

На правах рукописи

ЕРОФЕЕВА Анна Владимировна

**ИШЕМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ:
ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ И
ФАКТОРЫ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ**

14.00.13 – нервные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2003

Работа выполнена в Государственном учреждении
Научно-исследовательском институте неврологии Российской академии
медицинских наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Доктор медицинских наук, профессор З.А. Суслина

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

Доктор медицинских наук, профессор В.Г. Ионова

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Доктор медицинских наук, профессор А.С. Кадыков

Кандидат медицинских наук Д.Ю. Бархатов

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Защита диссертации состоится “ ” 2003 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при Государственном учреждении Научно-исследовательском институте неврологии Российской академии медицинских наук по адресу: Москва, 123367, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИ неврологии РАМН.

Автореферат разослан “ ” 2003 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

С.Н. Иллариошкин

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

А	- активатор плазминогена
АДФ	- аденозиндифосфорная кислота
АДФ (Адр-АТ)	-агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ (адреналина)
АнтиА	- ингибитор активатора плазминогена
АТИ	- атеротромботический инсульт
ВК	- вязкость крови
ВЛЭС	- время лизиса эуглобулинового сгустка
дБ	- децибел
ИИ	- ишемический инсульт
ИФ	- индекс фибринолиза
КТ	- компьютерная томография
КЭИ	- кардиоэмболический инсульт
ЛИ	- лакунарный инсульт
мсек	- миллисекунда
МРТ	- магнитно-резонансная томография
МЭС	- микроэмболический сигнал
НМК	- нарушение мозгового кровообращения
ПМА	- пароксизмальная мерцательная аритмия
СМА	- средняя мозговая артерия
ТИА	- транзиторная ишемическая атака
ТКД	- транскраниальная доплерография
ФА	- фибринолитическая активность
ФАЭФ	- ФА эуглобулиновой фракции
ФГ	- фибриноген
ЦВЗ	- цереброваскулярное заболевание
АТШ	- антитромбин III
Ht	- гематокрит
РАР-комплекс	- плазмин- α_2 -антиплазмин комплекс
Pg	- плазминоген
ТАТ-комплекс	- тромбин-анти тромбин III комплекс

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Атеротромбоз и тромбоэмболия сосудов, питающих мозг, составляют основу возникновения подавляющего большинства острых ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК). Поскольку распространенность ишемических инсультов (ИИ) в четыре раза превышает частоту геморрагических НМК, становится очевидной исключительная значимость и неотложность проблемы тромбообразования для современной ангионеврологии. В то же время установлено, что эмболический механизм является превалирующим в общей структуре патогенетических факторов развития НМК [Джибладзе Д.Н. с соавт., 1982; Caplan L.P., 1983; MacKenzie J.M., 2000].

Метод ультразвуковой транскраниальной доплерографии (ТКД), основанный на различии ультразвукового акустического сопротивления эмболических масс и частиц крови, на сегодняшний день является единственным неинвазивным методом прижизненной диагностики церебральной эмболии. Внедрение в ангионеврологическую практику данного метода исследования позволило установить зависимость между наличием микроэмболических сигналов (МЭС) и структурными поражениями магистральных артерий головы, а также разнообразной кардиальной патологией. Кроме того, встречающиеся в литературе данные о влиянии уровня фибриногена, изменений активности тромбоцитов или наличия их агрегатов на выявляемость МЭС предполагают важность активации системы гемостаза в возникновении церебральной эмболии [Markus H.S. et al., 1993; Loftus I.M. et al., 1998; Raco L. et al., 1999; Droste D.W. et al., 2000].

Учитывая непостоянный характер и нестабильность эмболического материала, стала очевидной необходимость изыскания более стойких индикаторов эмболического процесса, несмотря на признание роли ТКД в возможности выявления церебральной микроэмболии.

Появление новейших методик оценки состояния системы гемостаза значительно расширило диагностические возможности для уточнения механизмов, приводящих к развитию НМК. В частности, повышенное образование тромбин-антитромбиновых III (ТАТ) и плазмин- α_2 -антиплазминовых (РАР) комплексов, которые принадлежат к числу высокоспецифичных и высокоинформативных молекулярных маркеров активации гемокоагуляции и фибринолиза, служит предиктором

тромбозов и тромбоэмболий [Saasa H. et al., 1996; Lip G.Y. et al., 1998; de Raucourt E. et al., 2000; LaCarpa S. et al., 2000].

Надо полагать, что определение высокоспецифичных молекулярных маркеров активации гемостаза расширит возможности индикации церебральной эмболии. И все же, несмотря на неоспоримые свидетельства повышения эмбологенного потенциала крови, а также изменения гемореологии и гемостаза при НМК, вопрос о характере участия процессов гемостатической активации в эмболизации сосудов самого мозга продолжает оставаться достаточно дискуссионным.

Исходя из вышеизложенного **целью работы** явилось: выяснение состояния гемореологии и гемостаза у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения в сопоставлении с процессом церебральной эмболии.

В соответствии с целью были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучение параметров гемореологии и гемостаза в динамике ишемических НМК.
2. Проведение билатерального ТКД-мониторинга по средним мозговым артериям (СМА) для выявления эмболических сигналов с анализом его результатов в динамике заболевания у больных с ишемическими НМК.
3. Выяснение зависимости между изменениями показателей гемореологии и системы гемостаза и наличием МЭС в группах больных с различными ишемическими НМК.

Научная новизна. Впервые ТКД-мониторинг с детекцией МЭС выполнен у больных с ишемическими НМК в сочетании с углубленным изучением гемореологии и гемостаза. Показана роль изменений этих систем, особенно такого показателя тромбинемии как ТАТ комплекса, являющегося наиболее ранним маркером прокоагулянтной активности крови в динамике различных подтипов ишемических НМК. Подтверждено, что наиболее опасной группой в плане последующего эмболического эпизода являются пациенты с кардиоэмболическим инсультом (КЭИ). Впервые было установлено, что у пациентов с ишемическими НМК с регистрируемыми МЭС имеются наиболее выраженные изменения со стороны крови – повышенная активность свертывающих и депрессия противосвертывающих параметров гемостаза. Эти нарушения, по-видимому, вносят определенный вклад в реализацию МЭС, а также могут служить дополнительными стойкими индикаторами

продолжающегося эмболического процесса. МЭС, регистрируемые в динамике НМК, особенно при наличии потенциальных источников эмболии, являются дополнительными факторами риска прогрессирующего цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ) и развития повторных НМК. Доказано, что пароксизмальная форма мерцательной аритмии (ПМА) способствует усугублению нарушений коагуляционного звена гемостаза, тем самым повышая эмбологенный потенциал крови и увеличивая выявляемость МЭС у этих больных. Проведение комплексной антитромботической терапии способствует редукции риска церебральной эмболии, что проявляется не только улучшением основных параметров гемостаза, но и уменьшением активности эмболического процесса.

Практическое значение работы. Одновременное исследование системы гемостаза и ТКД–мониторирование МЭС в сосудах мозга значительно расширяют возможности диагностики основного механизма церебральной ишемии, патогенеза ее развития. Наличие МЭС может также свидетельствовать о прогрессировании ЦВЗ и повышении риска развития повторных НМК. Полученные данные о положительном влиянии антитромботической терапии на количественные и качественные характеристики МЭС подтверждают необходимость длительной комплексной терапии, включающей как антиагрегантные, так и антикоагулянтные препараты у пациентов с ишемическими НМК. Включение методов определения МЭС наряду с исследованием системы гемостаза в алгоритм обследования больных с ишемическими НМК будет способствовать выработке оптимальных подходов терапевтической коррекции. Результаты работы внедрены в практику работы сосудистых отделений НИИ неврологии РАМН.

Основные положения выносимые на защиту:

1. Универсальным патофизиологическим механизмом ишемических НМК, независимо от основных причин развития, является активация процессов гемостаза и нарушение реологических свойств крови.
2. Методика ТКД-мониторирования позволяет оценить повышенный риск развития ишемических НМК и подтвердить его механизм.
3. Снижение активности системы фибринолиза в условиях повышенного тромбообразования может служить стойким индикатором продолжающегося активного эмболического процесса.
4. Пароксизмальная форма мерцательной аритмии способствует усугублению нарушений коагуляционного звена гемостаза, тем самым

повышая эмбологенный потенциал крови и способствуя увеличению инцидентности МЭС.

