

Государственное бюджетное образовательное учреждение
Высшего профессионального образования
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЩЕПАНКЕВИЧ ЛАРИСА АЛЕКСАНДРОВНА

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

Специальность 14.01.11 - нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор М.М.Танащян

Москва- 2014

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Задачи исследования.....	10
Научная новизна исследования.....	10
Практическая значимость работы.....	11
Основные положения, выносимые на защиту.....	12
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
ГЛАВА 1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
1.1. Клиническая характеристика групп пациентов, включенных в исследование.....	43
1.2. Методы исследования, использованные в работе.....	50
ГЛАВА 2. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	633
2.1. Клиническая характеристика ишемического инсульта у больных с сахарным диабетом 2 типа.....	63
2.2. Анализ жалоб и анамнеза у больных, включенных в исследование.....	69
2.3. Результаты клинического неврологического обследования и обоснование диагноза.....	83
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА....	94
3.1. Динамика изменений тромбоцитарного гемостаза.....	94
3.2. Динамика состояния эндотелиального гемостаза.....	101
3.3. Динамика изменения количества фрагментированных эритроцитов....	103
3.4. Показатели липидного спектра.....	106

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	121
4.1. Взаимосвязь уровня гликемии в 1-е сутки заболевания на течение ИИ у больных с СД 2.....	121
4.2. Макро- и микрореологические показатели у больных ИИ и СД 2 типа при различной тяжести течения заболевания	123
4.3. Взаимосвязь микро- и макрореологических показателей при ишемическом инсульте в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.....	145
ГЛАВА 5. ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ ЛИПИДНЫХ НАРУШЕНИЙ, ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА И РЕОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИИ и СД 2.....	147
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	16261
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	17675
ВЫВОДЫ.....	18079
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	18281
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	18382
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	19897
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	20099

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В большинстве стран мира первые строки в структуре общей заболеваемости, первичной инвалидизации и смертности населения занимают инсульты. По прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения к 2030 году около 23,3 миллионов человек погибнет от сердечно-сосудистых катастроф, главным образом, от болезней сердца и инсульта, которые останутся единственными основными причинами смерти населения [4,5,7,47,58,60,97].

В Российской Федерации цереброваскулярная патология является второй лидирующей причиной смертности от болезней системы кровообращения (39%) и в целом (23,4%). Ежегодная смертность от инсульта в России сохраняется одной из наиболее высокой в мире (374 на 100 тысяч населения). Заболевания системы кровообращения только в первом полугодии 2013 года стали причиной смерти 525 431 человека. Летальность в острой стадии всех типов инсульта составляет примерно 35%, увеличиваясь на 12-15% к концу 1-го года. Инвалидизация, нарушение качества жизни как следствие перенесенного инсульта занимают ведущие позиции, составляя 92% от всех заболеваний. Инсульт является одной из основных причин первичной инвалидности, в том числе тяжелой, при которой пациенты не в состоянии себя обслуживать самостоятельно (76%) [24,26,27,28,38].

Среди основных причин, приводящих к ишемическому инсульту, можно выделить ряд состояний, способствующих раннему развитию заболевания, ускоренному прогрессированию клинической симптоматики и большей вероятности возникновения серьезных осложнений сосудистых заболеваний головного мозга. Существующая на сегодняшний день доказательная база свидетельствует о том, что нарушения углеводного

обмена, в частности, сахарный диабет 2 типа (СД 2), занимают особое место в развитии ишемического инсульта, приводя к усилению выраженности проявлений заболевания, увеличению вероятности его повторного возникновения в ближайшие 10 лет.

Следует отметить, что сахарный диабет 2 типа, являясь одним из основных факторов риска, из всех заболеваний, приводящих к инсульту, занимает особое место. Роль СД 2 в развитии первого инсульта была представлена в результате проведенного 10-летнего наблюдения в городе Фрамингем (США). Изучение популяции лиц от 55—84 лет показало, что среди людей, страдающих сахарным диабетом, значительно выше была летальность при развитии инсульта [21,34,35,81,116].

Эпидемиологические данные последних лет показывают тенденцию к продолжению роста заболеваемости СД 2. По состоянию на сегодняшний день, насчитывается 371 млн больных с диагностированным СД, неутешительные прогнозы ожидаются к 2025 году, когда предполагается увеличение страдающих СД до 552 млн. человек. Показатели 2012 года не оптимистичны – более 50% пациентов не знают о наличии у них СД, за период 2012 года 4,8 млн больных СД погибли от осложнений, напрямую связанных с основным заболеванием, экономические показатели, учитывающие затраты на лечение и диагностику достигли 471 млрд долларов США. В нашей стране по данным Государственного регистра (состояние на 1 января 2012 года) в Российской Федерации зарегистрированы более 3 млн 540 тысяч больных сахарным диабетом, обратившихся в медицинские учреждения, 90% этой группы составляют больные диабетом 2 типа. В то же время проведенные эпидемиологические наблюдения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» свидетельствуют о заниженных показателях официальной статистики. Результаты наблюдения в период 2005–2010 годов показывают, что истинная ситуация такова, что количество пациентов с сахарным диабетом реально в 3 раза выше зарегистрированного. [33,35,36,40,61,77,78].

Эпидемические масштабы распространенности СД 2 типа требуют гигантских затрат на лечение не только непосредственно самого заболевания, но и в большей степени его осложнений. Несмотря на современные подходы в лечении СД 2 типа, организации эффективной системы диабетологической службы, уровень инвалидизации и смертности больных, страдающих СД 2 типа существенно не снижается, главным образом вследствие развития тяжелых макрососудистых осложнений. На долю сердечно-сосудистых заболеваний, как основного проявления макрососудистых осложнений, приходится более 60% смертности среди лиц с диагнозом сахарного диабета 2 типа. В группе пациентов, страдающих СД 2, в 2-3 раза увеличивается риск развития кардиоваскулярных осложнений, при этом существенно более высокому риску подвергаются женщины. В некоторых возрастных группах у пациентов, страдающих сахарным диабетом, риск возникновения инсульта увеличивается в два раза. Кроме того, у больных диабетом прогноз восстановления потерянных функций и выживаемости после развития инсульта более неблагоприятен, чем у пациентов без диабета [76,86,96].

Данные российских и зарубежных исследователей показывают, что имеющийся у пациента СД 2 повышает вероятность повторных инсультов в ближайшие 10 лет, увеличивает проявление функциональных изменений у больных с уже развившимся ИИ. 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 агрессивного течения острого периода заболевания [14,21,34,44,47, 121,126,134,139,142].

Не всегда ведущая роль в патогенезе ишемических НМК принадлежит структурным изменениям сосудистой системы. Патогенез и патофизиология развивающихся в экстра- и интракраниальных сосудах изменений в большей

степени определяется реологическими нарушениями и дисфункцией систем гемостаза и фибринолиза. Они же, а также ранняя манифестация эндотелиальной дисфункции, являются значимым этапом патогенеза основных осложнений СД 2, в том числе при развитии ишемического инсульта [22,23,29,30,31,32]. Микроциркуляция в пораженном мозге, а, следовательно, и течение инсульта, во многом зависят от активации клеток крови и эндотелия. Однонаправленность и взаимное потенцирование изменений их морфофункциональных свойств при ишемических инсультах приводят к углублению расстройств на уровне микроциркуляции.

В условиях состояния хронической гипергликемии происходит гликозилирование многих белков и биологически активных субстратов в организме, включая холестерин липопротеидов низкой плотности, которые проявляют повышенную чувствительность к влиянию продуктов, образующихся в результате окислительного стресса (свободных радикалов), развивающегося в условиях СД 2, и приобретают более агрессивные атерогенные свойства [8,10,37,39].

Известно, что повышение уровня ХС ЛПНП, ТГ и снижение ХС ЛПВП приводит к выраженному патологическому воздействию на важнейший барьерный орган – эндотелий, нарушая баланс между сосудорасширяющими, антисклеротическими, антитромботическими, противовоспалительными свойствами и сосудосуживающими, пролиферативными, провоспалительными и протромботическими факторами 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. Механизмы тесной связи между диабетом и атеротромбозом пока окончательно не ясны. Некоторые авторы указывают на то, что «диабетический» атеротромбоз является следствием процессов, происходящих и вне диабета, однако патологически ускоренных и усиленных [6,9,11,16,46,91].

Развитие эндотелиальных нарушений в условиях СД 2 начинается довольно рано. Продуцируя большое количество биологически активных агентов, клетки сосудистого эндотелия участвуют в поддержании тонуса сосудистой стенки, атромбогенных свойств эндотелия, поддержании клеточного и плазменного гемостаза, участвуют в процессах воспаления и ангиогенеза. Выявление эндотелиальных нарушений служит предвестником высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что нормализация эндотелиальной функции приводит к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений при СД 2 [15,23,30,147].

Важность коррекции патологических изменений в системе гемостаза и реологии крови не подвергается сомнению. Попытки найти дополнительные пути восстановления эндотелиальной функции предпринимаются в основном в рамках кардиологических исследований. Однако существует потребность в поддержании антитромботического потенциала сосудистой стенки в условиях острого инсульта у лиц с СД 2. В последние годы исследования статинов показывают, что они оказывают не только выраженное влияние на холестерин и его фракции, но и обладают дополнительными противовоспалительными и антитромботическими эффектами [134, 143]. В экспериментальных исследованиях на животных продемонстрировано благоприятное влияние симвастатина на функцию эндотелия даже при отсутствии гиполипидемического эффекта, первые признаки коррекции эндотелиальной функции зарегистрированы уже на 30-е сутки приема препарата [106]. Результаты рандомизированных клинических испытаний (РКИ) препарата новой генерации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы – розувастатина показывают его преимущества перед симвастатином, аторвастатином по влиянию на липидный спектр и высокий профиль безопасности терапии [114, 121, 126, 127]. Это позволило нам сделать предположение о наличии более выраженных дополнительных (плейотропных) эффектов: влияния на показатели систем гемореологии и гемостаза, коррекцию эндотелиальных нарушений. Оценка возможного

влияния розувастатина в низких дозах на стабилизацию эндотелиальных функций за счет развития плейотропных эффектов стала одной из задач нашего исследования.

Современные исследования, отражающие связь развития и прогрессирования цереброваскулярной патологии с процессами эндотелиальных нарушений, макро- и микрореологических свойств крови в условиях гипергликемии (СД 2), противоречивы и требуют уточнений, однако в каждом подчеркивается значимость этих патологических процессов на исходы сосудистых катастроф. Исследования, отражающие влияние эндотелиальной дисфункции на течение ишемического инсульта у больных СД 2, немногочисленны и отражают в основном ситуацию, когда развился «полный» метаболический синдром [22,32].

Появление современных высокоинформативных методов оценки состояния системы гемостаза и реологии крови, процессов эндотелиального повреждения дает возможности для более детального исследования патологических процессов, уточнения механизмов, приводящих к дестабилизации вышеперечисленных функций при ишемических нарушениях мозгового кровообращения у больных с СД 2. В глобальном плане, решение проблем, связанных с развитием макрососудистых осложнений при СД 2, требует конкретных и непрерывных действий в областях национальной стратегии: раннее выявление больных, страдающих СД 2, мониторинг состояния, профилактика и снижение воздействия факторов риска прогрессирования сосудистых осложнений. Понимание гемореологических и гемостазиологических изменений, сопутствующих гипергликемии и инсулинрезистентности, поиск дополнительных возможностей оптимальной и эффективной коррекции этих нарушений внесут значимый вклад в решение данной проблемы [55,62].

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 периоде 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, характеризуется 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 ГКБ №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 РФ.

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.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В большинстве стран мира инсульты занимают первые строки в структуре общей заболеваемости и смертности населения и становятся главной причиной инвалидизации взрослого населения. В соответствии с результатами эпидемиологических исследований последних десяти лет в большинстве стран развитых промышленных регионов заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии имеет тенденцию к увеличению. Инсульты, как одно из проявлений ССЗ, продолжают оставаться важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловливается их значительной долей в структуре заболеваемости и смертности населения, высокими показателями временной нетрудоспособности и первичной инвалидности [2,4,58].

Если рассматривать наиболее активную возрастную категорию лиц, то в популяции старше 50 – 55 лет частота инсультов увеличивается в 1,8–2,0 раза в каждом последующем десятилетии жизни [27,28,38].

В Российской Федерации цереброваскулярная патология стоит на второй позиции по причинам общей смертности, несколько уступая смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Летальность в острой стадии всех типов инсульта достигает 35%, продолжая увеличиваться к концу 1-го года еще на 12-15%. Инвалидизация, нарушение качества жизни лиц, перенесших инсульт, находится на первых позициях, составляя 92% в списке причин первичной инвалидности, в том числе тяжелые её формы (при которой пациенты не в состоянии себя обслуживать самостоятельно) – 76%. На сегодняшний день в России, согласно показателям Национального регистра, перенесли инсульт более 1 млн человек. Одна треть из них представлена лицами трудоспособного возраста, восстановление прежнего качества жизни происходит только у каждого четвертого больного.

Необходимо помнить, что инсульт представляет собой не отдельное и особое заболевание, а является следствием состояний или заболеваний

прогрессирующего общего или локального поражения сосудистой системы. Подавляющее большинство острых нарушений мозгового кровообращения развиваются по ишемическому сценарию. Доля ишемического инсульта составляет до 70–85% [24,28,38].

У больных с ишемическим инсультом обычно обнаруживают общее сосудистое заболевание, связанное с прогрессированием атеросклеротического процесса, артериальной гипертензии, заболевания сердца (ишемическую болезнь сердца, клапанные пороки, нарушения ритма), сахарный диабет и другие формы патологии поражения сосудов [4,59,67].

Согласно существующей концепции, в основе которой лежат результаты эпидемиологических исследований, отмечено значительное увеличение заболеваемости атеросклерозом при сочетании его с несколькими факторами риска, среди которых наибольшее значение по скорости прогрессирования процесса принадлежит нарушениям углеводного обмена [6,8,18].

Нарушения углеводного обмена являются одним из ведущих факторов риска церебральных сосудистых катастроф. Число больных с этой патологией растет во всех экономически развитых странах мира, приобретая характер эпидемии. Сахарный диабет (СД), являясь наиболее распространенной эндокринной патологией, становится значимой медико-социальной проблемой, поскольку имеющаяся взаимосвязь поражения сосудистой и нервной систем при наличии сахарного диабета становится в настоящее время основной причиной инвалидности и смерти больных. Появление при сахарном диабете макрососудистых осложнений, выраженных в патологических изменениях, затрагивающих коронарные, церебральные и периферические сосуды, и микрососудистых осложнений, таких как диабетическая ретинопатия, нефропатия и нейропатия, ставит его на третье место в структуре летальности, уступая сердечно-сосудистой и онкологической патологии. При этом более чем в 80% случаев основной причиной смерти больных является атеросклероз и атеротромбоз основных

сосудистых бассейнов: коронарного, церебрального и периферических артерий [6,11,87,90].

Таким образом, сахарный диабет, являясь одним из основных факторов риска, приводящих к инсульту, занимает особое место. Роль сахарного диабета 2 типа в развитии первого инсульта была представлена в результате проведенного 10-летнего наблюдения в городе Фрамингем (США). Изучение популяции лиц от 55—84 лет показало, что среди людей, страдающих сахарным диабетом 2 типа, значимо выше была летальность при развитии инсульта [21,34,35,81,116].

Было выявлено, что инсульты развиваются в возрастной группе старше 40 лет в 1,5-2 раза чаще при наличии сахарного диабета. В более молодом возрасте до 40 лет возрастает доля женщин, у которых инсульт развивается в 3 - 4 раза чаще. В зависимости от длительности сахарного диабета, имеются и различия в типах инсульта: непродолжительное течение сахарного диабета, осложненное гипогликемической комой, увеличивает риск кровоизлияния в мозг; течение заболевания более 15—20 лет чаще вызывает развитие инфаркта мозга. Зачастую, в особенности у пожилых пациентов с инсультом, сахарный диабет 2 типа протекает субклинически и не диагностируется, хотя может при активном выявлении наблюдаться у половины пациентов. Не только заболеваемость, но и летальность при развитии инсульта у лиц, страдающих сахарным диабетом 2 типа, существенно выше [89,142].

Результаты исследования Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) показали, что увеличивается риск смерти среди больных с сахарным диабетом от инсульта в 2,8 раза по сравнению с пациентами без СД 2. Гораздо чаще у больных развивался фатальный ишемический инсульт (в 3,8 раза), внутримозговое кровоизлияние увеличивало риск смерти в 1,5 раза и субарахноидальное кровоизлияние – в 1,1 раза. По результатам этого же наблюдения показано, что в целом наличие сахарного диабета 2 типа

приводит к увеличению относительного риска развития инсульта в 1,8–6 раз, по сравнению с не имеющими это заболевание [112,134,135].

Сахарный диабет 2 типа, увеличивая риск развития ишемических инсультов, во многом определяет свое участие не только в развитии атеросклероза, но и более агрессивном его течении и формировании атеротромботических процессов, являющихся одним из ведущих механизмов развития ишемического инсульта [126,127].

Метаанализ 20 различных исследований, включавших 95783 пациентов, находившихся под наблюдением в течение 12 лет, позволил сделать вывод о том, что факторами риска развития атеросклероза являются не только уровень общего холестерина и артериального давления, но и уровень глюкозы [121].

По данным немногочисленных исследований, у больных СД 2 имеется ряд клинических особенностей в течении острых нарушений мозгового кровообращения по сравнению с пациентами, не имеющими этого заболевания. Предполагается, что в условиях острой ишемии головного мозга наличие метаболических нарушений, характерных для СД 2 типа, становится определяющим в развитии глубокого повреждения ткани головного мозга за счет развития энергетического дефицита, усугубления оксидативного стресса и воспалительных реакций. У больных, страдающих СД 2, отмечено более тяжелое течение ОНМК, частые осложнения в виде отека головного мозга и высокие показатели смертности. Ишемический инсульт, возникший в условиях СД 2, имеет более выраженные клинические неврологические симптомы в острейшем периоде заболевания и характеризуется усилением неврологических нарушений и более медленным регрессом клинической симптоматики в динамике, если сравнивать больных с тем же патогенезом и локализацией инсульта без диабета. Увеличение риска повторного инсульта в ближайшие 10 лет, усугубление функциональных расстройств являются составляющими негативного влияния СД 2 типа у больных ИИ [3,14,18,21,58,59].

Патофизиология сахарного диабета такова, что увеличение уровня глюкозы отмечается еще до развития сосудистой патологии за счет того, что синдром гипергликемии формируется медленно и, таким образом, уже оказывает влияние на эндотелий сосудистой стенки, приводя к нарушению проницаемости, что также влияет на течение заболевания [60,78,81].

При более детальном рассмотрении СД 2 проявляется двумя основными нарушениями: снижением чувствительности к инсулину (инсулинорезистентность) и нарушением секреции инсулина. Эволюционные процессы, приведшие к генетически обусловленной инсулинорезистентности, позволили адаптироваться и выжить в условиях голодания и стрессовых катастроф и сохранить человечество как вид. Однако прогресс в жизни человека привел к снижению энергозатрат, увеличению потребления; соответственно в этих условиях инсулинорезистентность стала напротив, не благоприятным, а негативным фактором, ведущим к распространению ожирения, сахарного диабета 2 типа и, соответственно, возрастанию риска развития сердечно-сосудистой патологии и летальности, связанной с ней. Инсулинорезистентность периферических тканей лежит в основе развития сахарного диабета 2 типа. Снижение чувствительности к инсулину жировой, мышечной, печеночной тканей имеет наибольшее клиническое значение. Инсулинорезистентность жировой ткани проявляется в нечувствительности к антилиполитическому действию инсулина, что приводит к повышенному липолизу, и, следовательно, к гиперпродукции триглицеридов, накоплению свободных жирных кислот (СЖК) и стимуляции глюконеогенеза. Свободные жирные кислоты с током крови поступают в печень, где становятся главным источником формирования атерогенной фракции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Кроме того, гиперинсулинемия при СД 2 типа оказывает прямое атерогенное воздействие на сосудистую стенку, приводя к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, синтезу липидов в них, пролиферации фибробластов, активации и запуску системы гемостаза, снижению

фибринолитической активности крови. Работы R. Stout, являясь экспериментальным обоснованием вышесказанного, указывают на прямое атерогенное действие инсулина на стенки сосудов с развитием комплекса патологических проатерогенных процессов [34,37,43,59,68,86,93].

Показано, что существующие метаболические нарушения при сахарном диабете оказывают прямое влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза сосудов как крупного, так и мелкого диаметра. Когортные исследования продемонстрировали независимое влияние сахарного диабета 2 типа на риск развития инсульта после коррекции других сосудистых факторов риска [39].

К настоящему времени накоплено достаточно данных, позволяющих утверждать, что инсулинрезистентность (ИР) и сопутствующая ей гиперинсулинемия являются не только факторами риска ускоренного атерогенеза, но и высокой летальности от ИБС [6,8,9,11,46,66,91].

В завершившемся крупном популяционном исследовании *IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study)*, основной целью которого стала оценка взаимосвязи между инсулинорезистентностью и кардиоваскулярными факторами риска у лиц с и без СД 2, была выявлена четкая прямая зависимость между толщиной комплекса интима-медиа а.сarotis как у пациентов, не страдающих СД 2, так и у лиц с СД 2 и степенью инсулинорезистентности, абдоминального ожирения, атерогенной направленностью липидного обмена, активацией системы гемостаза. Отмечено, что толщина стенки а. carotis увеличивается на 30 мкм на каждую единицу инсулинорезистентности [70,142].

Таким образом, у лиц, предрасположенных к развитию СД 2 и у больных сахарным диабетом 2 типа, ИР и гиперинсулинемия приносят весомый вклад в прогрессирование атеросклеротических процессов за счет снижения инсулин-стимулированной выработки оксида азота (NO) клетками эндотелия и гладкомышечными клетками. Известно повреждающее действие высокой концентрации инсулина на сосудистую стенку, приводящее к

стимуляции митогенактивированной протеинкиназой различных факторов роста, вызывающее пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, секреции ими активатора плазминогена-1 и, как следствие, усиление процессов ремоделирования сосудов и атеросклероза. В настоящее время установлено наличие тесной взаимосвязи между инсулинорезистентностью и эндотелиальной дисфункцией, в том числе снижение синтеза NO, однако полностью выяснить причины и понять взаимосвязи между этими процессами пока не удалось [66,93,96,103].

Общеизвестно, что характерными проявлениями нарушения липидного обмена при сахарном диабете 2 типа являются увеличение концентрации триглицеридов, увеличение доли «малых, плотных» или атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), уменьшение показателей антиатерогенной фракции – липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Эти нарушения при СД 2 типа играют значимую роль в проявлении этого заболевания и в особенностях его течения, развитии осложнений (диабетические макроангиопатии). Изучение обмена липидов и типов гиперлипипропротеинемий играет важную роль в диагностике атеросклероза, который лежит в основе развития сосудистых поражений нервной системы. К липидам плазмы относят холестерин, триглицериды и фосфолипиды. Липиды транспортируются в крови в составе сложных водорастворимых липидно-белковых структур – липопротеинов: хиломикронов, липопротеинов особо низкой, промежуточной, низкой и высокой плотности [110,118,135].

Атеросклеротическое поражение сосудов при сахарном диабете 2 типа имеет свои особенности. Существенную роль в развитии церебральных сосудистых осложнений играет патология сонных и позвоночных артерий, которые при сахарном диабете 2 типа часто поражаются процессами атеросклероза. Отражение первых признаков атеросклеротического поражения артерий с определением индекса толщины комплекса интима-медиа (с использованием ультразвуковой сонографии) подтверждено в уже упомянутом международном исследовании IRAS, в которой изучалось

влияние глюкозы и инсулина на толщину КИМ [142]. Так, увеличение толщины КИМ у лиц с сахарным диабетом 2 типа не только свидетельствует об атеросклеротическом поражении артерии, но и позволяет определять возможное воздействие различных патологических механизмов у больных сахарным диабетом на развитие и прогрессирование сосудистых осложнений. В исследовании обнаружена прямая связь между полом, индексом массы тела, толерантностью к глюкозе, уровнем триглицеридов, апо-липопротеидов А-1 и В-1, фибриногеном, артериальным давлением у лиц, как с низкой, так и с высокой концентрацией инсулина. Независимыми факторами, влияющими на развитие атеросклероза каротидных артерий, считают увеличение концентрации инсулина и гипоинсулинемию. Имеется зависимость, при которой более низкий уровень инсулина приводит к большей выраженности атеросклеротического процесса внутренней сонной артерии. Возраст также играет роль в развитии взаимосвязи между факторами риска и атеросклерозом сонных артерий, которая сильнее выражена у молодых больных, чем у лиц пожилого возраста. Пол и возраст также играют роль в прогрессировании атеросклероза, поскольку у мужчин больше, чем у женщин, выражено максимальное стенозирование и утолщение общей и внутренней сонной артерий. Толщина стеноза лучше коррелирует с данными о перенесенном инсульте и коронарной болезни сердца. Определена прямая связь размера стеноза, толщины стенок каротидных артерий (общей и внутренней) с систолическим АД, гипертрофией левого желудочка сердца, уровнем ХС ЛПНП, ТГ, глюкозы и инсулина. Концентрация антиатерогенной фракции – ХС ЛПВП и уровень диастолического АД, напротив, имели обратную зависимость с максимальной степенью стеноза артерий и показателями ТКИМ внутренней сонной артерии [95,102].

В пожилом возрасте, при наличии сахарного диабета 2 типа, толщина КИМ в области бифуркации общей сонной артерии была больше по сравнению с контрольной группой. Уровень инсулина через 1 ч после нагрузки глюкозой, концентрация холестерина липопротеидов низкой

плотности в сыворотке крови, триглицеридов и апопротеина В коррелировали с толщиной сосудистой стенки. Уровень инсулина после нагрузки глюкозой, нарушение обмена липопротеидов и синдром инсулинрезистентности явились ведущими факторами, влияющими на толщину комплекса интима-медиа при сахарном диабете 2 типа. [121,133,138]

У больных с СД 2, в сравнении с больными без этой патологии, характерно трехсосудистое поражение артериальных бассейнов, диффузное (многоsegmentарное поражение одной артерии), дистальное атеросклеротическое поражение сосудов, с большей кальцификацией сосудов и меньшим развитием коллатералей. По данным внутрисосудистого ультразвукового исследования у больных СД 2 отмечается большая распространенность атеросклеротических поражений с неадекватным компенсаторным ремоделированием сосудистой стенки. При этом у пациентов с СД 2 наблюдается ускоренное прогрессирование атеросклеротических бляшек с увеличением объема атеромы. Кроме того, для атеросклеротической бляшки при СД 2 характерным являются большой объем липидного ядра и воспалительная инфильтрация, увеличение количества трещин, что может приводить к сужению просвета сосудов и повышенному риску ишемических событий. По данным ангиоскопии у больных диабетом чаще, чем у больных без диабета, встречаются изъязвление бляшек и внутрисосудистое образование тромба [113,116].

Механизмы тесной связи между диабетом и атеросклерозом пока окончательно не определены. Некоторые авторы указывают на то, что атеросклероз, развивающийся в условиях сахарного диабета, является результатом процессов, происходящих при недиабетическом атеросклерозе, но ускоренных и усиленных и протекающих более агрессивно. Действительно, есть данные о том, что у пациентов, страдающих сахарным диабетом, повышена активность факторов, приводящих к недиабетическому атеросклерозу, например, адгезивные молекулы, оксидативные субстанции,

цитокины, нарушение баланса между системами фибринолиза и коагуляции. Дополнительным иммуновоспалительным феноменом при диабете является образование иммунных комплексов, включающих модифицированные липопротеины и антитела к ним класса IgA и IgG, которые повышаются только при диабете [91,106].

Выделяют пять групп механизмов патогенеза дислипидемии и атеросклероза при диабете:

1. метаболические (гипергликемия, СЖК, ИР, диабетическая дислипидемия),
2. оксидантный стресс и гликолизирование (за счет уменьшения антиоксидантной защиты, повышения образования свободных радикалов, образования избыточных количеств конечных продуктов гликолизирования),
3. Нарушение функции эндотелия (связанное с гипергликемией, инсулинорезистентностью, оксидантным стрессом, нарушение синтеза и биодоступности NO),
4. воспаление (повышенная экспрессия цитокинов, образование избыточных количеств растворимых липопротеинсодержащих иммунных комплексов (важный риск-фактор именно при диабете))
5. тромбофилическое состояние (повышение количества фибриногена, усиление функции ингибитора активатора плазминогена-1, гиперактивация тромбоцитов).

Предполагается, что в основе патогенеза диабетической макроангиопатии лежат прямые и не прямые последствия гипергликемии, инсулинорезистентности и дислипидемии. Сложное взаимодействие этих факторов приводит к формированию атерогенного фенотипа, характеризующегося хроническим воспалением, гиперкоагуляцией, нарушением фибринолиза, микрососудистыми дефектами, что приводит к патологическим изменениям реологии крови, структуры артерий и гомеостаза эндотелия [90].

Не всегда ведущая роль в патогенезе ишемических инсультов принадлежит структурным изменениям сосудистой системы. Научными исследованиями отечественных и зарубежных авторов отмечен огромный вклад нарушений в свертывающей системе крови у больных ишемическим инсультом, затрагивающий тромбоцитарно-клеточное звено, сосудистый гемостаз, плазменные свертывающие факторы, фибринолитическую систему. Однонаправленность и взаимное усиление патологического влияния на морфофункциональные свойства клеток крови при ишемических инсультах приводят к усилению выраженности гемостатических и гемореологических нарушений, особенно в условиях микроциркуляторного русла [15,22,29,93].

Сахарный диабет 2 типа создает все условия для потенцирования патологического влияния на гемостатическую систему и оказывает важную роль в особенностях патогенеза ишемических инсультов. Существуют данные о том, что клиническая картина инсультов зависит от усиления функции тромбоцитов и нарушения функционирования эндотелиальных клеток. Дисфункция эндотелия является одним из ведущих патофизиологических процессов, приводящим к развитию атеросклероза и прогрессированию этого процесса в условиях метаболических нарушений, связанных с наличием СД 2. Имеются предположения, что при сахарном диабете раньше всего развивается поражение внутреннего слоя сосудистой стенки – эндотелия, являющегося важнейшим барьерным органом. Метаболические и гемодинамические нарушения, имеющиеся при СД 2, воздействуют на эндотелий, приводя к нарушению его функции, преобладанию сосудосуживающих, пролиферативных, протромботических и провоспалительных факторов над сосудорасширяющими, антитромботическими, противовоспалительными, антисклеротическими [12,20,42,54,65].

Эндотелиальные клетки играют важную роль в поддержании сосудистого тонуса (баланс между механизмами вазодилатации и вазоконстрикции) и гемостаза (выработка и подавление факторов фибринолиза и агрегации

тромбоцитов); в процессах ремоделирования сосудов (синтез и подавление факторов пролиферации) и местного воспаления (продукция провоспалительных и противовоспалительных факторов). В условиях здорового организма эндотелий играет трофическую и защитную роль по отношению к другим слоям сосудистой стенки [77,87,94]. В физиологических условиях существует определенное равновесие между атромбогенностью эндотелия сосуда, который синтезирует и секретирует вещества, предупреждающие тромбообразование, и тромбогенными свойствами, с превалирующим влиянием атромбогенного потенциала, что оправдано необходимостью поддержания адекватных жидкостных свойств крови.

К антитромботическим функциям эндотелия можно отнести контактную инертность внутренней поверхности эндотелиального слоя, которая достигается за счет продукции простагландина I_2 PgI_2 , простациклина – мощного ингибитора активации, адгезии и агрегации тромбоцитов. Простациклин обеспечивает стенку сосуда отрицательным зарядом, а тромбоциты, также отрицательно заряженные, обеспечивают «скольжение» кровяных пластинок вблизи сосудистой стенки без контактного взаимодействия [12]. Еще одной антитромботической функцией эндотелиальных клеток является расщепление и элиминация из кровотока мощных индукторов агрегации тромбоцитов – аденозин-нуклеотидов. Эндотелиоциты осуществляют синтез основного фермента, участвующего в процессах свертывания крови – тромбомодулина, связывающего тромбин, лишая последний прокоагулянтных свойств. Условия для предупреждения формирования тромбов создаются путем поддержания высокой концентрации на мембране эндотелиальных клеток мукополисахаридов и фиксации комплекса гепарин-антитромбин III. Также клетки эндотелия синтезируют молекулы мощнейшего активатора фибринолиза - тканевого активатора плазминогена (t-PA).

Наряду с наличием антитромботических свойств, эндотелию присущи протромботические функции, которые заключаются в синтезе фактора фон Виллебранда (ФВ) – основного белка адгезии тромбоцитов, служащего своеобразным связующим звеном между нарушенным эндотелиальным слоем и активированными тромбоцитами, а также формирование телец Weibel-Palad, в которых депонируется около 5-10% всего количества наиболее активных молекул фактора фон Виллебранда. Эндотелиоциты также обладают возможностью синтеза молекул PAI-1 – мощного ингибитора фибринолиза (ингибитора активатора плазминогена).

Расположение эндотелия на границе «кровь-сосудистая стенка» делает его уязвимым к воздействию различных патологических факторов, приводящих к увеличению риска развития сосудистых осложнений. Гипергликемия является одним из наиболее агрессивно воздействующих факторов на развитие эндотелиальных нарушений. Нарушение баланса между антиагрегантными и протромботическими свойствами эндотелия, выраженное в усилении коагуляции, снижении фибринолиза, повышении содержания фибриногена, снижении экспрессии активатора тканевого плазминогена (t-PA), увеличении продукции ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), фактора фон Виллебранда, коагуляционного фактора VII и уменьшение продукции естественных антикоагулянтов (протеин С, антитромбин III) является основным проявлением эндотелиальной дисфункции. В ряде исследований была установлена прямая связь между степенью эндотелиальных нарушений и развитием тромботических сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа [23,32,92,101,105,108].

На самом раннем этапе развития эндотелиальных нарушений происходят взаимодействия полиморфноядерных лейкоцитов, моноцитов и макрофагов с поврежденными эндотелиальными клетками, что приводит к его активации и запуску продукции биологически активных веществ. Происходит увеличение синтеза клетками эндотелия фактора, вызывающего активацию тромбоцитов

(PAF), и инициируется образование адгезивных белковых молекул. Моноциты и макрофаги, непосредственно участвующие в процессах адгезии, в последующем готовы к выработке и секреции хемокинов, цитокинов и митогенов, в частности, фактора роста тромбоцитов (PDGF). Это, в свою очередь, приводит к стимуляции процессов миграции и росту гладкомышечных клеток и фибробластов, поддержанию хронического воспаления в структуре мышечной стенки артерии и усилению атеросклеротического поражения. Дисфункция эндотелиального гемостаза отражается в изменении концентрации эндотелинов, фактора фон Виллебранда, тканевого активатора плазминогена и оксида азота (NO), которые носят разнонаправленный характер и приводят к дисбалансу в сторону протромботических изменений. Наряду со снижением сосудорасширяющих функций, отмечается значимое увеличение уровня сосудосуживающих факторов, проагрегантов и прокоагулянтов, что приводит к микроциркуляторным нарушениям, с развитием ишемического поражения тканей, усилению гипоксии и прогрессирующему повреждению. Эндотелиальный NO как мощный вазодилататор принимает участие в процессах тромбоцитарной агрегации, адгезии нейтрофилов и вносит существенный вклад в ауторегуляцию церебрального кровотока [117,119].

