

На правах рукописи

**ОХТОВА ФАТИМА РАМАЗАНОВНА**

**ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ И ПОКАЗАТЕЛИ  
КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА  
(КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.11 – Нервные болезни

Автореферат диссертации  
на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Москва - 2014

**Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук**

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Максимова Марина Юрьевна**

**Научный консультант:**

кандидат биологических наук

**Комелькова Людмила Васильевна**

**Официальные оппоненты:**

**Зиновьева Ольга Евгеньевна**, доктор медицинских наук, кафедра нервных болезней лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Боголепова Анна Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская Медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «9» декабря 2014 года в 12:00 на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80 и на сайте [www.neurology.ru](http://www.neurology.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 года

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01

кандидат медицинских наук

**Е.В. Гнедовская**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** На сегодняшний день острые нарушения мозгового кровообращения продолжают доминировать в структуре сосудистых заболеваний головного мозга [Суслина З.А., Пирадова М.А., 2008г].

Исследования последних лет показали сложность и многогранность патогенеза ишемического инсульта. Изучение роли иммунологической реактивности при локальной ишемии мозга было положено серией экспериментальных работ, выполненных под руководством академика РАМН И.В.Ганнушкиной. Полученные данные позволили установить влияние исходного иммунного статуса на характер изменения ткани мозга при его ишемии. Последующие работы, обобщающие данные экспериментальных и некоторых клинических исследований, позволили сформулировать концепцию, согласно которой развитие ишемии мозга сопровождается сложным ответом нейроиммуноэндокринной системы [Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001г]

Каскад взаимосвязанных быстрых и отсроченных реакций при ишемии мозга представляет собой ответ единой стресс-реализующей системы, важным и необходимым компонентом которой являются иммунокомпетентные клетки и гуморальные факторы [Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001г]. В патогенезе ишемии мозга важная роль принадлежит развитию аутоиммунной агрессии, апоптоза, локальной воспалительной реакции.

Вопрос о том, какие факторы запускают адгезию клеток к сосудистому эндотелию, остается до конца не раскрытым. Показано, что при ишемии мозга фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО - $\alpha$ ) и интерлейкин- $1\beta$  высвобождаются из нейронов, что вызывает каскад событий с активацией эндотелия и тромбоцитов и повышением уровней факторов межклеточного адгезии. Молекулы адгезии участвуют как в проникновении клеток иммунной системы в ткань мозга, так и во взаимодействии эффекторных клеток иммунной системы с клетками-мишенями. [Hoffmeister H.M., Kozmaier S., 2001г].

Несмотря на большое число работ по этой проблеме, до сих пор мало клинических исследований с комплексной оценкой факторов клеточного и гуморального иммунитета и динамики показателей иммунного статуса у больных в остром периоде ишемического инсульта. Опубликовано мало данных, подтверждающих роль молекул адгезии в развитии иммунного ответа и процессов, связанных с нарушением функции эндотелия, при ишемии мозга. Методы определения факторов межклеточного взаимодействия остаются малодоступными в связи с большой трудоемкостью их выполнения и высокой стоимостью тест-систем.

Поиск новых патогенетических факторов клеточного и гуморального иммунитета, влияющих на течение острого периода инсульта, и явился предметом выполненного исследования.

**Цель исследования.** Уточнить значение изменений клеточного и гуморального иммунитета, факторов межклеточного взаимодействия в остром периоде ишемического инсульта.

**Задачи исследования:**

1. Выявить факторы, определяющие клинические особенности течения острого периода ишемического инсульта.
2. Уточнить изменение фенотипического состава лимфоцитов крови (содержания основных субпопуляций, экспрессии активационных маркеров лимфоцитов), а также факторов гуморального иммунитета (содержание иммуноглобулинов - классы IgG, IgA, IgM и трех фракций циркулирующих иммунных комплексов) в остром периоде ишемического инсульта.
3. Исследовать количественный состав растворимых молекул адгезии (sICAM-1 (CD54); sPECAM-1 (CD31); sVCAM-1 (CD106); sPselectin (CD31P); sEselectin (CD62)) в остром периоде ишемического инсульта.
4. Установить взаимосвязь между характером нарушений клеточного и гуморального звена иммунитета и показателями гемостаза в остром периоде ишемического инсульта.

5. Выявить иммунологические факторы, определяющие течение острого периода инсульта.

### **Научная новизна.**

Комплексный подход к изучаемой проблеме с привлечением современных методов диагностики, разделением пациентов на подгруппы в зависимости от подтипа и тяжести инсульта, исследование показателей клеточного звена иммунной системы и гуморального иммунитета позволяет получить новые данные об изменении иммунного ответа при ишемическом инсульте.

Данные исследования доказывают вовлечение иммунной системы в сложный комплекс реакций, участвующих в развитии инфарктов мозга и дисфункции эндотелия.

Изменения иммунного статуса в острейшем периоде ишемического инсульта, представлены лейкоцитозом с лимфопенией, сочетанием признаков дизрегуляции и иммунодефицита клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что может предрасполагать к развитию осложнений, связанных, как с иммунной недостаточностью, так и с аутоиммунными проявлениями.

Полученные в работе результаты свидетельствуют об участии факторов межклеточного взаимодействия (sICAM-1 (CD54); sPECAM-1 (CD31); sVCAM-1 (CD106); sPselectin (CD31P); sEselectin (CD62)) в развитии иммунного ответа при инфаркте мозга и активации гемостаза.

Установлена взаимосвязь между нарушениями клеточного и гуморального звена иммунитета и показателями гемостаза в остром периоде ишемического инсульта.

Результаты настоящего исследования обосновывают и расширяют представления о роли иммунного ответа как универсального фактора развития инфарктов мозга и нарушения функции эндотелия.

### **Практическая значимость.**

Полученные данные по исследованию показателей клеточного звена иммунной системы и некоторых показателей гуморального иммунитета,

включая факторы межклеточного взаимодействия, могут являться дополнительным критерием тяжести инсульта.

Установлено, что активация факторов межклеточного взаимодействия возникает уже на ранних стадиях ишемического инсульта.

Включение исследования факторов межклеточного взаимодействия в спектр лабораторных исследований позволяет прогнозировать течение острого периода ишемического инсульта.

Полученные в работе данные о развитии в остром периоде ишемического инсульта иммунодепрессии предполагают повышенную восприимчивость этих больных к развитию инфекционных осложнений. В связи с этим оценка параметров иммунной системы больных с ишемическим инсультом имеет практическое значение в комплексе профилактических и лечебных мероприятий.

Повышенная экспрессия молекул адгезии при ишемическом инсульте, осложненном сахарным диабетом, обуславливает особый подход к коррекции нарушений гемостаза и нейроиммуноэндокринных процессов.

Учитывая полученные данные, можно полагать, что средства, блокирующие межклеточную адгезию, имеют большое значение для разработки новых подходов к лечению ишемического инсульта.

**Внедрение результатов работы.** Результаты исследования внедрены в практику в городской клинической больнице №50, 2 неврологического отделения ФГБУ «НЦН» РАМН и в учебный процесс кафедры нервных болезней стоматологического факультета ГБОУ ВПО «Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ.

**Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Течение инсульта определяется иммунным ответом с участием факторов межклеточного взаимодействия, активацией гемостаза.
2. В остром периоде ишемического инсульта наблюдается количественное и качественное изменение иммунного статуса: лейкоцитоз с лимфопенией,

уменьшение зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), иммунорегуляторных субпопуляций – Т-хелперов (CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), высокий уровень экспрессии активационных маркеров лимфоцитов (CD25+, CD95+, CD45R0+/R0, T-НК, HLA-DR+). У 33% больных выявлено снижение содержания IgG.

3. Начало острого периода ишемического инсульта характеризуется повышением уровней всех факторов межклеточного взаимодействия в сыворотке крови и активацией гемостаза.
4. При ишемическом инсульте, осложненном сахарным диабетом, обнаружена максимальная экспрессия молекул адгезии.
5. Положительная динамика неврологических нарушений в остром периоде инсульта коррелирует с уменьшением уровней молекул межклеточной адгезии. При тяжелом течении ишемического инсульта уровень молекул адгезии остается высоким.

Протокол диссертационного исследования «Ишемический инсульт и показатели клеточного и гуморального иммунитета (клинико-иммунологическое исследование)» был одобрен Межвузовским комитетом по этике, протокол № 07-13 от 20.06.2013.

**Апробация работы.** Диссертация апробирована и рекомендована к защите на расширенном заседании кафедры нервных болезней стоматологического факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России и сотрудников 2-го неврологического отделения, отдела исследований мозга, отделения нейрохирургии, группы сосудистой и эндоваскулярной хирургии, отделения лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН от 16 мая 2014 г. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на X Всероссийском съезде неврологов (Нижний Новгород, 2012).; XV11 международном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунологии (Нью-Йорк, США, 2012г); Национальном конгрессе «Неотложные состояния в неврологии» (Москва, 2011); .XVIII Международном конгрессе по реабилитации в медицине и

иммунореабилитации (Лондон , 2013г); XX Мирвом конгрессе по иммунопатологии, аллергологии, и астмы (Нью-Йорк, 2014г).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 работы опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

**Личный вклад автора** заключается в самостоятельном проведении подробного анализа современной литературы, клинического обследования 64 пациентов с ишемическим инсультом и 31 пациента с «неосложненной» артериальной гипертонией и атеросклерозом с применением общего неврологического осмотра, общеклинических методов исследования, анализа нейровизуализационных методов исследования. Автором были изучены методы определения количественных показателей клеточного иммунитета (основных субпопуляций лимфоцитов и активированных клеток методом проточной цитометрии), гуморального иммунитета (иммуноглобулинов G,А,М методом иммунодифузии по Манчини и иммунных комплексов в сыворотке крови больных с инфарктами мозга методом осаждения растворами ПЭГ и спектрофотометрии), а также количественный состав растворимых молекул адгезии (sICAM-1 (CD54); sPECAM-1 (CD31); sVCAM-1 (CD106); sPselectin (CD62P); sEselektin (CD62E)) в остром периоде ишемического инсульта. Выполнен анализ и статистическая обработка, обобщение полученных данных, которые стали основой научной работы, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации.

**Структура и объем диссертации.** Работа состоит из введения, трех глав, отражающих результаты собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и клинических примеров. Диссертация изложена на 103 листах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 7 рисунками. Указатель литературы включает в себя 112 источников, из них 43 отечественных и 69 зарубежных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

В ходе работы обследовано 64 пациента с впервые развившимся инсультом (36 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 42 до 82 лет (средний возраст  $62,4 \pm 12,4$  лет)

Диагноз инфаркта мозга был поставлен на основании анамнестических сведений, результатов клинико-неврологического обследования (с использованием шкалы инсульта Национального института здоровья, индекса Бартел и модифицированной шкалы Рэнкина) и данных МРТ в режимах диффузионно-взвешенных изображений, T1, T2, T2-FLAIR, T2\*. МРТ проводилась на томографах Magnetom Symphony и Magnetom Avanto, Siemens AG (Германия) с величиной магнитной индукции 1,5 Т. Оценку объема инфаркта мозга полушарной локализации проводили на основании критериев, предложенных Верещагиным Н.В. и др. (1981).

Патогенетический подтип инсульта устанавливался в соответствии с классификацией TOAST (Trial of Org 10172 in acute stroke treatment, 1993) и классификацией OCSF (Oxfordshire Community Stroke Project).

Состояние ветвей дуги аорты, в том числе степень атеросклероза и структуру атеросклеротической бляшки оценивали по данным дуплексного сканирования с цветовым доплеровским картированием на приборах Logiq 9, фирмы GE (США), iE 33 и iU 22 фирмы Philips (Нидерланды) с помощью линейных датчиков с частотой излучения 5,5-12 МГц и конвексных датчиков – 3,5 МГц. Исследование сердца включало ЭКГ и трансторакальную ЭХО-КГ на приборах iE 33 и iU 22 фирмы Philips (Нидерланды).

Для оценки клеточного иммунитета использовали показатели иммунофенотипирования клеток крови – процентное и абсолютное содержание популяции Т и В лимфоцитов крови, их основные субпопуляции: Т-хелперов, цитотоксических Т-клеток, субпопуляции натуральных киллеров (NK-клетки). Фенотипирование лимфоцитов крови проводилось методом проточной цитометрии на проточном цитофлюориметре (Beckman Coulter EPICS XL, USA) с помощью наборов моноклональных антител (МкАТ). Более

точное и информативное исследование субпопуляций достигается при анализе лимфоцитов по двойной метке, поэтому к образцу крови добавляли одновременно два типа МкАТ, несущих на себе различные флюоресцентные красители. Для окрашивания клеток использовали 2 панели МкАТ, меченых FITS (изотиоционат флюоресцеина) и PE (фикоэритрин) к последующим маркерам: CD3, CD19, CD4, CD 8, CD16+CD56, CD25, CD3/HLA-DR, CD 95, CD45RA, CD45R0. Первые 5 перечисленных МкАТ позволили определять основные субпопуляции лимфоцитов: В, Т, Т-хелперы, Т-цитотоксические клетки, натуральные или естественные киллеры (NK клетки). Для выявления дисбаланса в составе иммунорегуляторных субпопуляций определяли величину регуляторного индекса (РИ), представляющего отношение % содержания субпопуляций фенотипов клеток CD4+/CD8+.

Оставшиеся 5 МкАТ использовали для выявления экспрессии разного типа активационных маркеров. Экспрессия CD25 выявляет активированные Т-клетки, экспрессирующие рецептор к ИЛ-2; HLA-DR антиген присутствует на антигенпрезентирующих клетках и активированных клетках; CD 95 или Fas антиген – на клетках, которые при взаимодействии с FasL опосредуют вступление клетки в апоптоз. Отношение фенотипов клеток, экспрессирующих маркеры CD45RA и CD45R0, использовали для оценки баланса Т-хелперов и клеток «иммунологической памяти». Абсолютное количество клеток определяли с использованием данных гематологического анализа.