5. Проведение антитромботической терапии способствует редукции церебральной эмболии.

Апробация работы. Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников I, II и III сосудистых отделений, нейрогенетического и научно-консультативного отделений, отдела лучевой диагностики, лабораторий гемореологии и гемостаза, нейрофизиологии и патологической анатомии с прозектурой НИИ неврологии РАМН 15 ноября 2002 года.

Материалы диссертации были представлены на Всероссийском съезде неврологов (Казань, 2001).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста, содержит 22 таблицы и иллюстрирована 23 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания клинического материала и методов исследования, 3 глав, отражающих собственные исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и литературного указателя, содержащего 27 отечественных и 126 зарубежных источников.

ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работа посвящена выяснению особенностей гемостатической активации в зависимости от церебральной эмболии у больных с ишемическими НМК. В исследование было включено 64 пациента с ишемическими НМК в возрасте от 20 до 81 лет, средний возраст $57,07 \pm 11,08$ лет, из них 37 мужчин и 27 женщин. На основании данных клинико-инструментального обследования, анамнеза и особенностей клинической картины заболевания все пациенты с острыми ишемическими НМК были разделены на 2 группы: 1 группа - больные с ИИ – 48 человек (75 %) и 2 группа – больные с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) – 16 человек (25 %).

Группу больных с ТИА составили 16 пациентов - 7 мужчин, 9 женщин, средний возраст $54,81 \pm 12,24$ лет. В большинстве случаев (56,2%) ТИА, вероятно, происходили по механизму кардиоэмболии. У 4-х больных (25%) наиболее вероятным механизмом развития НМК был

атеротромботический механизм, хотя у 3-х пациентов (18,7%) выявить ведущий патогенетический механизм ТИА не представлялось возможным.

Распределение больных с ИИ по ведущему патогенетическому подтипу было следующим: 22 пациента (45,8%) составили группу КЭИ, 18 (37,5%) – группу атеротромботического инсульта (АТИ), лакунарный инсульт (ЛИ) наблюдался в 8 случаях (16,64%). При этом основным сосудистым заболеванием, на фоне которого развилось НМК, в большинстве случаев был атеросклероз, артериальная гипертония и их сочетание.

Для определения степени тяжести НМК была использована Скандинавская шкала оценки неврологического дефицита (Scandinavian Stroke Study Group, 1995). В зависимости от выраженности неврологического дефицита больные были условно разделены на имеющих тяжелую, среднюю и легкую степени тяжести.

Контрольную группу составили 20 человек - 10 мужчин, 10 женщин в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст $55,8 \pm 6,5$ лет) с отсутствием кардиальной и церебральной патологии.

Помимо традиционного клинического обследования с целью верификации диагноза обследованным больным был проведен ряд инструментальных исследований: КТ и/или МРТ головного мозга для уточнения особенностей локализации и размера инфаркта мозга; ультразвуковая доплерография, дуплексное сканирование магистральных артерий головы и интракраниальных артерий, и по показаниям церебральная ангиография были использованы для оценки церебральной гемодинамики; кардиологическое обследование, которое включало стандартное электрокардиографическое исследование, трансторакальную эхокардиографию, и по показаниям трансэзофагеальную эхокардиографию, а также Холтеровское мониторирование ЭКГ с продолжительностью исследования 24 часа.

Исследование показателей крови

Исходя из основной цели работы всем больным было проведено исследование гемореологических и ряда гемостатических, в том числе фибринолитических и антикоагулянтных показателей. У больных с ИИ эти показатели исследовались в динамике развития заболевания: в острейшей фазе (первые 7 суток) и в конце острого периода (21 сутки), а у больных с ТИА - в первые 7 дней от момента возникновения симптомов.

Исследование **гемореологических** свойств крови включало:

Определение вязкости крови (ВК) на ротационном вискозиметре (АКР-2)

при различных скоростях сдвига (210 c^{-1} и 10 c^{-1}).

Гематокрит (Ht) исследовался по общепринятой методике на гематокритной центрифуге.

Содержание фибриногена (ФГ) определялось суховоздушным методом по *Рутберг Р.А. (1961)*.

Агрегация тромбоцитов определялась на лазерном агрегометре фирмы Биола (Россия) турбодиметрическим методом *Born G. (1962)*, усовершенствованном *O'Brien J. (1964)*, при воздействии АДФ в конечной концентрации $3 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ (АДФ-АТ) и адреналина в концентрации $6,2 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ (Адр-АТ).

Для оценки **фибринолитических** свойств крови определяли:

Фибринолитическую активность (ФА) по *Bidwell E. (1953)*, а также фибринолитическую активность эуглобулиновой фракции (ФА ЭФ) по методу *Astrup-Mullertz (1966)* в модификации *Niewiarowski S. (1952)*. Рассчитывался также индекс фибринолиза (ИФ). Определялось и время лизиса эуглобулинового сгустка (ВЛЭС) (в минутах).

Плазминоген (Pg) определялся кинетическим методом с использованием реактивов «Plasminogen» (Boehringer Mannheim).

Определение активности активатора плазминогена (А) производилось по методу *Lassen .M. (1952)*.

Исследовалась также активность антиактиваторов (АнтиА) в плазме крови по *Bennett N.B. (1967)*.

Исследование **свертывающих и противосвертывающих** свойств крови включало, помимо определения ФГ, определение активности естественного антикоагулянта антитромбина III (АТIII) фотометрическим методом с использованием реактивов «Технология стандарт».

Количественное и качественное определение ТАТ и РАР комплексов определялось методом иммуноферментного анализа (реактивы Dade Behring).

ТКД-мониторинг кровотока по СМА в сегменте М1 проводился всем больным и лицам контрольной группы на транскраниальной доплерографической системе “Pioneer TC 2020” (фирмы “Pioneer”, США), оснащенной программным обеспечением для автоматической регистрации эмболов (фирмы “EME NICOLET”). Аппарат имел 256-кратную скорость Фурье-преобразований, перекрытие окон быстрого преобразования Фурье составляло более 72%, размер объема локации равнялся 12 мм. Использовался высокочастотный фильтр 100 Гц. СМА были лоцированы на глубине от 52 до 58 мм. Минимальный порог повышения интенсивности для регистрации МЭС равнялся 6дБ [*Markus*

H.S. et al., 2000].

Исследование проводилось в течение 60 минут билатерально двумя импульсными ультразвуковыми датчиками с частотой 2 МГц, расположенными на головном шлеме (фирмы «Spencer Technology»). Больным с ИИ оно проводилось в динамике заболевания.

В ходе исследования анализировались: наличие факта церебральной эмболии, а при положительном результате - число, интенсивность (дБ) и продолжительность (мсек) МЭС.

В дальнейшем пациенты с МЭС именуется как «МЭС-позитивные», а без них – «МЭС-негативные».

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась на Intel – совместимом персональном компьютере с использованием программ Microsoft Excel 2000, Statistica 4.5 for Windows. При нормальном распределении признаков результаты описывались в виде среднего значения плюс/минус стандартное отклонение. При распределении признака, отличном от нормального, данные представлены как медиана значений [значение верхнего и нижнего квартилей]. Корреляционный непараметрический анализ проведен по методу Kendall tau. Для проверки гипотезы о различии использованы критерии Mann-Whitney U test, Wilcoxon matched pairs test. Статистически достоверными считались результаты при различиях между сравниваемыми показателями со степенью достоверности не менее $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показателей, характеризующих состояние реологических свойств крови и гемостаза у больных с ишемическими НМК, выявило их существенное отличие от данных контрольной группы и позволило установить однонаправленные изменения гемореологических детерминант при высокой вариабельности отдельных показателей гемостаза. Концентрация ФГ в обеих группах больных была существенно выше нормы. Обращает внимание, несколько сниженная ФАЭФ с одновременным удлинением ВЛЭС в обеих группах, причем уменьшение активности фибринолиза происходило на фоне умеренного увеличения плазминогена и сниженной активности его активаторов (табл.1). Данные изменения были более выражены у пациентов с инсультами в острейший

период заболевания, что подтверждается многими исследователями и согласуется с мнением о том, что коагулологические нарушения, которые индуцируют тромбообразование, повышают риск развития НМК и могут непосредственно служить причиной церебральной ишемии и без других факторов риска [Танашиян М.М., 1997; Toghi H. et al., 1990; Uchiyama S. et al., 1997; Misz M. et al., 1998; Ince B. et al., 1999; Cote R. et al., 2000; Kataoka S. et al., 2000].

