

На правах рукописи

ЩЕПАНКЕВИЧ ЛАРИСА АЛЕКСАНДРОВНА

**ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
2 ТИПА: КРОВЬ И СОСУДИСТАЯ СТЕНКА**

14.01.11 - Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Москва – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Танашян Маринэ Мовсесовна

Официальные оппоненты:

Румянцева Софья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и рефлексотерапии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Савин Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Новикова Лилия Бареевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии Института последипломного образования Башкирского государственного медицинского университета, главный невролог Республики Башкортостан и г. Уфы, научный руководитель Регионального сосудистого центра и Городского центра восстановительного лечения и реабилитации больных, перенесших инсульт

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ярославская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «23» декабря 2014 года в 10:00 на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2014 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 001.006.01,
кандидат медицинских наук

Е.В. Гнедовская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В большинстве стран мира первые строки в структуре общей заболеваемости, первичной инвалидизации и смертности населения занимают инсульты. В Российской Федерации цереброваскулярная патология является второй лидирующей причиной смертности как от болезней системы кровообращения (39%), так и в целом (23,4%). Ежегодная смертность от инсульта в России сохраняется одной из наиболее высоких в мире. По прогнозам ВОЗ к 2030 году около 23,3 миллионов человек погибнет от сердечно-сосудистых катастроф, в том числе от инсульта [ВОЗ, Информационный бюллетень №317, Март 2013; Отчет Минздрава РФ, 2013].

Среди основных причин ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) можно выделить целый ряд состояний, способствующих раннему развитию заболевания, ускоренному прогрессированию клинической симптоматики и большей вероятности возникновения серьезных осложнений.. Существующая доказательная база свидетельствует о том, что нарушения углеводного обмена, в частности сахарный диабет 2 типа (СД 2), занимают особое место в развитии ишемического инсульта (ИИ), приводя к усилению выраженности проявлений заболевания, увеличению вероятности его повторного возникновения в ближайшие 10 лет и большей летальности при развитии инсульта [Khoury J., Kleindorfer D., 2013; Magkou D., Tziomalos K., 2014].

Эпидемиологические данные последних лет показывают тенденцию к продолжению роста заболеваемости СД 2. Несмотря на современные подходы в лечении, организации эффективной системы диабетологической службы, уровень инвалидизации и смертности этих больных существенно не снижается, главным образом вследствие развития тяжелых макрососудистых осложнений, риск развития которых увеличился в 2–3 раза [Leal J., Hayes A., 2013; Meves S., Schreder K., 2013]. Гипергликемия, инсулинорезистентность и сопутствующая ей гиперинсулинемия при СД 2 служат основными механизмами, приводящими к ускорению процессов повреждения сосудистой стенки, атерогенеза, тромбофилическим состояниям, способствующим высокой летальности от сердечно-сосудистых осложнений. Подтверждена роль СД 2 в развитии инфаркта головного мозга атеротромботического генеза и более агрессивном течении острого периода заболевания [Ridker P., 2012; Qureshi A., 2014].

В патогенезе и патофизиологии ишемических НМК важная роль отводится нарушениям гемореологии, гемостаза и фибринолиза. Они же, а также ранняя манифестация эндотелиальной дисфункции, являются значимым этапом возникновения основных осложнений СД 2, в том числе при развитии ишемического инсульта [Танащян М.М., 1997; Суслина З.А. и соавт., 2005; Kim J., Bae H., 2013; Lavallo P., 2013]. Микроциркуляция в пораженном мозге, а следовательно, и течение инсульта, во многом зависит от активации клеток крови и эндотелия. Однонаправленность и взаимное потенцирование изменений их морфофункциональных свойств при ИИ приводят к дальнейшему углублению расстройств на уровне микроциркуляции.

Известно, что дислиппротеинемия приводит к выраженному патологическому воздействию на важнейший барьерный орган – эндотелий, нарушая баланс между сосудорасширяющими, антитромботическими, противовоспалительными, антисклеротическими факторами и сосудосуживающими, пролиферативными, провоспалительными и протромботическими за счет преобладания последних. В связи с вышеизложенным, особое внимание привлекает современная концепция ведущей роли эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании атеротромбоза у больных с СД 2 [Kim J., Bae H., 2013; Lavallo P., 2013; Maki K., Ridker P., 2014].

Важность коррекции патологических изменений в системе гемостаза и гемореологии не подвергается сомнению. Попытки найти дополнительные пути восстановления эндотелиальной дисфункции предпринимаются в основном в рамках кардиологических исследований. Однако существует потребность в поддержании антитромботического потенциала сосудистой стенки в условиях острого инсульта, в том числе у лиц, страдающих СД 2. Изучение действия статинов выявило, что они оказывают не только выраженное влияние на холестерин и его фракции, но и обладают дополнительными противовоспалительными и антитромботическими эффектами [Чугунова Л.А., Шестакова М.В., 2009; Недосугова Л.В., 2010; Wei Y., Li X., 2013; Katsiki N., Athyros V., 2014]. В экспериментальных исследованиях на животных продемонстрировано благоприятное влияние ряда статинов на функцию эндотелия, причем даже при отсутствии гиполлипдемического эффекта [Han J., Choi D., 2013; Tousoulis D., Papageorgiou N., 2013].

Информация о состоянии различных параметров системы гемостаза и гемореологии при ИИ и СД 2 противоречива и требует уточнений. Исследования, отражающие влияние эндотелиальной дисфункции на течение ИИ у больных с СД 2, немногочисленны и

отражают в основном ситуацию, когда развился «полный» метаболический синдром [Орлов С.В., 2006; Теленкова Н.Г., 2010]. В связи с высокой значимостью этих нарушений в патогенезе и прогнозе ИИ данная проблема сохраняет большую актуальность.

Согласно вышесказанному, **целью** нашего исследования явилось изучение клинических особенностей течения, характера тромбоцитарно-сосудистых и эндотелиальных нарушений при ишемическом инсульте у больных с сахарным диабетом 2 типа.

Задачи исследования

1. Проанализировать особенности клинического течения ишемического инсульта у больных с сахарным диабетом 2 типа;
2. Изучить характер изменений гемореологии и гемостаза (тромбоцитарного и эндотелиального звена) у этих больных;
3. Провести анализ изменений липидного спектра у больных с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа;
4. Изучить корреляции между клинической картиной ишемического инсульта и показателями крови (сосудисто-тромбоцитарного и эндотелиального гемостаза, гемореологии и липидного спектра) у больных с сахарным диабетом 2 типа;
5. Определить патогенетические основы для возможной коррекции выявленных нарушений.

Научная новизна исследования

В работе с позиций современных возможностей медицины проанализированы клинические проявления ИИ у больных с СД 2, выявлены и описаны особенности неврологической симптоматики, а также динамики течения заболевания на протяжении первых 6-ти месяцев от его начала. В отличие от имеющихся наблюдений, впервые оценена взаимосвязь клинической картины заболевания и лабораторных параметров (биохимических, гемостазиологических и гемореологических) в раннем и отдаленном периодах ИИ.

Выделены особенности нарушений, развивающихся в системе тромбоцитарного и эндотелиального гемостаза, гемореологических параметров при ИИ на фоне СД 2. Показано, что наличие сахарного диабета 2 типа как основного фактора риска ишемического инсульта приводит к повышению активности тромбоцитов,

эндотелиальной дисфункции и в целом протромботической настроенности систем гемореологии и гемостаза. Наличие СД 2 способствует прогрессированию этих процессов в динамике заболевания, ухудшая его течение.

Впервые у больных с сахарным диабетом 2 типа в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта проведена оценка липидограммы и выявлены ее особенности в виде преобладания гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии.

Установлены взаимосвязи между клинической картиной заболевания и некоторыми биохимическими и гемореологическими параметрами. Уточнены особенности действия статинов в отношении коррекции липидного спектра и влияния их на нормализацию эндотелиального гемостаза у пациентов с ИИ и СД 2.

Практическая значимость работы

Обнаруженные тенденции к более агрессивному течению ишемического инсульта у больных с СД 2, выявленные изменения тромбоцитарного гемостаза, особенности эндотелиальной дисфункции, липидные нарушения, диктуют необходимость более тщательного контроля исследуемых параметров в рутинной практике. Показано действие статинов не только в коррекции показателей липидного профиля, но и в отношении стабилизации эндотелиальной функции у пациентов с ИИ и СД 2. Отмечена стабилизация функции эндотелия под влиянием статинов спустя 3 месяца от начала приема первой дозы.

Использование полученных результатов поможет оптимизировать патогенетические подходы не только лечения больных с ИИ и СД 2 на этапе острого периода заболевания, но и вторичной профилактики сосудистых событий у этих больных.

На основании полученных результатов обоснована и определена необходимость персонализации и индивидуализации подбора лечебных мероприятий больным с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа, в том числе путем гем-, ангио- и липидкоррекции.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Сахарный диабет 2 типа влияет на клинические проявления ишемического инсульта, приводя к ухудшению течения и прогноза заболевания.

2. Изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2 типа приводят к формированию и прогрессированию протромботического состояния.
3. У больных с сахарным диабетом 2 типа в остром периоде ишемического инсульта активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и нарушение гемореологических свойств прямо взаимосвязаны с клиническими характеристиками тяжести заболевания.
4. Липидограмма больных ишемическим инсультом, страдающих сахарным диабетом 2 типа, характеризуются однонаправленными изменениями липидного спектра в виде увеличения содержания ХС ЛПНП и ТГ.
5. Статины, эффективно нормализующие показатели липидного спектра, являются мощными корректорами эндотелиальных нарушений у больных с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа. Стабилизация эндотелиальной функции под действием статинов имеет дозозависимый характер.

Внедрение результатов работы

Результаты, полученные в ходе проведения исследования, используются:

- в материалах практических занятий, семинаров и лекций, проводимых кафедрой клинической неврологии и алгологии и кафедры эндокринологии с курсом неотложной терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»;

- в материалах лекций, семинаров и практических занятий, проводимых в рамках государственных образовательных стандартов для студентов, интернов и ординаторов ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» и ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;

- в практической работе врачей-неврологов и терапевтов неврологических отделений, которые являются базами кафедры клинической неврологии и алгологии ФПК и ППВ НГМУ (ГБУЗ НСО ГKB №34, ГБОУЗ НОКБ, НУЗ ДКБ) для решения вопросов диагностики, дифференциальной диагностики и выбора тактики лечения и профилактики ишемических инсультов у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа.

Апробация работы

Работа прошла апробацию и была рекомендована к защите на заседании кафедры клинической неврологии и алгологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный

медицинский университет» Минздрава РФ 20 мая 2014 г. Материалы диссертации представлены и обсуждены на ежегодной конференции «Актуальные вопросы неврологии» (Новосибирск, 2006); IX Всероссийском съезде неврологов (Ярославль, 2006); 10-м и 11-м Конгрессах Европейской Федерации Неврологических Обществ (10th and 11th Congresses of the European Federation of Neurological Societies, 2006, 2007); 2-м Российском международном конгрессе "Цереброваскулярная патология и инсульт" (Санкт-Петербург, 2007); Российской научно-практической конференции «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Пятигорск, 2010); на конференциях с международным участием «Спорные вопросы неврологии» (Новосибирск, 2011, 2013, 2014); Школе липидолога (Новосибирск, февраль, 2012; сентябрь, 2012); Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы неврологии» (Новосибирск, 2013); 16-й Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии», с обсуждением вопросов взрослой и детской неврологии и взрослой и детской психиатрии (Томск, май, 2014).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 23 печатных работы, из них 14 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Личный вклад автора в проведенное исследование состоит в формулировке идеи, составлении плана исследования, выборе методов, отборе пациентов в исследуемые группы, проспективном наблюдении, анализе медицинской документации, проведении статистического анализа и интерпретации результатов, формулировании выводов и практических рекомендаций, публикации статей и внедрении в практическую и образовательную деятельность результатов работы

Структура и объём диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4-х глав с результатами исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Материалы изложены на 229 страницах машинописного текста, содержат 34 таблицы, 47 рисунков, иллюстрированы 4-мя клиническими примерами. Библиографический указатель включает 219 наименований, в том числе 89 работ отечественных, 107 иностранных авторов и 23 собственных публикаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика пациентов

Работа выполнена на кафедре клинической неврологии и алгологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ГБОУ ВПО «Новосибирского государственного медицинского университета» (заведующий кафедрой - д. м. н. профессор П.И. Пилипенко, база кафедры – ГБУЗ НСО ГКБ №34, главный врач д.м.н. В.И. Ярошно). Отделение неврологии ГБУЗ НСО ГКБ №34 осуществляет неотложную помощь больным неврологического профиля, в том числе больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Преемственность стационарного и амбулаторного этапов состоит в том, что в расположенном на территории ГБУЗ НСО ГКБ №34 Городском научно-практическом неврологическом центре возможно проводить динамическое наблюдение за больными ИИ на амбулаторном этапе, осуществляя контроль вторичной профилактики сосудистых событий. Часть лабораторных исследований (определение активности фактора фон Виллебранда) проводилась в лаборатории гемореологии и нейроиммунологии с клинической лабораторной диагностикой ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, руководитель к.м.н. Шабалина А.А.

Основой исследования явился анализ собственных клинических, лабораторных наблюдений за больными ИИ и СД 2, выполненных с 2006 по 2012 гг.

Исследование явилось проспективным, наблюдательным, с проведением сравнения 2-х групп пациентов в течение 6 месяцев и формированием одной группы для контроля лабораторных показателей.

Критериями включения пациентов в исследование служили:

1. Впервые развившийся ишемический инсульт атеротромботического генеза в системе внутренней сонной артерии (1е сутки),
2. Подписанное пациентом информированное согласие.

