

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

На правах рукописи

ГАФАРОВА МАРИНА ЭДУАРДОВНА

ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ И ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ
ПРИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

кандидат медицинских наук,
Домашенко Максим Алексеевич

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

доктор биологических наук,
Соколова Ирина Анатольевна

Москва – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Цель исследования	5
Задачи исследования.....	5
Научная новизна.....	6
Практическая значимость.....	6
Основные положения, выносимые на защиту.....	8
ГЛАВА 1. Обзор литературы	9
1.1 Эпидемиология ишемического инсульта	9
1.2 Патогенетические подтипы ишемического инсульта	10
1.3 Универсальные механизмы патогенеза ишемического инсульта.....	12
1.4 Экспериментальные модели инсульта и их релевантность.....	16
1.5 Реперфузионная терапия ишемического инсульта.....	18
1.6 Микроциркуляторные нарушения при ишемическом инсульте и способы их оценки.....	21
1.7 Изменения показателей крови при ишемическом инсульте и способы их оценки.....	29
1.7.1. Гемостатические показатели.....	30
1.7.2. Гемореологические показатели	36
1.8 Заключение	39
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	40
2.1 Характеристика экспериментальной части работы.....	40
2.2. Характеристика клинической части работы	45
2.2.1 Методы исследования.....	47
2.2.1.1 Лабораторные методы обследования.....	48
2.2.1.2 Нейро- и ангиовизуализационные методы обследования	52
2.3 Статистическая обработка данных.....	57
ГЛАВА 3. Результаты экспериментального исследования	59
ГЛАВА 4. Результаты клинического исследования.....	65
4.1 Демографическая и клиническая характеристика пациентов	65

4.2 Демографическое и клиническое сопоставление пациентов.....	73
4.3. Клинические характеристики и данные нейровизуализации	89
4.4 Гемостатические и гемореологические показатели	106
4.5 Маркеры клинического исхода пациентов.....	122
ГЛАВА 5. Обсуждение полученных результатов.....	129
ВЫВОДЫ	143
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	145
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	146
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	147

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные заболевания представляют собой широкий спектр состояний, характеризующихся нарушением кровоснабжения ткани мозга и связанным с этим развитием разнообразной клинической симптоматики. Согласно официальным статистическим данным Министерства Здравоохранения Российской Федерации, в 2012 году заболеваемость цереброваскулярными заболеваниями составила 794,4 человек на 100 000 населения, а заболеваемость ишемическими нарушениями мозгового кровообращения – 207,3 человек на 100 000 населения [Александрова Г.А. и соавт., 2013]. Распространённость и социально-экономическая значимость острых нарушений мозгового кровообращения определяет огромный и неослабевающий интерес к данной проблеме [Суслина З.А., Пирадов М.А., 2008].

Ишемический инсульт составляет до 80% всех случаев острого нарушения мозгового кровообращения [Гусев Е.В. и соавт., 2007]. Единственным доказанным методом лечения ишемического инсульта (ИИ) на настоящий момент считается реперфузионная терапия, направленная на быстрое восстановление нарушенного кровотока. Наиболее часто применяемым методом достижения реперфузии является внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена в течение 4,5 часов от момента появления неврологической симптоматики [Jauch E.C. et al., 2013].

Одной из первоочередных задач помощи пациентам с инсультом в настоящее время считают поиск прогностических факторов, определяющих эффективность и безопасность реперфузионной терапии при ИИ. При любом подтипе ИИ отмечается нарушение процесса циркуляции крови по микрососудам [del Zoppo G.J., Mabuchi T., 2003]. Высказывается мнение, что эффект тромболитической терапии может определяться не только восстановлением просвета крупного окклюзированного сосуда, но и сопутствующим улучшением микроциркуляции [Ginsberg M.D., 2011], состояние которой во многом зависит от свойств крови [Pries A.R. et al., 1996]. Показатели гемостаза, параметры кинетики

агрегации и дезагрегации эритроцитов и их деформируемости связаны с кровотоком по микрососудам при разных патологических состояниях, в том числе, в условиях ишемии мозга. Кроме того, ухудшение реологических свойств крови и параметров гемостаза находится в определенной связи с клиническими особенностями: этапом, тяжестью и обширностью ишемического инсульта, а также прогнозом течения заболевания [Суслина З.А. и соавт., 2005, Dalkara T., Arsava E.M., 2012].

Тем не менее, на настоящий момент в литературе практически не представлены экспериментальные и клинические работы, посвященные комплексному анализу гемостатических и гемореологических факторов с оценкой их влияния на микроциркуляцию при тромболитической терапии ИИ, а также на функциональный исход заболевания. Таким образом, представляется актуальным исследование данных показателей крови в остром периоде ИИ, в том числе, на фоне проведения внутривенной тромболитической терапии.

В связи с этим была поставлена **цель исследования**: экспериментальными и клиническими методами изучить гемостатические и гемореологические факторы, оказывающие влияние на течение ишемического инсульта, в том числе, на фоне проведения внутривенной тромболитической терапии.

Задачи исследования

- 1) Экспериментально исследовать гемореологические параметры, а также характеристики очага ишемии на тромбоземболической модели ишемического инсульта.
- 2) Изучить клинические особенности течения и функциональный исход у пациентов с различными подтипами ишемического инсульта при проведении тромболитической терапии.
- 3) Изучить динамику гемостатических и гемореологических показателей у пациентов с острым ишемическим инсультом на фоне тромболитической терапии.

- 4) Изучить возможную связь гемостатических и гемореологических изменений с данными нейровизуализации и клиническим течением ишемического инсульта на фоне тромболитической терапии.
- 5) На основании полученных данных уточнить прогностическую значимость маркеров неблагоприятного исхода при ишемическом инсульте на фоне проведения тромболитической терапии.

Научная новизна

Впервые изучены гемореологические параметры на экспериментальной модели тромбоэмболического инсульта и их связь с показателями неврологического статуса и нейровизуализационными данными.

Впервые оценена клиническая и прогностическая значимость гемостатических и гемореологических нарушений у больных с острым ишемическим инсультом на фоне тромболитической терапии.

Впервые определена связь между гемостатическими и гемореологическими показателями и нейровизуализационными характеристиками у больных с острым ишемическим инсультом на фоне тромболитической терапии.

Впервые проведена комплексная оценка течения ишемического инсульта на фоне тромболитической терапии на основании динамического изучения гемостатических и гемореологических показателей, а также клинических и нейровизуализационных показателей.

Практическая значимость

Полученные данные позволяют уточнить прогностическую значимость изменения гемостатических и гемореологических показателей, а также таких феноменов, как реперфузия и реканализация, в качестве предикторов наступления

благоприятного исхода у пациентов с острым ишемическим инсультом, в том числе, на фоне проведения тромболитической терапии.

Полученные данные могут быть использованы для расширения представлений о механизмах улучшения микроциркуляции при тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом, а также о клинической значимости этого эффекта.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Тромбоэмболическая модель инсульта у крыс позволяет воспроизвести характерную для ишемического инсульта неврологическую симптоматику и сопровождается определенными гемореологическими изменениями.
2. Системная тромболитическая терапия сопряжена с более высокими темпами восстановления неврологических функций у пациентов с ишемическим инсультом вне зависимости от его патогенетического подтипа.
3. Выраженность неврологической симптоматики у пациентов с ишемическим инсультом коррелирует с размерами области необратимых ишемических изменений при диффузионно-взвешенной МРТ и гипоперфузии по КТ-перфузии. Реканализация и реперфузия сопряжены с благоприятным исходом у пациентов, получивших тромболитическую терапию, в отличие от пациентов, получивших базисную терапию, у которых спонтанная реканализация и реперфузия, наступающие в более поздние сроки (более 48 часов), не влияют на функциональный исход.
4. Совокупность гемостатических и гемореологических изменений может оказать влияние на эффективность системной тромболитической терапии.
5. Клинические, нейровизуализационные и лабораторные маркеры дают возможность прогнозировать благоприятный исход у пациентов с ишемическим инсультом как на фоне тромболитической терапии, так и без нее.

1. ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1 Эпидемиология ишемического инсульта

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) в современном мире являются одной из наиболее важных социально-медицинских проблем [Суслина З.А., Пирадов М.А., 2008]. Актуальность этой проблемы определяется как распространенностью ЦВЗ, так и сопровождающим их высоким уровнем смертности и тяжелой инвалидизации. По данным Министерства Здравоохранения Российской Федерации, в 2012 году в России ЦВЗ были диагностированы у 925 808 человек, из них примерно у четверти (241 584 человек) – ишемический инсульт [Александрова Г.А. и соавт., 2013].

В последние годы в России отмечается определенное снижение смертности от ЦВЗ – так, с 2000 по 2012 годы этот показатель уменьшился с 318,6 до 225,6 случаев на 100 тыс. населения [Дианов М.А. и соавт., 2013]. Однако в структуре всех причин смертности доля ЦВЗ остается высокой (она составляла около 17% как в 2011, так и в 2012 годах) [Дианов М.А. и соавт., 2013, Федеральная служба государственной статистики, 2012]. Высока доля смертности от ЦВЗ среди лиц трудоспособного возраста – она составила около 6% в 2011 году [Федеральная служба государственной статистики, 2012]. По данным эпидемиологических исследований, показатель смертности при инсульте в России может оцениваться в 100 человек на 100 тыс. населения, то есть около трети пациентов умирают в остром периоде заболевания [Суслина З.А., Варакин Ю.Я., 2007].

Во всем мире инсульт является лидирующей причиной стойкой инвалидизации и длительных сроков госпитализации пациентов, что наносит несомненный экономический и социальный ущерб [Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я., 2001; Johnston S.C. et al., 2009; Kim A.S., Johnston S.C., 2013]. Только 23% пациентов, перенесших инсульт в трудоспособном возрасте, могут вернуться к своей работе, и каждый десятый пациент остается навсегда полностью зависимым от помощи окружающих [Суслина З.А., Варакин Ю.Я., 2007].

С учетом неутешительных данных статистики весьма важным представляется изучение различных аспектов проблемы инсульта, маркеров исхода заболевания, разработка мероприятий по первичной и вторичной профилактике, лечения и последующей реабилитации. Чрезвычайно актуальной признается разработка точных диагностических и прогностических критериев, которые помогут проводить лечение пациентов на индивидуализированной основе [Гусев Е.И. и соавт., 2007]. Продолжаются масштабные исследования по созданию новых лекарственных препаратов и схем лечения инсульта, в том числе, с использованием экспериментальных моделей, однако их эффективность в клинических исследованиях остается сравнительно невысокой, по-видимому, в связи с недостаточно глубоким пониманием патофизиологических процессов, сопровождающих это заболевание. Таким образом, изучение патогенеза инсульта, поиск новых подходов к лечению и прогнозированию течения инсульта, в том числе, с применением релевантных экспериментальных моделей, остаются в центре внимания научного и медицинского сообщества [Kaur N. et al., 2013].

1.2 Патогенетические подтипы ишемического инсульта

Ключевым звеном патогенеза любого ишемического инсульта (ИИ) является нарушение кровоснабжения головного мозга. Общеизвестно, что процесс развития ишемического повреждения мозга является гетерогенным, динамическим и протекает с вовлечением множества типов клеток и каскадов молекулярных реакций [Barber P.A., 2013].

Причинами нарушения мозгового кровообращения (НМК) являются различные, прежде всего, сердечно-сосудистые заболевания, выявление которых во многом определяет прогноз, клиническую картину, течение заболевания, а также влияет на выбор методов вторичной профилактики [Шмидт Е.В. и соавт., 1976; Adams H. P. Jr. et al., 1993]. Накопление теоретической и практической базы в этой сфере позволило создать такое научное направление, как ангионеврология. В его рамках была разработана концепция гетерогенности ИИ, которая подразумевает многообразие причин и механизмов его развития [Adams H. P. Jr.

et al., 1993; Верещагин Н.В., 1990, 2004; Верещагин Н.В. и соавт., 1997; Суслина З.А. и соавт., 2005, 2008].

Согласно классификации патогенетических подтипов ИИ, разработанной в НИИ Неврологии РАМН (в настоящее время – ФГБНУ «Научный центр неврологии»), выделяют атеротромботические (примерно в трети случаев – по механизму артерио-артериальной эмболии), кардиоэмболические, лакунарные, гемодинамические ИИ, а также ИИ по типу гемореологической микроокклюзии [Верещагин Н.В., 2004; Суслина З.А. и соавт., 2008]. Выделение двух последних подтипов позволило патогенетически обосновать диагноз у 20-25% пациентов, ранее относимых к группе «неопределенной причины» ИИ [Верещагин Н.В., 2004]. Не отрицается и возможность существования двух и более этиологических факторов в качестве причины ИИ. Так, дизрегуляция гемостаза и ухудшение реологических свойств крови, обуславливая нарушение движения крови по микрососудам, являются универсальными звеньями патогенеза любого ИИ. В то же время, при инсульте по типу гемореологической микроокклюзии эти изменения приобретают самостоятельное значение [Домашенко М.А. и соавт., 2005; Суслина и соавт., 2005; Танащян М.М., 2007].

Наиболее часто используемой в мире является этиологическая классификация TOAST (по результатам работы Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, представленной Adams H. P. Jr. et al., 1993), в рамках которой выделяли инсульт вследствие атеросклеротического поражения крупных сосудов, кардиоэмболии, поражения мелких сосудов, другой определенной причины, а также неопределенной причины. Следование этой классификации в клинической практике предполагает использование спектра лабораторно-инструментальных методов и способствует улучшению оказания медицинской помощи пациентам с инсультом, однако многие исследователи отмечают определенные недостатки в такой схеме определения подтипа инсульта. Так, согласно классификации TOAST, все инсульты, причиной которых могли служить не одно, а два определенных состояния, инсульты у недообследованных пациентов, инсульты у

пациентов без явных отклонений при проведении стандартного обследования, относятся к подтипу инсульта вследствие неопределенной причины. Если подходить к классификации инсульта в точном соответствии с данными критериями, то в группу инсульта вследствие неопределенной причины может быть отнесено до 40% пациентов [Ay H. et al., 2005]. Это, в свою очередь, затруднит подбор адекватной терапии и мер вторичной профилактики.

С учетом данных обстоятельств и ввиду дальнейшего развития представлений о различных механизмах нарушения мозгового кровообращения, а также методов диагностики, в том числе, нейровизуализации, методов оценки состояния кровеносной системы, позднее были разработаны новые классификации: например, SSS-TOAST (Stop Stroke Study–TOAST) в 2005 году [Ay H. et al., 2005], фенотипическая классификация ASCO (Atherosclerosis, Small vessel disease, Cardiac pathology, Other cause) в 2009 году [Amarencо P. et al., 2009] и ее расширенная версия ASCOD (+ Dissection) в 2013 году [Amarencо P. et al., 2013], а также SPARKLE (Subtypes of Ischaemic Stroke Classification System) в 2014 году [Bogiatzi C. et al., 2014]. Каждая из новых классификаций позволяет более точно оценить степень выраженности сопутствующих состояний, таким образом, меньше пациентов попадают в подгруппу инсульта вследствие неуточненного инсульта [Ay H. et al., 2005]. Хотя эти классификации позволяют уточнить этиологию инсульта, но остается серьезный пробел в отношении механизмов его развития, которые при одной и той же патологии, например, при атеросклеротическом поражении, могут значительно различаться.

1.3 Универсальные механизмы патогенеза ишемического инсульта

Пусковым механизмом развития ИИ является нарушение кровоснабжения головного мозга. Дальнейший ход заболевания определяется широким спектром патофизиологических механизмов, которые тесно связаны между собой. На первом этапе снижения мозгового перфузионного давления (МПД) в результате прекращения кровотока в артериях мозга наблюдается расширение этих артерий и увеличение мозгового кровотока, что является проявлением процесса

ауторегуляции, направленного на поддержание кровотока в норме. Это приводит к увеличению регионального кровенаполнения. При дальнейшем снижении МПД происходит срыв ауторегуляции, и мозговой кровоток снижается. В такой ситуации компенсаторно повышается доля кислорода, извлекаемого из артериальной крови. Если снижение МПД продолжается, то, после достижения максимума возможной доли кислорода, извлекаемого из артериальной крови, снижается и потребление кислорода тканью мозга (Barber P.A., 2013).

Таким образом, при снижении уровня кровотока ниже некоторого критического порога возникает недостаток глюкозы и кислорода, которые необходимы для нормальной работы нейронов, что приводит к прекращению функционирования клеток. Это состояние является обратимым при своевременном восстановлении кровотока. При прогрессировании снижения кровотока или длительном пребывании в состоянии ишемии достигается следующий порог, при котором нарушается целостность оболочек клеток, их структура [Суслина З.А., 2004].

Участок мозга, кровоснабжаемый в пределах этих двух порогов – верхнего порога нарушения электрической активности («функционального порога») и нижнего порога нарушения функции ионных насосов мембраны, энергетической гибели («порога инфаркта») – назвали ишемической полутенью, или пенумброй [Astrup J. et al., 1981]. Его можно зарегистрировать по «электрическому молчанию» и нормальной или незначительно повышенной внеклеточной концентрации ионов K^+ . Таким образом, пенумбра – это область, в которой остаточная перфузия доставляет количество кислорода, необходимое и достаточное для поддержания близкой к нормальной концентрации АТФ. Такую область выявляли в экспериментальных работах по моделированию эпилептической активности (где она была весьма вариабельна [Astrup J. et al., 1979]), а также на моделях фокальной ишемии [Branston N.M. et al., 1977].

Большинство экспериментальных и клинических исследований характеристик нарушения перфузии были проведены в отношении окклюзии

проксимального отдела средней мозговой артерии, так как возникающее при этом поражение относительно типично и воспроизводимо, а также часто сопровождается схожей неврологической картиной. Возникающее при этом нарушение кровоснабжения характеризуется градиентом гипоперфузии с ее наибольшей выраженностью в «ядре ишемии», где быстро развивается необратимое поражение (рис. 1.1) [Moustafa R.R., Baron J.-C., 2008].

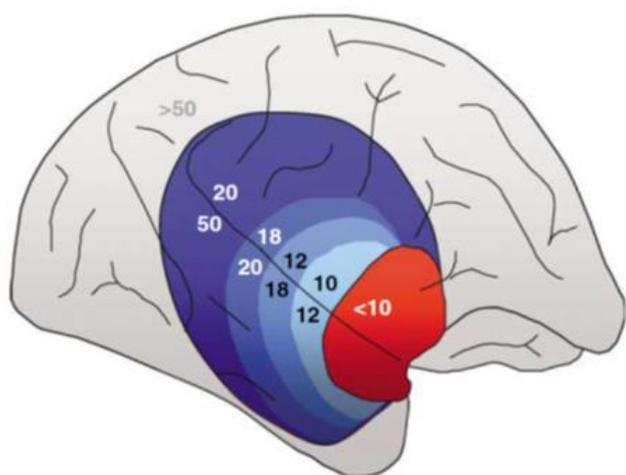


Рисунок 1.1. Пространственный паттерн уменьшения мозгового кровотока в результате окклюзии средней мозговой артерии в мозге бабуина. Продемонстрирован градиент мозгового кровотока на протяжении от ишемического ядра (красный цвет), пенумбры, олигемии (голубой и синий цвета) до коры с нормальной перфузией (серый цвет). Численные значения приведены в мл/100 г*мин. [Moustafa R.R., Baron J.-C., 2008].

В «ядре ишемии» отмечаются очень низкие показатели мозгового кровотока, регионального кровенаполнения, равно как и низкие уровни потребления кислорода и глюкозы тканью мозга [Marchal G. et al., 1999]. Кроме того, в этой области регистрируют «электрическое молчание», что на клеточном уровне соответствует необратимому повреждению в результате критического недостатка энергетических ресурсов, неспособности мембраны поддерживать физиологические градиенты ионов. С этим связано резкое нарушение ионного гомеостаза, в том числе, обширный выход ионов K^+ в межклеточное пространство [Moustafa R.R., Baron J.-C., 2008], нерегулируемое повышение внутриклеточной

концентрации ионов Ca^{2+} , ацидоз тканей, оксидативный стресс, образование свободных радикалов [Barber P.A., 2013], а также ряд других патофизиологических процессов (эксайтотоксичность, активация воспалительных реакций и так далее). Итогом сложного каскада, запускаемого в «ядре ишемии», является апоптоз и некроз клеток нервной ткани [Kaur H. et al., 2013].

Остальная ткань мозга, пребывающая в состоянии гипоперфузии и нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока, может быть условно разделена на две области – пенумбры и олигемии (недостаточного кровоснабжения) (рис. 1.1). Эти области характеризуются тем, что их нервные клетки еще не погибли и являются потенциально жизнеспособными, а также тем, что перфузия в них достигает своего «функционального порога». Порог, при котором гипоперфузия приводит к развитию инфаркта (то есть, область пенумбры трансформируется в область ядра ишемии) не является постоянным, но изменяется в зависимости от времени от начала развития состояния. В течение первых нескольких часов этот порог определяется на уровне около 5-8 мл/100 г*мин, будучи несколько выше для серого вещества (около 20 мл/100 г*мин) и несколько ниже (около 2,3 мл/100 г*мин) для белого вещества [Kumar G. et al., 2010]. Однако далее он возрастает и приближается к порогу перфузии для пенумбры (около 22 мл/100 г*мин) [Baron J-C., 1999]. То есть с течением времени при отсутствии восстановления кровотока протяженность пенумбры изменяется – все большая ее часть переходит в область ядра ишемии, начиная с участков с наиболее низкой перфузией [Baron J-C. et al., 1995]. Если кровоток и перфузия в области пенумбры не восстанавливаются, то постепенно эта область полностью трансформируется в инфаркт. В то же время, в соответствии с определением понятия «пенумбра», эта область может полностью восстановиться в функциональном плане при восстановлении кровотока в ней в пределах определенного времени [del Zoppo G. et al, 2012]. Поэтому выявление наличия и протяженности области пенумбры чрезвычайно важно при определении показаний к экстренной реперфузионной терапии.

1.4 Экспериментальные модели инсульта и их релевантность.

Принимая во внимание сложность патогенеза ИИ, становится понятно, почему большинство попыток найти метод лечения этого заболевания не приводят к безоговорочному успеху. На настоящий момент наиболее убедительна доказательная база реперфузионной терапии, то есть лечения, направленного на раннее восстановление кровотока в пораженной области, с использованием рекомбинантного активатора тканевого плазминогена. В последние годы были выполнены многочисленные экспериментальные исследования, целью которых являлась разработка новых терапевтических подходов к лечению инсульта, однако, несмотря на подчас ошеломляющий успех экспериментальных исследований, для большинства препаратов эти результаты не подтверждались в клинических исследованиях [Mehra M. et al., 2012; Mergenthaler P., Meisel A., 2012].

В качестве причин расхождения между экспериментальными и клиническими данными предполагается недостаточность знаний о патогенезе заболевания, неверная интерпретация значения отдельных звеньев патофизиологического каскада. Не исключено, что те звенья патогенеза, на которые пытаются воздействовать, не являются ключевыми, либо патогенез настолько сложен и многогранен, что прерывание одной из цепей не дает клинически значимого эффекта [Mergenthaler P., Meisel A., 2012].

Все созданные на настоящий момент экспериментальные модели инсульта обладают теми или иными недостатками. Среди наиболее частых недостатков моделей инсульта отмечают то, что они не отражают гетерогенный характер заболевания, им не сопутствуют типичные для человека патологические процессы (артериальная гипертония, атеросклероз, сахарный диабет и прочие), а также не применяется весь спектр мер, которые имеют место в клинической практике. Существуют сложности и при обработке результатов, и в объединении результатов разных исследований, так как они являются достаточно разнородными [Wang-Fisher Y., 2009; Mergenthaler P., Meisel A., 2012].

Одной из наиболее релевантных считают тромбоэмболическую модель окклюзии средней мозговой артерии, которая была разработана Zhang Z. et al. (1997) и затем претерпевала несколько модификаций, отраженных в работе Wang-Fischer Y. (2009). В данной модели у экспериментального животного (обычно крысы или мыши) забирают небольшое количество крови из хвостовой вены, в течение суток готовят аутологичный тромб и, с помощью катетера, введенного через наружную сонную артерию, доставляют его во внутреннюю сонную артерию, дистальнее места ответвления крылонебной артерии. Тромб достигает места отхождения средней мозговой артерии и закупоривает ее устье. В результате аутологичный тромб вызывает развитие инфаркта в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии. Преимуществом данной модели считают наиболее точное ее соответствие патогенетическим изменениями, происходящим при реальном инсульте. Она была специально разработана для создания фокальной ишемии мозга, при которой возможно изучение патофизиологических механизмов инсульта, биохимических изменений в процессе ишемии и реперфузии, изучение фармакологических подходов к лечению, в том числе, при проведении тромболитической терапии (ТЛТ) [Paradopoulos S.M. et al, 1987]. К недостаткам модели относят высокую трудоемкость, летальность до 50% экспериментальных животных, вариабельность локализации и размеров очага и необходимость проведения оперативного вмешательства и анестезии [Wang-Fischer Y., 2009; Mergenthaler P., Meisel A., 2012].

Несмотря на все перечисленные трудности, в ближайшее время не представляется возможным избежать экспериментального этапа исследований в процессе поиска новых методов лечения ишемического инсульта [Zhang L. et al., 2015]. Поэтому остается актуальным изучение патогенетических процессов, которые не только наличествуют при ишемическом инсульте и влияют на его течение, но и имеют определенное значение при его моделировании.

1.5 Реперфузионная терапия ишемического инсульта

Наиболее эффективным методом лечения ишемического инсульта на настоящий момент считают реперфузионную терапию, направленную на быстрое восстановление нарушенного кровотока. Самым распространенным методом реперфузии является внутривенное введение тромболитического агента в сроки, не превышающие 4,5 часов от момента появления неврологической симптоматики [Mazighi M. et al., 2012].

Единственный одобренный в настоящее время препарат для тромболитической терапии (ТЛТ) представляет собой альтеплазу, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (рТАП). Механизм его действия заключается в связывании этого вещества с плазминогеном с и превращение последнего в плазмин, причем аффинность к плазминогену у рТАП повышается в несколько раз в случае связывания плазминогена с фибрином. Таким образом, рТАП представляет собой фибринспецифичную сериновую протеазу – фибринолиз происходит преимущественно в области формирования фибрина, то есть, на поверхности тромба [Overgaard K., 1994]. За счет такого действия этот препарат гораздо менее, чем другие фибринолитики, опасен в отношении развития системного фибринолиза и внутримозговых кровоизлияний [Phillips D.A. et al, 1988].

Первые экспериментальные работы по применению препарата начали проводить с середины 1980-х годов на тромбоэмболической модели ишемического инсульта, используя лабораторных крыс и кроликов [Paradopoulos S.M. et al, 1987; Phillips D.A. et al, 1988; Overgaard K, 1994]. Достигнутые успехи позволили начать клинические испытания рТАП, первые из которых прошли в начале 1990-х годов и были как открытыми [Haley E.C.Jr. et al, 1992], так и рандомизированными [Haley E.C.Jr. et al, 1993]. В 1995 году были опубликованы результаты крупного рандомизированного двойного слепого исследования NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke), в которое включали

пациентов, поступавших в больницу в первые 3 часа от момента развития инсульта, с отсутствием признаков кровоизлияния при нейровизуализации, а также с отсутствием других противопоказаний. Пациентам внутривенно вводили рТАП в дозе 0,9 мг/кг массы тела, 10% - болюсно и 90% – капельно в течение 60 минут. Согласно результатам исследования, и группа «альтеплазы», и группа «плацебо» не различались по количеству пациентов с улучшением (более 4 баллов по NIHSS) за первые 24 часов после лечения, однако, при сравнении исходов по истечению 3 месяцев от начала заболевания, явное преимущество оказалось на стороне ТЛТ – отношение шансов благоприятного исхода при наличии и в отсутствие ТЛТ составило 1,7 (95% доверительный интервал (ДИ) = 1,2-2,6) [NINDS, 1995]. Кроме того, несмотря на более высокую частоту симптомных кровоизлияний, в группе пациентов, леченных рТАП, не увеличивалось количество летальных исходов [NINDS, 1995]. В 1996 году Агентство США по контролю за продовольствием и лекарствами (FDA, Food and Drug Administration) одобрило применение рТАП для лечения пациентов с ишемическим инсультом.

В том же 1995 году были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ECASS (the European Cooperative Acute Stroke Study), в которое включали пациентов, поступивших в клинику в течение 6 часов от момента развития инсульта, и применяли рТАП в дозе 1,1 мг/кг массы тела. В этом исследовании также отмечалась эффективность ТЛТ в отношении функционального исхода у определенной подгруппы пациентов (без признаков большого ишемического поражения при компьютерной томографии головного мозга при поступлении пациента), однако частота внутримозговых кровоизлияний и смертность в первые 3 месяца после инсульта была выше у пациентов, получавших рТАП, чем в его отсутствие [Hacke W. et al., 1995]. В 1998 году были представлены результаты исследования ECASS II (Second European-Australasian Acute Stroke Study), в котором рТАП применяли в дозе 0,9 мг/кг в первые 6 часов от начала заболевания [Hacke W. et al., 1998].

Авторы не получили однозначных доказательств эффективности препарата в обозначенном терапевтическом окне, однако анализ всех полученных данных позволил им говорить о положительном влиянии введения рТАП. В итоге, в рекомендациях Американской ассоциации кардиологов и Американской ассоциации по борьбе с инсультом (American Heart Association/American Stroke Association) от 2007 года было указано терапевтическое окно для проведения внутривенной ТЛТ, не превышающее 3 часов от момента развития неврологической симптоматики [Adams H.P.Jr. et al, 2007].

В 2008 году стали известны результаты исследования ECASS-3, терапевтическое окно в котором составило 3-4,5 часа от начала инсульта. В нем была продемонстрирована эффективность рТАП по сравнению с плацебо – отношение шансов на достижение благоприятного исхода через 3 месяца при применении препарата и без него составило 1,34 (95%ДИ = 1,02-1,76). Кроме того, несмотря на большую частоту симптомных кровоизлияний при применении рТАП, чем в его отсутствие (2,4% и 0,2%, соответственно), смертность в этих группах не различалась (7,7% и 8,4% соответственно) [Hacke W. et al., 2008]. Однако расширение терапевтического окна потребовало дополнительных критериев исключения пациентов, в число которых вошли возраст более 80 лет, выраженность неврологической симптоматики по NIHSS более 25 баллов, наличие сахарного диабета в сочетании с перенесенным инсультом в анамнезе, применение любых пероральных антикоагулянтов. Таким образом, в настоящее время в европейских рекомендациях время применения системного тромболитика расширено до 4,5 часов от момента начала заболевания.

Эффективность других фибринолитических агентов не была доказана [European Stroke Organisation, 2008; Jauch E.C. et al, 2013]. Продолжается обсуждение возможности и наилучших условий применения рТАП у пациентов с малой выраженностью неврологической симптоматики, на фоне приема антикоагулянтов, а также в сочетании с нейропротективными агентами [Jauch E.C. et al, 2013]. Широко изучаются также методики применения

эндоваскулярного лечения – внутриартериального тромболиза и механической эмболэкстракции. В 2015 году завершились несколько исследований, в которых оценивали эффективность внутриартериальных методов реперфузии в сравнении с системной тромболитической терапией. Так, в исследовании MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands, многоцентровое рандомизированное клиническое исследование внутрисосудистого лечения острого ишемического инсульта в Нидерландах), проведенном Berkhemer O.A. et al. (2015), у пациентов с ишемическим инсультом при наличии окклюзии проксимальной части интракраниальной артерии применяли внутриартериальных методов лечения в пределах 6 часов от начала заболевания, и это позволило улучшить функциональный исход в сроки 3 месяца и было безопасным в сравнении со стандартными методами лечения (наличием или отсутствием системной ТЛТ). В другом исследовании, EXTEND-IA (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits — Intra-Arterial trial, Расширение временного окна для тромболитической терапии при остро возникшем неврологическом дефиците – исследование внутриартериальных методов лечения) использовали стент-ретривер Solitaire FR (Flow Restoration) у пациентов с окклюзией внутренней сонной артерии или средней мозговой артерии и признаками жизнеспособности ткани мозга или небольшого ядра инфаркта при КТ-перфузии, которые получили системную тромболитическую терапию [Campbell B.C. et al., 2015]. Применяемая техника позволила увеличить долю ишемизированной территории, в которой произошла реперфузия (в среднем, 100% в группе стента-ретривера в сравнении с 37% в группе только ТЛТ, $p < 0,001$), а также и улучшить функциональный исход в сроки 3 месяца от начала заболевания. Схожие результаты были доложены группой Saver J.L. et al. (2015) в исследовании SWIFT PRIME (Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment, Применение Solitaire для тромбэктомии как первичное внутрисосудистое лечение) – использование стент-ретривера у пациентов с подтвержденной окклюзией

проксимального отдела интракраниальной артерии и без крупного ядра инфаркта позволило увеличить частоту благоприятного исхода (оценка по модифицированной шкале Рэнкин не более 2 баллов) до 60% в сравнении с 35% в группе контроля, в которой применяли только ТЛТ ($p < 0,001$). Также были доложены результаты работы ESCAPE (Endovascular treatment for Small Core and Anterior circulation Proximal occlusion with Emphasis on minimizing CT to recanalization times, Эндоваскулярное лечение при малом ядре и окклюзии проксимального отдела артерии каротидного бассейна с уменьшением времени между проведением КТ и реканализацией), в которой сравнивали стандартную терапию и эндоваскулярные методы лечения у пациентов с проксимальной окклюзией интракраниальной части артерии каротидного бассейна, небольшим ядром инфаркта, умеренной или развитой сетью коллатералей в сроки 12 часов от начала заболевания. Было показано, что у таких пациентов эндоваскулярное лечение не только увеличивает частоту благоприятного функционального исхода, но и уменьшает частоту летального исхода [Goyal M. et al, 2015].

Существует немало ограничений к широкому применению рТАП, которые обусловлены возрастанием риска геморрагических осложнений. Как полагают, это связано с нейротоксическим действием препарата, которое в определенных условиях может перечеркивать его положительное влияние [Harston G.W. et al., 2010]. В итоге, даже в развитых странах только около 4-7% пациентов, поступающих в клиники в остром периоде ишемического инсульта, могут получить этот эффективный метод лечения [Kitzrow M. et al, 2013].

Таким образом, системный тромболизис с помощью рТАП остается приоритетным методом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте. Превалирует точка зрения о том, что это связано с влиянием препарата не только непосредственно в области окклюзии крупного сосуда, но и с более широким влиянием на микроциркуляторное русло. Адекватную оценку действия препарата затрудняет то, что в настоящее время не существует инструментальных методов,

позволяющих достоверно оценить степень микроциркуляторных нарушений при ишемическом инсульте [Dalkara T., Arsava E.M., 2012; Zirak P. et al., 2014].

1.6 Микроциркуляторные нарушения при ишемическом инсульте и способы их оценки

Современные концепции развития ишемического повреждения головного мозга позволяют сформулировать такое понятие, как нейроваскулярная единица – структурно и функционально взаимозависимый комплекс, состоящий из микроциркуляторного звена (эндотелиальных клеток, базальной мембраны эндотелия, перицитов), а также нервной ткани (астроцитов и нейронов) [del Zoppo G.J., 2010]. Этот комплекс страдает при всех патогенетических подтипах инсульта, что связано с изменением свертывающего и фибринолитического потенциалов крови, изменением реологических свойств крови и другими факторами. При этом нейроваскулярная единица может сама оказывать воздействие на кровоток, локально модулируя его свойства [Nieswandt V. et al., 2011]. Такие патологические состояния нейроваскулярной единицы, как дисфункция эндотелия, разрушение гематоэнцефалического барьера, воспалительные изменения, сокращение перицитов микрососудов считаются ключевыми событиями в развитии ишемического инсульта. Эти изменения могут значительно модулировать процессы микроциркуляции в головном мозге [del Zoppo G.J., 2010].

Так как эффективность распределения кислорода и питательных веществ определяется состоянием микрососудистого звена системы кровообращения, то в патогенезе ишемии головного мозга, в том числе, в формировании ядра ишемии и ишемической полутени, особую значимость приобретают микроциркуляторные нарушения [del Zoppo G.J., Mabuchi T., 2003]. В экспериментальных исследованиях было показано, что при ишемическом поражении головного мозга можно визуально наблюдать замедление и ухудшение кровотока в микрососудах ткани мозга [Ginsberg M.D., 2011]. У человека в микрососудах коры головного мозга также наблюдается прерывистый кровоток или его полное отсутствие, что

отмечали Barcena J.P. et al (2010), применяя микроскопию в темном поле (side stream dark-field imaging) во время гемикраниэктомии у пациентов с обширным ишемическим инсультом.

Микрососудистое русло очень быстро реагирует на изменение мозгового кровотока, и при его критическом снижении как в зоне инфаркта, так и в зоне пенумбры эндотелиальные клетки быстро переходят в провоспалительное и протромботическое состояние. При этом активируется рецептор, активируемый прокиназой 1 (PAR 1), и стимулируется выработка различных гуморальных медиаторов, таких как эндотелиальный тканевой фактор и матриксные металлопротеиназы [Tagaya M. et al., 2001; Rosenberg G., 2002]. Это приводит к запуску воспалительных процессов, нарушению целостности гематоэнцефалического барьера [Rosell A. et al., 2008], что, в свою очередь, облегчает аккумуляцию фибрина, тромбоцитов и нейтрофилов и обуславливает закупорку мельчайших сосудов.

Среди причин обструкции микрососудов при ишемическом поражении головного мозга выделяют такие, как наличие в микрососудах мелких тромбов, агрегатов клеток крови, активация процессов коагуляции, изменение лейкоцитарно-тромбоцитарных взаимодействий, воспалительные и иммунные реакции [Dalkara T., Arsava E.M., 2012]. Полагают, что важную роль играет также сдавление капилляров вследствие отека эндотелиальных клеток и сдавление извне отечными участками страдающих от ишемии нейронов [García J.H. et al., 1994, del Zorro G.J., Mabuchi T., 2003]. Недавние экспериментальные исследования показали, что нарушение продвижения эритроцитов по микрососудам может быть связано и с сокращением перицитов на определенных участках капилляров, причем данное состояние сохраняется после успешного восстановления кровотока в питающей артерии [Yemisci M. et al., 2009]. Кроме того, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера при ишемии мозга усиливает отложение фибрина в микрососудах [Okada Y. et al., 1994], что также

отрицательным образом сказывается на микроциркуляции [Lominadze D. et al., 2010].

Нарушение микроциркуляции лежат в основе феномена «no-reflow», который определяют как отсутствие восстановления перфузии ткани после возобновления кровотока по крупной, питающей артерии [Ames A. et al., 1968; del Zorro G.J., Mabuchi T., 2003]. По мнению ряда авторов, это состояние может быть обратимо при применении реперфузионной терапии. Во время динамического развития ишемического поражения формируется гетерогенность как пенумбры, так и нарушения движения крови по микрососудам – тромбообразованию в мелких сосудах соответствуют мелкие очаги инфарктов, которые, перемежаясь с мелкими очагами потенциально жизнеспособной ткани, по сути, составляют всю область пенумбры, ту, которую назвали также «зоной риска» (tissue-at-risk) [Dalkara T., Arsava E.M., 2012].

Одной из первоочередных задач в настоящее время считают поиск прогностических факторов, определяющих успех реперфузионной терапии при ишемическом инсульте. Среди таких факторов основное значение придают показателям реканализации окклюзированной артерии (то есть, восстановлению ее просвета) и реперфузии ткани мозга (восстановлению мозгового кровотока, преимущественно, в микрососудах) [Baird A. E. et al., 1994]. В большинстве проведенных в последние три десятилетия исследований в качестве параметров оценки эффективности ТЛТ избиралась именно частота реканализации, а не степень достигнутой реперфузии, что было связано с методологическими трудностями оценки реперфузии. Эти два события могут сопутствовать друг другу, однако, примерно у четверти пациентов с достигнутой реканализацией отмечается неполная реперфузия. Недостаточное восстановление микроциркуляции как основа феномена «no-reflow», то есть, неполная реперфузия была отмечена в экспериментальных исследованиях на животных, в том числе и при достижении полной реканализации [Dalkara T., Arsava E.M., 2012]. Не исключено, что реперфузия – более значимый показатель эффективности ТЛТ,

нежели реканализация. Так, в ряде клинических исследований показано, что именно по показателям реперфузии с большей точностью, чем по показателям реканализации, можно судить как о вероятности увеличения размера ишемического очага [Soares V.P. et al., 2010], так и о клиническом исходе [Khatri P. et al., 2005].