Еще одним фактором, усугубляющим функцию эндотелия, служит состояние длительной гипергликемии. Полиоловый путь обмена глюкозы, происходящий в условиях гипергликемии, приводит к истощению содержания в эндотелиальных клетках глутатиона и NADPH. Также гипергликемия содействует увеличению активности диацилглицерина и протеинкиназы C, которые, являясь мощными ингибиторами эндотелиальной NO-синтазы, также снижают образование NO. Увеличение количества гликозилированного гемоглобина и других продуктов конечного гликозилирования являются одними из значимых факторов в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета, которые уменьшают доступность

или снижают активность NO, приводя к еще более мощному углублению эндотелиальных расстройств [127,131].

Гистологические исследования головного мозга у лиц с СД 2, даже без развития цереброваскулярных катастроф, выявляют изменения, связанные с патологическими нарушениями на уровне микроциркуляции головного мозга - формирование микроатером, липидных и гиалиновых отложений, которые приводят к утолщению базального слоя мембраны. В большей степени поражаются сосуды диаметром 40–200 мкм, реже гистопатологический процесс затрагивает артериолы, диаметр которых от 300 мкм. Поражением сосудов с диаметром более 200 мкм объясняют снижение реактивности церебральных артерий на внешние стимулы, именно эти сосуды отвечают за вазомоторные реакции головного мозга [125].

Значительное атеросклеротическое поражение артерий головного мозга, изменение реологических свойств крови и нарушение ее коагуляционных параметров (депрессия антитромботической и активация протромботической систем) являются основными причинами, вызывающими развитие ишемического поражения головного мозга атеротромботического генеза у больных сахарным диабетом 2 типа. Выявлена прямая связь угнетения защитных антитромботических реакций организма и длительности течения СД 2, степени выраженности и распространенности поражения сосудистой системы.

Как было сказано выше, в условиях гипергликемии происходит увеличение образования тканевого фактора, продукции ингибитора активатора плазминогена 1, что приводит к нарушению коагуляционных свойств крови за счет усиления процессов тромбообразования и снижения фибринолиза. Каскады патобиохимических механизмов приводят к необратимым нарушениям гемореологии вплоть до полной окклюзии сосудистого русла [133,137].

Современными работами российских и зарубежных исследователей подчеркивается значимость эндотелиальных нарушений при различных

патологических процессах, однако количество исследований, отражающих связь между острыми нарушениями мозгового кровообращения, нарушениями эндотелиального гемостаза, развивающимися в условиях гипергликемии, довольно ограничено [22,32].

Механизмы развития эндотелиальной дисфункции тесно связаны с нарушением эквilibриума в системе гемостаза. Современная концепция понимания системы гемостаза включает в себя не только механизмы, направленные на ликвидацию кровотечения, но и сочетание физиологических механизмов, влияющих на регуляцию реологических и агрегатных свойств крови, поддерживая между ними устойчивое равновесие [2,19].

Условно процессы гемостаза можно разделить на 5 этапов, которые следуют друг за другом и частично дополняют друг друга. Ограничение места первоначальной кровопотери запускает местные процессы вазоконстрикции, приводя к активации и агрегации тромбоцитов и накоплению коагуляционных плазменных факторов в месте повреждения сосудистой стенки. Тромбоциты, адгезируя к поврежденной поверхности эндотелия, образуют первичный или тромбоцитарный тромб. Дальнейшая активация прокоагулянтов приводит к образованию фибрина, который укрепляет тромбоцитарный тромб. В физиологических условиях в системе гемостаза начинает активизироваться и работать система физиологических антикоагулянтов, и затем происходит активация фибринолитических механизмов, с помощью которых элиминируются тромботические массы с последующим восстановлением кровотока.

Тромбоцитарный и эндотелиальный гемостаз является стартовым этапом в развитии макро- и микрососудистых осложнений у пациентов с СД 2. В результате эндотелиальных нарушений происходит активация тромбоцитов, которая приводит к изменению их метаболизма и ультраструктурной организации. Информация, носителем которой является индуктор, передается от периферических рецепторов к глубинным структурам клетки, вследствие

чего из тромбоцитов начинают продуцироваться различные белковые вещества, ферменты, ионы и биологически активные факторы. Этим веществам сейчас известно более двадцати [2,19]. Определение некоторых из них имеет клиническую значимость.

Одним из таких веществ является β -тромбоглобулин (β ТГ) – белок с молекулярной массой 36000Да, состоящий из 81 аминокислоты. По структуре он относится к тетрамерам, имеет низкое сродство к гепарину. Посредством β ТГ происходит нарушение синтеза простациклина в эндотелиальных клетках, способствующее формированию тромба. Период полужизни молекулы 100 минут, что позволяет определять концентрацию в крови и служить маркером увеличения степени активации тромбоцитов.

Другим веществом, влияющим на гемостаз, является антигепариновый фактор – тромбоцитный фактор-4 (ТФФ). Молекула также является белком, тетрамером, состоящим из 70 аминокислот с молекулярной массой 30000Да. ТФФ выделяют в виде комплекса, связанного с протеингликаном с периодом полужизни менее 20 минут. Гепарин как мукополисахарид вступает в связь с β ТГ и ТФФ, но в циркулирующей кровотоке свободного гепарина нет или он находится в неактивном состоянии. В связи с этим есть мнение, что основное свойство ТФФ состоит в способности вступать во взаимодействие с гепаринсульфатом клеток эндотелия, играя роль антагониста катализатора антитромбина III, предотвращая влияние последнего на тромбин. Следствием этого является прекращение нейтрализации тромбина, участвующего в образовании тромба вокруг участка повышенного тромбообразования.

β -ТГ и ТФФ одновременно высвобождаются из α -гранул активированных тромбоцитов и могут служить маркерами тромбоцитарной активации и иметь равную клиническую значимость [2].

Фактор фон Виллебранда, еще один молекулярный маркер, отражающий процессы эндотелиальных нарушений, относится к гликопротеинам, синтезируемым эндотелиальными клетками и высвобождающийся в циркулирующее русло. Концентрация фактора фон Виллебранда в среднем

10 мкг/мл [53]. Связываясь с VIII фактором свёртывания, фактор фон Виллебранда в плазме крови образует нековалентный комплекс. Это приводит к стабилизации VIII фактора свертывания в кровотоке, протекции его от протеолитической инактивации и к его участию в процессе тромбообразования в качестве кофактора [54]. Еще одна значимая функция ФВ – формирование «первичного» тромбоцитарного тромба в месте повреждения эндотелия путем формирования «мостика» между субэндотелиальным слоем и рецептором тромбоцита. Особенность структуры дает возможность выполнять фактору фон Виллебранда эту функцию. ФВ является мультимером, который состоит из субъединиц величиной приблизительно в 225кДа. Имеющиеся на тромбоцитах интегриновые рецепторы (Pb/IIIa) имеют сродство к мультимеру, который может достигать массы в 2×10^7 Да и связываться с этими рецепторами. Первым этапом формирования тромба является адгезия тромбоцитов к обнаженному субэндотелию при участии ФВ. Более 85% всего синтезируемого ФВ происходит в клетках эндотелия, что при оценке его содержания в плазме может давать информацию о нарушении эндотелиальной функции, однако кроме эндотелиальных клеток ФВ продуцируется также мегакариоцитами и, соответственно, содержится в α -гранулах тромбоцитов, что составляет не более 15% от общего количества циркулирующего количества. Секреция ФВ эндотелиальными клетками происходит как в циркулирующий ток крови, тем самым поддерживая концентрацию в плазме, а также в сторону субэндотелиального слоя, где ФВ используется в организации структуры экстрацеллюлярного матрикса. Выделяют два варианта секреции фактора фон Виллебранда: поддерживающую и быструю. При быстрой секреции происходит высвобождение активного вещества из специальных органелл - телец Weibel-Palade. Иницирующими факторами такого высвобождения являются факторы системы гемостаза, такие как АДФ, тромбин, плазмин, фибрин, а также маркеры воспаления – лейкотриены, гистамин, супероксиданионы,

компоненты комплемента: C5a и C5b-9, эндотоксин, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли. Также кратковременное и быстрое увеличение концентрации фактора фон Виллебранда инициируется поступлением в кровотоки адреналина, вазопрессина, десмопрессина, при физической нагрузке, гипогликемии и венозной окклюзии. Медленное и длительно персистирующее состояние повышенной концентрации наблюдается при онкологических заболеваниях, острых коронарных синдромах, в послеоперационном периоде, циррозе печени, при беременности, сахарном диабете, гемолитической анемии [12].

Впервые представление о ФВ как о молекулярном маркере повреждения эндотелия было сформулировано Boneu с соавторами [56]. В данном наблюдении степень активации ФВ имела прямую взаимосвязь с распространенностью сосудистого поражения у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий. Имеются некоторые ограничения для использования фактора фон Виллебранда в качестве молекулярного маркера эндотелиальной дисфункции. Прежде всего, в условиях активации тромбоцитов происходит повышение доли белка тромбоцитарного происхождения, что не критически, но сказывается на уровне ФВ. Кроме того, ФВ является белком острой фазы, соответственно сопутствующие воспалительные заболевания могут приводить к дополнительному увеличению концентрации ФВ в циркулирующем кровотоке.

Имеются данные об увеличении активности ФВ при поражениях клапанов сердца, особенно с развитием в последующем кардиоцеребральной ишемии. Повышение активности ФВ наблюдается у лиц, страдающих гипертонией [111,114].

В экспериментальных условиях при трансформации напряжения сдвига выход в циркулирующее русло фактора фон Виллебранда усиливался за счет экзоцитоза телец Weibel-Palade, но ускорения продукции при этом не определялось [45,74].

G.Y.H. Lip и A. Blann совместно в исследованиях описали, что при гипертонической болезни с последующим развитием ишемического инсульта происходит достоверное повышение концентрации ФВ и Р-селектина, являющегося адгезивной молекулой и возможным маркером активности тромбоцитов, и показали, что коррекция АД не приводит к нормализации этих параметров. Являясь «мостиком» между коллагеном субэндотелия и тромбоцитами, ФВ является необходимым субстратом для адгезии кровяных пластинок к коллагену, который обнажается при нарушении эндотелиального слоя и при высокой скорости тока крови. Гликопротеиновые рецепторы GPIb служат основными передатчиками сигнала внутрь тромбоцита, с последующим повышением содержания внутриклеточного Ca^{2+} . Далее происходит освобождение АДФ и экспонирование на поверхности GPIIb/IIIa тромбоцита, который является вторым рецептором для контакта с ФВ, а также с фибриногеном [101]. Формирование атеросклеротических отложений в интима сосудистой стенки с последующей потерей стабильности поверхности бляшки, изъязвлением является основной причиной атеротромбоза, тромбоэмболий церебральных артерий, приводя к развитию дисбаланса между протромботической и антитромботической системами [63]. Обнажение субэндотелиального пространства при нарушении целостности поверхности атеросклеротической бляшки ведет к связыванию коллагена с гликопротеиновыми рецепторами GPIa/IIa, расположенными на поверхности активированных тромбоцитов, циркулирующих в кровяном русле, приводя к усилению адгезивных свойств последних. В процессе адгезии тромбоцитов играют роль: ФВ (рецепторы GPIb-V/IX), другие рецепторы (гликопротеиновые рецепторы GPIc/IIa, имеющие сродство к фибронектину, GPII – к тромбоспондину и к витронектину), тромбин. Взаимодействие между сосудом и тромбоцитами в условиях нарушения целостности поверхности атеросклеротической бляшки представлено каскадом реакций, следующих одна за другой. Во-первых, происходит активация кровяных пластинок, выработка, депонирование в

гранулы и выброс в кровоток биологически активных веществ, затем адгезия тромбоцитов на поврежденную поверхность сосуда, агрегация между собой с формированием межтромбоцитарных мостиков, и завершающий процесс - активация плазматических факторов свертывающей системы. Повышение активности тромбоцитов, развивающееся вслед за выбросом в кровоток протромбических агентов или формированием вихревых потоков крови в просвете сосуда, стенозированном за счет бляшки или закупоренного эмболическими массами, нарушает тонкую организацию сбалансированной гемостатической системы, усиливая агрегационную активность клеток и запуская каскад свертывающих реакций. Изучение процессов тромбообразования показывает, что тромботический процесс начинается с адгезии тромбоцитов к месту повреждения атеросклеротической бляшкой.

Гликопротеиновые рецепторы GPIIb/IIIa, имеющие сродство к фибриногену, отвечают за агрегацию и межтромбоцитарную связь и обеспечивают формирование межклеточных «мостиков». Агрегация тромбоцитов запускается различными путями, триггерами которого служат тромбин, появляющийся в циркулирующем русле в виде активных молекул, образующихся при запуске активации свертывающей системы и повреждении эндотелиального слоя; высвобождение эритроцитами АДФ, за счет их фрагментации при прохождении через зону повреждения стенки сосуда [2,19,100,109]. Большинство представленных факторов приводят к высвобождению арахидоновой кислоты, которая в свою очередь под влиянием циклооксигеназы и тромбоксансинтазы метаболизируется с образованием тромбоксана A_2 (TxA_2) [67].

Вышеописанные изменения приводят к запуску процессов атеротромбоза. Термин «атеротромбоз» ввел в употребление с 1993 года R.Ross. Он же определил основные патогенетические механизмы образования атеросклеротической бляшки, нарушение целостности ее поверхности и запуска каскада реакций свертывания крови:

1. активация факторов воспалительных реакций, интерлейкинов 1 и 3, факторов роста фибробластов приводят к разрушению эндотелиального слоя сосудов, затем происходит проникновение в субэндотелиальный слой тромбоцитов и моноцитов;
2. посредством влияния ХС ЛПНП макрофаги адсорбируют липиды с последующим образованием пенистых клеток;
3. тромбоциты продуцируют фактор роста, вызывающий миграцию гладкомышечных клеток и фибробластов в зону субэндотелия, это приводит к образованию липидной бляшки [132,141,143,145].

Значительное тромбообразование на поверхности атеросклеротической бляшки с окклюзией просвета артериального сосуда чаще наблюдается при формировании бляшек, имеющих большое «липидное ядро», тонкую «покрышку» и небольших по размеру, с инфильтрацией макрофагами и пенистыми клетками. «Нестабильная» или «уязвимая» атеросклеротическая бляшка имеет дополнительные критерии, определяющие ее структуру. Она характеризуется тонкой покрышкой, содержит малое количество гладкомышечных клеток, коллагена, эластина, протеингликанов, имеет локальный воспалительный процесс с активацией металлопротеиназ, содержит большое количество тканевого фактора [102,105,91,67,87].

Конечная цель активированной системы гемостаза – укрепление и стабилизация фибриновыми нитями первичного или тромбоцитарного тромба. Отложение фибриновых нитей в просвете микрососуда является основной причиной такого явления как повреждение эритроцитов. Проходящие через «блокированные» сосуды эритроциты теряют часть мембраны или рассекаются фибриновыми нитями на части, за счет чего происходит выброс внутриклеточного содержимого. Это приводит к существенной дополнительной активации гемостатических процессов, экспрессии на мембране эритроцита или его частей тромбопластического

фосфолипидного фактора, обладающего сходными свойствами с фактором 3 тромбоцитов [19,71].

Больные, имеющие риск возникновения ишемического повреждения головного мозга или уже состоявшийся ИИ, характеризуются значительным повышением прокоагулянтной активности крови, депрессией антикоагулянтной и фибринолитической систем, уменьшением антитромботического резерва сосудистой стенки и выраженными изменениями реологии крови [7,14].

Возможность определять активацию различных звеньев свертывающей системы позволяет распознать и оценить риск и степень тромбозов. Кроме вышеописанных молекулярных, существуют клеточные маркеры, отражающие степень активации свертывающей системы крови, к которым относятся подсчет количества фрагментированных эритроцитов. Оценка степени повреждения или фрагментации эритроцитов является доступной по времени и экономическим параметрам, а также одной из достоверных методик [1,2].

Появление новых информативных, технически доступных методов, оценивающих состояние свертывающей системы, увеличивает диагностические возможности, делает реальностью определение и уточнение механизмов развития нарушений мозгового кровообращения и усугубляющих их течение. Патологические изменения, происходящие в тромбоцитарной и эндотелиальной системе гемостаза – основные патогенетические факторы сосудистых мозговых катастроф. Дисбаланс системы гемостаза играет одну из важных ролей в развитии ишемических инсультов, прогрессировании клинической картины, появлении осложнений, прогнозировании исходов. Однако многие моменты изменений в системе гемостаза до сих пор остаются неизученными, а по окончании исследований этой проблемы встает ряд вопросов, имеющих спорные или неполные ответы [77,79].

Влияние гипергликемии на усугубление нарушений в системе гемореологии и эндотелиального гемостаза и ее роли в развитии сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД 2 активно изучается, однако исследования, посвященные данной проблеме, в большей степени касаются кардиоваскулярных изменений при сахарном диабете 2 типа. В немногочисленных работах, отражающих цереброваскулярные осложнения сахарного диабета 2 типа, отмечается зависимость симптоматики от выраженности давности гипергликемии, патофизиологических изменений в системе гемостаза и гемореологии, направленные в сторону повышения протромботической активности [15,25].

Важность коррекции патологических изменений в системе гемостаза и реологии крови не подвергается сомнению. Попытки найти дополнительные пути восстановления эндотелиальной дисфункции предпринимаются в рамках кардиологических исследований. Однако существует потребность в поддержании антитромботического потенциала сосудистой стенки в условиях острой церебральной ишемии у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа [20,36].

В последние годы исследования действия статинов показывают, что они оказывают не только выраженное действие на холестерин и его фракции, но и обладают дополнительными противовоспалительными и антитромботическими эффектами. Имеются предположения, что длительная терапия статинами приводит к восстановлению эндотелиальных нарушений. Являясь ингибиторами ГМК–КоА–редуктазы, статины модулируют образование ряда субстанций, обладающих противовоспалительными и иммунологическими свойствами:

- влияя на снижение экспрессии адгезивных молекул (P–селектин, VCAM, ICAM);
- снижая адгезию и агрегацию тромбоцитов;
- уменьшая образование провоспалительных цитокинов;
- модулируя продукцию цитокинов в ЦНС;

- улучшая функцию эндотелиальных клеток (повышая NO);
- уменьшая процессы окисления ХС ЛПНП;
- стабилизируя фиброзную капсулу атеросклеротической бляшки;
- стабилизируя липидное ядро.

В некоторых исследованиях показано, что статины оказывают корректирующее влияние на патологические процессы, происходящие в сосудистом эндотелии путем нормализации липидного спектра крови и прямого воздействия на эндотелиальный слой (вне зависимости от коррекции липидных параметров крови). В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано благоприятное влияние симвастатина на функцию эндотелия даже при отсутствии гиполипидемического эффекта, первые признаки коррекции эндотелиальных нарушений зарегистрированы уже на 30-е сутки приема препарата [61,136].

Нет ясности по ведущим механизмам восстановления эндотелиальной функции, однако обсуждаются возможные механизмы, приводящие к коррекции эндотелиальных нарушений при длительной терапии статинами:

1. усиление образования NO посредством благоприятного влияния на экспрессию эндотелиальной NO-синтазы;
2. уменьшение секреции эндотелина-1 и усиление секреции простациклина, что приводит к благоприятному воздействию на баланс вазоконстрикторов/вазодилататоров в пользу последних;
3. восстановление повышенного содержания в плазме крови сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF);
4. индукция апоптоза эндотелия клеток.[57,73,98,99,107]

Согласно Европейским рекомендациям «EASD/European Society of Cardiologists Guidelines for Diabetes/ Cardiovascular diseases»[60], терапия статинами должна быть назначена большей части больных с СД 2. Очевидная польза терапии статинами, определяемая выраженным снижением сердечно–

сосудистых осложнений (ССО) и сердечно–сосудистой смертности в качестве первичной и вторичной профилактики ССЗ у больных СД 2, прошла многократные исследования и не вызывает каких–либо серьезных сомнений. Однако данные о клинической эффективности и безопасности, а также о дополнительных (плейотропных) свойствах статинов неодинаковы у различных препаратов этого класса [17,39,75,83].

Не существует «идеального» статина, который обеспечил бы эффективную первичную и вторичную профилактику ССЗ у всех больных с высоким и очень высоким риском сердечно–сосудистых осложнений. Результаты рандомизированных клинических испытаний препарата новой генерации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы – розувастатина показывают его преимущества перед симвастатином, аторвастатином по влиянию на липидный спектр и высокий профиль безопасности терапии. Розувастатин оказывает влияние на уровень ХС, снижая его даже при имеющейся резистентности к другим липидснижающим средствам. Этот препарат оказывает максимальный по сравнению с другими статинами гиполипидемический эффект в относительно невысоких дозах.

Молекула розувастатина является гидрофильной, она высокоизбирательна к мембране гепатоцита, оказывая выраженное подавляющее действие на синтез ХС ЛПНП. Отчетливое холестеринснижающее действие розувастатина связано с длительным периодом полувыведения, составляющим 19 часов, что приводит к длительной блокаде активности основного фермента биосинтеза холестерина. Розувастатин оказывает влияние на активизацию синтеза основного белка антиатерогенного ЛПВП – аполипопротеина (АПО AI), повышая его в зависимости от разных доз препарата от 5 до 15% [41,82,83,84].

Гидрофильность молекулы действующего вещества обеспечивает иной, в отличие от других статинов, путь биотрансформации розувастатина в печени, не затрагивающий систему цитохромов P450, что уменьшает негативные

эффекты лекарственного взаимодействия (в частности, с такими препаратами, как клопидогрел, фенофибрат, варфарин, противогрибковыми средствами – азолами, антибиотиками макролидного ряда и др.).

В исследованиях MERCURY I и MERCURY II у пациентов, относящихся к группе высокого риска, было убедительно показано преимущество розувастатина в дозе от 10 до 20 мг/сут в сравнении с эквивалентными дозами трех часто используемых статинов: аторва-, симва- и правастатина в достижении целевых значений ХС ЛПНП, в соответствии с критериями NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III, являющейся Национальной образовательной программой США по снижению ХС, III пересмотр по терапии у взрослых) и Европейского общества по атеросклерозу [99,104,129,140,143].

У пациентов с высоким риском сердечно–сосудистых катастроф розувастатин в большей степени, в сравнении с аторвастатином, уменьшал проявления дислипидемии, а также проявлял свои плеiotропные или дополнительные эффекты, улучшая состояние сосудистой стенки на основании динамики индекса ее жесткости, индексов аугментации и отражения. В исследованиях AURORA, CORONA, JUPITER проводилось изучение влияния длительной терапии розувастатином на риск развития сердечно–сосудистых осложнений, сердечно–сосудистой и общей смертности при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и у практически здоровых людей с повышенным сердечно–сосудистым риском. Результаты показали, что снижение концентрации ХС ЛПНП примерно на 50% и достижение средней концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности 1,42 ммоль/л (55 мг/дл) коррелировало со снижением риска инфаркта миокарда, фатального и нефатального инсультов или сердечно–сосудистой смерти в среднем в 2 раза [124,128].

Необходимо отметить, что в настоящее время исследования дополнительных негиполипидемических (плеiotропных) свойств статинов активно проводятся в отношении больных кардиоваскулярной патологией

[13]. Известные преимущества розувастатина по влиянию на липидный метаболизм позволило нам сделать предположение о наличии более выраженных дополнительных эффектов: влияния на показатели систем гемостаза и гемореологии, коррекцию эндотелиальных нарушений.

Несомненно, актуальным вопросом является определение пользы и безопасности назначения розувастатина с целью вторичной профилактики сосудистых событий у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа. Представляет интерес и возможность достижения целевых уровней липидов при назначении малых доз розувастатина, а также оценка возможного влияния розувастатина на эндотелиальные процессы за счет развития плейотропных эффектов.

Подытоживая результаты отечественных и зарубежных литературных данных отметим, что информация о состоянии различных параметров систем гемостаза и гемореологии при ИИ и СД2 противоречива и требует уточнений. Исследования, отражающие влияние эндотелиальной дисфункции на течение ишемического инсульта у больных СД2, немногочисленны и отражают в основном ситуацию, когда развился «полный» метаболический синдром. В связи с высокой значимостью этих нарушений в патогенезе и прогнозе ИИ данная проблема сохраняет большую актуальность. Это и обусловило проведение нашего исследования.

ГЛАВА 1

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1.1. Клиническая характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Работа выполнена на кафедре клинической неврологии и алгологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения высшего профессионального образования Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России (заведующий кафедрой - д.м.н. профессор П.И. Пилипенко, база кафедры – ГБУЗ НСО ГKB №34, главный врач д.м.н. В.И. Ярошно. Отделение неврологии, заведующая – Михайленко О.И., Городской научно-практический неврологический центр – заведующая к.м.н. Вострикова Е.В.). Отделение неврологии является отделением неотложной помощи больным неврологического профиля, в том числе больным острыми нарушениями мозгового кровообращения. Преимущество стационарного и амбулаторного этапов состоит в том, что в расположенном на территории ГБУЗ НСО ГKB №34 Городском научно-практическом неврологическом центре имеется возможность проводить динамическое наблюдение за больными ОНМК 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.

Основа работы – анализ собственных клинических и лабораторных исследований больных с сахарным диабетом 2 типа в остром и раннем

восстановительном периоде ишемического инсульта. Наблюдение за пациентами проводилось 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.

Основными критериями включения пациентов в исследование служили:

1. Впервые возникший ишемический инсульт атеротромботического генеза в системе внутренней сонной артерии (1-е сутки),
2. Пациенты, способные понимать цели настоящего исследования и соблюдать требования протокола;
3. Подписанное пациентом информированное согласие (Приложение А).

Критериями невключения в проводимое исследование явились следующие заболевания:

1. Отсутствие диагноза: атеротромботический ишемический инсульт, первичный, подтверждённый методами нейровизуализации (КТ или МРТ);
2. Геморрагический инсульт (подтверждённый методами нейровизуализации (КТ или МРТ);
3. Геморрагический инфаркт (ишемический инсульт с геморрагическим пропитыванием);
4. Повторный ишемический инсульт;
5. Инфаркт миокарда в анамнезе давностью менее 1 года;
6. Системные заболевания соединительной ткани;
7. Тяжелые, декомпенсированные заболевания сердца, печени, почек, острая/хроническая почечная/печеночная недостаточность;
8. Наличие в анамнезе онкологических заболеваний, иммунодепрессивных состояний, туберкулеза, алкогольной или наркотической зависимости, психических заболеваний;

9. Острые инфекционные заболевания (грипп, ОРВИ, и др.) менее чем за 4 недели до начала исследования;
10. Тромбозы глубоких вен;
11. Наследственные тромбофилии;
12. Психические, физические и прочие причины, не позволяющие адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования;
13. Отсутствие собственноручно подписанной и датированной пациентом (или же иным независимым свидетелем при отсутствии физической возможности подписания пациентом) формы информированного согласия.

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) $\geq 6,5\%$.

Особым критерием невключения больных в основную группу стал впервые выявленный СД 2.

В соответствии с поставленными задачами в работе применялись клинический и лабораторные (биохимический, гематологический, гемостазиологический) методы исследования.

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 ГKB №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 мужчин, 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 возникшим ишемическим инсультом, не страдающие сахарным диабетом 2 типа, 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, с заключением «практически здоров», на момент включения в исследование (забор образцов

крови, 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).

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

В **I группе** (81 человек), кроме подтвержденного СД 2, ведущими сосудистыми факторами риска были наличие атеросклероза брахиоцефальных артерий у всех обследованных больных (81 человек - 100%), гипертоническая болезнь в анамнезе (62 человек - 76,5%). У большинства больных выявлялась сопутствующая кардиоваскулярная патология: ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения – 76 человек – 93,8%, постинфарктный кардиосклероз – 32 человека – 39,5%).

Во **II группе** (52 человека) основным сосудистым заболеванием также явился атеросклероз в сочетании с гипертонической болезнью (52 чел.- 100%). Для однородности сравниваемых групп, в группу сравнения также включались больные, имеющие сопутствующую кардиоваскулярную патологию. Стенокардия напряжения была выявлена у 48 человек – 92,3%, постинфарктный кардиосклероз у 12 человек – 23,1%.

Все пациенты подписали информированное согласие по участию в исследовании (Приложение А).

Для объективной оценки выраженности клинических неврологических проявлений ишемического инсульта и оценки степени тяжести заболевания при включении больных в исследование, а также в процессе динамического наблюдения применяли Американскую Шкалу степени тяжести инсульта (NIH-NINDS) (Приложение Б).

Неврологическая симптоматика ишемического инсульта в обеих группах больных проявлялась в преимущественном развитии очаговой

неврологической симптоматики, реже выявлялись общемозговые расстройства, в ряде наблюдений общемозговые расстройства отсутствовали.

Верификация ишемического характера инсульта проводилась методом компьютерной томографии головного мозга с использованием мультиспирального компьютерного томографа Siemens Emotion 16. Методом МСКТ исключался инсульт геморрагического характера в группах I и II.

По данным КТ или МРТ исключался очаг ишемического поражения в области кровоснабжения вертебрально-базиллярной системы.

КТ/МРТ верификацией ишемического инсульта считали наличие очагов полушарной локализации:

1. Для КТ: гиподенсивные изменения, которые трактовались как острый очаг ишемического генеза.

2. Для МРТ: гиперинтенсивный очаг на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ), при этом на картах видимого коэффициента диффузии (ADC-maps) в соответствующей области отмечалось уменьшение измеряемого коэффициента диффузии, либо при невозможности выполнения ДВИ ориентировались на наличие гиперинтенсивных изменений на FLAIR и T2-взвешенных изображениях, которые трактовали как острый очаг ишемического генеза.

Всем больным проводилась стандартная терапия согласно текущим медико-экономическим стандартам. Базовая терапия включала 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, гемореологии и показателей 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. Оценка когнитивных функций выполнялась только после стабилизации общего состояния больного и неврологического статуса, в среднем на 21-е сутки от начала развития ИИ.

Экспериментальный этап исследования включал группу больных ИИ и СД 2 (81 человек), которые методом случайной выборки были разделены на 2-е подгруппы. Задачей этого 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. Подгруппу 1 (ПГ1) составили 39 человек, которым назначали розувастатин 5 мг/сут. Вторую подгруппу (ПГ2) составили 42 человека, которым исследуемый препарат назначался в дозе 10 мг/сут.

Сахарный диабет 2 типа как в ПГ1, так и в ПГ2 был выявлен до развития впервые возникшего ИИ. Возрастная и гендерная характеристика пациентов была сопоставима: ПГ1 (16 женщин, средний возраст $60,3 \pm 2,4$ года; 23 мужчины, средний возраст $58,5 \pm 2,8$ лет); ПГ2 (17 женщин, средний возраст $61,6 \pm 1,8$ года; 25 мужчин, средний возраст $60,2 \pm 3,1$ года).

Длительность СД 2 у больных обеих исследуемых подгрупп была от 4 до 10 лет. Все больные до развития ИИ получали плановую терапию сахароснижающими препаратами. Адекватность лечения СД 2 оценивали с помощью целевых показателей гликемии и HbA1c. До развития ИИ уровень HbA1c в среднем в ПГ1 был 7,1% [6,7;7,8], в ПГ2 – 7,2% [6,6;7,8].

1.2. Методы исследования, использованные в работе

С целью выполнения задач в ходе исследования были запланированы следующие этапы:

1. Сбор жалоб, анамнестических данных, включенных в исследование больных ишемическим инсультом I (основной) и II (сравнения) групп.
2. Оценка клинического состояния больного, характер и степень неврологического дефицита, подтверждение диагноза ишемического инсульта и сахарного диабета 2 типа.
3. Оценка когнитивного статуса пациента.
4. Лабораторные методы исследования (характеристика биохимических показателей - липидные параметры), гематологические параметры, молекулярные и клеточные маркеры повреждения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза.

Данные клинических, лабораторных показателей, полученных в ходе исследования, фиксировались в «Краткую форму индивидуальной регистрационной карты больного» (Приложение В).

Клиническое неврологическое обследование

Первым этапом явилась оценка субъективного состояния пациентов, которая основывалась на детальном описании жалоб (если был возможен контакт с больным) или опросе родственников, где отмечалось время

развития симптомов инсульта, характеристика неврологических нарушений и их изменение во времени.

Наличие у больного сахарного диабета 2 типа до развития ИИ, подтвержденного данными анамнеза (первичная документация Городского диабетологического центра), позволило отнести пациентов в основную группу наблюдения.

Сбор анамнеза заключался в определении ведущего заболевания (фактора(ов) риска), способствующего развитию ишемического инсульта. Выясняли наличие или отсутствие гематологических заболеваний и синдромов; системных заболеваний с поражением соединительной ткани; недавнее оперативное вмешательство; травмы головы и шеи в анамнезе; радиационные методы лечения в анамнезе; онкологические заболевания. Регистрировались данные о вредных привычках: курении, употреблении алкоголя, применение оральных контрацептивов (у женщин), предшествующая медикаментозная терапия; артериальные или венозные тромбозы; наследственный анамнез: ишемические расстройства – инсульты, инфаркты миокарда у близких родственников.

Оценка неврологического статуса включала в себя:

1. Оценку состояния сознания с применением шкалы ком Глазго;
2. Исследование функции черепно-мозговых нервов (ЧМН);
3. Наличие оболочечных симптомов;
4. Определение двигательных расстройств, рефлекторных нарушений, силы, тонуса, патологических знаков;
5. Определение чувствительности (поверхностной и глубокой);
6. Тесты на координаторные расстройства;
7. Возможность оценки высших психических функций зависела от состояния пациента.

Использование шкалы ком Глазго - методики, предложенной Шотландскими нейротравматологами в 1974 году (G. Teasdale, B. Jennett), позволило провести количественную оценку уровня сознания пациентов (Приложение Г). В баллах оценивали наилучший результат, полученный при тестировании конечности без пареза. Максимальное количество баллов – 15 означало достаточный уровень сознания, наибольшую тяжесть состояния сознания определяли при оценке сознания в 3 балла, свидетельствующее о тяжелой степени комы.

Оценка черепно-мозговой симптоматики выполнялась по стандартной методике:

1. I пара – определение величины, равномерности и реакции на свет зрачков,
2. II пара – функции обоняния,
3. III, IV, VI пары – наличие глазодвигательных нарушений (выявлялось необычное положение глазных яблок и парез взора, безусловные рефлексы: мигательный и корнеальный),
4. V пара – наличие чувствительных нарушений на лице,
5. VII пара – поражение мимической мускулатуры,
6. VIII пара - определение нарушения слуха, вестибулярных расстройств,
7. IX, X, XII пары – симметрия положения дужек мягкого неба, отклонение язычка в противоположную пораженную сторону, оценка глоточных рефлексов. Выявление нарушения глотания проводили путем медленного введения не более 5 мл жидкости (воды) в полость рта пациента.