Критерием выделения основной группы служило наличие у пациента с ИИ и СД 2, диагностированного до развития ОНМК. Данные пациента по анамнезу СД 2 были получены из первичной медицинской документации Городского диабетологического центра, являющегося структурным подразделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Новосибирска «Городская клиническая больница №1» (руководитель центра – к.м.н. Сазонова О.В.). Верификация СД 2 и степени

компенсации углеводного обмена проводилась квалифицированными врачами-эндокринологами в соответствии с диагностическими критериями сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999-2006) и «Национальными стандартами оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом» [Дедов И.И., 2002, 2013], согласно которым подтверждение диагноза СД 2 основывалось на определении концентрации глюкозы в венозной плазме (натощак $\geq 7,0$ ммоль/л; через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста $\geq 11,1$ ммоль/л; при случайном определении $\geq 11,1$ ммоль/л), либо определении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 6,5\%$.

Критериями невключения пациента в проводимое исследование явились следующие заболевания: инфаркт миокарда в анамнезе давностью менее 1 года; ишемический инсульт иного, чем атеротромботический, генеза; вовлечение в процесс вертебрально-базиллярной системы; тромбозы глубоких вен; наследственные тромбофилии, онкологические заболевания. Основным критерием невключения в основную группу был впервые выявленный СД 2.

На начальном этапе исследования мы провели анализ клинической картины, причин развития ишемического инсульта у 1438 больных в острейшем периоде заболевания, поступивших в неврологическое отделение ГБУЗ ГКБ №34 города Новосибирска в 2006-2008 гг. Среди 1438 больных ИИ пациенты с СД 2 в анамнезе составили 287 человек (20%). Впервые возникший ИИ на фоне СД 2 диагностирован у 235 человек, в 52 случаях ИИ развился повторно.

В этап проспективного наблюдательного исследования были включены 168 человек, средний возраст которых составил $60,2 \pm 4,2$ года. Все исследуемые были разделены на 3 группы:

I группа (основная) – больные с СД 2, диагностированным до развития ОНМК, осложненным впервые развившимся ИИ – 81 человек (33 женщины, средний возраст $60,7 \pm 1,8$ лет; 48 мужчины, средний возраст $59,2 \pm 3,5$ лет). Длительность СД 2 у больных основной группы была от 3 до 9 лет. Все больные до развития ИИ получали плановую сахароснижающую терапию: 44,4% (36 человек) – препараты сульфонилмочевины и метформин; 45 человек (55,6%) – инсулинотерапию. Адекватность лечения СД 2 оценивали с помощью целевых показателей гликемии и HbA1c. До развития ИИ в среднем по группе уровень HbA1c составил 6,8% [6,3;7,2].

II группа (сравнения) – больные с впервые развившимся ИИ, не страдающие СД 2, основными сосудистыми факторами риска у которых были артериальная гипертензия, атеросклероз церебральных сосудов – 52 человека (среди них 21 женщина, средний возраст составил $64,2 \pm 2,1$ года; 31 мужчина, со средним возрастом $61,8 \pm 3,7$ года);

III группа (контроль) – группа, включающая 35 человек. На момент включения в исследование (забор образцов крови и тестирование когнитивного статуса) у них отсутствовали признаки метаболических, кардио- и цереброваскулярных нарушений, медицинское заключение о состоянии здоровья – «практически здоров». Группа была сопоставима по поло- возрастным характеристикам с основной группой и группой сравнения (15 женщин, $55,1 \pm 3,6$ лет; 20 мужчин, $54,7 \pm 2,8$ лет).

Задачей третьего этапа стала оценка эффективности гиполипидемической терапии, назначенной в первые сутки от развития ИИ у больных с СД 2, и сравнение влияния разных доз препарата на липидные фракции и показатели макро- и микрогемореологии. Для этого была выделена группа больных ИИ и СД 2 (81 человек), которые методом случайной выборки были разделены на 2-е подгруппы. Подгруппу 1 (ПГ1) составили 39 человек (16 женщин, средний возраст $60,3 \pm 2,4$ года; 23 мужчины, средний возраст $58,5 \pm 2,8$ лет), которым назначали розувастатин 5 мг/сут. Вторую подгруппу (ПГ2) составили 42 человека (17 женщин, средний возраст $61,6 \pm 1,8$ года; 25 мужчин, средний возраст $60,2 \pm 3,1$ года), которым исследуемый препарат назначался в дозе 10 мг/сут.

Проведя статистическую обработку показателей исследуемых групп, доказали сопоставимость по полу и возрасту, что уменьшило вероятность получения ошибки при дальнейшей обработке полученных результатов.

Верификация ишемического характера инсульта проводилась методами компьютерной томографии головного мозга с использованием мультиспирального компьютерного томографа Siemens Emotion 16.

Всем больным с ИИ проводилась базовая терапия согласно текущим медико-экономическим стандартам, включавшая в себя ацетилсалициловую кислоту, антигипертензивные препараты, нейропротекторную терапию (цитофлавин, глицин, цераксон, мексидол).

Лечение больных основной группы (ИИ и СД 2) в остром периоде ИИ также включало сахароснижающие препараты, выбор которых был индивидуализирован и зависел от клинической ситуации. Для достижения быстрой и управляемой компенсации

углеводного обмена использовали непрерывную внутривенную инфузию инсулина (НВИИ). НВИИ проводилась у больных: с уровнем глюкозы плазмы при поступлении стойко выше 10 ммоль/л, находящихся на парентеральном питании, клинически тяжелом состоянии, с нарушением сознания. Больные с ИИ и СД 2 без вышеперечисленных осложнений находились на подкожной интенсифицированной инсулинотерапии. На протяжении всего периода исследования (6 месяцев) пациенты основной группы продолжали наблюдаться врачом-эндокринологом в соответствии с текущими стандартами медицинской помощи больным сахарным диабетом (приказ МЗ и СР РФ от 7 апреля 2005 г. N 262).

Оценка неврологических нарушений, лабораторных показателей, включающих параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, реологии крови и липидного спектра проводилась на 1-е, 7-е, 14-е, 21-е сутки, а также через 3 и 6 месяцев от начала развития ишемического инсульта.

Клиническое неврологическое обследование

При оценке жалоб отмечалось время развития симптомов инсульта, характеристика нарушений и их изменение во времени. Сбор анамнеза заключался в определении ведущего заболевания (фактора(ов) риска), способствующего развитию ИИ. Неврологический осмотр включал стандартную оценку состояния всех неврологических функций, психический статус оценивался в зависимости от состояния пациента на 21-е сутки от начала ИИ. Для объективной оценки клинической картины и тяжести течения заболевания при поступлении и в динамике применяли Американскую Шкалу степени тяжести инсульта (NIH-NINDS). В острейшем периоде для оценки уровня сознания использовали шкалу ком Глазго.

Нейропсихологическое обследование

Для оценки когнитивного статуса пациентов использовали общепринятое стандартное нейропсихологическое тестирование по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental state examination – MMSE, Folstein M., Folstein S., Hugh P., 1975), с помощью которой оценивали ориентирование больного во времени и пространстве, функцию кратковременной и долговременной памяти, способности к концентрации внимания, пониманию обращенной речи, восприятию устной и письменной речи, счет, праксис. Тестирование проводили в конце «острого» периода ИИ, при стабилизации общего состояния больного, и через 3 и 6 месяцев после развития заболевания.

Лабораторные методы исследования

Забор крови производили утром натощак из кубитальной вены иглой с широким просветом без шприца (самотеком).

Методы исследования тромбоцитарного гемостаза включали в себя подсчет количества тромбоцитов, определение показателей гематокрита (гематологический автоматический анализатор Cobas Micros 8 OT); оценку спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов с использованием АДФ в дозе 5,0 мкг/мл в качестве индуктора (лазерный анализатор агрегации тромбоцитов LA 220 НПФ БИОЛА).

Оценка молекулярных маркеров активации тромбоцитов проводилась путем определения пластиночного фактора-4 (4ПФ) и β -тромбоглобулина (β ТГ) ELISA-методом (наборы фирмы Stago (Франция) (ASSERACHROM PF4, β ТГ).

Определение активности фактора фон Виллебранда (ФВ) проводилось иммуноферментным методом (наборы ASSERACHROM vWF – Stago, Франция) в лаборатории гемореологии и нейроиммунологии с клинической лабораторной диагностикой ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (руководитель – к.м.н. Шабалина А.А.).

Количество фрагментированных эритроцитов (ФЭ) оценивали по распределению эритроцитарного пула в градиенте плотности.

Биохимическое исследование проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе. Определение липидов в сыворотке крови осуществлялось ферментативным колориметрическим методом (реактивы «Boehringer Mannheim», Германия). Расчет индекса атерогенности проводили по формуле $ИА=(ХС\text{ общ}-ХС\text{ ЛПВП})/ХС\text{ ЛПВП}$ (Климов А.Н., 1984 год).

Определение глюкозы в венозной плазме проводилось ферментативным глюкозооксидазным методом.

Определение HbA1c проводили в цельной крови методом капиллярного электрофореза с помощью автоматического анализатора DCA 2000+ (Siemens).

Статистическая обработка данных проводилась с применением компьютерной программы SPSS version 11.5 for Windows. Статистическая гипотеза о соответствии распределения количественных признаков нормальному проверялась методом Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения признаков проводили вычисление средних \pm стандартное отклонение; для качественных показателей

определялись абсолютные значения и относительная частота (%). В случае ненормального распределения признаки описывались в виде Me [25%; 75%]. Сравнение двух независимых групп проводили с использованием t-критерия Стьюдента (для групп с нормальным распределением признака). Для сравнения независимых выборок, не имеющих нормального распределения, применяли U-критерий Манна-Уитни. Сравнение двух зависимых групп – t-критерий Стьюдента для связанных выборок с нормальным распределением признаков; критерий Вилкоксона для качественных признаков и для групп, не имеющих признаков нормального распределения. Для выявления зависимостей между показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена. Значимость различий считалась установленной при $p < 0.05$.

Протокол диссертационного исследования «Ишемический инсульт у больных с сахарным диабетом 2 типа: кровь и сосудистая стенка» был одобрен на заседании проблемной комиссии «Актуальные вопросы неврологии и психиатрии» 3 октября 2011 года (протокол №2 от 03.10.2011), а также локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Протокол №58 от 26.11.2013 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На старте исследования мы провели анализ исходов ИИ ($n=1438$) в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена (НУО). В период пребывания в стационаре умерло 242 (16,8%) пациента в остром периоде ишемического инсульта. Бóльшую долю умерших составили больные с ИИ и СД 2 (19,5%). Доля умерших больных, не имеющих НУО, была 15,9% (161 чел.). В группе больных с впервые выявленным НУО умерло 25 человек (18,4%).

Проведенная оценка патогенетического подтипа ИИ выявила, что чаще встречался атеротромботический (АТ) ИИ у пациентов с НУО. Так АТ ИИ выявлен у 56,4% больных ИИ и СД 2, кардиоэмболический (КЭ) подтип определялся у 26,5%, лакунарный (Л) – у 14,3%. Неуточненный патогенез ИИ был у 2,8% пациентов с СД 2. У пациентов с впервые выявленными НУО в острейшем периоде ИИ АТ подтип встречался у 46,3% больных, КЭ ИИ – у 28,7%, Л ИИ – у 18,4%, ИИ неуточненной этиологии был у 9 (6,6%) больных. В группе больных без НУО превалировал КЭ подтип ИИ 34,1%, АТ ИИ определен у 31,9%, Л ИИ – у 22,1%, ИИ неуточненной этиологии был в 11,9% случаев.

Учитывая большую частоту развития атеротромботического подтипа ИИ у пациентов с СД 2, дальнейшее исследование и проведение проспективного наблюдения мы проводили именно у этой категории больных.

Соответственно поставленным задачам, нами был проведен анализ субъективных и объективных клинических признаков и лабораторных данных, включающих показатели макрореологии (маркеры тромбоцитарного и эндотелиального гемостаза) и микрореологии (количество фрагментированных эритроцитов), а также оценка липидных фракций у больных ИИ и СД 2 и сравнение с группой пациентов с ИИ без СД 2.

На старте исследования анализ субъективных и объективных клинических данных двух исследуемых групп (основной и сравнения) показал, что очаговая неврологическая симптоматика превалировала у всех больных. Клинические проявления очаговых неврологических симптомов у лиц I группы оказались разнообразными:

- снижение силы или появление неловкости половины тела, чувствительные расстройства в виде гемигипестезии, нарушения речевых функций в виде афатических расстройств и дизартрии, дефицит черепно-мозговой иннервации в виде гемипареза мимической мускулатуры, девиации языка. Частота проявления клинических неврологических нарушений представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая симптоматика исследованных больных

Клинические показатели	I (основная группа) (n=81)		II (группа сравнения) (n=52)	
	Абс.	%	Абс.	%
<u>Моторные нарушения</u> В виде гемипареза, монопареза	76	93,8	45	86,5
<u>Расстройства речи</u> Афатические расстройства (нарушение понимания или воспроизведения устной речи) Дизартрия (нарушение артикуляции)	46	56,8	28	53,8
<u>Сенсорные расстройства</u> Соматосенсорные Зрительные	68	83,9	38	73,1
Поражение черепно-мозговых нервов	8	9,9	3	5,8
	52	64,2	27	51,2

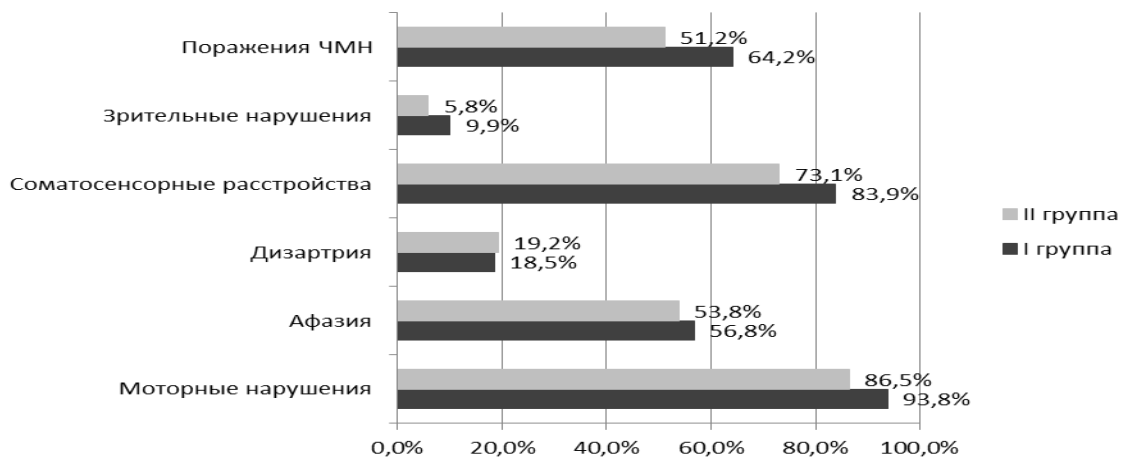
Примечание: * - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей двух независимых групп

Общемозговые нарушения в основной группе в большинстве случаев были выражены негрубо. Оценка состояния сознания пациентов с использованием шкалы ком Глазго (ШКГ) приведена в таблице 2.