Таблица 1. Гемореологические и гемостатические показатели у обследованных больных и здоровых лиц

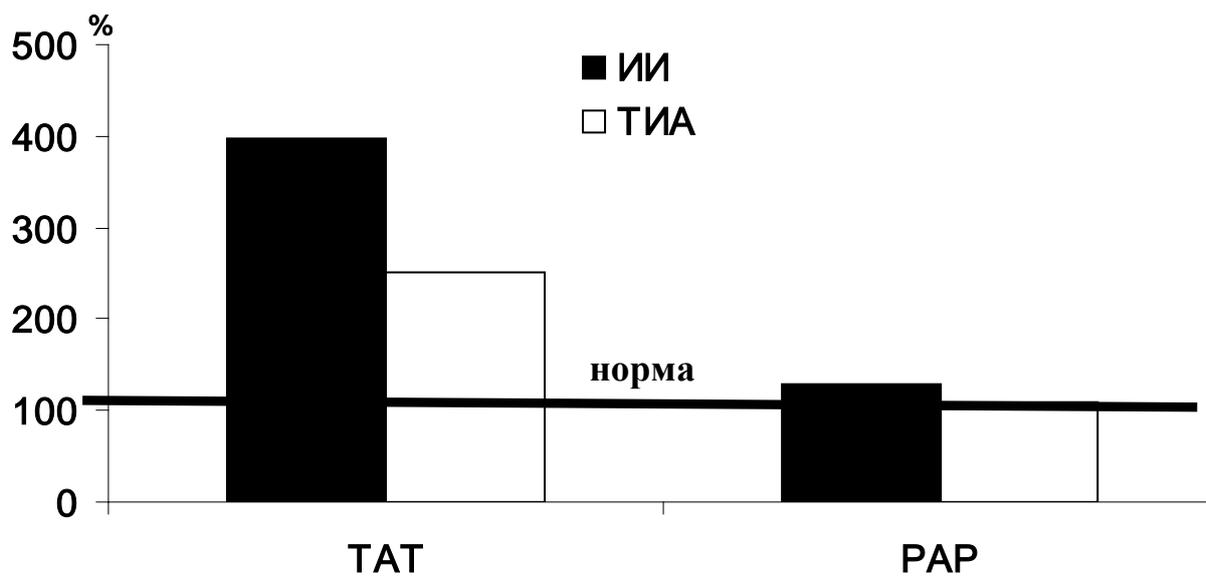
Показатели, среднее значение	Группы больных		
	ИИ n=48	ТИА n=16	Контроль (норма) n=20
ВК 210 с ⁻¹ , спз	4,1±0,4	3,8±0,4	3,8±0,1
ВК 10 с ⁻¹ , спз	7,3±1,3	6,0±0,7	6,1±0,8
Нт, %	44,4±5,3	41,6±3,4	40,4±2,8
АДФ-АТ, %	44,6±17,9	38,9±9,6	41,1±2,8
Адр-АТ, %	44,2±12,1	45,2±10,4	38,9±3,6
ФГ, г/л	4,2±0,8*	4,0±0,7	2,6±0,1
АТШ, %	103,2±14,1	111,5±9,2	110,0±4,5
ТАТ, мкг/л	7,2±3,6	4,5±1,9 [□]	1,8±0,4
ФАЭФ, мм ²	34,4±3,7	31,3±2,9 [□]	42,3±4,8
ВЛЭС, мин	198,7±69,4	184,2±79,5	160,0±20,1
Рg, %	114,6±34,2*	109,6±28,2	97,4±4,9
А, мм ²	21,2±3,8*	19,3±2,1 [□]	37,2±4,3
АнтиА, %	80,7±23,5	83,0±16,9	92,1±1,8
РАР, мкг/л	327,2±68,8	280,5±60,1	255,2±43,8

* – различие между группой ИИ и контролем; □ – различие между группой ТИА и контролем со степенью достоверности $p < 0,05$

Повышение ТАТ комплекса было обнаружено у пациентов обеих групп – четырехкратное при инсультах и более чем двукратное у больных с ТИА.

При этом концентрации РАР комплекса в обеих группах больных практически не отличались от нормы (рис.1).

Рисунок 1. ТАТ и РАР комплексы у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения



Можно полагать, что указанные изменения свидетельствуют о повышенной активности процесса тромбинообразования и угнетении системы фибринолиза, что созвучно имеющимся литературным данным [Зубаиров Д.М. с соавт., 1989; Toghi H. et al., 1990; Kataoka S. et al., 2000; Kurabayashi H. et al., 2000].

Гемореология и гемостаз у больных с гетерогенными подтипами ишемических инсультов

Анализ изменений параметров гемореологии и гемостаза у больных с гетерогенными подтипами ИИ выявил некоторые особенности как исходного состояния, так и их динамики. Важно отметить, что при всех гетерогенных подтипах инсульта в острейшей фазе заболевания выявляется существенное ухудшение реологических свойств крови: вязкости, гематокрита, фибриногена.

У больных с *кардиоэмболическим* инсультом (табл.2) на фоне повышения гемореологических показателей, сохраняющихся в течение всего периода наблюдения, отмечалось некоторое нарастание исходно

низкой активности как А, так и АнтиА, свидетельствующее об относительной сохранности функций эндотелия. ФАЭФ в первые 7 суток оставалась в пределах нормальных значений, но снижалась к исходу острого периода заболевания, на фоне резко удлиненного ВЛЭС. ТАТ комплекс был наиболее высоким и имел тенденцию к увеличению на 21-й день болезни, что может свидетельствовать о продолжающемся процессе активации гемостаза и возможном тромбообразовании (рис.2). Комплекс РАР был повышен, снижаясь к концу острого периода заболевания. Все перечисленное демонстрирует отсутствие эффективного фибринолиза в ответ на развитие активации гемостаза. Сходные данные были получены *Kataoka S. et al. (2000)* при исследовании гетерогенных подтипов ишемических НМК, что согласуется с результатами об особой значимости коагуляционных изменений в генезе КЭИ, которые наряду с недостаточностью фибринолитической системы способствуют возникновению повторных эпизодов кардиоэмболии [*Танашиян М.М., 1997; Toghi H. et al., 1990; Uchiyama S. et al., 1997; Misz M. et al., 1998; Ince B. et al., 1999; Cote R. et al., 2000*].

У пациентов с **атеротромботическим** инсультом (табл.2) отмечались более выраженные изменения гемореологических детерминант. Показатели агрегации тромбоцитов в первые 7 суток были даже несколько ниже нормы, нарастая к 21-м суткам заболевания, что свидетельствует о продолженности процессов гемостатической активации. Резкое снижение ФАЭФ, активатора и антиактиватора плазминогена сочеталось с удлинением ВЛЭС, что предполагает истощение эндотелий-зависимого фибринолиза у больных с атеросклеротическим поражением магистральных артерий головы. Повышенные, но более низкие чем при КЭИ значения ТАТ комплекса (рис.2) отмечались в течение всего острого периода АТИ на фоне незначительного повышения комплекса РАР, достигавшего нормы на 21 сутки болезни. Сходные результаты были получены и другими исследователями [*Танашиян М.М., 1997; Toghi H. et al., 1990; Uchiyama S. et al., 1997; Misz M. et al., 1998; Cote R. et al., 2000*]. Увеличение ТАТ комплекса говорит о потреблении тромбина, наличии прокоагулянтной, антитромбиновой и фибринолитической активности, причем большая часть тромбина при активации свертывающей системы связывается с антитромбином и утрачивает способность катализировать образование фибрина, при этом заблокированный тромбин может вызывать вторично активацию фибринолиза [*Воробьев П.А., 1996*].

