих процессов и их коррекция при мозговых инсультах // Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук.- Казань, 1999.
76. Рейхерт Л.И., Клушин Д.Ф., Крылов В.И. Роль структурно-функциональной дезорганизации клеточных мембран в патогенезе мозговых инсультов // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова.-1987.- №.1.- с.23-26.

77. Рейхерт Л.И., Кудряшов А.А., Остапчук Е.А., Кичерова О.А., Бердичевская Е.Б. Эпидемиология мозгового инсульта в Тюменской области в историческом аспекте // Материалы IX Терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» 29-30 ноября 2017 .- Тюмень. - С.115-116.

78. Рейхерт Л.И., Остапчук Е.С., Скорикова В.Г. Церебральный ангиоспазм и его влияние на исходы лечения больных с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием // Медицинская наука и образование Урала.- 2014.- Том 15, № 2 (78).- С.69-71.

79. Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., Прилепская О.А. Острые и хронические проблемы цереброваскулярной патологии // Учебное пособие.- Тюмень, 2015. -156 с.

80. Реперфузионные успехи и геморрагические неудачи системной тромболитической терапии ишемического инсульта в Свердловской области / Е.В. Праздничкова, А.М. Алашеев, А.А. Белкин, Л.И. Волкова // Уральский медицинский журнал. - 2014.- № 9 (123).- С. 76-80.

81. Рожкова Т.И. Клинико-эпидемиологический анализ качества оказания медицинской помощи больным с инсультом в отдельных регионах Российской Федерации: автореф. дис. ... канд. мед.наук. – Ульяновск, 2011. – 24 с.

82. Роль металлопротеиназ матрикса в развитии диабетической нефропатии / П. З. Хасигов и др. // Биохимия. - 2000. -Т. 65, № 5. - С. 613-619.

83. Российские клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте/ Под редакцией Е.И. Гусева, В.И. Скворцовой // Всероссийское общество неврологов.- 2015.

84. Рыбачков В. В., Малафеева Э. В. Природа и механизмы действия эндогенной интоксикации // Клиника и лечение эндоинтоксикации при острых хирургических заболеваниях.- Ярославль, 1986.- С. 5-43.

85. Саиранен Т., Стрбиан Д., Соинне Л., Сильвенноинен ., Салонен О., Артто В., Коскела И., Хаппола О., М. Касте, П.Дж. Линдсбер. Внутривенный

тромболизис при окклюзии основной артерии: предикторы реканализации и исхода// Stroke №3.- 2011.- С.51-57.

86. Свистов Д.В., Хирургическое лечение атеросклеротических поражений артерий каротидного бассейна (диагностика, показания, противопоказания, перспектива) // Неврологу от других специалистов.-2005.- Т.1.№1.- С.59.

87. Скворцова В.И, Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К. и др. Оксидантный стресс и кислородный статус при ишемическом инсульте// Журнал неврологии и психиатрии.- 2007.- №107 (1).- С.30-36.

88. Скворцова В.И., Волынский Ю.Д., Шамалов Н.А., М.. Кириллов, Р. Рамазанов, К.В. Анисимов. Организационные аспекты проведения внутриартериального тромболизиса при ишемическом инсульте // Газета «Новости медицины и фармации». Неврология (328).- 2010.

89. Скорикова В.Г., Асеева К.С., Кичерова О.А., Семешко С.А. Предикторы эффективности тромболитической терапии при ишемическом инсульте // Медицинская наука и образование Урала.- 2014.- Т.15. №2 (78).-С. 69-71.

90. Скорикова В.Г., Кичерова О.А. Рейхерт Л.И. Роль матриксной металлопротеиназы-9 в прогнозировании эффективности тромболитической терапии при ишемическом инсульте // Сборник тезисов XXIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство» 10-13.04.- 2017.- С. 19.

91. Скорикова В.Г., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Роль высокочувствительного С-реактивного белка в прогнозировании эффективности тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Материалы международной научно-практической конференции «Человек: здоровье, экология, природопользование».- Дубай (ОАЭ), 2016.- С. 80-82.