Исследования иммунного статуса выполнены в 1-2 сутки, на 7 и 21 сут от начала инсульта. При оценке результатов использовали референсные значения показателей, заложенных в программу цитомера в виде компьютерной нормы. В качестве таковых были использованы данные о среднестатистическом содержании основных субпопуляций в крови 362 условно здоровых лиц [Хайдуков С.И., 2008]. Группу сравнения составил 31 больной с «неосложненной» АГ и атеросклерозом; в числе которых было 18 женщин и 13 мужчин. Средний возраст больных этой группы - 58 лет.

Для оценки гуморального иммунитета выявляли содержания основных классов иммуноглобулинов (Ig G, IgA, IgM) в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии (Manchini G. (1965). Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) основано на возможности последовательного осаждения фракционного состава крупных, средних и мелких комплексов с помощью возрастающих концентраций 2%, 3,75%, 5,5% растворов полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 (в боратном буфере - pH 8,4). Количество осаждаемых ЦИК определяли по разности оптических плотностей образующего преципитата, измеряемого на спектрофотометре КФК-3-01 при длине волны  $L = 450\text{нм}$ .

Содержание спектра растворимых молекул адгезии sPECAM-1, sE-selectin, sP-selectin, sICAM-1, sICAM-3, sVCAM-1 определяли методом проточной лазерной цитометрии на цитофлюориметре (Beckman Coulter EPICS XL, USA) с использованием тест-систем Bender-Medsystems. Эти тест-системы дают возможность определять в одном образце сыворотки крови одновременно несколько аналитов молекул адгезии. Концентрацию молекул адгезии определяли посредством флуоресцентных микрочастиц, конъюгированных с антителами к исследуемому образцу. В качестве конъюгата использовали стрептавидин, меченый фикоэритрином. Концентрацию исследуемого вещества вычисляли в  $\text{ng/ml}$  по калибровочному графику с использованием специального программного обеспечения

Для исследования показателей гемостаза взятие крови проводилось натошак из локтевой вены в пластиковую пробирку, содержащую 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении 9:1. Определение вязкости крови (ВК) проводилось на ротационном вискозиметре (АКР-2) при различных скоростях сдвига ( $210\text{ с}^{-1}$  и  $10\text{ с}^{-1}$ ). Гематокрит (Ht) исследовался по общепринятой методике на гематокритной центрифуге. Коагулологические исследования проводились на автоматическом коагулометре ACL, 9000. Определение антигена к фактору фон Виллебранда\_(фФВ) проводилось иммунотурбодиметрическим латексным методом.

Статистический анализ данных проведен с помощью пакета прикладных программ Statistica, версия 6.1 (StatSoft, 2003). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.**

В ходе работы обследовано 64 пациента с впервые развившимся инсультом (36 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 42 до 82 лет (средний возраст  $62,4 \pm 12,4$  лет). Основным сосудистым заболеванием у всех больных была артериальная гипертензия в сочетании с атеросклерозом. В неврологическом статусе у всех больных определялись различной степени двигательные (контралатеральные гемипарезы или монопарезы) и чувствительные нарушения в сочетании с нарушением иннервации лицевого и подъязычного нерва. Также выявлялись нарушения речи в виде афазии и дизартрии, незначительно выраженные нарушения гнозиса и праксиса.

В соответствии с критериями TOAST в исследование были включены 35 больных с атеротромботическим инсультом, 18 больных с кардиогенным эмболическим инсультом, 11 больных с лакунарным инсультом.

Оценка тяжести неврологической симптоматики пациентов с различными подтипами ишемического инсульта представлена в табл. 1.

Таблица 1.

#### **Оценка тяжести неврологической симптоматики при различных подтипах инсульта**

Шкала оценки тяжести неврологической симптоматики	Подтип инсульта		
	Атеротромботический инсульт	Кардиогенный эмболический инсульт	Лакунарный инсульт
NIHSS (в баллах)	7 [5; 10]	6 [4; 12]	4 [3; 9]

Среди всех пациентов с ишемическим инсультом, больные с атеротромботическим и кардиогенным эмболическим инсультом при поступлении имели наибольшую выраженность неврологических нарушений, чем пациенты с лакунарным инсультом.

Таблица 2.

### Характеристика очаговых изменений в мозге

Подтип инсульта	Распределение больных по величине инфаркта			
	Обширный инфаркт	Большой инфаркт	Средний инфаркт	Малые глубинные инфаркты
Атеросклеротическая окклюзия или тромбоз (n=20)	-	20	-	-
Артерио-артериальная атеро- и тромбоэмболия (n=15)	-	-	15	-
Кардиогенная эмболия (n=18)	-	10	8	-
Гипертензивные малые глубинные инфаркты (n=11)	-	-	-	11%

При атеротромботическом и кардиогенном эмболическом инсульте при МРТ диагностированы большие и средние инфаркты, при лакунарном инсульте – малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга (табл. 2).

К 21 сут инсульта тяжесть неврологической симптоматики в целом по группе составила 3,5 баллов. Степень функциональных нарушений составила по шкале Бартела 60 баллов.

Таблица 3.

### Сравнение критерием Уилкоксона

	сумма баллов по шкале NIHSS 21 сут - 1-2 сут	сумма баллов по шкале Бартела 21 сут - 1-2 сут	индекс Рэнкина 21 сут - 1-2 сут
Z Асимпт. знч. (двухсторонняя)	-5,599 <sup>a</sup> ,000	-5,597 <sup>b</sup> ,000	-5,650 <sup>a</sup> ,000

При сравнении показателей тяжести неврологических и функциональных нарушений в первые 48 ч и 21 сут с помощью критерия Уилкоксона выявлены статистически значимые отличия (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют об уменьшении степени тяжести неврологических симптомов (по шкале NIHSS) и функциональных нарушений по шкале Бартела и индексу Рэнкина к концу острого периода инсульта.

Данные по динамике неврологических и функциональных нарушений у пациентов с различными подтипами ишемического инсульта представлены в табл. 4 и 5.

Таблица 4.

**Динамика неврологической симптоматики у пациентов с различными подтипами инсульта по шкале NIHSS**

Подтип инсульта	Сумма баллов по шкале NIHSS	
	48 ч	21 сут
Атеротромботический инсульт	7[5;10]	4[2;6]
Кардиогенный эмболический инсульт	6[4;12]	5[2;14]
Лакунарный инсульт	4[3;9]	2[0;4]

Таблица 5.

**Динамика функциональных нарушений у пациентов с различными подтипами инсульта**

Подтип инсульта	Сумма баллов по шкале Бартела		Индекс Рэнкина (в баллах)	
	48 ч	21 сут	48 ч	21 сут
Атеротромботический инсульт	35[10;50]	55[30;75]	4[3;4]	3[2;3]
Кардиогенный эмболический инсульт	40[23;65]	55[10;88]	3[3;4]	3[2;4]
Лакунарный инсульт	55[20;70]	80[60;100]	3[3;4]	2[0;3]

При сравнении показателей тяжести неврологических и функциональных нарушений у больных с различными подтипами инсульта в первые 48 ч и 21 сут с помощью критерия Уилкоксона получены статистически значимые отличия (табл.6).

Таблица 6.