У больных с *лакунарными* инсультами (табл.2), в отличие от ранее рассмотренных групп, обращает внимание преобладание гемореологических сдвигов как в острейшей фазе, так и по выходе из острого периода на фоне резкого нарастания ФАЭФ, при увеличении активности А и АнтиА плазминогена, укорочении ВЛЭС. По данным *Воробьева П.А. (1996)*

Таблица 2. Показатели гемореологии и гемостаза при гетерогенных подтипах острого ишемического инсульта

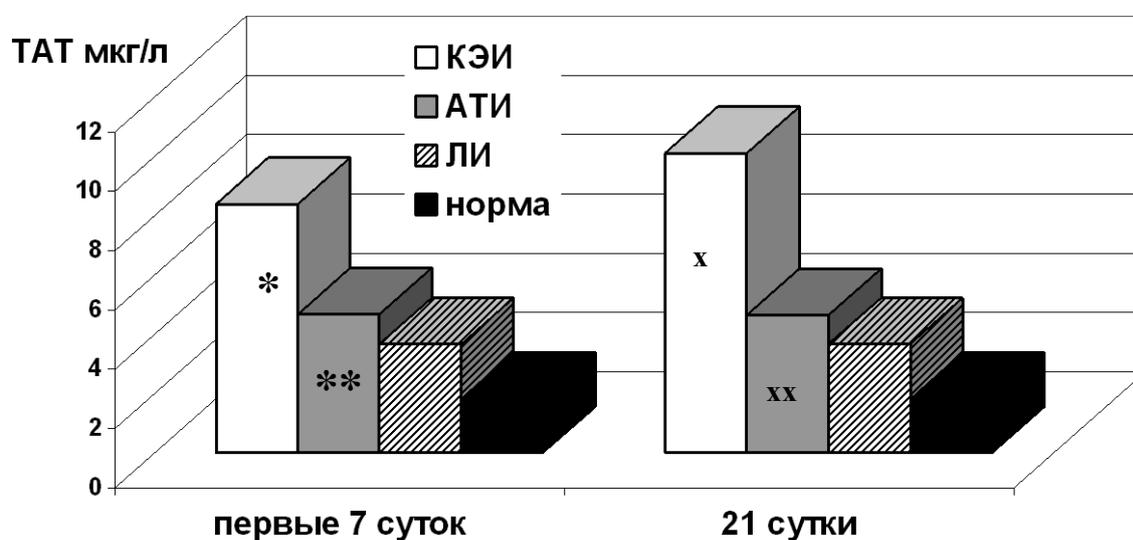
Показатели	Подтип инсульта	Время от начала развития ИИ	
		Первые 7 суток	21 сутки
ВК 210 с ⁻¹ , спз	КЭИ	4,1±0,4	3,8±0,4
	АТИ	4,4±0,4	4,1±0,4
	ЛИ	4,4±0,7	4,1±0,3
ВК 10 с ⁻¹ , спз	КЭИ	7,4±1,5	6,6±1,1
	АТИ	8,0±1,2	7,1±1,4
	ЛИ	8,3±1,4	7,5±0,9
Ht, %	КЭИ	44,1±4,2	42,2±4,8
	АТИ	44,3±6,1	42,5±5,3
	ЛИ	44,2±9,6	44,8±5,2
АДФ-АТ, %	КЭИ	50,8±18,0 [♦]	38,3±8,3*
	АТИ	35,7±9,0	49,2±6,6
	ЛИ	48,2±10,2	45,1±11,4
Адр-АТ, %	КЭИ	50,5±10,7 [♦]	43,4±10,9
	АТИ	32,1±8,1	50,0±11,4
	ЛИ	58,5±7,0 ^{♦♦}	40,1±10,1
ФГ, г/л	КЭИ	4,6±1,1	3,7±0,7*
	АТИ	4,7±1,0	4,7±1,0
	ЛИ	4,4±0,7	3,9±0,3
АТШ, %	КЭИ	106,3±11,6	103,1±16,7
	АТИ	101,5±14,7	98,6±12,3
	ЛИ	103,2±10,7	97,2±10,9
ВЛЭС, мин.	КЭИ	200,0±57,1	228,1±73,9
	АТИ	163,3±51,1	220,2±54,7**
	ЛИ	175,1±50,7	100,0±23,4***
ФАЭФ, мм ²	КЭИ	41,7±3,2	25,1±1,8
	АТИ	35,3±3,2	11,2±1,0**
	ЛИ	48,6±3,8	81,7±8,1***
P _g , %	КЭИ	127,5±31,7	106,5±38,0
	АТИ	108,8±24,9	104,9±31,2
	ЛИ	118,2±51,1	124,8±39,4
А, мм ²	КЭИ	19,1±1,8	23,4±2,0
	АТИ	27,3±2,8	5,7±0,8**
	ЛИ	30,2±3,1	37,2±3,8

АнтиА, %	КЭИ	67,7±20,2	80,9±23,3
	АТИ	85,0±25,1	87,9±17,6
	ЛИ	92,1±13,8	94,2±12,0

♦ - различие между КЭИ и АТИ в первые 7 суток; ♦♦ - различие между АТИ и ЛИ в первые 7 суток; ■ - различие между КЭИ и ЛИ в первые 7 суток; * - различие между КЭИ и АТИ на 21 сутки; ** - различие между АТИ и ЛИ на 21 сутки; *** - различие между КЭИ и ЛИ на 21 сутки со степенью достоверности $p < 0,05$.

увеличение АнтиА может приводить к патологическому тромбообразованию, причем концентрация в области тромба может значительно превышать его же концентрацию в циркулирующей крови. У обследованных больных отмечалось некоторое повышение ТАТ комплекса (рис.2) при приближенном к норме уровне РАР. Динамики изменений обоих показателей отмечено не было, что также отмечает *Kataoka S. et al. (2000)*. Наши данные свидетельствуют об активации системы фибринолиза к концу острого периода, продолженности процессов гемостатической активации у больных данной группы и сопоставимы с результатами *Misz M. et al. (1998)*.

Рисунок 2. Изменение ТАТ комплексов в динамике гетерогенных подтипов ишемического инсульта



* - различие между КЭИ и АТИ в первые 7 суток; ** - различие между КЭИ и ЛИ в первые 7 суток; ^x - различие между КЭИ и АТИ на 21 сутки; ^{xx} - различие между КЭИ и ЛИ на 21 сутки со степенью достоверности $p < 0,05$.

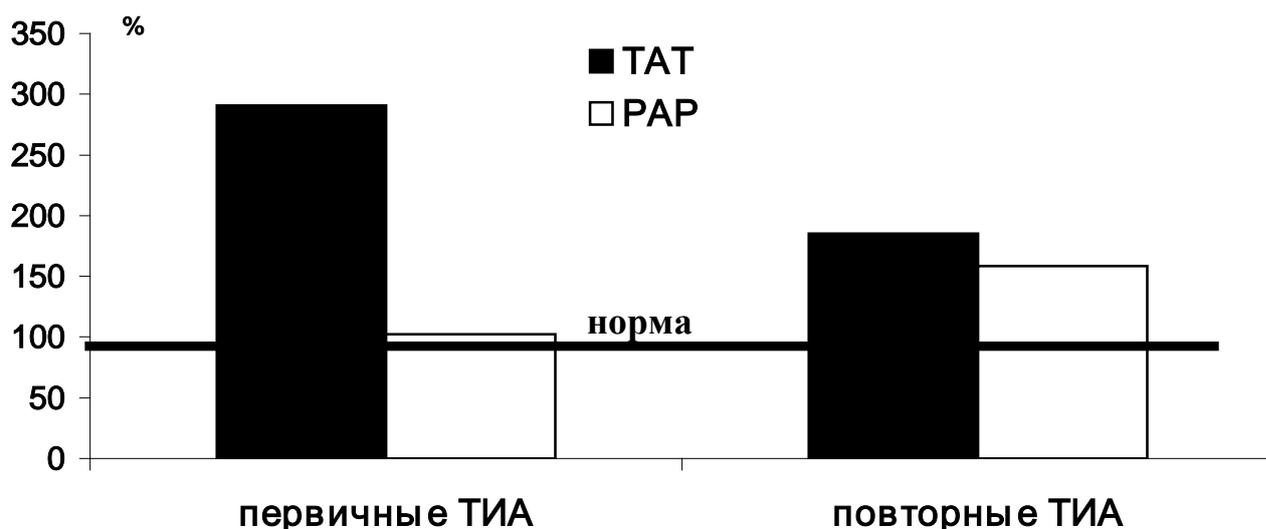
Таким образом, исследование систем гемореологии и гемостаза четко демонстрирует различной степени выраженности однонаправленные изменения изучаемых показателей во всех группах больных с НМК, при этом особенности течения процесса гемостатической активации тесно

связаны с основными патогенетическими механизмами развития ИИ.