Таблица 2. Оценка состояния сознания в баллах при поступлении (ШКГ)

I группа (основная) n=81		II группа (сравнения) n=52	
Баллы	Количество (чел.)	Баллы	Количество (чел.)
15	7 (8,6%)	15	8 (15,4%)
14	25 (30,9%)	14	17 (32,7%)
13	22 (27,2%)	13	13 (25%)
12	12 (14,8%)	12	10 (19,2%)
11	6 (7,4%)	11	0
10	7 (8,6%)	10	4 (7,7%)
9	2 (2,5%)	9	0

Однако, при проведении сравнительного анализа между наблюдаемыми группами, уже на этапе включения в исследование более грубые нарушения выявлены у больных с СД 2 типа (рисунок 1).

**Рисунок 1. Клиническая симптоматика больных на этапе включения в исследование**

При динамическом наблюдении за этими больными в течение полугода были выявлены более глубокие и стойкие нарушения неврологических функций у больных I группы. Оценка выраженности неврологической симптоматики по унифицированной шкале NIH-NINDS позволила установить и доказать, что при наличии СД 2 неврологический дефицит выражен грубее, с наличием более выраженной очаговой неврологической симптоматики, общемозговых расстройств и менингеальных знаков по сравнению с пациентами II группы (таблица 3).

Таблица 3. Динамика неврологического дефицита в баллах (Шкала NIH-NINDS)

Период наблюдения	Группа I (n=81)	Группа II (n=52)
1-е сутки	14,7±4,1	15,1±3,2
7-е сутки	12,4±2,2*	10,5±4,3*
14-е сутки	8,6±2,1**	5,3±3,6**
21-е сутки	6,2±4,7*	4,8±2,1*
Спустя 3 месяца	3,3±3,1	3,6±3,2
Спустя 6 месяцев	3,1±1,3	2,8±1,1

*Примечание: * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$) - отличия статистически значимы между основной группой (I) и группой сравнения (II)*

На фоне проводимой стандартной терапии (текущие МЭС по ведению больных с ОНМК) в течение «острого» периода (21 сутки) наиболее заметный регресс неврологической симптоматики происходил у пациентов без СД 2 (II группа).

При анализе скорости восстановления неврологических функций были получены статистически значимые различия между группами в течение острого периода инсульта, затем динамика восстановления выравнивалась, и спустя 3 и 6 месяцев мы не получили значимых различий.

При оценке скорости регресса нарушений каждой из неврологических функций следует отметить, что более интенсивно восстанавливались моторные функции, и это происходило наиболее заметно у пациентов группы сравнения. Положительная динамика в отношении сенсорных расстройств также отличалась в обеих группах, практически полное восстановление чувствительности произошло у большинства пациентов II группы. Дольше всего происходил регресс речевых нарушений, признаки афазии сохранялись к концу периода наблюдения. На рисунке 2 приведена сравнительная характеристика восстановления неврологических функций в основной группе и группе сравнения, произошедшая в течение первых трех недель течения ИИ на фоне стандартной терапии. В процентном выражении приведено количество больных с полным или значительным восстановлением неврологических функций.

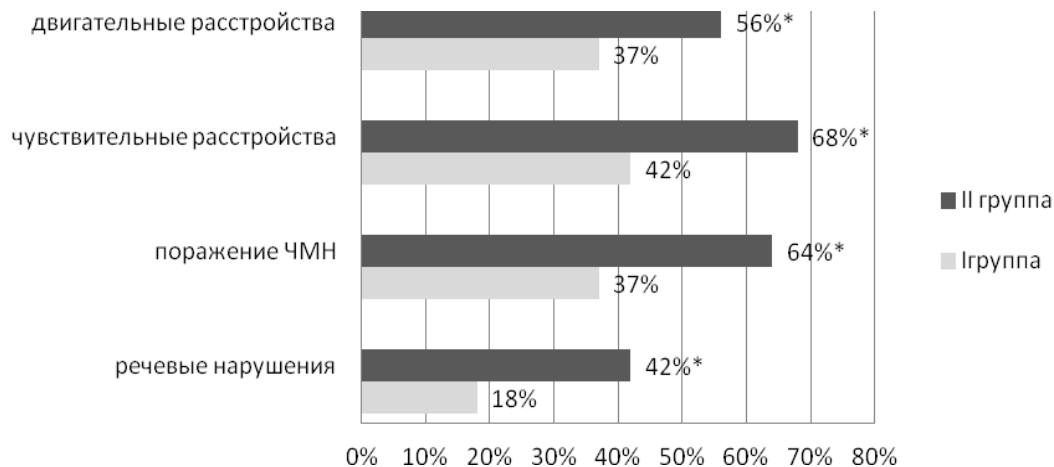


Рисунок 2. Сравнительная характеристика регресса неврологических симптомов в I и II группах в течение 21 суток.

*Примечание: * - степень достоверности при $p < 0,05$*

Подобные результаты были получены российскими исследователями при изучении клинического течения ИИ у лиц с «полным» метаболическим синдромом [Орлов С.В., 2006; Теленкова Н.Г., 2010]. Полученные нами данные позволяют утверждать, что в условиях нарушенного углеводного обмена у больных с СД 2 также развиваются стойкие изменения в микроциркуляторном русле головного мозга, влияющие на тяжесть клинических проявлений. Эти же изменения приводят к более низкой скорости регресса неврологических нарушений у больных ИИ и СД 2, что дает возможность предполагать наличие определенной резистентности к проводимой стандартной терапии.

Когнитивные функции у больных с ишемическим инсультом

Практически все больные, включенные в исследование, предъявляли жалобы на снижение памяти и внимания, повышенную утомляемость. В целом оценка когнитивного статуса у больных основной группы (ИИ и СД 2) по шкале MMSE оказалась значимо ниже, чем в группе контроля ($p < 0,01$). В группе больных с СД 2 в остром периоде ИИ когнитивные нарушения (КН) выявлены у 73 человек (90,1%), среди них умеренные КН определены у 62 человек (84,9%), выраженные КН наблюдались у 11 человек (15,1%). В группе больных, не страдающих СД 2, в остром периоде ИИ также выявлены нарушения когнитивных функций (45 человек – 86,5%): от умеренных – 42 человек (93,3%) до выраженных 3(6,7%). Однако при сравнении результатов двух исследуемых групп больных в остром периоде ИИ мы не получили статистически значимых различий ($p = 0,14$). Так, средний балл по шкале MMSE у пациентов с СД 2

составил $25,8 \pm 2,4$, у больных без СД 2 этот показатель составил $26,3 \pm 1,8$ балла. При нейропсихологическом тестировании у пациентов как основной группы, так и группы сравнения выявлены нарушения кратковременной и долговременной памяти, вербального запоминания, счета. Однако если в группе сравнения эти изменения проявлялись негрубо и затрагивали в основном сферу кратковременной памяти и счета, то у пациентов с ИИ и СД 2 выявлены нарушения зрительно-пространственных функций, ориентации (рисунок 3).

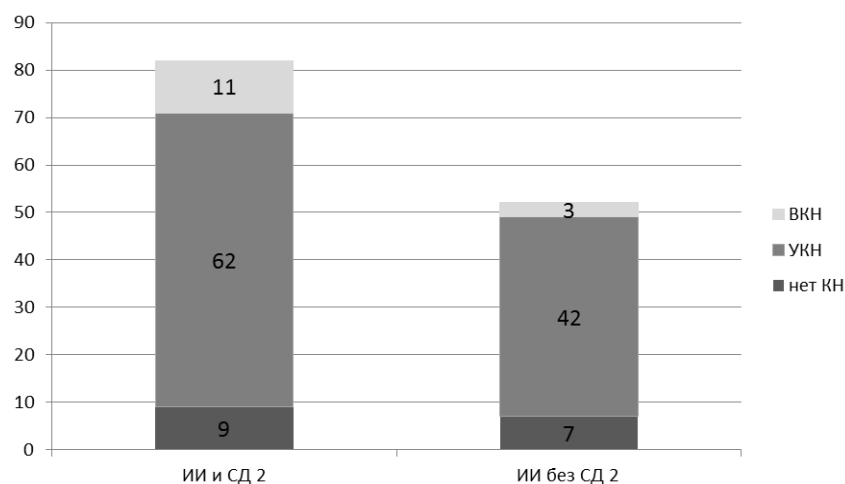


Рисунок 3. Структура когнитивных функций (MMSE) в I и II группах в остром периоде ИИ

Примечание: нет КН – 28-30 баллов; УКН (умеренные когнитивные нарушения)- 25-27 баллов; ВКН (выраженные когнитивные нарушения) – менее 25 баллов

При дальнейшем наблюдении за когнитивными функциями было отмечено сохраняющееся различие между исследуемыми группами больных и здоровыми лицами, однако различия между группами больных с ИИ появились лишь к 6 месяцу наблюдения (таблица 4).

Таблица 4. Динамика когнитивных функций у обследованных по данным MMSE (баллы)

Период наблюдения	Основная группа (n=81)	Группа сравнения (n=52)	Контроль (n=35)
21-е сутки	$25,8 \pm 2,4$ $p=0,008$; $p^*=0,14$	$26,3 \pm 1,8$ $p=0,009$; $p^*=0,14$	$29 \pm 1,1$
3 месяца	$25,4 \pm 2,2$ $p=0,006$; $p^*=0,11$	$26,8 \pm 2,1$ $p=0,012$; $p^*=0,14$	$29 \pm 1,1$
6 месяцев	$25,7 \pm 1,6$ $p=0,007$; $p=0,03$	$27,3 \pm 2,8$ $p=0,026$; $p^*=0,03$	$29 \pm 1,1$

Примечание: : p - уровень статистической значимости в сравнении с группой контроля
p* - в сравнении I и II групп

Динамика изменений тромбоцитарно-сосудистого гемостаза

Проведенный нами анализ макрореологических характеристик крови показал, что исходные агрегационные свойства тромбоцитов (Тр) были примерно одинаково повышенными у больных с ИИ как с СД 2, так и без него (таблица 5).

Таблица 5. Гематологические показатели и агрегационная активность тромбоцитов при поступлении

Показатель	Группа I (n=81)	Группа II (n=52)	III (n=35)
Кол-во Тр($\times 10^9$ /л)	221 \pm 2,3 p=0,36; p*=0,15	235 \pm 2,7 p=0,28; p*=0,11	281 \pm 3,3
гематокрит (%)	47,2 \pm 0,4 p=0,023; p*=0,033	44,3 \pm 0,6 p=0,028;p*=0,035	40,2 \pm 0,5
АДФ-АТ (%)	84,8 \pm 3,2 p=0,003; p*=0,035	76,4 \pm 4,1 p=0,006; p*=0,035	42,4 \pm 2,3

*Примечания: p - уровень статистической значимости в сравнении с группой контроля
p* - в сравнении I и II групп*

В первые сутки от начала заболевания выявлено пониженное количество кровяных пластинок у всех больных с ИИ по сравнению с группой контроля, хотя статистический анализ не показал значимых различий (p=0,36, p=0,28 соответственно по группам). Отмечено повышение функциональной активности Тр при ИИ, что выражалось в усилении агрегации кровяных пластинок под влиянием АДФ. При этом бóльшая выраженность была представлена в основной группе, а в группе сравнения оказалась ниже (84,8% \pm 3,2 и 76,4% \pm 4,1 соответственно). Установлена статистическая значимость не только исследуемых групп в сравнении с группой контроля (p=0,003 и p=0,006 соответственно), но и при сопоставлении I и II групп между собой (p=0,035).

Исследование показателя АДФ-АТ в динамике показывает значительное снижение его в группе больных без СД 2, в то время как у больных с СД 2, несмотря на тенденцию к снижению, значения его оставались повышенными (таблица 6).

Таблица 6. Динамика АДФ-АТ (%) у обследованных больных

Группа	1 сутки	7 сутки	14 сутки	21 сутки	3 месяца	6 мес.
Основная группа (I)	84,8 \pm 3,2 p=0,003;p*=0,035	85,1 \pm 6,1 p*=0,036	72,3 \pm 3,4 p*=0,012	51,3 \pm 2,7 p*=0,018	28,3 \pm 3,1 p*=0,27	29,0 \pm 2,8 p*=0,21
Группа сравнения (II)	76,4 \pm 4,1 p=0,006;p*=0,035	72,4 \pm 2,9 p*=0,036	52,8 \pm 2,1 p*=0,012	38,3 \pm 4,3 p*=0,018	23,8 \pm 3,3 p*=0,27	23,1 \pm 2,4 p*=0,21
Контроль	42,4 \pm 2,3	42,4 \pm 2,3	42,4 \pm 2,3	42,4 \pm 2,3	42,4 \pm 2,3	42,4 \pm 2,3

*Примечания: p - статистическая значимость в сравнении с группой контроля
p* - в сравнении I и II групп*

Определение агрегации тромбоцитов через 3 месяца наблюдения обнаружило отсутствие вышеуказанных изменений.