92. Скорикова В.Г., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Роль высокочувствительного С-реактивного белка в прогнозировании исхода ишемического инсульта // «Неврологический вестник». Журнал им. В.М. Бехтерева. – Т. XLIX, вып. 4.- Казань: Медицина, 2017. – С. 94-95.

93. Скорикова В.Г., Рейхерт Л.И., Кичерова О.А., Семешко С.А., Бердичевская Е.Б. Разработка панели биохимических предикторов эффективности тромболитической терапии при ишемическом инсульте// Сборник статей VIII терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (28-30.10.2015 г.).- Тюмень.- 2015.- С. 88.

94. Соловьева Н. И. Матриксные металлопротеиназы: регуляция активности и роль в процессе онкогенеза / Н. И. Соловьева // Структура и функции протеолитических ферментов: материалы конф. (11–13 окт. 2000, Москва). – М., 2000.

95. Суслина З.А., Варакин Ю.Я, Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика– 3-е изд. М. : МЕДпрессинформ, 2009.- 352 с.

96. Сыскина Е.Н. Биохимические маркеры состояния ткани мозга и гемостаз у больных с тяжелыми формами инфарктов мозга в артериях каротидной системы// Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.- Москва, 2011.- 24 с.

97. Тарасов Н.И., Тепляков А. Т., Малахович Е.В. и др. Состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты крови у больных инфарктом миокарда, отягощенным недостаточностью кровообращения // Тер.архив.- 2002.- № 12.- С. 12-15.

98. Тесты и шкалы в неврологии: Руководство для врачей/ под ред.проф. А.С. Кадыкова, Л.С. Манвелова.-М.:МЕДпресс-информ, 2015.- 224с

99. Титов В.Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогены) как причина воспаления // Клинико-лабораторная диагностика № 5.- 2004.- С. 3-10.

100. Ткач В.В., Бобрик Ю.В., Матяжова Н.А., Карпенко Л.В., Проценко Е.Б. Уровень гликозилированного гемоглобина у пациента- предиктор тяжести ишемических инсультов // Таврический медико-биологический вестник.- 2011.- том 14.- № 1 (53).- С.165-168.

101. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: разбор клинических случаев / А.Д. Серопегин, В.Д. Гнусов, Ю.. Фарус и др. // Нейроclub. - 2011.

102. Трофимова С.А. Динамика клинических симптомов и показателей окислительного стресса у больных с последствиями ишемических инсультов в процессе восстановительной терапии// Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.- Санкт-Петербург, 2008.

103. Узбеков М., Алферова В.В., Гехт А.Б. и др. К вопросу о патохимических изменениях системы метаболического гомеостаза в остром периоде ишемического инсульта // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П.Павлова.- 2010. - № 6.- С. 72-76.

104. Фармакологическая коррекция эндотелиальной дисфункции при атеросклеротической хронической ишемии головного мозга / А.И. Федин, Е.П. Старых, А.С. Парфенов и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. – № 10. – С. 45-48.

105. Финдлей Дж.Б., Эванз У.. Биологические мембраны. Методы // Пер. с англ. М.:Мир, 1990.- 424 с.

106. Фирстова Н. В., Левашова О. А., Золкорняев И. , Заварзина В. А. Свободно-радикальные процессы при экспериментальной ишемии головного мозга// Известия Пензенского государственного педагогического университета им. В..Белинского.- 2008.- № 10 (14).-С.59–62.

107. Хелднер М.Р., Зублер К., Маттле .П., Шрот ., Век А., Моно М.Л., Гралла Д., Юнг С., Ел-Коусси М., Люди Р., Йан К., Арнольд М., Оздоба К., Мордасини П., Фишер У.Журнал Национальной ассоциации по борьбе с инсультом .- 2013.-№ 2 (30).- С. 91-94.

108. Чернадчук С.С., Федорко Н.Л., Захариева З.Е., Будняк А.К., Петров С.А., Запорожченко А.В. Методические указания для выполнения экспериментальных исследований по большому специальному практикуму

«Методы оценки состояния оксидантной и антиоксидантной систем биологических объектов».- Одесса, 2010.- с. 16-18.