Высказывается мнение, что сам эффект ТЛТ может определяться не столько восстановлением просвета крупного окклюзированного сосуда, сколько сопутствующим улучшением микрососудистой гемодинамики [Ginsberg M.D., 2011]. Однако при длительно существующей фокальной ишемии неполная реперфузия может быть не причиной, но следствием уже развившегося повреждения тканей – то есть, может не играть роли в плане восстановления функции, не быть клинически значимой. Тем не менее, при наличии пенумбры, потенциально жизнеспособной ткани, отсутствие реперфузии микрососудов после возобновления кровотока по крупной артерии, вероятнее всего, оказывает негативное влияние на исход заболевания [Dalkara T., Arsava E.M., 2012].

В случае практически полного восстановления перфузии, сопровождающегося, тем не менее, ростом объема ишемического повреждения, говорят о развитии ишемического и реперфузионного повреждения ткани мозга. Его связывают преимущественно с уже сформировавшимся необратимым нарушением целостности гематоэнцефалического барьера и воспалительными изменениями [Nieswandt B. et al., 2011].

Таким образом, важной задачей экспериментальной и клинической неврологии становится определение механизмов восстановления кровотока по микрососудам после ишемического инсульта и вероятности этого события. Подходы к решению данной задачи весьма многогранны.

К настоящему времени существует весьма ограниченное количество стандартизованных методов прижизненной оценки степени нарушения микроциркуляции в головном мозге. Кроме прижизненной микроскопии, которую применяли в ряде экспериментальных работ, к ним относят некоторые

инструментальные методы исследования, позволяющие оценить перфузионные характеристики *in vivo* – транскраниальную доплерографию, КТ-перфузионное или МР-перфузионное исследование головного мозга, а также ASL-MPT (arterial spin labeling), МР-метод спиновой маркировки артериальной крови [Hartkamp N.S. et al., 2013; Dalkara T., Arsava E.M., 2012]. Перспективной неинвазивной методикой мониторинга мозгового кровотока считают NIRS (near-infrared spectroscopy, спектроскопия в ближней инфракрасной области), которая основана на измерении вариаций концентрации оксигемоглобина и дезоксигемоглобина. Эти показатели, как полагают, отражают уровень метаболических процессов на микроциркуляторном уровне, то есть, позволяют измерить мозговой кровоток непрямым путем [Muehlschlegel S. et al., 2009].

КТ-перфузионное исследование с целью оценки микрососудистого кровотока представляет собой информативное, относительно воспроизводимое исследование, позволяющее определить основные характеристики кровоснабжения мозга и дополняющее стандартный протокол обследования пациента с ишемическим инсультом на основе стандартной КТ головного мозга и КТ-ангиографии [Miles K.A. et al., 2007, Корниенко В.Н. и соавт., 2007, Кротенкова М.В., 2011]. КТ-перфузию применяли для измерения мозгового кровотока как в экспериментальных [Nabavi D.G. et al., 1999], так и в клинических исследованиях, и ее результаты хорошо коррелировали с результатами КТ с усилением стабильным ксеноном как в области нормальной ткани, так и в области ишемизированной ткани [Wintermark M. et al., 2001]. Хорошие корреляции были получены и при сравнении КТ-перфузионных данных и данных позитронно-эмиссионной томографии, которая считается «золотым стандартом» в определении перфузионных характеристик, хотя ее стоимость и сложность применения ограничивают использование данной методики в широкой практике [Gillard J.H. et al., 2000, Kudo K. et al., 2003].

При выполнении КТ-перфузии пациенту вводится йодсодержащее контрастное вещество (около 40-50 мл со скоростью примерно 7 мл/сек), которое

распределяется по микрососудистому руслу и далее регистрируется на серии «срезов» вещества головного мозга. Ввиду ограниченного времени исследования (лимитируемого временем прохождения контрастного вещества) при КТ-перфузии изучают, чаще всего, 4 «среза» толщиной 8-10 мм [Хостен Н., Либиг Т., 2011]. Сканирование проводят либо на уровне уже локализованного инфаркта, либо на уровне базальных ганглиев и супратенториальных участков [Сергеев Д.В., 2010; Хостен Н., Либиг Т., 2011]. При большинстве методов анализа данных КТ-перфузии условно принимается, что контрастное вещество ни в коей мере не взаимодействует со средой в микроциркуляторном русле [Корниенко В.Н. и соавт., 2007; Кротенкова М.В., 2011].

Как и при многих других методах исследования микрососудистого кровотока, после проведения анализа получают следующие параметры [Miles К.А. et al., 2007; Корниенко В.Н. и соавт., 2007; Сергеев Д.В., 2010; Кротенкова М.В., 2011]:

- 1) Объем мозгового кровотока (cerebral blood volume, CBV) – общий объем крови в определенном участке мозговой ткани;
- 2) Мозговой кровоток (cerebral blood flow, CBF) – скорость прохождения определенного объема крови через некоторый объем ткани мозга за единицу времени;
- 3) Среднее время прохождения (mean transit time, МТТ) – среднее время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу выбранного участка мозговой ткани;
- 4) Время до достижения максимальной (пиковой) концентрации контрастного вещества (time to peak, ТТР);

Три первых параметра связаны между собой соотношением $MTT = CBV/CBF$ [Miles К.А. et al., 2007].

Указанные параметры различаются в норме и при нарушении кровоснабжения. Определение точных значений параметров КТ-перфузии весьма затруднено, так как они в сильной мере варьируют в зависимости от множества

факторов [Хостен Н., Либиг Т., 2011]. Качественные изменения характеристик мозгового кровотока, которые отмечают на разных этапах развития ишемии ткани мозга, отражены в Таблице 1.1.

Таблица 1.1. Изменение перфузионных параметров на различных этапах нарушения кровоснабжения мозга (использованы данные [Сергеев Д.В., 2008; Кротенкова М.В., 2011; Miles K.A. et al., 2007])

Стадия	Мозговое перфузионное давление	CBF	CBV	MTT
Сохранная ауторегуляция	↓	N	↑	↑
Олигемия	↓↓	↓	↑	↑
Пенумбра	↓↓↓	↓↓	↑/N	↑↑
Ядро инфаркта	↓↓↓↓	↓↓↓	↓	↑↑
N – нормальные значения, ↑ - повышение, ↓ - снижение.				

При определении клинической значимости данных параметров принято использовать не абсолютные значения, а паттерны их изменения, а также сравнение данных КТ-перфузии с клиническими параметрами и данными, полученными другими методами нейровизуализации и ангиовизуализации [Сергеев Д.В., 2010; Кротенкова М.В., 2011]. Так, область, которая может быть описана как «пенумбра», определяется как зона со сниженным CBF и нормальным CBV (то есть на основании несовпадения, CBF–CBV mismatch). Показатели CBF и CBV определяются в сравнении с аналогичными показателями в симметричных зонах неповрежденного полушария. Достаточно точными маркерами области пенумбры были также признаны удлинение MTT и TTP [Wey H.Y. et al., 2013]. Однако в некоторых ситуациях пролонгация MTT может быть связана с хорошим развитием коллатерального кровотока [Сергеев Д.В., 2010; Кротенкова М.В., 2011; Хостен Н., Либиг Т., 2011; Miles K.A. et al., 2007]. Для области с необратимыми повреждениями оказалось характерно снижение CBV до значений, не превышающих 2 мл на 100 грамм вещества мозга [Wey H.Y. et al., 2013].

КТ-перфузия, будучи быстрым и достаточно удобным в проведении методом диагностики, считается подходящей для обследования пациентов и принятия решения в условиях ограниченного времени. В настоящее время продолжаются работы, посвященные разработке рекомендаций по проведению реперфузионной терапии за пределами терапевтического окна на основании данных КТ-перфузии [Хостен Н., Либиг Т., 2011; Liu X., 2012, Wey H.Y. et al., 2013].

1.7 Изменения показателей крови при ишемическом инсульте и способы их оценки

В ходе накопления знаний о механизмах развития и прогностических факторах течения ишемического инсульта внимание исследователей постоянно обращалось к показателям крови. Тем не менее, это не позволило выделить клинически значимые маркеры, которые свидетельствовали бы о наличии зоны «пенумбры», потенциально способной восстановить свою жизнеспособность при экстренном терапевтическом вмешательстве. Кроме того, лишь ограниченное число показателей рассматривается в качестве прогностически значимых (например, маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера, белки теплового шока) [Deb P. et al., 2010; Jickling G.C., Sharp F.R., 2011]. Возможно, это объясняется тем, что процессы, происходящие в крови, а также их сопряженность с ишемическим поражением головного мозга очень многогранны и взаимозависимы. Практически невозможно строго разграничивать прокоагулянтные, антикоагулянтные, фибринолитические, а также гематологические, воспалительные и гемореологические изменения, так как они все имеют общих участников и взаимосвязаны. Тем не менее, попытки определить клинически наиболее значимые параметры позволили выделить некоторые факторы, которые могут оказывать существенное влияние на развитие ишемического инсульта.

1.7.1 Гемостатические показатели

Начальным звеном гемостаза является механическое, химическое или иммунологическое повреждение эндотелия, сопровождающееся экспонированием на его поверхности адгезивных и прокоагулянтных белков, а также обнажением белков субэндотелия – коллагена, фибронектина, витронектина, фактора фон Виллебранда (фФВ). Далее активируется первичный тромбоцитарно-сосудистый гемостаз, в фазе инициирования которого происходит адгезия тромбоцитов к белкам субэндотелия [Струкова С.М., 2012].

На ранних этапах адгезия и агрегация тромбоцитов может происходить за счет комплекса рецепторов GP Ib-V-IX тромбоцитов, который связывается с фФВ и обеспечивает первичное прикрепление тромбоцита к стенке сосуда и связывание с другими лигандами – тромбином, XI и XII факторами свертывания, Р-селектином эндотелиальных клеток, Mac-1 лейкоцитов. Таким образом, блокада этого рецептора может влиять сразу на несколько механизмов нарушения микроциркуляции. Связь GPIb с фФВ, в частности, способствует экспонированию на мембране тромбоцита интегрина α IIb/ β 3, распластыванию тромбоцита, секреции агонистов агрегации – АДФ и тромбоксана A2 [Струкова С.М., 2012; Cosemans J. et al., 2011].

Ранее роль активации этого пути в формировании тромба изучалась, в основном, при высоких скоростях сдвига (более ~ 500 с⁻¹), характерных для большинства артериол и артерий [Струкова С.М., 2012; Ruggeri Z.M., 2007]. Однако в недавних исследованиях *in vitro* было показано, что и при низких скоростях сдвига адгезия и активация тромбоцитов посредством GPIb важна для формирования тромбов, то есть она играет определенную роль в нарушении микроциркуляции, для которой характерны низкие скорости сдвига [Cosemans J. et al., 2011]. Кроме того, при низких скоростях сдвига агрегация тромбоцитов сильно зависит от фибриногена, причем такое взаимодействие происходит медленнее и обладает меньшей устойчивостью [Струкова С.М., 2012; Savage B. et al., 1996].

Результаты экспериментальных исследований продемонстрировали значимость GPIIb в патогенезе острого ишемического инсульта. На фоне их блокады в экспериментальной работе Pham M. et al. (2010) было показано улучшение перфузии ткани мозга при восстановлении просвета артерии и уменьшении объема очага инфаркта мозга (МР-данные, 17,6 Тл, технология меченых артериальных спинов).

Важную роль в патогенезе формирования тромбов при ишемическом инсульте играет также фактор фон Виллебранда, один из маркеров эндотелиального повреждения, который синтезируется в клетках эндотелия, в мегакариоцитах и запасается в тельцах Вейбела-Пэйлейда эндотелиальных клеток и в α -гранулах тромбоцитов [Струкова С.М., 2012]. Согласно экспериментальным данным, ффВ участвует в развитии артериального тромбоза при ишемическом инсульте [Kleinschnitz C. et al., 2009], и блокирование его связывания с GPIIb α , но не с GPIIb/IIIa, может улучшать течение заболевания [De Meyer S.F. et al., 2010]. В ходе крупного проспективного исследования было выявлено, что повышенный уровень ффВ сопряжен с повышением риска ишемического инсульта [Wieberdink R.G. et al., 2010].

После первичной адгезии тромбоцитов к поврежденному сосуду наблюдается стабильная прямая адгезия тромбоцитов к коллагену поврежденной стенки сосуда за счет трансмембранного рецептора тромбоцитов GPVI [Струкова С.М., 2012], уровень которого повышается у пациентов с острым ишемическим инсультом [Al-Tamimi M. et al., 2011]. Специфическое блокирование GPVI приводило в эксперименте к уменьшению объема инсульта после транзиторной окклюзии средней мозговой артерии, причем без учащения геморрагических осложнений [Kleinschnitz C. et al., 2007]. Активация рецептора GPVI способствует активации тромбоцитарного рецептора α IIb β 3 (GPIIb/IIIa) [Струкова С.М., 2012], который необратимо связывает фибриноген и рекрутирует еще не адгезированные, но активированные тромбоциты. Кроме того, фибриноген служит агонистом интегрина α IIb/ β 3 и сам индуцирует активацию тромбоцитов.

В итоге происходит дегрануляция тромбоцитов, что вызывает стабилизацию адгезии и агрегации тромбоцитов, последующий рост тромба и его ретракцию [Струкова С.М., 2012; Kraft P. et al., 2012; Yeung J., Holinstat M., 2012].

Определенные генетические вариации рецептора GPIIb/IIIa оказались связаны с повышением риска атеротромботического инсульта [Carter A.M. et al., 1998]. Тем не менее, блокирование данных рецепторов абциксимабом (моноклональными антителами к GPIIb/IIIa) в исследовании AbEST-II (Abciximabin Emergency Treatment of Stroke Trial) не уменьшало тяжесть заболевания, но повышало частоту кровоизлияний [Adams H.P. et al., 2008].

Учитывая вышесказанное, можно заключить, что тромбоциты играют ключевую роль в тромбообразовании, в том числе, при ишемическом инсульте. Для оценки вклада тромбоцитарного звена гемостаза в развитие той или иной патологии проводят исследование функции тромбоцитов, для чего было разработано несколько методов. Наиболее часто используемым методом, который считается золотым стандартом, является оптическое измерение агрегации тромбоцитов, разработанное в 1962 году G. Born. При этом богатую тромбоцитами плазму помещают в кювете между источником света и его детектором. После добавления различных индукторов агрегации тромбоцитов (чаще всего, адреналина и аденозинтрифосфата (АДФ)), регистрируют изменение интенсивности проходящего через образец света, связанное с образованием агрегатов тромбоцитов. Получают параметр, характеризующий максимальную амплитуду агрегации, определяемую за фиксированный период времени, обычно за 6-10 минут [Choi J.L. et al., 2014].

Более 40 лет назад были получены данные, указывающие на важную роль содержания и функции тромбоцитов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, ишемических нарушений мозгового кровообращения [Couch J.R., Hassanein R.S., 1976; Thaulow E. et al., 1991, Tanashian M.M. et al., 2000]. У пациентов с ишемическим инсультом были выявлены особенности изменения агрегации тромбоцитов в зависимости от возраста пациентов и

клинических характеристик заболевания, в частности, отмечена гиперагрегация тромбоцитов, регистрируемая, в основном, у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами инсульта, а также чрезмерная реакция на проагрегантные агенты [Суслина З.А. и соавт., 2005; Ionova V.G. et al., 1997; Tanashian M.M. et al, 2000]. Параллельно развивалось направление, связанное с профилактическим применением антиагрегантных препаратов, которые уменьшают риск первичных и повторных нарушений мозгового кровообращения [Суслина З.А., 1983; Суслина З.А. и соавт., 2005; Sandercock P.A. et al, 1993]. Широко обсуждается также проблема резистентности к антиагрегантным препаратам [Суслина З.А. и соавт., 2011]. Таким образом, изучение особенностей процесса активации тромбоцитов при ишемическом инсульте, в том числе, на фоне ТЛТ, представляет собой важную клиническую задачу.

Другими значимыми компонентами гемостаза являются плазменные факторы свертывания, в том числе, фибриноген. Он представляет собой высокомолекулярный белок плазмы, который синтезируется в гепатоцитах и фибробластах, после чего секретируется в кровоток, где его время полужизни составляет от 3 до 4 дней [Collen D., 1972]. Его функции разнообразны – так, он является и фактором свертывания I, который при расщеплении тромбином образует фибрин-мономер, и маркером воспаления, и участником процесса агрегации эритроцитов. Увеличение его количества сопровождается возрастанием риска сердечно-сосудистых заболеваний, полагают, что эта связь обусловлена его воздействием на микроциркуляцию [Lominadze D. et al., 2010]. Микроциркуляторное влияние фибриногена также является разноплановым. Так, было показано, что фибриноген увеличивает вязкость плазмы крови и, следовательно, увеличивает напряжение сдвига на стенке сосудов, может ускорять активацию эндотелиальных клеток и тромбоцитов, нарушать плотное соединение между сосудистыми эндотелиальными клетками. Кроме того, повышение уровня фибриногена может сопровождаться гиперагрегацией

эритроцитов, причем оба эти состояния часто встречаются при сосудистых заболеваниях [Lominadze D. et al., 2010].

Повышенный уровень фибриногена, по данным фрамингемского исследования, является независимым фактором риска инсульта [Kannel W.V. et al., 1987]. В ходе ишемического инсульта также отмечается повышение уровня фибриногена, по мнению некоторых исследователей, не зависящее от подтипа инсульта [Liu L.V. et al., 2015]. Стойкое повышение уровня фибриногена в начале заболевания считается независимым фактором риска неблагоприятного исхода [Swarowska M. et al., 2014], однако в единичных работах уровень фибриногена не проявил себя как значимый прогностический маркер [Di Napoli M. et al., 2001]. В последних работах было также показано, что уровень фибриногена снижается на фоне проведения ТЛТ [Stanford S.N. et al., 2015]. Однако влияние этого снижения на прогноз не было определено.

Активным участником протромботических, антитромботических, воспалительных и репаративных процессов является эндотелий. В эндотелиальных клетках постоянно вырабатываются протромбогенные молекулы – адгезивные белки (фактор фон Виллебранда, Р-селектин, Е-селектин, VCAM, ICAM-1, ICAM-2); тканевой фактор (тромбопластин); фактор активации тромбоцитов; а также ингибитор фибринолиза. В то же время, эндотелий секретирует антитромботические вещества – ингибиторы агрегации тромбоцитов (простациклин, оксид азота, АДФазу); ингибитор пути тканевого фактора (TFPI); антитромбин III; тромбомодулин; эндотелиальный рецептор протеина С (EPCR); протеин S; активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типа [Суслина З.А. и соавт., 2008; Струкова С.М., 2012].

В патогенезе цереброваскулярных заболеваний в качестве универсального механизма выделяют эндотелиальную дисфункцию, под которой понимают совокупность структурных и функциональных изменений, выражающихся в неадекватном образовании в эндотелии различных веществ [Суслина З.А. и соавт., 2005, 2007; Rehani M.K. et al., 2010]. Так, у пациентов с острым

ишемическим инсультом выявлено уменьшение антиагрегационной, антикоагулянтной, фибринолитической активности эндотелия [Домашенко М.А., 2006; Суслина З.А. и соавт., 2008; Castellanos M. et al., 2004; Blum A. et al., 2012].

Отмечено, что ряд показателей эндотелиальной дисфункции может меняться после проведения ТЛТ [Navarro-Sobrinho M. et al., 2010]. В различных экспериментальных работах специфическое блокирование Р-селектина или Е-селектина приводило к уменьшению тромбоцитарной адгезии, лейкоцитарной инфильтрации, а также размеров очага ишемии и вероятности геморрагической трансформации [Yilmaz G., Granger D., 2008]. У пациентов, перенесших ТЛТ, было отмечено повышение иммунореактивности и увеличение уровня антител к tРА, причем степень этого повышения оказалась связана с более высокой смертностью при 3-месячном наблюдении [Tanne D. et al., 2006].

Эндотелиальная дисфункция может проявляться в нарушении сигнального пути тканевого фактора, который включается в развитие артериального тромбоза. Ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ) является протеазой, ингибирующей комплекс TF/FVIIa в физиологических условиях [Owens A.P. 3rd, Mackman N., 2010]. При проведении ТЛТ при ишемическом инсульте было отмечено снижение уровня экспрессии ИПТФ, что может усиливать протромбогенную активность и может обуславливать реокклюзию и неэффективность ТЛТ [Ott I., et al., 2002]. По-видимому, при раннем проведении, ТЛТ может оказывать благоприятное влияние на эндотелиальную функцию, однако за пределами терапевтического окна ее применение способно усугубить дисфункцию эндотелия и ишемическое повреждение ткани мозга.

Несмотря на значимость изменений гемостаза в нарушении мозгового кровотока в литературе не раскрыта взаимосвязь между предшествующими инсульту нарушениями гемостаза и их влиянием на эффективность ТЛТ, показателями перфузии и функционального исхода.

1.7.2 Гемореологические показатели

Состояние микроциркуляции во многом зависит от реологических свойств крови [Pries A.R. et al., 1996]. В частности, такие характерные показатели гемореологического статуса, как агрегация и деформируемость эритроцитов, вязкость плазмы и ее белковый состав во многом определяют кровоток по микрососудам в условиях церебральной ишемии [Gaehdgens P., Marx P., 1987].

Одним из наиболее детализованных и современных методов оценки гемореологических параметров является метод регистрации интенсивности обратного светорассеяния от образца крови [Baskurt O.K., 2008]. Образец крови помещают между двумя соосными цилиндрами. Вращение одного из цилиндров обеспечивает возникновение потока в тонком слое образца, что вызывает разъединение агрегатов эритроцитов, образующихся в статических условиях. При этом через образец крови перпендикулярно к направлению течения проходит лазерный луч, интенсивность его рассеяния на образце крови регистрируется световоспринимающим элементом. В результате, можно оценить ряд параметров агрегации и дезагрегации эритроцитов – характерные времена агрегации, ее амплитуду, прочность эритроцитарных агрегатов.

Влияние агрегации эритроцитов на гемодинамические характеристики при патологии отмечено во многих экспериментальных работах [Baskurt O.K., 2008]. Известно, что усиление агрегации эритроцитов можно наблюдать при увеличении концентрации высокомолекулярных соединений в плазме крови, в том числе фибриногена [Lominadze D. et al., 2010]. Возможно, что и другие эндогенные высокомолекулярные соединения стимулируют взаимодействие клеток. Так, было показано, что на вязкость крови может влиять свободно циркулирующая в плазме крови ДНК, длинные фрагменты которой снижают гидродинамическое сопротивление крови, а короткие – повышают, в том числе, и у больных с ишемическим нарушением мозгового кровообращения. Уровень коротких плазменных фрагментов ДНК и сопутствующее данному процессу повышение гидродинамического сопротивления крови у больных с инсультом оказались

связанными с показателями тяжести инсульта и функциональным исходом [Конорова И.Л., 2009].

В литературе неоднократно отмечалась значимость гемореологических нарушений в патогенезе нарушений мозгового кровообращения. Так, было показано, что изменение реологических свойств крови можно рассматривать как самостоятельный фактор риска развития цереброваскулярных заболеваний [Velcheva I. et al., 2008]. Кроме того, возникновение инсульта по типу гемореологической микроокклюзии возможно при наличии выраженных гемореологических нарушений и в отсутствие остальных факторов риска. Увеличение степени агрегации эритроцитов может быть ранним и высокочувствительным маркером значимого асимптомного стеноза сонных артерий [Assayag E.B. et al., 2008], одного из факторов риска развития ишемического инсульта. В ряде исследований было показано, что при развитии транзиторных ишемических атак, а также всех подтипов ишемического инсульта отмечаются изменения гемореологических параметров различной степени выраженности [Суслина З.А. и соавт., 2005, Szikszai Z. et al., 2003]. При этом ухудшение реологических свойств крови и параметров гемостаза находятся в определенной связи с клиническими особенностями: этапом, тяжестью и обширностью ишемического инсульта, а также прогнозом течения заболевания [Суслина З.А. и соавт., 2005].

На взаимосвязь между процессами гемостаза и гемореологическими параметрами указывают некоторые факты. Один из них – усиление агрегации эритроцитов в присутствии повышенного содержания фибриногена. Показано также, что агрегация эритроцитов и распределения эритроцитов в потоке влияют на функции эндотелия и пристеночную скорость сдвига [Baskurt O.K., 2008].

Тем не менее, механизмы сопряженности гемореологических и гемостатических изменений остаются во многом нераскрытыми. К тому же, на настоящий момент в литературе практически не представлено экспериментальных

или клинических работ, оценивающих гемореологические характеристики при ТЛТ ишемического инсульта.

1.8 Заключение

Ишемический инсульт представляет собой тяжелое инвалидизирующее социально-значимое заболевание, и методы прогнозирования его течения, а также исследование патофизиологических процессов, лежащих в его основе, остаются приоритетной задачей современной медицины. Несмотря на достигнутые успехи в понимании гетерогенной структуры ишемического инсульта и появление новых эффективных и перспективных методов лечения, это заболевание остается одной из ведущих причин смертности и нарушения трудоспособности населения. Только очень небольшое количество пациентов может получить высокоспециализированную помощь, в том числе, тромболитическую терапию, так как существуют многочисленные ограничения для ее применения. В связи с этим является актуальным изучение патофизиологических процессов, происходящих при ишемическом инсульте, поиск новых прогностических маркеров течения и исхода заболевания, а также возможностей для разработки новых терапевтических подходов.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

Настоящая работа выполнена в ФГБНУ Научный центр неврологии: клиническая часть – во 2-ом неврологическом отделении (в отделении острых нарушений мозгового кровообращения с палатами интенсивной терапии), нейровизуализационная часть – в отделении лучевой диагностики, исследование лабораторных параметров – в лаборатории гемореологии и нейроиммунологии с клинической лабораторной диагностикой. Экспериментальная часть выполнена в Московском Государственном Университете имени М.В.Ломоносова на базе кафедры физиологии и общей патологии Факультета фундаментальной медицины и на базе лаборатории биомеханики Института механики Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова. Протокол экспериментальной и клинической частей работы был одобрен Локальным Этическим Комитетом ФГБНУ «Научный Центр Неврологии».

2.1 Характеристика экспериментальной части работы

Экспериментальная модель

В экспериментальное исследование были включены лабораторные инбредные крысы (самцы) линии Wistar из питомника Института Медико-биологических проблем. Средний вес крыс на момент эксперимента варьировал от 215 до 460 грамм, составляя, в среднем, 330 [250;372] г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при смене цикла день/ночь 12 часов/12 часов, с постоянным доступом к еде и воде как до проведения операции, так и после нее. Эксперимент проводили в соответствии с «Руководством по уходу и работе с лабораторными животными» Национального Института Здоровья, руководством ARRIVE (Animal research: reporting in vivo experiments, «Экспериментальные исследования in vivo: руководство по представлению результатов») авторов Kilkenny C. et al. (2011).

Тромбоэмболическая модель фокального ишемического инсульта аутологичным тромбом была выполнена в соответствии с описанием Zhang Z. et

al. (1997). У животного из хвостовой вены забирали небольшое количество крови (в пределах 100-200 мкл), помещали ее в 20-сантиметровый РЕ-50 катетер, который следующие 2 часа хранили при комнатной температуре, а далее, в течение 22 часов – при температуре 4°C. Во время процедуры забора крови и дальнейшей операции обезболивание проводили подкожным введением 0,25% раствора бупивакаина в дозе 1 мл/кг. Через сутки от начала приготовления тромба, после проведения анестезии путем внутривентрального введения раствора хлоральгидрата в дозе 400 мг/кг, животное фиксировали на операционном столике. Температура тела животного поддерживалась на уровне $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Под операционным микроскопом производили вентральный продольный разрез в области шеи и выделяли левую общую сонную артерию, бифуркацию и начальные отделы внутренней и наружной сонных артерий. Далее выделяли, лигировали и коагулировали ветви наружной сонной артерии – щитовидную и затылочную артерию, также накладывали лигатуру на место отхождения и на дистальный отдел наружной сонной артерии. Временно пережимали общую сонную и внутреннюю сонную артерии с помощью микрососудистых клипс (КМИЗ, Россия). Модифицированный катетер РЕ-50, в котором находились аутологичный тромб длиной 20-30 мм и физиологический раствор, вводили в просвет наружной сонной артерии через небольшой разрез на ней, и далее продвигали его в просвет внутренней сонной артерии, после чего вводили тромб вместе с небольшим количеством физиологического раствора (5 мкл). Через 45 минут после введения катетер вынимали, перевязывали наружную сонную артерию и восстанавливали кровоток по внутренней сонной и общей сонной артериям, снимая с них клипсы. Далее рана послойно ушивалась, животные возвращались в состояние бодрствования и до измерения необходимых параметров содержались в тех же условиях, что и до операции.

Всего было прооперировано 36 животных, которых случайным образом распределили по 2 группам – 1) Экспериментальная группа (истинная операция), в которой проводилось введение аутологичного тромба; и 2) Контрольная группа

(ложная операция), которым вместо тромба во внутреннюю сонную артерию вводили 50 мкл физиологического раствора. По различным причинам (смертность в ходе операции или через 24 часа после нее, отсутствие очага ишемии по данным МРТ или окрашивания после введения аутологичного тромба) из исследования были исключены 15 животных (см. Таблицу 2.1).

Таблица 2.1. Количество животных, включенных и исключенных из эксперимента.

Группа	Общее количество животных	Смертность	Отсутствие очага ишемического повреждения	Количество включенных в эксперимент животных
Тромбоэмболия	18	5	4	9
Ложная операция	18	8	0	10

Оценка объема ишемического поражения

Через сутки, на третьи и на шестые сутки после операции животным, наркотизированным дыхательной смесью 2% изофлурана и кислорода, проводилось МРТ-исследование головного мозга (индукция магнитного поля 7 Тесла, мощность градиентной системы 200 мТл/м, BioSpec 70/30 USR, Bruker, Germany) с целью оценки объема очага, его увеличения, наличия геморрагических осложнений, а также с целью оценки состояния внутренней сонной артерии. Применяли стандартные протоколы исследования T1, T2, диффузионно-взвешенное изображение (рис. 2.1). Морфометрический анализ цифровых МР-изображений проводили с использованием программы ImageJ (Image Processing and Data Analysis in Java, National Institutes of Health, USA, официальный сайт в России – www.imagej.ru).

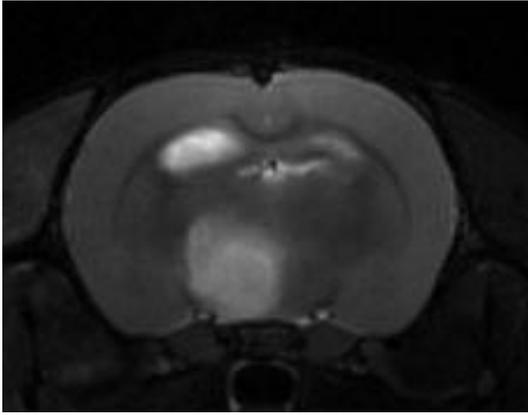


Рисунок 2.1 Магнитно-резонансная томография, режим DWI: изображение мозга крысы из экспериментальной группы на 1-е сутки после операции.

У 6 из 19 животных, включенных в статистическую обработку, проводили морфометрический анализ цифровых изображений объема очага при сканировании срезов головного мозга, окрашенных 2,3,5-трифенилтетразолия хлоридом (ТТХ). Животных декапитировали, быстро удаляли мозг и получали срезы головного мозга толщиной 2,0 мм. Срезы инкубировали в 2%-ном растворе 2,3,5-ТТХ в 0,01 М фосфатно-солевом буфере (PBS) в течение 20 мин при комнатной температуре, а затем оставляли на ночь в 4%-ном растворе параформальдегида, забуференном фосфатом. Обе поверхности каждого среза фотографировали и анализировали изображение с помощью программы Image Pro-Plus (рис. 2.2).



Рисунок 2.2 Срезы головного мозга, окрашенные 2,3,5-трифенилтетразолия хлоридом (верхний ряд – контрольная группа, нижний ряд – экспериментальная

группа). Белые участки мозга крысы в нижнем ряду соответствуют очагу инфаркта.

Далее измеряли площадь инфаркта на каждом срезе и рассчитывали объем инфаркта, суммируя площади инфаркта на каждом срезе и умножая полученную величину на толщину среза.

Оценка неврологического статуса

Неврологический статус у животных оценивали по шкале оценки инсульта Макгроу (McGraw Stroke Index), шкале Бендерсона. Кроме того, проводили тест ходьбы по решетке в течение 2 минут, отмечая количество проваливаний лапы крысы. Оценка неврологических параметров проводили за 1 сутки до операции, далее через 24 часа после операции, на 2-3 и на 5-6 сутки после нее.

Гемореологические параметры

Через сутки после операции, на третьи и на шестые сутки у животных, наркотизированных внутрибрюшинным введением хлоральгидрата в дозе 400 мг/кг, из подключичной вены забирали 2-3 мл крови с добавлением К2-ЭДТА в качестве антикоагулянта (конечная концентрация в пробе крови – 1,5 мг/мл). Проводили определение гематокрита с помощью гематокритной микроцентрифуги СМ-70 (ELMI Ltd, Латвия).

Измерение гемореологических параметров – кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов, а также деформируемости эритроцитов – проводили на автоматическом коаксиально-цилиндрическом лазерном агрегометре-деформометре "LADE", Россия (ReoMedLab, реологический зазор – 0,9 мм, длина волны лазера – 650 нм, мощность – 1 мВт, диапазон скоростей сдвига – от 0 до ~3500 сек⁻¹), который по принципам своего действия аналогичен описанному ранее прибору LoRRca [Фирсов Н.Н., Джанашия П.Х., 2008]. Применяли метод регистрации интенсивности обратного светорассеяния с определением таких показателей, как амплитуда агрегации (Ampl), характерные времена спонтанного образования эритроцитарных агрегатов – монетных столбиков (T1) и трехмерных агрегатов (T2), гидродинамическая прочность эритроцитарных агрегатов в

сдвиговом потоке (β), в том числе, прочность наиболее крупных агрегатов ($I_{2.5}$, то есть прочность агрегатов, разбивающихся при наличии скорости сдвига $\sim 2,5 \text{ сек}^{-1}$). Методом эктацитометрии получали диффракционную картину лазерного луча на эритроцитах и с ее помощью определяли индекс деформируемости эритроцитов в точке максимальной деформации (ID_{\max}) [Фирсов Н.Н., Джанашия П.Х., 2008].

2.2. Характеристика клинической части работы

Всего в клинической части исследования приняли участие 133 пациента в остром периоде ИИ, из которых 59% составили мужчины (79 человек) и 41% – женщины (54 человека), в возрасте от 27 до 80 лет (средний возраст 64 [57;71] года). Распределение обследованных пациентов по возрасту и полу приведено в Таблице 2.2.

Таблица 2.2

Распределение обследованных пациентов по возрасту и полу

Пол	Возраст, годы			
	32-50	51-60	61-70	старше 70
Мужской	12	26	27	14
Женский	4	10	18	22
Итого:	16	36	45	36

Основными критериями включения в исследование являлись: 1) ишемический инсульт, верифицированный при нейровизуализации (в том числе, отсутствие внутримозговых кровоизлияний); 2) время поступления – первые 4,5 часа от появления неврологической симптоматики для группы больных, которым проводилась системная тромболитическая терапия (ТЛТ), и первые 48 часов – для контрольной группы; 3) отсутствие противопоказаний для проведения системной ТЛТ в соответствии с отечественными методическими рекомендациями [Российские клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте, 2014], рекомендациями Американской ассоциации кардиологов и специалистов по инсульту (American Heart and Stroke

Association), а также Европейской организации по изучению инсульта (European Stroke Organisation) [European Stroke Organisation, 2008; Jauch E.C. et al., 2013]; 4) отсутствие противопоказаний к проведению МРТ или КТ головного мозга (наличие установленных кардиостимулятора, металлических имплантантов, ферромагнитных и электронных имплантантов, кровоостанавливающих клипс; масса тела, превышающая максимальную для прибора, аллергия на контрастное вещество).

В *основную группу* вошло 70 пациентов с ИИ в возрасте от 32 до 76 лет, средний возраст 61[54;69] лет, из них 48 мужчин (69%) и 22 женщины (31%), которые поступили в первые 4,5 часа от момента развития неврологической симптоматики. Пациентам проводили системную тромболитическую терапию (ТЛТ) препаратом альтеплаза (рекомбинантным тканевым активатором плазминогена) в дозе 0,9 мг/кг (но не более 90 мг) в разведении 1 мг/мл раствора для инъекций; при этом 10% препарата вводилось внутривенно струйно в течение 1 минуты, далее внутривенно капельно вводили остальные 90% препарата в течение 1 часа.

В *контрольную группу* вошли 63 пациента с ишемическим инсультом в возрасте от 27 до 80 лет, средний возраст 67[58;73] года, из них 31 мужчина (49%) и 32 женщины (51%), которые поступили в клинику в течение 48 часов от момента развития неврологической симптоматики и которым не проводилась ТЛТ.

Всем пациентам проводилась терапия в соответствии с международными и отечественными рекомендациями: гемодилюция, гипотензивная терапия, антиагрегантная терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты (у пациентов после системной ТЛТ – спустя 24 часа от начала развития симптоматики, в группе сравнения – с момента поступления), антикоагулянтная терапия препаратами из группы низкомолекулярных гепаринов (всем пациентам с выраженными двигательными нарушениями спустя 48 часов от начала ИИ для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений) и пероральными антикоагулянтами

(пациентам с кардиоэмболическим инсультом спустя 7-14 суток, в зависимости от величины инфаркта мозга), нейрометаболическая терапия, гиполипидемическая терапия (статины), ранняя реабилитация.

Определение патогенетического подтипа ИИ проводилось в соответствии с классификацией и методическими рекомендациями, разработанными в НЦН РАМН [Суслина З.А., Пирадов М.А., 2008]. Выделяли атеротромботический подтип ишемического инсульта (в том числе, артерио-артериальную эмболию), кардиоэмболический подтип, лакунарный подтип, ишемический инсульт на фоне значимой коагулопатии.

Степень выраженности неврологической симптоматики оценивали при поступлении, на 7-е и 21-е сутки заболевания у пациентов обеих групп. Для этого использовали шкалу инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale). Функциональную активность оценивали при поступлении и на 21-е сутки после инсульта по индексу уровня бытовой активности Бартель. Функциональный исход оценивали через 3 месяца после развития инсульта по модифицированной шкале Рэнкина (mRS, modified Rankin Scale). Благоприятным исходом инсульта считали достижение оценки 2 и менее баллов по mRS.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол №11/13 от 13.11.13 г.), все участники перед выполнением исследования прошли процедуру подписания информированного согласия.

2.2.1 Методы исследования

Каждому пациенту проводили клинико-инструментальное обследование, которое включало в себя:

1. Подробный сбор анамнеза, терапевтический и неврологический осмотр во всех временных точках;
2. Оценку наличия и степени атеросклеротического поражения магистральных артерий головы, а также их реканализации на фоне терапии (с помощью ультразвукового дуплексного сканирования);

3. Оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы (с помощью проведения электрокардиографии, в том числе суточного мониторирования и эхокардиографии (трансторакальной и/или трансэзофагальной) для исключения мерцательной аритмии).

2.2.1.1 Лабораторные методы обследования

Для проведения лабораторных исследований у пациентов производился забор крови из локтевой вены в пластиковые пробирки для вакуумного забора крови Vacuette (Greiner Bio-One, Австрия). Забор крови проводили в момент поступления до тромболитической терапии, далее натошак с утра на 1-е, 7-е и 21-е сутки (в группе контроля – при поступлении, на 7-е и 21-е сутки). Сразу после взятия крови выполняли подробное лабораторное обследование с определением следующих показателей.

Исследование агрегации тромбоцитов (под воздействием индукторов – адреналина и АДФ), проводилось по методу G. Born, 1962 [Born G., 1962], усовершенствованном J. O'Brien, 1964 [O'Brien J., 1964], при воздействии АДФ в конечной концентрации $1,2 \cdot 10^{-6}$ мМ (АТ-АДФ) и адреналина в концентрации $6,2 \cdot 10^{-6}$ мМ (АТ-Адр) на агрегометре Алат 2 (Biola Ltd., Россия; с использованием пробирки с 3,2 % цитратом натрия в конечном объемном соотношении 1:9).