Выявление двигательных нарушений и рефлексов проводились с акцентом на выявление стороны поражения. В случае неадекватного выполнения команд пациентом возможность выявления монопареза (моноплегии), гемипареза (гемиплегии), нарушений двигательных функций нижних конечностей определяли по разнице в скорости пассивного

опускания руки/ноги и по разнице в скорости и амплитуде защитной реакции на вызываемое болевое раздражение (по очереди оценивали все конечности).

С целью оценки степени тяжести ишемического инсульта использовали Американскую Шкалу Национального института здоровья – Национального института неврологических расстройств и инсульта (Scale National Institutes of Health – National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH-NINDS), с помощью которой проводили оценку в баллах выраженности расстройств сознания, высших корковых функций, двигательные нарушения и чувствительный дефицит у больных ишемическим инсультом. Отсутствие вышеуказанных нарушений оценивали в 0 баллов, более высокая балловая оценка означает худшее клиническое состояние больного.

Нейропсихологическое обследование

Исследование когнитивных функций базировалось на субъективных жалобах пациента, опросе его родственников и результатах нейропсихологического тестирования.

Для объективности оценки когнитивного статуса пациентов использовали общепринятое стандартное нейропсихологическое тестирование по краткой шкале оценки психического статуса (Engl. Mini-mental state examination – MMSE, Folstein M., Folstein S., Hugh P., 1975). Данная шкала представляет собой набор из 11 проб, оценивающих ориентировку во времени и пространстве, повторение слов, счёт, восприятие устной и письменной речи, способности к концентрации внимания, пониманию обращенной речи, называние предметов по показу, повторение фразы, понимание команды, чтение, письмо и рисунок (Приложение Д). Использование скрининговой шкалы оценки психического статуса позволило в динамике оценивать когнитивные функции пациентов.

Для избегания ложноположительных результатов нейропсихологического тестирования учитывали:

1. Уровень образования, социальный статус больного;
2. Ситуационную рассеянность и невнимательность пациента;
3. Тяжесть клинического состояния больного (соматического и неврологического).

Тестирование проводили в конце «острого» периода ИИ, при стабилизации общего состояния больного, и через 3 и 6 месяцев после развития заболевания.

Инструментальные методы исследования

С помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) всем больным в острый период ИИ проводилось дифференцирование характера инсульта (ишемический, геморрагический). Это позволило исключить из исследования пациентов с геморрагическим характером острого нарушения мозгового кровообращения.

Компьютерная томография головного мозга проводилась на аппарате Siemens Emotion 16, при необходимости для уточнения объема поражения головного мозга использовали метод магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В течение острого периода ишемического инсульта всем больным было проведено дуплексное сканирование аа. carotis на экстракраниальном уровне. Все ультразвуковые методы исследования выполнялись при помощи УЗ-сканера «Acuson-Aspen» (США). Ультразвуковое исследование магистральных артерий головы осуществлялось по стандартной методике с измерением диаметра общих сонных артерий, внутренних сонных артерий, толщины комплекса интима-медиа, оценивали состояние просвета артерий с определением степени стеноза в случае верификации атеросклеротической бляшки.

При поступлении и в динамике заболевания всем пациентам проводили повторную электрокардиографию в 12 стандартных отведениях.

Лабораторные методы исследования

Забор крови у больных, включенных в исследование, а также у лиц контрольной группы производили утром натощак из кубитальной вены иглой с широким просветом без шприца (самотеком). Первые несколько капель сливали с целью избегания погрешностей в выполнении тестов из-за высокой концентрации тканевого тромбопластина. Следующие порции крови забирали в силиконированную пробирку, содержащую стабилизатор, в качестве которого использовался 3,8% раствор цитрата натрия, и немедленно перемешивали. Соотношение крови и стабилизатора – 9,0:1,0. Такое соотношение помогает избегать ложных сдвигов при интерпретации результатов. При показателе гематокрита выше 46% (46-51%), отмечаемом у больных в остром периоде ишемического инсульта, использовали соотношение крови и стабилизатора – 9,1:0,9. Важно во всех случаях повышения показателя гематокрита производить перерасчет объема стабилизатора.

Получение богатой тромбоцитами плазмы осуществляли путем центрифугирования пробирок при 1000 об/мин (140-160g) в течение 5-7 минут. Плазму отсасывали при помощи пипетки, избегая взмучивания и переносили в другую пробирку для проведения исследования или повторного центрифугирования с целью получения плазмы, обедненной тромбоцитами.

Получение обедненной тромбоцитами плазмы осуществляли путем центрифугирования богатой тромбоцитами плазмы при 3000-4000 об/мин (1200-1400 g) в течение 15 минут при комнатной температуре. Исследование проводили в течение первых 1-2 часов с момента получения.

Методы исследования тромбоцитарного гемостаза включали в себя подсчет количества тромбоцитов, определение показателей гематокрита (гематологический автоанализатор Cobas Micros 8 OT); оценку спонтанной и индуцированной АДФ-агрегации тромбоцитов с использованием АДФ в дозе 5 мкМ в качестве индуктора (лазерный анализатор агрегации тромбоцитов LA 220 НПФ БИОЛА). Агрегация тромбоцитов регистрировалась обычным турбидиметрическим методом, основанном на регистрации изменений светопропускания обогащенной тромбоцитами плазмы (Born, 1962; O'Brien, 1962). Методика позволяет не только регистрировать агрегацию тромбоцитов, но и изменение их формы. Светопропускание оценивается в процентах, светопропускание обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) принимаем за 0%, оно считается исходным, бедная тромбоцитами плазма (БТП) дает светопропускание, принимаемое за 100%.

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) как молекулярного маркера эндотелиальной дисфункции проводилось иммуноферментным методом (наборы ASSERACHROM vWF - Stago (Франция). Использовали цитратную плазму с учетом показателей гематокрита. Чтение результатов на ELISA-анализаторе проводили через 10-120 минут.

Количество фрагментированных эритроцитов (ФЭ) оценивали по разделению эритроцитарного пула на границе сред разных плотностей (Баркаган З.С., Тамарин И.В.). Это позволило дать оценку дополнительным факторам, приводящим к усугублению нарушений клеточного и эндотелиального гемостаза, а также гемореологическим изменениям. Основа метода состоит в разделении крови, которая стабилизирована цитратом натрия в растворе фиколла-верографина с удельной плотностью 1,077. В

этом растворе целые эритроциты, имея большую тяжесть, оседают на дно пробирки, а облегченные («фрагментированные») всплывают и концентрируются в кольце интерфазы, которая располагается между раствором фиколла-верографина и расположенным над ним слоем разведенной плазмы. В интерфазе концентрировались не только фрагментированные («облегченные») эритроциты, но и мононуклеары и тромбоциты. В норме интерфаза содержит мало эритроцитов и имеет белесовато-опалесцирующий цвет. При увеличении содержания в ней эритроцитов усиливается ее окрашивание в розовый или красный цвет. Для количественного определения фрагментированных эритроцитов проводили забор пипеткой верхних двух третей слоя интерфазы и помещали в другую пробирку. Эритроциты проходили двойную отмывку 9-кратным объемом 0,9% раствором NaCl, центрифугировали 10 минут при 1500 об/мин. Жидкость над осадком удаляли, осадок ресуспензировали в 2,0 мл 0,9% раствора NaCl и производили подсчет эритроцитов в камере Горяева. Вначале производили подсчет общего числа клеток, поскольку в целом клеточная взвесь, кроме эритроцитов, содержала определенное количество лейкоцитов. Затем производили вычитание из него лейкоцитов, оставшихся после гемолиза. В среднем длительность выполнения теста занимала не более 40 минут - при качественной оценке результатов, при количественном подсчете – 60 мин.

Определение липидов в сыворотке крови осуществлялась ферментативным колориметрическим методом (основанном на реакциях образования цветных комплексов), применяли реактивы компании «Boehringer Mannheim» (Германия). Расчет коэффициента (индекса) атерогенности проводили по формуле $ИА = (ХС_{общ} - ХС\ ЛПВП) / ХС\ ЛПВП$ (Климов А.Н., 1984 год).

Забор крови для получения сыворотки производили после 12 часов голодания (но не более 14 часов), в утренние часы. Определение параметров липидного спектра осуществлялось в течение 3-4 часов после забора.

Определение уровня глюкозы в плазме крови проводили натощак и после приема пищи (в 9 часов, 12 часов, 15 часов). При необходимости проводили тест для определения толерантности к глюкозе. Исследовали содержание глюкозы в суточной моче.

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

Суммируя результаты, полученные на основании сбора жалоб, анамнеза, детального обследования больного, выставляли диагноз ишемического инсульта с указанием патогенетического подтипа. Использовали общепризнанную классификацию патогенетических подтипов ишемического инсульта TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) (Adams H.P. et al, 1993), согласно которой выделяли пять патогенетических подтипов ишемического инсульта, а также методические рекомендации, разработанные НИИ Неврологии РАМН:

1. Атеротромботический - вследствие атеросклероза крупных артерий,
2. Кардиоэмболический – наличие выявленного источника кардио-церебральной эмболии
3. Лакунарный - вследствие окклюзии мелкого сосуда,
4. Инсульт другой установленной этиологии,
5. Инсульт неустановленной этиологии.

Кардиоэмболический патогенетический подтип ишемического инсульта диагностировали у пациентов с окклюзией церебральных артерий вследствие кардиогенной эмболии, подтверждая:

- 1) наличием кардиального источника эмболии высокого или среднего риска;
- 2) по данным КТ или МРТ выявлением повреждения коры головного мозга, мозжечка или субкортикальный полушарный инфаркт более 1,5 см в диаметре;

- 3) наличием предшествующих ТИА или ишемических инсультов в более чем одном артериальном бассейне;
- 4) исключением потенциальной артерио-артериальной эмболии;
- 5) ишемический инсульт у пациентов со средним риском кардиальной эмболии, при отсутствии других причин, расценивали как кардиоэмболический патогенетический подтип.

Лакунарный инсульт вследствие окклюзии мелкого сосуда верифицировали на основании следующих критериев:

- 1) наличия в клинической картине одного из традиционных лакунарных синдромов и отсутствие нарушений корковых функций;
- 2) выявления в анамнезе гипертонической болезни или сахарного диабета;
- 3) нормальные данные КТ/МРТ или субкортикальные/стволовые повреждения диаметром менее 1,5 см;
- 4) отсутствия потенциальных источников кардиоэмболии или стеноза ипсилатеральной мозговой артерии более 50%.

Инсульт другой установленной этиологии определяли, если:

- 1) выявляли у пациентов редкие причины ишемического инсульта (неатеросклеротическая ангиопатия, заболевания крови, гиперкоагулопатия и др.);
- 2) по данным КТ/МРТ головного мозга выявляли инфаркт мозга любого размера и любой локализации;
- 3) при диагностических исследованиях выявляли одну из редких причин инфаркта мозга;
- 4) были исключены кардиальные источники эмболии и атеросклеротическое поражение церебральных артерий.

Инсульт неустановленной этиологии констатировали у больных с неустановленной причиной ишемического инсульта, а также у пациентов с двумя и более потенциальными причинами инсульта. Например, пациент с мерцательной аритмией и ипсилатеральным стенозом сонной артерии >50%.

Оценку лабораторных показателей, взаимосвязь тяжести клинических проявлений с нарушениями в системе макро- и микрогемореологии, а также экспериментальный этап исследования проводили у больных с **атеротромботическим подтипом ишемического инсульта.**

Данный патогенетический подтип ИИ верифицировался на основании доказанного атеросклеротического поражения магистральных артерий головы, при выявлении исилатерального пораженному полушарию стеноза более 50% или окклюзии одной из крупных артерий головы. Клиническая картина соответствовала зоне поражения головного мозга, при аускультации сонных артерий выявлялся шум, снижение пульсации. По данным КТ или МРТ определяли формирование полушарного инфаркта более 1,5 см в диаметре. Данные дуплексного сканирования указывали на стеноз более 50% или окклюзию интра- или экстракраниальной артерии ипсилатеральной пораженному полушарию. Исключали потенциальные источники кардиогенной эмболии. Диагноз атеротромбоэмболического патогенетического подтипа ИИ не выставляли, если изменения церебральных артерий при дуплексном сканировании были минимальны или отсутствовали.

Статистический метод исследования

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, 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 Ме [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 $p < 0.05$.

Таким образом, в исследование нами были включены стандартизованные и отработанные методы исследования гематологических показателей, оценка сосудистого и тромбоцитарного гемостаза, биохимических параметров крови. Применение унифицированных шкал позволило количественно оценивать состояние пациентов, оптимизировать обработку и анализ полученных результатов методами математической статистики, позволило провести параллели между показателями гемостаза, липидограммы и клиническим течением ишемического инсульта у пациентов основной группы и группы сравнения.

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.

При включении в исследование всеми пациентами было подписано информированное согласие.

Глава 2. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

2.1. Клиническая характеристика ишемического инсульта у больных с сахарным диабетом 2 типа

Первым этапом исследования явился анализ всех случаев ишемического инсульта, госпитализированных в отделение по оказанию специализированной помощи больным с ОНМК ГБУЗ ГКБ №34 города Новосибирска. Методом сплошной выборки проанализированы 1438 пациентов с ишемическим инсультом в острейшем периоде заболевания, поступившие в неврологическое отделение (по оказанию помощи больным с ОНМК) ГБУЗ ГКБ №34 города Новосибирска в 2006-2008 гг.

Обследование и лечение осуществлялось согласно утвержденным стандартам оказания медицинской помощи больным с ОНМК и включало базисную и нейропротективную терапию.

На основании наличия или отсутствия у больных ИИ нарушений углеводного обмена выделили три группы (Табл. 1):

1. Больные в острейшем периоде ИИ без нарушений углеводного обмена (ИИ без НУО);
2. Больные с ИИ и сахарным диабетом 2 типа (ИИ и СД 2), диагностированного до развития инсульта и подтвержденного данными анамнеза;
3. Больные с ИИ и нарушениями углеводного обмена, которые были выявлены только при поступлении в стационар и не подтверждались данными анамнеза (ИИ и НУО).

Таблица 1.

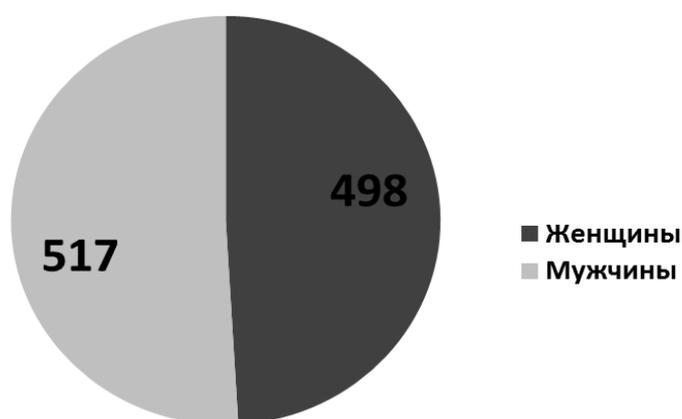
Характеристика пациентов с ИИ в зависимости от нарушений углеводного обмена (n=1438)

Группа больных	Абс.	Относит. (%)
ИИ без НУО	1015	70,58
ИИ и СД 2	287	19,96
ИИ и НУО	136	9,46
Всего	1438	100

Группа больных с ИИ без нарушений углеводного обмена была представлена 1015 пациентами, среди которых 498 женщин (49,1%) и 517 мужчин (50,9%). Средний возраст больных составил $65,8 \pm 1,6$ года (Рис.1).

Группа больных с ИИ и СД 2 состояла из 287 человек: 124 женщины (43,2%) и 163 мужчины (56,8%). Средний возраст – $60,8 \pm 1,3$ года (Рис.2).

У 136 больных нарушения углеводного обмена были выявлены только при поступлении в стационар. Из них женщины составили 62 человека (45,6%), мужчины – 74 (54,4%). Средний возраст составил $61,2 \pm 1,8$ года (Рис.3).

**Рисунок 1.**

Соотношение по полу у больных ИИ без НУО

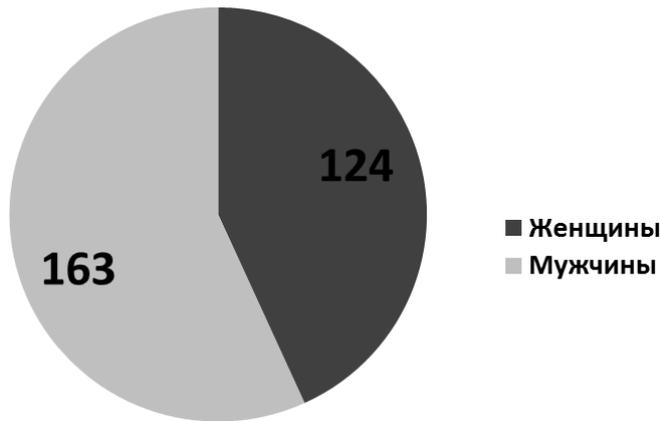


Рисунок 2.
Соотношение по полу у больных ИИ и СД 2

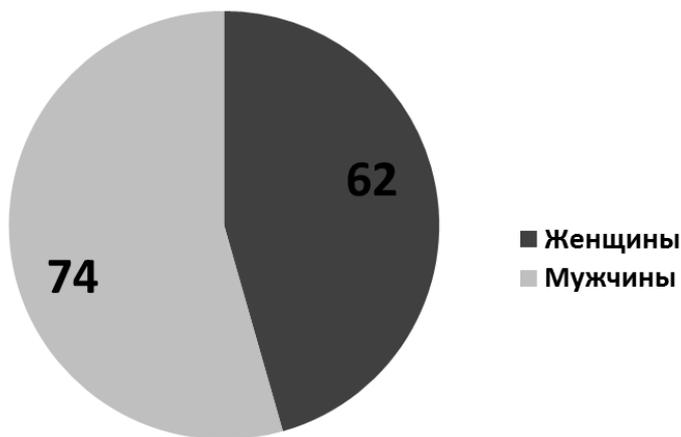


Рисунок 3.
Соотношение по полу у больных ИИ и НУО

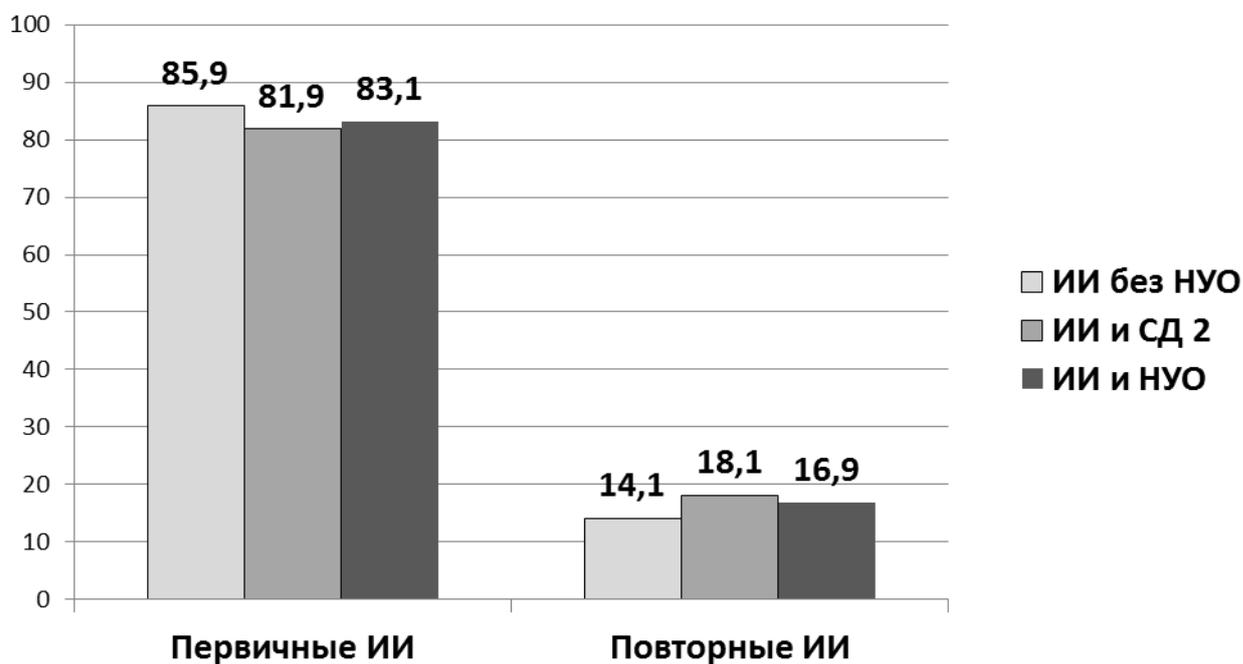
У 218 (15,2%) человек из 1438 больных, поступивших в стационар, настоящий ишемический инсульт явился повторным. Повторным считали инсульт, возникший после 28 дней от начала первого инсульта у данного пациента (рекомендации ВОЗ).

Среди повторных ИИ бóльшую долю составили пациенты с ИИ и СД 2 (18,1%). У больных с впервые выявленным нарушением углеводного обмена повторный ИИ случился у 23 из 136 человек, что составило 16,9%. У больных ИИ без нарушения углеводного обмена повторный инсульт развился у 142 (14,1%) человек из 1015. (Табл. 2, Рис. 4)

Таблица 2.

Характеристика пациентов с ИИ в зависимости от анамнеза ИИ и нарушений углеводного обмена

Группа больных	Статистический показатель	Первичный ИИ	Повторный ИИ	Всего
ИИ без НУО	Количество	872	143	1015
	% от заболевания	85,9	14,1	100
ИИ и СД 2	Количество	235	52	287
	% от заболевания	81,9	18,1	100
ИИ и НУО	Количество	113	23	136
	% от заболевания	83,1	16,9	100
Все ИИ	Количество	1220	218	1438
	% от заболевания	84,8	15,2	100

**Рисунок 4.**

Характеристика пациентов с ИИ в зависимости от анамнеза ИИ и нарушений углеводного обмена

Далее мы провели анализ исходов в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена. 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 нарушений углеводного обмена, была 15,9% (161 чел.). В группе больных с впервые выявленным нарушением углеводного обмена умерло 25 человек, что составило 18,4%. (Табл.3)

Таблица 3.

Характеристика пациентов с ИИ в зависимости от исходов и нарушений углеводного обмена

Группа больных	Статистический показатель	Умерло	Выписано	Всего
ИИ без НУО	Количество	161	854	1015
	% от заболевания	15,9	84,1	100
ИИ и СД 2	Количество	56	231	287
	% от заболевания	19,5	80,5	100
ИИ и НУО	Количество	25	111	136
	% от заболевания	18,4	81,6	100
Все ИИ	Количество	242	1196	1438
	%	16,8	83,2	100

Следующим этапом анализа группы пациентов в острейшем периоде ИИ стала оценка патогенетического подтипа заболевания. Проведенная оценка патогенетического подтипа ИИ выявила, что чаще встречался атеротромботический (АТ) ИИ у пациентов с нарушенным углеводным обменом. Так АТ ИИ выявлен в у 56,4% больных ИИ и СД 2, кардиоэмболический (КЭ) подтип определялся у 26,5%, лакунарный (Л) – 14,3%. Неуточненный патогенез ИИ был у 2,8% пациентов. У пациентов с впервые выявленными нарушениями углеводного обмена в острейшем периоде ИИ АТ подтип встречался у 46,3% больных, КЭ ИИ – 28,7%, Л ИИ – 18,4%, ИИ неуточненной этиологии был у 9 (6,6%) больных. В группе больных без нарушения углеводного обмена превалировал КЭ подтип ИИ

34,1%, АТ ИИ определен у 31,9%, Л ИИ – 22,1%, ИИ неуточненной этиологии был в 11,9% случаев. (Табл. 4, Рис. 5)

Таблица 4.

Характеристика пациентов в зависимости от патогенетического подтипа ИИ

Группа больных	АТ ИИ		КЭ ИИ		Л ИИ		ИИ НУ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ИИ без НУО n=1015	324	31,9	346	34,1	224	22,1	121	11,9
ИИ и СД 2 n=287	162	56,4	76	26,5	41	14,3	8	2,8
ИИ и НУО n=136	63	46,3	39	28,7	25	18,4	9	6,6
Все ИИ n=1438	549	38,2	461	32,1	290	20,2	138	9,6

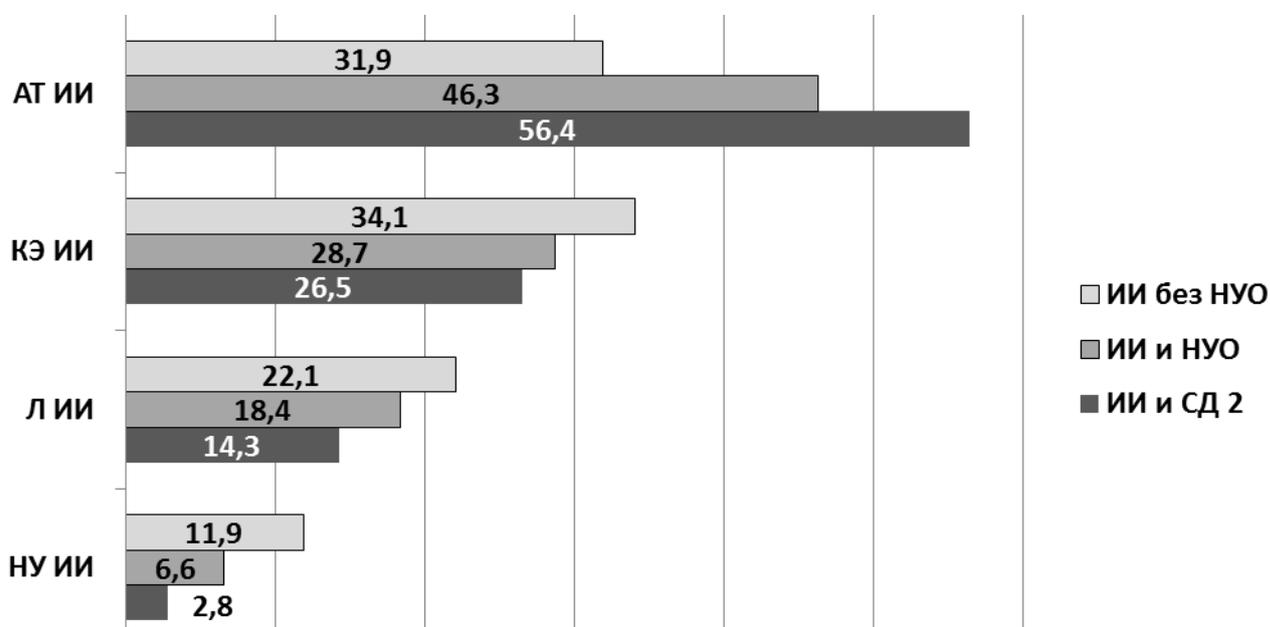


Рисунок 5.

Характеристика пациентов в зависимости от патогенетического подтипа ИИ

Учитывая большую частоту развития атеротромботического подтипа ИИ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, дальнейшее исследование и

проведение проспективного наблюдения мы проводили именно у этой категории больных. [204, 211]

2.2. Анализ жалоб и анамнеза у больных, включенных в исследование

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 ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа и сравнение с группой пациентов с ишемическим инсультом без сахарного диабета 2 типа.

Исследование проводилось на протяжении 6 месяцев с момента развития острого нарушения мозгового кровообращения.

Полученные в основной группе и группе сравнения результаты сравнивали между собой и с показателями группы контроля, которая состояла из 35 человек, у которых при сборе анамнеза и на момент включения в исследование не было выявлено признаков кардиоваскулярных и цереброваскулярных нарушений (таблица 5).

Таблица 5.
Характеристика пациентов I, II и III групп с учетом пола

Показатель	Группа I (n=81)		Группа II (n=52)		Группа III (n=35)	
	абс.	относ. %	абс.	относ. %	абс.	относ. %
женщины	33	40,7	21	40,4	15	42,9
мужчины	48	59,3	31	59,6	20	57,1

Ниже, на рисунках 6-8, показано графическое отображение характеристики исследуемых групп.

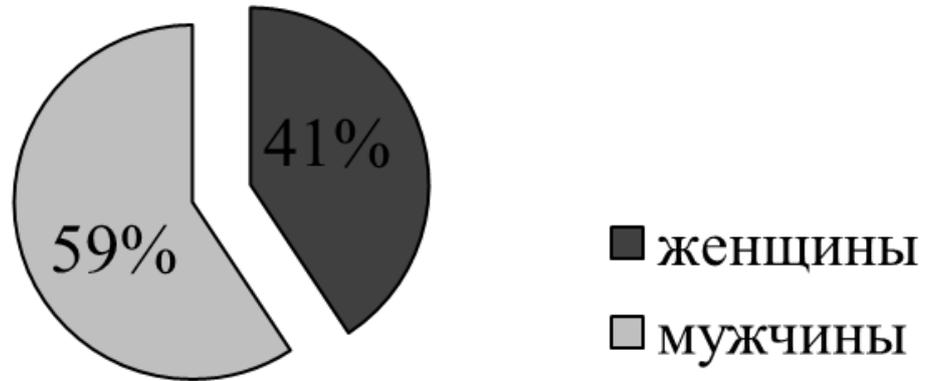


Рисунок 6.
Соотношение по полу в I (основной) группе

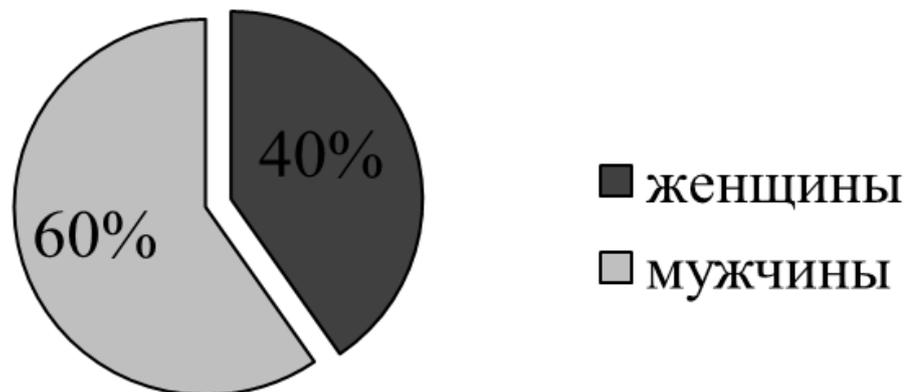


Рисунок 7.
Соотношение по полу во II группе (сравнения)

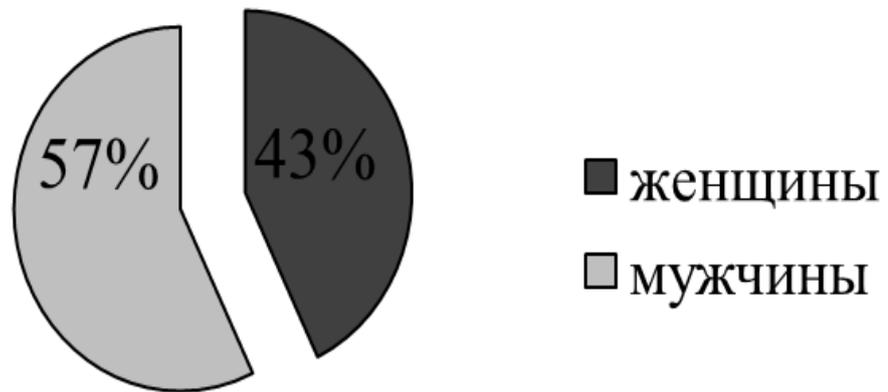


Рисунок 8.
Соотношение по полу в III группе (контроль)

При проведении статистического анализа на однородность представленных групп, доказали сопоставимость исследуемых групп по полу и возрасту, что позволило уменьшить вероятность ошибки при статистической обработке данных, получаемых в ходе исследования.

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, общемозговые нарушения в основной группе в большинстве случаев были выражены негрубо. Отмечено, что чаще выявлялось 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 6.

Таблица 6.
Клиническая симптоматика обследованных 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)	46	56,8	28	53,8
Дизартрия (нарушение артикуляции)	15	18,5	10	19,2
<u>Сенсорные расстройства</u> Соматосенсорные	68	83,9	38	73,1
Зрительные	8	9,9	3	5,8
Поражение черепно-мозговых нервов	52	64,2	27	51,2

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

Однако, при проведении сравнительного анализа между наблюдаемыми группами, уже на этапе включения в исследование более грубые нарушения клинической неврологической симптоматики выявлены у больных с сахарным диабетом 2 типа. Так, например, моторные нарушения в виде гемипареза/гемиплегии, нарушения чувствительности, признаки поражения черепно-мозговых нервов были грубее в основной группе. Вместе с тем, частота проявлений ишемического инсульта в виде речевых расстройств

(дизартрия, афазия) была практически одинакова у больных обеих групп (рисунок 9).

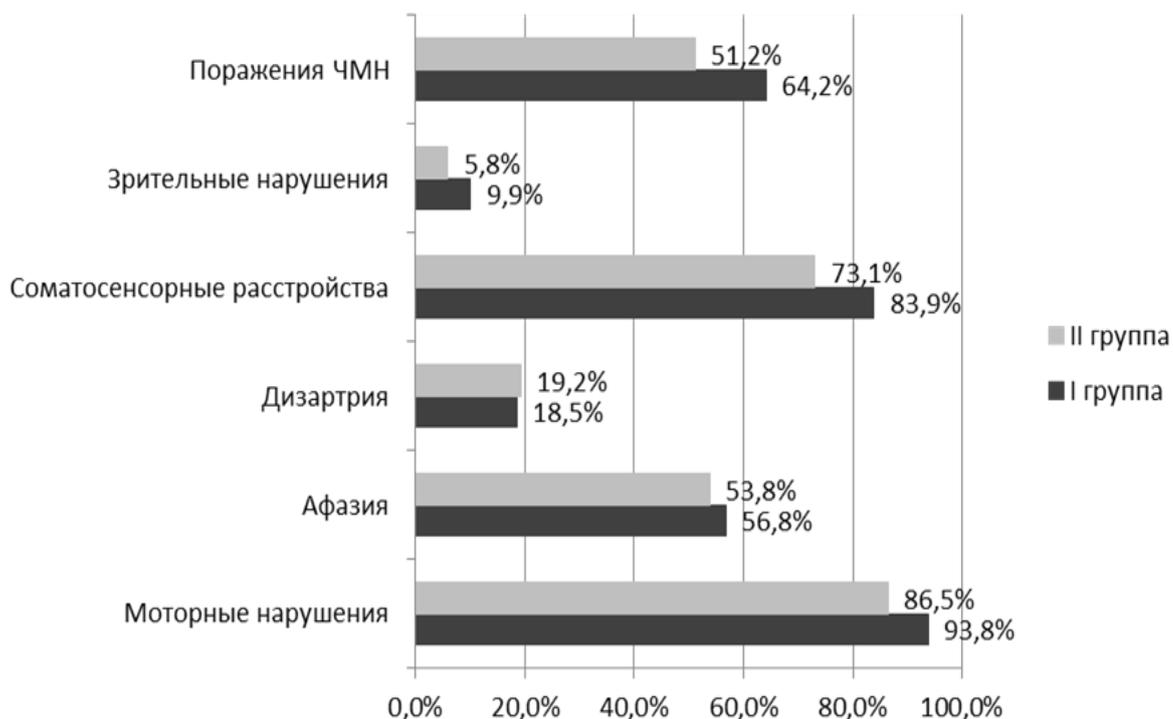


Рисунок 9.
Клиническая симптоматика больных на этапе включения в исследование

Характеристика больных по группам

Основная группа (n=81)

У 67 больных (82,7%) ОНМК по ишемическому типу развилось в ночные или предутренние часы, в 23 случаях (28,4%) пациенты отмечали наличие симптомов заболевания после утреннего пробуждения, соответственно динамику их возникновения оценить не представлялось возможным. Внезапное развитие симптоматики отмечено у 14 пациентов (17,3%), постепенное усиление очаговой неврологической симптоматики выявлено у 44 человек (54,3%).