Проверка гипотезы о различии двух выборок в динамике ИИ с применением критерия Вилкоксона показала, что в основной группе значимое снижение АДФ-АТ произошло только к концу острого периода (21-е сутки), тогда как у лиц без СД 2 ко второй неделе наблюдения было показано значимое снижение. Вероятно такая ситуация связана с большей резистентностью тромбоцитов к терапевтическому воздействию у больных с СД 2. Более выраженные изменения агрегации Тр с АДФ-индуктором у пациентов с СД 2 позволяют предположить агрессивное влияние хронической гипергликемии и ее последствий на показатели тромбоцитарного гемостаза.

Другой важной характеристикой функционального состояния тромбоцитов является продукция β -тромбоглобулина (β ТГ) – молекулярного маркера активации Тр. Уровень β ТГ у больных, страдающих СД 2, исходно составил $56,9 \pm 3,2$ нг/мл, причем в течение первой недели его уровень практически не изменялся, а к 21-м суткам снижался на 14%, составив $49,2 \pm 3,7$ нг/мл. Дальнейшее наблюдение за показателем в вышеуказанные сроки не обнаружило резкого снижения концентрации, которая составила к 6-му месяцу наблюдения $42,6 \pm 2,1$ нг/мл. Аналогичным образом концентрация β ТГ изменялась и в группе больных без СД 2, однако уровень снижения был более выражен – к 21-м суткам составил $38,4 \pm 3,6$ нг/мл, то есть произошло снижение почти на 25%. К концу наблюдения (6-й месяц) значения этого показателя составили $39,4 \pm 4,1$ нг/мл, что приближало их к уровню β ТГ в контрольной группе. Анализ динамики снижения β ТГ показал, что у больных СД 2 длительно наблюдается высокий уровень β ТГ, и проводимое лечение лишь к 3-ему месяцу показывает статистически значимое снижение показателя, в отличие от больных без СД 2, где снижение происходит уже на 14-е сутки наблюдения (таблица 7).

Таблица 7. Динамика β ТГ (нг/мл) у обследованных больных

Показатель	1 сут.	7 сут.	14 сут.	21 сут.	3 мес.	6 мес.
Основная группа(I)	$56,9 \pm 3,2$ $p=0,002; p^*=0,046$	$57,1 \pm 2,6$ $p^*=0,016$	$51,4 \pm 3,1$ $p^*=0,012$	$49,2 \pm 3,7$ $p^*=0,018$	$40,9 \pm 1,8$ $p^*=0,14$	$42,6 \pm 2,1$ $p^*=0,062$
Группа сравнения(II)	$51,5 \pm 4,7$ $p=0,003; p^*=0,046$	$49,8 \pm 3,8$ $p^*=0,016$	$42,6 \pm 2,1$ $p^*=0,012$	$38,4 \pm 3,6$ $p^*=0,018$	$39,2 \pm 3,6$ $p^*=0,14$	$39,4 \pm 4,1$ $p^*=0,062$
Контроль	$38,4 \pm 2,1$	$38,4 \pm 2,1$	$38,4 \pm 2,1$	$38,4 \pm 2,1$	$38,4 \pm 2,1$	$38,4 \pm 2,1$

Примечания: p - уровень статистической значимости в сравнении с группой контроля

p - в сравнении I и II групп*

Подобная ситуация нашла отражение и в отношении другого показателя функциональной активности тромбоцитов – 4-пластиночного фактора (4ПФ). В течение острого периода ИИ концентрация 4ПФ у больных I группы снизилась на 22% – с $9,9 \pm 1,76$ Ед/л до $7,7 \pm 1,50$ Ед/л, а у больных II группы на 16% – с $8,7 \pm 1,33$ Ед/л до $7,3 \pm 1,01$

Ед/л. При наличии достоверных различий ($p=0,002$) в обеих исследуемых группах по сравнению с контролем, значимые различия определялись также между двумя группами больных, указывающие на усиление тромбогенной активности у больных с СД 2 ($p=0,038$). Проспективное наблюдение в динамике ИИ выявило значимое снижение 4ПФ к 3-му месяцу в группе больных СД 2 и к 21-м суткам у больных без СД 2 (таблица 8).

Таблица 8. Динамика 4ПФ (Ед/мл) у обследованных больных

Группа	1 сутки	7 суток	14 суток	21 сутки	3 месяца	6 мес.
Основная группа (I)	9,9±1,8 $p=0,002;p^*=0,038$	9,8±3,1 $p^*=0,034$	8,6±2,4 $p^*=0,041$	7,7±1,5 $p^*=0,072$	6,9±2,1 $p^*=0,028$	6,1±1,9 $p^*=0,044$
Группа сравнения (II)	8,7±1,3 $p=0,006;p^*=0,038$	8,5±2,6 $p^*=0,034$	7,8±4,1 $p^*=0,041$	7,3±1,1 $p^*=0,072$	5,9±1,8 $p^*=0,028$	5,6±2,4 $p^*=0,044$
Контроль	7,3±0,6	7,3±0,6	7,3±0,6	7,3±0,6	7,3±0,6	7,3±0,6

Примечания: p - статистическая значимость в сравнении с группой контроля

p^* - в сравнении I и II групп

На рисунке 4 графически отражена динамика изменений основных параметров функциональной активности тромбоцитов на протяжении острого периода ИИ (1 – 21 сутки) в основной группе и группе сравнения.

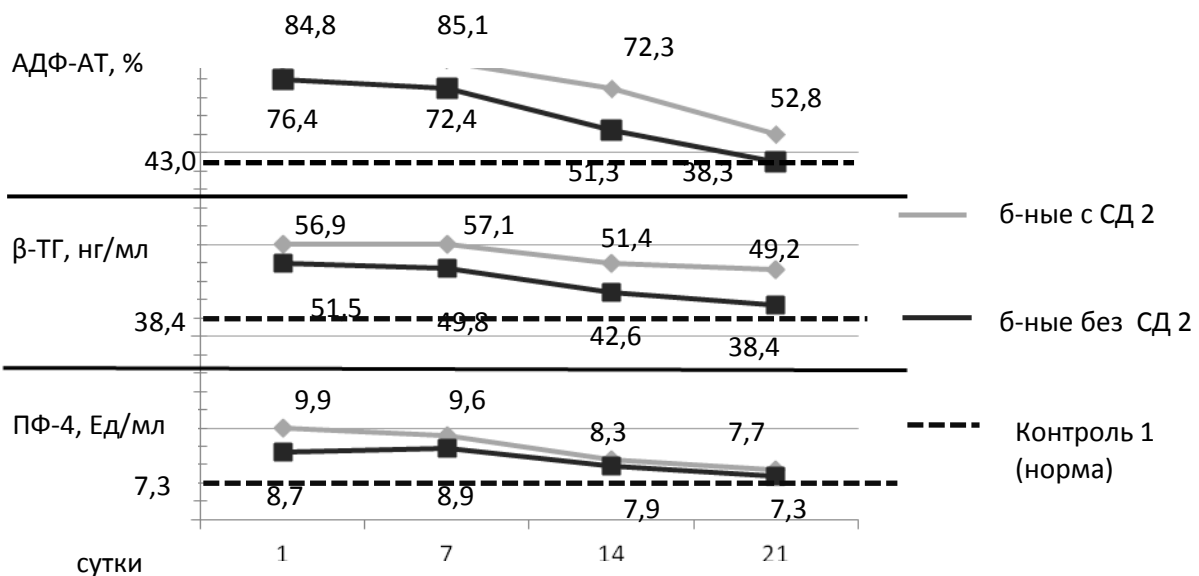


Рисунок 4. Основные параметры функциональной активности тромбоцитов в динамике ИИ у обследованных больных

Таким образом, результаты нашего исследования указывают на изменение функциональных свойств тромбоцитов в сторону их ухудшения при ИИ. Анализ имеющихся литературных данных подтверждает, что в условиях нарушенного углеводного обмена меняются функциональные свойства тромбоцитов в сторону повышения их агрегационной активности [Mylotte D., 2012; Tousoulis D., 2013]. В

частности, активность тромбоцитов в нашем исследовании оказалась значительно сдвинута в сторону активации процессов тромбообразования у пациентов с СД 2. При этом, несмотря на проводимую интенсивную терапию, направленную на коррекцию гемореологических и гемостатических показателей, у больных с СД 2 только намечается тенденция к нормализации агрегационных характеристик тромбоцитов, в то время как у больных без СД 2, к концу острого периода эти параметры сравниваются с аналогичными в группе контроля.

Сопутствующий ишемическому инсульту СД 2 приводит к нарушениям функциональной активности тромбоцитов, делая их более ограниченными в способности реагировать на меняющиеся внешние условия, то есть способствует формированию протромботического состояния. Несмотря на то, что аналогичные процессы имеют место у всех больных с ИИ, в условиях нарушенного углеводного обмена формируются патологические изменения, устойчивые к проводимой сосудистой и нейрометаболической терапии, так что после окончания ее большинство показателей возвращается к исходным протромботическим уровням [Chud S., Kotuliov D., 2011; Centeno J., Marrachelli V., 2013].

Наряду с форменными элементами крови (тромбоциты и эритроциты), другим важным действующим регулятором гемореологических взаимоотношений является эндотелий сосудов [Суслина З.А., Танашян М.М., 2007]. Одним из маркеров степени нарушения функции эндотелия является фактор фон Виллебранда (ФВ) – гликопротеин плазмы крови, связывающий субэндотелиальный коллагеновый матрикс и тромбоцитарный рецептор GP Ib/IX и, таким образом, обеспечивающий прикрепление тромбоцитов к участку поврежденного сосуда [Berkowitz S., Ruggeri Z., 1989].

Изучение активности ФВ, как основного маркера эндотелиальных нарушений, выявило его повышение у всех обследованных больных. При этом отмечено более выраженное изменение этого показателя у лиц с СД 2 (таблица 9).

Таблица 9. Динамика ФВ (%) у обследованных больных

Группа	1 сутки	7 сутки	14 сутки	21 сутки	3 месяца	6 мес.
Основная группа (I)	136,1±5,6 p=0,005; p*=0,021	135,7±4,9 p*=0,028	141,1±8,2 p*=0,019	149±6,3 p*=0,017	115,7±3,9 p*=0,16	103,8±6,2 p*=0,073
Группа сравнения(II)	120±1,5 p=0,008; p*=0,021	123,8±7,1 p*=0,028	129,7±4,7 p*=0,019	135,6±6,9 p*=0,017	112,3±9,6 p*=0,16	99,8±6,4 p*=0,073
Контроль	101,7±1,3	101,7±1,3	101,7±1,3	101,7±1,3	101,7±1,3	101,7±1,3

*Примечание: p - статистическая значимость в сравнении с контрольной группой
p* - между группами I и II*

На протяжении первых трех недель течения ИИ исследование ФВ обнаружило его нарастание (соответственно на 10% у больных с СД 2 и на 12% у больных без СД 2). В динамике острого периода ишемического инсульта было зафиксировано увеличение активности ФВ в плазме крови исследуемых до отметки $149 \pm 6,3\%$ в основной группе и $135,6 \pm 6,9\%$ в группе сравнения, что при сравнении с показателями острейшего периода подтвердило статистически значимое различие, говорящее за продолжающееся ухудшение эндотелиальных функций (рисунок 5).

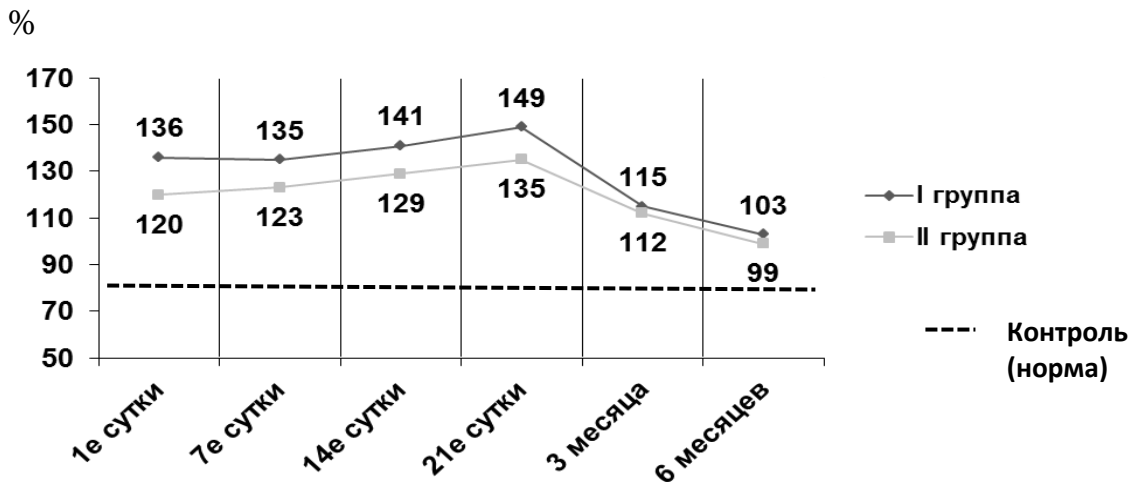


Рисунок 5. ФВ (%) у обследованных больных

К 3-му месяцу отмечено снижение значений ФВ практически до контрольных показателей ($115,7\%$ - основная группа, $112,3\%$ - группа сравнения). При этом до конца наблюдения – до 6-го месяца значения ФВ оставались стабильными в обеих группах.