### Сравнение критерием Уилкоксона

#### Атеротромботический инсульт

	сумма баллов по шкале NIHSS 21 сут - 1-2 сут	сумма баллов по шкале Бартел 21 сут - 1-2 сут	индекс Рэнкина 21 сут - 1-2 сут
Z	-4,978 <sup>a</sup>	-4,568 <sup>b</sup>	-4,878 <sup>a</sup>
Асимпт. знч. (двухсторонняя)	,000	,000	,000

#### Кардиогенный эмболический инсульт

	сумма баллов по шкале Бартела 21 сут - 1-2 сут
Z	-1,842 <sup>b</sup>
Асимпт. знч. (двухсторонняя)	,065

#### Лакунарный инсульт

	сумма баллов по шкале NIHSS 21 сут - 1-2 сут	сумма баллов по шкале Бартел 21 сут - 1-2 сут	индекс Рэнкин 21 сут - 1-2 сут
Z	-2,965 <sup>a</sup>	-2,812 <sup>b</sup>	-2,871 <sup>a</sup>
Асимпт. знч. (двухсторонняя)	,003	,005	,004

Выявлено уменьшение степени тяжести неврологических симптомов (по шкале NIHSS) и функциональных нарушений по шкале Бартела и индексу Рэнкина при атеротромботическом и лакунарном инсульте, и уменьшение функциональных нарушений (улучшение социальной адаптации) при кардиогенном эмболическом инсульте.

## Иммунологические изменения в остром периоде ишемического инсульта

У подавляющего числа больных АГ выявлены изменения показателей клеточного звена иммунитета, представленные дисбалансом субпопуляций CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клеток и изменениями величины РИ, чаще, в виде его повышения, в сочетании с дефицитом Т-НК клеток, повышением экспрессии активационных маркеров и уровня IgM (рис.1).

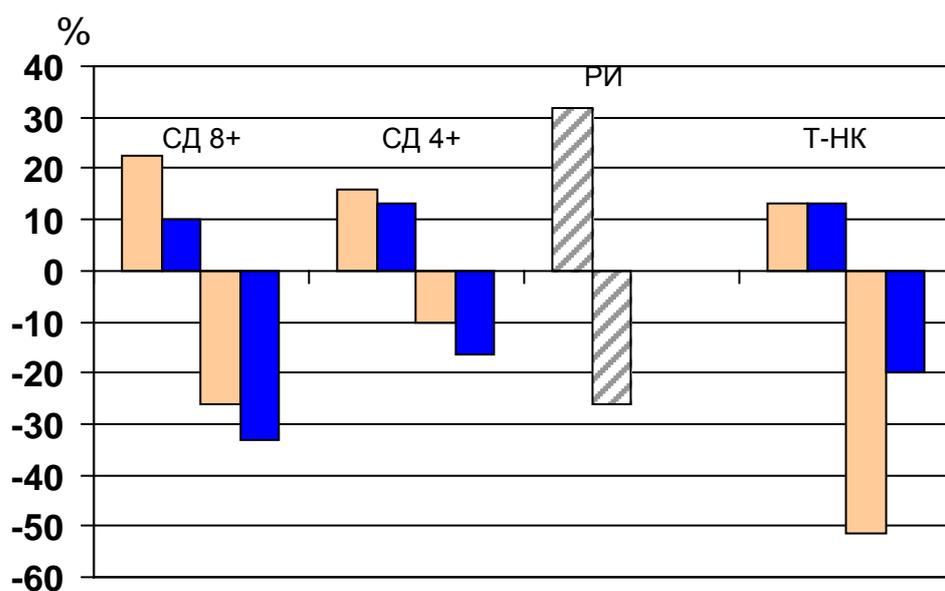
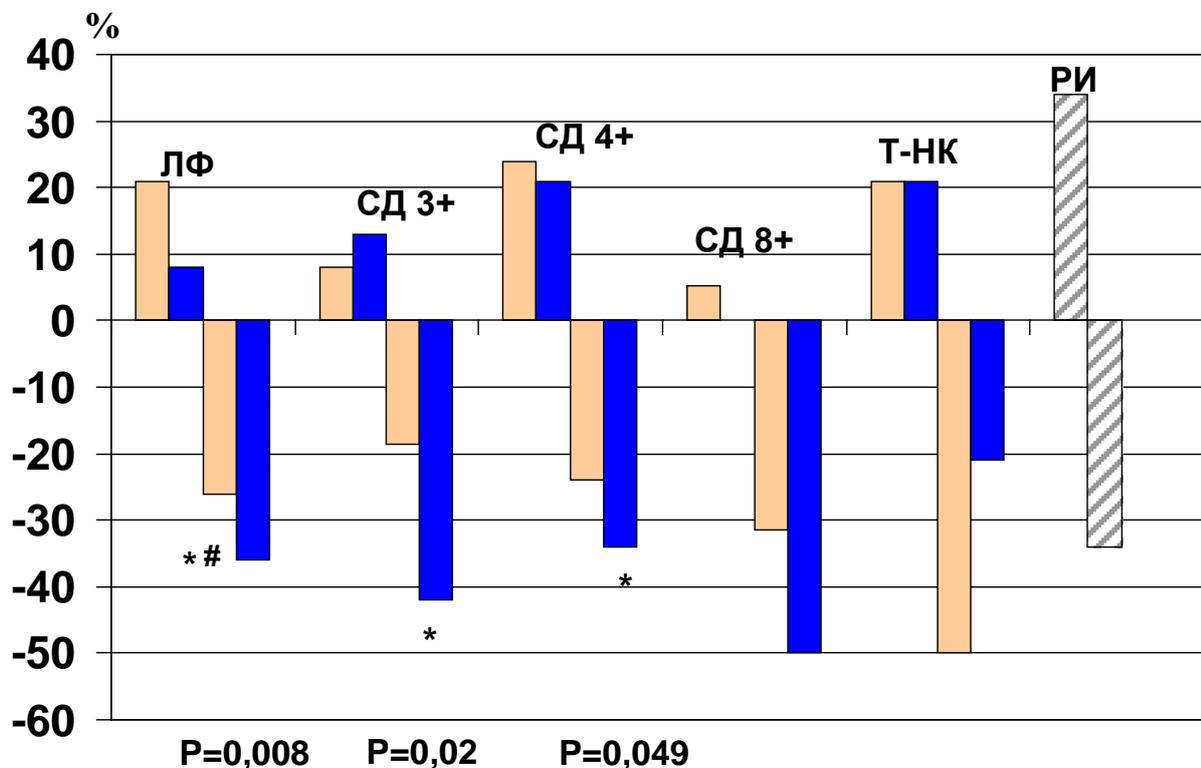


Рисунок 1. Частота и характер изменений клеточного иммунитета в группе больных артериальной гипертензией

В острейшем периоде ишемического инсульта изменения фенотипического состава лимфоцитов характеризовались гетерогенностью и большей выраженностью, выявляя признаки иммунной недостаточности с развитием общей лимфопении