Анализ анамнестических данных больных основной группы показал, что длительность сахарного диабета 2 типа к началу развития ИИ была от 3 до 9 лет. 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) $\geq 6,5\%$.

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].

Клинико-эндокринологический статус оценивался на основании осмотра эндокринолога, определения уровня гликемии, гликированного гемоглобина (HbA1c), данных дополнительных обследований.

Большинство больных имели еще до развития ишемического инсульта установленные осложнения СД 2 типа: диабетическая ангиопатия сетчатки – у 48 человек (59,3%), диабетическая непролиферативная ретинопатия – 8 человек (9,9%), диабетическая полинейропатия – 39 человек (48,2%).

Кроме имеющегося сахарного диабета 2 типа, пациенты основной группы имели также повышенное артериальное давление (АД) у 32 человек (39,5%), в 46,9% систолическое АД колебалось в рамках целевых показателей от 120-140мм рт ст. и у 11 человек (13,6%) уровень АД был ниже 120 мм рт ст.

Оценка anamnesis vitae показала, что до развития осложнения в виде ишемического инсульта диагноз гипертонической болезни был у 30 человек (36,6%). Из 30 человек, с диагнозом гипертонической болезни, у 6 (20%) больных длительность заболевания составила менее 5 лет, у 16 больных (53,3%) – от 5 до 10 лет, и у 8 больных (26,7%) «стаж» гипертонической болезни составил более 10 лет (таблица 7).

Все больные с верифицированным диагнозом артериальной гипертензии получали комбинированную терапию в виде ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ингибитор АПФ), блокаторов кальциевых каналов, тиазидовых диуретиков и бета-блокаторов.

Таблица 7.

Длительность течения ГБ у пациентов ИИ с СД2

Длительность	Абс.	%
Менее 5 лет	6	20
5-10 лет	16	53,3
Более 10 лет	8	26,7
Всего	30	100

Проведенное ультразвуковое исследование (методом дуплексного сканирования) брахиоцефальных артерий у больных основной группы показало наличие УЗ-признаков атеросклеротического поражения артерий каротидного бассейна. Критериями, позволяющими диагностировать атеросклеротический процесс, служили превышение толщины комплекса интима-медиа более 1 мм, неравномерно повышенная эхогенность, а также верификация атеросклеротических бляшек, сужающих просвет сосуда.

У всех больных с сахарным диабетом 2 типа, осложнившимся ишемическим инсультом, обнаружены признаки атеросклеротического поражения сосудов каротидного бассейна. Признаки наличия атеросклеротической бляшки выявлены у 74 пациентов. При этом у 46 больных (56,8%) атеросклероз сопровождался стенозом артерии с

уменьшением ее просвета на 70% и более. В 28 случаях (34,5%) стеноз не превышал 70% просвета сосуда, и у 7 больных (8,7%) присутствовали признаки утолщения комплекса интима-медиа без формирования атеросклеротической бляшки.

Таким образом, мы выявили, что наиболее характерной чертой атеросклеротического поражения бассейна внутренних сонных артерий по данным дуплексного сканирования было наличие атеросклеротической бляшки, стенозирующей просвет артерии более 70% (56,8%). В меньшем количестве выявлено утолщение комплекса интима-медиа (8,7%).

На рисунке 10 показано графическое отображение характеристики атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2 типа.

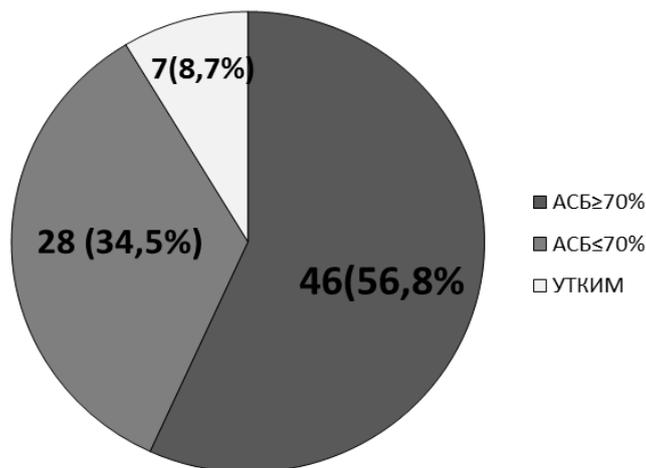


Рисунок 10.

Характеристика атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий в основной группе больных (по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий)

Примечание: АСБ ≥ 70% - атеросклеротическая бляшка, стенозирующая просвет артерии на 70% и более

АСБ < 70% - атеросклеротическая бляшка, стенозирующая просвет артерии менее, чем на 70%

УТКИМ – утолщение комплекса интима-медиа

У больных с сахарным диабетом 2 типа и ишемическим инсультом изучали семейный анамнез, отражающий наличие сосудистых катастроф у ближайших родственников. У 68 больных ИИ и СД 2 выявили случаи кардио- и цереброваскулярных заболеваний в семье. Так, в 64 случаях выявили ишемический инсульт или транзиторные ишемические атаки, у 26 больных наблюдались в семье случаи ишемической болезни сердца, 32 ближайших родственника больных основной группы перенесли инфаркт миокарда. Наследственная отягощенность в отношении развития макрососудистых осложнений отражена в таблице 8, выявлена у 68 больных (84%).

Таблица 8.
Семейный анамнез у пациентов I группы

Семейный анамнез	Количество (чел.)
Ишемический инсульт	43
Транзиторные ишемические атаки	21
Ишемическая болезнь сердца	26
Инфаркт миокарда	32

Группа сравнения II (n=52)

Аналогично основной группе, в группе сравнения у большинства пациентов ишемический инсульт возникал в ночные или предутренние часы, в 18 случаях (34,6%) момент развития заболевания определить было невозможно, так как симптомы обнаруживались после пробуждения, и динамика их возникновения осталась неизвестной. В половине случаев, у 26 человек (50%) наблюдалось постепенное нарастание клинической неврологической симптоматики, и в 8 случаях (15,4%) клиническая картина заболевания развилась внезапно.

Большинство пациентов - 96,2% (50 чел.) группы сравнения страдали гипертонической болезнью до развития острого нарушения мозгового

кровообращения. Из 50 человек, с диагнозом гипертонической болезни, у 14 больных (28%) длительность заболевания составила менее 5 лет, у 21 больного (42%) – от 5 до 10 лет, и у 15 больных (30%) «стаж» гипертонической болезни составил более 10 лет. В таблице 9 приводятся абсолютные и относительные показатели распределения больных группы сравнения по длительности течения гипертонической болезни.

Таблица 9.

Длительность течения ГБ у пациентов ИИ без СД 2

Длительность	Абс.	%
Менее 5 лет	14	28
5-10 лет	21	42
Более 10 лет	15	30
Всего	50	100

Более половины пациентов II группы (61,5%) имели степень 2 артериальной гипертонии, третья степень заболевания выявлена у 16 больных с ишемическим инсультом без сахарного диабета 2 типа (30,8%). Первая степень АГ определена у 4 больных и составила 7,7%. В таблице 10 приводятся абсолютные и относительные показатели распределения больных группы сравнения по степени гипертонической болезни.

Таблица 10.

Распределение пациентов с ИИ без СД 2 по степени АГ

Степень АГ	Абс.	%
Степень 1	4	7,7
Степень 2	32	61,5
Степень 3	16	30,8

На рисунке 11 приведено графическое распределение больных с ишемическим инсультом, не страдающих сахарным диабетом 2 типа, по степени артериальной гипертонии.

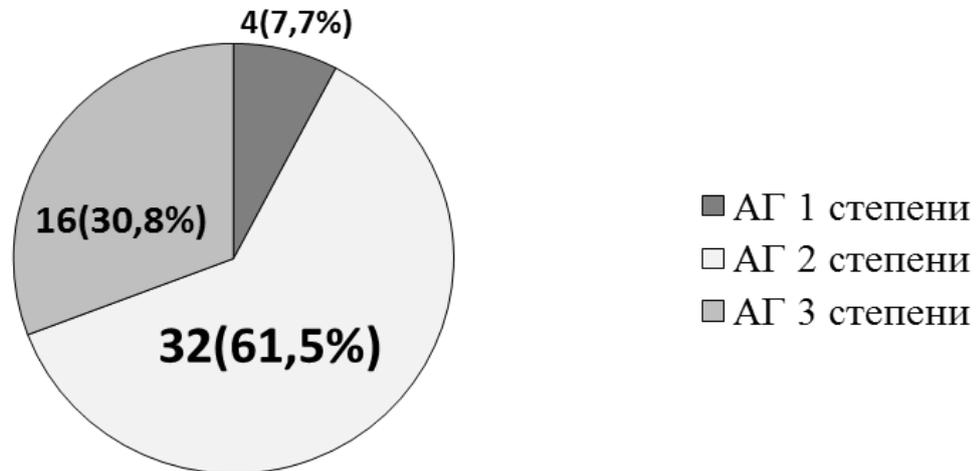


Рисунок 11.
Распределение больных с ИИ без СД2 по степени АГ

Антигипертензивные препараты принимались больными в виде комбинированной терапии и включали в основном ингибиторы АПФ, тиазидовые диуретики, блокаторы кальциевых каналов и бетаблокаторы. Отмечено, что прием антигипертензивных препаратов до развития осложнения в виде ишемического инсульта в амбулаторных условиях осуществлялся не всегда регулярно.

Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, подтвержденное проведением дуплексного исследования, было подтверждено у всех больных группы сравнения (52 человека).

УЗИ-признаки атеросклеротической бляшки выявлены у 44 больных с ишемическим инсультом без сахарного диабета 2 типа. При этом у 32 больных (61,5%) атеросклеротическое поражение было представлено стенозом артерии с уменьшением ее просвета на 70% и более. В 12 случаях (23,1%) стеноз не превышал 70% просвета сосуда, и у 8 больных (15,4%)

присутствовали признаки утолщения комплекса интима-медиа без формирования атеросклеротической бляшки.

На рисунке 12 показано графическое отображение характеристики атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, выявленное при ультразвуковом исследовании экстракраниального отдела бассейна внутренних сонных артерий у больных с ишемическим инсультом, не страдающих сахарным диабетом 2 типа.

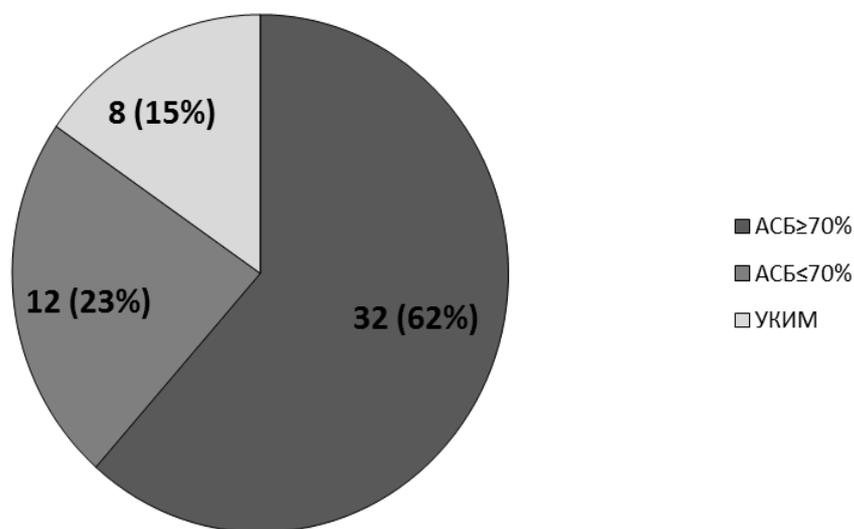


Рисунок 12.

Характеристика атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий в основной группе больных

Примечание: АСБ ≥ 70% - атеросклеротическая бляшка, стенозирующая просвет артерии на 70% и более

АСБ < 70% - атеросклеротическая бляшка, стенозирующая просвет артерии менее, чем на 70%

УКИМ – утолщение комплекса интима-медиа

Таким образом, мы выявили, что наиболее характерной чертой атеросклеротического поражения бассейна внутренних сонных артерий по данным дуплексного сканирования и у пациентов группы сравнения было наличие атеросклеротической бляшки, стенозирующей просвет артерии

более 70% (62%). У меньшего количества пациентов выявлено утолщение комплекса интима-медиа (15%).

Наследственный анамнез был отягощен в отношении развития кардио- и цереброваскулярных заболеваний - у 38 больных, что составило 73,1%, у 6 пациентов наследственный анамнез остался неизвестен в силу объективных причин (отсутствие сведений о родителях, братьях и сестрах).

Так, в 31 случае выявили ишемический инсульт или транзиторные ишемические атаки у близких родственников, у 20 больных наблюдались в семье случаи ишемической болезни сердца, 32 ближайших родственника больных группы больных с ИИ без СД2 перенесли инфаркт миокарда. Наследственная отягощенность в отношении развития макрососудистых осложнений отражена в таблице 11, выявлена у 68 больных (84%).

Таблица 11.
Семейный анамнез пациентов II группы

Семейный анамнез	Количество (чел.)
Ишемические инсульты	21
Транзиторные ишемические атаки	10
Ишемическая болезнь сердца	20
Инфаркт миокарда	15
Анамнез неизвестен	6

При включении пациентов в исследование регистрировали наличие вредных привычек – курение и употребление алкоголя. Курение зарегистрировано в основной группе (I) у 15 человек, злоупотребление алкоголем - 1 человек, употребляющих умеренно – 6 человек. Во II группе (сравнения) – курящих – 21 человек, злоупотребление алкоголем выявлено у 3 пациентов, употребляющих умеренно – 4 человека.

Таким образом, в нашем исследовании сформированные для анализа группы: основная (больные ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2 типа), группа сравнения (больные ишемическим инсультом, не страдающие сахарным диабетом 2 типа) и контрольная группа практически не отличались по полу и возрасту. Также обе группы наблюдения (I и II) были сопоставимы между собой по характеру основных неврологических клинических проявлений, данным анамнеза жизни и заболевания.

2.3. Результаты клинического неврологического обследования и обоснование диагноза

При поступлении в неврологическое отделение у больных I и II исследуемых групп отмечено превалирование очаговых неврологических нарушений над общемозговыми. Общемозговые нарушения в большинстве случаев были выражены негрубо. Распределение пациентов в зависимости от оценки состояния сознания с использованием шкалы ком Глазго (ШКГ) приведено в таблице 12.

Таблица 12.

Балловая оценка состояния сознания по ШКГ при поступлении

I группа (основная) n=81		II группа (сравнения) n=52	
Баллы	Абсол./относит.	Баллы	Абсол./относит.
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

Из таблицы 12 видно, что как в основной группе, так и в группе сравнения наибольшее количество больных имело оценку от 12 до 14 баллов. Однако сниженный уровень сознания с оценкой по ШКГ от 9 до 11 баллов в основной группе выявлялся у 18,%, а в группе сравнения у 7,7% пациентов. Отсутствие нарушений сознания, в соответствии с оценкой по ШКГ 15

баллов, в основной группе составило 8,6% пациентов, в группе сравнения – 15,4% больных.

Клиническая неврологическая симптоматика была разнообразной и отражала нарушения различных структур головного мозга.

Дефицит черепно-мозговых функций в виде лицевой асимметрии наблюдался у 28 пациентов. Анизокория отмечена у 6 пациентов. Угнетение зрачковых рефлексов у 4 больных. У 14 больных выявлялось отклонение глазных яблок в сторону зоны ишемического очага, выявлялся парез взора в «здоровую» сторону. В 37 случаях выраженность пирамидной симптоматики была представлена центральным парезом лицевого и подъязычного нервов.

Афатические нарушения наблюдались у 46 пациентов при левосторонней локализации. Дизартрию выявляли у 15 больных с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа.

Двигательный дефицит у больных ИИ на фоне сахарного диабета 2 типа чаще был в виде гемисиндрома. При этом гемиплегия до 0 баллов наблюдалась у 21 пациента основной группы, в 55 случаях определяли различную степень выраженности гемипареза.

Снижение мышечного тонуса на стороне гемипареза или гемиплегии определялось у 66 пациентов, повышение тонуса определено у 12 больных, и в 3 случаях изменения мышечного тонуса не наблюдали.

Нарушения в рефлекторной сфере определялись на стороне двигательных расстройств у 21 больного: повышение рефлексов в 16 случаях, отсутствие рефлексов у 5 человек. Со стороны чувствительной системы у 58 человек выявлялась гемигипестезия, односторонняя гиперпатия определялась у 3 пациентов, и в 7 случаях зарегистрирован псевдосегментарный тип сенсорных нарушений. Зрительные нарушения как отражение сенсорных расстройств наблюдались у 8 пациентов.

Ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, Брудзинского в остром периоде ишемического нарушения мозгового кровообращения выявили у 2 больных.

В таблице 13 представлена оценка клинического неврологического статуса больных основной группы (ИИ и СД2), выраженная в баллах.

Таблица 13.

Оценка неврологического статуса в баллах (шкала NIH-NINDS) в основной группе (n=81) при поступлении

Показатель	Баллы	Количество (чел.)
Оценка уровня сознания	0	46
	1	28
	2	7
	3	0
Ответы на 2 вопроса	0	44
	1	24
	2	13
Выполнение 2х команд	0	27
	1	46
	2	8
Объем движения глазных яблок	0	58
	1	22
	2	1
Оценка функции зрения	0	41
	1	33
	2	7
	3	0
Паралич мимической мускулатуры	0	12
	1	48
	2	20
	3	1
Сила мышц - правая рука	0	25
	1	13
	2	35
	3	8
Сила мышц - левая рука	0	56
	1	13
	2	9
	3	3
Сила мышц - правая нога	0	25
	1	35
	2	15
	3	6

Сила мышц - левая нога	0	51
	1	11
	2	17
	3	2
Атаксия в конечностях	0	69
	1	10
	2	2
Сенсорные расстройства	0	11
	1	37
	2	33
Реакция на стимулы	0	66
	1	14
	2	1
Дизартрия	0	36
	1	39
	2	6
Афатические нарушения	0	44
	1	34
	2	3

При анализе неврологических проявлений на момент включения очаговая неврологическая симптоматика у больных ИИ без СД 2 (группа сравнения) была более выражена, чем общемозговая. Функция ЧМН нарушалась в виде лицевой асимметрии у 17 пациентов, нарушение зрачковой реакции на свет у 6 пациентов. У 14 пациентов глазные яблоки были направлены в сторону формирования инфаркта. Пирамидные нарушения, представленные центральным парезом VII и XII пар ЧМН, определялись у 27 человек, афазия была у 28 больных при левосторонней локализации ишемического очага, дизартрия - у 10 больных.

Моторные нарушения у больных с ишемическим инсультом без сахарного диабета 2 типа были представлены в виде гемиплегических и гемипаретических синдромов. Гемиплегия на момент включения насчитывалась у 13 больных, у 32 - определяли различную степень

выраженности гемипареза. Мышечный тонус был снижен у 41 человека, его повышение наблюдалось у 4 больных на стороне гемипареза или гемиплегии.

Рефлекторная деятельность изменена на стороне гемипареза (гемиплегии) в виде повышения сухожильных рефлексов в 23 случаях, отсутствие рефлексов на стороне гемипареза/гемиплегии у 22 человек. Соматосенсорные расстройства выявлены у 38 человек в виде гемигипестезии. Нарушение зрительных функций – у 3 человек.

Менингеальных знаков в острейшем периоде ишемического инсульта у больных с ишемическим инсультом без сахарного диабета 2 типа выявлено не было.

Оценка клинического состояния больных группы сравнения (ИИ без СД 2 типа), выраженная в баллах, представлена в таблице 14.

Таблица 14.

Оценка неврологического статуса в баллах (шкала NIH-NINDS) в группе сравнения (n=52) при поступлении.

Показатель	Баллы	Количество (чел.)
Оценка уровня сознания	0	48
	1	4
	2	1
	3	0
Ответы на 2 вопроса	0	38
	1	13
	2	1
Выполнение 2х команд	0	32
	1	14
	2	6
Объем движения глазных яблок	0	37
	1	14
	2	1
Оценка зрительных функций	0	41
	1	9
	2	2
	3	0

Паралич мимической мускулатуры	0	24
	1	17
	2	7
	3	3
Сила мышц - правая рука	0	35
	1	4
	2	10
	3	3
Сила мышц - левая рука	0	17
	1	13
	2	19
	3	3
Сила мышц - правая нога	0	11
	1	21
	2	16
	3	4
Сила мышц - левая нога	0	17
	1	20
	2	13
	3	2
Атаксия в конечностях	0	48
	1	1
	2	2
Сенсорные нарушения	0	14
	1	21
	2	17
Реакция на стимулы	0	47
	1	5
	2	0
Дизартрия	0	42
	1	8
	2	2
Афатические нарушения	0	24
	1	26
	2	2

При динамическом наблюдении за больными основной группы и группы сравнения в течение полугода были выявлены более глубокие и стойкие

нарушения неврологических функций у больных ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2 типа (I группа).

Оценка выраженности неврологической симптоматики по унифицированной шкале NIH-NINDS позволила установить и доказать, что при наличии сахарного диабета 2 типа неврологический дефицит выражен грубее, с наличием более выраженной очаговой неврологической симптоматики, общемозговых расстройств и менингеальных знаков, по сравнению с пациентами II группы (таблица 15).

Таблица 15.

Динамика неврологического дефицита в баллах (Шкала NIH-NINDS)

Показатель	Группа I (n=81)	Группа II (n=52)
При поступлении (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 медико-экономические стандарты по ведению больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения) 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 13 приведена сравнительная характеристика восстановления неврологических функций в основной группе и группе сравнения, произошедшая в течение первых трех недель течения ишемического инсульта на фоне стандартной терапии. В процентном выражении приведено количество больных с полным или значительным восстановлением неврологических функций.

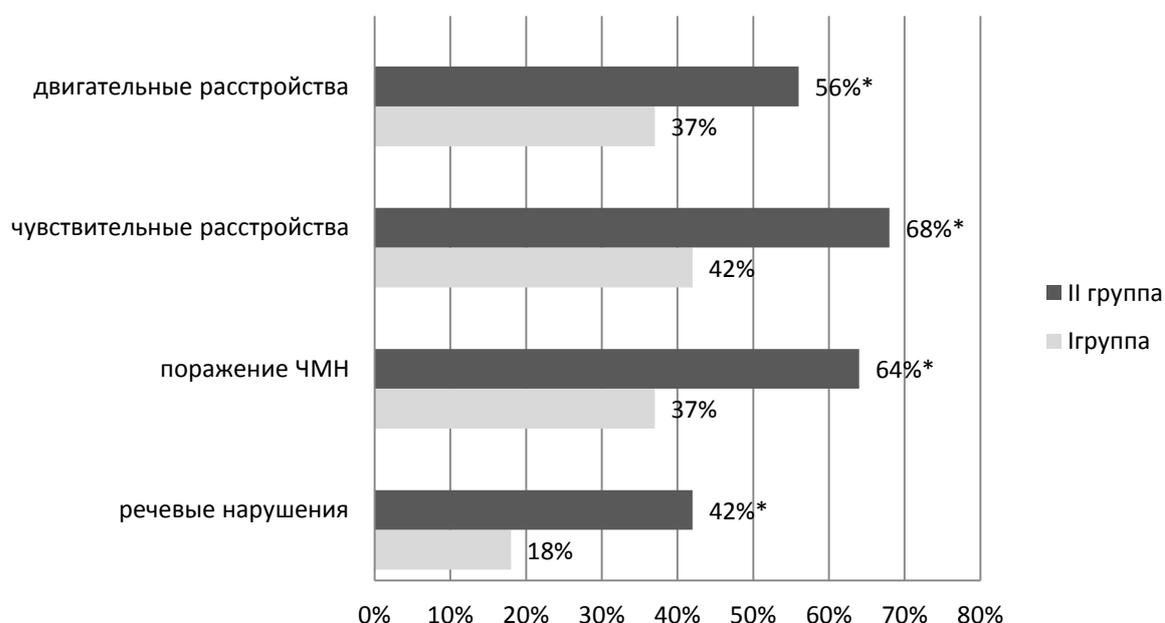


Рисунок 13.

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

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

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 ОНМК мы не получили статистически значимых различий ($p = 0,14$). Так, средний балл по шкале MMSE у пациентов с СД 2 в остром периоде ИИ 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 14).

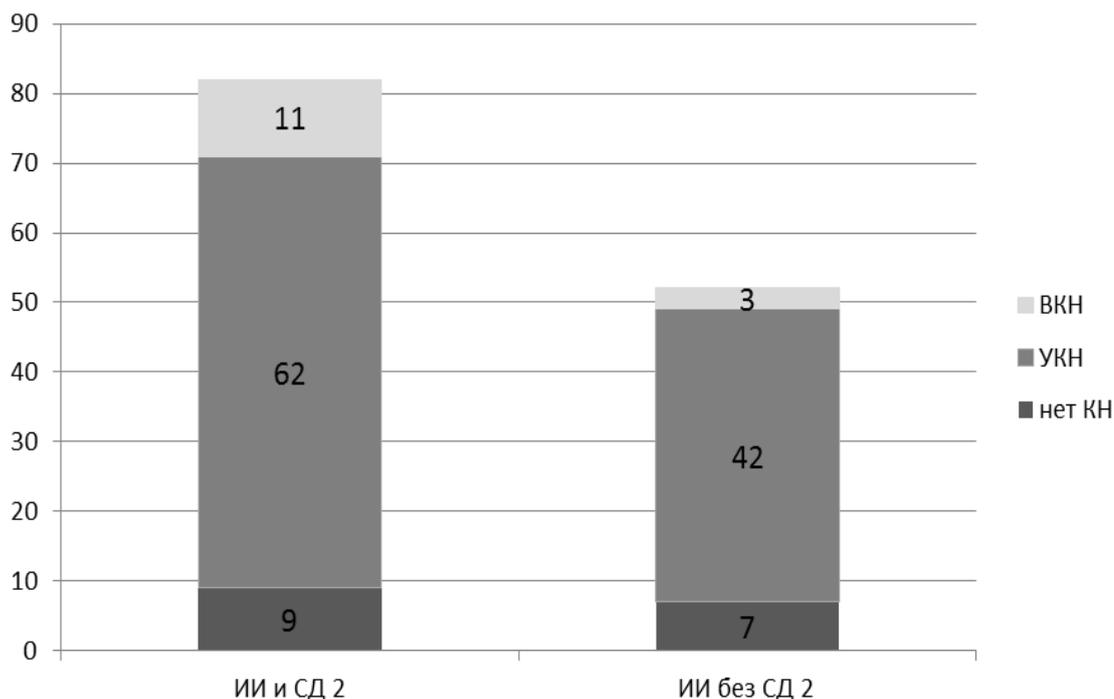


Рисунок 14.

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 16).

Таблица 16.

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±2,4 p=0,008; p*=0,14	26,3±1,8 p=0,009; p*=0,14	29±1,1
3 месяца	25,4±2,2 p=0,006; p*=0,11	26,8±2,1 p=0,012; p*=0,14	29±1,1

6 месяцев	25,7±1,6 p=0,007; p=0,03	27,3±2,8 p=0,026; p*=0,03	29±1,1
-----------	--------------------------------	---------------------------------	--------

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

Представленный выше анализ субъективных и объективных клинических проявлений ишемического инсульта 81 пациента с СД 2 и 52 больных без СД 2, включенных в наше исследование, показывает преобладание в обеих группах очаговой неврологической симптоматики над общемозговой и менингеальной.

Более выраженные расстройства неврологических функций, а также длительные (до 6 месяцев) нарушения памяти, зрительно-пространственных функций и ориентации отмечены в группе больных, у которых ишемический инсульт развился на фоне сахарного диабета 2 типа. При сравнении скорости регресса неврологических расстройств выявлено, что восстановление утраченных функций происходило быстрее в группе сравнения. [200, 208]

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

3.1. Динамика изменений тромбоцитарного гемостаза

Оценка лабораторных показателей больных с ишемическим инсультом (как с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, так и без него) и лиц контрольной группы включала анализ макрореологических (маркеры нарушений тромбоцитарно-сосудистого гемостаза), микрореологических (подсчет количества фрагментированных эритроцитов) параметров и контроль показателей липидного обмена.

Показатели количества тромбоцитов, уровень гематокрита и АДФ стимулированной агрегации тромбоцитов в обеих исследуемых группах были нестабильны и отличались от этих показателей у группы контроля. Проведенный нами анализ макрореологических характеристик крови показал, что исходные агрегационные свойства тромбоцитов были примерно одинаково повышенными у больных с ишемическим инсультом как с СД 2, так и без него.

Гематокрит был значимо выше у пациентов с ишемическим инсультом в обеих исследуемых группах, чем в группе здоровых лиц. При этом статистически значимые различия в сторону увеличения гематокрита мы обнаружили у больных с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа при сравнении с пациентами, не страдающими данным заболеванием.

Характеристика гематологических показателей у больных с ишемическим инсультом в основной группе и группе сравнения представлена в таблице 17.

Таблица 17.**Гематологические показатели и агрегационная активность тромбоцитов при поступлении**

Показатель	Основная группа (I) n=81	Группа сравнения (II) n=52	Контроль (III) n=35
количество Тр ($\times 10^9/\text{л}$)	221 \pm 2,3 p=0,36/p*=0,15	235 \pm 2,7 p=0,28/p*=0,15	281 \pm 3,3
Ht (%)	47,2 \pm 0,4 p=0,023/p*=0,033	44,3 \pm 0,6 p=0,028/p*=0,033	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

Примечание: p – статистическая значимость различий при сравнении с группой контроля

p - статистическая значимость различий при сравнении I и II групп*

Подсчет тромбоцитов в крови пациентов обеих исследуемых групп показал, что в первые сутки от начала заболевания выявлено пониженное количество кровяных пластинок, по сравнению с группой контроля, хотя статистический анализ не показал значимых различий (p=0,36, p=0,28 соответственно по группам).

Однако в динамике острого периода заболевания функциональная активность тромбоцитов значительно снизилась в группе больных без СД 2, в то время как у больных с СД 2 основные показатели, несмотря на тенденцию к снижению, остались повышенными.

Выявлены признаки повышения функциональной активности тромбоцитов, что выразилось в усилении агрегации кровяных пластинок под влиянием АДФ. При этом бóльшая выраженность была представлена в основной группе, 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 18).

Таблица 18.

Динамика АДФ-АТ (%) у обследованных больных

Группы	1сутки	7 сутки	14 сутки	21 сутки	3 месяца	6 мес.
Основная группа (I) n=81	84,8±3,2 p=0,003; p*=0,035	85,1±6,1 p*=0,036	72,3±3,4 p*=0,012	51,3±2,7 p*=0,018	28,3±3,1 p*=0,27	29,0±2,8 p*=0,21
Группа сравнения (II) n=52	76,4±4,1 p=0,006; p*=0,035	72,4±2,9 p*=0,036	52,8±2,1 p*=0,012	38,3±4,3 p*=0,018	23,8±3,3 p*=0,27	23,1±2,4 p*=0,21
Контроль n=35	42,4±2,3	42,4±2,3	42,4±2,3	42,4±2,3	42,4±2,3	42,4±2,3

Примечание: 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 инсульта 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 у больных с СД 2 типа к терапевтическому воздействию.

Более выраженные изменения агрегации тромбоцитов 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 – молекулярного маркера активации тромбоцитов. Уровень β -тромбоглобулина 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 типа, 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 19).

Таблица 19.

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	$38,4 \pm 2,1$	$38,4 \pm 2,1$	$38,4 \pm 2,1$	$38,4 \pm 2,1$	$38,4 \pm 2,1$	$38,4 \pm 2,1$

Примечание: 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. В течение острого периода инсульта 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 группами больных, указывающие на усиление тромбогенной активности у больных с сахарным диабетом 2 типа ($p=0,038$). Проспективное наблюдение в динамике ишемического инсульта выявило значимое снижение 4ПФ к 3-му месяцу в группе больных СД2 и к 21-м суткам у больных без СД2 (таблица 20).

Таблица 20.

Динамика 4ПФ (Ед/мл) у обследованных больных

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

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

На рисунках 15-17 графически отражена динамика изменений основных параметров функциональной активности тромбоцитов на протяжении острого периода ишемического инсульта (1 – 21 сутки) в основной группе и группе сравнения.

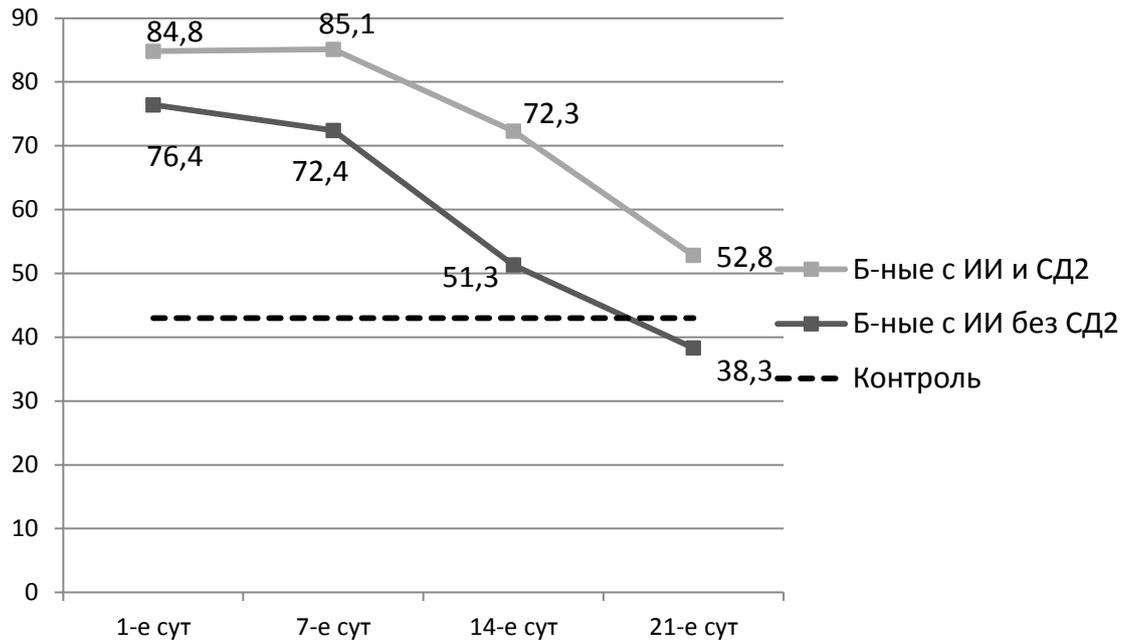


Рисунок 15.