Исследование основных показателей гемостаза – уровня фибриногена по методу Клауса, международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового индекса (ПТИ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), уровня D-димеров – проводили иммунотурбидиметрическим методом с помощью автоматического коагулометра ACL 9000 (Instrumentation Laboratory, США, реагенты той же фирмы). Гематокрит определяли путем центрифугирования на гематокритной центрифуге Heraeus pico, Thermo Fisher (Германия). Использовали пробирки с 3,2 % цитратом натрия в

конечном объемном соотношении 1:9; анализ выполнялся сразу после взятия крови).

Кинетику агрегации и дезагрегации эритроцитов, а также деформируемость эритроцитов исследовали с помощью лазерного оптического ротационного клеточного анализатора LORCA (Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer, Mechatronics the Netherlands, Нидерланды). В данном приборе реализован метод регистрации интенсивности обратного светорассеяния (лазерный луч с мощностью диода 4 мВт, длина волны 670 нм) от образца крови, помещенного между двумя соосными стеклянными цилиндрами (расстояние между цилиндрами, то есть реологический зазор 0,3 мм, диапазон скоростей сдвига - от 0 до ~3500 сек⁻¹) [Dobbe J.G. et al, 2003]. Вращение внешнего цилиндра обеспечивает возникновение потока (куэттовское течение) в тонком слое образца, что вызывает разъединение агрегатов эритроцитов, образующихся в статических условиях. При этом через образец крови перпендикулярно к направлению течения проходит лазерный луч, интенсивность его светорассеяния на образце крови регистрируется световоспринимающим элементом. При увеличении количества центров рассеяния (состояние максимальной разобщенности клеток) отмечается максимальная интенсивность рассеяния. Она уменьшается по мере уменьшения количества центров светорассеяния, то есть в ходе агрегации эритроцитов. Измерение кинетики спонтанной агрегации происходит после резкой остановки мотора, движущего внешний цилиндр. Получаемый в итоге график зависимости интенсивности обратного светорассеяния от времени называют силлектограммой [Dobbe J.G. et al., 2003] (рис. 2.3).

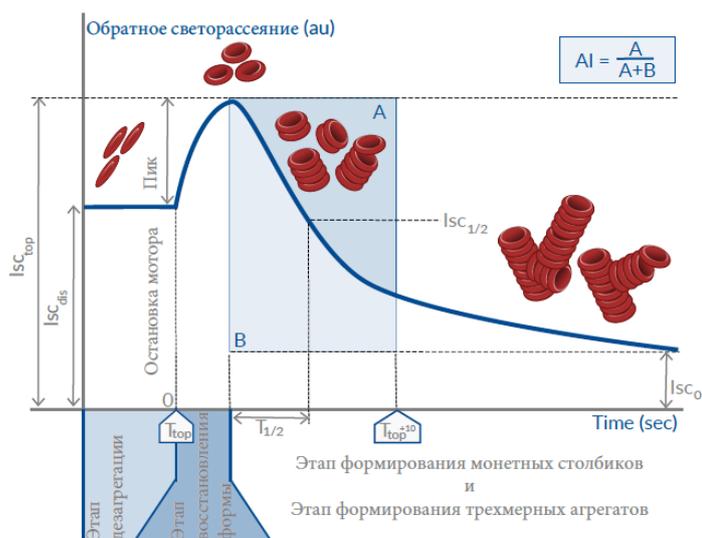


Рисунок 2.3 Динамика изменения интенсивности обратного светорассеяния (I_{sc}) от образца крови в ходе спонтанной агрегации эритроцитов [адаптировано из Dobbe J.G. et al., 2003].

На первом этапе создается высокоскоростное течение, которое разбивает все имеющиеся агрегаты ($I_{sc_{dis}}$), далее мотор резко останавливается. Последующее краткое возрастание I_{sc} в виде пика до максимума ($I_{sc_{top}}$) отражает переориентацию эритроцитов и восстановление их формы после деформации в сдвиговом потоке. Далее происходит спонтанная агрегация эритроцитов, в которой выделяют два этапа – более быстрый этап формирования двумерных агрегатов, «монетных столбиков», и более плавный этап формирования трехмерных агрегатов, их сети. В процессе этого I_{sc} снижается до минимума (I_{sc_0}).

Биэкспоненциальная математическая модель хорошо описывает полученную кривую и позволяет рассчитать такие показатели, как T_s и T_f – характерные времена первой и второй фаз агрегации. Также оценивают амплитуду силлектограммы, получая параметр A_{mp} , отражающий эффективный размер агрегатов. Кроме того, используют параметр, характеризующий агрегационный процесс в целом, AI , индекс агрегации, который варьирует от 0 до 1 и определяется отношением $A/(A+B)$, где A и B - площади, ограниченные по вертикали линией, проходящей через временную точку T_{top} в области максимума

Isc, и линией, проходящей через временную точку $T_{top}+10$ сек, а по горизонтали – линиями, определяющими амплитуду агрегации (рис. 2.1). Следующий шаг проведения анализа – ступенчатое увеличение скорости сдвига от 0 сек^{-1} до $\sim 900 \text{ сек}^{-1}$. Эта процедура сопровождается дезагрегацией эритроцитов и позволяет определить скорость сдвига γ -dis, при которой достигается полная дезагрегация и не образуются новые агрегаты. Этот показатель характеризует прочность эритроцитарных агрегатов (Dobbe J.G. et al., 2003).

С помощью того же прибора методом эктацитометрии оценивали деформируемость эритроцитов в сдвиговом потоке. Для этого кровь пациентов собирали в вакуумные пробирки с КЗ-этилендиаминтетрауксусной кислотой, анализ выполнялся сразу после взятия крови. В раствор поливинилпирролидона в фосфатном буфере (рН 7.4, 0,14 мкМ, $M_r=360\,000$, средняя вязкость $31 \text{ мПа}\cdot\text{сек}$ при 37°C) добавляли цельную кровь до конечной концентрации эритроцитов в полученном растворе $2 \cdot 10^{-3}/\text{л}$. В кювету прибора добавляли 1 мл полученного раствора. Лазерный луч, проходя через суспензию со взвешенными в ней эритроцитами, подвергался дифракции на эритроцитах, что позволяло регистрировать диффракционную картину. По мере увеличения скорости сдвига можно было наблюдать деформацию эритроцитов по изменению диффракционной картины, на которой круг превращался во все более вытянутый эллипсоид (рис. 2.4).

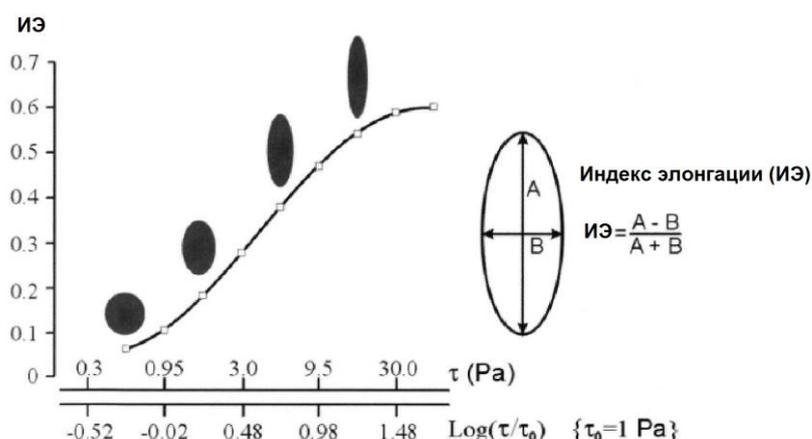


Рисунок 2.4 Зависимость изменения индекса элонгации эритроцитов от напряжения сдвига, создаваемого в потоке [адаптировано из Dobbe J.G., 2002].

Полученная диффракционная картина позволяла рассчитать индекс элонгации, определяемый как отношение $A-B/A+B$, где A и B – вертикальная и горизонтальная оси эллипса соответственно. В ходе математической обработки полученных данных рассчитывали параметр ID_{max} , то есть, показатель максимально возможной деформации эритроцитов [Dobbe J.G., 2002].

Тестирование кинетики агрегации и дезагрегации проводили при температуре 37°C , при нативном гематокрите, в ходе измерений контролировали морфологию эритроцитов [Baskurt O.K., 2008].

2.2.1.2 Нейровизуализационные и ангиовизуализационные методы исследования

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Пациентам обеих групп при поступлении, а также на 2-3-и и 20-21-е сутки ишемического инсульта проводили МРТ головного мозга в стандартных режимах для визуализации инфарктов мозга, оценки их величины, локализации, сопутствующих изменений, а также МРТ в режиме диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) для качественной и количественной оценки области необратимых изменений в ткани мозга. Исследование пациентов проводилось на магнитно-резонансном томографе Magnetom Symphony (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла. МРТ включала в себя стандартные режимы исследования в коронарной, сагиттальной и аксиальной плоскостях (T2-ВИ, T1-ВИ, T2-FLAIR, T2*-ВИ) и диффузионно-взвешенную МРТ (ДВ-МРТ). Общее время исследования составляло около 16 мин. Далее изображения, полученные в стандартных режимах исследования, обрабатывали с помощью программы для работы с медицинским изображением eFilm Workstation.

Площадь очага инфаркта, то есть необратимых изменений, оценивали по изображениям в режиме ДВ-МРТ ($b=1000$) на момент поступления (S_1) на 2-е или 3-и сутки (S_3). Измерение производилось путем выделения среза с максимальным диаметром очага ишемии и последующим вычислением площади

этого очага. Площадь инфаркта на 21-е сутки (S_{21}) определяли по изображению, полученному в режиме T2-FLAIR, на срезе с наибольшей величиной инфаркта. Кроме того, определяли отношение площади очага на 1-е сутки к площади очага на 2-е или 3-и сутки (S_1/S_3), а также отношение площади очага на 1-е сутки к площади очага на 21 сутки (S_1/S_{21}), получая характеристику динамики изменения размера очага. При значениях показателей S_1/S_3 и S_1/S_{21} в пределах 0,9-1,1 динамика оценивалась как нейтральная, при превышении 1,1 – как положительная, при значениях менее 0,9 – как отрицательная. Исключение внутримозговых кровоизлияний, а также наличие или отсутствие геморрагической трансформации оценивали по изображениям в режиме T2*-ВИ.

Для визуальной и количественной оценки области гипоперфузии, соответствующей ядру ишемии и ишемической полутени, определения ее функционального состояния в динамике пациентам проводилась КТ-перфузия головного мозга на момент поступления, на 2-е или 3-и и 21-е сутки.

Для оценки параметров мозгового кровотока на уровне очага ишемии, предварительно определенном с помощью ДВ-МРТ, проводили КТ-перфузионное исследование с помощью мультиспирального 16-срезового компьютерного томографа "Philips Brilliance 16P" (Royal Philips Electronics, Голландия), оснащенного автоматическим инжектором контрастного вещества (КВ). Программное обеспечение пакета Extended BrillianceWorkspace (Royal Philips Electronics, Голландия) применяли для обработки полученных данных. Согласно протоколу перфузионного исследования, йодсодержащее КВ вводили внутривенно (объем КВ 40 мл, скорость введения 5 мл/с), во время чего проводили динамическое сканирование исследуемой области. В результате получали 180 аксиальных КТ-изображений, что соответствовало 4 срезам головного мозга толщиной 0,8 см. Для выполнения протокола и последующей реконструкции изображений требовалось от 7 до 15 мин. Доза облучения при КТ-перфузии составляла 2,0-3,4 мЗв, доза облучения при проведении КТ головы – 1,5-2,5 мЗв.

пенумбры; С) карта CBV – выраженное снижение CBV в ядре ишемии; D, E) МТТ- и ТТР-карты - область гипоперфузии в правом полушарии большого мозга; F) количественная оценка перфузионных параметров в выбранных областях; G) график «время – плотность» для выбранных областей.

Далее на основании полученных данных определяли следующие показатели:

- 1) площадь ядра ишемии при поступлении, на 3-и и на 21-е сутки ($S_{я_1}$, $S_{я_3}$, $S_{я_21}$) – определялась по данным CBV-карт и соответствовала области снижения CBV – менее 2 мл/100г
- 2) площадь пенумбры при поступлении, на 3-и и на 21-е сутки ($S_{п_1}$, $S_{п_3}$, $S_{п_21}$) – определялась по данным карт МТТ, ТТР и CBV как область гипоперфузии со сниженными показателями МТТ и ТТР и нормальными показателями CBV, по несоответствию их площадей на картах перфузии (МТТ-CBV mismatch);
- 3) площадь ишемии при поступлении, на 3-и и на 21-е сутки ($S_{и_1}$, $S_{и_3}$, $S_{и_21}$) – включала в себя площадь ядра инфаркта и площадь пенумбры;

Для качественной оценки динамики перфузионных показателей, в зависимости от направления изменения этих показателей, выделяли 4 подгруппы. Так, выделяли подгруппу с нормализацией перфузионных показателей (регрессом площади ядра ишемии и/или площади ишемии более чем на 20% от исходных данных), подгруппу с ухудшением перфузионных показателей (увеличением ядра ишемии и/или всей области ишемии на 20% от исходного значения), подгруппу без существенной динамики (динамические изменения ядра ишемии и всей площади ишемии – не более, чем 20% от исходного значения). Кроме того, выделяли подгруппу с гиперперфузией области инфаркта, определяемой по ДВ-МРТ (с «роскошной перфузией» – увеличением показателя CBF в два раза в пораженной области по сравнению с симметричной областью другого полушария).

Ангиовизуализационные методы

Определение наличия нарушения проходимости интракраниальных и экстракраниальных артерий проводилось на основании сопоставления данных МР-ангиографии (которая выполнялась на магнитно-резонансном томографе Magnetom Symphony (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла), данных КТ-ангиографии, включенной в протокол КТ-перфузионного исследования, а также при цветовом дуплексном сканировании экстракраниальных артерий (ДС БЦА), которое выполнялось на приборах Logiq 9 («GE», США) и iU 33 («Phillips», Голландия) с использованием линейного датчика с частотой излучения 5,5-12 МГц и конвексного датчика с частотой излучения 3,5 МГц.

Исследования проводились в основной группе при поступлении и после проведения тромболизиса, в контрольной группе, как правило, однократно, при поступлении. Оценивалось наличие или отсутствие препятствия кровотоку на уровне экстракраниальных артерий (внутренней сонной или позвоночной артерий) и интракраниальных артерий (средней мозговой артерии, ее сегментов М1, М2 или М3, передней мозговой артерии, задней мозговой артерии), оценивалась степень выраженности препятствия (окклюзия, 99-70%, 69-50%, 49-30%, 29-0%). При повторном обследовании оценивалось наличие или отсутствие реканализации, а также ее выраженность (полная реканализация, неполная реканализация, отсутствие реканализации).

2.3 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакетов компьютерных прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, 2011) и MedCalc 11.5.0.0 (MedCalc Software, 2014). Для количественной оценки данных вычислялись описательные статистические показатели – абсолютное и относительное (проценты) количество пациентов, медиана, 25% и 75%-й квартили (Me [25%, 75%]). При сравнении групп пациентов применялись следующие непараметрические критерии: критерий Вилкоксона для сравнения двух зависимых признаков, критерий Фридмана для сравнения трех и более зависимых признаков, критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых признаков, критерий Краскелла-Уоллеса для сравнения трех и более независимых признаков. Для сравнения частот бинарного признака в двух независимых группах проводился анализ таблиц 2x2 с вычислением критерия χ^2 -квадрат. Для анализа связи признаков применялся непараметрический метод Спирмена с определением коэффициента корреляции ρ .

Для выявления маркеров неблагоприятного исхода острого периода инсульта (оценка по шкале Рэнкина 3 балла и более), проводили расчет отношения шансов (для бинарных показателей) и ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) по методу De Long, 2014 (для количественных показателей). Площадь под ROC кривой AUC (Area Under Curve) колеблется в пределах от 0,5 (при неинформативности теста) до 1 (при наивысшей точности теста). Также определяли следующие показатели: чувствительность (доля пациентов с истинно-положительным результатом теста среди всех лиц, имеющих изучаемую патологию), специфичность (доля пациентов с истинно-отрицательным результатом теста среди всех лиц, не имеющих изучаемой патологии), прогностическую ценность положительного результата (ПЦПР, вероятность наличия заболевания при положительном результате теста) и прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР, вероятность отсутствия заболевания

при отрицательном результате теста). При построении ROC кривой вычислялась оптимальная пороговая величина показателя (сочетание максимальных значений чувствительности и специфичности).

Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. Результаты исследования – экспериментальная часть

В ходе анализа данных, полученных на крысах с экспериментальным тромбоземболическим инсультом и контрольных ложнооперированных крысах, а именно, динамики выраженности неврологической симптоматики, параметров агрегации-деагрегации эритроцитов, объема очага в разных временных точках было показано, что в первые 6 суток эти параметры сохраняют стабильные значения. Это позволило объединить результаты для группы животных с тромбоземболическим инсультом и для группы ложнооперированных животных без разбиения на временные интервалы. В Таблице 3.1 приведены основные характеристики экспериментальной и контрольной групп. У животных не различались показатели массы тела ни до, ни после операции, длительность операции и время до пробуждения после наркоза.

Таблица 3.1. Основные характеристики животных экспериментальной и контрольной групп

Параметр	Экспериментальная группа (n=9)	Контрольная группа (n=10)	p
Масса тела животных до операции, гр	334 [230;360]	307 [256;340]	0,4
Масса тела животных на 1 сутки после операции, гр	345[296;380]	310 [274;343]	0,18
Длительность операции, мин	135[127;143]	123 [115;138]	0,48
Время пробуждения после операции, мин	28[15;48]	47[27;65]	0,49

Оценка неврологической симптоматики (см. Таблицу 3.2) позволила выявить выраженные признаки очагового поражения вещества головного мозга у экспериментальных животных после операции, в то время как в группе контрольных животных такого не отмечалось.

Таблица 3.2. Показатели неврологической симптоматики у крыс с тромбоэмболическим инсультом и у ложнооперированных крыс.

Параметр	Экспериментальная группа (n=9)		Контрольная группа (n=10)		p (при сравнении животных экспериментальной группы в динамике)
	До операции	После операции	До операции	После операции	
Тест ходьбы по решетке, проваливания лапы за 1 минуту	0	3[2;8]	0	0	<0,001
Шкала инсульта МакГроу, баллы	0	1[1;2]	0	0	<0,001
Шкала Бендерсона, баллы	0	2[1;4]	0	0	<0,001

В экспериментальной группе объем ишемического поражения вещества головного мозга, определенный по данным МРТ или при окрашивании срезов головного мозга ТТХ, составил в среднем 281 [182; 306] мм³ (рис. 3.1). В контрольной группе животных не было выявлено поражений вещества головного мозга.

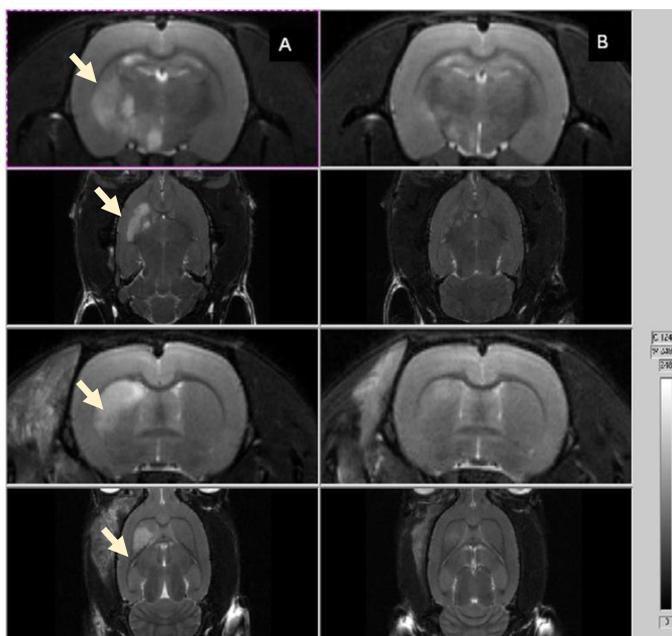


Рисунок 3.1. Магнитно-резонансная томография головного мозга крысы (T1-ВИ) в экспериментальной группе («А», область инфаркта указана светлыми стрелками) и в контрольной группе («В») на 2-е сутки после операции.

Выраженность неврологической симптоматики, оцененная по шкале Бендерсона, оказалась прямо связана с объемом очага поражения ($\rho=0,81$, $p=0,008$; рис. 3.2).

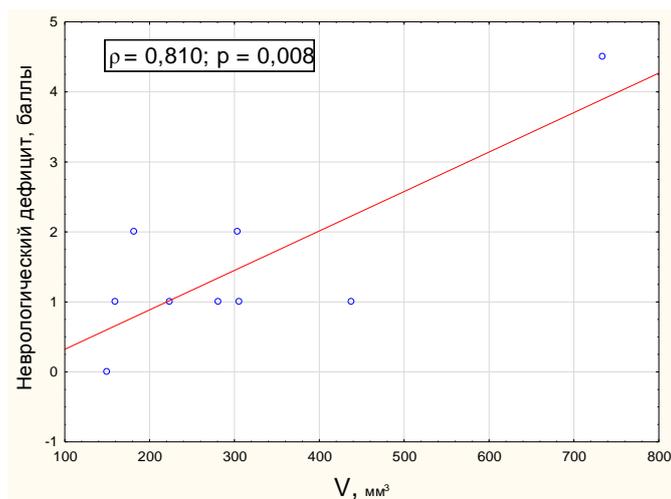


Рисунок 3.2. Корреляционная связь между выраженностью неврологической симптоматики (по шкале Бендерсона) и объемом ишемического поражения (V) у животных экспериментальной группы.

Таким образом, поставленная модель тромбоэмболического инсульта у крыс характеризовалась достаточно воспроизводимым поражением вещества головного мозга и сопряженной с ней неврологической симптоматикой.

Параметры кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов, а также их деформируемости, оценённые в обеих группах, приведены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3. Основные гемореологические показатели у животных экспериментальной и контрольной групп.

Параметр	Экспериментальная группа (n=9)	Контрольная группа (n=10)	p
Гематокрит, %	43[42;45]	41[38;46]	0,569
T1, время образования монетных	4,93[4,56;7,16]	6,68[4,50;9,79]	0,661

столбиков, сек			
T2, время образования трехмерных агрегатов эритроцитов, сек	37,4[35,0;40,0]	38,2[34,78;42,14]	0,829
kT, показатель начальной скорости образования эритроцитарных агрегатов, усл. ед.	0,51[0,29;0,78]	0,55[0,32;0,64]	0,805
β , гидродинамическая прочность эритроцитарных агрегатов, сек ⁻¹	36,9[30,9;46,4]	50,6[43,8;54,8]	0,022
I2,5, гидродинамическая прочность наиболее крупных агрегатов, %	-20[-20;-17]	-18[-22;-15]	0,719
IDmax, показатель деформируемости эритроцитов	0,522[0,482;0,633]	0,590[0,434;0,645]	0,782

Большинство показателей не различались у животных контрольной и экспериментальной групп, однако оказалось, что у крыс с тромбоэмболическим инсультом снижена гидродинамическая прочность эритроцитарных агрегатов – 36,9[30,9; 46,4] сек⁻¹ в сравнении с 50,6 [43,8; 54,8] сек⁻¹ в контроле; p=0,022 (рис. 3.3).

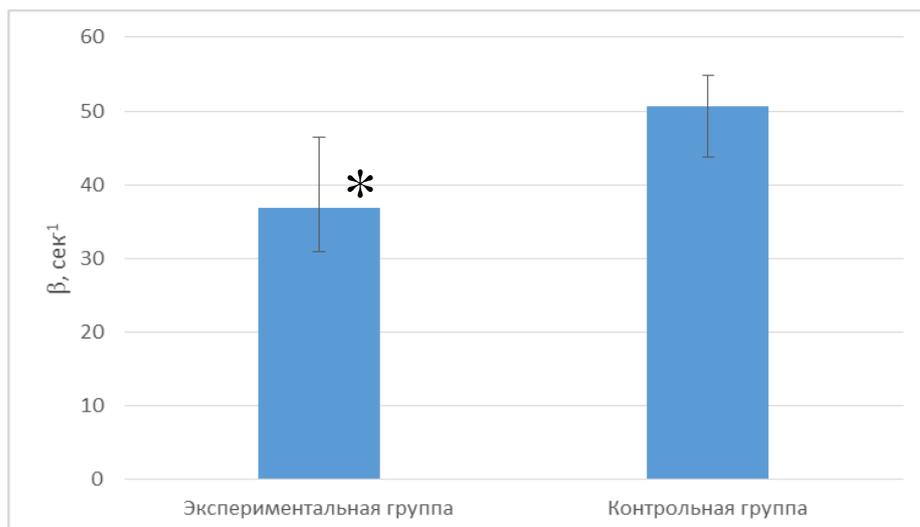


Рисунок 3.3. Показатель прочности эритроцитарных агрегатов (β) у животных экспериментальной и контрольной групп. * $p=0,022$ при сравнении между группами.

Кроме того, при оценке корреляционных связей в экспериментальной группе оказалось, что выраженность неврологической симптоматики по шкале МакГроу коррелирует с ускорением начальных этапов образования агрегатов эритроцитов ($\rho=0,771$, $p=0,025$) (рис. 3.4).

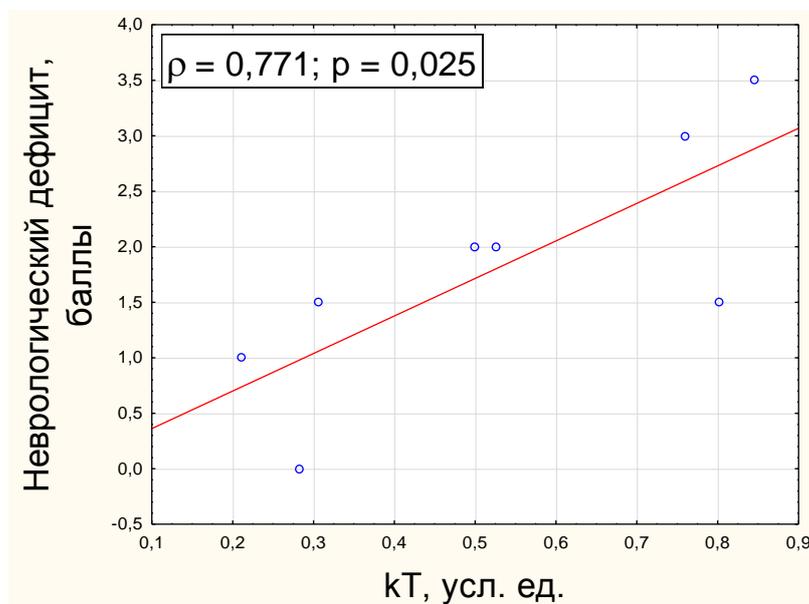


Рисунок 3.4. Корреляционная связь между выраженностью неврологической симптоматики по шкале МакГроу и показателем начальной скорости образования эритроцитарных агрегатов (кТ).

Остальные гемореологические показатели не коррелировали ни с показателями неврологического статуса, ни с объемом инфаркта головного мозга крыс.

Таким образом, при тромбоэмболической модели инсульта воспроизводились характерные неврологические проявления, сопровождавшиеся гемореологическими изменениями, в частности, ускорением агрегации эритроцитов и уменьшением прочности эритроцитарных агрегатов.

ГЛАВА 4. Результаты исследования – клиническая часть

4.1. Демографическая и клиническая характеристика обследованных пациентов

В ходе исследования анализировали данные 133 пациентов с ишемическим инсультом, из которых 70 пациентам была проведена ТЛТ при поступлении, и 63 пациентам проводилась стандартная терапия в полном объеме.

Атеротромботический патогенетический подтип инсульта (АТИ) был диагностирован у 52 пациентов (39% от общего числа), из них у 11 пациентов (8%) – по типу артерио-артериальной эмболии. Кардиоэмболия явилась причиной ишемического инсульта (КЭИ) у 58 пациентов (44% от общего числа), лакунарный подтип инсульта (ЛИ) выявили у 15 пациентов (11% от общего числа). Те или иные расстройства гемостаза и гемореологии (инсульт на фоне коагулопатии, КИ) явились причиной инсульта у 8 пациентов (6% от общего числа). Распределение пациентов по различным патогенетическим подтипам в зависимости от пола и возраста представлено в Таблице 4.1

Таблица 4.1. Распределение пациентов по подтипам ишемического инсульта в зависимости от пола и возраста

Подтипы инсульта		АТИ		КЭИ		ЛИ		КИ	
Число больных		52		58		15		8	
% от общего числа		39%		44%		11%		6%	
Мужчины	Женщины	38	14	28	30	7	8	6	2
%	%	73%	27%	48%	52%	47%	53%	75%	25%
р при сравнении между группами		0,063							
Возраст (Me[25%;75%])		59[56;66,5]		67,5[61;73]		66[57;69]		48,5[38,5;64]	
р при сравнении между группами		0,011							
р для попарного сравнения		0,002							
		0,082							
		0,092							
		0,584							
		0,015							
						0,282			

Оказалось, что имелась небольшая тенденция к различиям по половому составу в группах с разными патогенетическими подтипами инсульта (р при сравнении между группами 0,063). Вероятно, это можно объяснить превалированием лиц мужского пола в группе АТИ (73% мужчин и 27% женщин). Лица с АТИ были статистически значимо моложе, чем пациенты с КЭИ (р=0,002). Отмечалась тенденция к развитию КИ у пациентов более молодого возраста, однако статистической значимости она не достигла, возможно, ввиду небольшого количества человек в данной группе (8 пациентов).

Из фоновых и сопутствующих заболеваний артериальная гипертония наблюдалась у 118 пациентов (89%), атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы – у 107 пациентов, что составило 80% случаев, а сочетание этих двух заболеваний было выявлено у 99 пациентов, то есть, в 74% случаев. У 72 (54%) пациентов была диагностирована ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе был отмечен у 42 пациентов, что составило 32% случаев. Мерцательная аритмия отмечалась у 48 пациентов, то есть, в 36% случаев (из них пароксизмальная форма мерцательной аритмии – у 19 пациентов, то есть, в 14% случаев), другие источники кардиальной эмболии были отмечены у 38 пациентов (29% случаев). Сахарный диабет имел место у 26 пациентов, что составило 20% случаев. В Таблице 4.2 приведены частоты основных сопутствующих состояний у обследованных пациентов в зависимости от подтипа инсульта.

Таблица 4.2. Сравнительная характеристика сопутствующих патологических состояний у обследованных пациентов в зависимости от патогенетического подтипа инсульта

Подтипы инсульта	АТИ (n=52)	КЭИ (n=58)	ЛИ (n=15)	КИ (n=8)
Артериальная гипертония, n	44	54	15	5
% от общего числа	85%	93%	100%	63%
р для межгруппового сравнения	0,026			

Атеросклероз, n	52	40	12	3
% от общего числа	100%	69%	80%	38%
p для межгруппового сравнения	<0,001			
Артериальная гипертония + атеросклероз, n	44	40	12	3
% от общего числа	85%	69%	80%	38%
p для межгруппового сравнения	0,022			
Сахарный диабет, n	7	15	4	0
% от общего числа	13%	26%	27%	0%
p для межгруппового сравнения	0,166			
Мерцательная аритмия, n	2	45	1	0
% от общего числа	4%	78%	7%	0%
p для межгруппового сравнения	<0,001			
Другие источники кардиальной эмболии, n	5	30	3	1
% от общего числа	10%	52%	20%	7%
p для межгруппового сравнения	0,089			

Наличие в анамнезе перенесенных нарушений мозгового кровообращения (НМК, в том числе, транзиторные ишемические атаки и инсульты) было отмечено в сумме у 18 пациентов (14%). Их распределение по группам было следующим – 5 пациентов из группы АТИ (10%), 11 пациентов из группы КЭИ (19%), 2 пациента из группы ЛИ (13%). Среди обследованных пациентов с КИ не было пациентов с предшествующими НМК. Дисциркуляторная энцефалопатия имела место у 93 пациентов (70%), из них у 34 пациентов с АТИ (65%), у 46 пациентов с КЭИ (79%), у 11 пациентов с ЛИ (73%), у 2 пациентов с КИ (25%).

Пациенты, которые имели отдельно или совместно с мерцательной аритмией иные предпосылки для развития кардиоэмболического инсульта, составили группу в 30 человек (23% от общего числа). В структуре этих состояний выделили ревматический порок митрального клапана (МК) – у 7-ми

пациентов, порок аортального клапана (АК) – у 3-х больных, их сочетание – в 4-х случаях, у 3-х больных – эндокардит (у 1 – инфекционный, у 2 – неинфекционный, возвратно-бородавчатый и Лимбана-Сакса), наличие тромбов в левом предсердии – у 4-х пациентов, наличие аневризмы левого желудочка и тромбированных зон гипокинезии в левом желудочке – у 4-х пациентов, дилатационная кардиомиопатия была выявлена у 1-го больного, открытое овальное окно (туннелевидный вариант) – у 3-х пациентов, миксома левого предсердия – у 1-го пациента.

Для учета дополнительных факторов, которые влияют на риск развития ишемического инсульта, у обследованных пациентов были собраны данные о курении, злоупотреблении алкоголем, ожирении. В в изученной выборке оказалось 46 курильщиков (на момент развития заболевания или более 10 пачек/лет в анамнезе), что от общего числа составило 35%. Злоупотребление алкоголем, а именно алкоголизм и употребление алкоголя более 1-2 порций 2 раза в неделю, встречалось реже, у 22 человек, то есть в 17% случаев. Наличие сопутствующих факторов риска в подгруппах с разными подтипами инсульта представлено в Таблице 4.3.

Таблица 4.3. Сравнительная характеристика факторов риска у пациентов контрольной и основной групп в зависимости от патогенетического подтипа инсульта

Подтипы инсульта	АТИ (n=52)	КЭИ (n=58)	ЛИ (n=15)	КИ (n=8)	Всего (n=133)
Курение, n	23	14	6	3	46
% от общего числа	44%	24%	40%	38%	35%
р для межгруппового сравнения	0,072				
Злоупотребление алкоголем, n	10	9	2	1	22
% от общего числа	19%	16%	13%	13%	17%
р для	0,221				

межгруппового сравнения					
Ожирение, n	14	16	5	2	37
% от общего числа	27%	28%	33%	25%	28%
p для межгруппового сравнения	0,269				
Индекс массы тела, кг/м ²	27,6[25,1;33,6]	29[25,5;32,7]	31[23;34]	27,6[26,7;27,9]	28,3[25,3;33,2]
p для межгруппового сравнения	0,698				

Таким образом, принципиальных различий в частоте этих факторов риска между группами отмечено не было.

Атеросклеротическое поражение экстракраниальных артерий той или иной степени выраженности было выявлено у 107 пациентов (80%). Их распределение в зависимости от подтипа инсульта представлено в Таблице 4.4. Наиболее грубые атеросклеротические изменения наблюдали в группе АТИ, наименее грубые – в подгруппах ЛИ и КИ. Подгруппа КЭИ заняла промежуточное положение, отличаясь относительно высокой частотой поражения ВСА.

Таблица 4.4. Наличие атеросклеротического поражения у пациентов и его выраженность для ипсилатеральной инфаркту мозга ВСА при различных подтипах инсульта

Атеросклеротические изменения и степень стеноза ВСА (%)	АТИ	КЭИ	ЛИ	КИ
Есть атеросклероз	52 (100%)	40 (69%)		3 (37%)
Изменения отсутствуют	0	18 (31%)	3 (20%)	5 (63%)
До 29%	1	23 (40%)	10 (67%)	2
30-49%	11 (21%)	4(7%)	2 (13%)	1
50-69%	8 (15%)	3(5%)	–	
70-99%	8 (15%)	1	–	

Окклюзия	24 (46%)	9 (16%)	–	
----------	----------	---------	---	--

У всех пациентов или их родственников уточняли, имел ли место постоянный ежедневный прием каких-либо препаратов до начала заболевания. Данные об основных препаратах представлены в Таблице 4.5. Достоверных и полных данных о качестве контроля АД, частоты сердечных сокращений, гликемии не было представлено ни в медицинской документации, ни пациентами или их родственниками.

Таблица 4.5. Доступные данные о постоянном приеме лекарственной терапии до развития заболевания

Подтипы инсульта	АТ (n=52)	КЭ (n=58)	ЛИ (n=15)	Коагулопатия (n=8)	Всего (n=133)
Антигипертензивные препараты, n	10	31	5	0	46
% от общего числа	19%	53%	33%	0%	35%
Антиагреганты, n	8	8	0	0	16
% от общего числа	15%	14%	0%	0%	12%
Антикоагулянты, n	0	7	0	0	7
% от общего числа	0%	12%	0%	0%	5%
Сахароснижающие препараты, n	3	5	4	0	12
% от общего числа	6%	9%	27%	0%	9%
Гиполипидемические препараты, n	5	1	1	0	7
% от общего числа	10%	2%	7%	0%	5%
Антиаритмические препараты, n	2	17	0	0	19
% от общего числа	4%	29%	0%	0%	14%

Выраженность неврологической симптоматики во всех группах была примерно одинаковой, кроме пациентов с лакунарным инсультом – они отличались от остальных меньшей оценкой по NIHSS, однако в динамике эти различия сглаживались (см. Таблицу 4.6).

Таблица 4.6. Тяжесть неврологической симптоматики обследованных пациентов в зависимости от подтипа инсульта

Подтипы инсульта	АТ (n=52)	КЭ (n=58)	ЛИ (n=15)	Коагулопатия	Всего (n=133)
------------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------

				(n=8)	
NIHSS при поступлении, баллы	13[8;17]	13[9;17]	8[5;10]	15[10;18]	12[8;17]
р для межгруппового сравнения	0,024				
NIHSS 1-е сутки, баллы	12[7;16]	12[7;16]	7[4;9]	12[7;16]	12[7;16]
р для межгруппового сравнения	0,164				
NIHSS 7-е сутки, баллы	10[5;12]	10[5;12]	3[2;8]	10[5;12]	10[5;12]
р для межгруппового сравнения	0,228				
NIHSS на 21 сутки, баллы	7[3;9]	7[3;9]	2[1;7]	7[3;9]	7[3;9]
р для межгруппового сравнения	0,292				

Функциональная активность при поступлении также была более высокой в подгруппе лакунарного инсульта ($p=0,033$ при межгрупповом сравнении), и затем к 21-м суткам различия пропадали. Функциональный исход у пациентов с различными подтипами инсульта значимо не изменялся (см. Таблицу 4.7).

Таблица 4.7. Функциональная активность (индекс Бартель) и исход (mRS) у обследованных пациентов в зависимости от подтипа инсульта

Подтипы инсульта	АТ (n=52)	КЭ (n=58)	ЛИ (n=15)	Коагулопатия (n=8)	Всего (n=133)
Индекс Бартель при поступлении, баллы	20[18;30]	20[18;30]	30[25;35]	20[18;30]	20[18;30]
р для межгруппового сравнения	0,033				
Индекс Бартель на 21 сутки,	63 [50;95]	63[50;95]	90[60;100]	63[50;95]	63[50;95]

баллы					
р для межгруппового сравнения	0,489				
mRS, баллы	2[2;4]	2[2;4]	1[0;2]	3[2;3]	2[1;4]
р для межгруппового сравнения	0,104				

4.2. Демографическое и клиническое сопоставление основной и контрольной групп

Основную группу составили 70 пациентов, из них 48 мужчин и 22 женщины. Возраст обследованных пациентов составил от 32 до 76 лет, средний возраст – 61[54; 69] лет. В *контрольную* группу вошли 63 пациента с ИИ в возрасте от 27 до 80 лет, в среднем – 67 [58; 72] лет, из них 31 мужчина (49%) и 32 (51%) женщины (см. Таблицу 4.8).

Таблица 4.8 Распределение обследованных пациентов основной и контрольной групп по полу и возрасту.

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Возраст	61 [54; 69]	67 [58; 73]	0,027
Соотношение М/Ж	48/22	31/32	0,023

В основной группе в 29 случаях (41%) был диагностирован атеротромботический инсульт (АТИ), в 33 (47%) – кардиоэмболический инсульт (КЭИ), лакунарный инсульт (ЛИ) – у 3 (4%) больных и у 5 (7%) больных – инсульт вследствие коагулопатии (КИ). В контрольной группе в 23 случаях (37%) был диагностирован АТИ, в 25 (40%) – КЭИ, ЛИ – у 12 (19%) больных и у 3 (5%) больных – КИ. По соотношению подтипов инсульта группы были сопоставимы между собой (рис. 4.1).