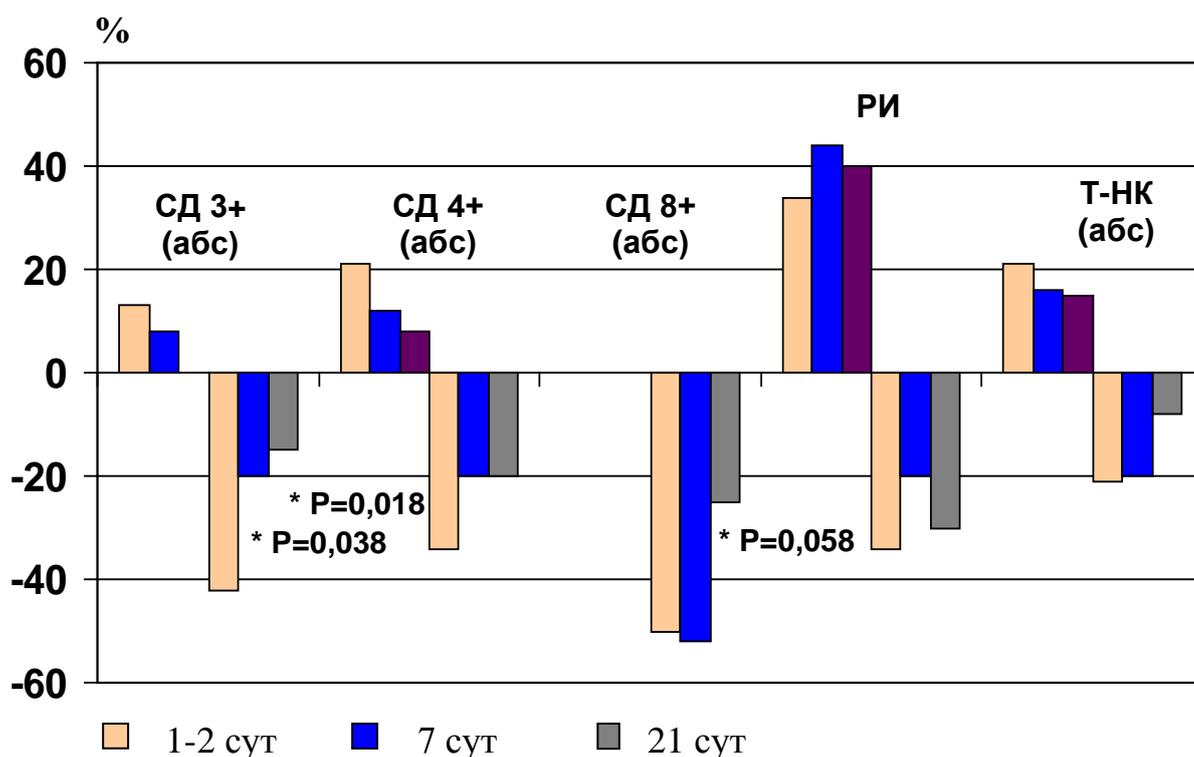
Представляется принципиально важным отметить разнонаправленный характер изменений общего содержания лейкоцитов и лимфоцитов в крови больных с ишемическим инсультом (рис. 2), выражающийся в значимом снижении относительного содержания лимфоцитов крови на фоне повышения общего содержания лейкоцитов. При этом истинный лейкоцитоз в группе больных с ишемическим инсультом развивался лишь в единичных случаях.

Указанный тип изменений содержания лейко- и лимфоцитов крови в острейшем периоде инсульта оказался наиболее типичным и характерным по сравнению с изменениями других субпопуляций. О закономерном характере указанной динамики свидетельствовали данные статистического анализа.



**Рисунок 2. Частота и характер изменений фенотипического состава лимфоцитов у больных в острейшей стадии ишемического инсульта**

Изменения гуморального иммунитета в группе больных с ишемическим инсультом в острейшем периоде представлены повышением IgM, большим диапазоном (от 4,28 до 22,61 г/л) разнонаправленных отклонений содержания IgG без значимых различий его среднего уровня по сравнению с группой больных АГ. Вместе с тем, у 12 больных в острейшем периоде ишемического инсульта, что составило 33% от числа обследованных лиц, уровень IgG был значительно снижен (в диапазоне от 4,28 до 8,48 г/л), что можно расценивать как проявление иммунодефицитного состояния гуморального звена иммунитета.



**Рисунок 3. Динамика изменений фенотипического состава лимфоцитов в различные сроки острого периода ишемического инсульта.**

Анализ данных динамического наблюдения за показателями клеточного и гуморального иммунитета у больных в 7 и 21 сут острого периода ишемического инсульта (рис. 3) отмечен следующим: положительной динамикой показателей фенотипического состава лимфоцитов с возрастанием % содержания лимфоцитов крови и количества CD4+ клеток, у части больных, это сопровождалось повышением показателя PI; сохранением дефицита субпопуляций Т-НК клеток и, особенно, CD8+ клеток у значительной части больных, отклонением от нормальных значений показателя PI (70% больных).

Характерным для острого периода всех подтипов инсульта (табл. 7) является разнонаправленность относительного (процентного) и абсолютного содержания Т-клеток, субпопуляций CD4+, и в меньшей степени и цитотоксических супрессоров (CD8+). Выявлен высокий уровень экспрессии маркеров активации лимфоцитов CD25+ и CD95+.

При кардиогенном эмболическом подтипе инсульта было отмечено повышение показателей иммунологического регуляторного индекса (ИРИ — отношение CD4+/CD8+), обусловленный повышением процентного содержания CD4+ клеток, при относительной сохранности CD8+ клеток; снижение процентного содержания HLA/DR; высокая экспрессия CD95+ фенотипа, маркера Fas- антигена, что, возможно, обусловлено миграцией активированных лимфоцитов в очаг ишемии.

В подгруппах больных с атеротромботическим и лакунарным инсультом выявлено снижение мелкомолекулярной и средномолекулярной фракций циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), в подгруппе с кардиогенным эмболическим инсультом – повышение средне - молекулярной фракции ЦИК.

В подгруппе больных с атеротромботическим инсультом обнаружено повышение Ig M, с кардиогенным эмболическим инсультом – Ig A, с лакунарным инсультом - Ig M, IgG и Ig A.

**Таблица 7. Показатели клеточного и гуморального иммунитета при различных подтипах инсульта**

Показатели	Подтип инсульта			Здоровые лица (n=362)
	Атеротромботический инсульт (n=29)	Кардиогенный эмболический инсульт (n=13)	Лакунарный инсульт (n=11)	
Лейкоциты (абс.ч. в мм <sup>3</sup> )	7700*↑ [600;8700]	7400*↑ [600;9100]	6900*↑ [640;8300]	5065 [4300;6350]
Лимфоциты (абс.ч. в мм <sup>3</sup> )	1850↑ [1400;2500]	1242*↓ [814;2262]	2024*↑ [1216;2656]	1675 [1350;2075]
Т-лимф. (CD3+),%	73,1*↑ [68,9; 80,4]	77,2*↑ [68,9; 83,1]	76,7*↑ [63,2; 79,9]	62 [56;68]
Т-лимф., абс	1559*↑ [1092;1726]	760*↓ [577;1686]	1617*↑ [768;2077]	1081 [784;1311]
Т-хелперы (CD4+), %	41,7 [41,7; 51,3]	52,2*↑ [47,5; 56,6]	43,4 [41,7; 58,2]	39 [32;43]
Т-хелперы, абс	1038*↑ [625;1305]	548 [359;1251]	1129*↑ [570;1244]	598 [480;823]
Т-супрессоры (CD8+),%	23,1 [17;31]	21,4 [19,8;24,7]	25,9 [14,2;29,4]	23 [8;29]
Т-супрессоры, абс	439 [335;613]	286*↓ [166;484]	405 [225;551]	396 [276;512]
НК (CD16+),%	12,1 [8,8;16,5]	10,7 [5,9;17,8]	11,5 [8,5;22,7]	13,5 [8;18]
НК, мм <sup>3</sup> , абс	235 [133;346]	154*↓ [46;270]	270 [179;372]	232 [124;303]
Т-НК, %	11,5	11,0	11,9	