Характеристика изменения АДФ-АТ (%) в динамике ИИ у обследованных больных

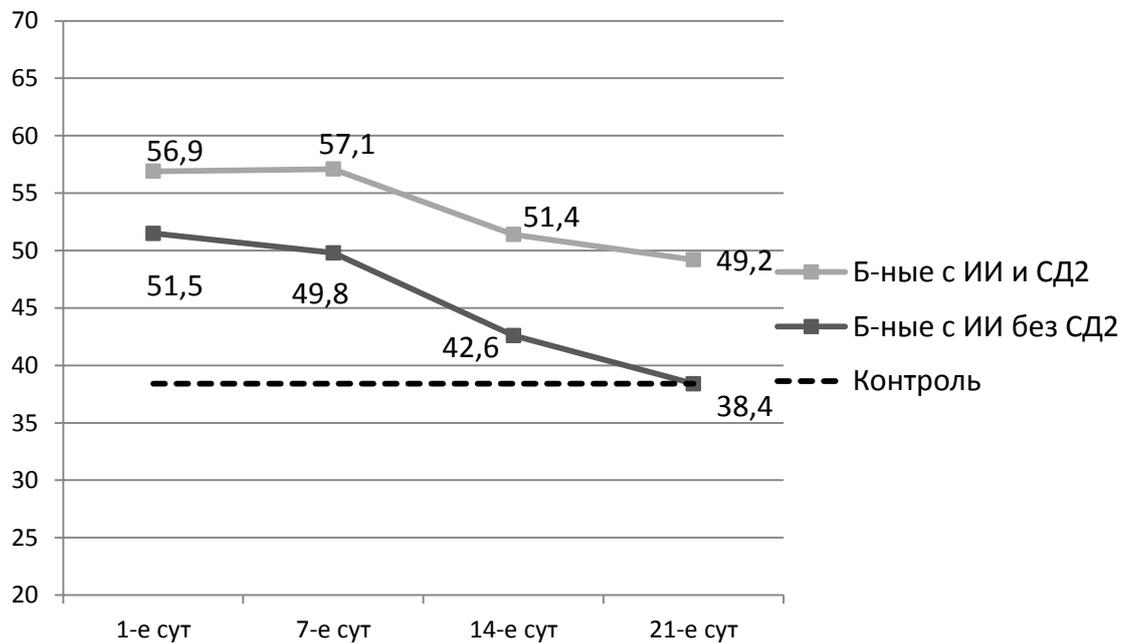


Рисунок 16.

Характеристика изменения β ТГ (нг/мл) в динамике ИИ у обследованных больных

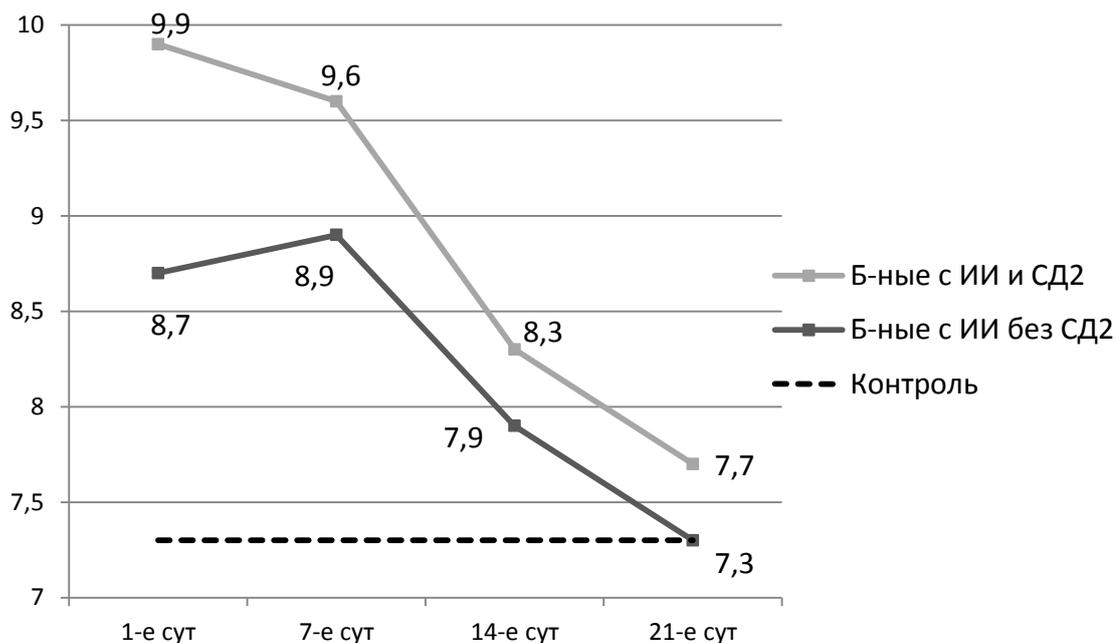


Рисунок 17.
Характеристика изменения ПФ4 (Ед/мл) в динамике ИИ у обследованных больных

Результаты нашего исследования указывают на изменение функциональных свойств тромбоцитов в сторону их ухудшения при ишемическом инсульте. 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.

Таким образом, сопутствующий ишемическому инульту 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. Подобные результаты сопоставимы с данными других исследований [198, 199, 210, 212, 215, 218, 219].

3.2. Динамика состояния эндотелиального гемостаза

Наряду с форменными элементами крови (тромбоциты и эритроциты), важным действующим регулятором гемореологических и гемостазиологических взаимоотношений является эндотелий сосудов. Одним из маркеров степени нарушения функции эндотелия является фактор фон Виллебранда – гликопротеин плазмы крови, связывающий субэндотелиальный коллагеновый матрикс и тромбоцитарный рецептор GP Ib/IX и, таким образом, обеспечивающий прикрепление тромбоцитов к участку повреждённого сосуда. В проведенном нами исследовании со стороны эндотелия обнаружены выраженные расстройства его функциональной активности у больных ишемическим инсультом.

Изучение активности фактора фон Виллебранда 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 21).

Таблица 21.
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 ишемического инсульта исследование активности 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 антигена 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 18).

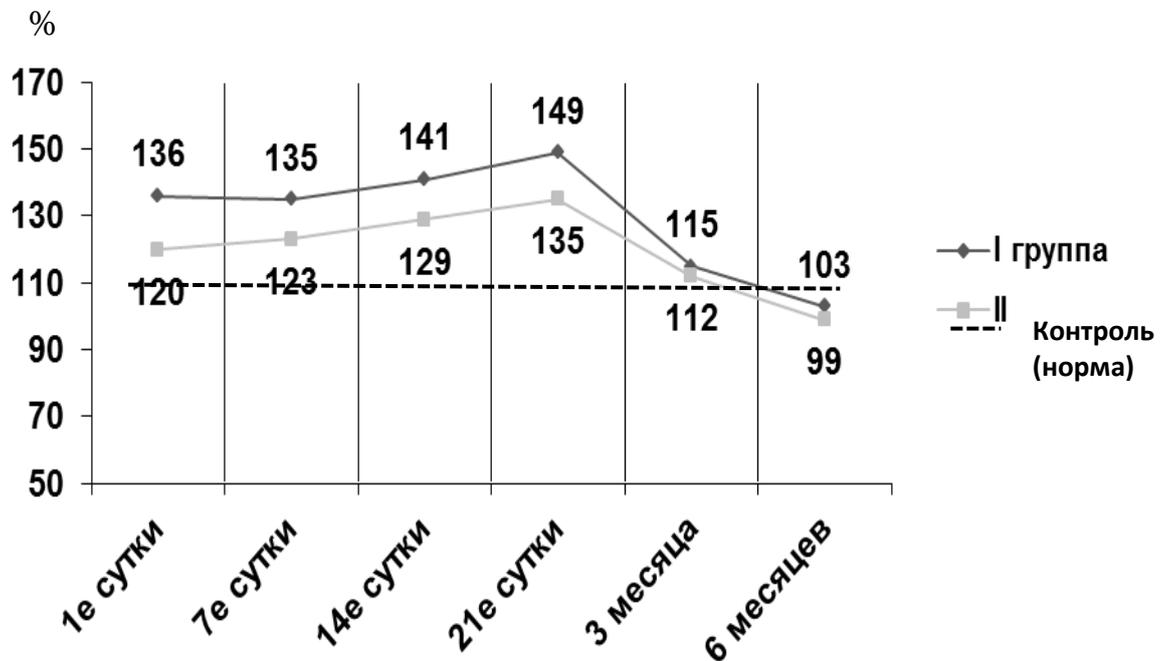


Рисунок 18.
ФВ (%) у обследованных больных

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 шестого 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 мы выявили патологическую активацию эндотелия у всех больных с ИИ, а у пациентов с СД 2 – более грубое его повреждение, которое 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 [197, 206, 210, 214, 216, 218, 219].

3.3. Динамика изменения количества фрагментированных 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. Известно, что в условиях активации системы гемостаза при ишемических процессах происходит

изменение состава мембраны эритроцита за счет изменения состава фосфолипидов. В таком состоянии эритроциты имеют очень низкую осмотическую резистентность и легко разрушаются. 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.

Средние значения количества ФЭ, подсчитанные в 1 микролитре крови, у пациентов с ишемическим инсультом, возникшим на фоне сахарного диабета 2 типа и не страдающих сахарным диабетом 2 типа, а также контрольные показатели исследуемого параметра, сведены в таблицу 22.

Таблица 22.

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

Группы	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*

При сравнении изменений количества ФЭ за период наблюдения 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 19 отображена динамика изменений количества ФЭ за весь период наблюдения.

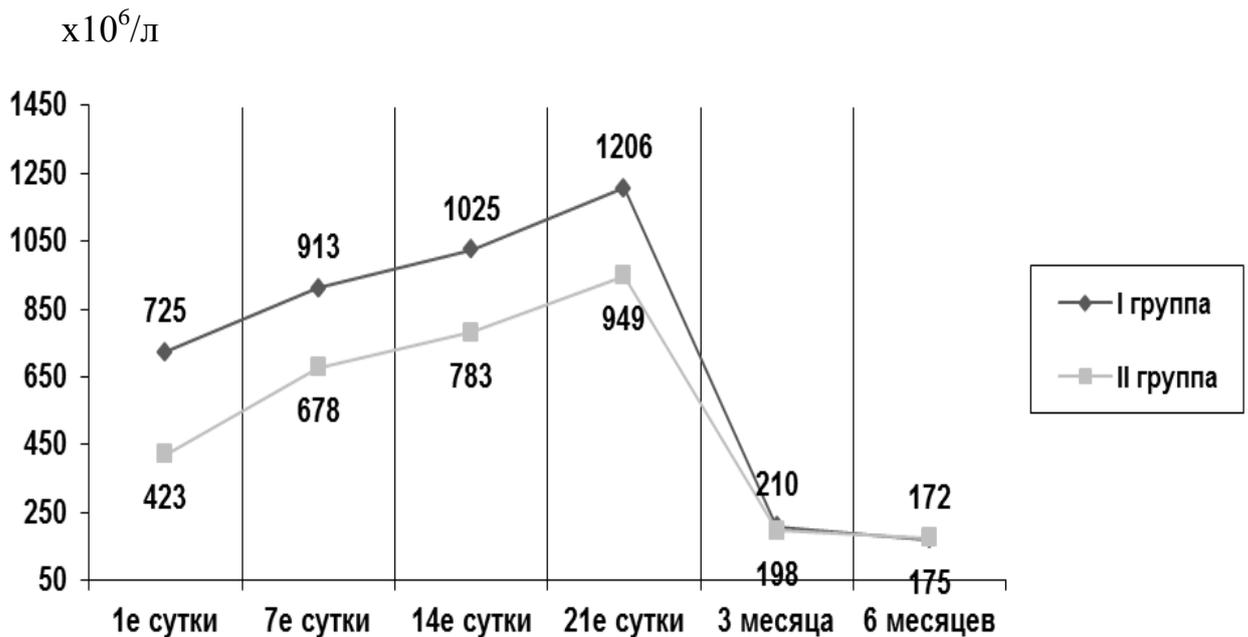


Рисунок 19.

Динамика изменений количества ФЭ больных I, II групп за период наблюдения

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. 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 выше. Это является значимым патогенетическим механизмом дополнительной внутрисосудистой активации системы гемостаза, развивающейся за счет выброса из поврежденных эритроцитов биологически активных субстратов в кровотоки и способствующей нарушению кровообращения на уровне микроциркуляции. Увеличение числа поврежденных эритроцитов 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 отсроченно, а у больных с СД 2 - в меньшей степени. [202, 210, 213]

3.4. Показатели липидного спектра

При рассмотрении исходных липидограмм обнаружены значимые отличия от аналогичных показателей в контрольной группе и группе сравнения (таблица 23). 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 23.

Показатели липидного обмена у больных до начала лечения

Группа	ОХ ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	Индекс атерогенно сти
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 с группой сравнения.*

В основной группе уровень общего холестерина был выше контрольных значений в 1,3 раза и также превышал максимально возможный уровень этого показателя, рекомендуемый Европейским обществом кардиологов, Европейским обществом атеросклероза и Национальным Обществом по изучению Атеросклероза, а также Российскими рекомендациями по лечению дислипидемий V пересмотра в 1,5 раза. Повышение общего холестерина происходило за счет увеличения атерогенной фракции – ХС ЛПНП, которая превышала допустимые показатели для данной группы пациентов (очень высокого сосудистого риска) почти в 2 раза, достигая уровня 3,59±0,16 ммоль/л.

Уровень антиатерогенной фракции ХС ЛПВП в основной группе был значимо ниже по сравнению с этим показателем в группе сравнения ($1,02 \pm 0,03$ ммоль/л, $1,13 \pm 0,01$ ммоль/л соответственно).

Отмечался и третий компонент в так называемой «липидной триаде» у больных с сахарным диабетом 2 типа. Концентрация триглицеридов превышала допустимые значения и была выше почти в 2 раза по сравнению с этим же показателем у больных с ишемическим инсультом без сахарного диабета 2 типа.

Известно, что интегральным показателем, который определяет выраженность атерогенных свойств крови, служит индекс атерогенности. Принято считать, что в норме индекс атерогенности не должен превышать значения 3,0. У больных ИИ и СД 2 индекс атерогенности превышал рекомендуемый безопасный уровень практически в 2 раза. В группе сравнения этот же показатель, превышая рекомендуемые уровни, был значимо ниже по сравнению с больными, входящими в основную группу.

Эпидемиологические исследования больных, страдающих СД 2, часто выявляют гиперхолестеринемию, связанную с увеличением липопротеидов низкой плотности. По данным ряда исследований, повышение уровня ХС плазмы выявляется у 54-77% больных. Из количественных изменений наиболее характерны снижение ХС ЛПВП и увеличение фракции триглицеридов, которые встречаются примерно у 20% больных СД 2. В результате нашего исследования мы выявили особенности нарушений липидных показателей у больных ИИ и СД 2, выраженные в гипертриглицеридемии, увеличении ХС ЛПНП и снижении ХС ЛПВП [201, 203].

Ниже приведены клинические примеры течения ишемического инсульта у пациентов, принимавших участие в исследовании. Изучение каждого из случаев позволит представить наиболее типичную клиническую картину ишемического инсульта, возникшего как на фоне сахарного диабета, так и без него.

Клинический пример №1

Мужчина М., 61 год, не работает, доставлен в отделение неврологии ГБУЗ ГКБ №34 28.05.2009 года с жалобами на слабость в левых руке и ноге.

Анамнез заболевания: со слов больного, 28.05.2009 года при пробуждении обнаружил слабость в левой руке, в течение короткого времени (около 30-40 минут) слабость нарастала до потери возможности поднять руку, постепенно развилась слабость в левой ноге. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи, которой пациент был доставлен в ГБУЗ ГКБ №34.

Анамнез жизни: инфекционные заболевания отрицает, оперативных вмешательств за последние 12 месяцев не было. Со слов больного, страдает гипертонической болезнью. Назначенные терапевтом препараты: индап 2,5 мг/сут, лориста 50 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут, принимает нерегулярно. Цифры артериального давления периодически повышаются до 220/100 мм рт ст. Другие заболевания, связанные с патологией сосудистой и свертывающей систем, отрицает.

При объективном осмотре: состояние тяжелое, обусловленное неврологической симптоматикой. Температура тела – 36,4°C. Кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности. Дыхание через нос, самостоятельное. Частота дыхательных движений 18 в минуту. При аускультации – везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный с частотой сердечных сокращений 78 в минуту. Артериальное давление на правой руке 186/92 мм рт ст, на левой руке 188/96 мм рт ст. При пальпации живота – мягкий, безболезненный, печень – по краю реберной дуги, край эластичный. При аускультации выслушивается перистальтика кишечника. Функции тазовых органов контролирует.

Неврологический статус: сонлив, оценка сознания по шкале ком Глазго – 13 баллов. В речевой контакт вступает, отвечает правильно только на один вопрос, команды выполняет. Отмечается выраженная дизартрия. Зрачки округлой формы, обычного диаметра, симметричны. Реакция зрачков на свет

(прямая и содружественная) сохранена, симметрична. Пареза взора нет. Нистагма нет. Нижнелицевая асимметрия слева со сглаженностью носогубной складки. Глотание не нарушено, глоточные рефлексы живые, симметричные. Девиация языка влево. Объем активных движений в руках и ногах снижен слева. Объем пассивных движений не изменен. Левосторонний парез 2 балла – в руке, 3 балла – в ноге. Сухожильные и периостальные рефлексы низкие без убедительной разницы сторон. Патологические знаки: симптом Бабинского слева. Нарушение чувствительности по типу гемигипестезии слева. Оценка по шкале NIH-NINDS - суммарный балл 12. Менингеальных знаков нет.

При проведении КТ головного мозга при поступлении участков патологической плотности в веществе мозга не выявлено, исключен геморрагический характер повреждения головного мозга. Повторная КТ головного мозга, проведенная через сутки после госпитализации, выявила инфаркт мозга в кортикальных отделах правой височно-теменной области, размер 2,5x4,0x3,6 см.

Выполнено дуплексное сканирование экстракраниальных артерий, в устье правой внутренней сонной артерии определяется гемодинамически незначимая гетерогенная бляшка, стенозирующая просвет сосуда до 30%.

Клинический диагноз: Ишемический инсульт в бассейне правой внутренней сонной артерии, атеротромботический, с формированием очага инфаркта в правой височно-теменной области, в виде центрального гемипареза VII и XII пар ЧМН слева, левостороннего гемипареза (2 балла в руке, 3 балла в ноге), гемигипестезии. Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 3 степени, риск 4. НК-0. Церебральный атеросклероз с формированием атеросклеротической бляшки в устье правой внутренней сонной артерии (стеноз до 30%).

В связи с невозможностью выявить точное время начала инсульта, тромболитическая терапия не проводилась.

В лечении острого периода ишемического инсульта использовали: ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут, антигипертензивную терапию (индап 2,5 мг/сут, лориста 100 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут), нейропротекторную терапию (цитофлавин, мексидол, глицин).

В динамике ишемического инсульта состояние больного улучшилось, и оценка неврологического статуса по шкале NIH-NINDS составляла:

7-е сутки – 11 баллов за счет восстановления ясного сознания;

14-е сутки – 10 баллов за счет выполнения команд;

21-е сутки – 8 баллов за счет регресса гемипареза.

Оценка когнитивных функций проводилась через 21 сутки от начала ИИ с использованием скрининговой шкалы краткой оценки психического статуса. Сумма баллов составила 26, в основном нарушения были связаны с кратковременной памятью, счетом.

Спустя три месяца после начала ИИ у пациента сохранялась левосторонняя нижнелицевая асимметрия, гемипарез, гемигипестезия, оценка по шкале NIH-NINDS – 8 баллов. Оценка когнитивных функций по MMSE оставалась прежней – 26 баллов.

Через полгода от начала ИИ – оценка по шкале NIH-NINDS составила 4 балла. Оценка когнитивных функций по MMSE составила 28 баллов, нарушения были выявлены при исследовании кратковременной памяти и счета.

За период наблюдения за пациентом проводился контроль показателей липидного обмена, макрореологических и микрореологических параметров (таблица 24).

Таблица 24.
Лабораторные показатели больного М., 61 год
(в динамике ИИ)

Показатель	1-е сут.	7-е сут.	14-е сут.	21-е сут.	3 мес.	6 мес.
ОХ(ммоль/л)	5,9	6,0	5,6	5,4	5,5	4,6
ХС ЛПНП(ммоль/л)	3,91	3,81	3,83	3,64	3,43	2,91

ТГ (ммоль/л)	1,62	1,64	1,6	1,53	1,03	0,84
ХС ЛПВП(ммоль/л)	1,03	1,12	1,18	1,21	1,19	1,23
Тр (x10 ⁹ /л)	244	301	288	326	306	295
АДФ-АТ (%)	78	72	50	41	24	23
4ПФ (Ед/мл)	8,7	8,4	7,6	7,1	6,1	5,4
βТГ(нг/мл)	49	49	42	35	38	36
ФВ (%)	118	126	131	142	115	96
ФЭ (x10 ⁶ /л)	401	663	752	911	208	173

Динамика изменения лабораторных показателей отражена на рисунках 20-21.

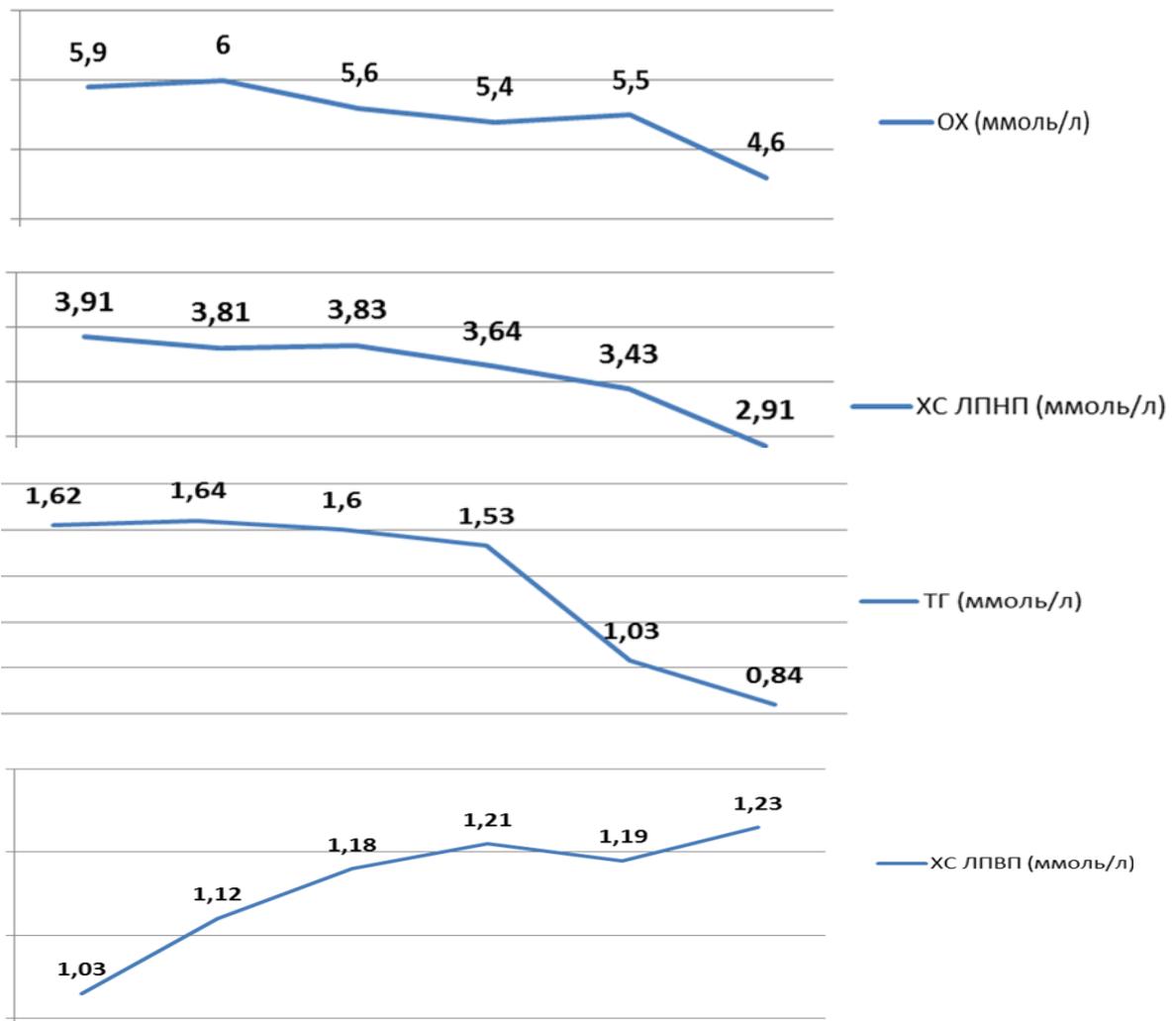


Рисунок 20.

Динамика изменений показателей липидных фракций (ммоль/л)

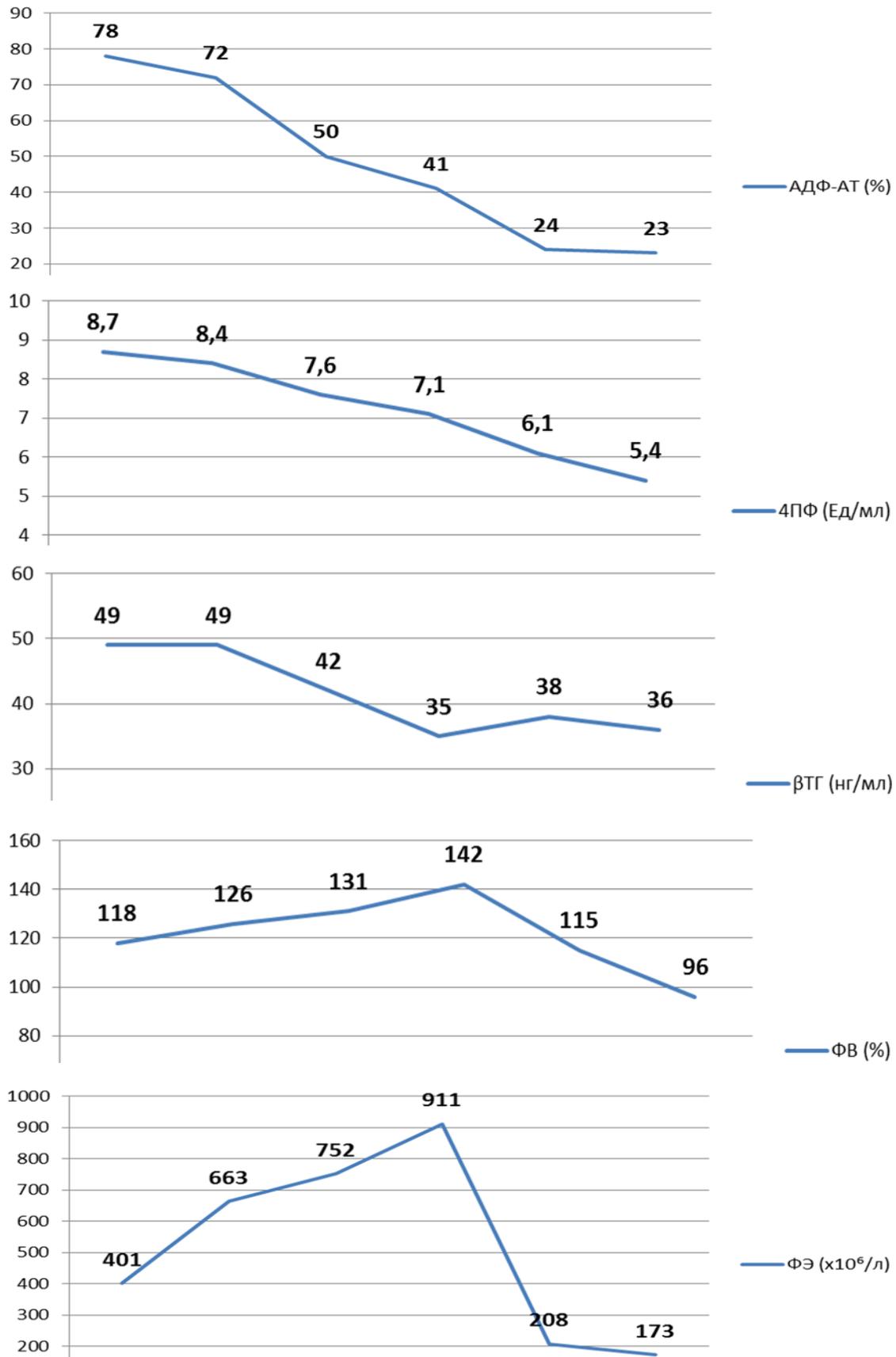


Рисунок 21.
Динамика изменений макро- и микрореологических показателей

Приведенный клинический случай ишемического инсульта отражает типичную картину заболевания у группы пациентов без сахарного диабета 2 типа (включенных в группу сравнения), а также динамику лабораторных показателей за шесть месяцев наблюдения.

Второй пример клинической картины ишемического инсульта демонстрирует течение заболевания у больной с сахарным диабетом 2 типа.

Клинический пример №2

Женщина Ф., 62 года, работает вахтером, доставлена в отделение неврологии ГБУЗ ГKB №34 06.02.2011 года. Основными жалобами были неадекватное поведение (возбуждение), слабость и «онемение» в правых руке и ноге, нарушение речи.

Анамнез заболевания, собранный со слов больной и ее родственников, 06.02.2011 года во время ночного дежурства внезапно почувствовала себя «плохо», появилась тревога, слабость в правой руке. Артериальное давление не измеряла. Пытаясь сообщить родным по телефону о своем состоянии, не могла произнести простые фразы. В течение ближайшего часа родственники доставили пациентку в приемный покой ГБУЗ ГKB №34. За это время слабость в правой руке и ноге нарастала до потери минимальных движений в руке, в ноге шевеление пальцев сохранялось.

Анамнез жизни: инфекционные заболевания отрицает, оперативных вмешательств последние 12 месяцев не было. Со слов родственников, страдает гипертонической болезнью. Лечение принимает регулярно. Принимает: энап Н 20 мг/сут, амлодипин 2,5 мг/сут, конкор 2,5 мг/сут. Страдает сахарным диабетом 2 типа более 10 лет, наблюдается эндокринологом. Постоянно принимает сахароснижающую комбинированную терапию сиофор 500 мг/сут и манинил 3,5 мг/сут, уровень HbA1c 6,6%, измеренный за две недели до развития ИИ. Выявлены

осложнения сахарного диабета 2 типа: диабетическая ретинопатия. Другие заболевания, связанные с патологией сосудистой и свертывающей систем, отрицает.

При объективном осмотре: состояние тяжелое, обусловленное неврологической симптоматикой. Температура тела – 36,2°C. Кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности. Дыхание самостоятельное. Частота дыхательных движений 18 в минуту. При аускультации – везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный с частотой сердечных сокращений 74 в минуту. Артериальное давление на правой руке 162/92 мм рт ст, на левой руке 164/88 мм рт ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный, печень – по краю реберной дуги, край эластичный, селезенка не увеличена.

При аускультации выслушивается перистальтика кишечника. Функции тазовых органов контролирует.

Неврологический статус: сознание снижено, оценка сознания по шкале ком Глазго – 12 баллов. В речевой контакт вступает с трудом, команды не выполняет. Отмечаются признаки выраженной сенсо-моторной афазии. Зрачки округлой формы, обычного диаметра, симметричны. Реакция зрачков на свет (прямая и содружественная) сохранена, симметрична. Пареза взора нет. Нистагма нет. Выраженная нижнелицевая асимметрия справа. Глотание не нарушено, глоточные рефлексы живые, симметричные. Девиация языка вправо. Объем активных движений в руках и ногах снижен справа. Объем пассивных движений не изменен. Определяется справа в руке плегия, в ноге парез - 1 балл. Сухожильные и периостальные рефлексы низкие без убедительной разницы сторон. Патологические знаки: симптом Бабинского справа. Нарушение чувствительности по типу гемигипестезии справа. Оценка по шкале NIH-NINDS – 20 баллов. Менингеальных знаков нет.

При проведении КТ головного мозга при поступлении участков патологической плотности в веществе мозга не выявлено, исключен геморрагический характер повреждения головного мозга. Повторная КТ головного мозга, проведенная через сутки после госпитализации, выявила инфаркт мозга в левой лобной-височной области в виде очага пониженной плотности, размером 3,6x3,5x5,7 см.

Выполнено дуплексное сканирование экстракраниальных артерий, в устье левой внутренней сонной артерии определяется гемодинамически значимая гетерогенная бляшка, стенозирующая просвет сосуда на 75%.

Клинический диагноз: Атеротромботический ишемический инсульт в бассейне левой внутренней сонной артерии с формированием очага инфаркта в левой лобной-височной области (по данным КТ) в виде центрального гемипареза VII и XII пар ЧМН справа, правосторонней пlegии в руке, парез 1 балл в ноге), гемигипестезии. Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 3 степени, риск 4. НК-0. Сахарный диабет 2 типа, диабетическая ретинопатия (правый глаз - пролиферативная стадия, левый глаз – препролиферативная стадия). Дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия. Целевой уровень гликемического контроля HbA1c < 7,5% (глюкоза плазмы < 7,5 ммоль/л). Церебральный атеросклероз с формированием атеросклеротической бляшки в устье левой внутренней сонной артерии со стенозом 75%.

В связи с поздним поступлением больной вопрос о проведении тромболитической терапии не рассматривался.

В лечении острого периода ишемического инсульта использовали: ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут, антигипертензивную терапию и сахароснижающую терапию решено оставить без изменений, нейропротекторную терапию (цитофлавин, мексидол, глицин).

В динамике ишемического инсульта состояние больной улучшалось, и клиническая картина заболевания, оцененная по шкале NIH-NINDS, представляла:

7-е сутки – 16 баллов за счет восстановления ясного сознания;

14-е сутки – 13 баллов за счет регресса гемипареза;

21-е сутки – 12 баллов за счет улучшения речевых функций.

Оценка когнитивных функций по шкале MMSE на 21-е сутки от начала ИИ составила 25 баллов, изменения были связаны с нарушением кратковременной, оперативной памяти, счетом, зрительно-пространственными нарушениями.