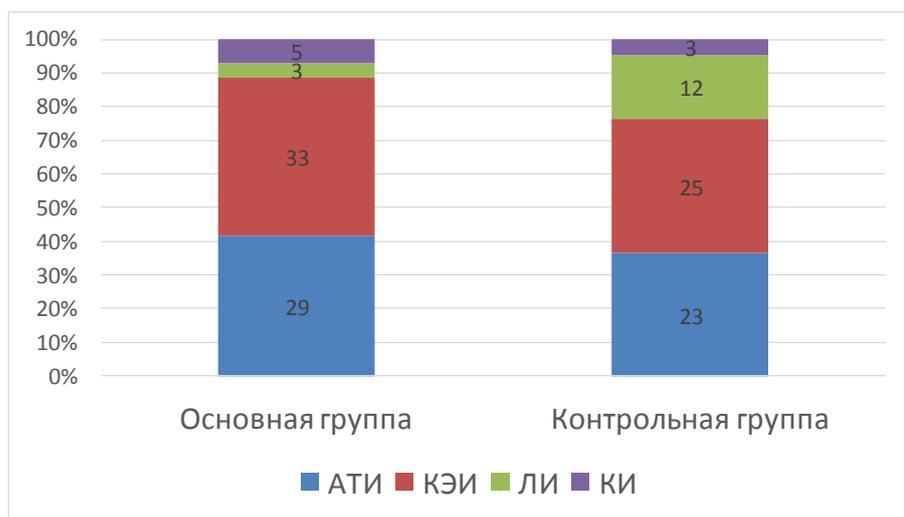


Рисунок 4.1 Структура основной и контрольной групп в зависимости от подтипа инсульта.

Основные демографические и клинические показатели контрольной и основной групп, а также их сравнение приведены в Таблице 4.9.

Таблица 4.9. Сравнительная характеристика сопутствующих патологических состояний у пациентов контрольной и основной групп.

Патология	Количество больных, n (%)		p
	Основная группа	Контрольная группа	
Курение	25 (36%)	21 (34%)	0,773
Злоупотребление алкоголем	14 (20%)	8 (13%)	0,258
Артериальная гипертония	62 (89%)	56 (89%)	0,738
Атеросклероз МАГ	56 (76%)	44 (70%)	0,376
Сочетание артериальной гипертонии и атеросклероза МАГ	50 (71%)	49 (78%)	0,784
Дисциркуляторная энцефалопатия	50 (71%)	43 (68%)	0,553
Перенесенные нарушения мозгового кровообращения в анамнезе	9 (13%)	9 (14%)	0,810
Мерцательная аритмия	27 (39%)	21 (33%)	0,667
Другие источники кардиогенной эмболии	16 (23%)	14 (22%)	0,946
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе	22 (31%)	20 (32%)	0,977
Ишемическая болезнь сердца	32 (46%)	40 (63%)	0,261
Хроническая сердечная недостаточность	25 (36%)	15 (24%)	0,271
Сахарный диабет	10 (14%)	16 (25%)	0,186
Сопутствующие воспалительные заболевания (пневмония, инфекции мочевыводящих путей, тромбозы)	18 (26%)	14 (22%)	0,582
Ожирение	19 (27%)	18 (29%)	0,936

В целом, статистически значимых различий в отношении факторов риска, сопутствующих и перенесенных состояний между основной и контрольной группами не выявлялось.

В *основной группе* инсульт легкой степени тяжести (при оценке по NIHSS – менее 7) наблюдался у 5 пациентов (7%); средней степени тяжести (баллы по NIHSS = 7-13) – у 21 (30%) больных; тяжелой степени (баллы по NIHSS = 14 и более) – у 44 (63%) пациентов. В *контрольной группе* инсульт легкой степени тяжести наблюдался у 16 (25%) больных, средней степени тяжести – у 32 (51%) больных, тяжелой степени – у 15 (24%) пациентов (рис. 4.2).

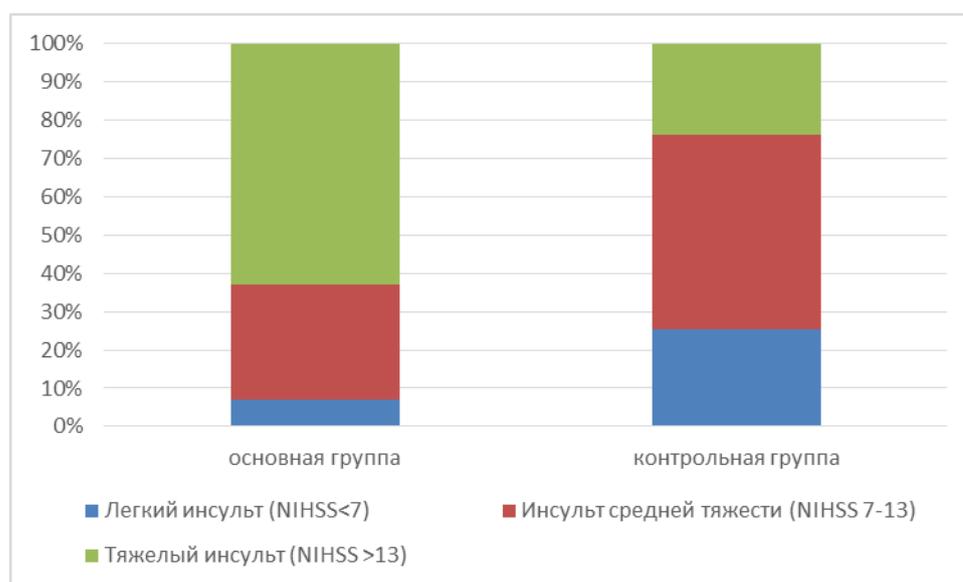


Рисунок 4.2. Структура основной и контрольной групп в зависимости от тяжести инсульта.

Таким образом, в основной группе преобладали пациенты с тяжелым инсультом, в контрольной – с инсультом средней степени тяжести (р для межгруппового сравнения 0,008).

Время от момента развития неврологической симптоматики до поступления пациентов основной группы в стационар колебалось в пределах от 40 и до 245 мин, в среднем – 138 [117; 170] мин. Время от момента поступления пациентов до начала проведения системного тромболизиса («от двери до иглы») составило от 15 до 90 мин, в среднем 40 [30; 55] мин. Временной интервал между началом инсульта и проведением тромболизиса составил 60-270 мин, в среднем 180 [150; 210] мин.

Выраженность неврологической симптоматики по шкале NIHSS при поступлении у пациентов основной группы составила от 7 до 25 баллов, в среднем – 15[11;17] баллов. Суммарный балл по шкале NIHSS при поступлении в стационар в контрольной группе составил от 5 до 21 балла, Me – 9[6; 13] балла. Таким образом, выраженность неврологической симптоматики была больше в основной группе, чем в контрольной группе ($p=0,001$). В целом, у пациентов с различными подтипами инсульта не отмечалось статистически значимых различий в выраженности неврологической симптоматики при поступлении. Межгрупповые различия, однако, сохранялись при атеротромботическом и кардиоэмболическом инсульте, но не при лакунарном инсульте и не при инсульте вследствие коагулопатии (см. Таблицу 4.10).

Таблица 4.10. Сравнение выраженности неврологической симптоматики по шкале NIHSS при поступлении при различных подтипах инсульта

NIHSS при поступлении	Все подтипы инсульта	АТИ	КЭИ	ЛИ	КИ	p
Основная группа	15 [11; 17]	15 [13;17]	15 [11;17]	8 [8; 10]	15[14;18]	0,35
Контрольная группа	9 [6; 13]	9 [6; 12]	11 [8;15]	7 [5;10]	10[6;17]	0,29
p	<0,001	<0,001	0,059	0,53	0,25	

Таким образом, пациенты основной группы с атеротромботическим и кардиоэмболическим инсультом отличались большей выраженностью неврологической симптоматики, чем аналогичные пациенты контрольной группы.

Динамика выраженности неврологической симптоматики

Результаты анализа выраженности неврологической симптоматики в динамике у пациентов основной и контрольной групп представлены в Таблице 4.11.

Таблица 4.11. Выраженность неврологической симптоматики в основной и контрольной группах при поступлении и в динамике

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p

NIHSS при поступлении, баллы	15 [11; 17]	9 [6; 13]	0,001
NIHSS после ТЛТ (через 1 ч), баллы	12 [7; 16]		
NIHSS на 1 сутки, баллы	10 [6;16]	8 [6; 12]	0,124
$p_{пп-1}$	0,001	0,532	
NIHSS на 7 сутки, баллы	8 [3; 13]	7 [3; 10]	0,294
$p_{пп-7}$	0,001	0,001	
NIHSS на 21 сутки, баллы	6 [2; 10]	4 [1; 7]	0,083
$p_{пп-21}$	0,001	0,001	
p (дисперсионный анализ по Фридману)	<0,001	<0,001	

При анализе динамики суммарного балла по шкале NIHSS при поступлении и, далее, на 1-е, 7-е и 21-е сутки было получено значимое уменьшение выраженности неврологической симптоматики от времени поступления к 1-м суткам, от поступления к 7-м суткам и от поступления к 21-м суткам (во всех случаях, $p=0,001$ для обеих групп).

В **основной группе** уменьшение выраженности неврологической симптоматики отмечалось уже в пределах 24 часов после начала заболевания – при сравнении балла по NIHSS при поступлении и на 1-е сутки проявлялось значимое различие между этими двумя параметрами ($p<0,001$). В **контрольной группе** статистически значимое уменьшение выраженности неврологической симптоматики отмечалось позже, только на 7 сутки ($p<0,001$) (рис. 4.3).

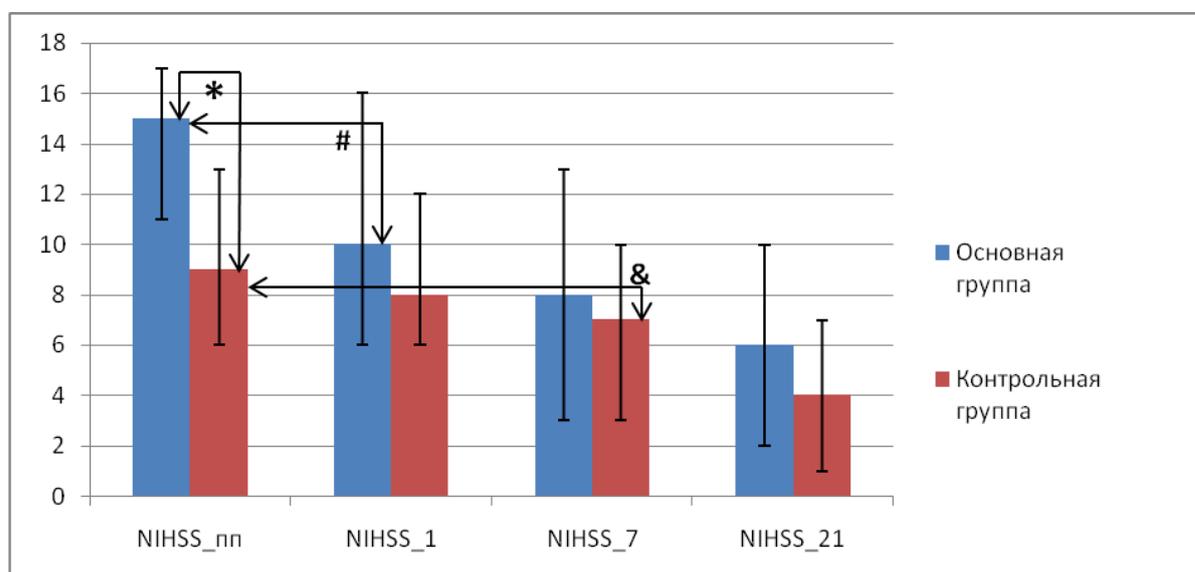


Рисунок 4.3. Оценка по шкале NIHSS в основной и контрольной группах в динамике.

Примечание: NIHSS_пп – оценка по шкале NIHSS при поступлении. NIHSS_1 – оценка по шкале NIHSS на 1-е сутки. NIHSS_7 – оценка по шкале NIHSS на 7-е сутки. NIHSS_21 – оценка по шкале NIHSS на 21-е сутки. * $p < 0,001$ при сравнении основной и контрольной групп. # $p < 0,001$ при сравнении показателей основной группы при поступлении и на 1-е сутки. & $p < 0,001$ при сравнении показателей контрольной группы при поступлении и на 7-е сутки.

Отмечалось не только уменьшение выраженности неврологической симптоматики при оценке по шкале NIHSS, но и при оценке по остальным шкалам. Так, функциональная активность по индексу Бартель на момент поступления была ниже в основной группе, чем в контрольной группе, однако к 21-м суткам различия между группами пропадали (см. Таблицу 4.12, рис 4.4). Кроме того, по модифицированной шкале Рэнкин группы также не различались при оценке на 21-е сутки (см. Таблицу 4.12).

Таблица 4.12. Функциональная активность (индекс Бартель) и функциональный исход (mRS) в основной и контрольной группах при поступлении и в динамике.

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p (критерий Манна-Уитни)
Индекс Бартель при поступлении	20 [15;25]	35 [20;60]	<0,001*
Индекс Бартель на 21 сутки	90 [45;95]	80 [50;95]	0,407
p (критерий Вилкоксона)	<0,001	<0,001	
mRS, баллы	3 [2;4]	2[1;3]	0,158

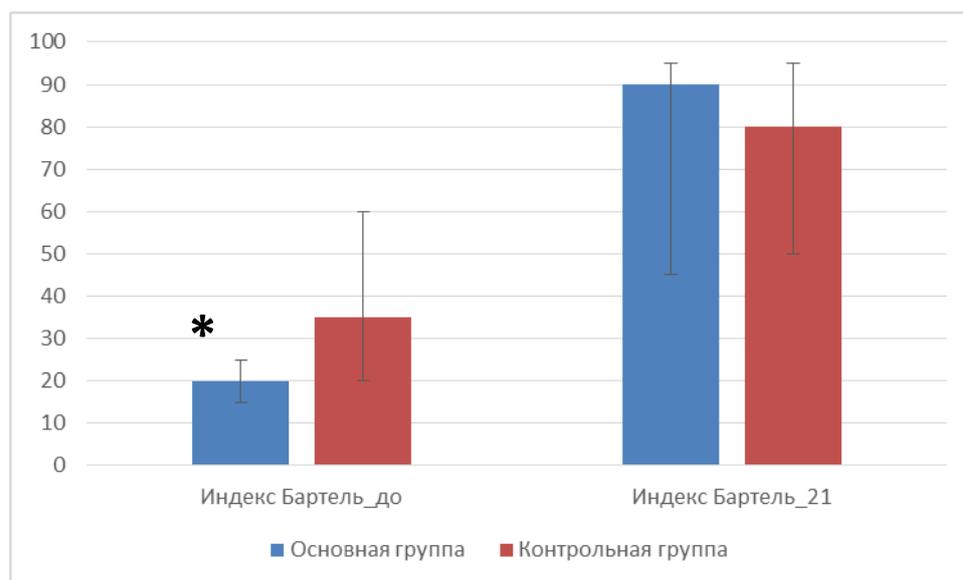


Рисунок 4.4. Динамика индекса Бартель в основной и контрольной группах (при поступлении и на 21-е сутки). * $p < 0,001$ – сравнение основной и контрольной групп.

При разбиении пациентов на группы в соответствии с достижением ими благоприятного исхода (не более 2 баллов по шкалы mRS) или неблагоприятного исхода (более 2 баллов по шкале mRS) выяснилось, что в основной группе благоприятный исход наступил у 37 пациентов (53%), в контрольной группе – у 37 пациентов (62%), разница между группами не была статистически значимой ($p = 0,473$).

Таким образом, пациенты основной группы отличались большей выраженностью неврологической симптоматики, чем пациенты контрольной группы, однако темпы их восстановления оказались выше, что можно объяснить положительным влиянием ТЛТ.

Неврологическая симптоматика у большинства пациентов была обусловлена очаговым поражением одного из полушарий головного мозга. Так, в основной группе у 69 (99%) пациентов очаг инсульта располагался в полушарии головного мозга, причем частота поражения разных полушарий была примерно одинаковой – у 33 (47%) пациентов – в левом полушарии и 36 (52%) пациентов – в правом полушарии. Кроме того, у одного пациента очаг ишемии локализовался в стволе головного мозга (в мосту). У всех пациентов контрольной группы очаг ишемии

локализовался в полушариях головного мозга, при этом у 30 (48%) пациентов – в левом полушарии и у 33 (52%) пациентов – в правом полушарии мозга.

Неврологическая симптоматика, сопутствующая появлению очага поражения в головном мозге, была представлена, в первую очередь, признаками поражения пирамидного пути на стороне, противоположной пораженному полушарию, в том числе, гемипарезом той или иной степени выраженности или гемиплегией – в основной группе у 70 (100%) пациентов, и в контрольной группе – у 62 (98%) пациентов ($p=0,948$). При этом слабость в руке или ноге, либо в руке и в ноге совместно выраженностью не менее 4 баллов (отсутствие даже минимальных движений в них) наблюдалась несколько чаще у пациентов основной группы - у 50 (71%) пациентов в сравнении с 38 (58%) пациентами контрольной группы, хотя различие не было статистически значимым ($p=0,541$). Снижение уровня бодрствования в основной группе на момент поступления отмечалось у 42 (60%) пациентов, однако чаще оно носило характер поверхностного оглушения – у 34 (48%) пациентов, изредка, – глубокого оглушения – у 6 (9%) пациентов и у 2 (3%) пациентов – сопора. В контрольной группе снижение уровня бодрствования не превышало степени оглушения и было представлено у 26 (41%) пациентов. Нарушения речи в виде афазии отмечались у 32 (46%) пациентов основной группы и у 28 (44%) пациентов контрольной группы ($p=0,702$). В основной группе у 10 (14%) пациентов афазия достигала наибольшей степени выраженности, то есть, была представлена тотальной сенсомоторной афазией. У пациентов контрольной группы тотальная афазия была выявлена у 5 пациентов (8%, при сравнении с основной группой $p=0,301$). Нарушения речи по типу дизартрии наблюдали у 34 (49%) пациентов основной группы и у 27 (43%) пациентов контрольной группы ($p=0,688$). Дизартрию тяжелой степени выраженности, сопровождавшуюся также расстройствами фонации, глотания, выпадением глоточного рефлекса, выявляли у 8 (11%) пациентов основной группы и у 2 (3%) пациентов контрольной группы (межгрупповые различия не были статистически значимыми, $p=0,094$). Часто наблюдались также нарушения глазодвигательной

функции в виде пареза взора в сторону пораженного полушария и насильственного поворота глаз и головы в сторону пораженного поражения, причем такие нарушения встречались немного чаще у пациентов основной группы – у 38 (54%) пациентов в сравнении с 18 (29%) пациентами контрольной группы, хотя различие не достигало статистической значимости ($p=0,054$).

Среди другой очаговой неврологической симптоматики у обследованных пациентов отмечались нарушения чувствительности на стороне, противоположной пораженному полушарию – у 36 (51%) пациентов основной группы и у 28 (44%) пациентов контрольной группы ($p=0,633$). Грубые нарушения чувствительности с выпадением как поверхностной чувствительности, так и болевого и суставно-мышечного чувства встречались значимо реже в контрольной группе – они проявлялись у 13 (19%) пациентов основной группы и у 2 (3%) пациентов контрольной группы ($p=0,011$). Частота гемианопсии не различалась в основной и контрольной группах – она наблюдалась у 17 (24%) пациентов основной группы и 13 (21%) пациентов контрольной группы ($p=0,689$). Центральное поражение пути лицевого нерва, приводившее к слабости мимической мускулатуры лица со стороны, противоположной пораженному полушарию, отмечалось у 66 (94%) пациентов основной группы и у 60 (95%) пациентов контрольной группы ($p=0,968$).

Проводилось сравнение структуры групп по признаку восстановления неврологических функций в первые сутки после начала развития заболевания.

Уменьшение выраженности неврологической симптоматики на первые сутки после проведения ТЛТ отмечалось у 55 (78%) пациентов основной группы. У 31 из них (44%) отмечался выраженный регресс неврологической симптоматики в виде уменьшения оценки по NIHSS не менее чем на 4 балла от исходного значения в первые сутки от начала терапии. У 24 пациентов (34%) регресс неврологической симптоматики составил менее 4 баллов по NIHSS в первые сутки после ТЛТ. У 10 (15%) пациентов на фоне проведения ТЛТ значимой динамики неврологической симптоматики отмечено не было. У 5 пациентов (7%)

отмечалась отрицательная динамика в виде усугубления неврологической симптоматики на первые сутки после проведения тромболизиса.

Ухудшение состояния к концу первых суток после системного тромболизиса наблюдалось у двух пациентов с КЭИ и у трех пациентов с АТИ.

В двух случаях у пациентки с КЭИ (72 года) и у пациента с АТИ (54 года) нарастание очаговой неврологической симптоматики было связано с отеком головного мозга вследствие большой площади инфаркта (3121 мм² и 3141 мм² соответственно) и отсутствия реканализации окклюзированной СМА, причем в первом случае функциональный исход составил 3 балла по mRS, а во втором случае исход был летальным, произошедшим на 4-е сутки. В третьем случае на 2-е сутки после ТЛТ у пациента с АТИ (49 лет) на фоне злокачественного повышения артериального давления развилось обширное кровоизлияние в пораженное полушарие головного мозга, выраженный отек головного мозга, в связи с чем пациент скончался на 2-е сутки пребывания в стационаре.

В четвертом случае у пациента с КЭИ (64 года) также развилось обширное кровоизлияние с прорывом крови в желудочковую систему, что привело к резкому усугублению неврологической симптоматики на 1-е сутки и летальному исходу на 7-е сутки от начала заболевания.

В пятом случае у пациента с АТИ (59 лет) ухудшение состояния развивалось ввиду как увеличения объема инфаркта от 1584 мм² до 2744 мм² на фоне неполной реканализации СМА, так и кровоизлияния в ишемизированную ткань мозга. Уже с первых суток выраженность неврологической симптоматики достигла 31 балла по шкале NIHSS, пациенту проводилась искусственная вентиляция легких, летальный исход наступил на 24-е сутки от начала заболевания.

Более позднее усугубление неврологической симптоматики имело место у двоих пациентов ввиду прогрессирующего увеличения очага ишемии головного мозга и нарастающего отека головного мозга со смещением срединных структур и ствола на фоне отсутствия реканализации окклюзированной СМА. У одного

пациента с КЭИ (74 года) летальный исход наступил на 10-е сутки, у второго пациента с КЭИ (73 года) – на 10-е сутки. Еще один летальный исход у пациента с КЭИ (72 года) наступил через 6 часов после начала заболевания. Он был связан с развитием острого отека ротоглотки и гортани и острой дыхательной недостаточности вследствие аспирации крови в дыхательные пути после носового кровотечения, которое имело место на фоне злокачественного повышения артериального давления.

В контрольной группе у 26 (41%) пациентов отмечалось улучшение в 1-е сутки после начала заболевания, из них у 3 (5%) пациентов – выраженный регресс неврологической симптоматики (уменьшение оценки по NIHSS не менее чем на 4 балла). У большинства пациентов (34 человека, 54%) на 1-е сутки заболевания выраженной динамики не отмечалось; у 3 (5%) пациентов неврологическая симптоматика выросла.

Летальные исходы в контрольной группе отмечались у четырех пациентов – у троих пациентов с КЭИ (у двух мужчин 62 лет и 67 лет на 6-е и 3-и сутки соответственно, и у одной женщины 78 лет, на 7-е сутки) и у одной пациентки с АТИ (73 года, 5-е сутки). Причиной смерти служило прогрессирование ишемического поражения головного мозга, отек головного мозга со смещением срединных структур и ствола мозга. Симптомных внутримозговых кровоизлияний в контрольной группе не было отмечено.

На Рисунке 4.5 отражена структура динамики неврологической симптоматики в обеих группах на 1-е сутки после начала заболевания. Выделены подгруппы с выраженным регрессом неврологической симптоматики (уменьшение оценки по шкале NIHSS на 4 балла с момента поступления к 1-ым суткам после начала заболевания), умеренным регрессом (уменьшение оценки по NIHSS на 1-3 балла), отсутствием динамики (разница баллов по NIHSS равна 0) и усугублением неврологической симптоматики (увеличением оценки по NIHSS). Можно отметить, что по количеству пациентов с усугублением неврологической симптоматики и с умеренным регрессом неврологической симптоматики

основная и контрольная группы были примерно равны, тогда как пациенты с выраженным регрессом симптоматики преобладали в основной группе, а пациенты без динамики – в контрольной группе.

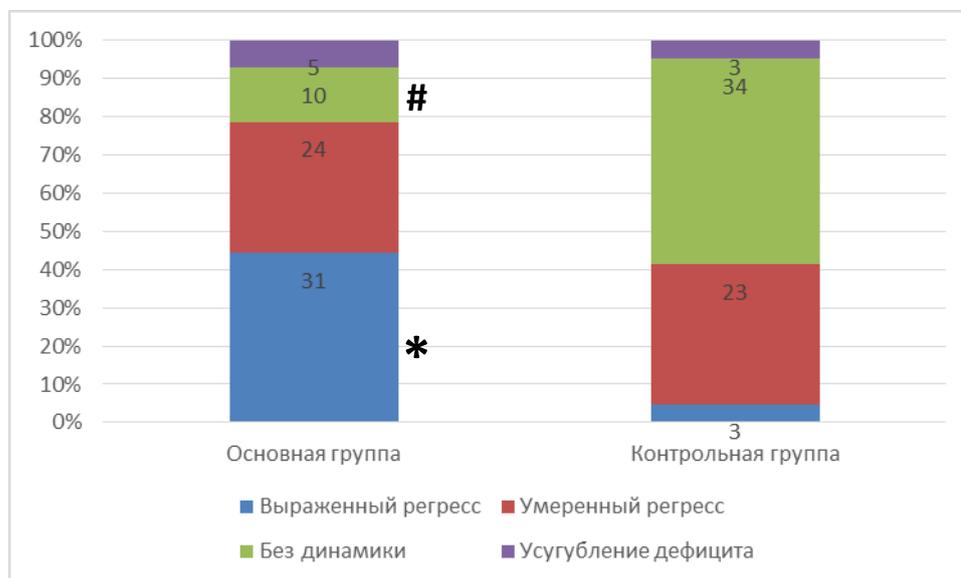


Рисунок 4.5. Структура основной и контрольной групп по динамике неврологической симптоматики на 1-е сутки от начала заболевания. # $p=0,006$, сравнение пациентов без динамики в основной и контрольной группах. * $p=0,001$ сравнение пациентов с выраженным регрессом симптоматики в основной и контрольной группах.

Проводилась оценка динамики тяжести неврологической симптоматики и функционального исхода в зависимости от подтипа инсульта – значимых различий не отмечалось ни в основной, ни в контрольной группе. Было выявлено, что различная выраженность неврологической симптоматики при поступлении в основную и контрольную группах касалась, прежде всего, атеротромботического подтипа инсульта (см. Таблицы 4.13, 4.14).

Таблица 4.13. Динамика клинических показателей в основной группе в зависимости от подтипа инсульта при поступлении (_пп), через 1 час после тромболитической терапии (_пт), на 1-е (_1), 7-е (_7) и 21-е (_21) сутки

	АТИ (n=29)	КЭИ (n=33)	ЛИ (n=3)	КИ (n=5)	p
NIHSS_пп баллы	15 [13;17]	15 [11;17]	8 [8;10]	15 [14;18]	0,171

NIHSS_пт, баллы	12 [8;17]	12 [6;16]	7 [1;9]	12 [9;15]	0,246
NIHSS_1, баллы	13 [6;16]	10 [6;16]	5 [4;7]	15 [8;15]	0,336
NIHSS_7, баллы	8 [4;14]	6 [3;12]	2 [1;3]	11 [5;13]	0,091
NIHSS_21, баллы	7 [3;14]	5 [2;9]	1 [1;2]	7 [4;9]	0,100
Индекс Бартель_пт, баллы	20 [15;20]	20 [15;33]	30 [25;35]	20 [15;25]	0,420
Индекс Бартель_21, баллы	60[35;95]	93 [45;95]	100[95;100]	75 [60;95]	0,066
mRS, баллы	3[2;4]	2[2;4]	1[0;1]	3[2;3]	0,110
Смерть, n	2/29 (7%)	4/33 (12%)	0	0	

Таблица 4.14. Динамика клинических показателей в контрольной группе в зависимости от подтипа инсульта при поступлении (_пт), через 1 час после тромболитической терапии (_1), 7-е (_7) и 21-е (_21) сутки

	АТИ (n=23)	КЭИ (n=25)	ЛИ (n=12)	КИ (n=3)	p
NIHSS_пт баллы	9 [6;12]	11 [8;15]	7 [5;10]	10 [4;17]	0,225
NIHSS_1, баллы	9 [6;12]	10 [7;13]	7 [5;10]	8 [3;17]	0,788
NIHSS_7, баллы	7 [4;10]	8 [4;11]	5 [2;9]	8 [3;12]	0,684
NIHSS_21, баллы	4 [3;7]	5 [2;8]	3 [1;8]	6 [1;9]	0,577
Индекс Бартель_пт, баллы	45 [20;65]	30 [20;55]	35 [23;58]	30 [10;60]	0,777
Индекс Бартель_21, баллы	78 [45;95]	70 [55;95]	85 [53;95]	60 [35;95]	0,906
mRS, баллы	2[1;3]	3[2;4]	2[1;3]	3[1;3]	0,141
mRS, баллы	1/23 (4%)	3/25 (12%)	0	0	

В подгруппе АТИ оценка по NIHSS при поступлении в основной группе составила 15[13;17] баллов в сравнении с 9[6;12] баллами в контрольной группе, $p < 0,001$. Кроме того, индекс Бартель при поступлении был равен 20[15;20] в

основной группе и 45[20;65] – в контрольной группе, $p < 0,001$. Та же тенденция отмечалась в подгруппе кардиоэмболического инсульта (оценка по шкале NIHSS при поступлении составила 15[11;17] баллов в основной группе в сравнении с 11[8;15] баллами в контрольной группе, $p = 0,059$; индекс Бартель при поступлении 20[15;33] в основной группе в сравнении с 30[20;55] в контрольной группе, $p = 0,046$). Далее в ходе лечения и восстановления различий между группами не наблюдалось.

Таким образом, несмотря на большую выраженность неврологической симптоматики и большее число тяжелых инсультов в основной группе, чем в контрольной группе, в конечной временной точке их оценка по шкалам неврологической симптоматики, функциональной активности и функционального исхода не различалась, так как темпы восстановления в основной группе оказались выше, чем в контрольной группе. Эти различия не зависели от патогенетического подтипа инсульта.

Проводился анализ тяжести заболевания и динамики неврологических нарушений в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний. В зависимости от пола, возраста, индекса массы тела, наличия/отсутствия артериальной гипертензии, атеросклероза, их сочетания, злоупотребления алкоголем, инфаркта миокарда, дисциркуляторной энцефалопатии, ожирения, наличия или отсутствия приема до заболевания антитромботической, гипогликемической, гиполипидемической терапии показатели тяжести заболевания не различались в основной и контрольной группах.

У пациентов контрольной группы с сахарным диабетом разница баллов по NIHSS при поступлении и NIHSS на 21-е сутки ($p = 0,009$), а также разница индекса Бартель при поступлении и индекса Бартель на 21-е сутки ($p = 0,042$) была меньше, чем у пациентов без сахарного диабета, то есть, степень их восстановления была ниже, чем у пациентов без него. Кроме того, вероятность развития благоприятного исхода у пациентов с сахарным диабетом была ниже, чем у пациентов без него (отношение шансов благоприятного и неблагоприятного

исходов составило 1,93 (95% доверительный интервал – 1,05-3,59; $p=0,045$). В основной группе, то есть после проведения ТЛТ, подобных различий не отмечалось. Кроме того, у пациентов контрольной группы, принимавших до госпитализации антигипертензивную терапию, разница в индексе Бартель в момент поступления и на 21-е сутки была больше ($p=0,025$), чем у пациентов, не принимавших антигипертензивную терапию. В основной группе подобных различий не было.

Наличие сопутствующих воспалительных состояний (ВС) в остром периоде заболевания (пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, тромбофлебитов) наблюдалось у неврологически более тяжелых при поступлении пациентов контрольной группы и ассоциировалось с большей выраженностью неврологической симптоматики на 1-е, 7-е и 21-е сутки. Функциональный исход в контрольной группе у пациентов с ВС также оказался хуже, чем у пациентов без ВС ($p<0,001$), равно как и вероятность развития благоприятного исхода (отношение шансов благоприятного и неблагоприятного исходов составило 1,57 (95%ДИ 1,11-3,13; $p=0,043$). В основной группе такого влияния не отмечалось, хотя количество сопутствующих ВС не различалось в основной и в контрольной группах.

При анализе связи между степенью поражения магистральных артерий головы и клиническими показателями у пациентов обеих групп с атеротромботическим подтипом инсульта выявилась средней силы связь между выраженностью атеросклеротического поражения ипсилатеральной внутренней сонной артерии и оценкой по шкале NIHSS на 21-е сутки (рис. 4.6)

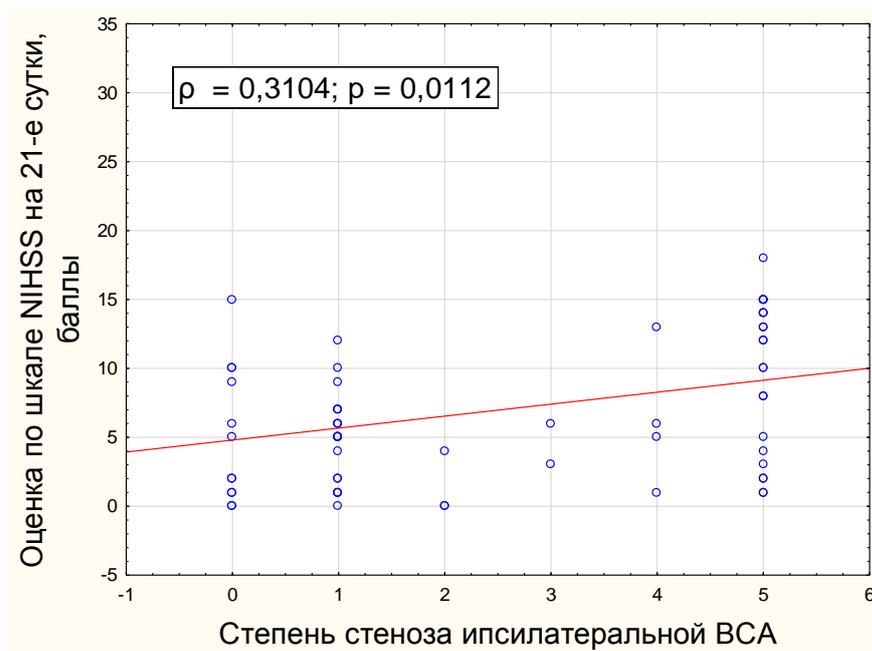


Рисунок 4.6. Корреляционная связь между выраженностью атеросклеротического поражения внутренней сонной артерии, ипсилатеральной пораженному полушарию, и оценкой по шкале NIHSS на 21-е сутки у пациентов обеих групп с атеротромботическим подтипом инсульта.

Таким образом, у обследованных пациентов наличие сахарного диабета и воспалительных состояний ухудшало течение инсульта в контрольной, но не в основной группе. При атеротромботическом инсульте более выраженный стеноз ВСА, ипсилатеральной пораженному полушарию, был сопряжен с более выраженной неврологической симптоматикой на 21-е сутки заболевания.

4.3 Клинические характеристики и данные нейровизуализации

Проводили анализ клинической картины заболевания и ее динамики в зависимости от нейровизуализационной картины – размеров очага инфаркта, наличия или отсутствия реканализации, наличия или отсутствия геморрагической трансформации очага, характеристик перфузии.

Размеры очага

При оценке размеров очага инфаркта при поступлении, на 3-и и на 21-е сутки можно было отметить некоторое превалирование этого показателя в основной группе, однако статистически значимых различий между основной и контрольной группами не было получено, как в целом, так и в зависимости от подтипа инсульта (см. Таблицу 4.15). Данные о размерах очага не приведены для пациентов с лакунарным инсультом ввиду того, что этот показатель входил в число критериев, на основании которых выделяли данный подтип, а также для пациентов с инсультом на фоне коагулопатии ввиду недостаточного количества измерений для оценки внутри подгруппы.

Таблица 4.15. Площадь очага инфаркта, измеренная при поступлении, на 3-и сутки и на 21-е сутки у пациентов основной и контрольной групп. S_1 – площадь инфаркта при поступлении, S_3 – площадь инфаркта на 3-и сутки, S_21 – площадь инфаркта на 21-е сутки.

	Основная группа	Контрольная группа	P
<u>S_1, мм²</u>	<u>851 [430;1404]</u>	<u>458 [179;1454]</u>	<u>0,082</u>
АТИ	993 [312;1284]	690 [203; 1892]	0,555
КЭИ	810 [430; 1651]	646 [264;1454]	0,692
<u>S_3, мм²</u>	<u>1016 [430;1917]</u>	<u>495 [172;1560]</u>	<u>0,223</u>
АТИ	1055 [748;2398]	434 [158; 1588]	0,315
КЭИ	1008 [235;2332]	689 [305;1560]	0,907
<u>S_21, мм²</u>	<u>1306 [199;2070]</u>	<u>243 [139;503]</u>	<u>0,148</u>
АТИ	1753 [95;2761]	327 [139;1647]	0,733
КЭИ	967 [199;2013]	344 [188; 501]	0,484

При оценке размеров очага инфаркта в динамике можно отметить, что ни в основной, ни в контрольной группах этот показатель значимо не изменялся, в том числе, в зависимости от подтипа инсульта (рис. 4.7).

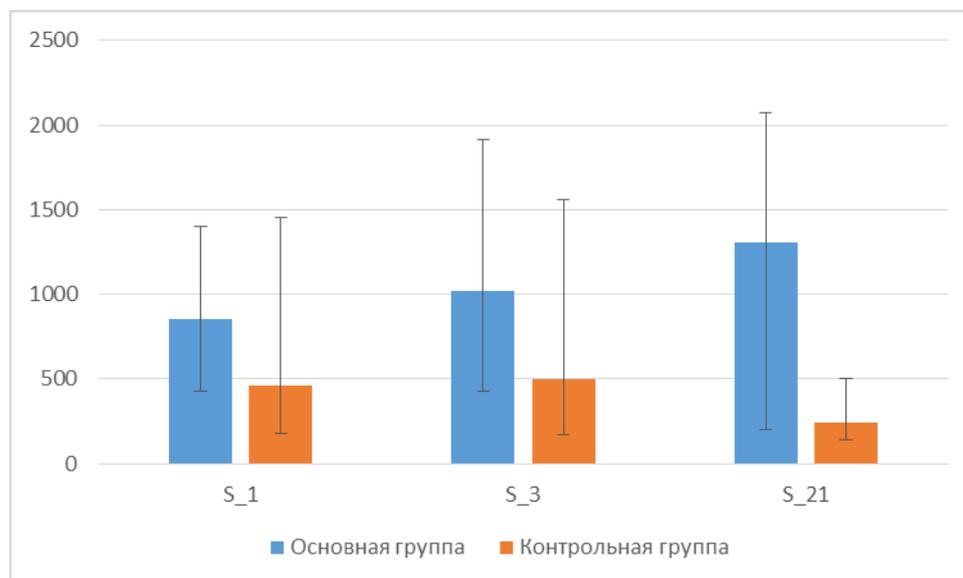


Рисунок 4.7. Динамика изменения размеров очага поражения в основной и контрольной группах (S_1 – площадь инфаркта при поступлении, S_3 – площадь инфаркта на 3-и сутки, S_21 – площадь инфаркта на 21-е сутки).

Анализировали анамнестические данные, которые могли повлиять на размеры очага или/и его динамику. Значимым фактором оказалось наличие сахарного диабета – у пациентов обеих групп с сахарным диабетом отношение площади инфаркта на 1-е сутки к этому показателю на 21-е сутки составило 0,44 [0,32;0,86], в то время как у пациентов без диабета – 1,06 [0,61;2,02], $p=0,045$. Таким образом, наличие сахарного диабета могло способствовать увеличению очага инфаркта на 21-е сутки у пациентов обеих групп.

В основной группе размер инфаркта, измеренный при поступлении, на 3-и и на 21-е сутки, коррелировал с клиническими показателями – с оценкой по NIHSS при поступлении (рис. 4.8), на 1-е, 7-е, 21-е сутки, а также с индексом Бартель на 1-е и на 21-е сутки и с оценкой по mRS в баллах (рис. 4.9).