Известно, что эндотелий сосудов, обладая определенной секреторной активностью и выделяя большое количество биологически-активных субстанций в циркулирующее русло, является значимым фактором регуляции кровотока на уровне микроциркуляции. Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми к воздействию различных патогенных факторов. Именно они первыми реагируют на активность свободных радикалов, высокое гидростатическое давление, гиперхолестеринемию и гипергликемию. В нашем исследовании патологическая активация и более грубое повреждение эндотелия выявлено у больных с ИИ и СД 2, который в свою очередь способствует дальнейшему прогрессированию активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Отмеченная тенденция к усилению эндотелиальной активации в первые три недели ИИ вероятно связана с отсроченным и постепенным влиянием терапии на стабилизацию эндотелия, особенно у лиц с СД 2. Имеющиеся признаки эндотелиальной дисфункции диктуют

необходимость поиска эффективных методов коррекции выявленных нарушений при лечении пациентов с ИИ и СД 2.

Динамика изменения количества поврежденных форм эритроцитов

Участие эритроцитов в процессах гемореологии и гемостаза достаточно весомо. Появление в циркулирующем русле фрагментированных эритроцитов (ФЭ) связано с несколькими механизмами, одним из которых является нарушение их деформируемости, вторым – формирование нитей фибрина в микроциркуляторном русле, способствующее рассечению и повреждению мембраны красных кровяных телец. Выброс биологически-активных веществ из обнаженной цитоплазмы эритроцита стимулирует и без того активированную систему тромбоцитарно-сосудистого гемостаза.

Появление повышенного количества ФЭ в остром периоде ИИ наблюдалось у всех обследованных, однако выявлены отличия в группах в зависимости от наличия СД 2. Кроме того, изменения этого показателя в динамике ИИ на фоне проводимой унифицированной терапии оказались различными (таблица 10).

Таблица 10. Количество ФЭ ($\times 10^6/\text{л}$) у обследованных больных

Группа	1е сутки	7е сутки	14е сутки	21е сутки	3 месяц	6 месяц
Основная группа (I)	725,2 \pm 31 p=0,004/p*=0,023	913,4 \pm 27 p*=0,024	1025,6 \pm 41 p*=0,021	1206,2 \pm 25 p*=0,036	210,9 \pm 16 p*=0,082	172,3 \pm 23 p*=0,14
Группа сравнения (II)	423,2 \pm 22 p=0,007/p*=0,023	678,1 \pm 38 p*=0,024	783,6 \pm 31 p*=0,021	949,9 \pm 38 p*=0,036	198,3 \pm 41 p*=0,082	175,2 \pm 16 p*=0,14
Контроль	164 \pm 21	164 \pm 21	164 \pm 21	164 \pm 21	164 \pm 21	164 \pm 21

*Примечание: * статистическая значимость показателей в сравнении с контрольной группой*

*** статистическая значимость показателей между группами I и II*

Отмечен более высокий уровень ФЭ при поступлении у больных ИИ и СД 2 (статистическая значимость различий проверялась с применением теста Манна-Уитни для несвязанных выборок при p=0,023), который сохранялся к концу острого периода (21-е сутки). Проводимая терапия оказала отсроченное, постепенное влияние на уменьшение количества ФЭ, приводя к их значимому снижению только спустя 3 месяца от развития ишемического инсульта в обеих группах. Показатели, полученные к 3-му и 6-му месяцам наблюдения, были сопоставимы в обеих группах и приближены к показателям в группе контроля. На рисунке 6 отображена динамика изменений количества ФЭ за весь период наблюдения.

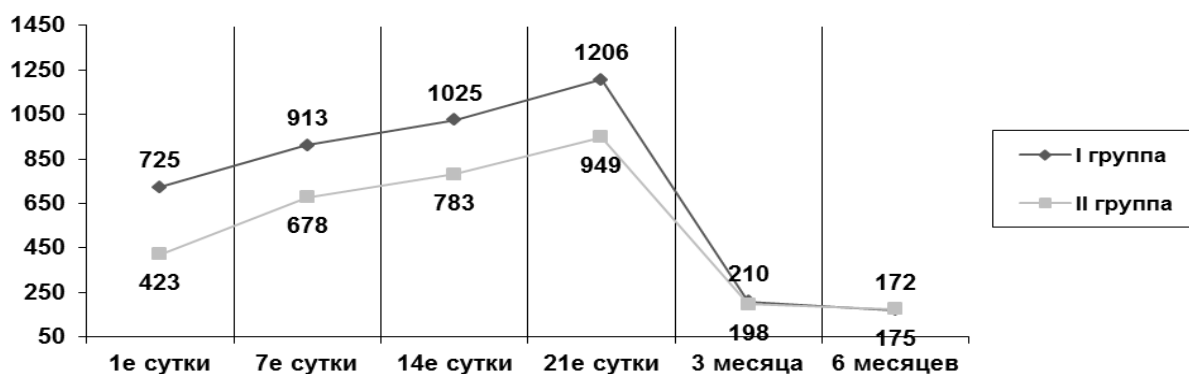


Рисунок 6. Динамика изменений количества ФЭ ($\times 10^6/\text{л}$) у обследованных

Как известно, эритроциты, составляющие большинство форменных элементов крови, вносят существенный вклад в состояние гемореологии. Их структурно-функциональные изменения, в том числе на фоне нарушений углеводного обмена, являются значимым звеном в формировании тромбогенного потенциала крови [Порядин Г.В., 2007]. В нашем исследовании на протяжении острого периода ИИ у всех пациентов отмечалось высокое количество фрагментированных форм эритроцитов. Увеличение этого показателя на протяжении 3-х недель после развития ИИ, больше выраженное у больных СД 2, указывает на устойчивые патологические механизмы, резистентные к гемокорректорной терапии. Таким образом, в нашем исследовании микрореологические нарушения (увеличение количества поврежденных форм эритроцитов) были выявлены, начиная с первых суток ИИ, но при наличии СД 2 этот показатель был существенно выше. Это является значимым патогенетическим механизмом дополнительной внутрисосудистой активации системы гемостаза, развивающейся за счет выброса из поврежденных эритроцитов биологически активных субстратов в кровоток, и способствующей нарушению кровообращения на уровне микроциркуляции. Увеличение числа ФЭ приводит к увеличению выброса из них активатора агрегации тромбоцитов АДФ, оказывает повреждающее действие на эндотелий артерий, особенно в микроциркуляторном русле, приводит к дальнейшему повышению тромбогенного потенциала крови. Полученные данные свидетельствуют о том, что на фоне стандартизированной терапии, направленной на коррекцию реологических нарушений, восстановление происходит отсрочено, а у больных с СД 2 - в меньшей степени.

Взаимосвязь между уровнем гликемии и клинической картиной ИИ у больных с СД 2

Всем больным при поступлении в стационар оценивали уровень глюкозы в плазме венозной крови. Уровень глюкозы при поступлении у больных ИИ и СД 2 (n=287) в среднем был $10,9 \pm 1,8$ ммоль/л. Учитывая данные гликемии в первые сутки от начала ИИ и исходы заболевания (выжило – 231 чел., умерло – 56 чел.), провели анализ между группами больных (использовали критерий Манна-Уитни). В группе умерших уровень глюкозы составил $13,2 \pm 0,9$ ммоль/л, что было значимо выше ($p < 0,05$), чем у выживших больных – $8,7 \pm 1,2$ ммоль/л. Таким образом, подтверждена взаимосвязь между концентрацией глюкозы плазмы крови в первые сутки ИИ у больных с СД 2 и исходом заболевания.

При оценке тяжести неврологического дефицита у больных ИИ и СД 2 в зависимости от уровня исходной гликемии было установлено, что при выявлении гипергликемии $\geq 10,0$ ммоль/л тяжесть неврологических симптомов (NIHSS) к 21-м суткам была значимо хуже, чем у больных с уровнем гликемии $< 7,0$ ммоль/л. Получены значимые различия между тяжестью проявлений ИИ в 1-е сутки заболевания и различным уровнем гликемии $\geq 10,0$ ммоль/л, $< 10,0$ ммоль/л и $< 7,0$ ммоль/л. Пациенты с уровнем компенсации углеводного обмена $< 7,0$ ммоль/л по степени неврологических расстройств также значимо отличались от пациентов с гликемией < 10 ммоль/л к концу острого периода. Однако различия в тяжести течения ИИ между пациентами с разной степенью декомпенсации углеводного обмена ($\geq 10,0$ ммоль/л и $< 10,0$ ммоль/л) получено не было ($p \geq 0,05$) (Таб. 11).

Таблица 11.

Тяжесть состояния больных ИИ и СД 2 по шкале NIHSS в зависимости от исходного уровня гликемии

Показатель	Глюкоза $\geq 10,0$ ммоль/л	Глюкоза $< 10,0$ ммоль/л	Глюкоза $< 7,0$ ммоль/л
NIHSS 1-е сутки	$13,2 \pm 0,8$ $p=0,046$ $p^*=0,017$	$11,3 \pm 0,4$ $p=0,046$ $p^{**}=0,032$	$8,3 \pm 0,5$ $p^*=0,017$ $p^{**}=0,032$
NIHSS 7-е сутки	$9,4 \pm 0,6$ $p=0,041$ $p^*=0,026$	$6,8 \pm 0,6$ $p=0,041$ $p^{**}=0,064$	$6,1 \pm 1,2$ $p^*=0,026$ $p^{**}=0,064$
NIHSS 14-е сутки	$5,2 \pm 0,7$ $p=0,085$ $p^*=0,049$	$4,8 \pm 0,3$ $p=0,085$ $p^{**}=0,074$	$3,6 \pm 0,9$ $p^*=0,049$ $p^{**}=0,074$
NIHSS 21-е сутки	$3,6 \pm 0,3$ $p=0,13$ $p^*=0,012$	$3,2 \pm 0,4$ $p=0,13$ $p^{**}=0,018$	$1,8 \pm 0,7$ $p^*=0,012$ $p^{**}=0,018$

Примечание: p – статистическая значимость отличий между больными с уровнем гликемии $\geq 10,0$ ммоль/л и $< 10,0$ ммоль/л
 p^* – статистическая значимость отличий между больными

*с уровнем гликемии $\geq 10,0$ ммоль/л и $< 7,0$ ммоль/л
 p^{**} - статистическая значимость отличий между больными
с уровнем гликемии $< 10,0$ ммоль/л и $< 7,0$ ммоль/л*

Таким образом, гипергликемия, выявленная в первые сутки от начала ИИ, ассоциирована с неблагоприятным течением заболевания.

Макро- и микрореологические показатели у больных ИИ и СД 2 типа при различной тяжести течения заболевания

Учитывая важность выявления сопряженности клинического течения заболевания с изменениями гемореологии и гемостаза, следующим этапом стал поиск возможной взаимосвязи и определение роли гемостатических и гемореологических нарушений в тяжести клинических проявлений заболевания и его прогнозе. С этой целью исследуемые нами больные с СД 2 были разделены на 2-е подгруппы в соответствии с тяжестью заболевания. В первую подгруппу вошли пациенты с легкой и средней степенью тяжести ИИ - 52 человека (64%) с неврологическим дефицитом в $8 \pm 2,0$ балла по шкале NIH-NINDS. Вторую подгруппу составили 29 больных (36%) с тяжелой степенью неврологических проявлений заболевания с неврологическим дефицитом $21 \pm 1,1$ балла.

Выявлено, что у больных с легким и средним течением заболевания наблюдалось незначительное увеличение АДФ-АТ на момент включения в исследование, которое к 21-м суткам от начала инсульта возвращалось к контрольным показателям. Значения 4ПФ и β ТГ были приближены к показателям в контрольной группе. Активность ФВ была достаточно высока с первых суток развития ИИ у пациентов первой подгруппы. Количество ФЭ, являющееся дополнительным фактором внутрисосудистой активации свертывающей системы, на этапе включения в исследование было в пределах нормальных значений, однако к 21-м суткам заболевания их количество увеличилось на 13%.

В отличие от больных с легким течением заболевания, состояние макрореологических и микрореологических параметров у больных с тяжелым течением ИИ и СД 2 нарушалось более выражено. Например, АДФ-АТ на этапе включения в исследование была в 1,5 раза выше, чем у пациентов первой подгруппы. К 21-м суткам ИИ происходило некоторое увеличение АДФ-АТ. Маркеры тромбоцитарной активации и эндотелиальных повреждений (β ТГ, 4ПФ и ФВ) повышались больше, чем в первой подгруппе, увеличиваясь к 21-м суткам более чем на 10%. Количество ФЭ во второй подгруппе с момента включения в исследование было выше в 2,5 раза, чем в подгруппе с

легким течением ИИ, причем в динамике к 21-м суткам оно продолжало увеличиваться практически вдвое (таблица 12, рисунки 7-11).