109. Шабалина А.А. Гемостаз и биохимические маркеры повреждения ткани мозга при атеротромботическом и лакунарном подтипах ишемического инсульта//Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.-Москва,2008.- 31 с.

110. Шамалов Н.А., Рамазанов .Р., Анисимов К.В. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте // Фарматека.- 2012.- №19.- стр.52-54.

111. Шкловский В. М., Алферова В. В., Мисионжник Э. Ю., Краснов В. Н., Гусев Е. И., Узбеков М., Гехт А. Б., Лукьянюк Е. В. Значение синдрома эндогенной интоксикации для восстановления нарушенных функций после ишемического инсульта // Доктор.Ру.- 2011.- №4 (63).- С.27-30.

112. Шляхто Е.В., Беркович О.А., Беляева Л.Б. и др. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе// Международ. неврол. журнал. – 2002. – №3. – С. 9-13.

113. Шурдумова М.Х. Исследование иммунновоспалительных маркеров развития атеротромботического ишемического инсульта и механизмов реализации ишемического повреждения головного мозга // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.- Москва, 2011.

114. Шутов А.А. и др. Дисфункция эндотелия у больных с ишемическим инсультом // Журн. неврол. и психиатр. №14.- 2005.- С. 42-45.

115. Шушляпин О. И. и др.Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца: диагностика, критерии прогноза и перспективные подходы к терапии // Український кардіологічний журнал. № 3.- 2006.- С. 126-131.

116. Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология. М.: Наука, 2002.- 446 с.

117. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. – 2003. – Т. 8. – С. 4-9.

118. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009— 2010) / Л.В. Стаховская, О.А. Клочихина, М.Д. Богатырева, В.В. Коваленко // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – Т.2. – С. 4-10.

119. Эпидемиология инсульта в Ставропольском крае / М.Д. Богатырева, О.А. Клочихина, Л.В. Стаховская // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т.1. – С. 91-92.

120. Яворская В. А., Белоус А. М., Мохамед А. Н. Исследование уровня молекул средней массы и процессов перекисного окисления липидов в крови больных с разными формами инсульта // Журнал неврологии и психиатрии.- 2000.-№ 1.- С. 48 - 51.

121. Abbott N.J. Dynamics of CNS barriers: evolution, differentiation, and modulation // Cell. Mol. Neurobiol.- 2005.- Vol. 25.- P. 5–23.

122. Asymptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign: prognosis by hemorrhage type in the Canadian alteplase for stroke effectiveness study registry / I. Dzialowski, J. Pexman, P. Barber et al. // Stroke. - 2007. - Vol. 38. - P. 75-79.

123. Ay H., Arsava E.M., Andsberg G., Benner T., Brown R.D. Jr., Chapman S.N., et al. Pathogenic ischemic stroke phenotypes in the NINDS stroke genetics network // Stroke.- 2014. №45.- P. 3589–3596.

124. Behrendt D., Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications // Am. J. Cardiol.- 2002.- Vol. 21.- P. 40L-48L.

125. Berlis A, Lutsep H, Barnwell S, Norbash A, Wechsler L, Jungreis, Woolfenden A, G Redekop, Hartman M, Schumacher M. Mechanical thrombolysis

in acute ischemic stroke with endovascular photoacoustic recanalization // *Stroke*.- 2004.-№ 35 (5).- 1112-1116.

126. 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.

127. Bonetti P.O. et al. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*- 2003.- Vol. 23.- P.168-175.

128. Briasoulis A. et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis: focus on novel therapeutic approaches // *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov.*- 2012.- Vol.7.- №1.- P.21-32.

129. Cao F, et al. Delayed neuronal cell death in brainstem after transient brainstem ischemia in gerbils // *BMC Neurosci.*- 2010.- № 11.- P.115.

130. Carlos Laborde M. et. al.Potential Blood Biomarkers for Stroke // *Expert Rev. Proteomics.*- 2012.- Vol.9, №4.-P.437-449.