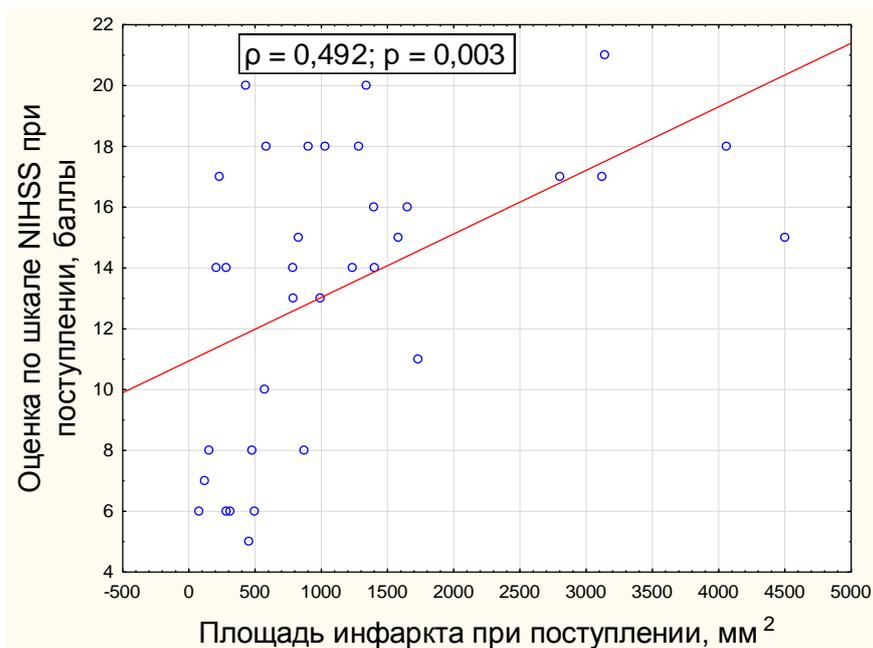


Рисунок 4.8 Корреляционная связь между площадью очага и оценкой по шкале NIHSS при поступлении у пациентов основной группы.

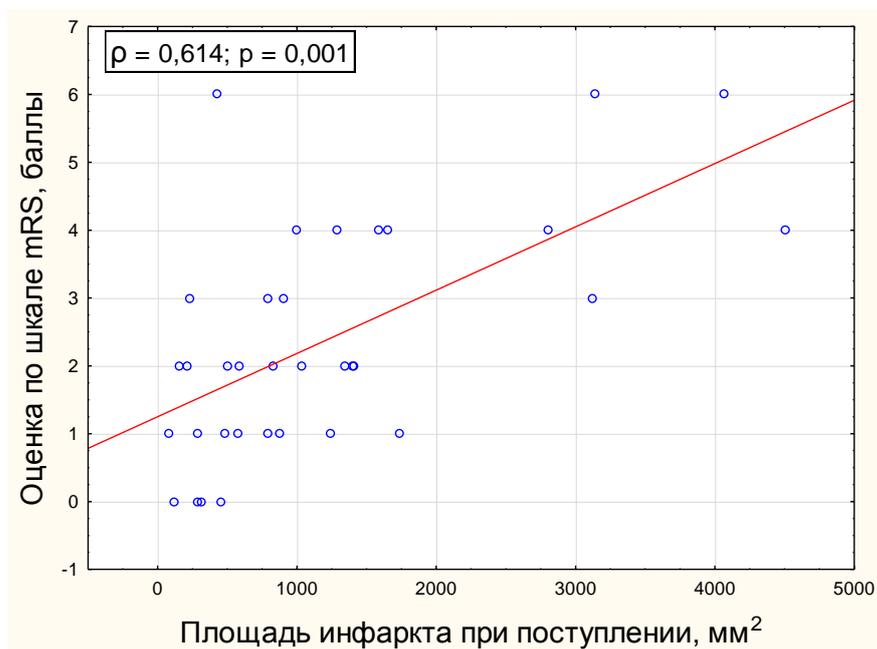


Рисунок 4.9 Корреляционная связь между площадью инфаркта при поступлении и функциональным исходом у пациентов основной группы.

У пациентов контрольной группы также наблюдалась связь между размерами очага при поступлении с оценкой по NIHSS при поступлении ($\rho=0,659$, $p=0,002$), на 1-е сутки ($\rho=0,559$, $p=0,001$), 7-е сутки ($\rho=0,700$, $p=0,013$) и 21-е сутки ($\rho=0,552$,

$p=0,023$), а также с индексом Бартель на 1-е сутки ($p=-0,522$, $p<0,001$) и 21-е сутки ($p=-0,359$, $p=0,019$) и с оценкой по mRS ($p=0,432$, $p=0,001$).

При разделении пациентов на две подгруппы в соответствии с наступлением благоприятного исхода (не более 2 баллов по mRS) или неблагоприятного исхода (более 2 баллов по mRS) оказалось, что в основной группе размеры инфаркта во всех временных точках статистически значимо различались у пациентов с неблагоприятным и благоприятным исходами ($p=0,005$). Благоприятный исход не сопровождался изменением размеров очага ($p=0,930$), но при неблагоприятном исходе размер очага увеличивался в динамике ($p=0,006$). В то же время, для контрольной группы подобной закономерности не наблюдалось – площадь очага поражения со временем значимо не изменялась ни при благоприятном ($p=0,134$), ни при неблагоприятном ($p=0,114$) исходах (рис. 4.10). Таким образом, неблагоприятный исход у пациентов основной группы сочетался с увеличением очага инфаркта со временем.

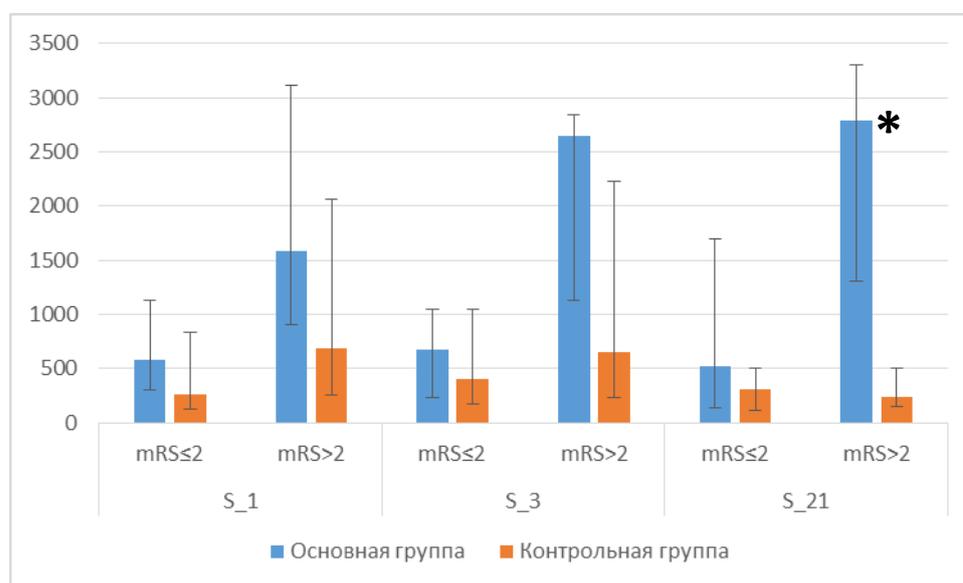


Рисунок 4.10 Динамика изменения площади инфаркта, измеренной при поступлении, на 3-и сутки и на 21-е сутки, у пациентов основной и контрольной групп в зависимости от наступления благоприятного исхода (не более 2 баллов по mRS) или неблагоприятного исхода (более 2 баллов по mRS). * $p=0,006$ анализ изменения площади инфаркта со временем – при поступлении, на 3-и и на 21-е сутки у пациентов основной группы с неблагоприятным исходом.

Такую же закономерность можно было проследить при оценке другого показателя роста очага – отношения площади инфаркта на 1-е сутки к площади инфаркта на 3-и сутки, S_1/S_3 , и отношения площади инфаркта на 1-е сутки к площади инфаркта на 21-е сутки, S_1/S_{21} . В основной группе низкие значения S_1/S_3 , характеризующие увеличение площади инфаркта в динамике, сопровождалось более высоким баллом по NIHSS при поступлении ($\rho=-0,453$, $p=0,034$), а также на 1-е сутки ($\rho=-0,531$, $p=0,001$), на 7-и сутки ($\rho=-0,544$, $p=0,017$), на 21-е сутки ($\rho=-0,526$, $p=0,002$). Кроме того, низкие значения S_1/S_3 коррелировали и с большим баллом по mRS ($\rho=-0,551$, $p=0,004$). Схожие цифры были получены и при сравнении площади инфаркта на 1-е и 21-е сутки, для показателя S_1/S_{21} . Таким образом, увеличение размеров очага инфаркта на 3-и и на 21-е сутки в основной группе отмечалось у более тяжелых пациентов и сопровождалось усугублением тяжести заболевания. В контрольной группе показатели динамики изменения размеров инфаркта ни на 3-и, ни на 21-е сутки не коррелировали с выраженностью неврологической симптоматики или функционального исхода.

В основной группе при оценке динамики изменения размеров очага поражения к 3-им суткам увеличение размеров инфаркта ($S_1/S_3 < 0,9$) отмечалось у 10 пациентов, в то время как его уменьшение ($S_1/S_3 > 1,1$) – у 17 человек. В контрольной группе эти цифры составили 5 и 9 пациентов соответственно, а еще у 5 пациентов не отмечалось выраженных изменений размеров очага ($0,9 < S_1/S_3 < 1,1$). На 21-е сутки в основной группе дальнейшее увеличение размеров очага отмечалось у 12 пациентов, а его уменьшение – у 9 пациентов. Для контрольной группы аналогичные цифры составили 2 и 4 пациента соответственно. У двоих пациентов из основной группы и двоих пациентов из контрольной группы значительной динамики не отмечалось.

Таким образом, и в основной, и в контрольной группах размер инфаркта мозга коррелировал с выраженностью неврологической симптоматики при поступлении, причем исходно в основной группе отмечалась тенденция к

большему размеру инфаркта мозга, чем в контрольной группе. В обеих группах пациенты с сахарным диабетом отличались относительно большим увеличением размеров инфаркта мозга в динамике. Неблагоприятный исход сочетался с увеличением размеров инфаркта мозга только в основной группе, в контрольной группе неблагоприятный исход не зависел от этого показателя.

Наличие/отсутствие окклюзии и реканализации

Ангиовизуализация в первые часы развития заболевания и через 24 часа проводилась всем пациентам основной группы (n=70), в то время как среди пациентов контрольной группы эти данные были получены только у 46 (73%) пациентов ввиду того, что время поступления некоторых из них превышало 24 часа (но не 48 часов) от начала заболевания. Окклюзия артерии того или иного уровня как причина заболевания выявлялась в основной группе у 64 (91%) пациентов – чаще, чем контрольной группе, где ее обнаруживали у 28 (61%) пациентов (p<0,001). В Таблице 4.16 представлена структура обеих групп по уровню окклюзии артерий пораженного полушария. В основной группе несколько чаще встречалась окклюзия на уровне ВСА, а в контрольной – на уровне дистальных ветвей СМА, однако статистической значимости эти различия не достигли (p=0,365).

Таблица 4.16. Структура групп по уровню окклюзии артерий пораженного полушария.

	Основная группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)
Внутренняя сонная артерия	26 (41%)	7 (25%)
Сегмент М1 средней мозговой артерии	23 (36%)	11 (39%)
Дистальные сегменты средней мозговой артерии	15 (23%)	10 (36%)
Всего	64	28

У обследованных пациентов не выявлялось зависимости между наличием окклюзии и какими-либо анамнестическими или клиническими данными, за исключением большей выраженности стеноза сонной артерии со стороны

поражения у пациентов с атеротромботическим подтипом как основной, так и контрольной групп, что было обусловлено и диагностическими критериями этого подтипа инсульта.

Реканализация пораженной артерии в первые 2-3 суток заболевания отмечалась у 46 (72%) пациентов основной группы, еще у четырех (6%) пациентов основной группы реканализация произошла на 21-е сутки. При этом полная реканализация была отмечена у 27 (42%) пациентов, а у 23 (36%) пациентов была неполная реканализация. В Таблице 4.17 приведены показатели неврологического статуса у пациентов основной группы в зависимости от наличия или отсутствия реканализации при исследовании в первые 2-3 суток заболевания. При поступлении эти пациенты не различались по выраженности неврологической симптоматики, однако в случае применения ТЛТ восстановление кровотока по окклюзированной артерии сопровождалось значительным регрессом неврологической симптоматики, увеличением функциональной активности, улучшением функционального исхода.

Таблица 4.17. Показатели неврологической симптоматики при поступлении (_пп), на 1-е (_1), 7-е (_7) и 21-е (_21) сутки в зависимости от наличия (+) или отсутствия (-) реканализации у пациентов основной группы при исследовании в первые 2-3 суток заболевания. p – при сравнении между группами, *p – при сравнении внутри групп в динамике

	Реканализация + (n=46)	Реканализация – (n=18)	p
NIHSS_пп, баллы	14 [11;17]	15 [13;18]	0,610
NIHSS_1, баллы	9 [5;14]	15 [13;20]	0,012
NIHSS_7, баллы	6 [3;10]	13 [11;17]	0,001
NIHSS_21, баллы	5 [2;7]	12 [9;15]	0,001
<i>p</i>	<i><0,001</i>	<i>0,001</i>	
Индекс Бартель_пп	20 [20;28]	15 [15;20]	0,026
Индекс Бартель_21	95 [60;95]	40 [28;63]	0,001
mRS, баллы	2 [1;3]	4 [3;4]	0,001
mRS менее 3 баллов	30 (65%)	3 (17%)	0,004

В группе пациентов без реканализации (18 пациентов, 28%) на первые сутки после ТЛТ у 2 пациентов отмечалось отсутствие динамики неврологической

симптоматики, у 8 пациентов наблюдалась положительная динамика, причем у одного из них – выраженная положительная динамика (регресс достиг 4 баллов по NIHSS), у 8 пациентов была отрицательная динамика (из них у 2 пациентов – выраженная отрицательная динамика, с увеличением не менее, чем на 3 балла по NIHSS). Таким образом, при наличии реканализации чаще, чем в ее отсутствие, отмечался благоприятный исход (отношение шансов благоприятного и неблагоприятного исходов составили 6,5 (95%ДИ=1,59-26,45; $p=0,003$).

Кроме того, в основной группе пациенты с реканализацией были старше (63 [58;69] лет), чем пациенты без реканализации (55 [46;70] лет, $p=0,045$). В контрольной группе реканализация наступала значительно реже, чем в основной группе – только в 5 случаях (18%). Однако наличие или отсутствие реканализации мало влияло на выраженность неврологической симптоматики и исход заболевания – значимых различий по этим показателям в зависимости от реканализации в контрольной группе не было.

При анализе наличия или отсутствия окклюзии и реканализации в зависимости от подтипа инсульта оказалось, что при любом подтипе инсульта реканализация происходила чаще в основной группе, чем в контрольной, а внутри групп не было существенных различий в зависимости от подтипа заболевания (Таблица 4.18).

Таблица 4.18. Наличие (P+) или отсутствие (P-) реканализации при разных подтипах инсульта. p – при сравнении между группами, *p – сравнение внутри групп.

	Основная группа (n=60)		Контрольная группа (n=28)		p
	P+	P-	P+	P-	
АТИ	21	6	1	11	<0,001
КЭИ	25	5	4	7	0,003
ЛИ	2	0	0	3	0,025
КИ	2	3	0	1	
*p	0,156		0,255		

Таким образом, реканализация отмечалась чаще после ТЛТ и в этой ситуации сопровождалась улучшением течения заболевания и его исхода, независимо от подтипа инсульта.

Геморрагическая трансформация

Геморрагическая трансформация (ГТ) очага ишемии головного мозга наблюдалась значительно чаще у пациентов основной группы – у 26 из 70 пациентов (37%) в сравнении с 9 из 46 пациентов (20%) контрольной группы ($p=0,043$). При этом в основной группе в трех случаях (4%) развивалось крупное внутримозговое кровоизлияние, приведшее к фатальному исходу. Тем не менее, в целом, наличие ГТ любой степени выраженности не усугубляло неврологическую симптоматику и не ухудшало функциональный исход в основной группе (см. Таблицу 4.19). В то же время, в контрольной группе пациенты с ГТ очага ишемии отличались более выраженной симптоматикой как при поступлении, так и на 1-е и 7-е сутки, а также тенденцией к некоторому ухудшению функционального исхода.

Таблица 4.19. Показатели неврологической симптоматики при поступлении (_пп), на 1-е (_1), 7-е (_7) и 21-е (_21) сутки в зависимости от наличия (+) или отсутствия (-) геморрагической трансформации (ГТ) очага ишемии в основной и в контрольной группах

	Основная группа (n=70)		p	Контрольная группа (n=46)		p
	ГТ+	ГТ-		ГТ+	ГТ-	
NIHSS_пп, баллы	15 [13;18]	14 [10;17]	0,487	15 [13;17]	9 [7;12]	0,007
NIHSS_1, баллы	10 [7;16]	10 [5;16]	0,407	13 [13;17]	8 [6;10]	0,002
NIHSS_7, баллы	7 [5;12]	7 [3;13]	0,510	11 [8;15]	6 [3;9]	0,027
NIHSS_21, баллы	6 [2;7]	6 [2;13]	0,706	7 [4;9]	4 [2;8]	0,165
Индекс Бартель_пп, баллы	20 [20;20]	20 [15;30]	0,946	20 [10;20]	30 [20;50]	0,007
Индекс Бартель_21, баллы	95 [70;95]	70 [40;95]	0,288	60 [35;65]	83 [50;93]	0,187

баллы						
mRS, баллы	2 [2;4]	3 [2;4]	0,995	3 [2;5]	2 [1;3]	0,058

Кроме того, в основной группе частота ГТ была примерно одинаковой при любом подтипе ишемического инсульта, в то время как в контрольной группе она статистически значимо чаще возникала в группе КЭИ (см. Таблицу 4.20).

Таблица 4.20. Распределение пациентов с наличием (+) и с отсутствием (-) геморрагической трансформации (ГТ) по подтипам инсульта в основной и в контрольной группах. p – при сравнении между группами, *p – при сравнении внутри групп

	Основная группа (n=70)		Контрольная группа (n=46)		p
	ГТ+	ГТ-	ГТ+	ГТ-	
АТИ	8	21	1	15	0,087
КЭИ	16	17	7	12	0,416
ЛИ	1	2	0	9	0,070
КИ	1	4	1	1	0,427
*p	0,308		0,032		

Не выявлялись какие-либо взаимосвязи между анамнестическими данными и частотой развития геморрагической трансформации, включая фатальные внутримозговые кровоизлияния.

Таким образом, несмотря на более частую встречаемость ГТ в основной группе, она, в целом, не влияла отрицательно на течение заболевания и не зависела от подтипа инсульта, в то время как в контрольной группе, где ГТ наблюдали реже, это явление сопровождалось нарастанием неврологической симптоматики и превалировало в подгруппе кардиоэмболического инсульта.

Показатели КТ-перфузионного исследования

Проведение КТ-перфузионного исследования на 3-и сутки было выполнено 18 пациентам основной группы и 21 пациенту контрольной группы, на 21-е сутки – 10 пациентам основной группы и 18 пациентам контрольной группы. В Таблице 4.21 приведены основные характеристики КТ-перфузионного исследования и их сравнение для основной и контрольной групп. При оценке перфузионных характеристик оказалось, что в основной группе площадь ядра ишемии была

больше, чем в контрольной группе, как при поступлении, так и на 3-и и 21-е сутки. Тем не менее, площадь пенумбры, равно как и общая площадь ишемии, значимых различий не имели.

Таблица 4.21. Площадь ядра ишемии ($S_{я}$), пенумбры ($S_{п}$) и ишемии в целом ($S_{и}$) по данным КТ-перфузии, рассчитанные при поступлении ($_1$), на 3-и ($_3$) и на 21-е ($_21$) сутки в основной и в контрольной группах.

	Основная группа	Контрольная группа	p
$S_{я_1}$, мм ²	982 [448;1784]	0 [0;900]	0,003
$S_{п_1}$, мм ²	990 [602;2489]	984 [150; 2146]	0,685
$S_{и_1}$, мм ²	3085 [1221;4204]	984 [150;3349]	0,065
$S_{я_3}$, мм ²	724 [209;1006]	114 [23;710]	0,065
$S_{п_3}$, мм ²	604 [321;1596]	808 [150;2510]	0,845
$S_{и_3}$, мм ²	1491 [522;3100]	808 [150;3278]	0,347
$S_{я_21}$, мм ²	85 [21;1139]	21 [0; 1125]	0,029
$S_{п_21}$, мм ²	1435 [159;2063]	468 [76;2479]	0,978
$S_{и_21}$, мм ²	952 [323;2228]	498 [99;2479]	0,859

При оценке динамики исследуемых показателей можно было отметить, что в обеих группах происходило постепенное и достоверное изменение размеров ядра ишемии ($p = 0,002$ для основной группы и $p = 0,008$ для контрольной группы). Для основной группы эти изменения заключались в уменьшении ядра ишемии уже на 3-и сутки ($p=0,015$ в случае сравнения $S_{я_1}$ и $S_{я_3}$; $p=0,045$ в случае сравнения $S_{я_3}$ и $S_{я_21}$), для контрольной группы – в уменьшении ядра ишемии только к 21-м суткам ($p=0,156$ в случае сравнения $S_{я_1}$ и $S_{я_3}$; $p=0,004$ в случае сравнения $S_{я_3}$ и $S_{я_21}$). На Рисунке 4.11 отображена динамика изменения размеров ядра ишемии в основной и контрольной группах.

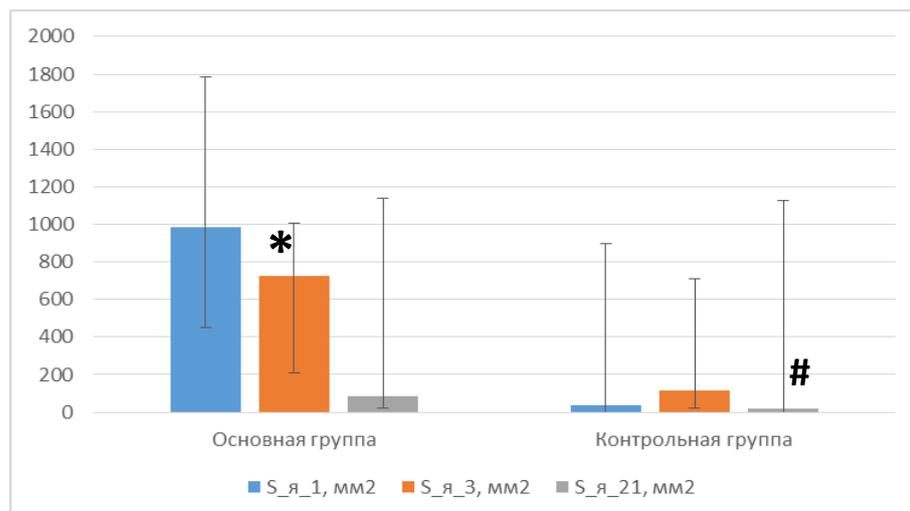


Рисунок 4.11. Площадь ядра ишемии ($S_{я}$) при поступлении ($_1$), на 3-и ($_3$) и на 21-е ($_21$) сутки в основной и контрольной группах. * $p=0,015$ в случае сравнения площади ядра ишемии при поступлении и на 3-и сутки в основной группе; # $p=0,004$ в случае сравнения площади ядра ишемии при поступлении и на 21-е сутки в контрольной группе.

Показатели пенумбры не различались значимо при оценке их изменений в динамике ($p=0,254$ для основной группы, $p=0,152$ для контрольной группы). Размеры области ишемии в целом в контрольной группе со временем, практически, не изменялись, однако в основной группе такие изменения наблюдались ($p=0,012$) – площадь ишемии значимо уменьшалась к 3-м суткам ($p=0,013$), далее – к 21-м суткам ($p=0,001$; сравнение с показателем при поступлении).

Таким образом, у пациентов основной группы размеры ядра ишемии были больше, чем у пациентов контрольной группы, и отмечалось уменьшение размеров ишемии в целом и размеров ядра ишемии после ТЛТ уже к 3-м суткам заболевания. В контрольной группе отмечалось лишь уменьшение размеров ядра ишемии к 21-м суткам заболевания.

При оценке влияния анамнестических факторов удалось выявить, что площадь ядра ишемии, оцененная по данным КТ-перфузии при поступлении, увеличивалась с увеличением времени «до двери», то есть с возрастанием времени между началом развития неврологической симптоматики и поступлением

пациента в клинику ($p=0,438$, $p=0,004$). Таким образом, увеличение времени транспортировки пациента до клиники сопровождалось увеличением площади ядра ишемии. Кроме того, площадь ядра ишемии была больше у пациентов, уже перенесших ТИА до данного заболевания – у них она составила 3111 [2479;3743] мм², в то время как у пациентов без предшествующих НМК она составляла 435 [0;1023] мм² ($p=0,003$). Этот показатель различался также в зависимости от наличия или отсутствия злоупотребления алкоголем, составляя 412 [0;1003] мм² у пациентов без злоупотребления алкоголем и 1756 [609;2964] мм² при злоупотреблении алкоголем ($p=0,001$). Курение также отражалось на перфузионных показателях – у курящих пациентов размеры области ишемии и пенумбры при поступлении оказались равны 3579 [1014;4410] мм² и 2140 [667;3004] мм² соответственно, что превышало аналогичные показатели для некурящих пациентов – 1103 [347;2690] мм² ($p<0,001$) и 625 [320;1490] мм² ($p<0,001$). В то же время, на 21-е сутки различие в этих показателях сохранялось только в контрольной группе, в то время как в основной группе показатели уже не различались у курящих и некурящих людей. Пациенты основной и контрольной групп не различались по показателям перфузии в зависимости от подтипа инсульта – у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим инсультами значимых различий по размерам ядра ишемии, пенумбры и ишемии не было.

В основной группе тяжесть неврологической симптоматики по NIHSS на 1-е сутки была связана с размерами пенумбры ($p=0,580$, $p=0,018$), ядра ишемии ($p=0,562$, $p=0,023$) и очага ишемии в целом ($p=0,752$, $p<0,001$) на 3-и сутки (рис. 4.12). Схожие отношения связывали эти показатели во всех временных точках, равно как и показатель функциональной активности с размерами пенумбры и очага ишемии в целом. У пациентов контрольной группы также значимо коррелировали между собой клинические и перфузионные показатели – например, площадь пенумбры и выраженность неврологической симптоматики ($p=0,575$, $p=0,002$) при поступлении, на 1-е, 7-е и 21-е сутки, а также площадь ядра

ишемии и выраженность неврологической симптоматики во всех временных точках.

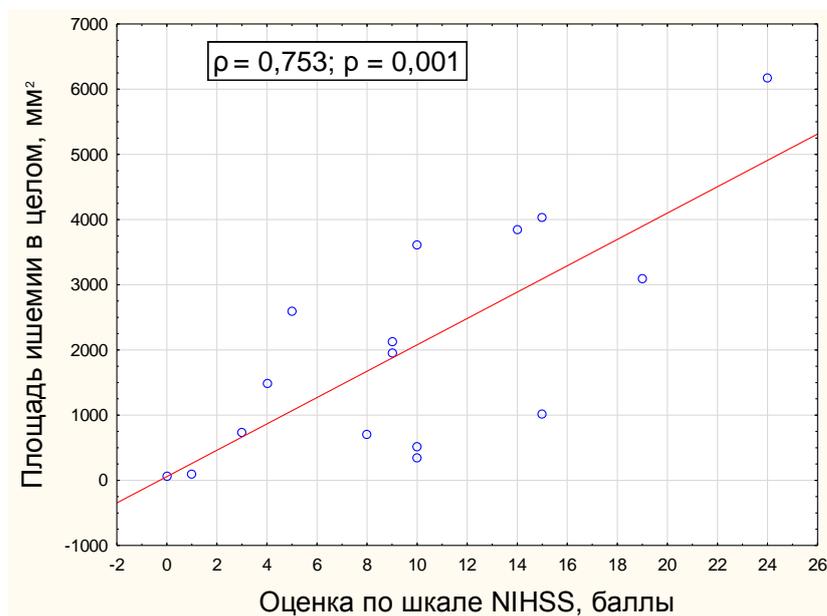


Рисунок 4.12 Корреляционная связь между площадью ядра ишемии на 3-и сутки (по данным КТ-перфузии) и выраженностью неврологической симптоматики на 1-е сутки в контрольной группе.

Пациенты основной и контрольной групп различались по нейровизуализационным показателям в зависимости от неблагоприятного или благоприятного исходов. Так, у пациентов основной группы благоприятный исход наступал чаще при меньшем размере инфаркта во всех временных точках, при отсутствии увеличения размеров инфаркта, при меньших показателях ишемии, ядра ишемии и пенумбры на 3-и сутки (см. Таблицу 4.22).

Таблица 4.22 Показатели нейровизуализации при поступлении (1), на 3-и (3) и 21-е (21) сутки при благоприятном ($mRS \leq 2$) и неблагоприятном ($mRS > 2$) исходах в основной группе. S – площадь инфаркта, $S_{я}$ – площадь ядра ишемии, $S_{п}$ – площадь пенумбры, $S_{и}$ – площадь ишемии в целом.

Показатель	$mRS \leq 2$	$mRS > 2$	p
S_{1} , мм ²	573 [284;1031]	1185 [843;2962]	0,003
S_{3} , мм ²	584 [207;1038]	1472 [1082;2844]	0,001
$S_{1/S_{3}}$	1,36 [0,66;1,45]	0,86 [0,42;0,88]	0,004
$S_{я\ 3}$, мм ²	342 [132;724]	1006 [846;2586]	0,016
$S_{п\ 3}$, мм ²	390 [65;604]	1900 [907;3071]	0,007

$S_{и\ 3}, мм^2$	703 [342;1491]	3620 [2132;4037]	0,002
$S_{21}, мм^2$	668 [138;1696]	2796 [1306;3301]	0,007
$S_{я\ 21}, мм^2$	49 [0;114]	2088 [792;2215]	0,016
$S_{и\ 21}, мм^2$	508 [0;2187]	4049 [3334;4228]	0,028

Остальные параметры, равно как и аналогичные параметры в контрольной группе, у пациентов с неблагоприятным и с благоприятным исходами не различались. Таким образом, в обеих группах выраженность неврологической симптоматики коррелировала с перфузионными характеристиками в начале заболевания, но только в основной группе неблагоприятный исход наступал при ухудшении перфузии.

Для проведения качественной оценки изменения характеристик перфузии на 3-и сутки и на 21-е сутки пациентов разделили на подгруппы с улучшением перфузии или ее нормализацией относительно здорового полушария (P_V), с усугублением нарушений перфузии или без их изменений (P_W) и с гиперперфузией («роскошной перфузией», P_H). Структуры основной и контрольной групп при таком разбиении представлены в Таблице 4.23. Эти данные выявляют выраженную тенденцию к большему количеству случаев улучшения перфузии у пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы ($p=0,053$). В основной группе на 21-е сутки к 11 пациентам с улучшающимися показателями перфузии добавились еще три пациента (у которых ранее, на 3-и сутки, отмечалась гиперперфузия), а еще у двоих сохранилась прежняя картина гипоперфузии той или иной степени выраженности. Признаков гиперперфузии на 21-е сутки не отмечалось ни у одного пациента. В то же время, в контрольной группе на 21-е сутки у пятерых пациентов с ранее определенным снижением перфузии можно было отметить ее нормализацию, а еще у четверых – отсутствие положительной динамики, то есть наблюдалось сохранение перфузионных характеристик на уровне предыдущего исследования. Пациентов с гиперперфузией также не отмечалось.

Таблица 4.23. Количество пациентов основной и контрольной групп в зависимости от динамики показателей перфузии на 3-и и на 21-е сутки

(«P_V» – улучшение перфузии, «P_W» – ухудшение перфузии или без динамики, «P_H» – гиперперфузия).

	3-и сутки			21-е сутки		
	P_V	P_W	P_H	P_V	P_W	P_H
Основная группа	11	5	2	14	7	0
Контрольная группа	7	14	0	12	18	0
p	0,053			0,061		

Таким образом, в основной группе нормализация параметров перфузии в большинстве случаев происходила раньше – на 3-и сутки, и чаще, чем в контрольной группе. Более частая нормализация параметров перфузии в основной группе носила характер выраженной тенденции ($p=0,053$ на 3-и сутки, $p=0,061$ на 21-е сутки).

Данные анализа зависимости улучшения перфузии головного мозга от наличия/отсутствия окклюзии и реканализации питающей артерии – представлены в Таблице 4.24.

Таблица 4.24. Структура основной и контрольной групп в зависимости от динамики показателей перфузии и реканализации. «Окк-» – отсутствие окклюзии мозговой артерии, «P+» – наличие реканализации, «P-» – отсутствие реканализации, «P_V» – улучшение перфузии, «P_W» – ухудшение перфузии или без динамики.

	Основная группа			Контрольная группа		
	P+	P-	Окк-	P+	P-	Окк-
P_V	10	3	1	2	5	5
P_W	4	2	1	3	9	6
p	0,635			0,417		

Эти данные показывают, что в основной группе улучшение перфузии ткани мозга, в основном, сочеталось с реканализацией. К сожалению, число случаев с улучшением перфузии на фоне отсутствия реканализации, представляющих наибольший интерес в плане изучения механизмов реперфузии, было весьма небольшим – 2 случая в основной группе и 5 случаев в контрольной группе. Из двух пациентов основной группы у одного функциональный исход составил 4 балла по mRS, у второго – 2 балла по mRS. Из 5 пациентов контрольной группы, у

которых отмечалось улучшение перфузии, у двоих отмечался благоприятный исход (0 и 2 балла по mRS), и еще у троих – неблагоприятный исход (3, 3 и 4 балла по mRS). Провести подробный анализ этих пациентов не удалось ввиду их небольшого числа. При сравнении функционального исхода у пациентов обеих групп, у которых на фоне отсутствия реканализации произошло улучшение перфузии головного мозга, можно было отметить только их различие в возрасте – пациенты с благоприятным исходом оказались значительно моложе (44 [34;67] года), чем пациенты с неблагоприятным исходом (71 [68;81] года; $p=0,034$).

Сочетанный анализ клинических показателей и показателей перфузии мозга показал, что к 21-ым суткам в основной группе выраженность неврологической симптоматики была ниже в подгруппе с улучшением перфузии на 3-и сутки – 5[1;6] балла, чем в подгруппе с сохранением гипоперфузии к этому сроку – 8[5;14] балла, $p=0,038$ (рис. 4.13). В контрольной группе эти показатели значительно не различались (4[3;7] балла и 8[4;11] балла соответственно, $p=0,688$).

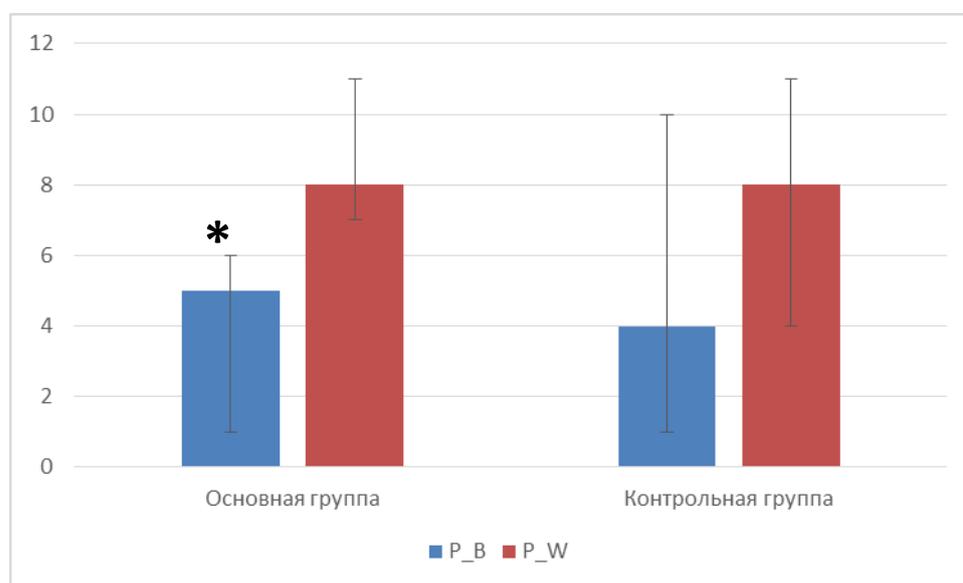


Рисунок 4.13 Выраженность неврологической симптоматики по шкале NIHSS на 21-е сутки у пациентов основной и контрольной групп в зависимости от качественной динамики показателей перфузии на 3-и сутки («P_B» – улучшение перфузии, «P_W» – ухудшение перфузии или без динамики) * $p=0,038$ при сравнении выраженности неврологической симптоматики на 21-е сутки в

подгруппе с улучшением перфузии на 3-и сутки и в подгруппе с сохранением гипоперфузии на 3-и сутки.

Кроме того, отмечались определенные различия в отношении функционального исхода в зависимости от улучшения перфузии (см. Таблицу 4.25). Так, у пациентов основной группы благоприятный функциональный исход чаще наступал при наличии улучшения показателей перфузии на 3-и сутки (отношение шансов благоприятного и неблагоприятного исходов составило 4,71 (95%ДИ 1,21-10,23) $p=0,017$). У пациентов контрольной группы таких явлений не отмечалось.

Таблица 4.25. Структура основной и контрольной групп по функциональному исходу в зависимости от качественной характеристики перфузии. «P_V» – улучшение перфузии, «P_W» – ухудшение перфузии или без динамики, «P_H» – гиперперфузия.

	Основная группа		Контрольная группа	
	mRS 0-2	mRS >2	mRS 0-2	mRS >2
P_V	9	2	4	3
P_W	1	5	6	8
P_H	1	1	0	0
p	0,033		0,532	

Таким образом, у пациентов основной группы улучшение перфузии происходило чаще и раньше (уже на 3-и сутки), чем у пациентов контрольной группы, а также приводило к улучшению клинической симптоматики и функционального исхода.

4.4 Гемостатические и гемореологические показатели

4.4.1. Анализ гемостатических показателей.

В Таблице 4.26 приведены основные показатели гемостаза, которые контролировали у обследованных пациентов.

Таблица 4.26. Гемостатические показатели у пациентов основной и контрольной групп-при поступлении.

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	Значение p
Гематокрит, %	43 [42;46]	43 [41;47]	0,943
Фибриноген, г/л	3,4[2,7;3,7]	4,4 [3,7;5,2]	0,003
МНО	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [1,0;1,1]	0,124
Протромбиновое время, сек	13,3 [12,1; 14,7]	12,5 [11,9;13,2]	0,201
АЧТВ, сек	24,9 [23,8;27;7]	29,1[26,5;31,0]	0,003
АТ-АДФ, %	51,0 [42,0; 53,0]	34,0 [20,0; 50,0]	0,005
АТ-Адр, %	53,0 [45,0; 62,0]	36,0 [21,0; 47,0]	0,019

Пациенты основной группы имели при поступлении значимо меньший уровень фибриногена по сравнению с контрольной группой, а также значимо меньший уровень АЧТВ. При аналогичном анализе в зависимости от подтипа инсульта оказалось, что эти различия определялись подгруппой с атеротромботическим инсультом (см. Таблицу 4.27). Кроме того, в отношении тромбоцитарного звена гемостаза было выявлено повышение агрегационной активности тромбоцитов в основной группе по сравнению с контрольной группой. При аналогичной оценке с учетом подтипа инсульта выяснилось, что значимое повышение уровня вызываемой адреналином агрегации тромбоцитов (АТ-Адр) в основной группе (при поступлении) в сравнении с контрольной было обусловлено его повышением также в подгруппе атеротромботического инсульта (см. Таблицу 4.27).

Таблица 4.27. Некоторые гемостатические показатели при поступлении в основной (О) и контрольной (К) группах (Г) в зависимости от подтипа

инсульта - атеротромботического (АТИ) и кардиоэмболического (КЭИ). АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, АТ-АДФ – агрегация тромбоцитов под влиянием аденозинтрифосфата, АТ-Адр – агрегация тромбоцитов под влиянием адреналина.