Таблица 12. Показатели гемостаза в динамике острого периода ИИ и СД 2

Показатель	Период наблюд.	АДФ-АТ(%)	ФВ (%)	βТГ (нг/мл)	4ПФ (Ед/мл)	ФЭ (x10 ⁶ /л)
Подгруппа 1 (n=52)	1 сут.	51,1±1,6 (**; **)	115±8 (**; *)	42,1±2,3(-; *)	7,8±0,2(-; *)	321±14 (-; *)
	21 сут.	45,3±2,6 (-; **)	141±8 (**; **)	39,8±2,7 (-; **)	7,4±0,5(-; *)	372±25 (*; **)
Подгруппа 2 (n=29)	1 сут.	79,3±1,8 (**; **)	149±5 (**; *)	58,3±3,2 (*; *)	8,7±1,3 (*; *)	764±58 (**; **)
	21 сут.	84,6±1,6 (**; **)	161±3 (**; **)	56,3±1,6 (**; **)	9,7±1,7 (**; **)	1428±43 (**; **)
Контроль		42,4±2,3	101,7±1,3	38,4±2,1	7,3±0,6	164±21

Примечание: * статистическая значимость показателей при $p < 0,05$

** статистическая значимость показателей при $p < 0,01$

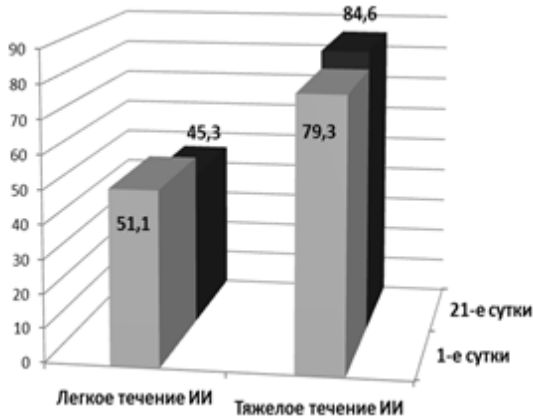


Рисунок 7. Динамика АДФ-АТ в зависимости от тяжести ИИ

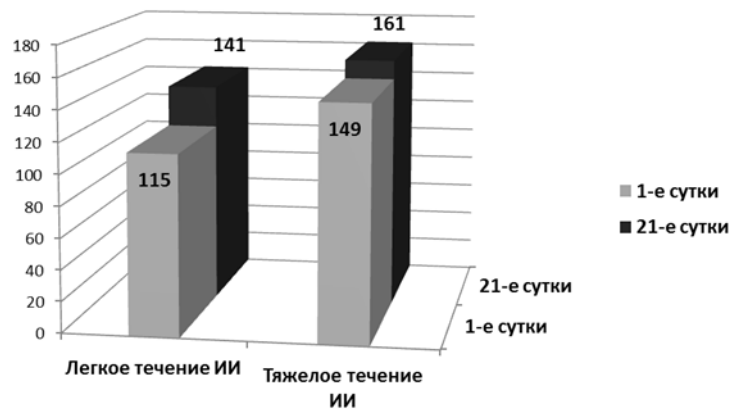


Рисунок 8. Динамика активности ФВ в зависимости от тяжести ИИ

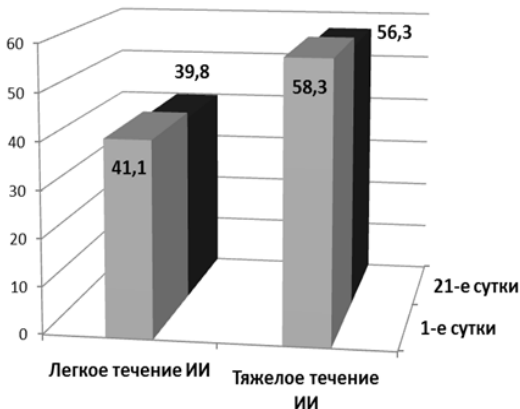


Рисунок 9. Динамика уровня βТГ в зависимости от тяжести ИИ

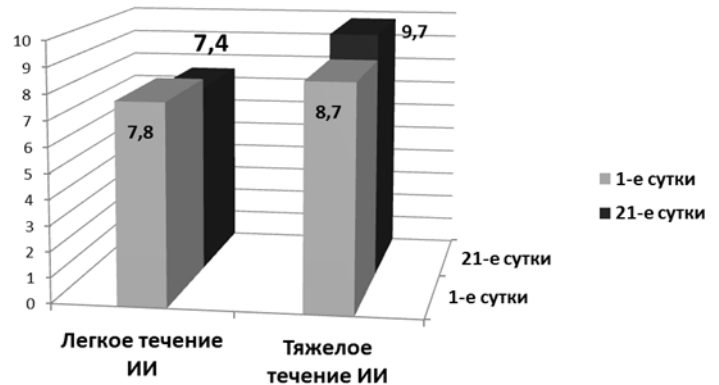


Рисунок 10. Динамика уровня 4ПФ в зависимости от тяжести ИИ

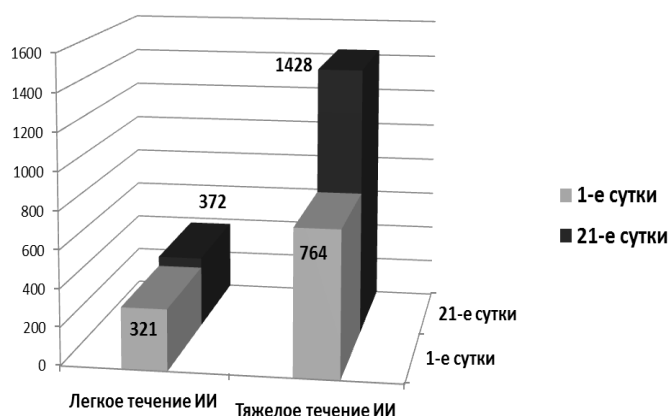


Рисунок 11. Динамика количества ФЭ в зависимости от тяжести ИИ

У больных с СД 2 типа и тяжелым течением ИИ выявлены глубокие изменения, затрагивающие микрореологические и макрореологические составляющие. Возможно, что эти патологические изменения, усугубляющиеся в течение острого периода инсульта, несмотря на проводимую патогенетическую терапию, и являются причиной подобного течения заболевания.

Взаимосвязь микро- и макрореологических показателей при ишемическом инсульте в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

В физиологических условиях существует тесное и строгое взаимоотношение и зависимость гемостазиологических и гемореологических показателей. С целью отслеживания и выявления этих взаимозависимостей мы провели попарный корреляционный анализ, в модель которого включали все оцениваемые лабораторные гемостазиологические показатели. Результатом явилось установление прямой статистически значимой связи между основными контролируруемыми показателями (таблица 13). Например, количество ФЭ, имело корреляционную связь с активностью ФВ на протяжении периода наблюдения. Достаточно постоянным было наличие связей между ФВ и показателями активации тромбоцитов ($p < 0,05$). В целом по основной группе в остром периоде ИИ выявлены однонаправленные изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и микрореологических показателей, характеризующиеся гиперагрегацией тромбоцитов, эндотелиальной дисфункцией и повышением количества поврежденных форм эритроцитов.

Таблица 13. Взаимосвязь между микро- и макрореологическими показателями у пациентов основной группы

Показатель	АДФ-АТ	ФВ	βТГ	4ПФ	ФЭ
АДФ-АТ	-	r=0,46 p=0,071	r=0,47 p=0,062	r=0,69 p=0,038*	r=0,72 p=0,047*
ФВ	r=0,46 p=0,071	-	r=0,73 p=0,042*	r=0,74 p=0,046*	r=0,59 p=0,018*
βТГ	r=0,47 p=0,062	r=0,73 p=0,042*	-	r=0,81 p=0,012*	r=0,83 p=0,011*
4ПФ	r=0,69 p=0,038*	r=0,74 p=0,046*	r=0,81 p=0,012*	-	r=0,68 p=0,04*
ФЭ	r=0,72 p=0,047*	r=0,59 p=0,018*	r=0,83 p=0,011*	r=0,68 p=0,04*	-

Примечание: (r) - коэффициент корреляции Спирмена между исследуемыми показателями основной группы

(p) - вероятность ошибки;

** - статистическая значимость*

Таким образом, подтверждена имеющаяся прямая связь (от умеренной до сильной) между маркерами тромбоцитарной активации, эндотелиальной дисфункции, а также маркерами микрореологических нарушений.

Показатели липидного спектра

При рассмотрении исходных липидограмм, обнаружены значимые отличия от аналогичных показателей в контрольной группе и группе сравнения (таблица 14). На фоне выраженного снижения ХС ЛПВП, повышения общего холестерина, ХС ЛПНП, в обеих исследуемых группах выявлено значимое повышение ТГ и ИА только у лиц с СД 2.

Таблица 14. Показатели липидного обмена у больных до начала лечения

Группа	ОХ ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	Индекс атерогенности
I группа (n=81)	6,57±0,17 p<0,05; p* ^{<} 0,05	3,59±0,16 p<0,05; p* ^{<} 0,05	2,69±0,19 p<0,05; p* ^{<} 0,05	1,02±0,03 p<0,05; p* ^{<} 0,05	5,54±0,34 p<0,05; p* ^{<} 0,05
II группа (n=52)	6,01±0,14 p<0,05; p* ^{<} 0,05	3,21±0,13 p<0,05; p* ^{<} 0,05	1,41±0,16 p<0,05; p* ^{<} 0,05	1,13±0,01 p<0,05; p* ^{<} 0,05	3,98±0,2 p<0,05; p* ^{<} 0,05
Контроль (n=35)	4,81±0,16	2,2±0,15	1,2±0,18	1,13±0,02	3,64±0,12

Примечание: p - сопоставление с контрольной группой;

p – сопоставление между I и II группами.*

Эпидемиологические исследования больных, страдающих СД 2, часто выявляют гиперхолестеринемию, связанную с увеличением липопротеидов низкой плотности,

снижением ХС ЛПВП и увеличением фракции триглицеридов, которые встречаются примерно у 20% больных СД 2. В результате нашего исследования обнаружены особенности нарушений липидных показателей у больных ИИ и СД 2, выраженные в гипертриглицеридемии, увеличении ХС ЛПНП и снижении ХС ЛПВП.

Возможные пути коррекции липидных нарушений, изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и гемореологических параметров у больных ИИ и СД 2

На сегодняшний день результаты крупных многоцентровых рандомизированных исследований убедительно доказали целесообразность применения статинов в первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний. Предполагаемые механизмы, ответственные за предупреждающий эффект статинов в отношении инсультов, до сих пор обсуждаются. Это, во-первых, выраженное гиполипидемическое действие статинов, способствующее замедлению и уменьшению атеросклеротического процесса, в том числе в брахиоцефальных артериях. Во-вторых, ряд плейотропных эффектов, приводящих к стабилизации атеросклеротических бляшек, улучшению эндотелиальной функции, уменьшению активности провоспалительных и атеротромботических процессов. В экспериментальных исследованиях продемонстрированы некоторые нейропротективные эффекты статинов [Moraes L., Vaiyaruri S., 2013].

Выявленные нарушения параметров крови обусловили необходимость включения в терапию больных ИИ и СД 2 липидснижающей терапии. В качестве препарата, корректирующего нарушенные липидные показатели, был выбран розувастатин (Крестор®) – ингибитор 3Гидрокси-3Метилглутарил-Коэнзим А редуктазы.

С целью оценки влияния розувастатина на липидные механизмы, больные с ИИ и СД 2 были разделены на 2 подгруппы (методом случайной выборки) в соответствии с назначением разных доз гиполипидемического средства. Розувастатин назначался в дозах 5 мг (подгруппа 1) и 10 мг (подгруппа 2) (таблицы 15 и 16).

Таблица 15. Динамика показателей липидного спектра у больных I группы принимающих розувастатин 5 мг/сут

Период наблюден.	ОХС, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	Коэффициент атерогенности
1-е сутки	6,09±0,17	3,69±0,12	2,42±0,13	0,92±0,13	5,62±0,34
7-е сутки	6,33±0,02 p≥0,05	3,53±0,11 p≥0,05	2,46±0,02 p≥0,05	0,89±0,13 p≥0,05	6,11±0,03 p≥0,05
14-е сутки	6,12±0,05 p≥0,05	3,28±0,08 p≥0,05	2,19±0,09 p≥0,05	0,98±0,11 p≥0,05	5,24±0,12 p≥0,05
21-е сутки	5,48±0,12 p≥0,05	3,11±0,09 p≥0,05	2,12±0,13 p≥0,05	1,02±0,07 p≥0,05	4,37±0,09 p≥0,05
3 мес.	4,91±0,12 p<0,05	2,87±0,11 p<0,05	2,01±0,07 p≥0,05	0,96±0,06 p≥0,05	3,16±0,16 p<0,05
6 мес.	4,68±0,13 p<0,05	1,98±0,13 p<0,05	1,97±0,04 p<0,05	1,01±0,11 p<0,05	3,63±0,11 p<0,05

Примечание: p - сопоставление с липидными показателями 1-х суток.

Таблица 16. Динамика показателей липидного спектра у больных II группы, принимающих розувастатин 10 мг/сут

Период наблюден.	ОХС ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	Индекс атерогенности
1-е сутки	6,61±0,11	3,57±0,12	2,72±0,16	1,01±0,04	5,44±0,34
7-е сутки	6,53±0,08 p≥0,05	3,41±0,03 p≥0,05	2,79±0,12 p≥0,05	1,01±0,12 p≥0,05	5,46±0,31 p≥0,05
14-е сутки	6,01±0,12 p≥0,05	3,21±0,13 p≥0,05	2,12±0,23 p≥0,05	1,10±0,01 p≥0,05	4,46±0,2 p≥0,05
21-е сутки	5,59±0,22 p≥0,05	2,53±0,32 p≥0,05	2,01±0,11 p≥0,05	1,05±0,15 p≥0,05	4,32±0,21 p≥0,05
3 мес.	4,61±0,18 p<0,05	2,81±0,10 p<0,05	1,89±0,19 p<0,05	1,12±0,31 p≥0,05	3,49±0,10 p<0,05
6 мес.	4,28±0,11 p<0,05	1,78±0,06 p<0,05	1,31±0,22 p<0,05	1,85±0,13 p<0,05	1,31±0,09 p<0,05

Примечание: p - сопоставление с липидными показателями 1-х суток.

Отмечено, что как в первой, так и во второй подгруппе статистически значимые изменения липидных показателей стали появляться только к 3-му месяцу наблюдения, во второй подгруппе за весь период наблюдения уровень ХС ЛПНП так и не достиг целевого значения. За весь период наблюдения (6 месяцев) в группе больных, принимающих розувастатин 5 и 10 мг/сутки, произошло снижение ХС ЛПНП на 46,4% и 50,2% соответственно. Оставались на предельно допустимом уровне и ТГ. Динамика изменения параметров липидного спектра представлена на рисунках 12-15.