	[71,0;15,9]	[7,2;19,3]	[6,7;23,6]	
T-HLA/DR,%	5,7*↓ [4,5;8,3]	6,4*↓ [3,8;9,4]	3,8*↓ [1,4;12,0]	14 [11;25]
CD4/CD8	2,0 [1,4;2,8]	2,5*↑ [1,8;2,5]	2,2 [1,3;3,6]	1,6 [1,3;2,1]
CD25+,%	33,2*↑ [27,5;41,5]	29,7*↑ [18,4;33,5]	31,2*↑ [21,2;40,1]	11 [6;13]
CD95+,%	52,4*↑ [44,0;60,2]	44,6*↑ [34,2;68,2]	44,9*↑ [41,5;52,1]	17,5 [12;30]
CD45RA/CD45RO	0,31 [0,13;0,50]	0,45 [0,20;0,73]	0,36 [0,18;0,47]	
B- лимф. (CD20+),%	10,5*↓ [7,2;12,8]	7,7*↓ [5,9;12,7]	12,3*↓ [8,2;14,2]	20 [15;28]
B-лимф., абс	192*↓ [127;271]	74*↓ [65;196]	259*↓ [158;312]	336 [195;500]
Ig G	11,9 [7,7;16,1]	11,2 [9,6;18,4]	17,8*↑ [14,9;22,6]	12,1 [11,3;12,9]
Ig A	2,6 [2,2;3,5]	3,7*↑ [2,3;4,9]	3,6*↑ [2,5;4,7]	2,2 [1,8;2,6]
Ig M	1,9*↑ [1,3;2,9]	1,4 [1,2;1,9]	1,8*↑ [1,4;2,0]	1,2 [1,1;1,4]
ЦИК1	10,5*↓ [5,0;19,0]	14,0 [4,0;23,0]	7,0*↓ [5,0;11,0]	17 [13;25]
ЦИК 2	30*↓ [20;38]	37 [23;51]	30*↓ [25;44]	39 [33;45]
ЦИК 3	75*↓ [70;101]	101*↑ [80;166]	91 [76;93]	83 [68;88]

### **Факторы межклеточного взаимодействия при ишемическом инсульте**

Обследовано 29 больных с ишемическим инсультом в артериях каротидной системы в первые сутки от момента появления неврологических нарушений. Исследования содержания молекул адгезии выполнены в динамике в первые 48 ч и 21 сут от начала инсульта. Выделено две группы больных в зависимости от тяжести неврологической симптоматики.

1. Первая группа - больные с ишемическим инсультом средней степени тяжести. В нее вошли 21 больной в остром периоде ишемического инсульта (11 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 42 до 75 лет. Эта группа пациентов была разделена на две подгруппы: а) первая подгруппа - больные с ишемическим инсультом, осложненным сахарным диабетом типа 2 - 8 пациентов; б) вторая подгруппа – больные с ишемическим инсультом без сахарного диабета - 13 пациентов.

2. Вторая группа - больные с ишемическим инсультом и тяжелой степенью неврологических нарушений. В нее вошли 8 пациентов (3 женщины и 5 мужчин) в возрасте от 43 до 82 лет.

Результаты исследования молекул адгезии приведены в табл. 8.

Таблица 8.

**Динамика растворимых молекул адгезии у больных ишемическим**

I группа -больные с ишемическим инсультом (ИИ) средней степени тяжести						
1а - подгруппа больных ИИ, осложненным сахарным диабетом типа 2						
Показатели <i>ng/ml</i>						
День исследований	sICAM-1	sPECAM-1	sP-selectin	sVCAM-1	sE-selectin	sICAM-3
1 сут	816,7**** [591,9;1202] n=8	280,8**** [156,2;404,6] n=8	613,4*** [234,3;856,6] n=8	799,0*** [632;1064] n=7	228,9*** [158,54;333,7] n=6	395,6** [225,8;835,3] n=6
21 сут	824,2**** [299,9; 1121] n=8	216,6*** [189,24;320] n=8	644,0*** [ 330;1002] n=8	694,3 [580;1478] n=7	185,8*** [121,5;313,9] n=6	381,5*** [171,7;511,9] n=6
1б - подгруппа больных ИИ без сахарного диабета						
Показатели <i>ng/ml</i>						
День исследований	sICAM-1	sPECAM-1	sP-selectin	sVCAM-1	sE-selectin	sICAM-3
1 сут	571,8**** [219,4;996,1] n=13	218,3* [137,7;341,7] n=13	436,1*** [154,9;801,4] n=8	602,7 [272,1;1232] n=10	185,5**** [71,91;228,1] n=10	292,2 [209,1;344,2] n=8
21 сут	526**** [241,1;1037] n=13	185,4 [127,7;276,7] n=13	370,3** [107,2;526,8] n=8	607,2* [338,9;873,3] n=10	124,1**** [ 69,1;185,1] n=10	270,0 [149,7;342,] n=8
II группа –больные с тяжелым ишемическим инсультом						
Показатели <i>ng/ml</i>						
День исследований	sICAM-1	sPECAM-1	sP-selectin	sVCAM-1	sE-selectin	sICAM-3
1 сут	639,2**** [387,6;1211] n=8	249,7*** [152,3;502,5] n=7	563,1*** [135,3;735,5] n=8	754,7* [336;1289] n=6	170,4* [141,4;205,1] n=7	288,3 [153,1;296,4] n=7
21 сут	626,7**** [ 380,7;1211] n=8	251,6** [121,2;463,4] n=7	549,9*** [213;926,8] n=8	682,7 [420;1479] n=7	256,0* [101,6;871,7] n=7	281,2 [163,5;364,1] n=7
Контроль n=11	253,2 [159,5;291,5]	157,8 [113,1;181,5]	246,1 [165;30,4]	476,9 [342,6;575]	58,51 [ 39,8;71,9]	268,1 [205,1;365,2]

**инсультом**

Примечание: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$  различия статистически значимы при сравнении групп и подгрупп с контролем

Уровень sICAM-1 был повышен во всех группах больных с ИИ в 1 сут исследования (во второй группе больных ее уровень увеличился в 2,6 раза). К 21 сут показатели sICAM-1 несколько снизились, но оставались высокими.