Спустя три месяца после развития ИИ у пациентки сохранялся правосторонний центральный парез мимической мускулатуры. Уменьшились признаки гемипареза, в правой руке определялся бóльший объем движений и гемипарез составил 3 балла, в левой ноге глубина пареза уменьшилась и составила 4 балла, также сохранялась гемигипестезия, оценка по шкале NIH-NINDS – 10 баллов. Оценка когнитивных функций по шкале MMSE в этот период составила 26 баллов, изменения были связаны с нарушением кратковременной памяти, счетом, зрительно-пространственными нарушениями.

Через полгода от начала ИИ у больной с сахарным диабетом 2 типа оценка по шкале NIH-NINDS составила 8 баллов. Оценка когнитивных функций по шкале MMSE через 6 месяцев от начала ИИ сохранялась на уровне 26 баллов, изменения были связаны с нарушением кратковременной памяти, счетом, зрительно-пространственными нарушениями.

Больной предложено проведение оперативного вмешательства (каротидная эндартерэктомия), однако согласия получено не было.

В течение шести месяцев у пациентки проводился контроль показателей липидного обмена, макрореологических и микрореологических параметров (таблица 25).

Таблица 25.**Лабораторные показатели больной В., 59 лет (в динамике ИИ)**

Показатель	1-е сут.	7-е сут.	14-е сут.	21-е сут.	3 мес.	6 мес.
ОХ(ммоль/л)	6,11	5,97	6,02	5,89	4,86	4,43
ХС ЛПНП(ммоль/л)	3,48	3,51	3,42	2,82	2,54	1,37
ТГ (ммоль/л)	2,06	2,13	1,94	1,41	1,76	1,43
ХС ЛПВП(ммоль/л)	1,32	0,99	1,43	1,53	1,68	1,13
Тр ($\times 10^9$ /л)	246	296	332	327	328	345
АДФ-АТ (%)	87	84	73	59	29	31
4ПФ (Ед/мл)	9,5	9,1	8,2	7,9	6,6	6,1
β ТГ(нг/мл)	54	54	51	43	40	38
ФВ (%)	136	141	143	149	119	102
ФЭ ($\times 10^6$ /л)	785	952	1024	1175	209	163

Динамика изменения лабораторных показателей отражена на рисунках 22-23.

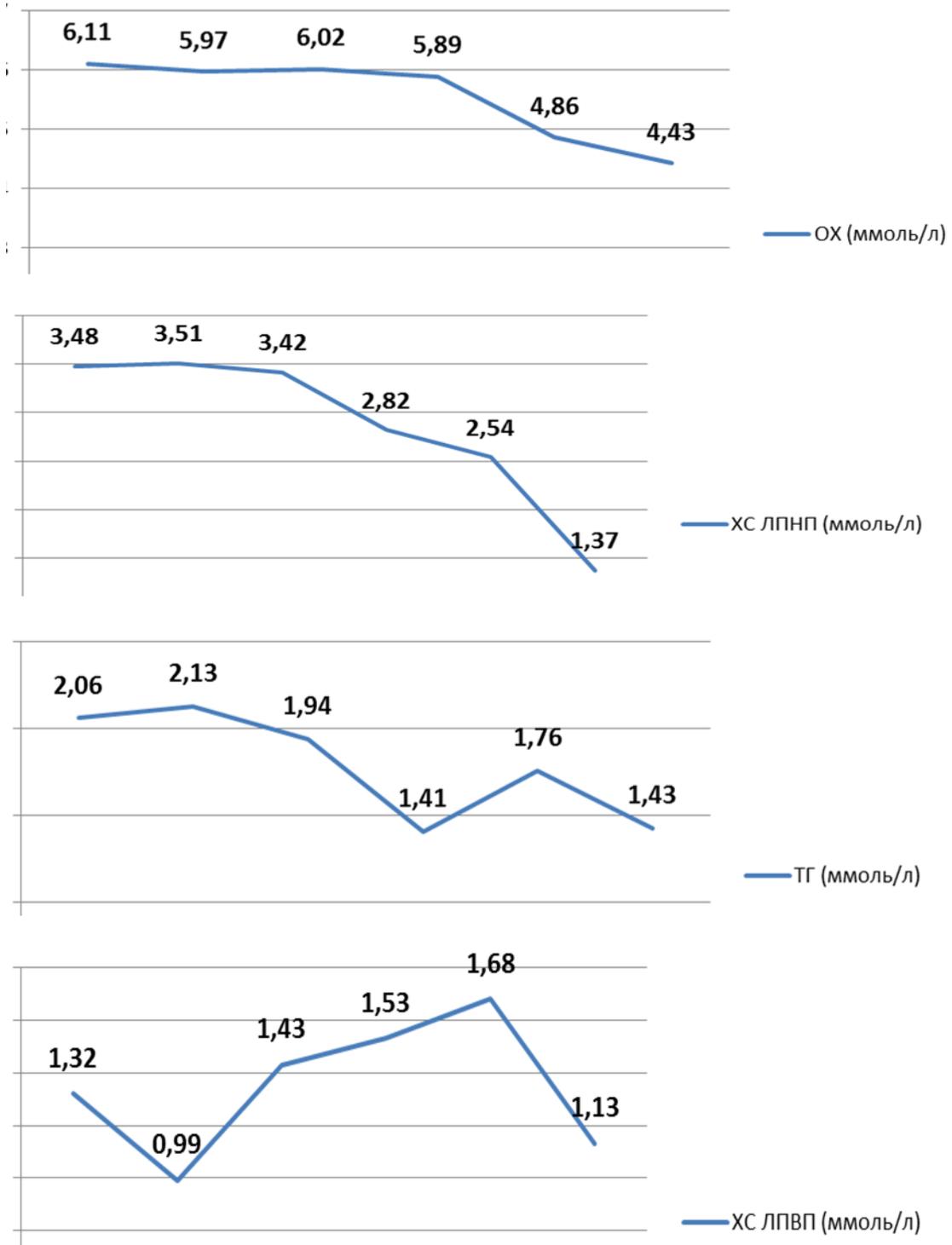


Рисунок 22.
Динамика изменений показателей липидных фракций (ммоль/л)

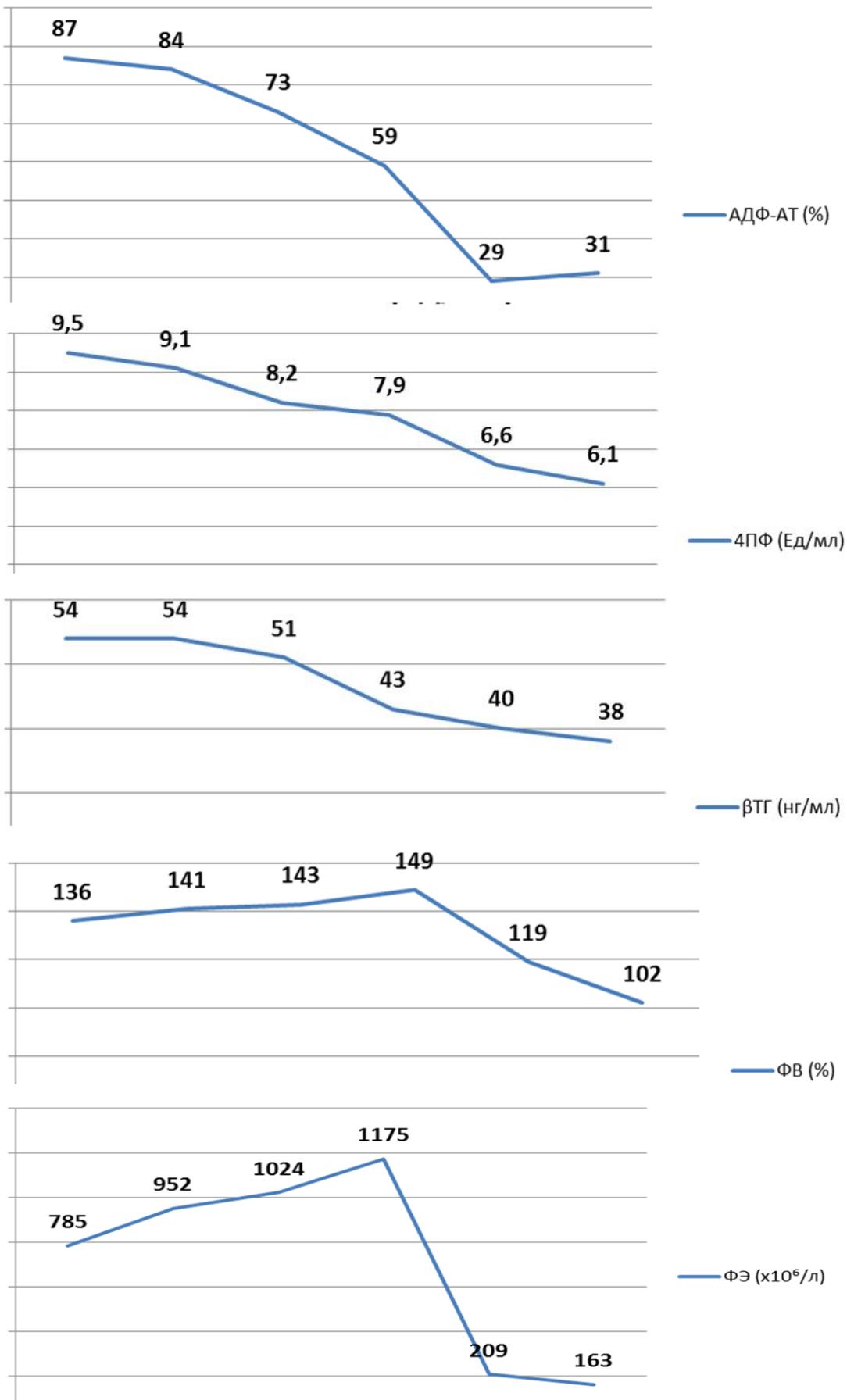


Рисунок 23.

Динамика изменений макро- и микрогемореологических показателей

Данный клинический пример наглядно иллюстрирует типичную картину ишемического инсульта, возникшего на фоне сахарного диабета 2 типа, характеризующуюся более низкой скоростью восстановления нарушенных неврологических функций, по сравнению с пациентами, не имеющими сахарного диабета 2 типа. Лабораторные показатели, отражающие функционирование тромбоцитарного гемостаза, дисфункцию эндотелия и нарушение микрореологии крови отражают присущую данной категории больных низкую скорость нормализации выявленных расстройств.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

4.1. 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 (Рис.24).

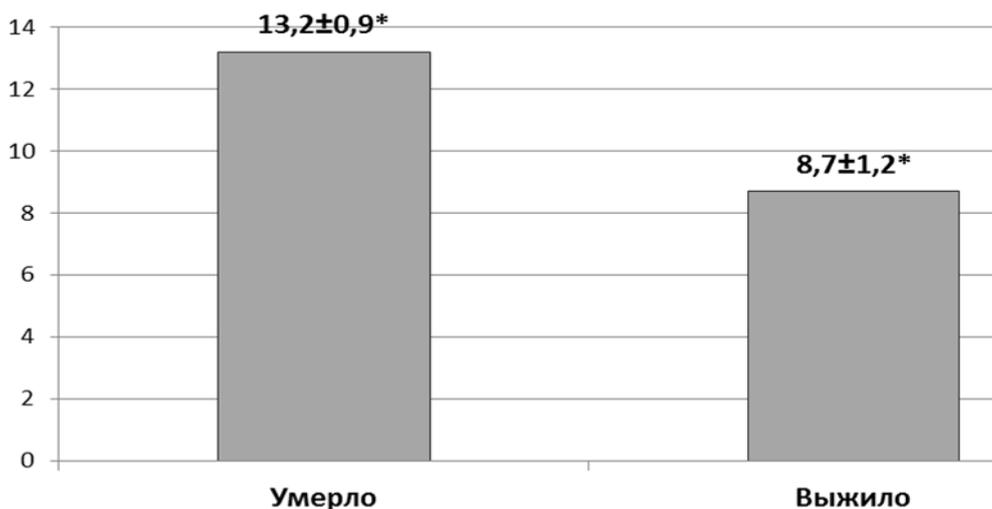


Рисунок 24.

Взаимосвязь между уровнем гликемии в первые сутки ИИ у больных с СД 2 и исходом заболевания

Доля пациентов среди умерших в острый период ИИ, в зависимости от уровня гликемии при поступлении: при концентрации глюкозы ≥ 10 ммоль/л составила 11,1% (n=32); при гликемии < 10 ммоль/л – 8,4% (n=24).

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 клинических проявлений ИИ в первые 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.26).

Таблица 26.

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.

Учитывая роль уровня гипергликемии в развитии и прогрессировании неврологических расстройств в остром периоде ИИ, стоит признать, что коррекция уровня глюкозы плазмы крови должна быть одним из основных направлений терапии больных с СД 2.[200]

4.2. 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 две 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 по шкале NIH-NINDS.

Проанализировав динамику показателей острого периода заболевания, доказали различия по подгруппам. Выявлено, что у больных с легким и средним течением заболевания наблюдалось незначительное увеличение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов 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 фактора фон Виллебранда была достаточно высока с первых суток развития ИИ у пациентов первой подгруппы. Количество поврежденных форм красных клеток крови, 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 макро- 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 (βТГ, 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 27).

Таблица 27.

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 $p < 0,01$
 Числитель - статистическая значимость при сравнении показателей с контролем
 Знаменатель - статистическая значимость при сравнении показателей 1-й и 2-й подгрупп

Таким образом, анализ по подгруппам с разной тяжестью течения инсульта показал статистически значимые различия, которые графически отображены на рисунках 25-29.

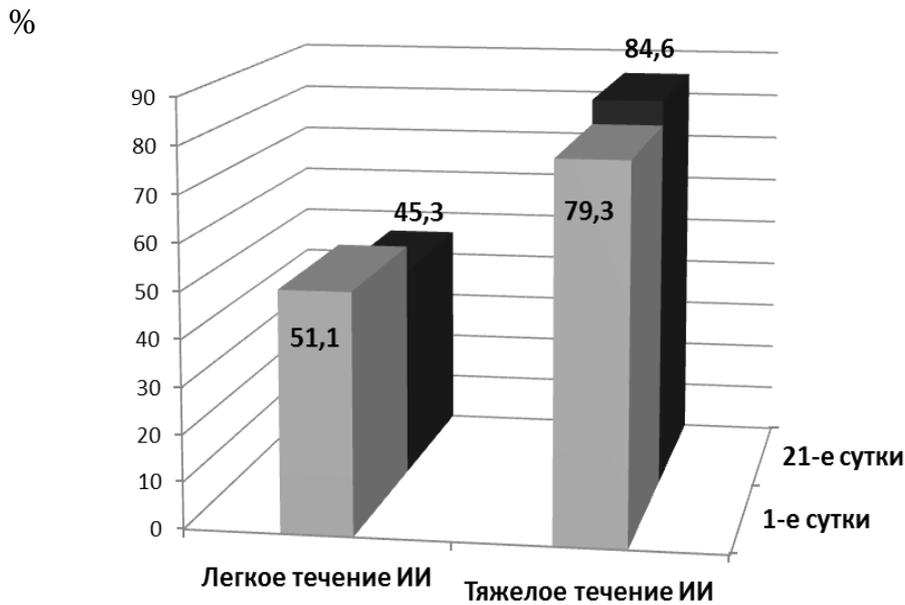


Рисунок 25.
 Динамика АДФ-АТ (%) в зависимости от тяжести ИИ

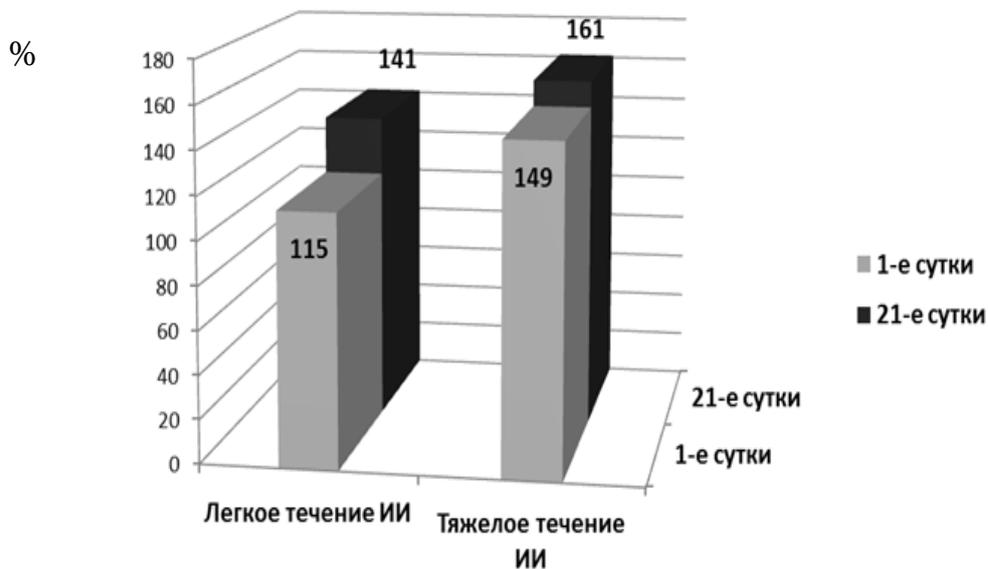


Рисунок 26.
 Динамика активности ФВ (%) в зависимости от тяжести ИИ

нг/мл

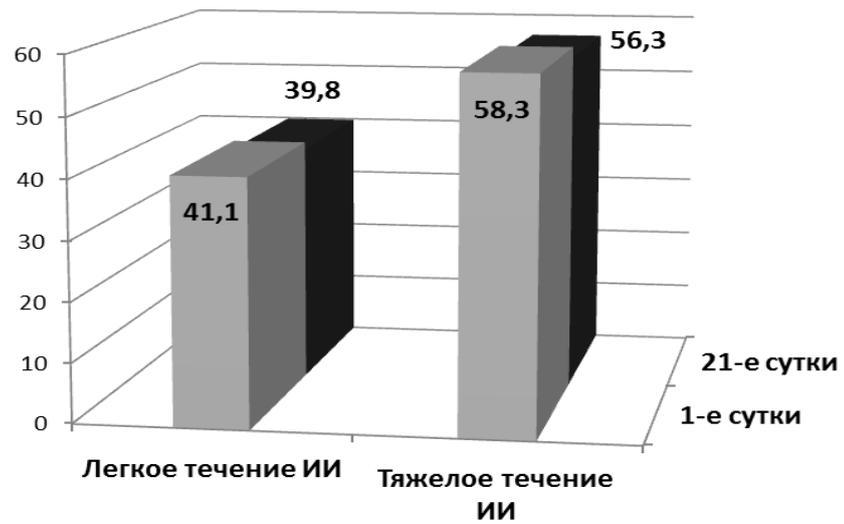


Рисунок 27.

Динамика уровня βТГ в зависимости от тяжести ИИ

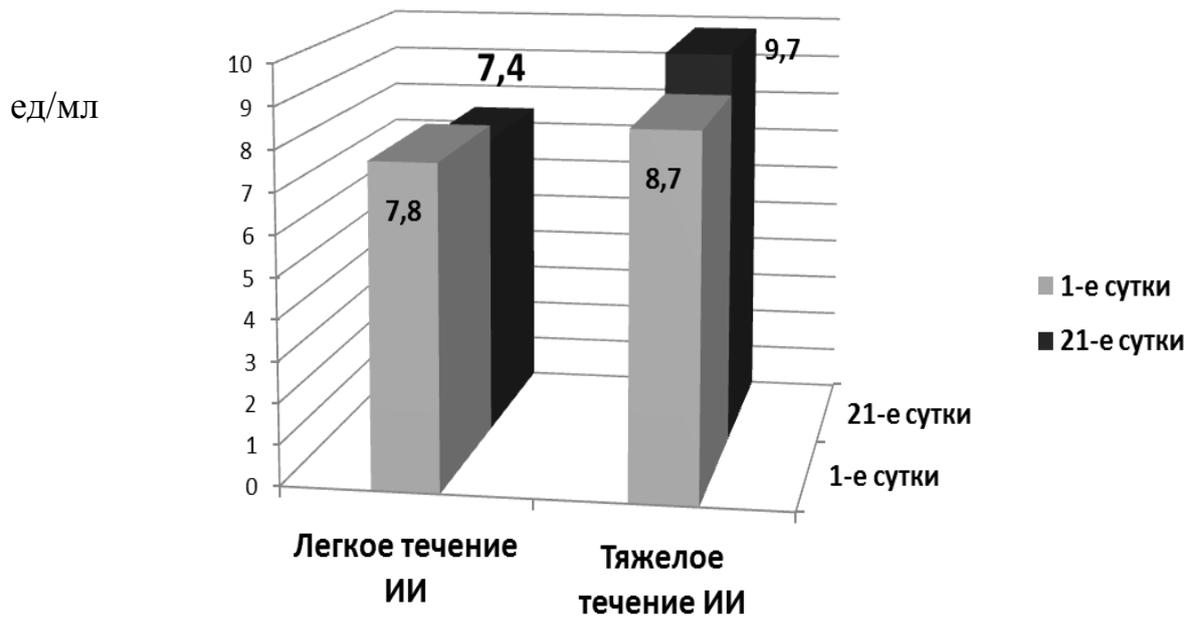


Рисунок 28.

Динамика уровня 4ПФ в зависимости от тяжести ИИ

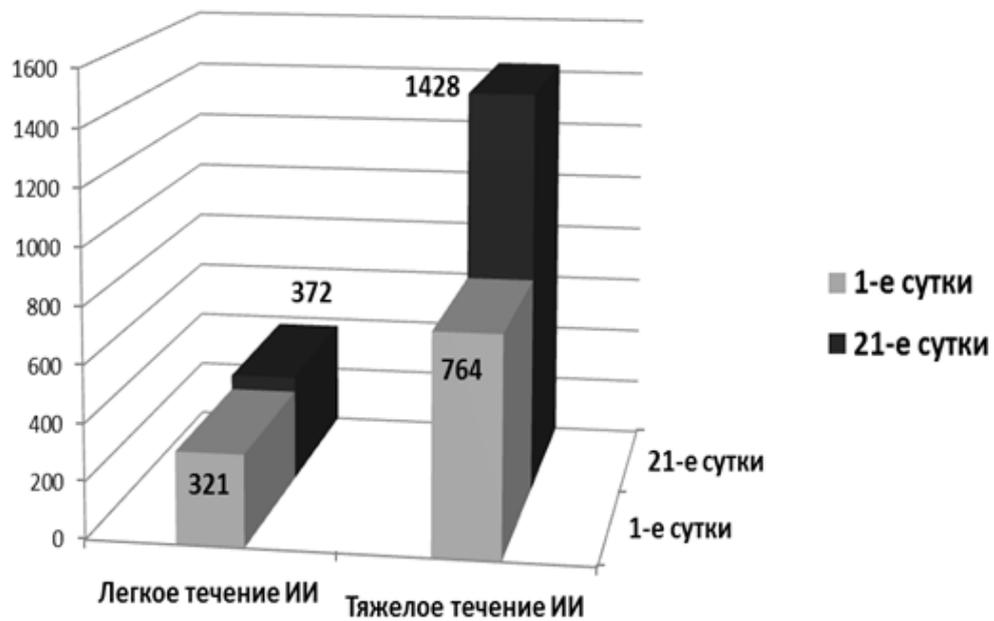
x10⁶/л

Рисунок 29.
Динамика количества ФЭ в зависимости от тяжести ИИ

В процессе дальнейшего наблюдения за подгруппами с легкой и тяжелой степенью неврологических нарушений выявили следующую картину гемостаза у обследованных (таблица 28).

Таблица 28.
Показатели гемостаза в динамике ИИ и СД 2

Показатель	Период наблюд.	АДФ-АТ (%)	ФВ (%)	βТГ (нг/мл)	4ПФ (Ед/мл)	ФЭ (x10 ⁶ /л)
Подгруппа 1 (n=52)	21 сут.	45,3±2,6 (-/**)	141±8 (**/**)	39,8±2,7 (-/**)	7,4±0,5 (-/*)	372±25 (*/**)
	3 мес.	43,1±1,3 (-/**)	112±6,2 (**/*)	38,2±1,6 (-/*)	6,1±1,6 (**/**)	203±14 (-/*)
	6 мес.	26±2,4 (**/**)	96±3,7 (-/*)	34±2,8 (-/*)	5,8±3,1 (**/**)	154±12 (-/-)
Подгруппа 2	21 сут.	84,6±1,6 (**/**)	161±3 (**/**)	56,3±1,6 (**/**)	9,7±1,7 (**/**)	1428±43 (**/**)

(n=29)	3 мес.	61±2,1 (**/**)	128±4,6 (**/*)	47,8±4,1 (/*/*)	8,7±2,1 (**/**)	356±31 (/*/*)
	6 мес.	34±1,8 (/*/*)	112±2,1 (**/*)	42±2,4 (-/*)	6,6±1,7 (**/*)	181±21 (-/-)
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 $p < 0,01$*

Числитель - статистическая значимость при сравнении показателей с контролем

Знаменатель - статистическая значимость при сравнении показателей 1-й и 2-й подгрупп того же периода

Далее мы провели анализ динамики показателей микрореологии и макрореологии раннего восстановительного периода ишемического инсульта у больных с сахарным диабетом 2 типа, выявили различия между подгруппами с легким и тяжелым течением ишемического инсульта.

Обнаружено, что у больных с легкой и средней тяжестью заболевания в дальнейшем наблюдалось постепенное снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на 4,9% к 3-ему месяцу. К 6-ому месяцу от начала инсульта эти цифры снижались еще на 40,2%, достигая требуемого состояния гипоагрегации тромбоцитов.

4ПФ и β ТГ были приближенные к показателям в контрольной группе к 21-м суткам ишемического инсульта, практически не менялись к 3-ему месяцу наблюдения, и незначимо снижались к концу наблюдения на 14,6%.

Активность фактора фон Виллебранда, оставаясь высокой до 21-х суток ИИ у пациентов первой подгруппы, постепенно уменьшалась сначала на 20,6% к 3-ему месяцу наблюдения, затем еще на 11,3% к 6-му месяцу.

Количество поврежденных форм красных клеток крови, являющееся дополнительным фактором внутрисосудистой активации свертывающей системы и отражением функционирования системы микрореологии крови, было несколько выше контрольных показателей к 21-м суткам заболевания (на 26,8%). К третьему месяцу наблюдения произошло уменьшение

количества фрагментированных эритроцитов на 45%, а затем их количество приблизилось к значению в группе контроля, уменьшившись еще на 13,6% к 6-ому месяцу от начала инсульта.

В отличие от больных с легким течением заболевания, состояние макро- и микрореологических параметров у больных с тяжелым течением ИИ и СД2 нарушалось более выражено. АДФ-АГ постепенно уменьшалась к 3-ему месяцу на 27,9%, но была практически в 1,4 раза выше, чем в подгруппе с легким течением заболевания. К 6-ому месяцу от начала ИИ происходило дальнейшее снижение АДФ-АГ еще на 32%, однако не достигла этого же значения в подгруппе с легким течением ИИ.

Концентрация маркеров тромбоцитарной активации к третьему и шестому месяцам постепенно снижалась: β ТГ на 15% и 10% соответственно; 4ПФ на 10% и 22% соответственно. Однако эти же показатели оказались выше, чем в первой подгруппе.

Активность ФВ, как маркера эндотелиальных повреждений, также постепенно снижалась к третьему и шестому месяцам наблюдения, сначала на 20,5%, а затем еще на 10%, практически приравняваясь к группе контроля и показателю этого же периода в группе с легким течением ишемического инсульта.

Количество ФЭ во второй подгруппе, значимо снижаясь к третьему месяцу от начала ишемического инсульта практически на 75%, было выше показателя аналогичного периода в группе с легким течением в 1,7 раза. Через шесть месяцев количество фрагментированных эритроцитов приближалось к значению в контрольной группе и практически не отличалось с этим же показателем в аналогичный период наблюдения в подгруппе легкого течения инсульта (рисунки 30-34).

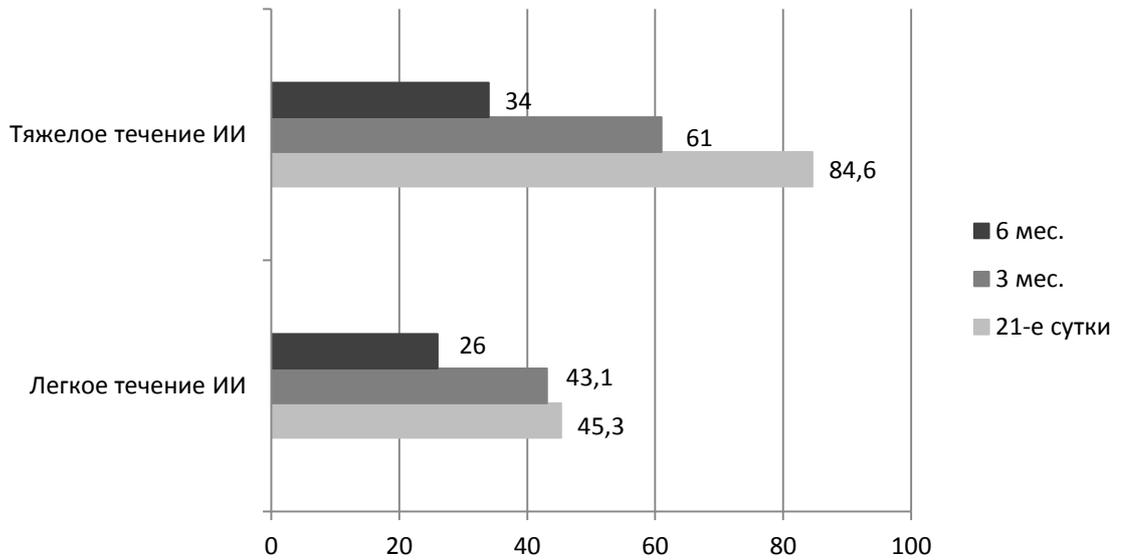


Рисунок 30.

Динамика АДФ-АТ (%) в ранний реабилитационный период ИИ в зависимости от тяжести заболевания

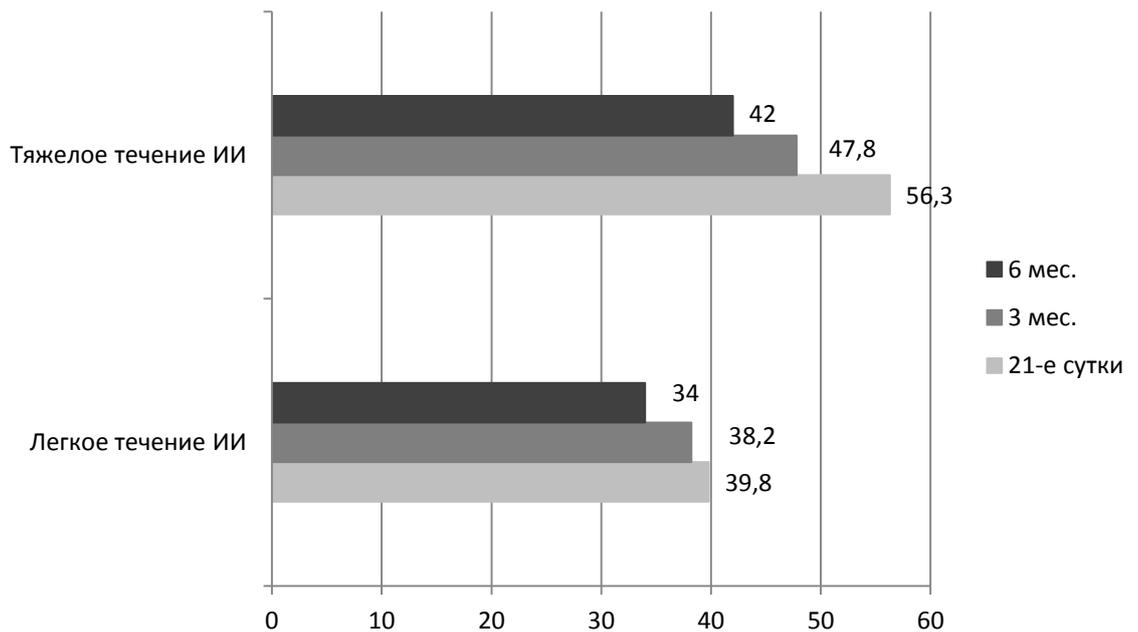


Рисунок 31.