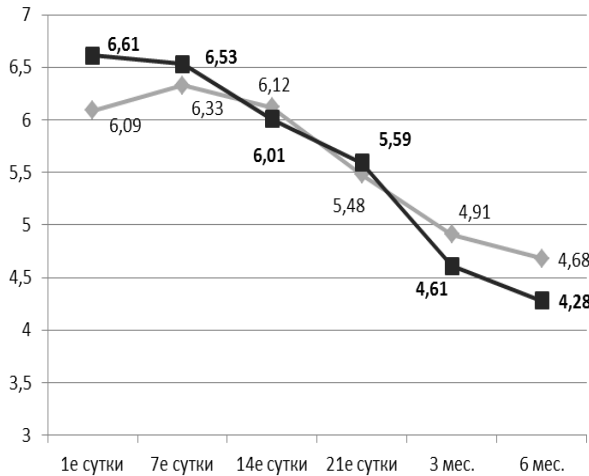


Рисунок 12.
Динамика изменений уровня общего холестерина (ммоль/л) у больных ИИ и СД 2

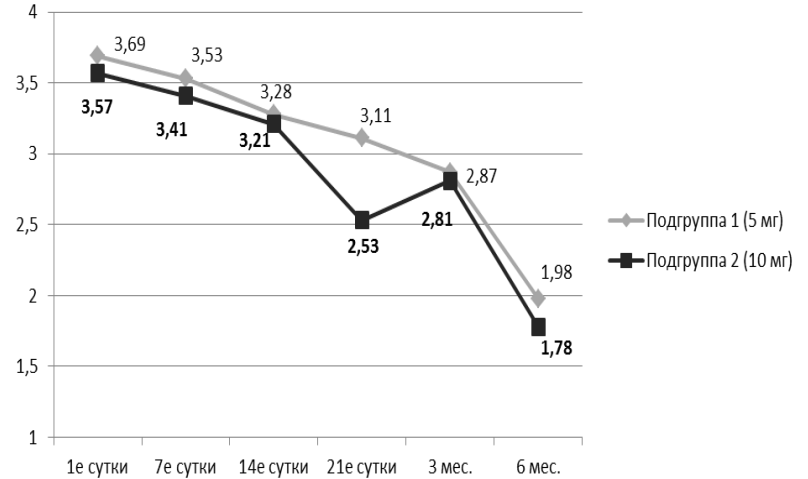


Рисунок 13.
Динамика изменений уровня ХС ЛПНП (ммоль/л) у больных ИИ и СД 2

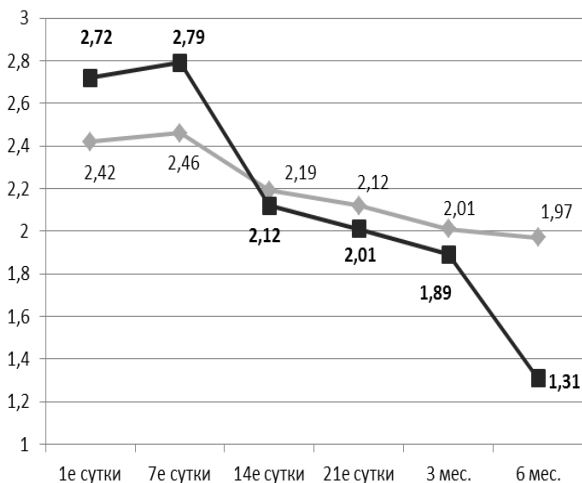


Рисунок 14.
Динамика изменений уровня ТГ (ммоль/л) у больных ИИ и СД 2

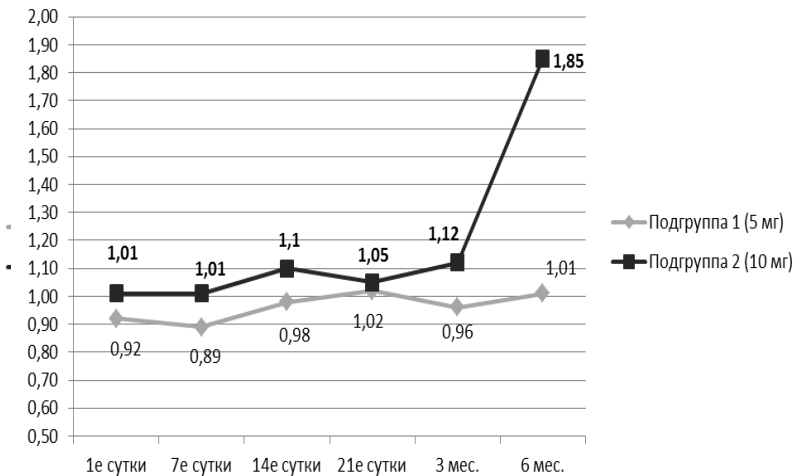


Рисунок 15.
Динамика изменений уровня ХС ЛПВП (ммоль/л) у больных ИИ и СД 2

Оценка гиполипидемического эффекта различных доз розувастатина проводилась в рамках многоцентровых РКИ (COMETS, LUNAR, MERCURY-I, SOLAR, STELLAR), в которых было показано преимущество его применения уже в стартовых дозах по сравнению с другими статинами по влиянию на ХС ЛПНП. Применение 10 мг/сутки розувастатина приводило к снижению уровня ХС ЛПНП в среднем более чем на 40%.

Наши результаты по оценке эффективности применения розувастатина для достижения гиполипидемического эффекта в дозе 5 мг/сутки у больных ИИ с СД 2 не противоречат данным, полученным в результате 6-недельного открытого

наблюдательного исследования по оценке эффективности 5 мг розувастатина у лиц с гиперхолестеринемией (снижение ХС ЛПНП более чем на 40%) [Meek C., Wierzbicki A., Jewkes C. et al., 2012]. Мы также показали особенности влияния розувастатина в группе пациентов с ИИ и СД 2, которые имели изменения липидных показателей, эффективно корригируемые розувастатином при использовании 5 и 10 мг/сутки, однако терапевтически более эффективной оказалась доза 10 мг.

Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы связывают с уменьшением риска тромбообразования и снижением активности тромбоцитов, что было продемонстрировано как в исследованиях на животных, так и *in vitro* [Feron O., Dessy C., 2006; Долженкова Т.В., 2011]. Оценивались лабораторные показатели животных и лиц с дислипидемией и кардиоваскулярной патологией в условиях длительной терапии симвастатином, правастатином и аторвастатином.

Нами был проведен анализ макро- и микрореологических показателей у больных с ИИ на фоне СД 2. Оценивали эффективность влияния розувастатина в зависимости от назначаемой дозы на показатели макрореологии и микрореологии (таблица 17, рисунки 16-20).

Таблица 17. Динамика макрореологических и микрореологических показателей у больных ИИ и СД 2, принимающих розувастатин 5 мг (подгруппа 1) и 10 мг (подгруппа 2)

Период	Под-группа	Tr ($\times 10^9$ /л)	АДФ- АТ(%)	4ПФ (Ед/мл)	β ТГ (нг/мл)	ФВ (%)	ФЭ ($\times 10^6$ /л)
1е сутки	ПГ 1 (5мг)	221 \pm 3 (-)	83,4 \pm 1,1(-)	9,3 \pm 0,2(-)	58,8 \pm 2,9(-)	138 \pm 6(-)	751 \pm 27(-)
	ПГ 2 (10мг)	223 \pm 6(-)	79,9 \pm 2,1(-)	9,1 \pm 0,6(-)	61,3 \pm 1,8(-)	141 \pm 4(-)	736 \pm 22(-)
7е сутки	ПГ 1 (5мг)	212 \pm 6 (-)	84,8 \pm 4,1(-)	9,3 \pm 0,4(-)	59,1 \pm 2,7(-)	135 \pm 8(-)	922 \pm 46(-)
	ПГ 2 (10мг)	230 \pm 4(-)	81,6 \pm 2,3(-)	8,9 \pm 0,3(-)	60,8 \pm 2,3(-)	138 \pm 6(-)	871 \pm 28(-)
14е сутки	ПГ 1 (5мг)	226 \pm 4 (-)	76,4 \pm 2,0(-)	8,6 \pm 0,1(-)	53,8 \pm 1,3(-)	140 \pm 2(-)	1097 \pm 38(-)
	ПГ 2 (10мг)	234 \pm 3(-)	72,6 \pm 2,6(-)	8,4 \pm 0,2(-)	54,4 \pm 2,1(-)	141 \pm 3(-)	1025 \pm 34(-)
21е сутки	ПГ 1 (5мг)	236 \pm 6 (-)	58,3 \pm 3,2(-)	8,1 \pm 0,4(-)	48,7 \pm 2,1(-)	142 \pm 4(-)	1221 \pm 62(-)
	ПГ 2 (10мг)	229 \pm 6(-)	60,1 \pm 1,9(-)	7,9 \pm 0,4(-)	46,9 \pm 2,4(-)	142 \pm 3(-)	1197 \pm 54(-)

3 мес.	ПГ 1 (5мг)	279±4(-)	32,3±1,2(**)	7,2±0,3(*)	42,7±3,0(*)	118±8(*)	242±16(*)
	ПГ 2 (10мг)	286±3(-)	25,3±1,1(**)	6,9±0,2(*)	38,9±2,1(*)	103±2(*)	206±21(*)
6 мес.	ПГ 1 (5мг)	299±3 (-)	29,6±2,2(**)	7,1±0,4(*)	41,3±2,2(*)	109±3(-)	222±31(**)
	ПГ 2 (10мг)	309±3(-)	22,3±1,9(**)	6,6±0,6(*)	36,4±2,3(*)	104±4(-)	159±31(**)

Примечание: Значимость различий между подгруппами 1 (ПГ 1) и 2 (ПГ 2):

- нет статистической значимости в различии

* значимость результатов при $p < 0,05$

** значимость результатов при $p < 0,01$

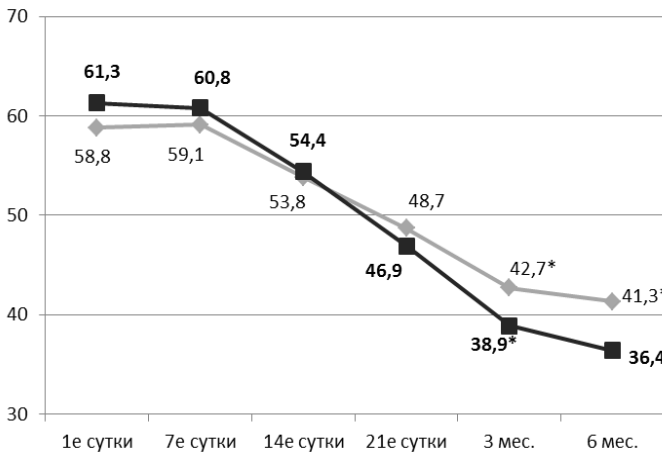


Рисунок 17.
Динамика изменения АДФ-АТ(%)
у больных 1 и 2 подгрупп

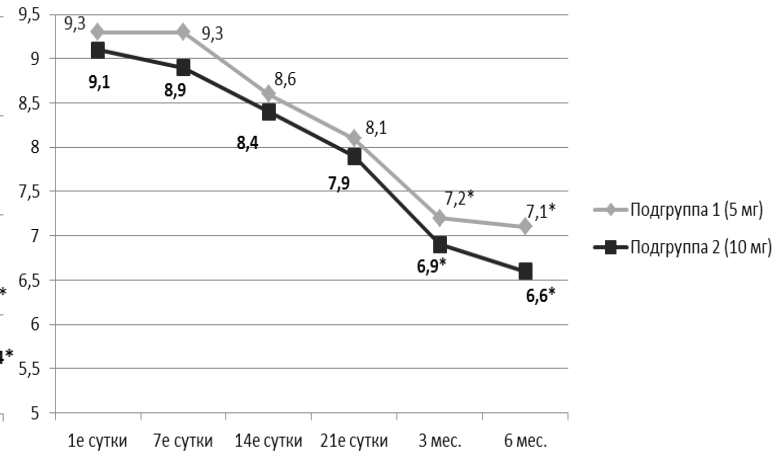


Рисунок 16.
Динамика изменения 4ПФ (Ед/мл)
у больных 1 и 2 подгрупп

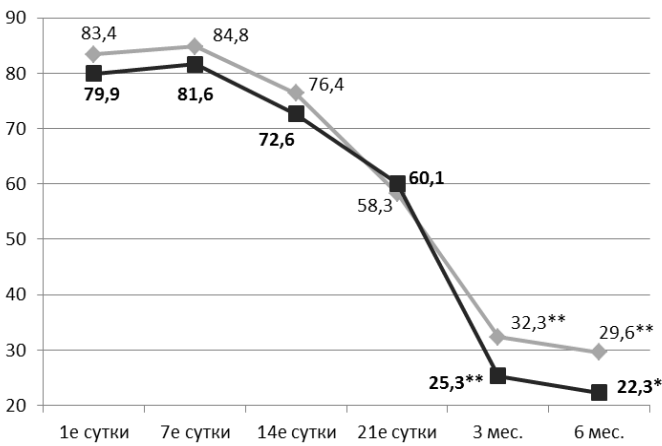


Рисунок 18.
Динамика изменения β-ТГ (нг/мл)
у больных 1 и 2 подгрупп

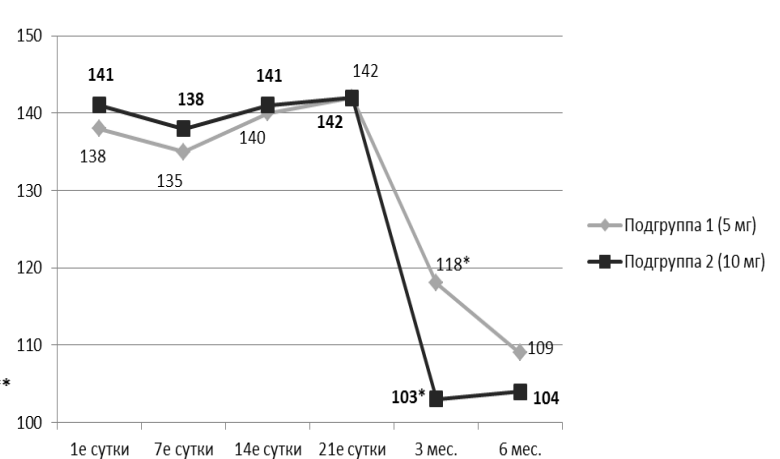


Рисунок 19.
Динамика изменения ФВ(%)
у больных 1 и 2 подгрупп

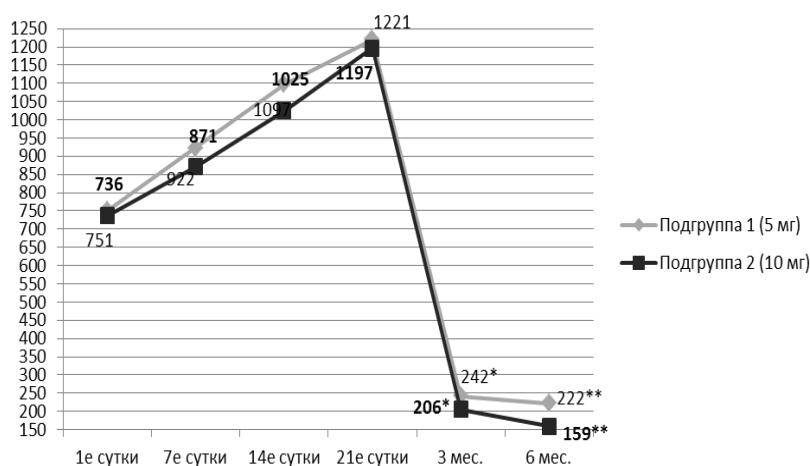


Рисунок 20. Динамика изменения количества ФЭ ($\times 10^6/\text{л}$) в сравнении 1 и 2 подгрупп