Уровень PECAM-1 также был увеличен во всех группах больных с ИИ в 1 сут, к 21 дню ее уровень во всех группах снизился, но оставался повышенным. Экспрессия sPselectin была увеличена во всех группах больных ИИ. У больных с ИИ и СД уровень этой МА в 1 сутки повысился в 2,3 раза и в 1,7 раза соответственно. К 21 сут ИИ содержание sPselectin в этих группах повысилось. Уровень E selectin во 2 группе больных с тяжелым инсультом превышал в 2,9 раза, а к 21 дню ИИ – еще более повысился. В 1-а группе пациентов уровень E selectin был выше в 3,1 раза, к 21 дню ИИ уровень ее снизился, но не нормализовался. Максимальная экспрессия E selectin выявлена в 2-б подгруппе больных, значение которой в 3,9 раза превышали нормальные показатели. К 21 дню содержание МА снизилось, но не достигло нормальных величин

Во 2 группе больных с тяжелым инсультом уровень VCAM-1 превышал в 1,6 раза контрольные значения, к 21 дню несколько снизился, но не нормализовался. В 1-б подгруппе больных содержание VCAM-1 было в 1,3 раза выше нормы и к 21 дню ИИ оставалось на прежнем уровне. Наиболее высокий уровень VCAM-1 выявлен в 1-а подгруппе больных с СД – в 1,7 раза. К 21 сут этот показатель оставался на высоком уровне. Показатели sICAM-3 имели тенденцию к увеличению во всех группах больных. Наибольшие значения этой МА отмечены у больных с ИИ и СД. К 21 сут ИИ отмечено снижение этого показателя.

Согласно полученным данным (табл. 9), в начале острого периода при разных подтипах инсульта с образованием больших, средних и малых инфарктов мозга выявлено повышение уровня sICAM-1 (молекула межклеточной адгезии адгезии 1-ого типа), sPECAM-1 (молекула 1-го типа адгезии тромбоцитов к эндотелиоцитам), sP-селектина, sE-селектина, sVCAM-1 (молекула адгезии сосудистой стенки 1-го типа). К 21 сут атеротромботического и лакунарного инсульта отмечено снижение sVCAM-1, что, возможно, обусловлено проводимой антиагрегантной терапией.

Таблица 9.

**Динамика растворимых молекул адгезии при различных подтипах инсульта**

Подгруппа больных с атеротромботическим инсультом						
Показатели <i>ng/ml</i>						
День исследований	sICAM-1	sPECAM-1	sP-selectin	sVCAM-1	sE-selectin	sICAM-3
1 сут	657,2***** [540;1045]	232,5***** [156;259]	673,4*** [331;801]	732,3*** [617;1064]	190,1*** [141;227]	266,2 [179;353]
	n=21	n=21	n=13	n=11	n=15	n=12
21 сут	802,7***** [448; 1091]	220,3*** [186;241]	521,3*** [299;598]	479,0 [873;798]	139,7*** [102;194]	273,4 [158;415]
	n=21	n=21	n=13	n=11	n=15	n=12
Подгруппа больных с кардиогенным эмболическим инсультом						
Показатели <i>ng/ml</i>						
День исследований	sICAM-1	sPECAM-1	sP-selectin	sVCAM-1	sE-selectin	sICAM-3
1 сут	572,6***** [388;879]	213,6*** [152;367]	600,6*** [399;735]	688,4* [503;951]	175,4*** [157;195]	287,1 [266;290]
	n=7	n=7	n=6	n=5	n=5	n=5
21 сут	617,4***** [412;1195]	219,2** [165;262]	769,3** [309;1609]	675,1* [588;944]	158,2*** [ 155;159]	316,8 [284;354]
	n=7	n=7	n=6	n=5	n=5	n=5
Подгруппа больных лакунарным инсультом						
Показатели <i>ng/ml</i>						
День исследований	sICAM-1	sPECAM-1	sP-selectin	sVCAM-1	sE-selectin	sICAM-3
1 сут	653,7***** [573;869]	236,6*** [205;287]	344,8** [182;673]	572,1** [514;620]	218,1*** [72;350]	328,1 [209;588]
	n=4	n=4	n=5	n=5	n=5	n=5
21 сут	643,3***** [ 567;723]	222,6** [180;246]	389,0** [194;452]	460,2 [410;529]	109,0* [69;141]	342,7 [251;579]
	n=4	n=4	n=5	n=5	n=5	n=5
Контроль n=11	253,2 [159,5;291,5]	157,8 [113,1;181,5]	246,1 [165;30,4]	476,9 [342,6;575,1]	58,51 [ 39,8;71,9]	268,1 [205,1;365,2]

Примечание: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$  различия статистически значимы при сравнении групп и подгрупп с контролем

**Показатели гемостаза при ишемическом инсульте**

При анализе изменений показателей гемостаза у больных с различными подтипами ишемического инсульта (табл. 10) их общая направленность соответствует данным, полученным в среднем по группе, характеризующие процессы гемостатической активации у пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта.

Таблица 10.

**Основные показатели гемостаза при различных подтипах  
инсульта**

Показатель	Подтип инсульта		
	Атеротромботический инсульт	Кардиогенный эмболический инсульт	Лакунарный инсульт
ФГ, г/л	4,18 [3,65; 5,01]	4,34 [3,82; 5,19]	3,73 [3,20; 4,60]
МНО	1,07 [0,99; 1,22]	1,26 [1,04; 1,55]	1,13 [1,07; 1,2]
АЧТВ, с	28,3 [26,1; 31,5]	30,0 [27,4; 32,7]	27,6 [25,7; 30,8]
ПТИ, %с	84,5 [68,1; 90,1]	60,9 [48,6; 80,4]	71,2 [66,1; 79,2]
ИФ	0,3 [0,2; 0,4]	0,5 [0,4; 0,6]	0,4 [0,3; 0,8]
ПТВр, с	12,7 [11,9; 14,0]	16,3 [12,4; 18,4]	13,6 [12,8; 14,3]

Концентрация фибриногена была наибольшей у больных с кардиогенным эмболическим инсультом (4,34 г/л [3,82; 5,19]), наименьшей – у пациентов с лакунарным инсультом (3,73 г/л [3,20; 4,60])  $p=0,01$ . Протромбиновый индекс у пациентов с атеротромботическим инсультом был достоверно выше по сравнению с пациентами с кардиогенным эмболическим и лакунарным подтипами инсульта ( $p=0,01$ ). В группе больных с кардиогенным эмболическим инсультом наблюдалось удлинение протромбинового времени до 16,3 с [12,4; 18,4] (в группе с атеротромботическим инсультом - 12,7 с [11,9; 14,0], с лакунарным инсультом 13,6 [12,8; 14,3],  $p=0,01$ ).

Таблица 11.

**Антиген к фактору фон Виллебранда при различных подтипах инсульта**

Показатель	Подтип инсульта		
	Атеротромботический инсульт	Кардиогенный эмболический инсульт	Лакунарный инсульт
ффВ, %	150 [120; 184]	141 [133; 150]	253 [146; 361]

Уровень антигена к фактору фон Виллебранда при различных подтипах инсульта (табл. 11) превышал значения этого показателя в контрольной группе. Уровень антигена к фактору фон Виллебранда при лакунарном инсульте (253% [146; 361] был достоверно выше его уровня при атеротромботическом (150% [120; 184],  $p=0,001$ ) и кардиогенном эмболическом инсульте (141% [133; 150],  $p=0,001$ ).