Гемореология и гемостаз у больных с транзиторными ишемическими атаками

Как отмечалось ранее, группу больных с ТИА составили 16 пациентов. Учитывая немногочисленность этой группы пациентов, а также сложность определения ведущего патогенетического механизма, представлялся целесообразным анализ параметров системы гемостаза в целом по группе. У больных с *транзиторными ишемическими атаками*, также как и у больных с инсультами, обнаружены повышенные значения ТАТ комплекса ($p < 0,05$) и снижение ФАЭФ, активатора ($p < 0,05$) и антиактиватора плазминогена, но при нормальных значениях гемореологических показателей. Похожие данные были получены *Fon E.A. et al. (1994)*, что еще раз подтверждает, что пациенты с ТИА являются повышенной группой риска для возникновения ишемического инсульта. Однако, необходимо отметить более низкие цифры агрегационной активности тромбоцитов в целом по группе, что может быть связано как с изменением их функциональной активности, так и быть следствием приема препаратов антиагрегантного действия.

Рисунок 3. ТАТ и РАР комплексы у больных с первичными и повторными транзиторными ишемическими атаками



Как известно, ТИА часто имеют тенденцию к повтору. Среди обследованных больных с ТИА в 38% случаев имели место повторные эпизоды. Сравнительный анализ данных исследования реологических

свойств крови и системы гемостаза в подгруппах больных с первичными и повторными ТИА показал, что в целом при одинаково измененных гемореологических показателях, при повторных эпизодах наблюдались достоверно более высокие величины ФГ ($p < 0,05$). Высокая вариабельность коагулологических параметров при небольшой выборке наблюдений не позволила выявить существенных различий. Однако, обращает внимание, что при первичных ТИА выявлялась диссоциация между резким ростом ТАТ комплекса и практически нормальными величинами комплекса РАР, тогда как при повторных – отмечалось умеренное увеличение обоих показателей (рис.3). Повышение ТАТ комплекса на фоне нормальных значений комплекса РАР у больных с первичными ТИА может отражать повышение тромбогенной активности крови. Аналогичную мысль высказывают *Fon E.A. et al. (1994)*, *Misz M. et al. (1998)*, которые считают, что повышенный ТАТ комплекс является отражением ранней активации тромбоза. Умеренный рост активности свертывающих и фибринолитических факторов у больных с повторными ТИА возможно служит проявлением напряженности компенсаторных реакций гемореологии и гемостаза. По мнению *Matsuo T. et al. (1991)* сочетанное повышение ТАТ и РАР комплексов является прогностически неблагоприятным признаком.

Таким образом, у больных с ишемическими НМК были установлены значительные изменения гемореологии и гемостаза. Вместе с тем, различным подтипам ишемических НМК были свойственны определенные изменения маркеров гемостатической активации, в том числе и таких как ТАТ и РАР комплексы, что может способствовать более точной диагностике патогенетического подтипа и коррекции лечебных мероприятий.

Результаты ТКД-мониторинга

ТКД-мониторинг по СМА проводился в динамике заболевания у больных с инсультами (в острой фазе (первые 7 суток) и в конце острого периода (21 сутки). У больных с ТИА – в первую неделю от момента возникновения симптомов.

Из 64 обследованных пациентов с ишемическими НМК, по данным ТКД-мониторинга кровотока в обеих СМА, МЭС зарегистрированы лишь у 23 (36,0%) пациентов, из них у 20 (86,9%) пациентов с ИИ и у 3 (14,1%) с

ТИА; у 41 (64,0%) пациента эмболические сигналы не обнаружены. В острейший период ишемического НМК микроэмболия зарегистрирована у 13 (56,5%) больных, в конце острого периода у 10 (43,4%) больных. При этом только у двух пациентов МЭС регистрировались как в острейшей фазе, так и в конце острого периода заболевания. В контрольной группе, а также у пациентов с лакунарными инсультами МЭС не выявлялись.

При исследовании зависимости частоты встречаемости церебральной микроэмболии от возраста и степени неврологического дефицита достоверных различий выявлено не было, что согласуется с данными, полученными *Delker A. et al. (2000)* и подтверждает, что МЭС не стимулируют тромбоэмболические события непосредственно, а указывают на повышенную тромбоэмболическую активность. Отсутствие высокоинтенсивных транзиторных сигналов в исследованной контрольной группе делают более очевидным тот факт, что МЭС являются результатом и отражением эмболического процесса.

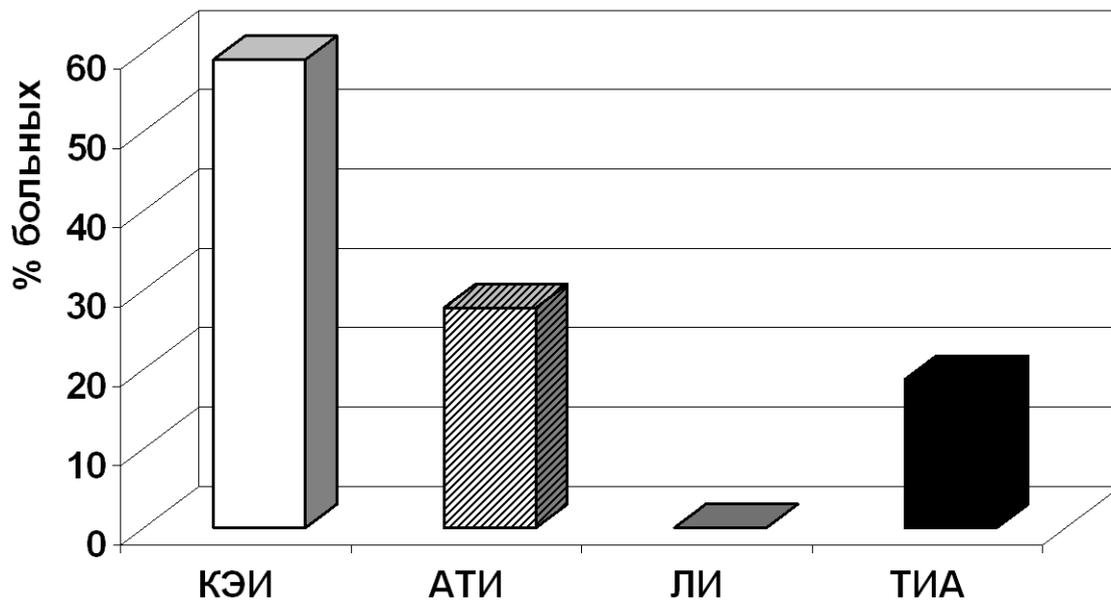
В группе больных с **кардиоэмболическим инсультом** число МЭС-негативных больных равнялось 9 (40,9 %), а МЭС-позитивных 13-ти (59,1%) больным. В острейшем периоде заболевания МЭС регистрировались у 9-ти человек (40,9%) и у 6-ти (27,2%) человек в конце острого периода. Лишь у двух пациентов МЭС регистрировались как в острейшей фазе, так и в конце острого периода заболевания. Эмболические сигналы регистрировались преимущественно билатерально, что свидетельствует в пользу потенциального источника кардиоэмболии. Данные по инцидентности МЭС при различных подтипах ишемического НМК представлены на рисунке 4.

При **атеротромботическом инсульте** в МЭС-негативную группу вошло 13 (72,2%) пациентов, в МЭС-позитивную – 5 (27,7%) больных. В острейшей фазе инсульта МЭС зарегистрированы у 1-го (5,5%) пациента, изолированно по левой СМА. К концу острого периода заболевания МЭС выявлялись у 4-х (22,0%) больных, изолированно по правой или левой СМА. Малый процент выявления церебральной микроэмболии в острейшей фазе инсульта может быть связан с наличием у наших пациентов с АТИ «плотных» атеросклеротических бляшек, а факт увеличения частоты регистрации МЭС к концу острого периода заболевания можно, вероятно, объяснить как персистирующим характером эмболии, так и эволюцией самой бляшки.