При анализе полученных данных выявлено, что на протяжении первых трех недель наблюдения не отмечалось каких-либо различий в исследуемых показателях. Однако к 3-ему месяцу определились различия в АДФ-АТ, которая значимо снизилась у больных, принимающих большую дозу розувастатина (10 мг), причем эта разница сохранялась до конца периода исследования. Через 3 месяца приема статина появились значимые отличия и в уровне 4ПФ, β ТГ между подгруппами пациентов, принимающих разные дозы. Активность ФВ к 3-ему месяцу стала значимо ниже в подгруппе, принимающих розувастатин 10 мг, однако к 6-ому месяцу активность ФВ снизилась в обеих подгруппах. Количество ФЭ эффективнее уменьшалось в подгруппе пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 мг.

Таким образом, отмечено позитивное влияние розувастатина на микрореологические и макрореологические показатели у больных ИИ и СД 2, наиболее значимое к 3-ему месяцу лечения. Более выраженное снижение ФВ, 4ПФ, β -ТГ и ФЭ у больных, принимающих 10 мг розувастатина, позволяет предположить прямую зависимость выраженности плеiotропных эффектов от дозы препарата.

Подводя итог, необходимо отметить, что имеющийся СД 2 у больных с ИИ приводит к снижению адаптационных возможностей организма и ухудшению основных гемореологических и гемостатических показателей. Следствием этого является усугубление протромботического состояния, обусловленное нарушением функции тромбоцитов и эритроцитов и изменениями эндотелия сосудистой стенки.

Эти нарушения способствуют более выраженному повреждению вещества головного мозга, ухудшая клиническую картину ИИ и препятствуя восстановлению нарушенных

функций. По всей видимости, такая динамика является естественной для всего хода событий, которые реализуются при развитии ишемических ОНМК на фоне сопутствующих нарушений углеводного обмена.

ВЫВОДЫ

1. У больных ишемическим инсультом, развившимся на фоне сахарного диабета 2 типа, отмечены более выраженные неврологические расстройства и меньшая скорость их регресса и восстановления утраченных функций, а также длительные (до 6 месяцев) нарушения памяти, зрительно-пространственных функций и ориентации по сравнению с больными ишемическим инсультом, не страдающих сахарным диабетом 2 типа.
2. Наличие сахарного диабета 2 типа негативно влияет на показатели микро- и макрореологии крови и способствует прогрессированию тромбогенной ситуации у больных с ишемическими инсультами.
3. С первых суток ишемического инсульта и на протяжении всего острого периода у больных с сахарным диабетом 2 типа существуют признаки выраженной внутрисосудистой активации системы гемостаза, стабилизация и нормализация которой (микрореологические нарушения) происходит лишь к 3-му месяцу наблюдения.
4. Выявлены грубые нарушения эндотелиального гемостаза не только в острейшем периоде ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа, но также тенденция к сохранению эндотелиальной дисфункции на протяжении всего острого и отдаленного постинсультного (до 6 месяцев) периодов.
5. У больных с тяжелым клиническим течением ишемического инсульта, развившегося на фоне сахарного диабета 2 типа, выявлены более глубокие изменения реологических свойств крови и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Несмотря на проводимую антитромботическую терапию, у этих больных сохраняется повышенная агрегационная активность тромбоцитов, что может свидетельствовать о резистентности последних.
6. В остром периоде ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа выявлены устойчивые однонаправленные связи между маркерами тромбоцитарного, эндотелиального гемостаза и гемореологическими показателями, подтверждающие потенцирование их протромботического действия.

7. Выявлены особенности нарушений липидного обмена у больных ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа (выраженные в гипертриглицеридемии, увеличении холестерина липопротеидов низкой плотности, снижении уровня холестерина липопротеидов высокой плотности) и возможности их коррекции. Доказано, что значимое дозозависимое влияние розувастатина на показатели липидного обмена в целом происходит только к 6-му месяцу терапии, тогда как нормализация значений холестерина липопротеидов низкой плотности определяется уже к 3-му месяцу лечения.
8. Показано гемангиокорректорное влияние терапии розувастатином на микрореологические и макрореологические показатели крови у больных ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа. Значимое уменьшение агрегационной активности тромбоцитов и количества фрагментированных эритроцитов, а также эндотелиальных нарушений определяется не ранее 3-го месяца лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Динамическое наблюдение за показателями макро- и микрореологии крови должно быть обязательным условием ведения больного с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2 типа не только в остром, но и в отдаленном периоде заболевания.
2. Патогенетическое лечение больных ишемическим инсультом с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа наряду с базисной терапией (антитромботические, гемангиокорректирующие и эндотелиопротекторные препараты), должно включать и гиполипидемические средства (статины).
3. Рекомендуемая частота контроля гемореологических и липидных показателей у больных ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа не менее одного раза в три месяца.
4. Оптимальная доза розувастатина для обеспечения двойного – как липидснижающего, так и эндотелийстабилизирующего эффекта – не менее 10 мг/сутки для больных ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Щепанкевич Л.А., Пилипенко П.И., Пикалов И.В., Вострикова Е.В. Ишемический инсульт: оценка параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в остром периоде заболевания // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** – 2011. № 1.- С.42-46.
2. Щепанкевич Л.А., Вострикова Е.В., Пилипенко П.И., Ярмошук А.В., Ахундова Л.Э., Мясникова Н.Г., Федорова К.О., Кононова Е.А. Эндотелиальная дисфункция при ишемическом инсульте, развившемся на фоне сахарного диабета // **Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова.** - 2011.№ 12 Вып.2,-С. 28-30.
3. Щепанкевич Л. А., Вострикова Е. В., Пилипенко П. И. Характеристика тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у больных ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2 типа [Электронный ресурс] / Щепанкевич Л. А.// **Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание.** – 2012. – № 2. – Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=702
4. Щепанкевич Л. А., Вострикова Е. В., Пилипенко П. И. Клинические особенности ишемического инсульта, развившегося на фоне сахарного диабета 2 типа [Электронный ресурс] / Щепанкевич Л. А. // **Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание.** – 2012. – № 3.– Режим доступа : http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=737
5. Щепанкевич Л. А., Вострикова Е. В., Пилипенко П. И. Особенности липидного профиля у больных с ишемическим инсультом, развившимся на фоне сахарного диабета 2 типа [Электронный ресурс] / Щепанкевич Л. А.// **Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание.** – 2012. – № 3. –Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=724
6. Щепанкевич Л. А., Вострикова Е. В., Пилипенко П. И. Роль гемореологических нарушений в механизме развития острых ишемических инсультов [Электронный ресурс] / Щепанкевич Л. А.// **Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание.** – 2012. – № 4. – Режим доступа:http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=771
7. Щепанкевич Л. А., Вострикова Е. В., Пилипенко П. И. Липидный профиль и методы его коррекции у больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2 типа [Электронный ресурс] / Щепанкевич Л. А.// **Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание.** – 2013. – № 2.– Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=983
8. Новая форма ацетилсалициловой кислоты во вторичной профилактике инсульта// **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2013. - N 4. - С. 92-94 (в соавторстве)
9. Щепанкевич Л. А., Вострикова Е. В., Пилипенко П. И. Показатели макро- и микрореологии у больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2 типа при различной тяжести течения заболевания [Электронный ресурс] / Щепанкевич Л. А // **Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание.** – 2013. – № 6. – Режим доступа:http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1233
10. Щепанкевич Л. А., Вострикова Е. В., Пилипенко П. И. Динамика изменений маркеров эндотелиальной дисфункции у больных ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2 типа [Электронный ресурс] / Щепанкевич Л. А // **Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание.** –2014.–№2.– Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1345

11. Щепанкевич Л. А. , Танашян М. М. , Вострикова Е. В. , Пилипенко П.И. Возможности медикаментозной коррекции дислипидемии, макро- и микрореологических нарушений у больных с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа [Электронный ресурс] / Щепанкевич Л. А. // **Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание.** – 2014. – № 3. – Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1481
12. Щепанкевич Л. А. , Танашян М. М. , Вострикова Е. В. , Пилипенко П.И. Когнитивные функции у больных с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа [Электронный ресурс] / Щепанкевич Л. А. // **Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание.** – 2014. – № 3. – Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1481
13. Щепанкевич Л. А., Пилипенко П.И., Вострикова Е. В., Танашян М. М. Клинико-реологические корреляции у больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2 типа// **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** - 2014. - №8. – С.76-85
14. Танашян М.М. , Щепанкевич Л.А., Орлов С.В., Теленкова Н.Г., Шабалина А.А., Костырева М.В. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома//**Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2014 - №3 – 14-20
15. Щепанкевич Л.А. Вторичная профилактика инсульта: роль антитромботической терапии [Электронный ресурс] /Щепанкевич Л. А.// Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание. – 2009. – № 6. — Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=396
16. Щепанкевич Л.А., Пилипенко П.И., Пикалов И.В., Вострикова Е.В. Пилипенко П.И., Пикалов И.В., Вострикова Е.В. Ишемический инсульт: оценка параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в остром периоде заболевания// **Кардиолог.**-2011.- №2.-с.15-19
17. Щепанкевич Л.А., Пилипенко П.И., Пикалов И.В. Ишемический инсульт: роль фрагментированных эритроцитов в активации процессов гемостаза// **Материалы IX Всероссийский съезд неврологов 29 мая – 2 июня 2006г. Ярославль.**- С. 505
18. Щепанкевич Л.А., Пилипенко П.И. Фактор Виллебранда как прогностический маркер ближайших исходов ишемических инсультов//**Актуальные вопросы современной медицины. Сборник материалов XVнаучно-практической конференции врачей 26-27 апреля 2005 года.** –с. 363-364.
19. Shchepankevich L.A., Pilipenko P.I., Pikalov I.V. Acute ischemic stroke: characteristic of vascular and platelet changes//**European Journal of Neurology.**-Volume 13, Supplement 2, September 2006,- P.1075
20. Shchepankevich L.A., Pilipenko P.I., Vostrikova E.V. Endothelial dysfunction and platelet activity markers in patients with acute ischemic stroke//**International Journal of Stroke.**- Volume 3, Supplement 1, September 2008,- PO01-268.P.159 (в соавт.)
21. Shchepankevich L.A., Pilipenko P.I., Vostrikova E.V. Relationship between stroke severity (NIH-NINDS) and dynamic evaluation of the vascular and platelet hemostasis//**European Journal of Neurology.**-Volume 13, Supplement 2, August 2007,- P.2042
22. Shchepankevich L.A., Pilipenko P.I., Vostrikova E.V. The platelet and vascular hemostasis in the pathogenesis in acute ischemic stroke // **EFNS European Journal of Neurology,** 2008. 15 (Suppl.3), 222-390

23. Shchepankevich L.A., Pilipenko P.I., Vostrikova E.V. Platelet hyperactivity and endothelial dysfunction in acute ischemic stroke in patients with diabetes mellitus//International Journal of Stroke (Supplement)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	- артериальное давление
АДФ	- аденозиндифосфат
АДФ-АТ	- АДФ индуцированная агрегация тромбоцитов
АТ ИИ	- атеротромботический ишемический инсульт
ГМГ-КоА-редуктаза	- 3 гидрокси-3метилглутарил-коэнзим А редуктаза
ИА	- индекс атерогенности
ИИ	- ишемический инсульт
КН	- когнитивные нарушения
КТ	- компьютерная томография
КФ	- когнитивные функции
КЭ ИИ	- кардиоэмболический ишемический инсульт
Л ИИ	- лакунарный ишемический инсульт
ЛПВП	- липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	- липопротеиды низкой плотности
НУО	- нарушения углеводного обмена
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
РКИ	- рандомизированные клинические исследования
СД 2	- сахарный диабет 2 типа
ТИА	- транзиторная ишемическая атака
ТГ	- триглицериды
Тр	- тромбоциты
ФВ	- фактор фон Виллебранда
ФЭ	- фрагментированные эритроциты
ХС	- холестерин
ЦВЗ	- цереброваскулярные заболевания
βТГ	- β-тромбоглобулин
НbА1с	- гликированный гемоглобин
4ПФ	- 4-й тромбоцитный фактор