Показатель		АТИ	КЭИ	р
Фибриноген, г/л	ОГ	3,34 [2,75;3,54]	3,87 [3,44;5,87]	0,072
	КГ	4,39 [3,72;5,20]	4,01 [3,54;4,95]	0,671
	Р	0,007	0,963	
АЧТВ, сек	ОГ	26,1 [24,7;26,8]	23,8 [23,4;24,8]	0,088
	КГ	29,5 [27,3;32,1]	28,0 [25,6;30,8]	0,514
	Р	0,011	0,052	
АТ-АДФ, %	ОГ	45 [38;49]	57 [47;64]	0,114
	КГ	29 [18;36]	41 [20;56]	0,235
	Р	0,029	0,104	
АТ-Адр, %	ОГ	48 [40;55]	54 [46;65]	0,342
	КГ	26 [21; 40]	41 [21;52]	0,235
	Р	0,030	0,177	

При оценке влияния других клинических и анамнестических данных среди всех пациентов выявилась положительная корреляционная связь между индексом массы тела пациентов и агрегацией тромбоцитов под влиянием адреналина (АТ-Адр) при поступлении ($\rho=0,510$, $p=0,006$), а также агрегацией тромбоцитов под влиянием аденозинтрифосфата (АТ-АДФ) при поступлении ($\rho=0,487$, $p=0,009$). Кроме того, уровень АТ-Адр при поступлении был выше у пациентов с артериальной гипертонией (39 [23;47]%) в сравнении с пациентами без нее (17 [11;20]%; $p=0,002$).

Указанные параметры исследовали также в динамике – на 1-е, 7-е и 21-е сутки от начала заболевания (см. Таблицу 4.28).

Таблица 4.28. Показатели гемостаза в динамике у пациентов основной (О) и контрольной (К) групп (Г). $p_{\text{III-21}}$ – сравнение зависимых показателей

при поступлении, на 1-е, 7-е и 21-е сутки. МНО – международное нормализованное отношение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, АТ-АДФ – агрегация тромбоцитов под влиянием аденозинтрифосфата, АТ-Адр – агрегация тромбоцитов под влиянием адреналина.

Показатель		1-е сутки	7-е сутки	21-е сутки	$p_{пп-21}$
Гематокрит, %	ОГ	42 [39;45]	42[38;45]	40[37;44]	0,125
	КГ	43 [42;47]	43[39;44]	41[39;46]	0,054
	p	0,133	0,750	0,163	
Фибриноген, г/л	ОГ	3,14[2,71;3,82]	4,59[3,70;5,51]	4,04[3,62;4,58]	0,229
	КГ	4,22[3,42;4,84]	4,86[3,88;5,59]	3,75[3,42;4,88]	0,085
	p	<0,001	0,582	0,856	
МНО	ОГ	1,13[1,04;1,22]	1,07[1,01;1,16]	1,24[1,09;1,88]	0,245
	КГ	1,05[1,00;1,08]	1,05[1,00;1,10]	1,04[1,00;1,20]	0,163
	p	<0,001	0,158	0,002	
Протромбиновое время, сек	ОГ	14,0[13,1;15,3]	13,1[12,2;14,3]	15,3[13,6;22,2]	0,572
	КГ	12,5[11,9;12,9]	12,2[11,8;12,8]	12,4[11,8;14,2]	0,163
	p	<0,001	0,003	0,006	
АЧТВ, сек	ОГ	27,4[25,1;30,7]	28,9[25,9;31,9]	30,3[26,0;33,4]	0,084
	КГ	29,3[27,2;31,2]	31,1[27,4;33,5]	31,1[28,9;33,1]	0,121
	p	0,086	0,055	0,462	
АТ-АДФ, %	ОГ	32 [21;48]	36[21;52]	14[11;27]	0,076
	КГ	32[22;44]	25[19;39]	37[14;46]	0,435
	p	0,932	0,196	0,118	
АТ-Адр, %	ОГ	38 [20;53]	31[24;52]	27[16;40]	0,406
	КГ	36[21;44]	23[15;43]	37[18;47]	0,432
	p	0,559	0,069	0,769	

Анализ данных, полученных при поступлении и на 1-е сутки показал, что в основной группе, по сравнению с контрольной группой, на 1-е сутки лечения сохранялось значимое снижение уровня фибриногена, повышалось значение МНО и протромбинового времени, а различия в уровне АЧТВ и показателей агрегации тромбоцитов нивелировались (см. Таблицы 4.26 и 4.28).

Так как всем пациентам назначали антитромбоцитарные препараты, а пациентам с кардиоэмболическим инсультом несколько позже – и антикоагулянтные препараты, то динамику активности агрегации тромбоцитов оценивали также отдельно в подгруппе пациентов с некардиоэмболическим

инсульте ИИ. При этом тоже отмечалось нивелирование различий по показателю АТ-Адр на 1-е сутки после ТЛТ среди пациентов основной группы в сравнении с контрольной группой (при поступлении $p=0,030$, в то время как на 1-е сутки $p=0,682$, см. Таблицу 4.27).

К 21-м суткам активность агрегации тромбоцитов под воздействием АДФ несколько снижалась в основной группе ($p=0,076$ при сравнении АТ-АДФ при поступлении, на 1-е и 21-е сутки), хотя статистической значимости это снижение не достигло. Тем не менее, подобной тенденции не отмечалось в контрольной группе (рис. 4.14).

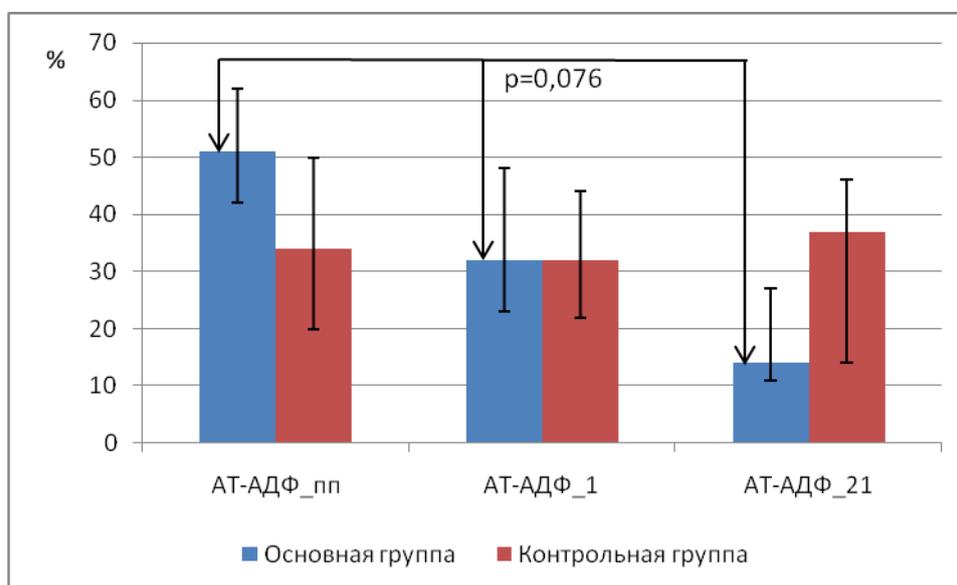


Рисунок 4.14. Динамика активности агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина и АДФ в основной и контрольной группах.

При оценке корреляционных связей между показателями гемостаза и клиническими показателями была выявлена положительная связь ($p=0,498$, $p=0,018$) между уровнем фибриногена на 1-е сутки и выраженностью симптоматики по NIHSS на первые сутки у пациентов основной группы с атеротромботическим подтипом ишемического инсульта (рис. 4.15).

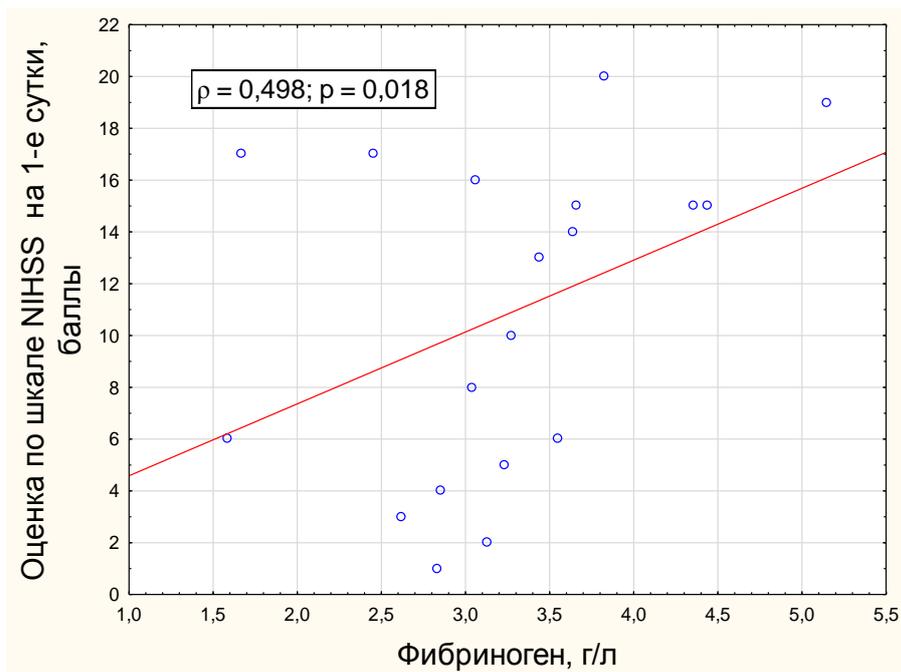


Рисунок 4.15 Корреляционная связь между уровнем фибриногена и оценкой по NIHSS на 1-е сутки у пациентов основной группы с атеротромботическим подтипом инсульта.

Для пациентов с кардиоэмболическим подтипом инсульта корреляционных связей между показателями гемостаза и функциональным исходом не определялось.

В контрольной группе у пациентов с атеротромботическим подтипом инсульта также отмечалась значимая связь между уровнем фибриногена на 1-е сутки и степенью выраженности неврологической симптоматики по NIHSS на 1-е сутки ($\rho=0,685$, $p=0,001$), функциональным исходом на 21-е сутки по индексу Бартель ($\rho=-0,584$, $p=0,003$) и оценкой по mRS ($\rho=-0,584$, $p=0,003$).

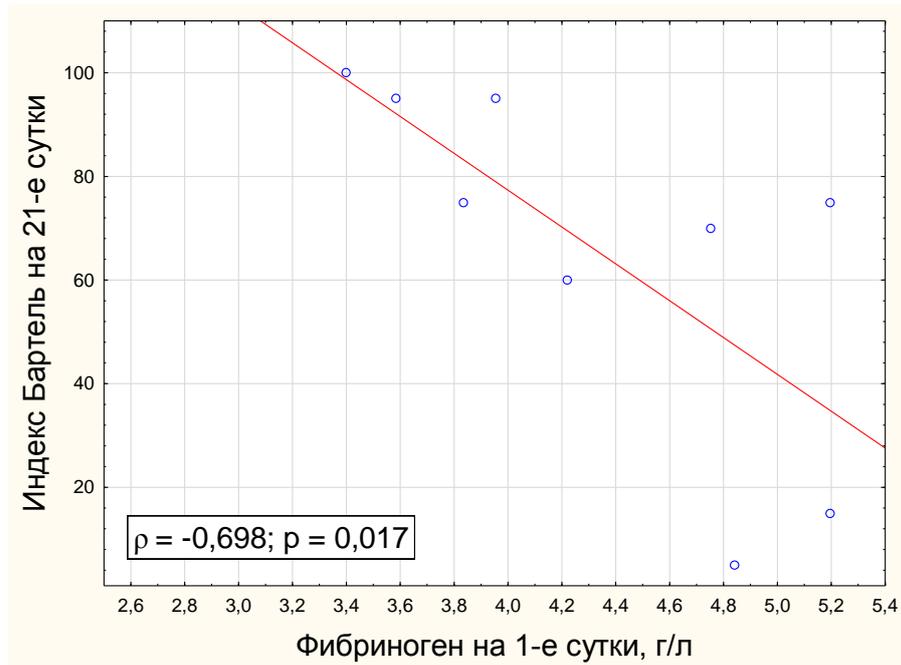


Рисунок 4.16 Корреляционная связь между уровнем фибриногена на 1-е сутки и функциональным исходом по индексу Бартель на 21-е сутки у пациентов основной группы с атеротромботическим подтипом инсульта.

Кроме того, высокий уровень фибриногена на 7-е сутки у пациентов основной группы также оказался прямо связан с исходом по mRS (рис. 4.17).

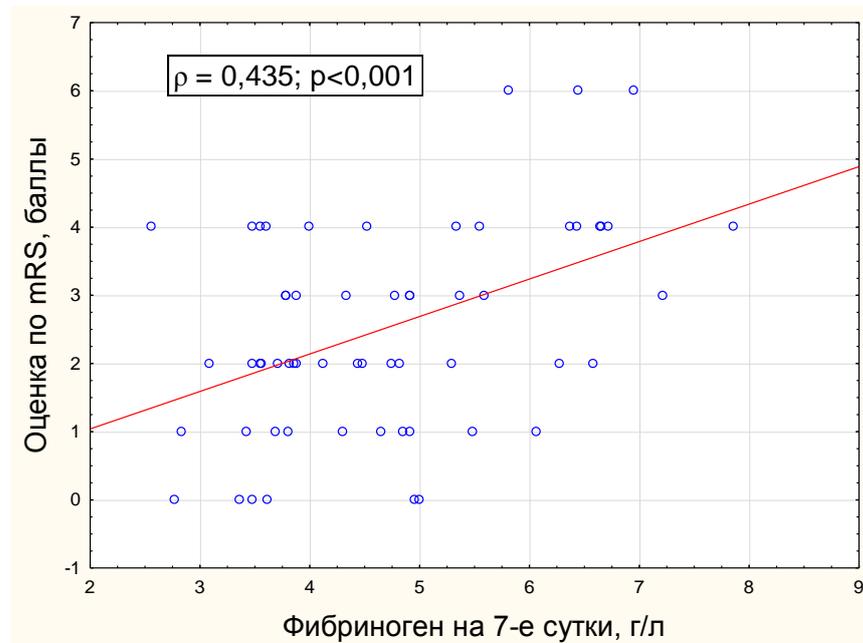


Рисунок 4.17 Корреляционная связь между уровнем фибриногена на 7-е сутки и функциональным исходом по mRS у пациентов основной группы.

В целом, такая же взаимосвязь была характерна для пациентов контрольной группы (рис. 4.18).

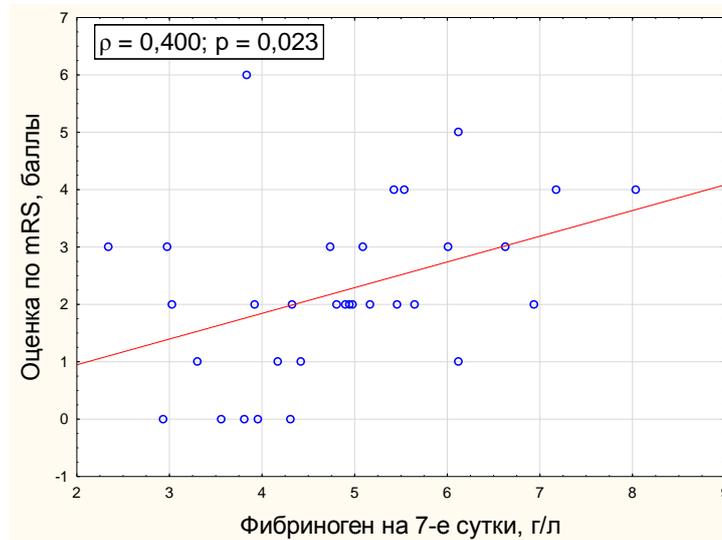


Рисунок 4.18 Корреляционная связь между уровнем фибриногена на 7-е сутки и функциональным исходом по mRS у пациентов контрольной группы.

Для всех пациентов основной группы была выявлена значимая отрицательная связь средней силы между показателем АТ-Адр на первые сутки и индексом Бартель как на 1-е сутки ($\rho=-0,349$, $p=0,028$), так и на 21-е сутки ($\rho=-0,447$, $p=0,015$) (рис. 4.19).

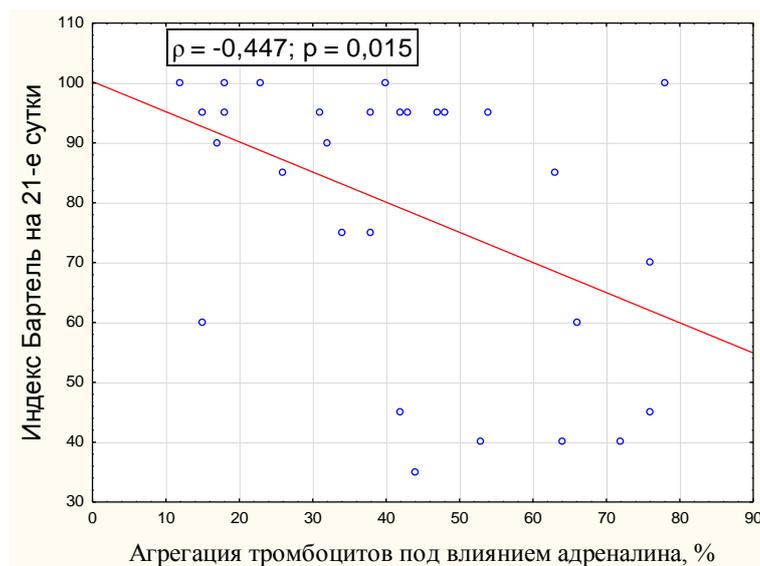


Рисунок 4.19 Корреляционная связь между АТ-Адр на 1-е сутки и функциональным исходом по индексу Бартель на 21-е сутки у пациентов основной группы.

Дополнительно было проведено сравнение параметров гемостаза при благоприятном и неблагоприятном исходах у пациентов основной группы с реканализацией. Оказалось, что при благоприятном исходе уровень фибриногена на 7-е сутки был несколько ниже, чем при неблагоприятном исходе (4,44 [3,61;4,95] г/л в сравнении с 4,97 [4,52;5,59] г/л; $p=0,023$). Это не зависело от подтипа инсульта, и такой закономерности не было в контрольной группе.

Для контрольной группы можно было отметить стойкую отрицательную взаимосвязь между показателем АЧТВ при поступлении и на первые сутки с выраженностью неврологической симптоматики при поступлении ($\rho=-0,372$, $p=0,047$ и $\rho=-0,530$, $p=0,004$, соответственно), на 1-е сутки ($\rho=-0,498$, $p=0,006$ и $\rho=-0,584$, $p=0,001$, соответственно), на 7-е ($\rho=-0,380$, $p=0,043$ и $\rho=-0,519$, $p=0,005$, соответственно) и 21-е сутки ($\rho=-0,630$, $p<0,001$ и $\rho=-0,677$, $p<0,001$, соответственно), а также с функциональным исходом на 1-е и 21-е сутки (с индексом Бартель на 1-е сутки ($\rho=0,488$, $p=0,007$ и $\rho=0,522$, $p=0,005$, соответственно) и на 21-е сутки ($\rho=0,683$, $p=0,001$ и $\rho=0,569$, $p=0,002$, соответственно). Более того, эта связь с функциональным исходом проявилась ярче при исключении пациентов с летальным исходом – оценка по mRS коррелировала с АЧТВ, измеренным при поступлении ($\rho=-0,430$, $p=0,020$) и на 1-е сутки (рис. 4.20). Действительно, у пациентов с благоприятным исходом показатель АЧТВ на 1-е сутки оказался значимо выше, чем у пациентов с неблагоприятным исходом (30[29;33] при благоприятном исходе и 28[25;29] при неблагоприятном исходе; $p=0,035$). В то же время, значимых различий в зависимости от наличия или отсутствия летального исхода не отмечалось.

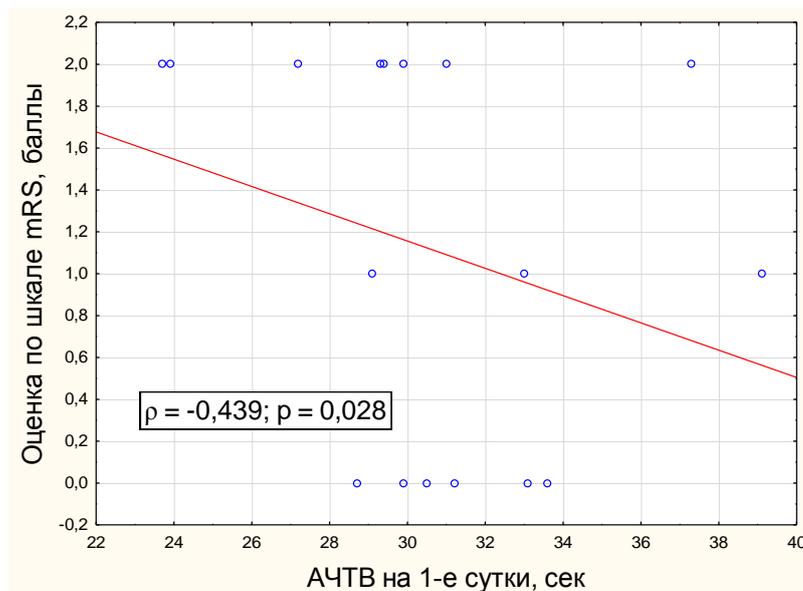


Рисунок 4.20 Корреляционная связь между АЧТВ на 1-е сутки и функциональным исходом по mRS у пациентов контрольной группы (исключены летальные исходы).

У пациентов основной группы значимых связей между клиническими показателями и АЧТВ не выявлялось. Кроме того, в основной группе при поступлении имелась связь между повышением уровня нейтрофилов и повышением АТ-Адр ($\rho=0,811$, $p=0,042$), которая на следующие сутки и в дальнейшем не определялась.

Таким образом, при поступлении у пациентов основной группы выявлялись повышенный уровень фибриногена, повышенная агрегационная активность тромбоцитов (при атеротромботическом инсульте) и сниженный уровень АЧТВ. Повышенный уровень фибриногена на 1-е и 7-е сутки соответствовал инсульту тяжелого течения в контрольной группе и наблюдался при атеротромботическом подтипе инсульта в основной группе. Повышенная агрегационная активность тромбоцитов также была связана с инсультом более тяжелого течения, причем для контрольной группы эта связь была жестче. Уровень АЧТВ только в контрольной группе был связан с клиническими показателями. Примечательно, что после проведения тромболитической терапии в основной группе (исходно отличавшейся от контрольной более тяжелой симптоматикой) произошло некоторое

нивелирование предшествующих различий с контрольной группой – снизился уровень фибриногена и агрегационной активности тромбоцитов, увеличился уровень АЧТВ и МНО.

Гемостатические и нейровизуализационные показатели

Проводили также оценку взаимосвязи показателей гемостаза и нейровизуализационных параметров. Для основной группы были выявлены связи между размером очага инфаркта на 3-и сутки и уровнем фибриногена на 1-е сутки (рис. 4.21), а также с МНО на 1-е сутки ($\rho=-0,398$, $p=0,029$). Кроме того, сохранялась связь между размером очага инфаркта на 21-е сутки и уровнем фибриногена на 7-е сутки ($\rho=0,522$, $p=0,015$). Следует отметить, что эти закономерности были характерны для любого подтипа инсульта.

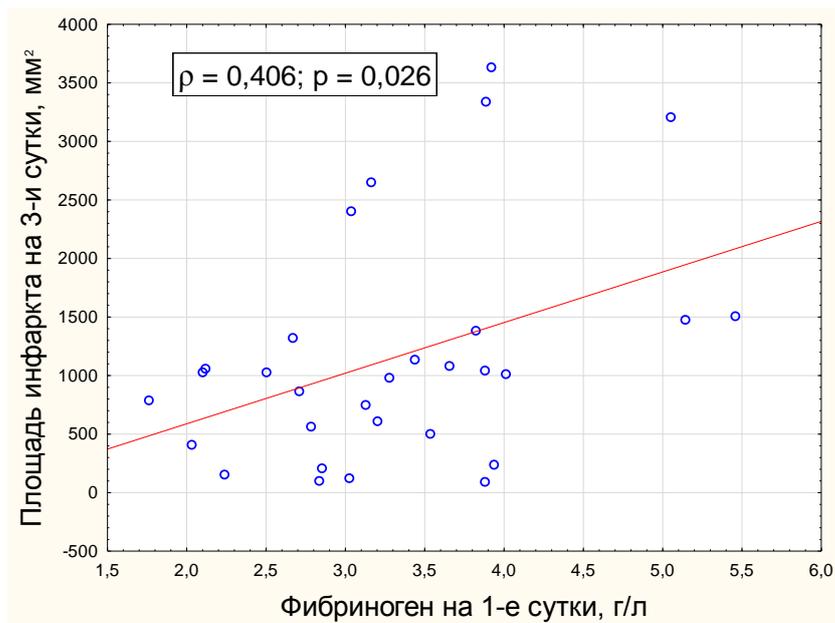


Рисунок 4.21 Корреляционная связь между уровнем фибриногена на 1-е сутки и размером очага инфаркта на 3-и сутки у пациентов основной группы.

Для контрольной группы подобной корреляции не отмечалось. Однако в этом случае выявилась положительная связь между повышением уровня АЧТВ при поступлении и большим отношением S_1/S_3 , то есть отсутствием увеличения очага инфаркта ($\rho=0,653$, $p=0,004$), равно как и связь АЧТВ с размерами пенумбры на 3-и сутки ($\rho=0,892$, $p=0,007$).

Нам не удалось выявить каких-либо значимых различий в зависимости от наличия или отсутствия окклюзии. В то же время, в подгруппе атеротромботического инсульта в основной группе у пациентов с реканализацией показатель АЧТВ на 1-е сутки – 29,8[26,3;31,7] сек – был выше, чем у пациентов без реканализации – 25,7[23,9;27,2] сек; $p=0,023$; в подгруппе кардиоэмболического инсульта таких различий не было – 27,4 [24,1;33,1] сек при реканализации и 24,9 [19,3;26,8] сек в ее отсутствие; $p=0,574$.

У пациентов основной группы с геморрагической трансформацией (ГТ) очага было отмечено снижение агрегации тромбоцитов под влиянием АДФ на 1-е сутки заболевания – 28 [21;36] % при наличии ГТ и 44 [27;62] % без нее; $p=0,045$. У пациентов с массивными кровоизлияниями, послужившими причиной смерти, на первые сутки отмечалось повышение уровня АЧТВ до 35,4 [28,3;36,5] сек по сравнению с 26,4 [24,1;29,3] сек у остальных пациентов; $p=0,004$.

Нормализация или улучшение характеристик перфузии отмечалось на 3-и сутки у тех пациентов обеих групп, у которых имелось небольшое, но значимое увеличение протромбинового времени на 1-е сутки – 13,4 [12,4;16,0] сек при улучшении и 11,95 [11,1;12,7] сек без него ($p=0,023$). Большею частью, это касалось основной группы – в контрольной группе данные показатели были примерно равны.

Таким образом, оказалось, что показатели гемостаза, связанные с клиническими данными, сопряжены также с определенными нейровизуализационными характеристиками. Так, для основной группы такие прокоагулянтные изменения, как повышение уровня фибриногена и снижение МНО, были связаны с увеличением размеров очага инфаркта. В то же время, отмечалась связь между гипокоагуляционными сдвигами (низкой индуцированной агрегацией тромбоцитов, повышением АЧТВ) и геморрагическими осложнениями в основной группе. В контрольной группе умеренное повышение АЧТВ при поступлении сочеталось с отсутствием увеличения размеров инфаркта на 3-и сутки.

4.4.2 Анализ гемореологических показателей

В Таблице 4.29 приведены гемореологические показатели при поступлении у пациентов основной и контрольной групп.

Таблица 4.29 Гемореологические показатели у пациентов основной и контрольной групп при поступлении.

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Amp, усл. ед.	13,6 [11,0;14,5]	11,5 [7,5;13,1]	0,091
Ts, сек	4,3 [2,3;6,4]	4,2 [2,2;8,6]	0,897
Tf, сек	33,0[30,8;42,0]	28,1 [17,4;45,2]	0,483
AI	48,5 [33,0;60,4]	53,6 [44,5;62,9]	0,623
γ -dis, сек ⁻¹	165 [140; 210]	145 [100;185]	0,262
IDmax	0,4 [0,4;0,5]	0,4 [0,4; 0,5]	0,810

При поступлении пациенты разных групп имели сходные гемореологические показатели. Не было получено различий и при сравнении этих показателей у пациентов с различными подтипами инсульта. Не отмечалось взаимосвязи между анамнестическими данными и гемореологическими данными, за исключением сокращенного Tf у пациентов с наличием артериальной гипертензии (30 [22; 42] сек в сравнении с 59 [48; 70] сек у пациентов без артериальной гипертензии (p=0,004)).

Указанные параметры исследовали также в динамике – на 1-е, 7-е и 21-е сутки от начала заболевания (см. Таблицу 4.30).

Таблица 4.30 Показатели гемореологии в динамике у пациентов основной (О) и контрольной (К) групп (Г).

Показатель		1-е сутки	7-е сутки	21-е сутки	p _{пп-21}
Amp, усл. ед.	ОГ	12,8[10,3;14,2]	10,4[9,4;13,9]	9,7[8,8;10,9]	0,896
	КГ	13,9[11,1;15,0]	11,2[9,5;13,6]	8,9[7,7;14,9]	0,119
	p	0,653	0,795	0,798	
Ts, сек	ОГ	5,2[3,4;6,4]	5,2 [3,4;6,4]	9,0 [5,3;10,5]	0,615
	КГ	3,7[2,1;5,1]	4,2 [2,1;5,8]	5,2 [1,9;9,2]	0,240
	p	<0,001	0,132	0,045	
Tf, сек	ОГ	39 [33;47]	49 [33;59]	47 [34;57]	0,494

	КГ	28 [17;35]	25 [13;34]	32 [16;43]	0,852
	p	0,132	0,023	0,031	
AI	ОГ	44 [29;48]	44 [29;48]	32 [22;42]	0,896
	КГ	46 [41;64]	60 [46;71]	62 [50;67]	0,276
	p	0,281	<0,001	0,008	
γ -dis, сек ⁻¹	ОГ	140 [120;180]	155 [100;320]	105 [100;140]	0,753
	КГ	100 [100;200]	195 [100;250]	140 [100;200]	0,391
	p	0,511	0,835	0,505	
IDmax	ОГ	0,47[0,43;0,52]	0,49[0,46;0,57]	0,47[0,45;0,50]	0,658
	КГ	0,48[0,46;0,53]	0,50[0,45;0,58]	0,50[0,47;0,53]	0,874
	p	0,465	0,789	0,277	

Таким образом, сравнение данных для основной и контрольной групп выявило некоторое улучшение гемореологической картины в основной группе на 1-е, 7-е и 21-е сутки развития заболевания. Это отражалось в том, что исходное сходство показателей между группами сменилось относительным уменьшением индекса агрегации и увеличением характерных времен агрегации в основной группе. Других динамических изменений выявлено не было.

Для основной группы была выявлена отрицательная корреляционная связь между показателем прочности эритроцитарных агрегатов (γ -dis) на 1-е сутки и выраженностью неврологической симптоматики по шкале NIHSS после ТЛТ ($\rho=-0,671$, $p=0,043$), на 1-е ($\rho=-0,760$, $p=0,007$), 7-е ($\rho=-0,769$, $p=0,006$) и 21-е сутки ($\rho=-0,856$, $p<0,001$) а также функциональным исходом по mRS ($\rho=-0,685$, $p=0,020$) (рис. 4.22).

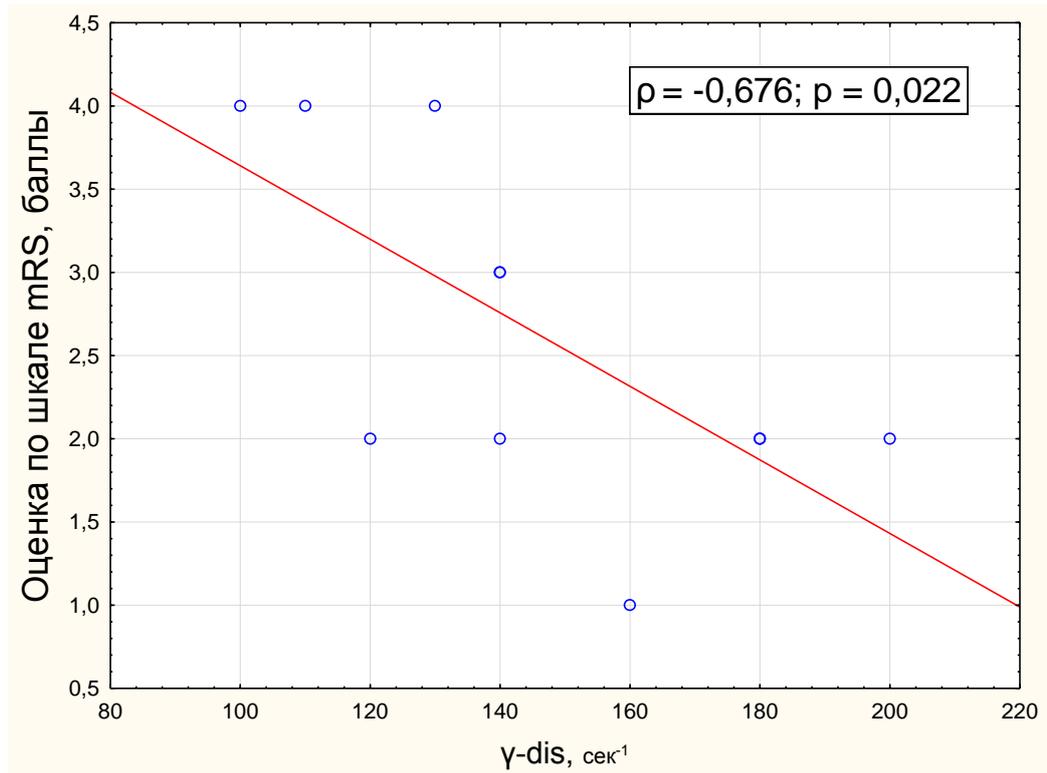


Рисунок 4.22 Корреляционная связь между прочностью эритроцитарных агрегатов γ -dis на 1-е сутки и функциональным исходом по mRS у пациентов основной группы.

Для контрольной группы была определена связь между амплитудой агрегации на 1-е сутки и оценкой по шкале NIHSS на 21-е сут ($\rho=0,667$, $p=0,004$), между T_s при поступлении и оценкой по шкале NIHSS на 21-е сутки ($\rho=0,543$, $p=0,045$), а также отрицательная корреляционная связь между показателем γ -dis при поступлении и баллом по шкале mRS ($\rho=-0,531$, $p=0,034$).

В контрольной группе пациенты с благоприятным исходом отличались от пациентов с неблагоприятным исходом более низкими показателями амплитуды агрегации – соответственно, 11,1 [8,8;11,7] усл. ед. и 15,0[13,9;15,3] усл. ед. ($p=0,015$), и более высокими показателями γ -dis – соответственно, 200 [100; 200] сек⁻¹ и 100[100;100] сек⁻¹ ($p=0,029$). Других существенных взаимосвязей между параметрами кинетики агрегации-деагрегации эритроцитов и параметрами, характеризующими тяжесть заболевания или исхода не проявлялось ни в контрольной, ни в основной группах.

И в основной, и в контрольной группе отмечалась положительная корреляционная связь между уровнем фибриногена и амплитудой агрегации эритроцитов ($\rho=0,532$, $p=0,041$ для основной группы и $\rho=0,611$, $p=0,016$ для контрольной группы). При оценке в динамике на 7-е и 21-е сутки эти связи уже не выявлялись.

Таким образом, и в основной, и в контрольной группе определялась связь между повышением прочности эритроцитарных агрегатов и более благоприятным течением заболевания. В контрольной группе повышенная амплитуда агрегации была сопряжена с неблагоприятным исходом. Для обеих групп выявлялась взаимосвязь между уровнем фибриногена и амплитудой агрегации эритроцитов, однако в динамике на фоне как ТЛТ, так и базисной терапии эта связь утрачивалась.

В отношении параметров нейровизуализации для основной группы оказалось, что повышение показателя γ -dis при поступлении коррелировало со степенью уменьшения размеров очага инфаркта с момента поступления до 3-х суток (рис. 4.23).

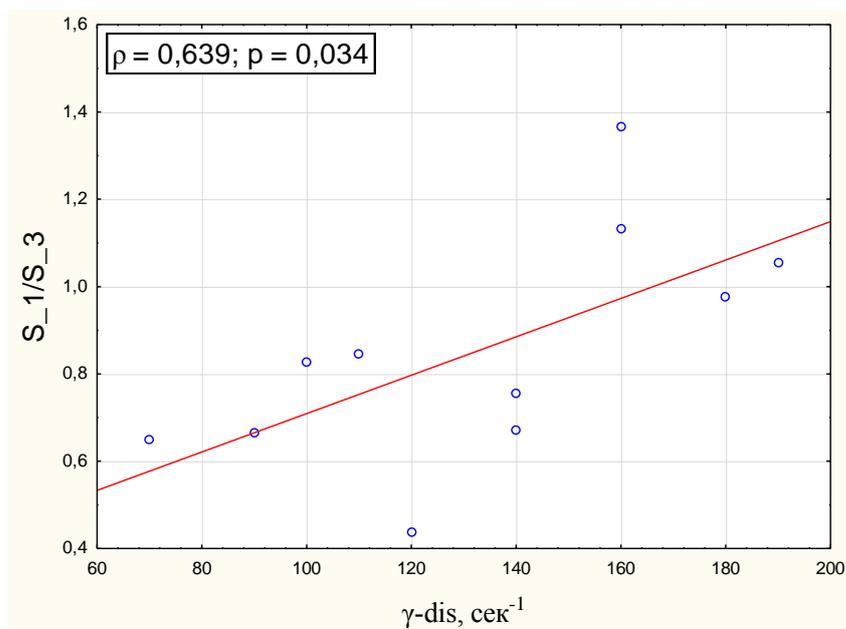


Рисунок 4.23 Корреляционная связь между отношением площади инфаркта при поступлении к площади инфаркта на 3-и сутки (S_1/S_3) и показателем

прочности эритроцитарных агрегатов (γ -dis) при поступлении у пациентов основной группы.

Отмечалось увеличение времен агрегации Tf и Ts, а также снижение индекса агрегации на 7-е сутки у пациентов обеих групп при более крупном ядре ишемии по данным КТ-перфузии при поступлении. Так, показатель корреляционной связи между площадью ядра ишемии при поступлении (S_я_1) и индексом агрегации на 7-е сутки (Tf) составил $\rho = -0,590$ ($p=0,020$), для связи между Ts_7 и S_я_1 - $\rho=0,554$ ($p=0,031$) (рис. 4.24).

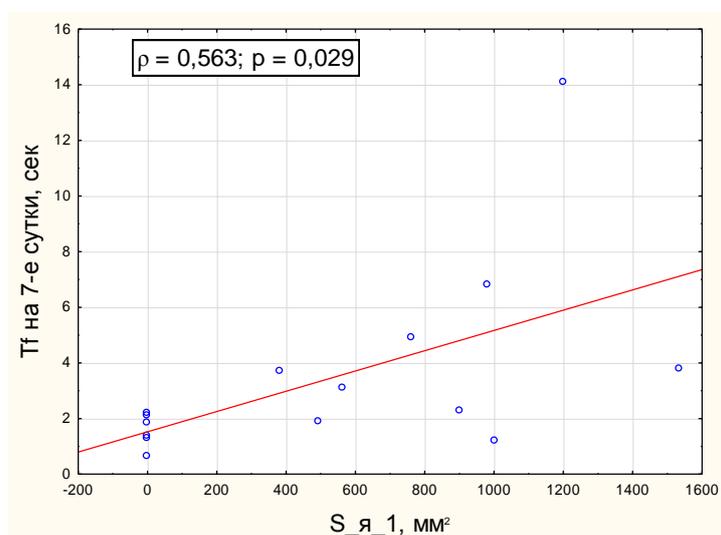


Рисунок 4.24 Корреляционная связь между площадью ядра ишемии при поступлении (S_я_1) и характерным временем первой фазы агрегации эритроцитов (Tf) при поступлении у пациентов обеих групп.

Мы не получили значимых различий в гемореологических показателях в зависимости от наличия или отсутствия окклюзии. В то же время, у пациентов контрольной группы с реканализацией на 3-и сутки отмечалась тенденция к повышенным значениям показателя деформируемости эритроцитов на момент поступления – 0,51 [0,49;0,54] в сравнении с 0,39 [0,38;0,42] при ее отсутствии; $p=0,058$. В основной группе у пациентов с геморрагической трансформацией время агрегации эритроцитов Tf при поступлении оказалось меньше (2,3 [2,1;2,6] сек), чем у пациентов без нее (4,3[4,2;6,9] сек; $p=0,032$).