Динамика βТГ (нг/мл) в ранний реабилитационный период ИИ в зависимости от тяжести заболевания

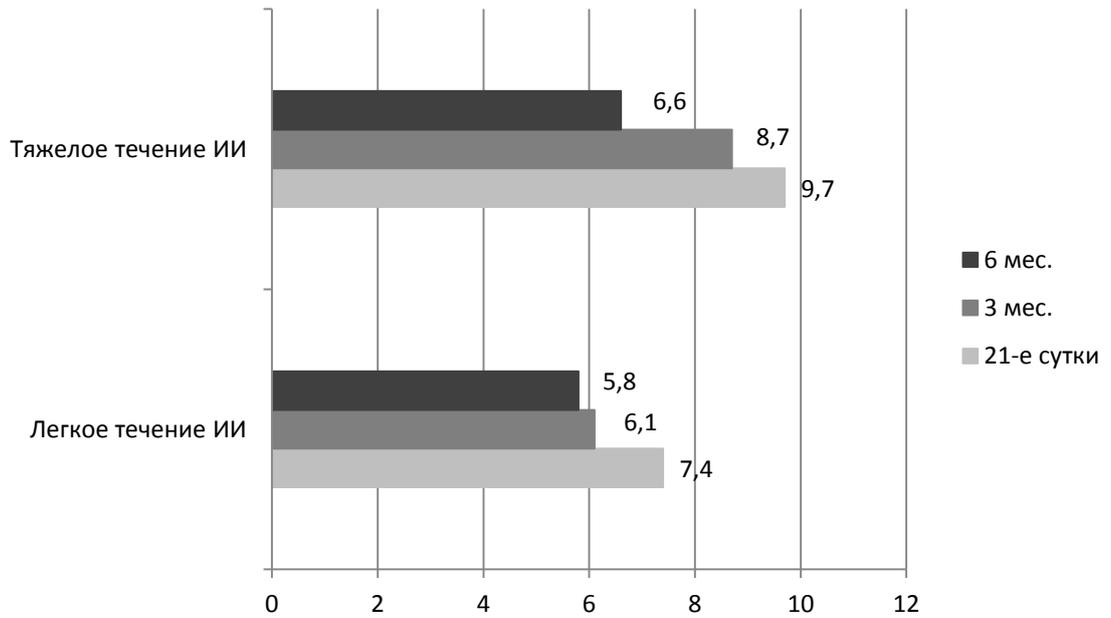


Рисунок 32.
Динамика 4ПФ (Ед/мл) в ранний реабилитационный период ИИ в зависимости от тяжести заболевания

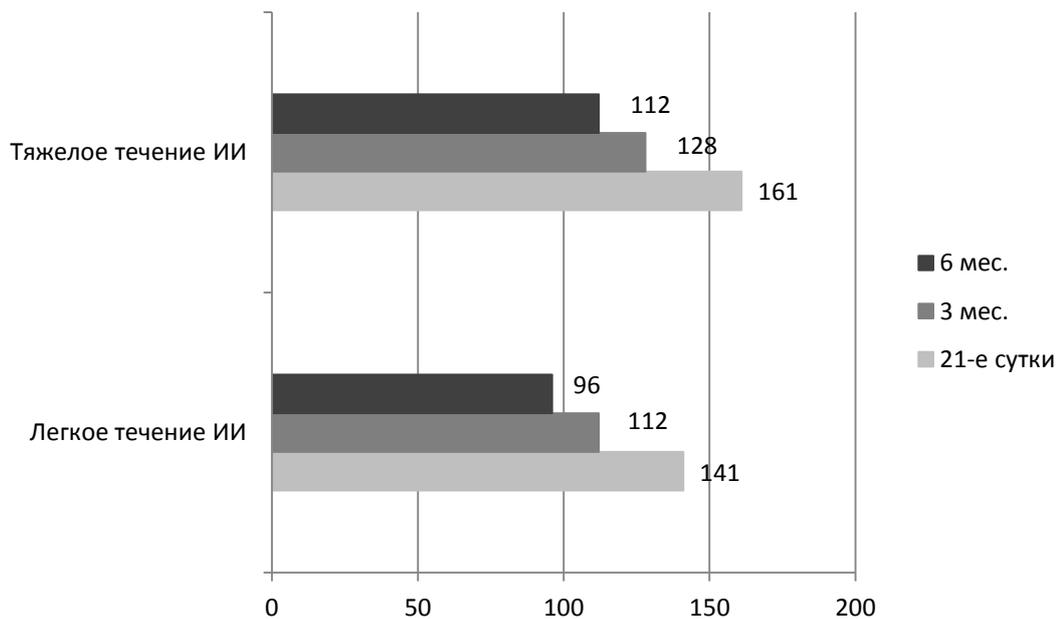


Рисунок 33.
Динамика активности ФВ (%) в ранний реабилитационный период ИИ в зависимости от тяжести заболевания

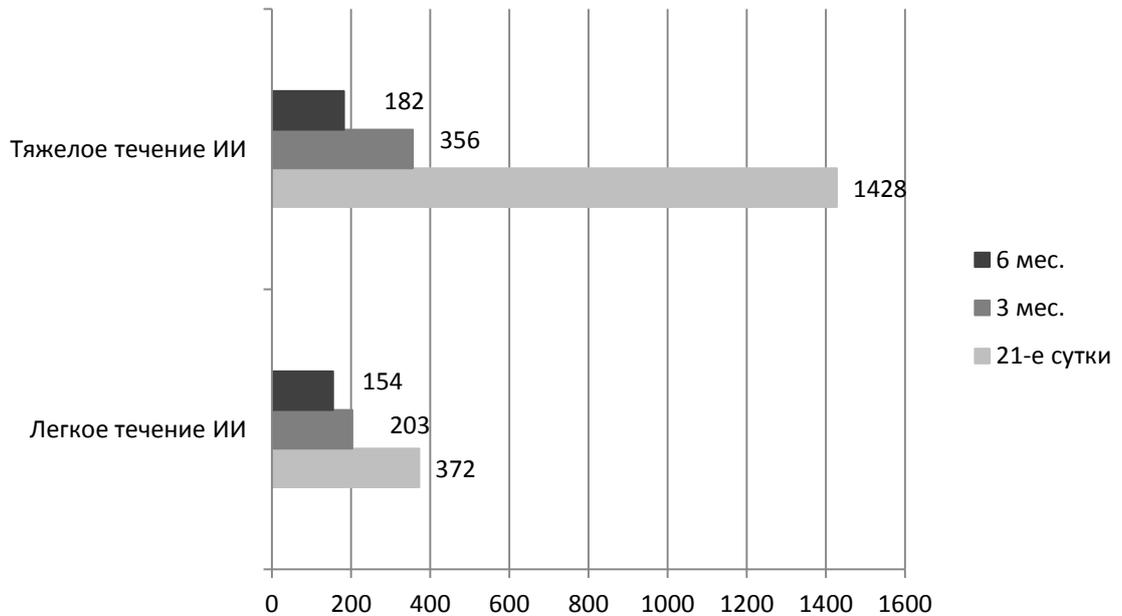


Рисунок 34.
Динамика количества ФЭ ($10^6/л$) в ранний реабилитационный период ИИ в зависимости от тяжести заболевания

На основании полученных данных мы сделали вывод, что у больных с сахарным диабетом 2 типа и тяжелым течением ишемического инсульта 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 [200, 205, 210, 217].

Ниже приведены примеры клинической картины, а также лабораторные показатели пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемическим инсультом с легким и тяжелым течением заболевания.

Клинический пример №3.

Женщина В., 59 лет, не работает, доставлена в отделение неврологии ГБУЗ ГКБ №34 14.07.2010 года. Основными жалобами были слабость и «онемение» в правых руке и ноге, нарушение речи.

Анамнез заболевания, собранный со слов больной и ее родственников, 14.07.2010 года во время работы на дачном участке внезапно почувствовала себя «плохо», появились «мушки» перед глазами, постепенно в течение 20-30 минут развилась слабость в правой руке. Артериальное давление, измеренное самостоятельно было 128/75 мм рт ст. В течение ближайших полутора часов слабость в правой руке нарастала до потери возможности поднять руку, хотя шевеление пальцев сохранялось. Постепенно развилась слабость в правой ноге. Бригадой скорой медицинской помощи пациентка была доставлена в неврологическое отделение ГБУЗ ГКБ №34.

Анамнез жизни: инфекционные заболевания отрицает, оперативных вмешательств последние 12 месяцев не было. Со слов больной, страдает гипертонической болезнью. Лечение принимает регулярно, за показателями АД следит. Принимает: лозап 50 мг/сут, амлодипин 2,5 мг/сут. Страдает сахарным диабетом 2 типа в течение 7 лет, регулярно наблюдается эндокринологом Городского диабетологического центра.

Постоянно принимает диабетон МВ 60 мг/сут. Уровень HbA_{1c} 6,5%, результат получен за 10 дней до развития ИИ. До развития ИИ выявлены осложнения сахарного диабета 2 типа: диабетическая ретинопатия. Другие заболевания, связанные с патологией сосудистой и свертывающей систем, отрицает.

При объективном осмотре: состояние средней степени тяжести, обусловленное неврологической симптоматикой. Температура тела – 36,8°C. Кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности. Дыхание самостоятельное. Частота дыхательных движений 18 в минуту. При аускультации – везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный с частотой сердечных сокращений 76 в минуту. Артериальное давление на правой руке 132/82 мм рт ст, на левой руке 134/80 мм рт ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный, печень – по краю реберной дуги, край эластичный. При аускультации выслушивается перистальтика кишечника. Функции тазовых органов контролирует.

Неврологический статус: сознание ясное. Оценка сознания по шкале ком Глазго – 15 баллов. В речевой контакт вступает, команды выполняет правильно. Отмечаются признаки выраженной сенсо-моторной афазии. Зрачки округлой формы, обычного диаметра, симметричны. Реакция зрачков на свет (прямая и содружественная) сохранена, симметрична. Пареза взора нет. Нистагма нет. Нижнелицевая асимметрия справа, сглаженность носогубной складки. Глотание не нарушено, глоточные рефлексы живые, симметричные. Девиация языка вправо. Объем активных движений в руках и ногах снижен справа. Объем пассивных движений не изменен. Определяется справа парез 1 балл – в руке, 3 балла – в ноге. Сухожильные и периостальные рефлексы низкие без убедительной разницы сторон. Патологические знаки: симптом Бабинского справа. Нарушение чувствительности по типу гемигипестезии справа. Оценка по шкале NIH-NINDS – 8 баллов. Менингеальных знаков нет.

При проведении КТ головного мозга при поступлении участков патологической плотности в веществе мозга не выявлено, исключен геморрагический характер повреждения головного мозга. Повторная КТ головного мозга, проведенная через сутки после госпитализации, выявила инфаркт мозга в левой лобной доле в виде очага пониженной плотности, размером 2,0x3,5x5,5 см.

Выполнено дуплексное сканирование экстракраниальных артерий, в устье левой внутренней сонной артерии определяется гемодинамически незначимая гетерогенная бляшка, стенозирующая просвет сосуда до 45%.

Клинический диагноз: Атеротромботический ишемический инсульт в бассейне левой внутренней сонной артерии, с формированием очага инфаркта в левой лобной доле (по данным КТ), в виде центрального гемипареза VII и XII пар ЧМН справа, правостороннего гемипареза (1 балл в руке, 3 балла в ноге), гемигипестезии. Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 2 степени, риск 4. НК-0. Сахарный диабет 2 типа,

диабетическая пролиферативная ретинопатия обоих глаз, целевой уровень гликемического контроля $HbA1c < 7,5\%$ (глюкоза плазмы $< 7,5\%$). Дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия. Церебральный атеросклероз с формированием атеросклеротической бляшки в устье левой внутренней сонной артерии со стенозом до 45%.

В связи с поздним поступлением больной вопрос о проведении тромболитической терапии не рассматривался.

В лечении острого периода ишемического инсульта использовали: ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут, антигипертензивную терапию (лориста 100 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут), сахароснижающую терапию решено оставить без изменений, нейропротекторную терапию (цитофлавин, мексидол, глицин).

В динамике ишемического инсульта состояние больной улучшалось, и клиническая картина заболевания, оцененная по шкале NIH-NINDS, представляла:

7-е сутки – 7 баллов за счет увеличения силы в правой руке;

14-е сутки – сохраняется 7 баллов;

21-е сутки – 6 баллов за счет увеличения силы в правой ноге.

Тестирование когнитивных функций с использованием шкалы MMSE показало наличие нарушений оперативной, кратковременной памяти, оптико-пространственных расстройств (25 баллов).

Спустя три месяца после развития ИИ у пациентки сохранялся правосторонний центральный парез мимической мускулатуры. Уменьшились признаки гемипареза, в правой руке определялся бóльший объем движений и гемипарез составил 3 балла, в левой ноге глубина пареза уменьшилась и составила 4 балла, также сохранялась гемигипестезия, речевые функции постепенно восстанавливались и афатические расстройства носили умеренный характер, оценка по шкале NIH-NINDS – 5 баллов. Оценка когнитивных функций с использованием скрининговой шкалы MMSE составила 27 баллов. Изменения были связаны с нарушением функции счета,

оперативной, кратковременной памяти и оптико-пространственных нарушений.

Через полгода от начала ИИ у больной с сахарным диабетом 2 типа оценка по шкале NIH-NINDS сохранялась 5 баллов. Тестирование когнитивных функций с использованием шкалы MMSE составило 27 баллов, показало наличие нарушений в сфере оперативной, кратковременной памяти, оптико-пространственных расстройств.

В течение шести месяцев у пациентки проводился контроль показателей липидного обмена, макрореологических и микрореологических параметров (таблица 29).

Таблица 28.

Лабораторные показатели больной В., 59 лет (в динамике ИИ):

Показатель	1-е сут.	7-е сут.	14-е сут.	21-е сут.	3 мес.	6 мес.
ОХ(ммоль/л)	6,02	6,03	6,05	5,64	5,01	4,68
ХС ЛПНП(ммоль/л)	3,42	3,62	3,23	2,96	2,85	1,96
ТГ (ммоль/л)	2,26	2,31	2,09	1,53	1,97	1,62
ХС ЛПВП(ммоль/л)	1,11	0,96	0,98	1,06	1,17	1,03
Тр ($\times 10^9$ /л)	234	291	321	298	322	314
АДФ-АТ (%)	84	86	69	54	31	27
4ПФ (Ед/мл)	9,5	9,3	8,3	7,9	6,8	6,1
β ТГ(нг/мл)	55	54	52	44	42	39
ФВ (%)	134	136	143	151	121	102
ФЭ ($\times 10^6$ /л)	698	911	1014	1195	214	176

Далее на рисунках 35-36 представлена динамика изменений лабораторных параметров пациента.

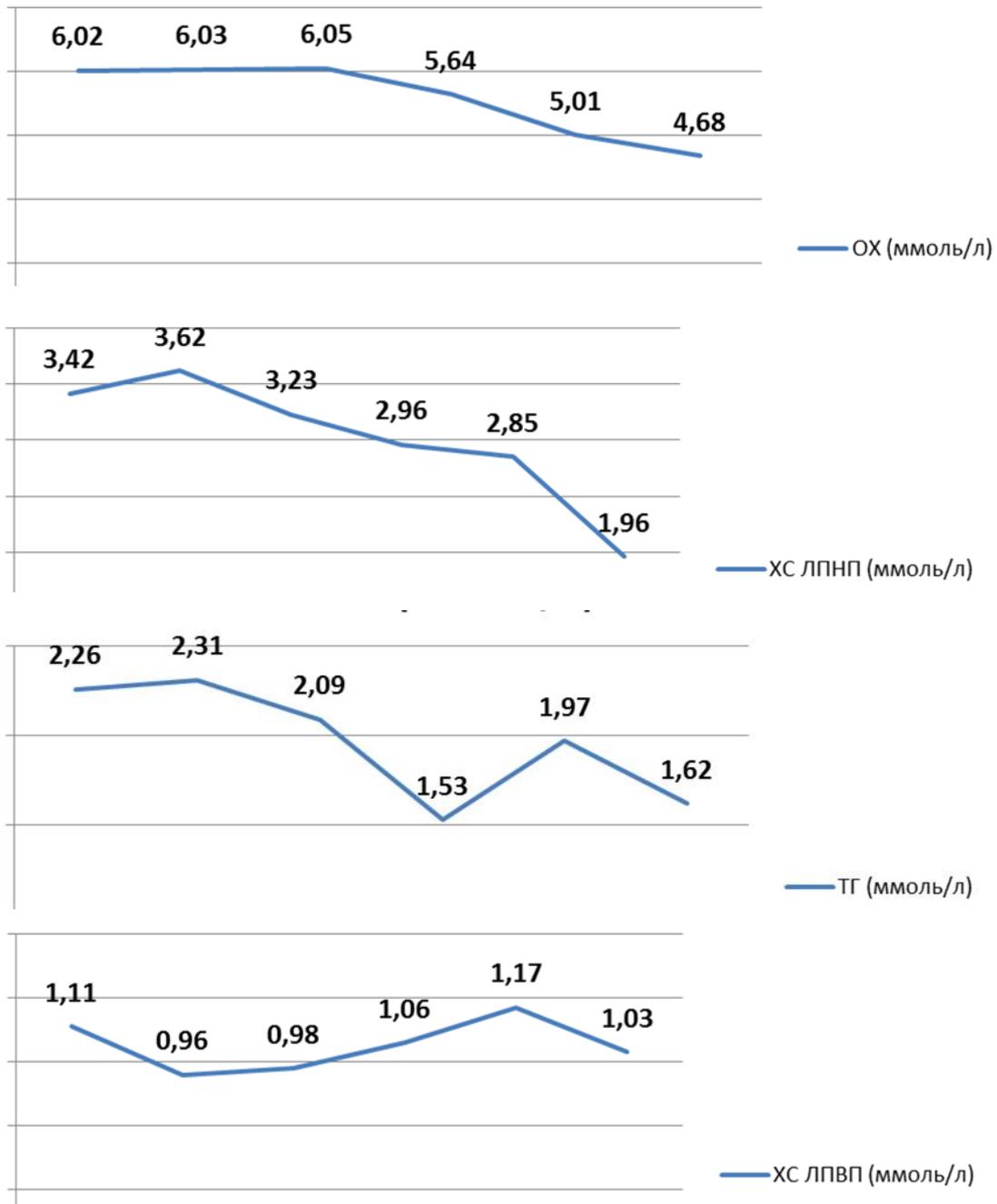


Рисунок 35.
Динамика изменений липидных фракций (ммоль/л)

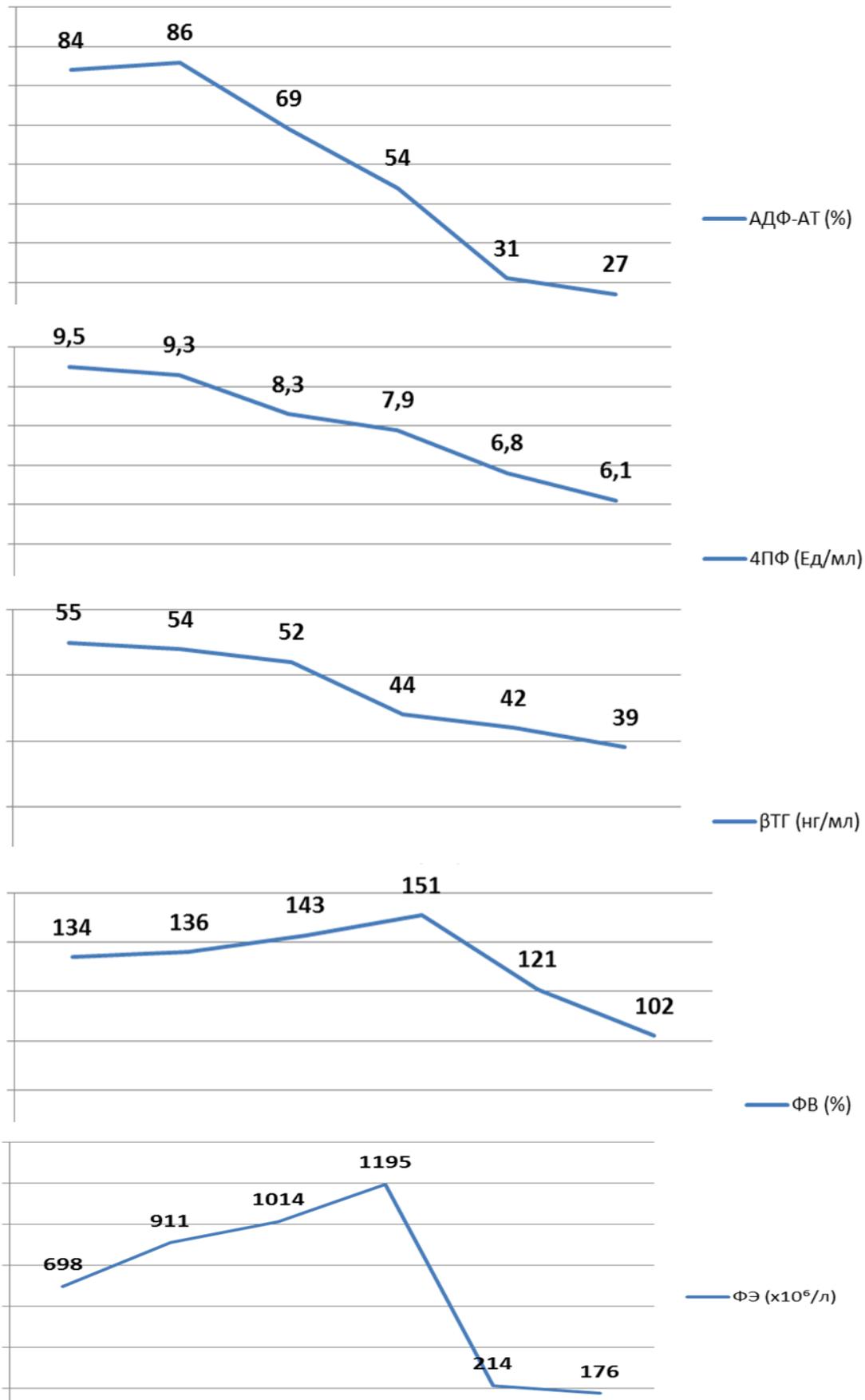


Рисунок 36.
Динамика изменений показателей макро- и микрогемореологии

Представленный клинический случай отражает типичную картину легкого течения ишемического инсульта у пациентки, страдающей сахарным диабетом 2 типа.

Клинический пример №4.

Женщина С., 76 лет, не работает, поступила в отделение неврологии ГБУЗ ГKB №34 24.03.2010 года с жалобами на слабость и «онемение» в правых конечностях, непонятную речь.

Анамнез заболевания (собранный со слов больной и ее родственников): 24.03.2010 года вечером во время просмотра телевизионных программ внезапно появилась «сетка» перед глазами, неловкость, а затем негрубое снижение силы в правой руке. Артериальное давление не измеряла. В связи недооценкой своего состояния бригаду скорой медицинской помощи вызвали родственники после усиления тяжести неврологических нарушений. В течение ближайшего часа нарасла слабость в правой руке, постепенно развилась слабость в правой ноге, стала невнятно говорить, поведение неадекватное. Бригадой скорой медицинской помощи пациентка была доставлена в неврологическое отделение ГБУЗ ГKB №34.

Анамнез жизни: инфекционные заболевания, оперативные вмешательства последние 12 месяцев отрицает. Страдает гипертонической болезнью, однако регулярно антигипертензивную терапию не принимает, не контролирует АД. Принимает (нерегулярно): эналаприл 20 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут. В 2002 году поставлен диагноз сахарного диабета 2 типа, наблюдается эндокринологом. Принимает манинил в дозе 2 мг/сут, уровень HbA_{1c} 6,8% (анализ давностью 12 суток). До госпитализации выявлены следующие осложнения сахарного диабета 2 типа: диабетическая ретинопатия, дистальная сенсорная диабетическая полинейропатия. Другие заболевания, связанные с патологией сосудистой и свертывающей систем, отрицает.

При объективном осмотре: состояние тяжелое, обусловленное неврологической симптоматикой. Температура тела – 36,6°C. Кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности. Дыхание самостоятельное. Частота дыхательных движений 20 в минуту. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный с частотой сердечных сокращений 72 в минуту. Артериальное давление на правой руке 164/96 мм рт ст, на левой руке 168/98 мм рт ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень – по краю реберной дуги, край эластичный, селезенка на увеличена. При аускультации выслушивается перистальтика кишечника. Функции тазовых органов не нарушены.

Неврологический статус: сознание снижено, сонлива. Оценка сознания по шкале ком Глазго – 13 баллов. В речевой контакт вступает, на вопросы отвечает неправильно, не выполняет ни одной команды.

Зрачки округлой формы, обычного диаметра, равные. Реакция зрачков на свет (прямая и содружественная) сохранена, симметрична. Пареза зрения нет. Нистагм мелкоамплитудный установочный в крайних отведениях. Снижена конвергенция. Центральный парез мимической мускулатуры справа в виде сглаженности носогубной складки. Глотание не нарушено, глоточные рефлексы живые, симметричные. Язык отклоняется вправо.

Объем активных движений в руках и ногах снижен справа. Объем пассивных движений не изменен. Определяется справа плегия в руке, парез 2 балла – в ноге. Сухожильные и периостальные рефлексы низкие $D \geq S$. Справа - симптом Бабинского, нарушение чувствительности по типу гемигипестезии. Оценка по шкале NIH-NINDS – 19 баллов. Менингеальных знаков нет.

КТ головного мозга при поступлении не выявила участков патологической плотности в веществе мозга, таким образом, был исключен геморрагический характер повреждения головного мозга.

Повторная КТ головного мозга, проведенная на третьи сутки после развития инсульта, выявила зону гиподенсивности в лобно-височной области слева, размером 4,0x4,8x5,2 см.

Выполнено дуплексное сканирование экстракраниальных артерий, в устье левой внутренней сонной артерии определяется гемодинамически незначимая гетерогенная атеросклеротическая бляшка, стенозирующая просвет сосуда до 40%.

Клинический диагноз: Атеротромботический ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, с формированием очага инфаркта в лобно-височной области слева (по данным КТ), в виде центрального гемипареза VII и XII пар ЧМН справа, правосторонней плегии в руке, пареза в ноге (3 балла), гемигипестезии. Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 3 степени, риск 4. НК-0. Сахарный диабет 2 типа, диабетическая пролиферативная ретинопатия обоих глаз. Дистальная сенсорная диабетическая полинейропатия. Целевой уровень гликемического контроля HbA1c < 8,0% (глюкоза плазмы < 8,0 ммоль/л). Дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия. Церебральный атеросклероз с формированием атеросклеротической бляшки в устье левой внутренней сонной артерии со стенозом до 40%.

Вопрос о проведении тромболитической терапии у больной не рассматривался в связи с 10-ти часовым периодом времени, прошедшим от начала ишемического инсульта.

В лечении острого периода ишемического инсульта использовали: ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут, антигипертензивную терапию (энап Н, эгилек 50 мг/сут), сахароснижающая терапия (сиофор 500 мг/сут, менинил 3,5 мг/сут), нейропротекторную терапию (цитофлавин, мексидол, глицин).

В динамике ишемического инсульта происходил регресс выявленных нарушений, и неврологический статус, оцененный по шкале NIH-NINDS выглядел следующим образом:

7-е сутки – 17 баллов за счет выполнения команд и ответов на вопросы;

14-е сутки – 14 баллов за счет появления движений в правой руке и увеличения силы в правой ноге;

21-е сутки – 10 баллов за счет дальнейшего регресса гемипареза.

Тестирование когнитивных функций с использованием шкалы MMSE показало наличие нарушений в сфере кратковременной памяти, счета, оптико-пространственных функций (25 баллов).

Спустя три месяца после развития ИИ у пациентки постепенно восстанавливалась двигательная функция в правой руке (до 2 баллов), в правой ноге уменьшилась глубина пареза до 4 баллов, сохранялась гемигипестезия, оценка по шкале NIH-NINDS – 9 баллов. Тестирование когнитивных функций по шкале MMSE показало наличие нарушений кратковременной памяти, оптико-пространственных функций (26 баллов).

Через полгода от начала ИИ у больной с сахарным диабетом 2 типа оценка по шкале NIH-NINDS составила 8 баллов, сохранялись явления правостороннего гемипареза, гемигипестезии и частичной сенсо-моторной афазии. Оценка когнитивных функций с использованием шкалы MMSE показала наличие нарушений в сфере кратковременной памяти, счета, оптико-пространственных функций (27 баллов).

За шесть месяцев наблюдения за клинической картиной заболевания у пациентки проводился контроль показателей липидного обмена, макрореологических и микрореологических параметров, динамика которых представлена в таблице 30.

Таблица 30.

Лабораторные показатели больной С., 76 лет (в динамике ИИ):

Показатель	1-е сут.	7-е сут.	14-е сут.	21-е сут.	3 мес.	6 мес.
ОХ(ммоль/л)	6,11	6,02	5,7	5,21	4,95	4,48
ХС ЛПНП(ммоль/л)	3,21	3,32	2,94	2,48	1,95	1,86
ТГ (ммоль/л)	2,21	2,23	2,06	1,61	1,42	1,02
ХС ЛПВП(ммоль/л)	1,09	1,56	1,28	1,31	1,46	1,38
Тр ($\times 10^9$ /л)	246	284	291	315	335	323
АДФ-АТ (%)	86	82	71	53	29	23

4ПФ (Ед/мл)	9,6	9,5	8,8	7,4	6,3	5,9
βТГ(нг/мл)	58	57	54	41	37	34
ФВ (%)	141	138	140	142	117	101
ФЭ (x10 ⁶ /л)	728	985	1021	1201	202	136

На рисунках 37-38 показано графическое отображение динамики лабораторных показателей представленной больной.

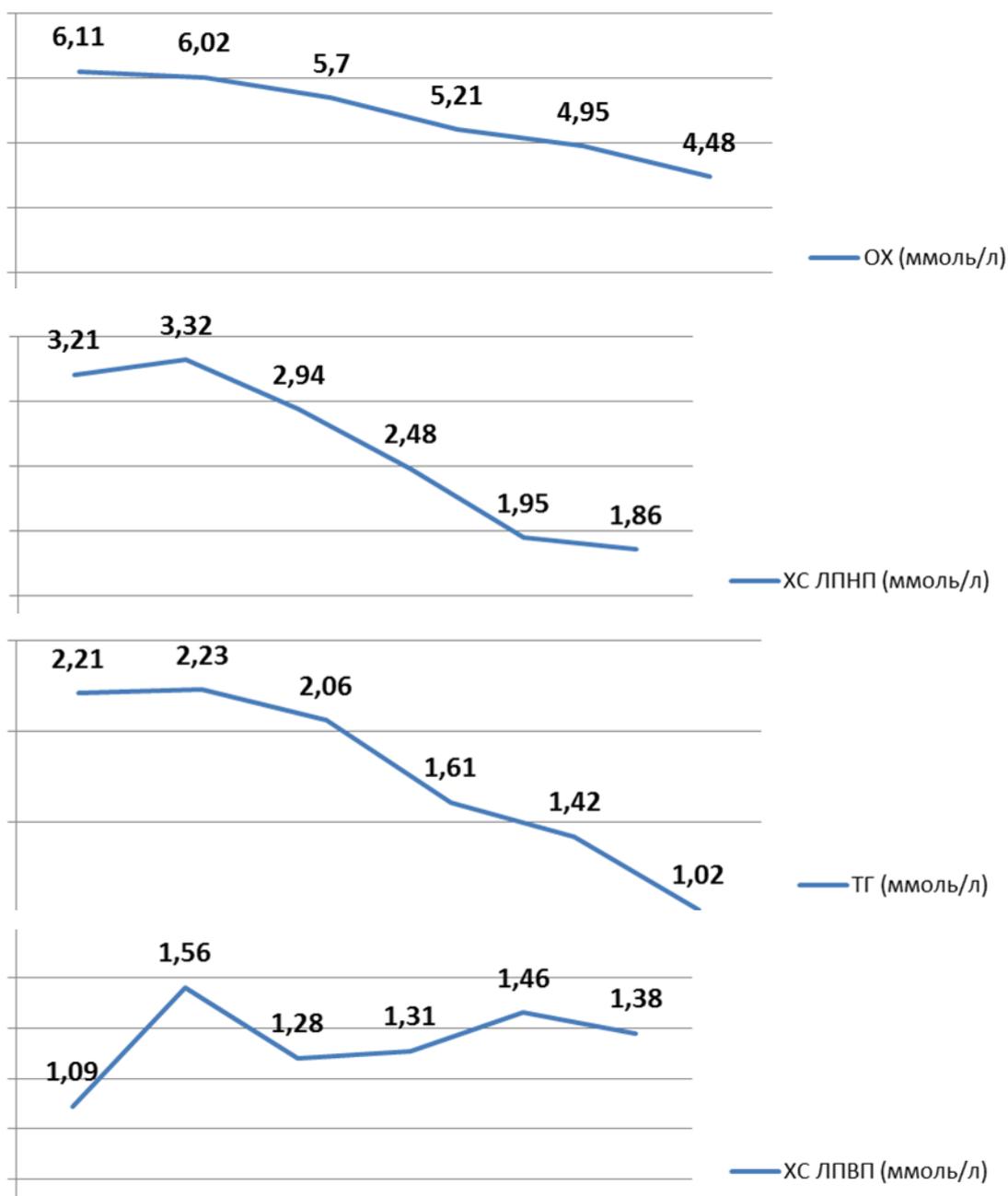


Рисунок 37.
Динамика изменений липидных фракций (ммоль/л)

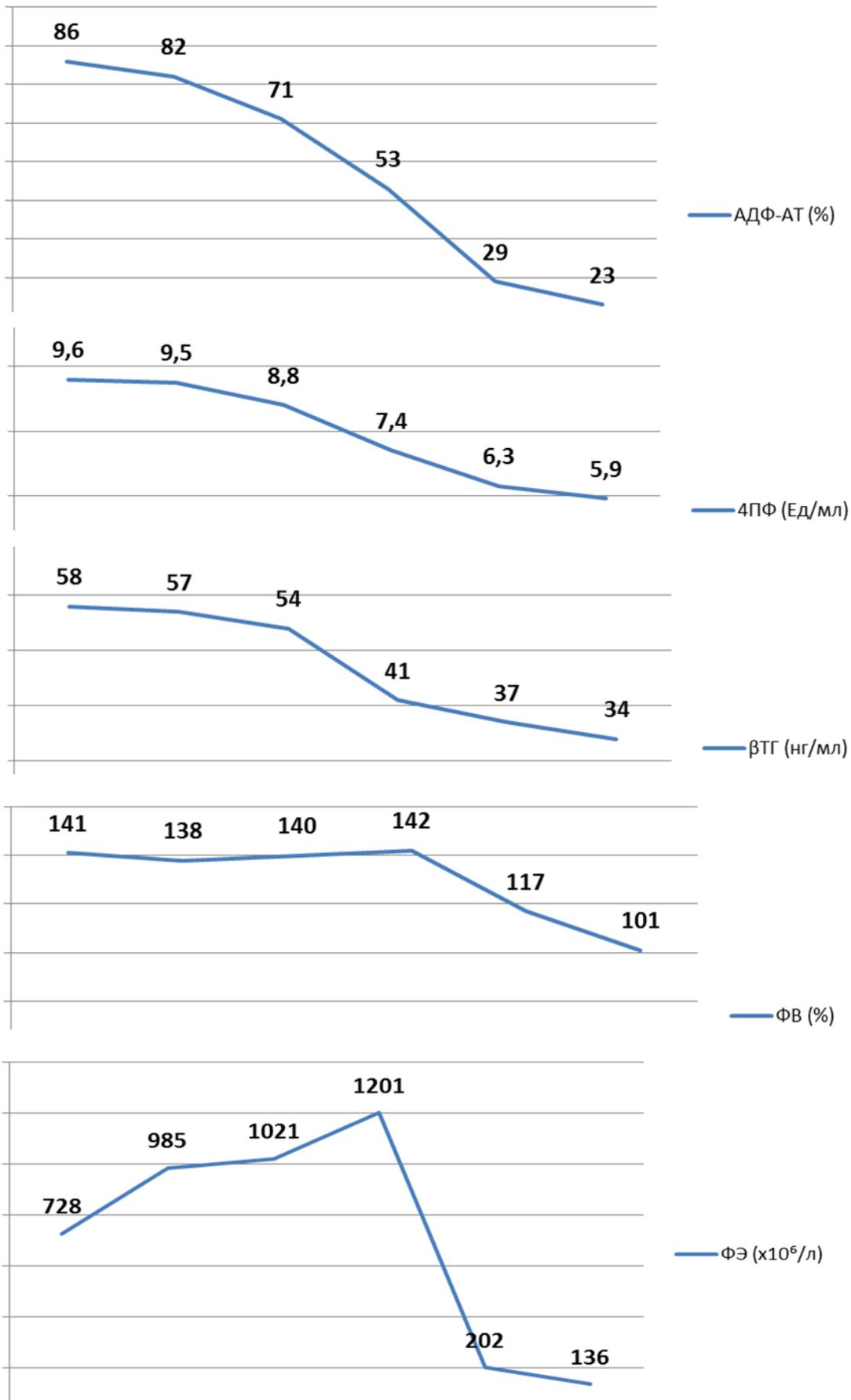


Рисунок 38.

Динамика изменений макро- и микрогемореологических показателей

Представленный клинический случай отражает типичную картину тяжелого течения ишемического инсульта у пациентки, страдающей сахарным диабетом 2 типа.

4.3. 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 31).

Таблица 31.