У больных с ТИА эмболические сигналы зарегистрированы у 3

(18,7%) больных, причем у двух пациентов одновременно по левой и правой СМА. В остальных случаях МЭС не определялись. При этом, если учесть полный регресс неврологической симптоматики у данной категории лиц, этот показатель является достаточно высоким, что позволяет отнести их в группу повышенного риска. *Koennecke H.C. et al. (1998)*, *Lund C. et al. (2000)* сообщали даже о более частой регистрации микроэмболии у больных с ТИА. Известно, что реализация эмболии является полифакторной величиной, зависимой от размера, количества, состава эмболического материала, активности фибринолитической системы, состояния мозгового кровообращения и коллатерального кровоснабжения.

Рисунок 4. Выявляемость МЭС при ишемических НМК

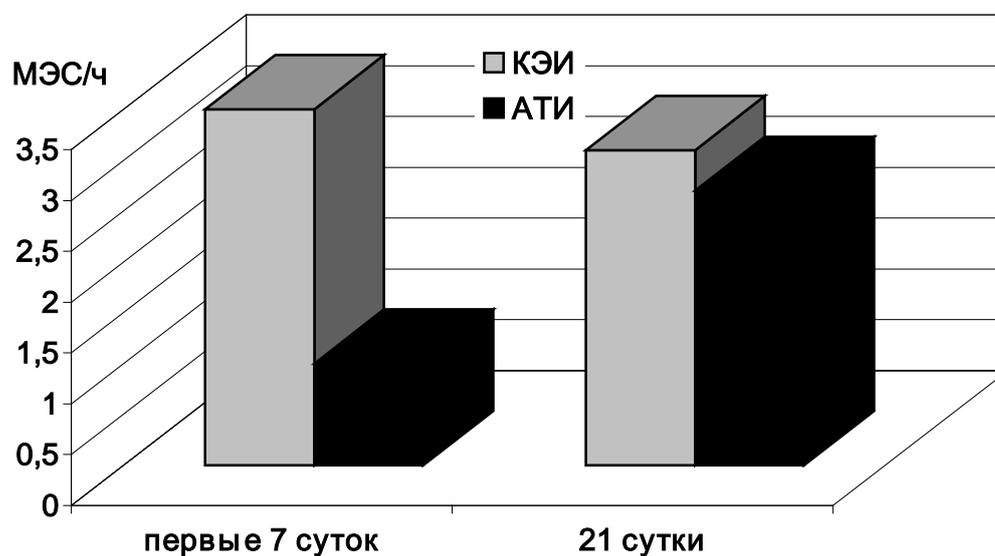


Необходимо отметить, что в каждом конкретном случае возможна лишь относительная оценка размера эмбола, так как состав эмбологенного субстрата неизвестен. Причем по данным *Markus H. (1993)* характеристики МЭС определяются не только размерами микроэмбола, но и составом эмболического субстрата, углом падения ультразвукового луча к СМА, ламинарностью тока крови и другими факторами. При описании основных качественных и количественных характеристик церебральной эмболии в динамике ИИ значительных изменений между частотой регистрации, интенсивностью и длительностью микроэмболических сигналов у наших больных не было.

При сравнении основных характеристик церебральной микроэмболии

(рис.5) у больных с КЭИ и АТИ отмечено, что частота регистрации МЭС была выше у больных с КЭИ как в острейшем периоде, так и на 21-е сутки инсульта. Показатели интенсивности и длительности сигнала в острейшей фазе достоверно не различались. К концу острого периода отмечены более высокие показатели интенсивности и длительности эмболического сигнала у больных с АТИ, что может косвенно свидетельствовать о более крупном размере микроэмболической частицы и включении в их состав кристаллов холестерина у этой категории пациентов. При этом *Grosset D.G. et al. (1993)*, *Muller H.R. et al. (1994)* сообщают о более крупных микроэмболах при КЭИ у пациентов с протезированными клапанами.

Рисунок 5. Инцидентность МЭС в динамике кардиоэмболического и атеротромботического инсультов



Проведенное исследование показало, что использование ТКД-детекции эмболов в сосудах головного мозга у больных с НМК является важным методическим приемом, помогающим подтвердить это предположение и установить механизм развития ишемии. Обнаруженные нами в 36% случаев ишемического НМК микроэмболические сигналы, сопровождаются прокоагулянтной направленностью изменений гемостаза, что в определенной мере, позволяет предполагать связь микроэмболии с этими изменениями.

Сопоставление изменений параметров гемореологии и гемостаза с инцидентностью церебральной эмболии

Проведенное сопоставительное исследование гемореологических и гемостатических (табл.3) данных у МЭС-позитивных и МЭС-негативных

пациентов в острейшей фазе ишемического НМК установило, что такие гемореологические детерминанты как ВК, Нт, ФГ были повышены в обеих группах без достоверных различий. В группе МЭС-положительных больных отмечалось некоторое повышение переменных характеристик агрегационной активности тромбоцитов на фоне почти двукратного снижения как ФАЭФ ($p < 0,05$), так и активатора пламиногена ($p < 0,05$). К концу острого периода в обеих группах больных гемореологические параметры не достигали нормальных значений и активность системы фибринолиза оставалась такой же низкой, как в острейшем периоде.

Таблица 3. Изменение показателей гемореологии и гемостаза в динамике ишемического НМК

Показатели	МЭС-положительные больные		МЭС-негативные больные	
	первые 7 суток n=13	21 сутки n=10	первые 7 суток n=35	21 сутки n=27
ВК 210 с ⁻¹	4,1±0,4	4,0±0,5	4,1±0,5	3,9±0,4
ВК 10 с ⁻¹	7,1±1,4	7,3±1,6	7,1±1,4	6,8±1,1
Нт, %	44,0±3,8	43,4±3,1	43,1±5,4	42,2±5,3
АДФ-АТ, %	51,3±9,4	48,1±6,2	40,1±8,1	41,7±7,0
Адр-АТ, %	51,7±11,8	51,2±9,8	42,8±10,2	44,0±12,6
ФГ, г/л	4,3±1,1	4,1±0,7	4,4±0,9	4,1±0,9
АТШ, %	106,3±12,0	105,5±12,7	106,8±12,0	99,8±14,2
ТАТ, мкг/л	7,2±2,5*	8,18±2,6	5,3±1,4	6,9±1,9
ФАЭФ, мм ²	22,8±2,5*	23,6±3,2	40,9±5,2	29,9±3,8
ВЛЭС, мин	190,0±74,4	245,0±85,1	183,4±62,8	192,6±67,1
Рg, %	130,9±31,3	97,5±18,7	111,1±29,7	115,1±38,0
А, мм ²	11,2±1,1*	22,4±1,9	24,4±2,0	18,0±1,1
АнтиА, %	68,5±14,1	81,1±22,2	81,9±19,3	86,6±19,9
РАР, мкг/л	332,7±83,9	284,6±49,5	319,8±90,6	278,5±65,3

*- различие между 7 сутками в группах МЭС-положительных и МЭС-негативных больных со степенью достоверности $p < 0,05$

Вместе с тем в первые 7 дней болезни комплекс ТАТ был достоверно выше ($p < 0,05$) в группе МЭС-положительных больных. В обеих группах наблюдалась тенденция дальнейшего возрастания комплекса ТАТ к 21 суткам заболевания, более высокие значения которого оставались у пациентов с зарегистрированной микроэмболией. В острейшем периоде

заболевания обеих группах также отмечалось некоторое повышение PAF комплекса, который снижался к концу острого периода (табл.3).