Таким образом, были выявлены определенные изменения гемореологических параметров при благоприятном клиническом течении и прогностически предпочтительных данных нейровизуализации. Так, повышение прочности эритроцитарных агрегатов у пациентов после ТЛТ не сопровождалось увеличением очага инфаркта мозга. Спонтанная реканализация в контрольной группе происходила на фоне повышенной деформируемости эритроцитов. Кроме того, были отмечены и другие особенности – у пациентов с большей площадью ядра ишемии при поступлении в динамике происходило удлинение характерных времен агрегации и уменьшение индекса агрегации.

4.5. Маркеры клинического исхода у пациентов основной и контрольной групп

Существенный интерес представляет оценка возможности прогнозирования клинического течения заболевания по имеющимся данным, а именно, определение вероятности наступления благоприятного или неблагоприятного исходов. На основании проведенного анализа мы выделили несколько факторов, которые могут определять прогноз, а именно, качественные бинарные показатели, то есть наличие или отсутствие сахарного диабета и воспалительных состояний, реканализации, улучшения или нормализации показателей перфузии на 3-и сутки.

Для прогнозирования исхода и смерти пациента на основании бинарных показателей использовали расчет отношения шансов. Полученные данные приведены в Таблице 4.31.

Таблица 4.31. Отношения шансов (ОШ) благоприятного и неблагоприятного исходов в зависимости от бинарных показателей в основной и в контрольной группах.

Предиктор	ОШ (95% доверительный интервал)	p
Основная группа		

Сахарный диабет	1,21 (0,72-2,02)	0,448
Воспалительные состояния	1,25 (0,72-2,16)	0,664
Реканализация	6,5 (1,60-26,45)	0,007
Улучшение перфузии	4,71 (1,34-34,40)	0,039
Контрольная группа		
Сахарный диабет	1,93 (1,05-3,58)	0,032
Воспалительные состояния	1,57 (1,11-3,13)	0,043
Реканализация	1,2 (0,50-2,90)	0,670
Улучшение перфузии	1,77 (0,25-12,59)	0,539

Таким образом, среди прогностических факторов благоприятного исхода у пациентов, перенесших ТЛТ, можно было выделить наличие реканализации и улучшение перфузии ткани головного мозга. Сопутствующие состояния, в том числе, сахарный диабет или воспалительные состояния, играли относительно малую роль. В то же время, в контрольной группе ни улучшение перфузии, ни реканализация не явились значимыми предикторами исхода, однако сопутствующие состояния были значимы – наличие сахарного диабета и воспаления снижало вероятность благоприятного исхода.

Кроме того, прогнозировать исход заболевания позволяли и некоторые количественные показатели – выраженность неврологической симптоматики по NIHSS на момент поступления, размер инфаркта по ДВ-MPT на 1-е, 3-и сутки и по T2 на 21-е сутки, размер пенумбры, ядра ишемии и ишемии в целом на 3-и сутки, изменение размеров инфаркта на 3-и сутки, уровень фибриногена, АЧТВ, АТ-Адр и АТ-АДФ, а также прочность эритроцитарных агрегатов и амплитуда агрегации.

Для уточнения количественных маркеров благоприятного или неблагоприятного исхода проводили ROC-анализ. Оценивали чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР).

Площадь под кривой ROC для оценки по шкале NIHSS при поступлении в основную группу составила $0,766 \pm 0,058$ (\pm стандартное отклонение; 95% доверительный интервал (ДИ) – $0,651-0,857$; $p < 0,001$) (рис. 4.25).

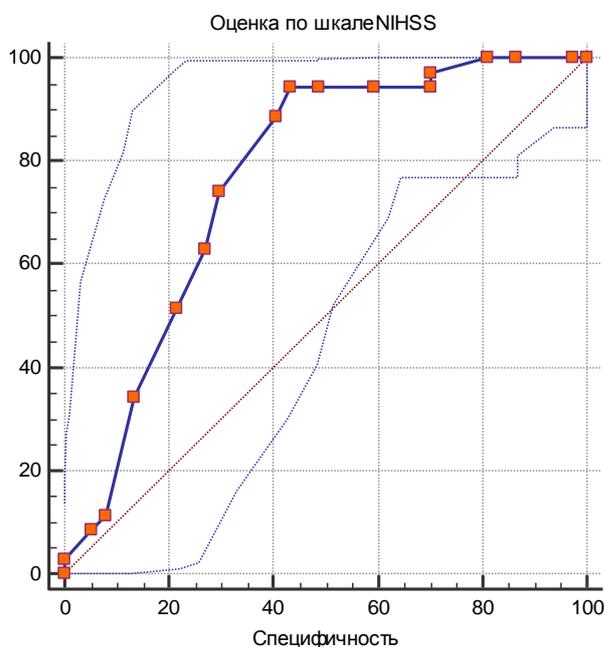


Рисунок 4.25 ROC кривая для оценки по шкале NIHSS (при поступлении) как предиктора неблагоприятного исхода в основной группе.

Оптимальным пороговым значением оценки по шкале для прогнозирования наступления неблагоприятного функционального исхода в случае проведения ТЛТ явился уровень оценки более 12 баллов (чувствительность 94%, специфичность 57%, ПЦПР 54%, ПЦОР 95%), см. Таблицу 4.32.

Таблица 4.32. Пороговые значения оценки по шкале NIHSS при поступлении в основную группу для оценки вероятности неблагоприятного исхода.

Оценка по шкале NIHSS при поступлении	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %
> 10	94,3	40,5	46	93
> 12	94,3	56,8	54	95
> 14	74,3	70,3	57	84

Площадь под кривой ROC для оценки по шкале NIHSS при поступлении в контрольной группе составила $0,898 \pm 0,039$ (95%ДИ 0,795-0,960, $p < 0,001$) (рис. 4.26).

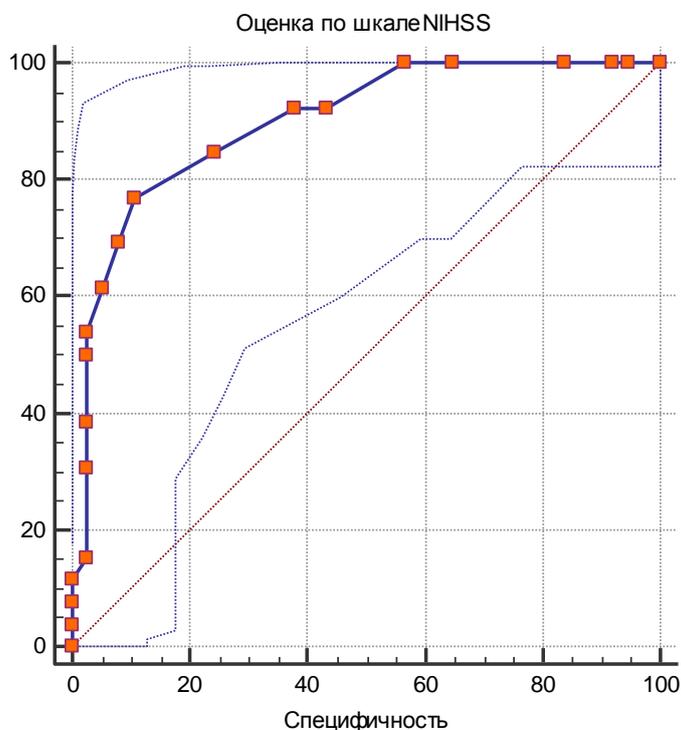


Рисунок 4.26 ROC кривая для оценки по шкале NIHSS (при поступлении) как предиктора неблагоприятного исхода в контрольной группе.

Оптимальным пороговым значением оценки по шкале NIHSS для прогнозирования наступления неблагоприятного функционального исхода в случае проведения базовой терапии явился уровень оценки более 10 баллов (чувствительность 76,9%, специфичность 89,2%, ПЦПР 65%, ПЦОР 82%), см. Таблицу 4.33.

Таблица 4.33. Пороговые значения оценки по шкале NIHSS при поступлении в контрольной группе для оценки вероятности неблагоприятного исхода.

Оценка по шкале NIHSS при поступлении	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %

> 8	92,3	62,2	62	92
> 10	76,9	89,2	65	82
> 12	61,54	94,6	87	78

Таким образом, выраженность неврологической симптоматики при поступлении оказалась значимым прогностическим фактором для обеих групп, однако пороговые значения оценки по шкале NIHSS для прогнозирования неблагоприятного исхода оказались различными – 12 баллов в основной группе и 10 баллов в контрольной группе.

В качестве прогностических маркеров неблагоприятного исхода оценивали также гемостатические и гемореологические параметры.

Площадь под кривой ROC для прочности эритроцитарных агрегатов на 1-е сутки в основной группе составила $0,867 \pm 0,114$ (95%ДИ 0,536-0,991, $p=0,001$) (рис. 4.27).

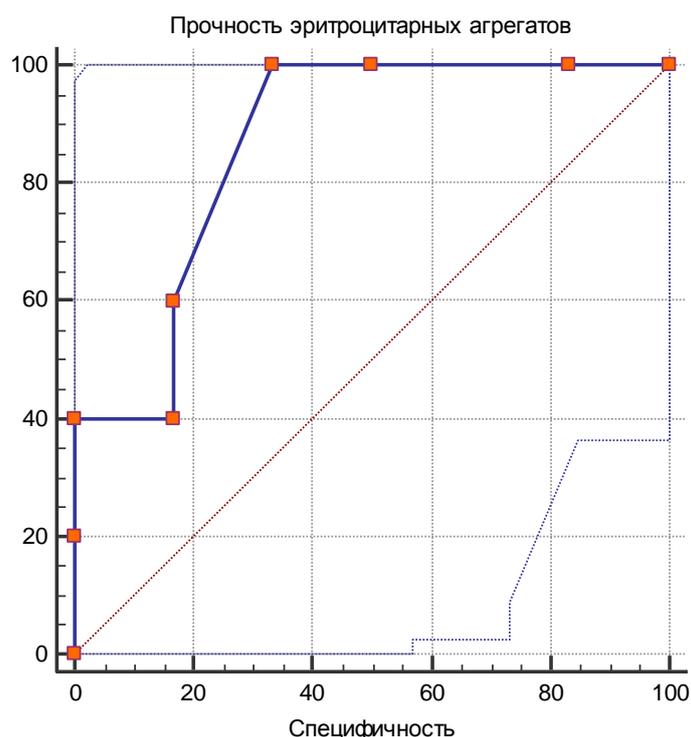


Рисунок 4.27 ROC кривая для прочности эритроцитарных агрегатов на 1-е сутки как предиктора неблагоприятного исхода в основной группе.

Оптимальным пороговым значением прочности эритроцитарных агрегатов для прогнозирования наступления неблагоприятного функционального исхода в

основной группе явился уровень не более 140 сек^{-1} (чувствительность 100%, специфичность 66,7%, ПЦПР 71%, ПЦОР 100%), см. Таблицу 4.34.

Таблица 4.34. Пороговые значения показателя прочности эритроцитарных агрегатов (ПЭА) на 1-е сутки в основной группе для оценки вероятности неблагоприятного исхода.

ПЭА, сек^{-1}	Чувствительность , %	Специфичность , %	ПЦПР, %	ПЦОР, %
< 100	20	100	100	69
< 140	100	66,7	62	100
< 180	100	17	40	100

В контрольной группе показатель прочности эритроцитарных агрегатов оказался незначимым с точки зрения прогнозирования благоприятного и неблагоприятного исходов.

Уровень фибриногена, АЧТВ, агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина и под влиянием АДФ не оказались значимыми предикторами благоприятного или неблагоприятного исхода по результатам ROC-анализа ни в основной, ни в контрольной группах.

Таким образом, маркерами неблагоприятного исхода у пациентов основной группы стали:

- 1) Отсутствие реканализации после ТЛТ;
- 2) Отсутствие улучшения перфузии по данным КТ-перфузионного исследования на 3-и сутки;
- 3) Оценка по шкале NIHSS при поступлении более 12 баллов;
- 4) Показатель прочности эритроцитарных агрегатов менее 140 сек^{-1} на 1-е сутки.

Маркерами неблагоприятного исхода заболевания в контрольной группе стали:

- 1) Наличие сахарного диабета;

- 2) Наличие воспалительных состояний (пневмонии, инфекций мочевыводящих путей, тромбофлебитов);
- 3) Оценка по шкале NIHSS при поступлении более 10 баллов;

Таким образом, были выявлены клинические, нейровизуализационные, гематологические и гемореологические факторы, позволяющие прогнозировать неблагоприятный исход у пациентов с острым ишемическим инсультом, в том числе, на фоне тромболитической терапии.

ГЛАВА 5. Обсуждение полученных результатов

В экспериментальной части работы удалось выявить, что уже на начальных этапах ишемического инсульта у крыс наблюдается не только тенденция к ускорению эритроцитарной агрегации, но и связь этого феномена с усугублением выраженности неврологической симптоматики. Такие однонаправленные изменения могут свидетельствовать о нарушении движения крови по микрососудам, не проходящим без последствий. Это согласуется с данными клинических исследований [Суслина З.А. и соавт., 2005; Танащян М.М., 2007; Танащян М.М. и соавт., 2014] и свидетельствует о включении гемореологических факторов в патогенез развития инсульта.

В поставленной нами тромбоэмболической модели инсульта наблюдалось снижение прочности эритроцитарных агрегатов. В наших экспериментах, несмотря на ускорение агрегации эритроцитов, прочность их агрегатов у крыс с тромбоэмболическим инсультом снижалась. Это могло быть связано с тем, что введение тромба в сосуд воздействовало на систему крови и могло сопровождаться изменением баланса системы гемостаза, что, в свою очередь, могло влиять на суспензионное состояние крови. Для дальнейшей конкретизации механизмов наблюдаемых изменений требуется специальное исследование.

В целом, модель фокальной ишемии головного мозга у крыс позволяет получить воспроизводимое ишемическое поражение вещества головного мозга, которое значимо отражается на поведении животных, и сопутствующая неврологическая симптоматика обнаруживается по результатам простых сенсомоторных тестов. Для крыс с ишемией мозга характерны гемореологические изменения, которые наблюдают и при ишемическом инсульте у людей, а, кроме того, могут представлять собой сопутствующие изменения реологических показателей крови, выражающиеся в уменьшении прочности эритроцитарных агрегатов. Исследованная экспериментальная модель позволяет получить достаточно широкий спектр гемореологических изменений. Учитывая условия ее выполнения, считается, что модель тромбоэмболического инсульта наиболее

релевантна из всех существующих на настоящий момент. Наша работа показывает, что эта модель позволяет воспроизвести характерные для ишемического инсульта изменения крови. Таким образом, тромбоэмболическая модель инсульта перспективна для определения патофизиологических механизмов инсульта и при разработке подходов к лечению ишемического инсульта.

Ишемический инсульт представляет собой клинический симптомокомплекс, который развивается на фоне разнообразных сердечно-сосудистых заболеваний и патологии системы крови. В зависимости от этого выделяют различные патогенетические подтипы ишемического инсульта, частота встречаемости которых варьирует. В нашей работе атеротромботический патогенетический подтип (АТИ) был диагностирован у 52 пациентов (39% от общего числа), из них у 11 пациентов (8%) – по типу артерио-артериальной эмболии. Кардио-церебральная эмболия явилась причиной ишемического инсульта (КЭИ) у 58 пациентов (44% от общего числа), лакунарный инсульт (ЛИ) был диагностирован у 15 пациентов (11% от общего числа). Те или иные расстройства гемостаза и гемореологии (инсульт на фоне коагулопатии, КИ) явились причиной инсульта у 8 пациентов (6%). Полученные нами результаты не противоречат ранее доложенным данным как отечественных [Суслина З.А. и соавт., 2008], так и зарубежных исследователей [Fuentes B. et al., 2012].

Выраженность неврологической симптоматики во всех исследованных нами группах была примерно одинаковой, кроме пациентов с лакунарным инсультом при поступлении (они отличались меньшим числом баллов по NIHSS – для ЛИ в среднем 8[5;10] баллов, в то время как для АТИ – 13[8;17] баллов, для КЭИ – 13[9;17] баллов, для КИ – 15 [10;18] баллов). Это также согласуется с предыдущими исследованиями, в которых отмечали, что —выраженность симптоматики при ЛИ меньше, чем при других подтипах инсульта, и достигает, по данным разных авторов, медианы от 5 до 8 баллов [Fuentes B. et al., 2012; Griebel M. et al., 2014].

В нашем исследовании исход заболевания не зависел от подтипа ишемического инсульта – различий не отмечалось в оценке по шкале NIHSS на 21-е сутки ($p=0,292$), индексу Бартель на 21-е сутки ($p=0,489$), оценке по mRS ($p=0,104$). Данные литературы по этому поводу противоречивы: в некоторых крупных популяционных исследованиях ЛИ инсульта был предиктором благоприятного исхода (оценка по mRS не более 2) [Saposnik G. et al., 2013], в то время как в других подтип инсульта не влиял на исход инсульта [Fuentes B. et al., 2012].

При сопоставлении тяжести пациентов основной и контрольной групп нами было выявлено, что пациенты, которым был проведен тромболизис, отличались большей выраженностью неврологической симптоматики по NIHSS при поступлении (15 [11;17] баллов для основной группы и 9 [6;13] баллов для контрольной группы, $p<0,001$). В то же время, при анализе по подгруппам можно было отметить, что эти различия касались, фактически, только АТИ – именно в ней различие было значимым ($p<0,001$), и оно легко объяснялось невозможностью применения рандомизационного подхода в распределении пациентов на основную и контрольную группы в рамках представленной работы. Рандомизированный подход, позволяющий сформировать группы, не различающиеся по выраженности неврологической симптоматики при поступлении, используется для изучения эффективности и безопасности тромболитической терапии при инсульте при проведении международных исследований [The National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 1995, Hacke W. et al., 1995, 1998, 2008], и данные крупных рандомизированных исследований могут объединять для формирования представительных групп пациентов [Wahlgren N. et al., 2007]. Тем не менее, если широкомасштабное исследование недоступно, сравнивают и группы, различающиеся по оценке NIHSS при поступлении [Griebe M. et al., 2014; Коробкова Д.З., 2014].

В нашем исследовании наличие упомянутого различия между экспериментальной и контрольной группами не являлось критическим, так как

вопреки более выраженному неврологической симптоматики у пациентов, получивших тромболитическую терапию, темпы их восстановления оказались более быстрыми, чем у пациентов контрольной группы, и далее значимых различий не было ни в одной временной точке; не различался и функциональный исход по mRS. Учитывая изначальные значимые различия в тяжести инсульта между основной и контрольной группами, а также превалирование лакунарного подтипа инсульта и инсульта с легко выраженной неврологической симптоматикой в контрольной группе, можно заключить, что полученные данные подтверждают клиническую эффективность тромболитической терапии при ишемическом инсульте [Гафарова М.Э. и соавт., 2014], что соответствует как отечественному [Домашенко М.А. и соавт., 2012], так и международному [Jauch E.C. et al., 2013] опыту использования альтеплазы в терапии ИИ.

Мы не обнаружили значимых различий в степени восстановления или в функциональном исходе у пациентов, получивших тромболитическую терапию, в зависимости от подтипа инсульта. В литературе широко обсуждается вопрос о влиянии подтипа инсульта на эффективность применения системной ТЛТ. Есть данные о лучшем исходе тромболитической терапии у пациентов с лакунарным инсультом [Mustanoja S. et al., 2011], есть также данные о лучшем исходе в случае кардиоэмболического инсульта, что может быть связано с определенными характеристиками структуры тромба при кардиоэмболическом инсульте, которые делают его более поддающимся растворению при тромболизисе, чем тромб при атеротромботическом инсульте [Rocha S. et al., 2011]. Однако более многочисленные и крупные исследования эффективности системной тромболитической терапии не дают четких оснований полагать, что при каком-либо подтипе инсульта системная ТЛТ менее эффективна, чем при другом, поскольку функциональный исход у пациентов после системной ТЛТ был сравним при всех подтипах заболевания [Hsia A.W. et al., 2003, Fuentes B. et al., 2012; Griebel M. et al., 2014].

У исследованных нами пациентов наличие сахарного диабета и сопутствующих воспалительных состояний ухудшало течение инсульта и часто было сопряжено с неблагоприятным исходом в контрольной группе. Эти данные совпадают с результатами международных исследований – в работе Tziomalos K. et al. (2014), вероятность исхода 3 и более балла по шкале mRS у пациентов с сахарным диабетом была выше, чем у пациентов без него. Другие факторы риска – пневмония, инфекция мочевыводящих путей и тромбофлебит – увеличивали частоту неблагоприятного исхода в работе Koennecke H.-C. et al. (2011). В то же время, в исследованной нами группе пациентов, получивших тромболитическую терапию, влияние этих факторов отмечалось, но оказалось статистически незначимым. В целом, литературные данные не позволяют однозначно ответить на вопрос о роли перечисленных факторов в течении ИИ. В большинстве исследований не было показано значимого увеличения числа неблагоприятных исходов ИИ при наличии сахарного диабета, однако в ходе мета-анализа такая зависимость была продемонстрирована [Desilles J.P. et al., 2013]. Нам не удалось найти литературные данные относительно влияния воспалительных изменений на исход инсульта у пациентов после тромболитической терапии. Согласно нашим данным, наличие сахарного диабета и воспалительных состояний может быть фактором неблагоприятного исхода у пациентов с ИИ на фоне базисной терапии, но не на фоне тромболитической терапии. На наш взгляд, этот результат может быть связан с влиянием ТЛТ на микроциркуляторные изменения, которые сопровождают развитие как сахарного диабета, так и воспалительных состояний. Вероятно, эти изменения носят системный характер и могут усугублять течение ишемического инсульта и гипоксическое повреждение мозга, в том числе, со временем, приводить к увеличению очага инфаркта мозга. Однако их влияние, судя по нашим результатам, может быть уменьшено под воздействием ТЛТ. Действительно, у пациентов с ИИ связь между сахарным диабетом, воспалительными состояниями и функциональным исходом после ТЛТ становилась неочевидной.

В нашей работе, как и во многих других исследованиях [Gonzalez R.G., 2012, Коробкова Д.З., 2014, Кротенкова М.В. 2012, Thijs V.N. et al., 2000], четко прослеживалась связь между размерами очага инфаркта и выраженностью неврологической симптоматики, равно как и снижением функциональной активности и ухудшением функционального исхода. Эта связь была характерна и для пациентов, получавших тромболитическую терапию, и для пациентов, получавших стандартную терапию. Так, в исследованной нами группе пациентов, перенесших тромболитическую терапию, показатели размера инфаркта на 1-е и на 3-и сутки, а также их соотношение могли служить предиктором неблагоприятного исхода. В группе базисной терапии можно было отметить положительную корреляционную связь между функциональным исходом и размерами очага инфаркта при поступлении.

Вместе с тем, мы получили также данные, выявляющие различие в маркерах течения заболевания при наличии и в отсутствие ТЛТ. Так, оказалось, что отсутствие увеличения размеров инфаркта может быть предиктором благоприятного исхода именно у пациентов, получивших тромболитическую терапию, в то время как у пациентов, получивших базисную терапию, такой признак не повышает вероятность благоприятного исхода. С одной стороны, это могло быть связано с тем, в контрольной группе количество случаев увеличения очага было относительно малым, а количество лакунарных инфарктов сравнительно большим. С другой стороны, эти данные могут свидетельствовать о благоприятном влиянии тромболитической терапии, при наличии которой неблагоприятный исход происходил преимущественно на фоне увеличения размеров повреждения головного мозга, в то время как без тромболитической терапии неблагоприятный исход мог наступить и при увеличении очага, и без него. В пользу последнего свидетельствуют и ранее опубликованные данные. Так, в работе Karonen J.O. et al. (2000), было показано, что у пациентов без тромболитической терапии увеличение очага инфаркта связано с изменением оценки по шкале NIHSS в первые 2 недели после инсульта, однако какой-либо

зависимости вероятности благоприятного исхода от нейровизуализационных параметров не было обнаружено. Вместе с тем, у пациентов после тромболитической терапии в исследовании Olivot J.M. et al. (2008) было продемонстрировано, что отсутствие значимого увеличения очага инфаркта в первые сутки после инсульта прогнозирует хороший исход у тех пациентов, у которых имелось перфузионно-диффузионное несоответствие – преобладание области гипоперфузии над областью инфаркта. Именно в этой группе отсутствие увеличения размеров очага соответствовало восстановлению жизнеспособности области пенумбры, что и приводило к улучшению функционального исхода. Таким образом, ишемический инсульт сопровождается такими изменениями, которые не обязательно немедленно отражаются в увеличении размеров повреждения, видимого на ДВ-МРТ, но могут быть выявлены при КТ-перфузионном исследовании, в динамике могут привести к расширению зоны инфаркта мозга и к усугублению выраженности неврологической симптоматики. Наиболее вероятно, что эти изменения заключаются в нарушении микроциркуляции в веществе головного мозга, а именно в совокупности патофизиологических процессов, связанных со свойствами крови и сосудистой стенки, которые ухудшают кровоток по микрососудам. Наши данные подтверждают, что эти патофизиологические процессы прерываются при воздействии тромболитической терапии.

Реканализация пораженной артерии в нашем исследовании не только чаще встречалась у пациентов, получивших ТЛТ (72% в сравнении с 18% в контрольной группе), но и влияла на исход заболевания в этой группе – вероятность достижения mRS не более 2 была выше в случае реканализации. Такие же данные получали и другие исследователи [Коробкова Д.З., 2014]. Так, было показано, что реканализация увеличивает число благоприятных исходов в два раза [Kharitonova T. et al., 2009]. При мета-анализе, проведенном Rha J.H., Saver J.L. (2007), были объединены результаты исследований с 1985 по 2002 годы, и частота спонтанной реканализации была оценена авторами в 24%, тогда как

частота терапевтической реканализации достигала 46% в случае системной ТЛТ и 83% в случае механической эмболэкстракции. Автор отметил, что благоприятный функциональный исход (не более 2 баллов по шкале mRS) встречался чаще при реканализации, однако при этом он не разделял типы реканализации (спонтанная или же терапевтическая реканализация). Специалисты, изучавшие этот вопрос до распространения терапевтических методов реканализации, не переоценивали клинического значения ранней спонтанной реканализации, осторожно отмечая, что она «может играть роль в развитии благоприятного исхода» [Toni D. et al., 1997; Meves S.H. et al., 2002; Camporese G. et al., 2003]. В нашей работе благоприятное влияние реканализации на исход ИИ оказалось достоверным при ТЛТ, но не в ее отсутствие. Возможно, наблюдаемая нами реканализация у пациентов, получивших ТЛТ, явилась прямым последствием этого терапевтического воздействия и сопровождалась другими благоприятными изменениями, в том числе, улучшением коллатерального кровоснабжения и микроциркуляции, которые также обеспечивают эффективность этого метода лечения.

В крупных рандомизированных исследованиях отмечалось, что геморрагическая трансформация очага инфаркта чаще происходит у пациентов, получивших ТЛТ, однако ее наличие не влияет на тяжесть неврологической симптоматики [Jauch E.C. et al., 2013]. В нашем исследовании геморрагическая трансформация очага инфаркта также наблюдалась несколько чаще у пациентов после ТЛТ, чем без нее. Тем не менее, наличие этого феномена не зависело от тяжести неврологической симптоматики при поступлении, не утяжеляло ее в динамике и не ухудшало функциональный исход в основной группе. В то же время, в отсутствие ТЛТ геморрагическая трансформация чаще встречалась при более тяжелом ишемическом инсульте, и в итоге исход у таких пациентов также был хуже, чем у пациентов без геморрагической трансформации.

Помимо различий в частоте реканализации при проведении ангионейровизуализации, указанные группы различались по показателям

перфузии, оцениваемым при проведении КТ-перфузии. Так, у обследованных нами пациентов отмечались различия в области ядра ишемии при измерении во всех временных точках – площадь ядра ишемии исходно была больше у пациентов, получавших ТЛТ. У пациентов как основной, так и контрольной групп, выраженность неврологической симптоматики при поступлении коррелировала с данными нейровизуализации: у пациентов с большей выраженностью неврологической симптоматики была выявлена большая величина ядра ишемии (оцениваемая по площади изменений при КТ-перфузии) [Гафарова М.Э., 2014]. Однако, если в основной группе значимое уменьшение как ядра ишемии, так и зоны ишемии в целом происходило уже на 3-и сутки, то в отсутствие ТЛТ можно было отметить только уменьшение ядра ишемии и лишь на 21-е сутки. Более ранняя нормализация показателей перфузии у пациентов после ТЛТ была показана и в работах других авторов [Zhu G. et al., 2013; Коробкова Д.З., 2014].

После качественной оценки перфузии и разбиения пациентов на группы с улучшением перфузии (ее нормализацией по сравнению с противоположным полушарием) и усугублением гипоперфузии или сохранением прежней степени гипоперфузии удалось установить, что улучшение перфузии, выражающееся в уменьшении ядра ишемии и/или уменьшении общей площади ишемии на 3-и сутки не менее, чем на 20% от исходного значения, может служить маркером благоприятного исхода у пациентов после ТЛТ. Более того, именно в группе после ТЛТ этот феномен встречался чаще – в 61% случаев в группе после ТЛТ и лишь в 33% случаев в группе базисной терапии, причем на фоне ТЛТ улучшение перфузии чаще наблюдалось совместно с реканализацией. Это согласуется с данными международных рандомизированных исследований, в которых реперфузия также часто сочеталась с реканализацией и с улучшением функционального исхода [De Silva D.A. et al, 2009].

Большой интерес для анализа представляли пациенты, у которых улучшение перфузии происходило на фоне отсутствия реканализации. К

сожалению, их малое количество не позволило произвести подробный анализ, однако удалось установить, что это явление сопровождалось благоприятным исходом у более молодых пациентов. Не исключено, что именно эта подгруппа пациентов может быть весьма перспективна в качестве объекта для изучения механизмов восстановления жизнеспособности ткани мозга.

Вопрос о том, какой из феноменов – реканализация или реперфузия – обладает большей прогностической значимостью в отношении исхода ишемического инсульта, давно обсуждается в литературе, и на этот счет есть данные, позволяющие предпочесть как один, так другой феномен [Wardlaw J.M. et al., 2014; Eilaghi A. et al, 2013, Домашенко М.А. и соавт., 2012]. В нашей работе оба параметра оказались предикторами благоприятного исхода у пациентов после ТЛТ и, в то же время, не позволяли судить об исходе у пациентов, получивших базисную терапию. Скорее всего, применяемые методы нейровизуализации не позволяют однозначно определить прогноз ишемического инсульта и прогноз изменений зоны пенумбры. Данные литературы согласуются с такой точкой зрения, так как существуют пациенты, у которых увеличение размеров очага инфаркта либо превышает размеры пенумбры, либо происходит при ее полном отсутствии [Ma H.K. et al., 2011]. При этом степень увеличения размеров инфаркта не различается в условиях наличия или отсутствия пенумбры. Однако у пациентов с отсутствием зоны пенумбры увеличение очага не является маркером неблагоприятного исхода [Olivot J.M. et al., 2008]. Таким образом, нейровизуализационные маркеры, определяющие течение ишемического инсульта, могут иметь большую значимость у пациентов, получивших тромболитическую терапию, чем у тех, кто получил базисную терапию.

Известно, что течение ишемического инсульта тесно взаимосвязано с изменениями свойств крови [Суслина З.А. и соавторы, 2008, Танашян М.М. и соавт., 2014]. В свою очередь, гемостатические и гемореологические факторы важны для циркуляции крови на уровне микрососудов, в процессе которой ткани организма обеспечиваются необходимыми питательными веществами и

кислородом. Нарушение микроциркуляции при ишемическом инсульте складывается из множества патофизиологических процессов, весомый вклад в которые вносит и изменение параметров крови.

Фундаментальными работами коллектива НЦН ранее были продемонстрированы однонаправленные изменения системы гемостаза в сторону гемостатической активации при различных подтипах ИИ [Суслина З.А. и соавт., 2007; Орлов С.В., 2006, Максимова М.Ю. и соавт., 2011]. Полученные нами данные подтверждают указанные закономерности. Кроме того, при измерении агрегационной активности тромбоцитов при поступлении пациентов выяснилось, что этот показатель увеличен у пациентов с повышенным индексом массы тела и у пациентов с артериальной гипертонией. Эти результаты, указывающие на активацию тромбоцитарного звена гемостаза в условиях метаболических расстройств и сосудистых заболеваний, согласуются с ранее полученными результатами как отечественных, так и зарубежных авторов [Орлов С.В., 2006, Танащян М.М. и соавт., 2014; Суслина З.А., Высоцкая В.Г., 1983, Суслина З.А. и соавт., 2003; Mylotte D. et al., 2012; Kaplon-Cieslicka A. et al., 2014; Nara Y. et al., 1984; Mancía G. et al., 2013].

В нашем исследовании повышение уровня фибриногена в динамике положительно коррелировало с выраженностью неврологической симптоматики и с размерами очага инфаркта у пациентов, получивших ТЛТ, хотя и не было выявлено очень высоких показателей гиперфибриногенемии, продемонстрированных ранее [Swarowaska M., 2014]. Корреляционная связь между хорошим функциональным исходом и меньшими показателями агрегационной активности тромбоцитов отмечалась у всех обследованных нами пациентов, однако именно после применения ТЛТ прослеживалось более убедительное, чем в контроле, уменьшение агрегационной активности тромбоцитов [Гафарова М.Э., 2014]. Ассоциация выраженности неврологической симптоматики с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов при воздействии адреналина и АДФ, а также с гиперфибриногенемией указывает на

существенную роль активации тромбоцитарного звена гемостаза в запуске процессов нарушения микроциркуляции при ИИ атеротромботического подтипа. Данные результаты уже были получены ранее и нами [Домашенко М.А. и соавт., 2014], и отечественными [Суслина З.А., 2005; Танащян М.М., 2007; Танащян М.М. и соавт., 2014], и зарубежными авторами [Choi J.H. et al., 2014].

У обследованных нами пациентов, получавших базисную терапию, отмечалась связь между менее тяжелой клинической симптоматикой, а также благоприятным функциональным исходом и высоким АЧТВ. Кроме того, проявилась связь между отсутствием увеличения очага инфаркта и высоким АЧТВ. Это можно объяснить тем, что повышенные, но не выходящие за пределы нормы значения АЧТВ у таких пациентов отражали состояние крови, при котором преобладают антикоагуляционные процессы, что может оказывать защитное влияние. Клинически релевантные результаты в отношении этого показателя у пациентов с ишемическим инсультом были доложены ранее [Крылова Л.Г. и соавт., 2004], хотя не уточнялась связь с исходом и с размерами инфаркта головного мозга.

Нами была отмечена, во-первых, сопряженность повышенных значений АЧТВ с благоприятным исходом инсульта, и, во-вторых, отсутствие подобной связи у пациентов, получавших ТЛТ. Это можно объяснить либо тем, что пациенты, получившие ТЛТ, изначально отличались большей выраженностью неврологической симптоматики и более низкими цифрами АЧТВ, либо тем, что на фоне тромболитической терапии увеличение АЧТВ не имело клинического значения. Кроме того, в основной группе пациенты с реканализацией (при атеротромботическом инсульте) имели значимо более высокий уровень АЧТВ на 1-е сутки после поступления чем те, у кого реканализация не наступила, а также отмечалось небольшое увеличение протромбинового времени при улучшении перфузии. Эти изменения также можно объяснить комплексным влиянием ТЛТ на гемостаз, хотя прямых связей между ними и функциональным исходом не было отмечено. В то же время, чрезмерно повышенные значения АЧТВ в нашем

исследовании соответствовали развитию нежелательных явлений, а именно фатальных внутримозговых кровоизлияний.

Нам были отмечены и особенности кинетики агрегации и дезагрегации эритроцитов при ИИ. Согласно литературным данным, повышение степени агрегации эритроцитов сопутствует усугублению тяжести клинической картины ИИ, что было описано в работах Танащян М.М. и соавт. (2007, 2014), Суслиной З.А. (2005). Вместе с тем, проведенное нами исследование позволило дополнительно отметить некоторые изменения, вероятно, связанные с влиянием ТЛТ, а именно, увеличение времени образования монетных столбиков и уменьшение индекса агрегации в основной группе. Впервые было выявлено, казалось бы, парадоксальное повышение устойчивости эритроцитарных агрегатов у пациентов с лучшим функциональным исходом, причем эта связь оказалась более выраженной у пациентов после тромболитической терапии [Гафарова М.Э., 2015]. Показатели, свидетельствующие об усилении эритроцитарной агрегации, не считаются однозначными. Способность эритроцитов к агрегации является достаточно существенным детерминантом микроциркуляции, и её повышение с ухудшением разъединения клеток, как правило, сопровождается затруднением кровотока в эксперименте [Cabel M. et al., 1997]. В некоторых работах уменьшение способности к дезагрегации было показано при различных состояниях, при которых нарушение микроциркуляции полагается значимым механизмом патогенеза, таких как серповидно-клеточная анемия [Triplette J. et al., 2009], хронический гломерулонефрит [Смыр К.В. и соавт., 2010], системная красная волчанка [Соколова И.А. и соавт., 2008]. Вместе с тем, даже в клинических случаях не исключены компенсаторные реакции, нивелирующие действие гемореологических факторов, в результате чего явная связь между гемореологическими и клиническими показателями может не прослеживаться. Более того, гиперагрегация может даже способствовать ускоренной миграции эритроцитарных агрегатов в центральную область потока с формированием пристеночного слоя плазмы, практически, лишенного эритроцитов, и, таким

образом, приводить к снижению энергетических затрат на прохождение кровью микрососудов и улучшению гемодинамики [Popel A.S., Johnson P.C., 2005]. Кроме того, не исключено, что интенсивное образование монетных столбиков может усиливать известный феномен – оттеснение лейкоцитов к стенке капилляра и, таким образом, интенсифицировать защитные реакции [Pearson M.J., Lipowsky H.H., 2004]. На настоящий момент в литературе, практически, отсутствуют данные о возможных клинических последствиях облегчения кровотока, обусловленного усиленной эритроцитарной агрегацией, но ранее нам удалось выявить связь между умеренной интенсификацией эритроцитарной агрегации и положительной динамикой развития заболевания у пациентов с системной красной волчанкой в ремиссии [Соколова И.А. и соавт., 2011]. Не исключено, что обнаруженное теперь и при ишемическом инсульте умеренное повышение устойчивости эритроцитарных агрегатов отражает не столько патологические, сколько компенсаторные процессы, что объясняет сопутствующее отсутствие увеличения очага инфаркта и благоприятный исход. Показательно, что связь между повышением прочности эритроцитарных агрегатов и благоприятным исходом была более выражена у пациентов после тромболитической терапии (вероятность неблагоприятного исхода оказалась выше при показателе прочности эритроцитарных агрегатов менее 140 сек^{-1} на 1-е сутки заболевания). Таким образом, согласно нашим данным, уменьшение прочности эритроцитарных агрегатов сопутствовало неблагоприятному исходу. Это подтверждает, что эффективность ТЛТ может быть обусловлена не только реканализацией окклюзированной артерии, но и системным воздействием на микроциркуляцию [Домашенко М.А. и соавт., 2012, Гафарова М.Э. и соавт., 2015].

Таким образом, анализ данных пациентов с ишемическим инсультом на фоне тромболитической терапии показал, что влияние тромболитической терапии может быть опосредовано модуляцией системы гемостаза в сторону антикоагуляции, модификацией воспалительной реакции в сторону большей активации лимфоцитарного звена, а также за счет изменения микрореологических

свойств крови. Эти влияния приводят и к реканализации артерии мозга, и к восстановлению перфузии ишемизированной ткани, которые определяют эффективность тромболитической терапии.