131. Caspar Brekenfeld, Gerhard Schroth, Marwan EI-Koussy, Krassen Nedeltchev et al. Mechanical Thromboembolectomy for Acute Ischemic Stroke. Comparison of the CATCH Thromboectomy Device and the Merci Retriever In Vivo // *Stroke*.- 2008.- № 39.- P.1213-1219.

132. 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.

133. Clark A.W., Krekoski C.A., Bou S._S. et al. Increased gelatinase A (MMP 2) and gelatinase B (MMP 9) activities in human brain after focal ischemia // *Neurosci. Lett.*- 1997.- N 238.- P. 53—56.

134. 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.

135. Combined clinical and radiological prognostic model in acute ischemic stroke / K. Kasim, M. Brizzi, J. Petersson et al. // *Acta Neurol Belg.* - 2010. - Vol. 110 (3). - P. 239—245.

136. Cox J., & Mann M. (2007). Is proteomics the new genomics? // *Cell.*- № 130(3).- 395-398.

137. 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.

138. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardio-vascular disease / M.B. Clearfield // *The Journal of the American Osteopathic Association.*- 2005.- Vol.105, №9.-P. 409–416.

139. Cuadrado E. et al. The proteome of human brain after ischemic stroke // *J Neuropathol. Exp. Neurol.*- 2010.- Vol.69.- P.1105–1115.

140. Diffusion-weighted MRI helps predict outcome in basilar artery occlusion patients treated with intra-arterial thrombolysis / A. Karameshev, M. Arnold, G. Schroth et al. // *Cerebrovasc Dis.*- 2011.- Vol. 32 (4) - P. 393—400.

141. Elkind, M. S. High-Sensitivity C-Reactive Protein, Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, and Outcome After Ischemic Stroke / M. S. Elkind, Kr. W. Tai // *Arch. Intern. Med.*- 2006.- № 166.- P.2073–2080.

142. Endemann D.H. Endothelial dysfunction / D.H. Endemann, E.L. Schiffrin // *FASEB J.*- 1999.- Vol.13.- P.883-892.

143. Endothelial dysfunction: its relationship with acute hyperlipidemia / I.K. Lee, H.S. Kim, J.H. Bae // *Clin. Pract.*-2002.- Vol.129.-P.59–64.

144. Endothelial dysfunction and hypertension cause or effect? /A. Arshed, A. Quyyumi, S. Riyaz // *Hypertension.*- 2010.- Vol.55.- P. 1092-1094.

145. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease / S. Verma, M.R. Buchanan, T.J. Anderson // *Circulation.*- 2003.- Vol. 108.- P. 2054-2059.

146. Endothelial function. A critical determinant in atherosclerosis? / U. Landmesser, B. Hornig, H. Drexler // *Circulation.*- 2004.- ol. 109, № 2.-P.27-33.

147. Esper P.J et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal // *Cardiovasc. Diabetol.*- 2006.- Vol. 5, № 4.- P. 415-419.

148. Extent of hypoattenuation on CT angiography source images predicts functional outcome in patients with basilar artery occlusion / V. Puetz, P. Sylaja, S. Coutts et al. // *Stroke*.- 2008.- Vol. 39 (9).- P.2485— 2490.

149. Functional outcome measures in contemporary stroke trials / T. Quinn, J. Dawson, M. Walters et al. // *Int J Stroke*.- 2009.- Vol. 4 (3).- P. 200— 205.

150. Gamboa A., Abraham R., Diedrich A. et al. Role of Adenosine and Nitric Oxide on the Mechanisms of Action of Dipyridamole // *Stroke*.- 2005.- Vol.36.- P. 2170-2175.

151. Gillardon F. et al. Proteomic and functional alterations in brain mitochondria from Tg2576 mice occur before amyloid plaque deposition // *Proteomics*.- 2007.- Vol.7, №4.-P. 605–616.

152. Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / V.L. Feigin, M.H. Forouzanfar, R. Krishnamurthi et al. // *Lancet*.- 2014.- Vol. 383 (9913).– P. 245-254; 445; 51;82.

153. Guideline A. 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*.- 2010.

154. Hadi A.R. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus / A.R. Hadi, A. Suwaidi // *Vasc. Health Risk Manag.*-2007.- Vol.3, №6.- P. 853–876.

155. 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.

156. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods / M.R. Pincus, R.A. McPherson, J.B. Henry // Philadelphia: Saunders Else-vie.- 2007. - 785 p.

157. Hiller O. et al. Matrix metalloproteinases collagenase-2, macrophage elastase, collagenase-3, and membrane type 1-matrix metalloproteinase impair clotting by degradation of fibrinogen and factor XII // *J. Biol. Chem.*- 2000.- Vol. 275.- P. 8–13.

158. Horstmann S., Kalb P., Koziol J. et al. Profiles of matrix metalloproteinases and their inhibitors, and laminin in stroke patients: influence.

159. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior / M. Sternlicht, Z. Werb // *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.*– 2001.–Vol.17.– P.463–516.

160. Human C-reactive protein: expression, structure, and function / J.E. Volanakis // *Molecular Immunology.*- 2001.- Vol. 38, № 2–3.-P.189–197.

161. IGF-I and microglia/macrophage proliferation in the ischemic mouse brain / S.L. O'Donnell, T.J. Frederick, J.K. Krady, et al. // *GLIA.*- 2002.- Vol. 39.- № .- P. 85-97.

162. Inagami T., Naruse M., Hoover R. Endothelium as an endocrine organ / *Annu. Rev. Physiol.*– 1995.– Vol. 57. –P. 171-189.

163. Intracranial thrombus extent predicts clinical outcome, final infarct size and hemorrhagic transformation in ischemic stroke: the clot burden score / V. Puetz, I. Dzialowski, M. Hill et al. // *Int J Stroke.*- 2008.- Vol. 3(4).- P. 230—236.

164. Jickling G.C. Blood Biomarkers of Ischemic Stroke / G.C. Jickling, F.R. Sharp // *Neurotherapeutics.*- 2011.- Vol.8, №3.-P. 349–360.

165. Keris V, Rudnicka S, Vorona V, Enina G et al. Combined Intraarterial/Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.*- February 2001.- № 22. P.352-358.

166. Khreiss T. et al. Conformational Rearrangement in C-Reactive Protein Is Required for Pro-inflammatory Actions on Human Endothelial Cells // *Circulation.*— 2004.— Vol.109.— P. 2016-2022.

167. Kitagawa K. Cerebral vessel disease and inflammatory process // *Brain Nerve.*- 2009.- № 61 (9).- P. 1061-1068.

168. Kozuka K. et al. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke — sequential change and differences in stroke subtype // *Atherosclerosis*.- 2002.- Vol. 161, № 1.- P. 161-168.

169. Ling L. et al. Vitamin C preserves endothelium function in patients with coronary heart disease after a high-fat meal // *Clin. Card.*- 2002.- Vol.25. P.219–224.

170. Lo E.H., Wang X., Cuzner M.L. Extracellular proteolysis in brain injury and inflammation: role for plasminogen activators and matrix metalloproteinases // *J. Neurosci. Res.*- 2002.-№N 69.- P. 1-9.

171. Maarten G. Lansberg, Gregory W. Albers, Christine A.C. Wijman. Symptomatic Intracerebral Hemorrhage following Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Review of the Risk Factors // *Cerebrovasc Dis.*-2007.- №24.-P.1-10.

172. MacNaul K. L. et al. Discoordinate Expression of Stromelysin, Collagenase and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 in Rheumatoid Human Synovial Fibroblasts. Synergistic Effects of Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor- α on Stromelysin Expression // *Biol. Chem.*- 1990.- Vol. 265.- P. 38–45.

173. Martins P.C. et al. Platelet-monocyte complexes support monocyte adhesion to endothelium by enhancing secondary tethering and cluster formation // *Arterioscler. Throm. Vasc. Biol.*- 2004.- Vol. 24.- P. 193-199.

174. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases : structure, function, and biochemistry / R. Visse, H. Nagase // *Circulation Res.*– 2003.– N 2.– P. 827–839.

175. Matrix metalloproteinases, their production by monocytes and macrophages, and their potential role in HIV-related diseases / N. Webster, S. M. Crowe // *J. Leukocyte Biology.* – 2006. – Vol. 80. – P. 1–15.

176. Metalloproteinases, inflammation, and rheumatoid arthritis / F. Mohammed, D. Smookler, R. Khokha // *Ann. Rheum. Dis.*- 2003.- Vol. 62.- Suppl. (II).– P. 1143–47.

177. Miina K. et al. Monocyte Chemoattractant Protein-1 Deficiency Protects Against Visceral Fat–Induced Atherosclerosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*- 2010.- Vol.30.- P.1151-1158.

178. Montaner J. et al. Poststroke C-reactive protein is a powerful prognostic tool among candidates for thrombolysis // *Stroke.*- May 2006.- №37. P.1205–1210.

179. Montaner J., Alvarez_Sabin J., Molina C.A. et al. Matrix metalloproteinase expression is related to hemorrhagic transformation after cardioembolic stroke // *Stroke.*- 2001.- № 32.- P. 2762-2767.

180. Montaner J., Molina C.A., Monasterio J. et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke // *Circulation.*- 2003.- N 107.- P. 598—603.

181. 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.

182. Nagase H. Matrix Metalloproteinases / H. Nagase, J.Woessner // *J. Biol. Chem.*- 1999.- Vol. 274, № 31.- P. 21491–94.

183. Nandalur K.R., Baskurt E., Hagspiel K.D. et al. Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT // *Am. J. Roentgenol.*- 2005.-1844, 1.- P. 295-298.

184. NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke: subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial // *Stroke.*- 1997.- № 28.- P.2119-2125.

185. Ning M., Furie K.L., Koroshetz W.J. et al. Association between tPA therapy and raised early matrix metalloproteinase-9 in acute.

186. Nogueira R.G., Lutsep H.L., Gupta R., Jovin T.G., Albers G.W., Walker G.A., et al. TREVO 2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke: a randomised trial // *Lancet.*-2012.- № 380.- P.1231-1240.

187. Omenn G.S. et al. 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 // *Proteomics*.- 2005.- Vol.5, №13.-P.3226–3245.

188. Paimany B. Clinical application of high-sensitivity C-reactive protein // *Cardiol. Rev.*-2002.- Vol. 19 (2).- P. 19–22.

189. Park K.P., Rosell A., Foerch C. et al. Plasma and brain matrix metalloproteinase-9 after acute focal cerebral ischemia in rats // *Stroke*.- 2009.- № 40 (8).- P. 2836- 2342.

190. Parks W.C., Wilson C.L., Lopez_Boado Y.S. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity // *Nat. Rev. Immunol.*- 2004.- № 4.- P. 617- 629.

191. Peisajovich A. C-reactive Protein at the Interface Between Innate Immunity and Inflammation // *Expert Rev Clin Immunol.*- 2008.- Vol.4, №3.-P. 379-390.

192. 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.

193. Pivotal Roles of Monocytes/Macrophages in Stroke / Tsuyoshi C., Keizo U. // *Mediators of Inflammation*.- 2013.- Vol. 75.- P.91-103.

194. Platelets in inflammation and thrombosis / D.D. Wagner, P.C. Burger // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2003.- Vol. 23.- P. 2131-2140.

195. Predictive value of ischemic lesion volume assessed with magnetic resonance imaging for neurological deficits and functional outcome poststroke: A critical review of the literature / S. Schiemanck. G. Kwakkel, M. Post et al. // *Neurorehabil Neural Repair*.- 2006.-Vol. 20 (4).- P. 492—502.

196. Proteomic analysis of focal cerebral ischemic injury in male rats / P.O. Koh // *J. Vet. Med. Sci.*- 2010.- Vol.72, №2.- P. 181–185.