Тромботический процесс в сосудах мозга может развиваться при попадании в них как кардиогенных тромботических масс, так и кристаллов холестерина и других эмбологенных субстратов. Сочетание повышенной агрегации тромбоцитов при высоких концентрациях ФГ является установленным фактором риска тромбообразования в сердце и сосудах головного мозга [Whisnant J. et al., 1971; Wada H., Ikuma H. et al., 2000]. Важно отметить, что при агрегации и адгезии тромбоцитов из альфа-гранул тромбоцитов выделяется в кровоток до 80% ингибитора активатора плазминогена, концентрация которого может становиться особенно высокой в местах повреждения эндотелия. Это может способствовать повышению свертывающего потенциала крови как в сердце, так и в сосудах головного мозга. Исследуемые нами показатели активаторной и антиактиваторной активности плазмы крови отражают, соответственно, активности тканевого активатора плазминогена и его ингибитора. Как известно, ингибитор существует как в свободной форме, так и в комплексе с тканевым активатором плазминогена. Выявленное нами в острейший период инсульта в группе МЭС-позитивных больных уменьшение активности уровня свободного ингибитора и активности свободного активатора является, по-видимому, следствием образования комплекса активатор-ингибитор. Это представляется очень важным, так как снижение свободного ингибитора тканевого активатора плазминогена уменьшает фибринолитическую активность крови. Все вышеуказанные процессы активируют тробинемию, которая подтверждается резким ростом комплекса ТАТ в группе больных с МЭС. Выявленное нами повышение комплекса ТАТ у МЭС-позитивных больных подтверждено и в исследованиях Wilhelm C.R. et al. (1999), Wada H., Ikuma H. et al. (2000). В то же время повышение ТАТ комплекса отражает потребление ингибиторов тромбина, что, по-видимому, приводит к некоторому снижению активности АТШ в первую неделю заболевания. Подобные данные созвучны результатам других исследователей [Kataoka S. et al., 2000; Mammen E.F., 2000]. Показатели системы фибринолиза в этот период характеризуются тенденцией снижения ее активности. В наших наблюдениях это проявлялось в уменьшении ФАЭФ, замедлении ВЛЭС при снижении активаторной и антиактиваторной активности, что, по-видимому, является следствием связывания активатора с ингибитором.

Комплекс РАР был незначительно повышен, несколько снижаясь к концу острого периода, что указывает на напряженное функционирование системы фибринолиза.

При КЭИ в группе МЭС-положительных пациентов на фоне сниженного фибринолитического потенциала крови процессы тромбинемии, определяемые по повышению ТАТ комплекса, были наиболее интенсивными и нарастающими к 21-м суткам заболевания в отличие от несколько повышенных стабильных значений данного показателя у пациентов с АТИ, что свидетельствует о продолжающемся активном процессе тромбообразования.

У больных с АТИ более существенные изменения системы гемостаза наблюдались у МЭС-отрицательных больных к концу острого периода заболевания, где на фоне прокоагулянтной активности отмечалось резкое редуцирование показателей фибринолитической системы, что у данных пациентов может быть связано с более грубым поражением эндотелия. У МЭС-положительных пациентов более умеренные изменения системы гемостаза предполагают преобладание в эмболическом материале фрагментов атеросклеротической бляшки над структурными компонентами крови.

Изменения основных параметров гемостаза у МЭС-положительных больных с ТИА не отличались от таковых в целом по группе. Но обращают внимание в группе МЭС-положительных пациентов более высокие показатели ТАТ комплекса при сочетании с повышенным РАР (более высоким, чем у пациентов с КЭИ и АТИ). Как уже отмечалось, данное сочетание является прогностически неблагоприятным признаком [*Matsuo T. et al., 1991*].

Таким образом, у пациентов с регистрируемой церебральной эмболией выявлено резкое снижение активности системы фибринолиза в условиях повышенного тромбообразования, что может служить косвенным индикатором продолжающегося эмболического процесса. Это проявляется в значительном повышении уровней такого высокоспецифичного маркера тромбинемии как комплекс ТАТ, причем как у пациентов с инсультами, так и с ТИА. При этом у МЭС-положительных пациентов с ТИА на фоне высоких значений ТАТ комплекса отмечалось повышение комплексов РАР. Таким образом, полученные данные позволяют предполагать, что нарушение равновесия в гемостатическом балансе в сторону повышения активности свертывающих и депрессии противосвертывающих механизмов крови вносит

определенный вклад в реализацию эмболии у больных с острыми НМК.

Изменения ТАТ и PАР комплексов и выявляемость МЭС у больных при наличии пароксизмальной формы мерцательной аритмии

Ведущим самостоятельным фактором внутрикамерного тромбообразования является пароксизмальная форма мерцательной аритмии, которая создает для этого благоприятные гемодинамические условия, поскольку турбулентные потоки крови способствуют процессам гемостатической активации [Шевченко Ю.Л. с соавт., 1998; Фоякин А.В. с соавт., 2000; Суслина З.А. с соавт., 2001; Hart R.G. et al., 1999]. К тому же, не являясь непосредственной причиной НМК, ПМА оказывает неблагоприятное влияние на течение заболевания и церебральную гемодинамику. При этом она может иметь самостоятельное прогностическое значение как в плане повторных НМК, так и в плане возникновения коронарных осложнений.

Среди наблюдаемого нами контингента больных с ишемическими НМК в 19% случаев, преимущественно у больных с кардиоэмболическим генезом инсульта, регистрировалась ПМА. У этих пациентов обнаружены достоверно более высокие значения ТАТ комплекса, причем даже к 21-м суткам превышающие контроль почти в 10 раз. На наш взгляд это является отражением продолжающегося процесса активации системы гемостаза и подтверждает значимость роли ПМА как наиболее опасного фактора риска при ИИ. Полученные нами данные согласуются с результатами *Soncini M. et al. (1997)*, *Iga K. et al. (1998)*, *Hart R.G. et al. (1999)*.

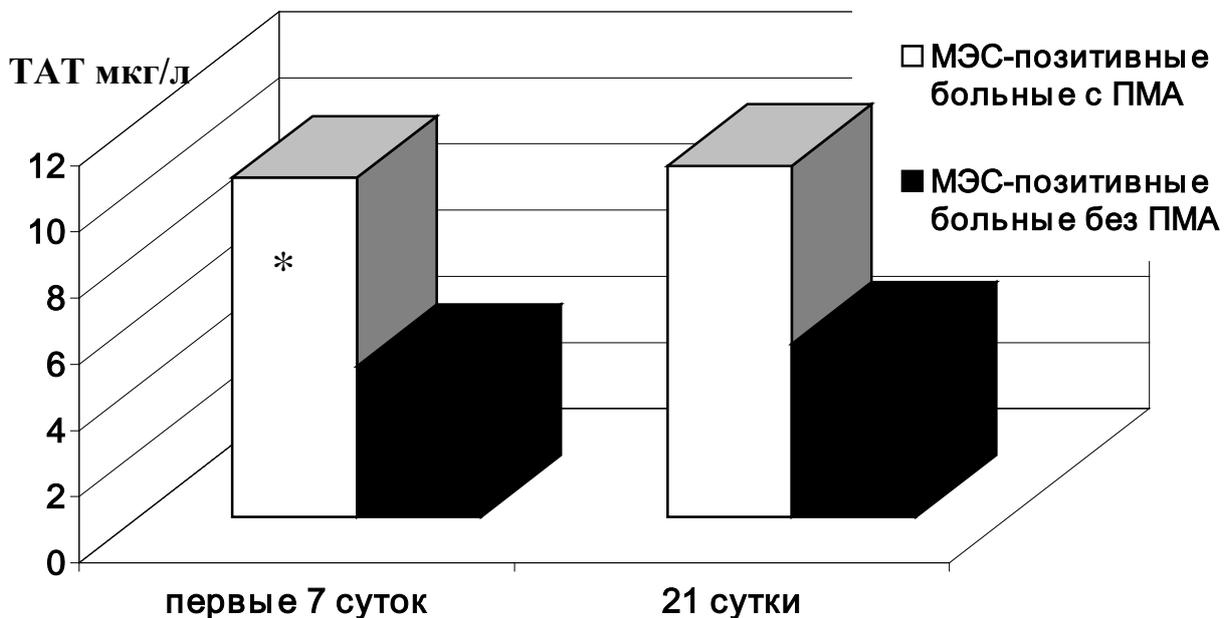
Установлено, что при ишемических НМК у МЭС-позитивных больных в сочетании с ПМА имели место достоверно более высокие значения ТАТ комплекса в первые 7 суток заболевания ($p < 0,05$), сохраняющиеся и в последующие сроки наблюдения. PАР комплекс в острейшем периоде был повышен вне зависимости от наличия ПМА, несколько снижаясь к 21 суткам заболевания у пациентов без данного фактора риска.

Так как большинство случаев ПМА приходилось на больных с КЭИ, и наиболее высокие показатели ТАТ комплекса наблюдались именно в этой группе пациентов, нами была изучена зависимость между этими факторами. Как видно из рисунка 6, у пациентов с ПМА отмечались достоверно более высокие значения ТАТ комплекса, не снижающиеся к

21-м суткам заболевания. PAF комплекс был повышен в обеих группах без достоверных различий между ними. Таким образом, высокие значения TAT комплекса у МЭС-положительных больных с мерцательной аритмией могут служить дополнительным маркером эмболизации сосудов мозга при кардиоэмболическом инсульте.