В динамике ишемического инсульта выявлены сходные по направленности показатели гемостаза, характеризующиеся стойким и продолжительным гиперкоагуляционным состоянием.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о значительно выраженной диссоциации между активацией гемостаза, снижением фибринолиза и нарушением функции эндотелия при всех подтипах инсульта.

## **ВЫВОДЫ**

1). Начало острого периода ишемического инсульта характеризуется повышением уровней факторов межклеточного взаимодействия в сыворотке крови. Снижение уровней молекул адгезии к 21 сут ишемического инсульта коррелирует с положительной динамикой неврологических нарушений. Высокие уровни молекул адгезии наблюдаются при тяжелом течении ишемического инсульта, в некоторых случаях, с летальным исходом.

2). При среднетяжелом течении ишемического инсульта, осложненном сахарным диабетом, обнаружена максимальная экспрессия молекул адгезии не только относительно контроля, но и по сравнению с их содержанием в группе больных с тяжелым течением инсульта.

3). Общая картина изменений иммунного статуса у больных в острейшем периоде ишемического инсульта (1-2 сут), представлена сочетанием признаков дисрегуляции и иммунодефицита клеточного и гуморального звеньев иммунитета, лейкоцитозом с лимфопенией. Картина изменений фенотипического состава лимфоцитов характеризуется дефицитом популяций

CD3+, CD4+ , CD8+ клеток. У 33% больных выявлено снижение содержания IgG, что можно расценивать как проявление иммунодефицитного состояния гуморального звена иммунитета.

4). В 7 и 21 сут ишемического инсульта отмечена положительная динамика с повышением содержания лимфоцитов крови и количества CD4+ клеток. У части больных это сопровождается повышением показателя регуляторного индекса, представляющего отношение процентного содержания субпопуляций фенотипов клеток CD4+/CD8+. Однако у 70% больных сохраняются признаки иммунодефицита в виде снижения числа CD8+ и показателя регуляторного индекса.

5). Уровень экспрессии активационных маркеров лимфоцитов (CD25+, CD95+, CD45RO+/RO, T-НК, HLA-DR +) в разные сроки острого периода ишемического инсульта является высоким. К 21 сут инсульта выявлено снижение содержания T-НК и CD95 + клеток.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.**

1. Оценка показателей клеточного и гуморального звена иммунитета в остром периоде инсульта позволяет прогнозировать осложнения, связанные, как с иммунной недостаточностью, так и аутоиммунными проявлениями и оптимизировать лечебные и профилактические мероприятия.

2. Выявление высоких уровней факторов межклеточного взаимодействия может быть дополнительным лабораторным критерием тяжелого течения инсульта.

3. Результаты работы могут быть использованы для разработки новых подходов к терапии острых НМК, в частности обоснованного применения методов иммунокоррекции.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.**

- 1) Максимова М.Ю., Домашенко М.А., Ионова В.Г., Сыскина Е.Н., Охтова Ф.Р. Изменение показателей гемостаза в острейшем периоде кардиоэмболического инсульта // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2011г. - №3. - с. 22-27
- 2) Максимова М.Ю., Комелькова Л.В., Охтова Ф.Р. Факторы межклеточного взаимодействия при ишемическом инсульте // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.** – 2014. - №2. – с. 15-19
- 3) Maximova M.Ju., Komelkova L.V., Okhtova F.R., Ionova V.G. Immunological change in acute ischemic stroke // *Allergy, astma, immunophysiology: from basic science to clinical application. Italy.* - 2012. – p. 207-210.
- 4) Maximova M.Ju., Komelkova L.V., Okhtova F.R., Zhirnova I.G. Adhesion molecules in acute ischemic stroke // *Allergy, astma, immunophysiology: from basic science to clinical application. Italy.*- 2013. – p. 125-127.
- 5) Maximova M.Ju., Komelkova L.V., Okhtova F.R., Ionova V.G. Changes of humoral immunity in acute ischemic stroke // *Allergy, astma, immunophysiology: from basic science to clinical application. - Italy.* - 2013. – p. 127-129.
- 6) Сергеев Д.В., Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Домашенко М.А., Сергеева А.Н., Охтова Ф.Р. новые возможности нейропротекции при ишемическом инсульте // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2011. - №4. – с. 56-63.
- 7) Комелькова И.Г., Максимова М.Ю., Ионова В.Г. Охтова Ф.Р. Иммунный статус у больных в остром периоде ишемического инсульта // *Аллергология и иммунология. Материалы XVII международного конгресса по реабилитации в медицине и иммунологии. Нью-Йорк, США.* – 2012 - №13. – Т.1. - с. 88-89.
- 8) Жирнова И.Г., Комелькова Л.В., Максимова М.Ю., Охтова Ф.Р. Динамика молекул адгезии у больных с ишемическим инсультом // *Материалы*

съезда X Всероссийский съезд неврологов с международным участием. - Нижний Новгород. 2012. – с. 10.

- 9) Максимова М.Ю., Сыскина Е.Н., Сенектутова О.А., Охтова Ф.Р. Биохимические маркеры состояния ткани мозга при кардиоэмболическом инсульте // Труды II Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». – Москва. – 2011.- с. 223
- 10) Maximova M.Ju., Komelkova L.V., Okhtova F.R. Ionova V.G. Role of adhesion moleculae in acute ischemic stroke // J. Allergology and Immunology. XVIII International Congress on Rehabilitation in Medicine and Immunorehabilitation. - London.- 2013. – №2. - V.14. – p. 136
- 11) Maximova M.Ju., Komelkova L.V., Okhtova F.R. Immunodeficit change in ischemic stroke // Allergology and Immunology. XX World Congress on immunopathology, respiratory allergy & Astma. New-York. - 2014.

### **Список сокращений**

АГ	артериальная гипертония
ВК	вязкость крови
ДС МАГ	дуплексное сканирование магистральных артерий головы
ИИ	ишемический инсульт
ИРИ	иммунный регуляторный индекс
МА	молекулы адгезии
МкАТ	моноклональные антитела
МРТ	магнитно-резонансная томография
ПЭГ	полиэтиленгликоль
СД	сахарный диабет
ФНО- $\alpha$	фактор некроза опухоли- $\alpha$
фФВ	фактор фон Виллебранда
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЭКГ	электрокардиография
Эхо - КГ	эхокардиография

HLA            молекулы главного комплекса гистосовместимости

Ht            гематокрит

ICAM (Intercellular Adhesion Molecule)    молекула межклеточной адгезии

IgG, IgA, IgM    иммуноглобулины класса G, A, M

NIHSS        National Institutes of Health Stroke Scale (Шкала инсульта  
Национального института здоровья)

NK клетки        натуральные или естественные киллеры

sE-selectin (CD62E)    растворимый E-селектин

sICAM-1 (CD54)        межклеточная эндотелиальная адгезивная молекула

sICAM-3 (CD50)        растворимая форма молекулы межклеточной адгезии

sPECAM-1 (CD31)        тромбоцитарно-эндотелиальная адгезивная молекула

sP-selectin (CD62P)    тромбоцитарный селектин

sVCAM-1 (CD106)    растворимая форма молекулы адгезии сосудистого  
эндотелия 1 типа