197. 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 Neurol Sci.* - 2004. - Vol.227. - P.49–53.

198. Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention // *Circulation.*- 2003.- Vol. 107.- P. 363–369.

199. Robert D. et al. Abdominal adiposity predicts endothelial dysfunction in uncomplicated obesity: An analysis of traditional and novel risk factors / // *Am. J. Hypertens.*- 2001.- Vol.14.-P.1320-1326.

200. Rodriguez-Yanez M., Sobrino T., Arias S., Vazquez-Herrero F., Brea D., Blanco M., Leira R., Castellanos M., Serena J., Vivancos J., Davalos A., Castillo J. Early biomarkers of clinical–diffusion mismatch in acute ischemic stroke // *Stroke.*- 2011.-Vol. 42, № 11.-2813–2818.

201. Rosell A., Alvarez_Sabin J., Arenillas J.F. et al. A matrix metalloproteinase protein array reveals a strong relation between MMP 9 and MMP 13 with diffusion weighted image lesion increase in human stroke // *Stroke.*- 2005.- N 36.- P. 1415-1420.

202. Rowland J.W., Lee J.J., Salewski R.P. et al. Generation of neuralstem cells from embryonic stem cells using the default mechanism: in vitro and in vivo characterization // *Stem Cells Dev.*—2011, May 23.

203. Saenger A.K., Christenson R.H. Stroke biomarkers: progress and challenges for diagnosis, prognosis, differentiation, and treatment // *Clin. Chem.*- 2010.- № 56 (1).- P. 21- 33.

204. Saver J. Optimal end points for acute stroke therapy trials: best ways to measure treatment effects of drugs and devices / J. Saver // *Stroke.*- 2011.- Vol. 42 (8). - P. 2356-2362.

205. Saver J.L., Jahan R., Levy E.I., Jovin T.G., Baxter B., Nogueira R.G., et al. SWIFT Trialists. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial // *Lancet.*- 2012.-380.-P. 1241-1249.

206. Sawicki G. et al. Interaction of keratinocytes and fibroblasts modulates the expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 and their inhibitors // *Mol. Cell. Biochem.*– 2005.– Vol. 269, № 1–2.– P. 209.

207. 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.- P. 191-214.

208. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomized controlled trial / The IST-3 collaborative group // *Lancet*, 2012.- P. 379.

209. The Interventional Management of Stroke Study. Combined Intravenous and Intra-arterial Recanalization for Acute Ischemic Stroke: The Interventional Management of Stroke Study // The IMS Study Investigators. *Stroke.*-2004.- №35(904).- P.12.

210. 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.

211. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis / S. Devaraj, U. Singh, I. Jialal // *Clin Chem.*- 2009.- Vol.55, №2.-P.229-238.

212. Transcription of the Stromelysin Promoter Is Induced by Interleukin-1 and Repressed by Dexamethasone / S. Frisch, H. Ruley // *J. Biol. Chem.*– 1987.– Vol. 262.– P.300–304.

213. Van den Steen Ph. et al. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) // *Critical. Reviews in Biochem. and Molec. Biology.*- 2002.- Vol. 37, № 6.- P. 375–536.

214. Verma S. C-reactive protein comes of age / S.Verma, P.E. Szmitko, P.M. Ridker // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.*- 2005.- Vol. 2 (1).- P. 29–36.

215. Whiteley W.. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review // *Stroke.*- 2009.- Vol. 40, №5.- P. 380-389.

216. Yasaka M, Chambers BR, Davis SM, DonnanGA. Streptokinase in acute stroke: effect on reperfusion and recanalization. AustralianStreptokinase Trial Study Group // Neurology.- 1998.- № 50 (3).- P. 626.

217. Yeh E.T. et al. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in car-diology // Circulation.- 2003.- Vol.107.- P. 370–372.

218. Yong V.W. Metalloproteinases: mediators of pathology and regeneration in the CNS // Nat. Rev. Neurosci.- 2005.- N 6.- P. 931-944.