Не совсем понятны факторы, приводящие к симптоматической, а не постоянной эмболии. Одним из таких эмбологенных факторов и наиболее частой причиной кардиоэмболии является пароксизмальная форма мерцательной аритмии [Шевченко Ю.Л. с соавт., 1998; Петрова Е.А., 1999; Фоякин А.В. с соавт., 2000; Batista P. et al., 1999; MacKenzie J.M., 2000]. В нашем исследовании более чем у половины пациентов с ПМА в острейшей период заболевания выявлены микроэмболы. При этом у двух из них МЭС регистрировались даже вне острого периода и по времени сочетались с возникновением повторных пароксизмов мерцания и увеличением частоты регистрации МЭС. Этот факт, на наш взгляд, является еще одним дополнительным подтверждением эмбологенности ПМА.

Рисунок 6. Изменение TAT комплекса у МЭС-положительных больных в зависимости от ПМА в динамике кардиоэмболического инсульта



*- различие между 7 сутками со степенью достоверности $p < 0,05$

Влияние антитромботической терапии на характеристики церебральной микроэмболии

Общеизвестно, что антитромботическая терапия у пациентов с ишемическими НМК способствует благоприятному исходу заболевания за счет, в основном, улучшения показателей гемостаза. Для того, чтобы косвенно судить о характере эмболического материала и еще раз подтвердить необходимость комплексной терапии у пациентов с эмболическими ишемическими НМК достаточно важным представлялся анализ основных характеристик микроэмболии от проводимого лечения.

У обследованных нами пациентов с ишемическими НМК, которые получали антиагрегантную терапию (аспирин), была обнаружена более низкая частота регистрации микроэмболов, не влияющая на параметры интенсивности и длительности эмболического сигнала. Антикоагулянтная терапия (стандартный и низкомолекулярный гепарины, фенилин) не влияла на частоту регистрации эмболии, но способствовала некоторому уменьшению интенсивности эмболического сигнала. В литературе чаще всего приводятся данные об отсутствии связи между инцидентностью микроэмболии и приемом антикоагулянтов [*Daffertshofer M. et al., 1996; Hanzawa K. et al., 1998; Batista P. et al., 1999*]. *Sliwka U. et al. (1997)* сообщали об уменьшении частоты МЭС при использовании антиагрегантов. Полученные нами данные представляют возможность косвенно судить о характере эмболического материала, а именно свидетельствуют об участии тромбоцитарных агрегатов в структуре эмболов.

ВЫВОДЫ

1. У больных с ишемическими НМК имеются однонаправленные изменения гемореологии и системы гемостаза, характеризующиеся повышением свертывающей и депрессией противосвертывающей активности крови, степень выраженности которых зависит от ведущего патогенетического механизма НМК.
2. Анализ информативного маркера тромбинемии – ТАТ комплекса, обнаружил его длительное и значительное повышение - четырехкратное при ишемических инсультах и более чем двукратное при транзиторных ишемических атаках. Наиболее высокие значения этого показателя наблюдались у больных с кардиоэмболическим инсультом, по сравнению с группой атеротромботического и лакунарного инсультов (соответственно в 4,5, в 2,5 и в 2 раза выше показателя контроля). Данные соотношения сохранялись в динамике

развития заболевания.

Во всех группах обследованных больных обнаруживалось длительное, умеренное увеличение показателя активации системы фибринолиза – РАР комплекса.

У пациентов с повторными транзиторными ишемическими атаками отмечен одновременный рост ТАТ и РАР комплексов.

3. Микроэмболические сигналы, определяемые при ТКД-мониторинге кровотока по обеим СМА, регистрировались у 36% пациентов с ишемическими НМК. При этом наиболее часто (59% случаев) микроэмболия определялась у пациентов с кардиоэмболическим инсультом как в острейшем периоде заболевания, так и вне него, что позволяет отнести этих пациентов в группу повышенного эмбологенного риска, особенно при наличии потенциальных источников эмболии.
4. Наличие у больных с ишемическими НМК гемостатического дисбаланса с повышением активности свертывающих и депрессией противосвертывающих механизмов, по-видимому, обеспечивает реализацию МЭС и может служить стойким индикатором продолжающегося эмболического процесса.
5. У пациентов с пароксизмальной формой мерцательной аритмии отмечалось резкое повышение ТАТ комплекса, особенно в случаях с регистрируемой микроэмболией. Это является дополнительным эмбологенным фактором риска, создающим благоприятные условия для тромбообразования в результате активации процессов тромбинемии.
6. Подтверждена необходимость проведения антитромботической терапии всем больным с ишемическими НМК, особенно с регистрируемой церебральной эмболией. Подобное лечение способствует не только уменьшению частоты регистрации микроэмболов (антиагреганты), но и уменьшению их размеров, вследствие разрушения на отдельные составляющие компоненты (антикоагулянты).
7. Комплексное исследование системы гемостаза и транскраниальное доплерографическое мониторирование значительно расширяют возможности диагностики основного механизма церебральной ишемии, патогенеза ее развития и определяют оптимальные подходы терапевтической коррекции ишемических нарушений мозгового

кровообращения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью адекватной диагностики основного механизма церебральной ишемии, патогенеза ее развития целесообразно одновременное исследование маркеров активации гемостаза и ТКД-мониторирование МЭС в сосудах мозга.
2. Проведение длительной комплексной антитромботической терапии необходимо всем пациентам с ишемическими НМК, особенно с регистрируемыми МЭС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Танащян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г., Ерофеева А.В., Петрова Е.А., Шабалина А.А. Взаимосвязь гемостатической активации и факторов церебральной эмболии при кардиоэмболических инсультах. Тезисы докладов VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва 2001; С.492-493.
2. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г., Ерофеева А.В., Демина Е.Г., Петрова Е.А., Шабалина А.А. Гемостатическая активация и факторы церебральной эмболии при кардиоэмболических инсультах. Тезисы докладов VIII Всероссийского съезда неврологов. Казань 2001; С. 303-304.
3. Ерофеева А.В., Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г., Шабалина А.А. Церебральная эмболия и гемостатическая активация при ишемических инсультах. Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения». Москва 2001; С. 211.
4. Ерофеева А.В., Танащян М.М., Кистенев Б.А. Эритремия в патогенезе ишемических нарушений мозгового кровообращения. Неврологический журнал 2001; 6: 21-25.

5. Ерофеева А.В., Шабалина А.А. Факторы церебральной эмболии и состояние гемостаза при кардиоэмболическом подтипе ишемического инсульта. Тромбоз, гемостаза и реология 2002; 1: 50-54.
6. Танашян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г., Ерофеева А.В., Шабалина А.А. Состояние гемостаза и факторы церебральной эмболии при кардиоэмболическом инсульте. Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов «От исследований к клинической практике». Москва 2002; С.402.

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

А	- активатор плазминогена
АДФ	- аденозиндифосфорная кислота
АДФ (Адр-АТ)	-агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ (адреналина)
АнтиА	- ингибитор активатора плазминогена
АТИ	- атеротромботический инсульт
ВК	- вязкость крови
ВЛЭС	- время лизиса эуглобулинового сгустка
дБ	- децибел
ИИ	- ишемический инсульт
ИФ	- индекс фибринолиза
КТ	- компьютерная томография
КЭИ	- кардиоэмболический инсульт
ЛИ	- лакунарный инсульт
мсек	- миллисекунда
МРТ	- магнитно-резонансная томография
МЭС	- микроэмболический сигнал
НМК	- нарушение мозгового кровообращения
ПМА	- пароксизмальная мерцательная аритмия
СМА	- средняя мозговая артерия
ТИА	- транзиторная ишемическая атака
ТКД	- транскраниальная доплерография
ФА	- фибринолитическая активность
ФАЭФ	- ФА эуглобулиновой фракции
ФГ	- фибриноген
ЦВЗ	- цереброваскулярное заболевание
АТIII	- антитромбин III
Ht	- гематокрит
РАР-комплекс	- плазмин- α_2 -антиплазмин комплекс
Pg	- плазминоген
ТАТ-комплекс	- тромбин-антитромбин III комплекс