ВЫВОДЫ

- 1) Выявлены изменения гемореологических показателей (ускорение агрегации эритроцитов, изменение прочности эритроцитарных агрегатов) на фоне характерной для ишемического инсульта неврологической симптоматики в условиях тромбоземболической модели инсульта у крыс.
- 2) Проведение тромболитической терапии ассоциировано с большей частотой реканализации и реперфузии, которые, в свою очередь, сопряжены с благоприятным функциональным исходом. В отсутствие тромболитической терапии благоприятный функциональный исход не зависит от наличия спонтанной реканализации и реперфузии (в сроки более 48 часов).
- 3) Частота реканализации, а также темпы восстановления неврологических функций при проведении тромболитической терапии не различаются у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами ишемического инсульта.
- 4) На фоне тромболитической терапии отмечается снижение уровня фибриногена, нормализация изначально повышенной агрегационной активности тромбоцитов, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, а также уменьшение индекса агрегации эритроцитов и увеличение характерных времен агрегации эритроцитов. Совокупность указанных изменений может отражать «системный» эффект внутривенной тромболитической терапии.
- 5) Повышение прочности эритроцитарных агрегатов у пациентов после тромболитической терапии не сопровождается увеличением размеров инфаркта мозга и сопряжено с благоприятным течением заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1) Для экспериментальных разработок новых методов лечения ишемического инсульта целесообразно использовать тромбоемболическую модель ишемического инсульта, так как ее релевантность заболеванию высока и она позволяет воспроизвести изменения гемореологических параметров, характерные для ишемического инсульта.
- 2) В план обследования пациентов с острым ишемическим инсультом после проведения тромболитической терапии, помимо стандартных методов клинического и лабораторно-инструментального обследования, целесообразно включать исследование реологических свойств крови, что позволит уточнить прогноз в отношении функционального исхода.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АТИ	атеротромботический инсульт
АТ-Адр	агрегация тромбоцитов под влиянием адреналина
АТ-АДФ	агрегация тромбоцитов под влиянием аденозинтрифосфата
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВСА	внутренняя сонная артерия
ДВИ	диффузионно-взвешенное изображение
ДВ-МРТ	диффузионно-взвешенная МРТ
ДС МАГ	дуплексное сканирование магистральных артерий головы
ИИ	ишемический инсульт
КВ	контрастное вещество
КИ	инсульт на фоне коагулопатии
КЭИ	кардиогенный эмболический инсульт
ЛИ	лакунарный инсульт
МНО	международное нормализованное отношение
НМК	нарушение мозгового кровообращения
ПТИ	протромбиновый индекс
ПТВ	протромбиновое время
рТАП	рекомбинантный тканевой активатор плазминогена
СМА	средняя мозговая артерия
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ТЛТ	тромболитическая терапия
ЦВЗ	цереброваскулярные заболевания
СВФ	cerebral blood flow, мозговой кровоток
СВУ	cerebral blood volume, региональное кровенаполнение
МТТ	Mean Transit Time, среднее время прохождения КВ по сосудистому руслу (с)
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
T1-ВИ	T1-взвешенные изображения
T2-ВИ	T2-взвешенные изображения
ТТР	Time-To-Peak, время достижения максимальной концентрации КВ (с)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова Г.А., Лебедев Г.С., Огрызко Е.В. Заболеваемость взрослого населения России в 2012 году / Минздрав РФ, Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения ФГБУ "ЦНИИОЗИЗ" Минздрава. – М.: 2013. – 164 с.
2. Верещагин Н.В. Ангионеврология: гетерогенность ишемических нарушений мозгового кровообращения // В кн.: АМН СССР 60-я сессия. Л., 1990. – С. 69-71.
3. Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта в клинической практике // Атмосфера. Нервные болезни. – 2004. – №1. – С. 19-20.
4. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Приложение «Инсульт»). – 2001. – № 1. – С. 34–40.
5. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. – М.: «Медицина», 1997. — 228 с.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – № 8. – С. 4–10.
7. Дианов М.А., Никитина С.Ю., Агеева Л.И. и соавторы. Здравоохранение в России. Статистический сборник. – М.: «Статистика России», 2013. – 380 с.
8. Домашенко М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта: дисс. ... к-та мед. наук: 14.00.13 / Домашенко Максим Алексеевич. – М.: 2006. – 131 с.
9. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Лоскутников М.А. и соавторы. Механизмы реперфузии при внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 4. – С. 53-58.

10. Домашенко М.А., Танащян М.М., Кистенев Б.А. и соавт. Коагулопатия и повторные ишемические нарушения мозгового кровообращения // Атмосфера. Нервные болезни. – 2005. – Том 3. – С. 36-40.
11. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 283 с.
12. Конорова И.Л. Гемодинамическая роль внеклеточной ДНК плазмы крови в патогенезе ишемических нарушений мозгового кровообращения (клинико-экспериментальное исследование): дисс. ... д-ра биол. наук: 14.03.16 / Конорова Ирина Львовна. – М.: 2009. – 278 с.
13. Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Пьяных О.С., Фадеева Л.М. Исследование тканевой перфузии головного мозга методом компьютерной томографии // Медицинская визуализация. – 2007. – Т. 2. – С. 70-81.
14. Коробкова Д.З. Клинические и томографические маркеры, определяющие течение острого периода инфарктов головного мозга в бассейне артерий каротидной системы: дисс. ... к-та мед. наук: 14.01.13; 14.01.11 / Коробкова Дарья Захаровна. – М.: 2013. – 170 с.
15. Кротенкова М.В. Диагностика острого инсульта: нейровизуализационные алгоритмы: дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.13 / Кротенкова Марина Викторовна. – М.: 2011. – 304 с.
16. Крылова Л.Г., Вельская Г.Н., Колесников О.Л. Патология гемостаза в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от степени тяжести // Известия Челябинского научного центра УрО РАН. – 2004. – № 2. – С. 178-181.
17. Максимова М.Ю., Домашенко М.А., Ионова В.Г. и соавторы. Изменение показателей гемостаза в острейшем периоде кардиоэмболического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. – № 12-2. – С. 22-27.
18. Орлов С.В. Гемореология и гемостаз при ишемических инсультах у больных с метаболическим синдромом: дисс. ... к-та мед. наук: 14.00.13 / Орлов Сергей Валерьевич. – М.: 2006. – 153 с.

19. Российские клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте // Всероссийское общество неврологов. Национальная ассоциация по борьбе с инсультом. – 2014. – 49 с. – http://nabiland.ru/files/Rekomendacii_TLT.pdf.
20. Сергеев Д.В. Острый ишемический инсульт: клинико-КТ-перфузионное исследование: дисс. ... к-та мед. наук: 14.01.11 / Сергеев Дмитрий Владимирович. – М.: 2010. – 79 с.
21. Смыр К.В., Щербак А.В., Козловская Л.В. и соавторы. Значение маркеров эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений для оценки активности и прогноза хронического гломерулонефрита // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82. – №1. – С. 47-51.
22. Соколова И.А., Краснова Т.Н., Георгинова О.А., и соавторы. Гемореологические особенности больных с разными клиническими проявлениями системной красной волчанки // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т. 7. – № 3. – С. 45-53.
23. Соколова И.А., Рыкова С.Ю., Шахназаров А.А. и соавторы. Агрегация эритроцитов: некоторые вопросы и гипотезы. Российский журнал биомеханики. – 2011. – Т. 15. – № 1. – С. 7-22.
24. Струкова С.М. Основы физиологии гемостаза. – Издательство МГУ: Москва. – 2012. – 130 с.
25. Суслина З. А., Высоцкая В. Г. Антиагрегационное действие и клинический эффект малых доз аспирина при лечении больных с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии // Клиническая медицина. – 1983. – №9. – 51-59.
26. Суслина З.А. Ишемический инсульт: принципы лечения в острейшем периоде // Атмосфера. Нервные болезни. – 2004. – Том 1. – С. 14-18.
27. Суслина З.А. Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной. – М.: 2005. – 368 с.

28. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги // *Анналы клин. и эксперим. неврологии*. – 2007. – Т.1 №2. – С. 22-28.
29. Суслина З.А., Ионова В.Г., Танашян М.М. и соавторы Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий // *Неврологический вестник*. – 2007. – N 1. – С.12-16.
30. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Ионова В.Г. и соавторы. Дисрегуляция гемореологии и гемостаза при артериальной гипертонии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2003. – Т. 2. № 4. – С. 54-57.
31. Суслина З.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. Проблема резистентности к антиагрегантным препаратам у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2011. – № 7. – С. 3-8.
32. Суслина З.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. и соавторы. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2008. – Т. 2. № 1. – С. 4-11.
33. Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия // *Медицинская книга*, 2005. – 248 с.
34. Танашян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2007. – Т. 1. № 2. – С. 29-33.
35. Танашян М.М., Орлов С.В., Домашенко М.А. и соавторы. Метаболический синдром и ишемический инсульт // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2007. – Т. 1. №3. – С. 5-11.
36. Танашян М.М., Щепанкевич Л.А., Орлов С.В. и соавторы. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2014. – Т. 8. № 3. – С. 14-20.

37. Федеральная служба государственной статистики (ФСГС). Демографический ежегодник России – 2012 год. Коэффициенты смертности населения в трудоспособном возрасте по основным классам причин смерти. http://www.gks.ru/bgd/regl/B12_16/Main.htm
38. Фирсов Н.Н., Джанашия П.Х. Введение в экспериментальную и клиническую гемореологию // «Российский государственный медицинский университет», Москва. – 2008. – 276 с.
39. Хостен Н., Либиг Т. Компьютерная томография головы и позвоночника // Под общей редакцией Шотемора Ш.Ш. перевод с немецкого. – М.: МЕДпресс-информ. – 2011. – 576 с.
40. Шмидт Е.В., Лунев Д.К., Верещагин Н. В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга // М.: Медицина. – 1976. – 284 с.
41. Adams H.P.Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon DL, Marsh E.E. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // Stroke. – 1993. – Vol. 24(1). – pp. 35-41.
42. Adams H.P.Jr., del Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists // Circulation. – 2007. – Vol. 115(20). – pp. 478-534.
43. Adams H.P.Jr., Effron M.B., Torner J. et al. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II) // Stroke. – 2008. – Vol. 39(1). – pp. 87-99.

44. Al-Tamimi M., Gardiner E.E., Thom J.Y., Shen Y., Cooper M.N., Hankey G.J., Berndt M.C., Baker R.I., Andrews R.K. Soluble glycoprotein VI is raised in the plasma of patients with acute ischemic stroke // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – pp. 498-500.
45. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. A new approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke // *Cerebrovasc Dis.* – 2009. – Vol. 27. – pp. 502-508.
46. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping) // *Cerebrovasc Dis.* – 2013. – Vol. 36. – pp. 1-5.
47. Ames A., Wright R.L., Kowada M. et al. Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon // *American Journal of Pathology*. – 1968. – Vol. 52(2). – pp. 437-453.
48. Assayag E.B., Bova I., Kesler A. et al. Erythrocyte aggregation as an early biomarker in patients with asymptomatic carotid stenosis // *Dis Markers*. – 2008. – Vol. 24(1). – pp. 33-39.
49. Astrup J., Blennow G., Nilsson B. Effects of reduced cerebral blood flow upon EEG pattern, cerebral extracellular potassium, and energy metabolism in the rat cortex during bicuculline-induced seizures // *Brain Res.* – 1979. – Vol. 177(1). – pp. 115-126.
50. Astrup J., Siesjö B.K., Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. – *Stroke*. – 1981. – Vol. 12(6). – pp. 723-725.
51. Ay H., Furie K.L., Singhal A. et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke // *Ann Neurol*. – 2005. – Vol. 58(5). – pp. 688-697.
52. Baird A.E., Donnan G.A., Austin M.C. et al. Reperfusion after thrombolytic therapy in ischemic stroke measured by single-photon emission computed tomography // *Stroke*. – 1994. – Vol. 25. – pp. 79-85.
53. Barber P.A. Magnetic Resonance Imaging of Ischemia Viability Thresholds and the Neurovascular Unit // *Sensors*. – 2013. – Vol. 13. – pp. 6981-7003.
54. Barcena J.P., Goedhart P., Ibañez J. et al. Direct observation of human microcirculation during decompressive craniectomy following stroke // *Crit Care Med*. – 2010. – Vol. 39(5). – pp. 1126-1129.

55. Baron J-C., von Kummer R., del Zoppo G.J. Treatment of acute ischemic stroke. Challenging the concept of a rigid and universal time window // *Stroke*. – 1995. – Vol. 26(12). – pp. 2219-2221.
56. Baron J-C. Mapping the ischemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment // *Cerebrovasc. Dis.* – 1999. – Vol. 9 (4). – pp. 193-201.
57. Baskurt O.K. In vivo correlates of altered blood rheology // *Biorheology*. – 2008. – Vol. 45(6). – pp. 629-638.
58. Berkhemer O.A., Fransen P.S., Beumer D. et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 372(1). – pp. 11-20.
59. Blum A., Vaispapir V., Keinan-Boker L. et al. Endothelial dysfunction and procoagulant activity in acute ischemic stroke // *J Vasc Interv Neurol*. – 2012. – Vol. 5(1). – pp. 33-39.
60. Bogiatzi C., Wannarong T., Ian McLeod A. et al. SPARKLE (Subtypes of Ischaemic Stroke Classification System), Incorporating Measurement of Carotid Plaque Burden: A New Validated Tool for the Classification of Ischemic Stroke Subtypes // *Neuroepidemiology*. – 2014. – Vol. 42. – pp. 243-251.
61. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // *Nature*. – 1962. – Vol. 9(194). – pp. 927-929.
62. Branston N.M., Strong A.J., Symon L. Extracellular potassium activity, evoked potential and tissue blood flow. Relationships during progressive ischaemia in baboon cerebral cortex // *J Neurol Sci*. – 1977. – Vol. 32(3). – pp. 305-321.
63. Campbell B.C., Mitchell P.J., Kleinig T.J. et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 372(11). – pp. 1009-1018.
64. Camporese G., Verlato F., Salmistraro G. et al. Spontaneous recanalization of internal carotid artery occlusion evaluated with color flow imaging and contrast arteriography // *Int Angiol*. – 2003. – Vol. 22(1). – pp. 64-71.

65. Carter A. M., Catto A. J., Bamford J. M., Grant P. J. Platelet GP IIIa PlA and GP Ib Variable Number Tandem Repeat Polymorphisms and Markers of Platelet Activation in Acute Stroke // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1998. – Vol. 18. – pp. 1124-1131.
66. Castellanos M., Leira R., Serena J. et al. Plasma cellular fibronectin concentration predicts hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – pp. 1671-1676.
67. Choi J.L., Li S., Han J.Y. Platelet function tests: a review of progresses in clinical application // *Biomed Res Int.* – 2014. – 2014:456569.
68. Cosemans J., Schols S., Stefanini L. et al. Key role of glycoprotein Ib/V/IX and von Willebrand factor in platelet activation-dependent fibrin formation at low shear flow // *Blood.* – 2011. – Vol. 117(2). – pp. 651-660.
69. Couch J.R., Hassanein R.S. Platelet aggregation, stroke, and transient ischemic attack in middle-aged and elderly patients // *Neurology.* – 1976. – Vol. 26(9). – pp. 888-895.
70. Dalkara T, Arsava E.M. Can restoring incomplete microcirculatory reperfusion improve stroke outcome after thrombolysis? // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2012. – Vol. 32(12). – pp. 2091-2099.
71. De Meyer S.F., Schwarz T., Deckmyn H. et al. Binding of von Willebrand factor to collagen and glycoprotein Ibalpha, but not to glycoprotein IIb/IIIa, contributes to ischemic stroke in mice--brief report // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2010. – Vol. 30(10). – pp. 1949-1951.
72. De Silva D.A., Fink J.N., Christensen S. et al. Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) Investigators. Assessing reperfusion and recanalization as markers of clinical outcome after intravenous thrombolysis in the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (EPITHET) // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40 (8). – pp. 2872-2874.
73. Deb P., Sharma S., Hassan K.M. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis // *Pathophysiology.* – 2010. – Vol. 17. – pp. 197-218.

74. del Zoppo G.J, Sharp F.R., Heiss W.-D., Albers G.W. Heterogeneity in the penumbra // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2012. – Vol. 32. – pp. 1677-1698.
75. del Zoppo G.J. The neurovascular unit in the setting of stroke // *J. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 267. – pp. 156-171.
76. del Zoppo G.J., Mabuchi T. Cerebral microvessel responses to focal ischemia // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2003. – Vol. 23(8). – pp. 879-894.
77. Desilles J.P., Meseguer E., Labreuche J. et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44(7). – pp. 1915-1923.
78. Di Napoli M., Papa F., Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32(1). – pp. 133-138.
79. Dobbe J.G., Streekstra G.J., Strackee J. et al. Sylllectometry: the effect of aggregometer geometry in the assessment of red blood cell shape recovery and aggregation // *IEEE Trans Biomed Eng.* – 2003. – Vol. 50(1). – pp. 97-106.
80. Dobbe J.G. Engineering developments in hemorheology // *AMC-UvA*. – 2002. – 133 p.
81. Eilaghi A., Brooks J., d'Esterre C. et al. Reperfusion is a stronger predictor of good clinical outcome than recanalization in ischemic stroke // *Radiology*. – 2013. – Vol. 269(1). – pp. 240-248.
82. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // *Cerebrovascular Diseases*. – 2008. – Vol. 25(5). – pp. 457-507.
83. Fuentes B., Martínez-Sánchez P., Alonsode Leciñana M. et al. Efficacy of intravenous thrombolysis according to stroke subtypes: the Madrid Stroke Network data // *Eur J Neurol*. – 2012. – Vol. 19(12). – pp. 1568-1574.
84. Gaehtgens P., Marx P. Hemorheological aspects of the pathophysiology of cerebral ischemia // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 1987. – Vol. 7(3). – pp. 259-265.

85. Garcia J.H., Liu K.F., Yoshida Y. et al. Brain microvessels: factors altering their patency after the occlusion of a middle cerebral artery (Wistar rat) // *Am J Pathol.* – 1994. – Vol. 145. – pp. 728-740.
86. Gillard J.H., Minhas P.S., Hayball M.P. et al. Assessment of quantitative computed tomographic cerebral perfusion imaging with H₂(15)O positron emission tomography // *Neurol Res.* – 2000. – Vol. 22(5). – pp. 457-464.
87. Ginsberg M.D. Visualizing the cortical microcirculation in patients with stroke // *Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 39 (5). – pp. 1228-1230.
88. Gonzalez R.G. Clinical MRI of acute ischemic stroke // *J Magn Reson Imaging.* – 2012. – Vol. 36(2). – pp. 259-271.
89. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K. et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372(11). – pp. 1019-1030.
90. Griebbe M., Fischer E., Kablau M. et al. Thrombolysis in patients with lacunar stroke is safe: an observational study // *J Neurol.* – 2014. – Vol. 261(2). – pp. 405-411.
91. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359(13). – pp. 1317-1329.
92. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) // *JAMA.* – 1995. – Vol. 274(13). – pp. 1017-1025.
93. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352(9136). – pp. 1245-1251.
94. Haley E.C.Jr., Brott T.G., Sheppard G.L. et al. Pilot randomized trial of tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke // *The TPA Bridging Study Group. Stroke.* – 1993. – Vol. 24(7). – pp. 1000-1004.

95. Haley E.C.Jr., Levy D.E., Brott T.G. et al. Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset // *Stroke*. – 1992. – Vol. 23(5). – pp. 641-645.
96. Harston G.W., Sutherland B.A., Kennedy J., Buchan A.M. The contribution of L-arginine to the neurotoxicity of recombinant tissue plasminogen activator following cerebral ischemia: a review of rtPA neurotoxicity // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2010. Vol. 30(11). – pp. 1804-1816.
97. Hartkamp N.S., Petersen E.T., De Vis J.B. et al. Mapping of cerebral perfusion territories using territorial arterial spin labeling: techniques and clinical application // *NMR Biomed.* – 2013. – Vol. 26(8). – pp. 901-912.
98. Hsia A.W., Sachdev H.S., Tomlinson J., Hamilton S.A., Tong D.C. Efficacy of IV tissue plasminogen activator in acute stroke: does stroke subtype really matter? // *Neurology*. – 2003. – Vol. 61(1). – pp. 71-75.
99. Ionova V.G., Tanashian M.M., Suslina Z.A. et al. Prognostic value of haemorheological, haemostatic and fibrinolytic changes in progressing of cerebrovascular disorders // *Atherosclerosis*. – 1997. – Vol. 134. №1-2. – P. 191.
100. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P.Jr. et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44(3). – pp. 870-947.
101. Jickling C.G., Sharp R.F. Blood Biomarkers of Ischemic Stroke // *Neurotherapeutics*. – 2011. – Vol. 8. – pp. 349-360.
102. Johnston S.C., Mendis S., Mathers C.D. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8(4). – pp. 345-354.

103. Kannel W.B., Wolf P.A., Castelli W.P., D'Agostino R.B. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study // *JAMA*. – 1987. – Vol. 258(9). – pp. 1183-1186.
104. Kaplon-Cieslicka A., Postula M., Rosiak M. et al. Younger age, higher body mass index and lower adiponectin concentration predict higher serum thromboxane B2 level in aspirin-treated patients with type 2 diabetes: an observational study // *Cardiovasc Diabetol*. – 2014. – Vol. 13. – P. 112.
105. Karonen J.O., Nuutinen J., Kuikka J.T. et al. Combined SPECT and diffusion-weighted MRI as a predictor of infarct growth in acute ischemic stroke // *J Nucl Med*. – 2000. – Vol. 41(5). – pp. 788-794.
106. Kaur H., Prakash A., Medhi B. Drug therapy in stroke: from preclinical to clinical studies // *Pharmacology*. – 2013. – Vol. 92(5-6). – pp. 324-334.
107. Kharitonova T., Thorén M., Ahmed N. et al. Disappearing hyperdense middle cerebral artery sign in ischaemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis: clinical course and prognostic significance // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2009. – 80(3). – pp. 273-278.
108. Khatri P., Neff J., Broderick J.P. et al. Revascularization end points in stroke interventional trials: recanalization versus reperfusion in IMS-I // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – pp. 2400-2403.
109. Kilkenny C., Browne W., Cuthill I.C. et al. National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research. Animal research: reporting in vivo experiments – the ARRIVE guidelines // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2011. – Vol. 31(4). – pp. 991-993.
110. Kim A.S., Johnston S.C. Temporal and geographic trends in the global stroke epidemic // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44(6 Suppl 1). – pp. 123-125.
111. Kitzrow M., Bartig D., Krogias C. et al. Quality parameters in the treatment of acute stroke: comparison of various regional treatment concepts // *Nervenarzt*. – 2013. – Vol. 84(12). – pp. 1486-1496.

112. Kleinschnitz C., Pozgajova M., Pham M. et al. Targeting platelets in acute experimental stroke: impact of glycoprotein Ib, VI, and IIb/IIIa blockade on infarct size, functional outcome, and intracranial bleeding // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115(17). – pp. 2323-2330.
113. Kleinschnitz C., De Meyer S.F., Schwarz T. et al. Deficiency of von Willebrand factor protects mice from ischemic stroke // *Blood*. – 2009. – Vol. 113(15). – pp. 3600-3603.
114. Koennecke H.-C., Belz W., Berfelde D. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit // *Neurology*. – 2011. – Vol. 77(10). – pp. 965-972.
115. Kraft P., De Meyer S.F., Kleinschnitz C. Next-generation antithrombotics in ischemic stroke: preclinical perspective on ‘bleeding-free antithrombosis’ // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2012. – Vol. 32. – pp. 1831-1840.
116. Kudo K., Terae S., Katoh C. et al. Quantitative cerebral blood flow measurement with dynamic perfusion CT using the vascular-pixel elimination method: comparison with H₂(15)O positron emission tomography // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2003. – Vol. 24(3). – pp. 419-426.
117. Kumar G., Goyal M.K., Sahota P.K., Jain R. Penumbra, the basis of neuroimaging in acute stroke treatment: Current evidence // *J Neurol Sci*. – 2010. – Vol. 288 (1-2). – pp. 13-24.
118. Liu L.B., Li M., Zhuo W.Y. et al. The Role of Hs-CRP, D-Dimer and Fibrinogen in Differentiating Etiological Subtypes of Ischemic Stroke // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10(2) – e0118301.
119. Liu X. Beyond the time window of intravenous thrombolysis: standing by or by stenting? // *Interv Neurol*. – 2012. Vol. 1(1). – pp. 3-15.
120. Lominadze D., Dean W.L., Tyagi S.C., Roberts A.M. Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease // *Acta Physiol (Oxf)*. – 2010. – Vol. 198(1). – pp. 1-13.

121. Ma H.K., Zavala J.A., Churilov L. et al. The hidden mismatch: an explanation for infarct growth without perfusion-weighted imaging/diffusion-weighted imaging mismatch in patients with acute ischemic stroke // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42(3). – pp. 662-668.
122. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 34(28). – pp. 2159-2219.
123. Marchal G., Benali K., Iglesias S. et al. Voxel-based mapping of irreversible ischemic damage with PET in acute stroke // *Brain*. – 1999. – Vol. 122 (Pt 12). – pp. 2387-2400.
124. Mazighi M., Meseguer E., Labreuche J., Amarenco P. Bridging therapy in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43(5). – pp. 1302-1308.
125. Mehra M., Henninger N., Hirsch J.A. et al. Preclinical acute ischemic stroke modeling // *J Neurointerv Surg*. – 2012. – Vol. 4(4). – pp. 307-313.
126. Mergenthaler P., Meisel A. Do stroke models model stroke? // *Dis Model Mech*. – 2012. – Vol. 5(6). – pp. 718-725.
127. Meves S.H., Muhs A., Federlein J. et al. Recanalization of acute symptomatic occlusions of the internal carotid artery // *J Neurol*. – 2002. – Vol. 249(2). – pp. 188-192.
128. Miles K.A., Eastwood J.D., Konig M. (ed). *Multidetector Computed Tomography in Cerebrovascular Disease. CT Perfusion Imaging*. – London: Informa Healthcare, 2007. – 175 p.
129. Moustafa R.R., Baron J-C. Pathophysiology of ischaemic stroke: insights from imaging, and implications for therapy and drug discovery // *British Journal of Pharmacology*. – 2008. – Vol. 153. – pp. 44-54.

130. Muehlschlegel S., Selb J., Patel M. et al. Feasibility of NIRS in the neurointensive care unit: a pilot study in stroke using physiological oscillations // *Neurocrit Care.* – 2009. – Vol. 11(2). – pp. 288-295.
131. Mustanoja S., Meretoja A., Putaala J. et al. Outcome by stroke etiology in patients receiving thrombolytic treatment: descriptive subtype analysis // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42(1). – pp. 102-106.
132. Mylotte D., Kavanagh G.F., Peace A.J. et al. Platelet reactivity in type 2 diabetes mellitus: a comparative analysis with survivors of myocardial infarction and the role of glycaemic control // *Platelets.* – 2012. – Vol. 23(6). – pp. 439-446.
133. Nabavi D.G., Cenic A., Craen R.A., Gelb A.W., Bennett J.D., Kozak R., Lee T.Y. CT assessment of cerebral perfusion: experimental validation and initial clinical experience // *Radiology.* – 1999. – Vol. 213(1). – pp. 141-149.
134. Nara Y., Kihara M., Nabika T. et al. Dietary effect on platelet aggregation in men with and without a family history of essential hypertension // *Hypertension.* – 1984. – Vol. 6(3). – pp. 339-343.
135. Navarro-Sobrinho M., Rosell A., Hernandez-Guillamon M. et al. Mobilization, endothelial differentiation and functional capacity of endothelial progenitor cells after ischemic stroke // *Microvasc Res.* – 2010. – Vol. 80(3). – pp. 317-323.
136. Nieswandt B., Kleinschnitz C., Stoll G. Ischaemic stroke: a thrombo-inflammatory disease? // *J Physiol.* – 2011. – Vol. 589(Pt 17). – pp. 4115-4123.
137. NINDS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group // *N Engl J Med.* – 1995. – Vol. 333(24). – pp. 1581-1587.
138. O'Brien J.R. Variability in the aggregation of human platelets on adrenaline // *Nature.* – 1964. – Vol. 20(202). – pp. 1188-1190.
139. Okada Y., Copeland B.R., Fitridge R., Koziol J.A., del Zoppo G.J. Fibrin contributes to microvascular obstructions and parenchymal changes during early focal cerebral ischemia and reperfusion // *Stroke.* – 1994. – Vol. 25. – pp. 1847-1853.

140. Olivot J.M., Mlynash M., Thijs V.N. et al. Relationships between infarct growth, clinical outcome, and early recanalization in diffusion and perfusion imaging for understanding stroke evolution (DEFUSE) // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39(8). – pp. 2257-2263.
141. Ott I., Malcouvier V., Schömig A., Neumann F.J. Proteolysis of tissue factor pathway inhibitor-1 by thrombolysis in acute myocardial infarction // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105(3). – pp. 279-281.
142. Overgaard K. Thrombolytic therapy in experimental embolic stroke // *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. – 1994. – Vol. 6(3). – pp. 257-286.
143. Owens AP 3rd, Mackman N. Tissue factor and thrombosis: The clot starts here // *Thromb Haemost*. – 2010. – Vol. 104(3). – pp. 432-439.
144. Papadopoulos S.M., Chandler W.F., Salamat M.S. et al. Recombinant human tissue-type plasminogen activator therapy in acute thromboembolic stroke // *J Neurosurg*. – 1987. – Vol. 67(3). – pp. 394-398.
145. Pearson M.J., Lipowsky H.H. Effect of fibrinogen on leukocyte margination and adhesion in postcapillary venules // *Microcirculation*. – 2004. – Vol. 11(3). – pp. 295-306.
146. Pham M., Kleinschnitz C., Helluy X. et al. Enhanced cortical reperfusion protects coagulation factor XII-deficient mice from ischemic stroke as revealed by high-field MRI // *Neuroimage*. – 2010. – Vol. 49. – pp. 2907-2914.
147. Phillips D.A., Davis M.A., Fisher M. Selective embolization and clot dissolution with tPA in the internal carotid artery circulation of the rabbit // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 1988. – Vol. 9(5). – pp. 899-902.
148. Popel A.S., Johnson P.C. Microcirculation and hemorheology // *Annual Review of Fluid Mechanics*. – 2005. – Vol. 37. – pp. 43-69.
149. Pries A.R., Secomb T.W., Gaehtgens P. Biophysical aspects of blood flow in the microvasculature // *Cardiovasc Res*. – 1996. – Vol. 32(4). – pp. 654-667.

150. Reriani M.K., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors // *Biomark Med.* – 2010. – Vol. 4(3). – pp. 351-360.
151. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38(3). – pp. 967-973.
152. Rocha S., Pires A., Gomes J. et al. Intravenous thrombolysis is more effective in ischemic cardioembolic strokes than in non-cardioembolic? // *Arq Neuropsiquiatr.* – 2011. – Vol. 69(6). – pp. 905-909.
153. Rosell A., Foerch C., Murata Y., Lo E.H. Mechanisms and markers for hemorrhagic transformation after stroke // *Acta Neurochir. Suppl.* – 2008. – Vol. 105. – pp. 173-178.
154. Rosenberg G.A. Matrix metalloproteinases in neuroinflammation // *Glia.* – 2002. – Vol. 39. – pp. 279-291.
155. Ruggeri Z.M. The role of von Willebrand factor in thrombus formation // *Thromb Res.* – 2007. – Vol. 120. – pp. 5-9.
156. Sandercock P.A., van den Belt A.G., Lindley R.I., Slattery J. Antithrombotic therapy in acute ischaemic stroke: an overview of the completed randomised trials // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1993. – Vol. 56(1). – pp. 17-25.
157. Saposnik G., Cote R., Mamdani M. et al. JURaSSiC: accuracy of clinician vs risk score prediction of ischemic stroke outcomes // *Neurology.* – 2013. – Vol. 81(5). – pp. 448-455.
158. Savage B., Saldívar E., Ruggeri Z.M. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor // *Cell.* – 1996. – Vol. 84(2). – pp. 289-297.
159. Saver J.L., Goyal M., Bonafe A. et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372(24). – pp. 2285-2295.

160. Soares B.P., Tong E., Hom J. et al. Reperfusion is a more accurate predictor of follow-up infarct volume than recanalization: a proof of concept using CT in acute ischemic stroke patients // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41. – pp. 34-40.
161. Stanford S.N., Sabra A., D'Silva L. et al. The changes in clot microstructure in patients with ischaemic stroke and the effects of therapeutic intervention: a prospective observational study // *BMC Neurol*. – 2015. – Vol. 15(1). – p. 289.
162. Swarowska M., Polczak A., Pera J. et al. Hyperfibrinogenemia predicts long-term risk of death after ischemic stroke // *J Thromb Thrombolysis*. – 2014. – Vol. 38(4). – pp. 517-521.
163. Szikszai Z., Fekete I., Imre S.G. A comparative study of hemorheological parameters in transient ischemic attack and acute ischemic stroke patients: possible predictive value // *Clin Hemorheol Microcirc*. – 2003. – Vol. 28(1). – pp. 51-57.
164. Tagaya M., Haring H.P., Stuiver I. et al. Rapid loss of microvascular integrin expression during focal brain ischemia reflects neuron injury // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2001. – Vol. 21. – pp. 835-846.
165. Tanashian M.M., Suslina Z.A., Ionova V.G. et al. Hemoreological, hemostatic and fibrinolytic peculiarities of ischemic stroke // *Fibrinolysis and Proteolysis*. – 2000. – Vol. 14 (1). – p. 85.
166. Tanne D., Macko R.F., Lin Y. et al. NINDS rtPA Stroke Study Group. Hemostatic activation and outcome after recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37(7). – pp. 1798-1804.
167. Thaulow E., Erikssen J., Sandvik L. et al. Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular death in apparently healthy men // *Circulation*. – 1991. – Vol. 84(2). – pp. 613-617.
168. Thijs V.N., Lansberg M.G., Beaulieu C. et al. Is early ischemic lesion volume on diffusion-weighted imaging an independent predictor of stroke outcome? A multivariable analysis // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31(11). – pp. 2597-2602.

169. Toni D., Fiorelli M., Bastianello S. et al. Acute ischemic strokes improving during the first 48 hours of onset: predictability, outcome, and possible mechanisms. A comparison with early deteriorating strokes // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28(1). – pp. 10-14.
170. Tripette J., Alexy T., Hardy-Dessources M.D. et al. Red blood cell aggregation, aggregate strength and oxygen transport potential of blood are abnormal in both homozygous sickle cell anemia and sickle-hemoglobin C disease // *Haematologica*. – 2009. – Vol. 94(8). – pp. 1060-1065.
171. Tziomalos K., Spanou M., Bouziana S.D. et al. Type 2 diabetes is associated with a worse functional outcome of ischemic stroke // *World J Diabetes*. – 2014. – Vol. 5(6). – pp. 939-944.
172. Velcheva I., Antonova N., Titianova E. et al. Hemorheological disturbances in cerebrovascular diseases // *Clin Hemorheol Microcirc*. – 2008. – Vol. 39(1-4). – pp. 391-396.
173. Wahlgren N., Ahmed N., Dávalos A. et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369 (9558). – pp. 275-282.
174. Wang-Fischer Y. Manual of stroke models in rats / editor Wang-Fischer Y. // Boca Raton. – CRC Press. – 2009. – 332 p.
175. Wardlaw J.M., Carpenter T., Sakka E. et al. Imaging perfusion deficits, arterial patency and thrombolysis safety and efficacy in acute ischaemic stroke. An observational study of the effect of advanced imaging methods in The Third International Stroke Trial (IST-3), a randomised controlled trial. Efficacy and mechanism evaluation // *NIHR Journals Library*. – 2014. – Vol. 1(1). – pp. 2050-4365.
176. Wey H.Y., Desai V.R., Duong T.Q. A review of current imaging methods used in stroke research // *Neurol Res*. – 2013. – Vol. 35(10). – pp. 1092-1102.
177. Wieberdink R.G., van Schie M.C., Koudstaal P.J. et al. High von Willebrand factor levels increase the risk of stroke: the Rotterdam study // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41(10). – pp. 2151-2156.

178. Wintermark M., Thiran J.P., Maeder P. et al. Simultaneous measurement of regional cerebral blood flow by perfusion CT and stable xenon CT: a validation study // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2001. – Vol. 22(5). – pp. 905-914.
179. Yemisci M., GURSOY-OZDEMIR Y., VURAL A. et al. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery // *Nat Med.* – 2009. – Vol. 15. – pp. 1031-1037.
180. Yeung J., Holinstat M. Newer agents in antiplatelet therapy: a review // *Journal of Blood Medicine.* – 2012. – Vol. 3. – pp. 33-42.
181. Yilmaz G., Granger D. N. Cell adhesion molecules and ischemic stroke // *Neurol Res.* – 2008. – Vol. 30(8). – pp. 783-793.
182. Zhang L., Zhang R.L., Jiang Q. et al. Focal embolic cerebral ischemia in the rat // *Nat Protoc.* – 2015. – Vol. 10(4). – pp. 539-547.
183. Zhang Z., Zhang R.L., Jiang Q. et al. A new rat model of thrombotic focal cerebral ischemia // *Cereb Blood Flow Metab.* – 1997. – Vol. 17(2). – pp. 123-135.
184. Zhu G., Michel P., Aghaebrahim A. et al. Prediction of recanalization trumps prediction of tissue fate: the penumbra: a dual-edged sword // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44(4). – pp. 1014-1019.
185. Zirak P., Delgado-Mederos R., Dinia L. et al. Transcranial diffuse optical monitoring of microvascular cerebral hemodynamics after thrombolysis in ischemic stroke // *J Biomed Opt.* – 2014. – Vol. 19(1). – p. 18002.

Работы, опубликованные автором

186. Соколова И.А., Рыкова С.Ю., Шахназаров А.А., Гафарова М.Э., Краснова Т.Н., Хохлова М.Д., Любин Е.В., Скрыбина М.Н., Жданов А.Г., Федянин А.А. Агрегация эритроцитов: некоторые вопросы и гипотезы // *Российский журнал биомеханики.* – 2011. – Т. 15. № 1. – С. 7-22.
187. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Коробкова Д.З., Гафарова М.Э. Опыт применения дабигатрана в первичной и вторичной профилактике

кардиоэмболического инсульта // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 2. – С. 69-77.

188. Sokolova I.A., Muravyov A.V., Khokhlova M.D., Rikova S.Y., Lyubin E.V., Gafarova M.A., Skryabina M.N., Fedyanin A.A., Kryukova D.V., Shachnazarov A.A. An effect of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on the kinetics of red blood cells aggregation // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2014. – 57 (3). – P. 291-302.

189. Максимова М.Ю., Домашенко М.А., Лоскутников М.А., Гафарова М.Э. Гемостазиологические и гематологические изменения и клинический исход у пациентов с острым ишемическим инсультом на фоне внутривенной тромболитической терапии // *Здравоохранение Таджикистана*. – 2014. – №1. – С. 87-94.

190. Гафарова М.Э., Наумова Г.М., Кошелев В.Б., Гуляев М.В., Соколова И.А. Агрегация и дезагрегация эритроцитов при тромбоемболической модели инсульта у крыс // В сборнике «Нейронаука для медицины и психологии». Десятый международный междисциплинарный конгресс, место издания Судак, Россия, 2014. – С. 115-115

191. Maximova M, Domashenko M, Loskutnikov M, Gafarova M. Hemostatic changes and outcome in patients treated with i.v. thrombolysis for ischemic stroke // IX World Stroke Congress, Istanbul, Turkey. *International Journal of Stroke*, 2014. – V. 9. – Supplement S3. – P.79.

192. Домашенко М.А., Гафарова М.Э., Максимова М.Ю. Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и особенности антиагрегантной терапии у пациентов с ишемическим инсультом после внутривенной тромболитической терапии // *Материалы III Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт»*, Казань, Россия, 2014. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*, 2014. – Том 114, №8. – С. 239-240.

193. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Гафарова М.Э., Костырева М.В., Шабалина А.А. Состояние тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза у

пациентов с ишемическим инсультом после системного тромболизиса // Нервные болезни. – 2014. – № 2. – С. 15-19.

194. Домашенко М.А., Лоскутников М.А., Гафарова М.Э., Максимова М.Ю. Интракраниальный атеросклероз: клинические проявления и подходы к терапии // Фарматека. – 2014. – № 19 (292). – С. 68-73.

195. Гафарова М.Э., Наумова Г.М., Гуляев М.В., Кошелев В.Б., Соколова И.А., Домашенко М.А. Агрегация-деагрегация и деформируемость эритроцитов при моделировании ишемического инсульта у крыс // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – Том 14. № 2 (54). – С. 63-69.

196. Гафарова М.Э., Домашенко М.А., Коробкова Д.З., Максимова М.Ю., Лоскутников М.А., Шабалина А.А., Костырева М.В., Коновалов Р.Н. Гемореология и гемостаз у пациентов с ишемическим инсультом при проведении тромболитической терапии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Том №9. (1). – С. 4-11.