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

Например, количество поврежденных форм эритроцитов имело корреляционную связь с активностью ФВ на протяжении периода наблюдения. Достаточно постоянным было наличие связей между ФВ с показателями активации тромбоцитов ($p < 0,05$).

В целом по основной группе в остром периоде ишемического инсульта выявлены однонаправленные изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и микрореологических показателей, характеризующиеся гиперагрегацией тромбоцитов, эндотелиальной дисфункцией и повышением количества поврежденных форм эритроцитов.

Таким образом, подтверждена имеющаяся прямая связь (от умеренной до сильной) между маркерами тромбоцитарной активации, эндотелиальной дисфункции, а также маркерами микрореологических нарушений [198, 202, 209, 210].

ГЛАВА 5. Возможные пути коррекции липидных нарушений, изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и реологических параметров крови 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. Возможностей для реализации превентивного действия немало. Это, во-первых, выраженное гиполипидемическое действие статинов, способствующее замедлению и уменьшению атеросклеротического процесса, в том числе в брахиоцефальных артериях. Во-вторых, ряд плеiotропных эффектов, приводящих к стабилизации атеросклеротических бляшек, улучшению эндотелиальной функции, уменьшению активности провоспалительных и атеротромботических процессов. Имеющиеся немногочисленные результаты экспериментальных исследований продемонстрировали некоторые нейропротективные эффекты статинов, связанных с дополнительными механизмами их действия, хотя их еще предстоит изучить в клинике.

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

С целью оценки влияния розувастатина на липидные механизмы, больные с ИИ и СД 2 (n=81) были разделены на 2 подгруппы (методом случайной выборки) в соответствии с назначением разных доз гиполипидемического средства. Крестор назначался в дозах 5 мг (подгруппа 1 – ПГ1) и 10 мг (подгруппа 2 – ПГ2).

Подгруппы были сравнимы между собой как по клиническим показателям ишемического инсульта и сахарного диабета 2 типа, так и по результатам лабораторных показателей на момент включения в исследования до начала терапии статином.

В ПГ1 вошли 39 человек основной группы, из них 15 женщин и 24 мужчины. Пациентам этой подгруппы был назначен розувастатин в дозе 5 мг/сут.

ПГ2 состояла из 42 больных (18 женщин и 24 мужчины) с ишемическим инсультом, возникшим на фоне сахарного диабета 2 типа.

В таблице 32 представлены показатели липидного спектра в динамике у больных ИИ и СД 2, рандомизированных в первую подгруппу.

Таблица 32.

Динамика показателей липидного спектра у больных ПГ1 (n=39), принимающих розувастатин 5 мг/сут

Период наблюдения	ОХС, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	Индекс 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.

Отслеживание динамики показателей липидного профиля у больных, принимавших розувастатин 5 мг/сут показало, что высокий уровень

концентрации общего холестерина сохранялся на протяжении трех недель с момента развития ишемического инсульта. И лишь спустя три месяца терапии произошло значимое снижение концентрации общего холестерина, не достигшее к концу шестого месяца рекомендуемых показателей для больных очень высокого сосудистого риска.

Подобная картина наблюдалась и с уровнем ХС ЛПНП, концентрация которого сохранялась высокой, несмотря на проводимую липидснижающую терапию первые три недели от начала инсульта. Далее ситуация улучшалась, и исследуемый показатель снизился в 1,3 раза к третьему месяцу наблюдения, а к 6-ому месяцу снижение концентрации ХС ЛПНП произошло почти в 2 раза от исходных значений. Однако необходимо отметить, что несмотря на значимое снижение, рекомендуемых Национальными обществами величин, концентрация ХС ЛПНП не достигла даже через полгода терапии низкой дозой статина.

Уровень триглицеридов изначально высокий, длительно сохранялся таковым, значимо снизившись только к шестому месяцу наблюдения за пациентами второй подгруппы. Однако, несмотря на снижение почти в 1,3 раза, концентрация ТГ была выше нормативных показателей.

Уровень концентрации антиатерогенной фракции липидов – ХС ЛПВП до начала терапии статином в первой подгруппе был низкий, к концу наблюдения (6-ой месяц) повысился почти на 10%. Это сразу повлияло на показатель, определяющий атерогенные свойства крови – индекс атерогенности.

Индекс атерогенности за период наблюдения и лечения розувастатином 5 мг/сут значимо снизился и составил $3,63 \pm 0,11$ ($p < 0,05$), против $5,62 \pm 0,34$ до приема липидснижающего препарата.

Несколько иная картина наблюдалась в динамике показателей липидного спектра у больных с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа, принимавших розувастатин 10 мг/сутки.

В таблице 33 отражена динамика происходящих изменений в ПГ2 2.

Таблица 33.

Динамика показателей липидного спектра у больных ПГ2 (n=42), принимающих розувастатин 10 мг/сут

Период наблюдения	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.

Концентрация общего холестерина в ПГ2 снижалась более значительно, и уже к третьему месяцу от начала инсульта составила 4,61±0,18 ммоль/л (p<0,05), это почти в 1,4 раза ниже, чем концентрация ОХ до начала лечения липидснижающим препаратом. К шестому месяцу терапии этот показатель достиг желаемого и рекомендуемого уровня, в итоге снижение произошло за период наблюдения на 35%.

Уровень ХС ЛПНП не менялся и был повышенным до третьего месяца терапии, когда произошло значимое снижение концентрации ХС ЛПНП, вначале на 21%, а к концу шестого месяца - больше, чем на 50%, достигнув целевых значений.

Триглицериды высокие в начале исследования сохраняли свои значения до конца острого периода инсульта, значимо снизившись на фоне липидснижающей терапии у больных второй подгруппы к третьему месяцу на 30,5%. В процессе наблюдения концентрация этого показателя еще уменьшается и составляет к 6-ому месяцу уже 1,31±0,22 ммоль/л.

Концентрация ХС ЛПВП до начала терапии статином у больных второй подгруппы была $1,01 \pm 0,04$ ммоль/л, постепенно повышалась и к шестому месяцу этот показатель повысился в 1,8 раза, что привело к улучшению индекса атерогенности.

Индекс атерогенности за период наблюдения и лечения розувастатином 10 мг/сут снизился в 4 раза и составил $1,31 \pm 0,09$ ($p < 0,05$) к шестому месяцу терапии.

Таким образом, проведя сравнение полученных результатов, было отмечено, что как в первой, так и во второй подгруппе статистически значимые изменения липидных показателей стали появляться только к 3-ему месяцу наблюдения, во второй подгруппе за весь период наблюдения уровень ХС ЛПВП 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 ЛПВП на 46,4% и 50,2% соответственно. Оставались на предельно допустимом уровне и ТГ. Динамика изменения параметров липидного спектра в первой и второй подгруппе больных ИИ и СД 2 представлена на рисунках 39-42.

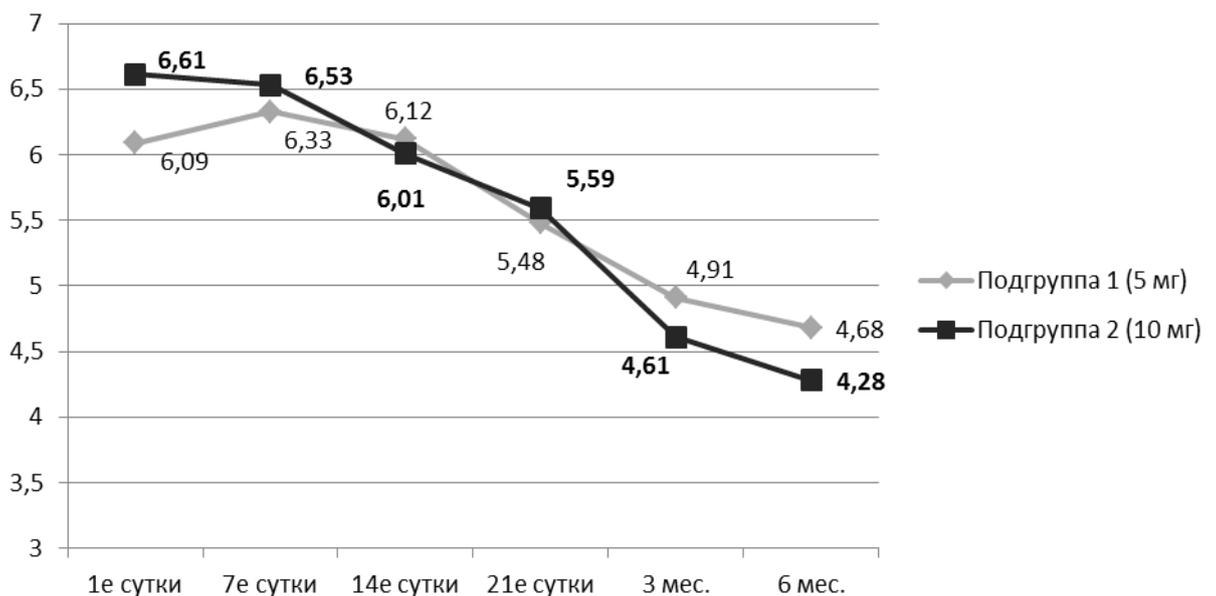


Рисунок 39.

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

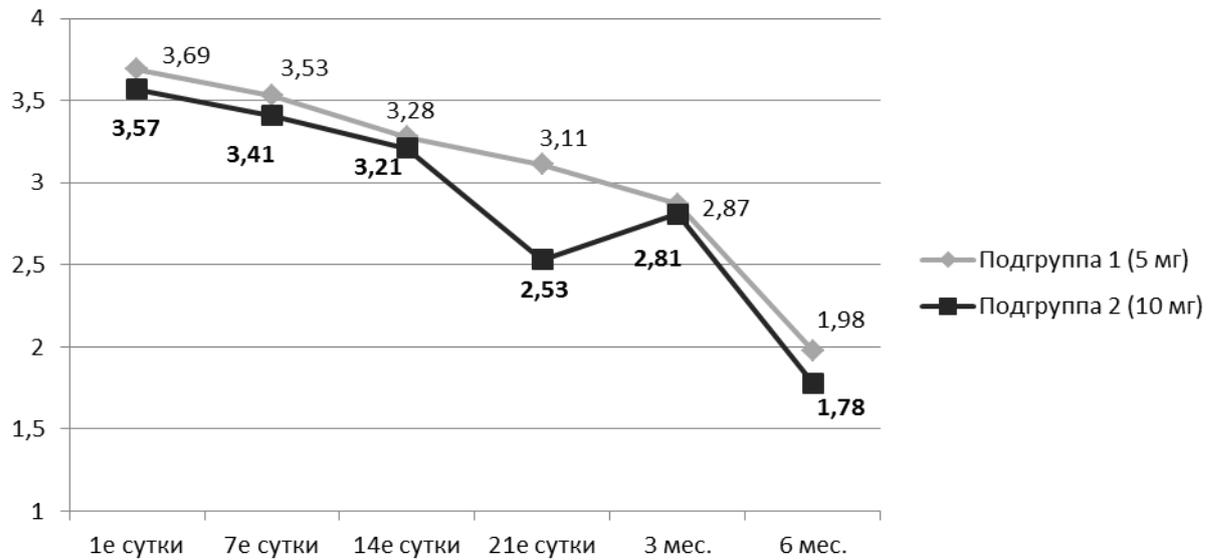


Рисунок 40.

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

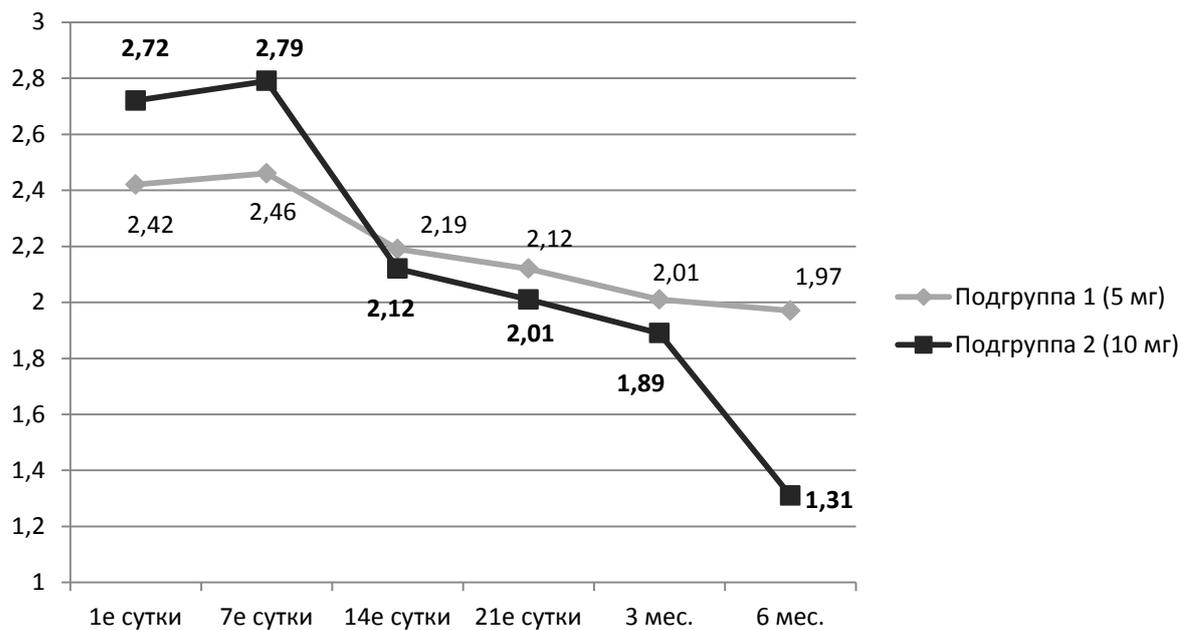


Рисунок 41.

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

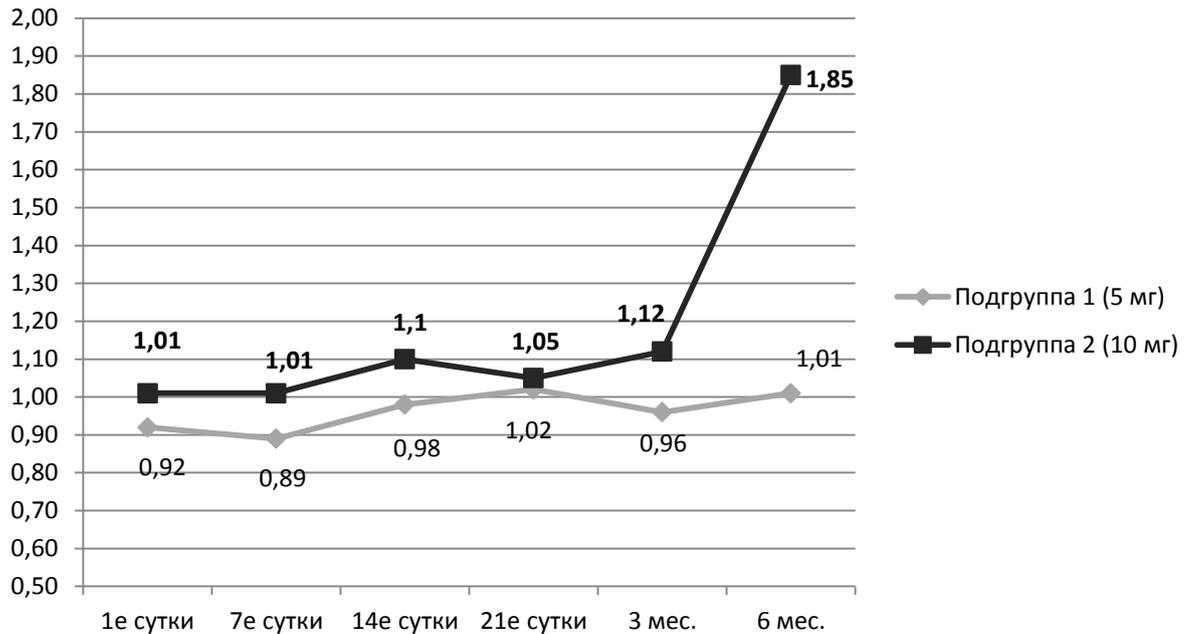


Рисунок 42.

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

Оценка гиполипидемического эффекта различных доз розувастатина проводилась в рамках многоцентровых рандомизированных клинических исследований (COMETS, LUNAR, MERCURY-I, SOLAR, STELLAR), в которых было показано преимущество применения розувастатина уже в стартовых дозах по сравнению с другими статинами по влиянию на ХС ЛПНП. Применение уже 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 сопутствующим 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%).

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. [203,207]

Следующей задачей в нашей работе стала оценка макро- и микрореологических показателей крови, их изменений на фоне проводимой терапией статином.

Предпосылкой к данному анализу послужили данные рандомизированного клинического испытания SPARCL, в котором было показано, что аторвастатин 80 мг снижает риск повторного инсульта и серьёзных коронарных событий у больных с сахарным диабетом 2 типа, без диагностированной ранее ишемической болезни сердца, но недавно перенесших инсульт или ТИА. При этом благоприятное влияние терапии статином на течение инсульта и вторичную профилактику инсульта было выявлено даже в группе пациентов с нормальным уровнем холестерина. Это позволило предположить, что кроме основного липидснижающего эффекта статины обладают рядом дополнительных или «плейотропных» эффектов.

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* [126]. Оценивались лабораторные показатели животных и лиц с дислипидемией и сердечно-сосудистой патологией в условиях длительной терапии симвастатином, правастатином и аторвастатином.

Выбор розувастатина был не случаен, поскольку в сравнительных испытаниях с симвастатином и аторвастатином он показал более значимое влияние на липидные показатели в достаточно низких дозах.

Нами был проведен анализ макро- и микрореологических показателей у больных, перенесших ишемический инсульт на фоне сахарного диабета 2 типа. Оценивали эффективность влияния розувастатина (Крестор) в

зависимости от назначаемой дозы на показатели макрореологии и микрореологии.

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 бóльшую дозу розувастатина (10 мг), причем эта разница сохранялась до конца периода исследования.

Через 3 месяца приема статина появились значимые отличия и в уровне 4ПФ, βТГ между подгруппами пациентов, принимающих разные дозы розувастатина.

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.

В таблице 34 и на Рисунках 43-47 отображается динамика макрореологических и микрореологических показателей у больных с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа в обеих подгруппах.

Таблица 34.

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

Период наблюдения	Под-группы	Тг (x10 ⁹ /л)	АДФ-АТ (%)	4ПФ (Ед/мл)	βТГ (нг/мл)	ФВ(%)	ФЭ (x10 ⁶ /л)
1е сут.	ПГ 1 (5мг)	221±3 (-)	83,4±1,1(-)	9,3±0,2(-)	58,8±2,9(-)	138±6(-)	751±27(-)
	ПГ 2(10мг)	223±6(-)	79,9±2,1(-)	9,1±0,6(-)	61,3±1,8(-)	141±4(-)	736±22(-)
7е сут.	ПГ 1 (5мг)	212±6 (-)	84,8±4,1(-)	9,3±0,4(-)	59,1±2,7(-)	135±8(-)	922±46(-)
	ПГ 2(10мг)	230±4(-)	81,6±2,3(-)	8,9±0,3(-)	60,8±2,3(-)	138±6(-)	871±28(-)
14е сутк и	ПГ 1 (5мг)	226±4 (-)	76,4±2,0(-)	8,6±0,1(-)	53,8±1,3(-)	140±2(-)	1097±38(-)
	ПГ 2(10мг)	234±3(-)	72,6±2,6(-)	8,4±0,2(-)	54,4±2,1(-)	141±3(-)	1025±34(-)
21е сутк и	ПГ 1 (5мг)	236±6 (-)	58,3±3,2(-)	8,1±0,4(-)	48,7±2,1(-)	142±4(-)	1221±62(-)
	ПГ 2(10мг)	229±6(-)	60,1±1,9(-)	7,9±0,4(-)	46,9±2,4(-)	142±3(-)	1197±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 $p < 0,01$*

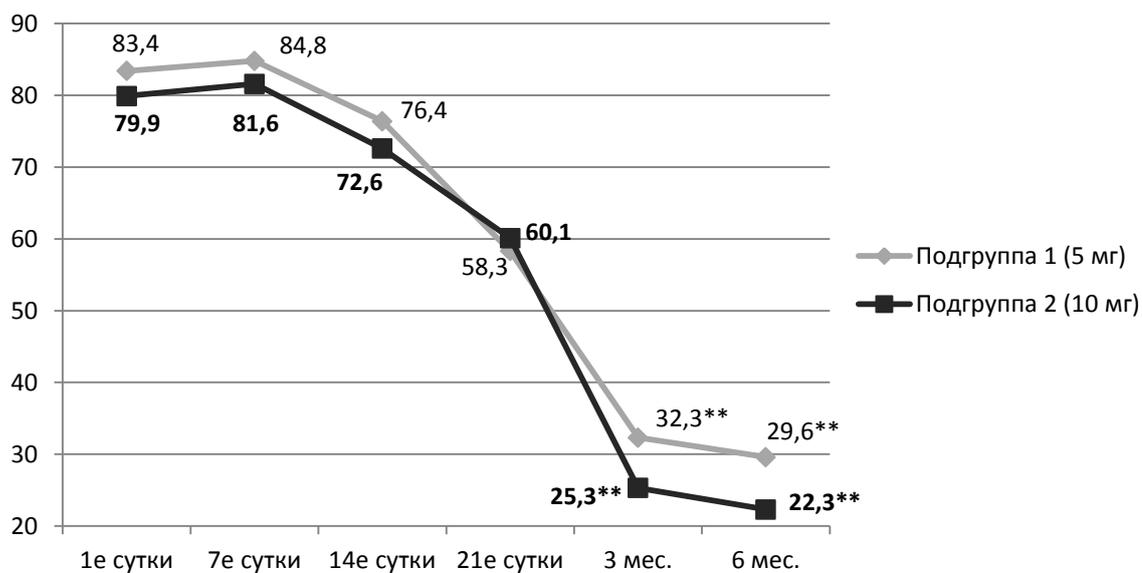


Рисунок 43.
Динамика изменения АДФ-АТ(%) у больных 1 и 2 подгрупп

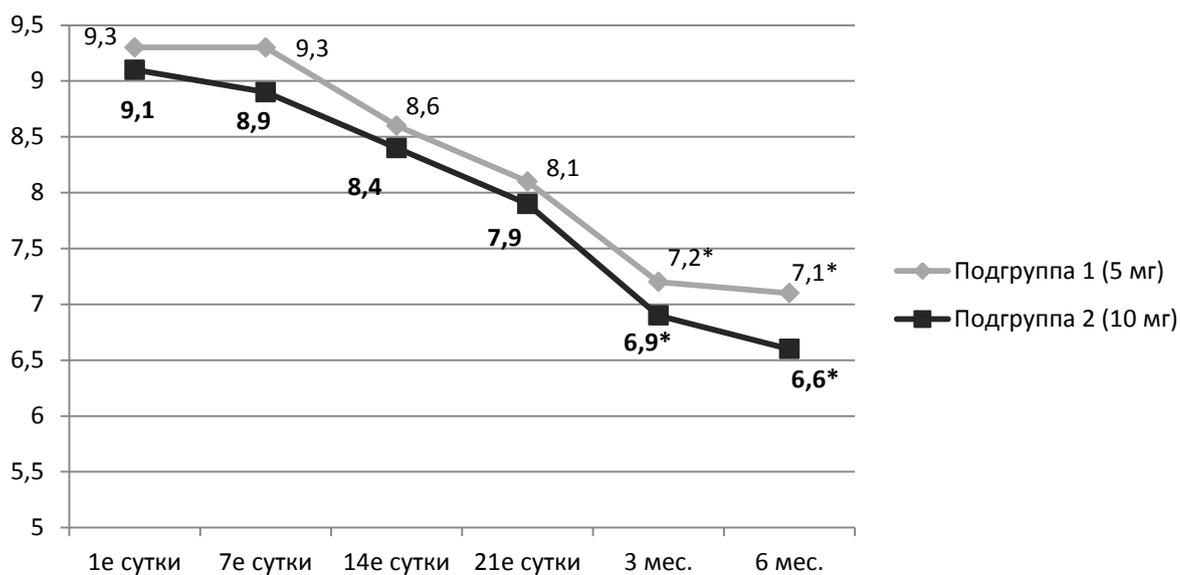


Рисунок 44.
Динамика изменения 4ПФ (Ед/мл) у больных 1 и 2 подгрупп

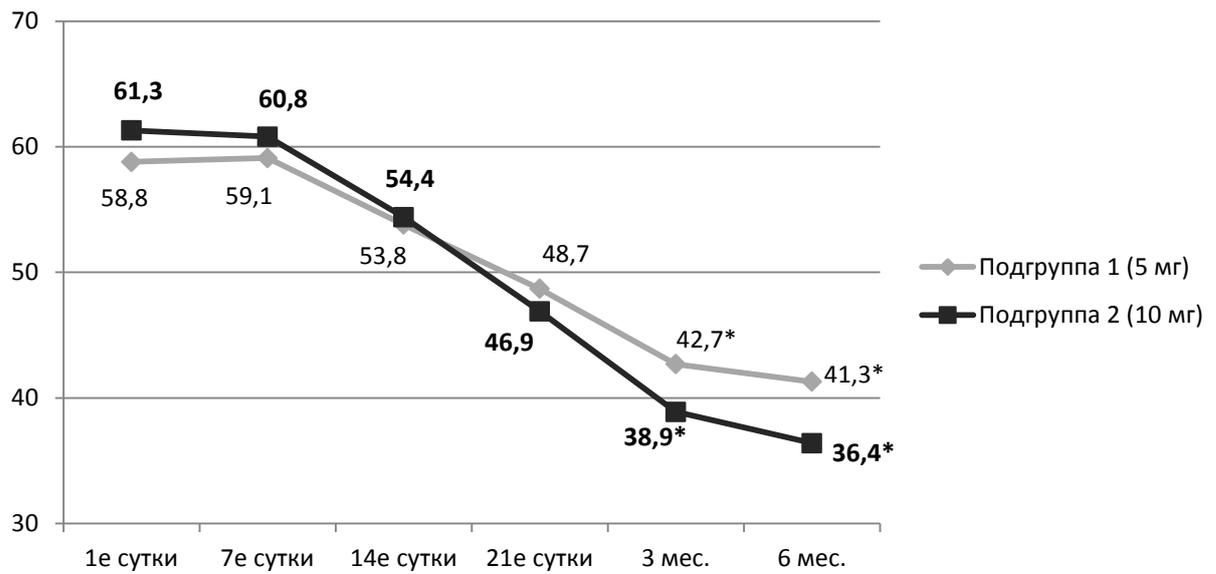


Рисунок 45.

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

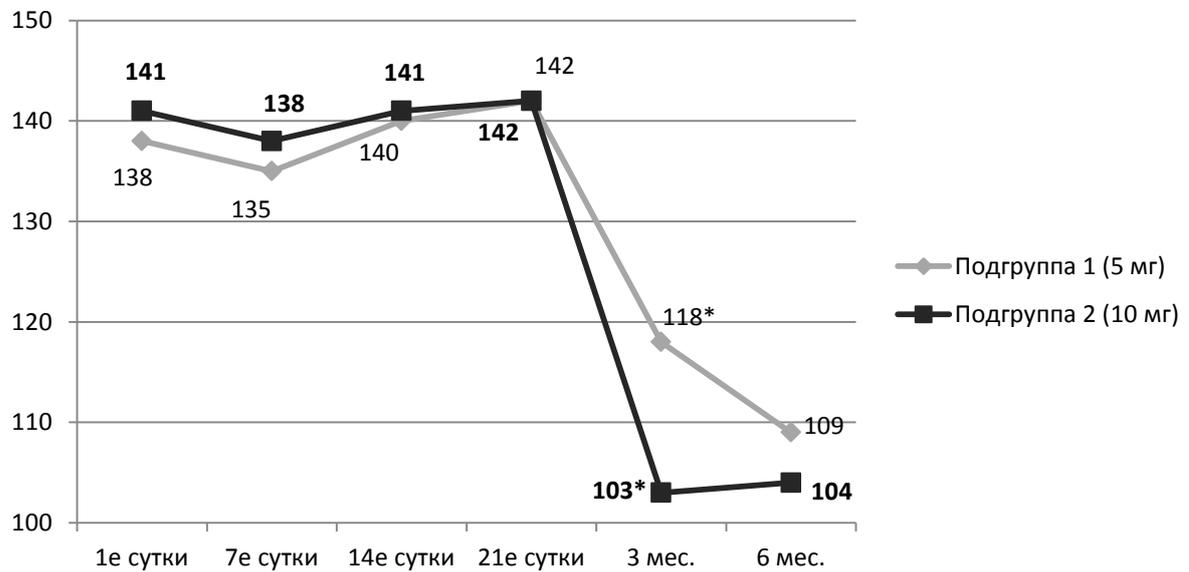


Рисунок 46.

Динамика изменения ФВ(%) в сравнении 1 и 2 подгрупп

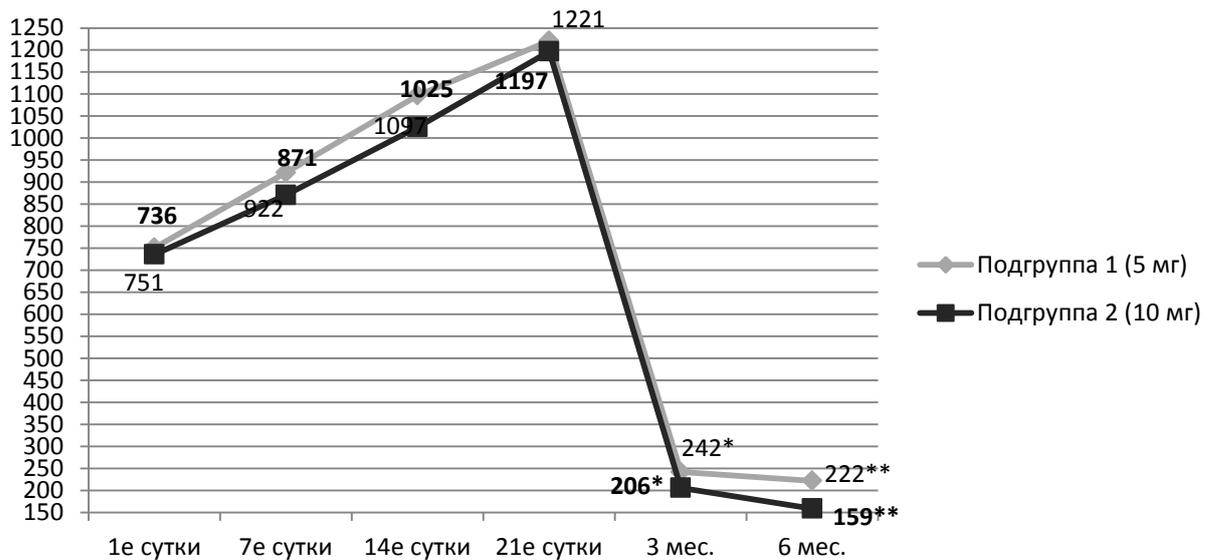


Рисунок 47.

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

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 используемой дозы препарата. [207]

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 приводят к более выраженному повреждению в веществе головного мозга, ухудшая клиническую картину ишемического инсульта 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.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из всех заболеваний, приводящих к инсульту, из всех факторов риска развития сосудистых событий сахарный диабет 2 типа занимает особое место. Патологические процессы, развивающиеся в условиях гипергликемии, инсулинорезистентности и сопутствующей ей гиперинсулинемии, служат пусковыми факторами риска ускоренного атерогенеза и высокой летальности от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, инсульта. Подтверждена роль сахарного диабета 2 типа и в развитии инфаркта мозга атеротромботического генеза [4,5,58,86,96,97].

Существующая на сегодняшний день доказательная база свидетельствует о том, что в условиях СД 2 развивающиеся нарушения углеводного обмена приводят к усилению выраженности проявлений ишемического инсульта и увеличивают вероятность его повторного возникновения в ближайшие 10 лет [8,9,91].

В настоящее время темпы роста и распространения различных нарушений углеводного и липидного обмена приобрели поистине угрожающий характер, в связи с чем сахарный диабет по праву называют современной неинфекционной пандемией. Во многом это связано с различными социально-экономическими показателями – изменением характера труда, образа жизни и питания населения. В последнее время отмечается положительная тенденция со стороны медицинского сообщества, ряда общественных и политических институтов к популяризации здорового образа жизни и различных мероприятий, снижающих риск развития обменных нарушений. Возраст больных с развившимися серьезными осложнениями, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, значительно молодеет [49,50].

Полученные нами данные об агрессивном влиянии сахарного диабета 2 типа на клиническую картину ишемического инсульта доказывают необходимость индивидуального подхода к терапии таких больных.

Доказано, что в условиях нарушенного углеводного обмена у больных с СД 2 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.

Оценка когнитивных нарушений у больных ИИ также показала различия у больных с СД 2 и у лиц, не страдающих этим заболеванием. В настоящем исследовании установлено, что дефицит когнитивных функций у больных ИИ был представлен разнообразными симптомами, которые отражали вовлечение в процесс различных отделов головного мозга. Более неблагоприятное течение когнитивных нарушений выявлено у пациентов с СД 2, хотя в динамике наблюдения эти различия определились только спустя 3 месяца после развития ИИ.

В нашем исследовании было показано, что у пациентов с ишемическим инсультом атеротромботического генеза нарушения углеводного обмена, занимающие центральное место в патофизиологической картине сахарного диабета 2 типа, затрагивают все основные звенья гемореологии и гемостаза, приводя к нарушению функциональной активности тромбоцитов, эритроцитов и формированию эндотелиальной дисфункции.

Анализ имеющихся литературных данных свидетельствует, что в условиях нарушенного углеводного обмена меняются функциональные свойства тромбоцитов в сторону повышения их агрегационной активности. Нами также было доказано, что активность тромбоцитов у больных с ишемическим атеротромботическим инсультом оказалась значительно сдвинута в сторону активации процессов тромбообразования на фоне изолированного сахарного диабета 2 типа. При этом, несмотря на проводимую интенсивную этиопатогенетическую терапию, направленную на коррекцию гемореологических и гемостатических показателей, у больных с

СД 2 отмечается лишь слабая тенденция к нормализации нарушенных функций тромбоцитов. Согласно другим маркерам, отражающих функциональную активность кровяных пластинок (β -ТГ и ПФ-4), у пациентов с СД 2 сохраняются более длительные и стойкие нарушения тромбоцитарного гемостаза. Исходя из этого, можно высказать предположение, что по мере нарастания метаболических расстройств, включающих в себя не только нарушения углеводного, но и липидного обмена, артериальную гипертонию и др., антитромботический резерв форменных элементов крови постепенно истощается, и восстановление его происходит медленно, несмотря на проводимую терапию. До настоящего времени остается актуальной оценка динамики молекулярных маркеров как отражение процессов активации системы свертывания крови при прогнозировании риска развития и исходов ИИ. Стабильность молекулярных маркеров в циркулирующей крови является важным свойством, это дает возможность с малой вероятностью ошибки количественными методами определить их *in vitro*, и, соответственно, сопоставить эти данные с процессами, происходящими в организме человека. Возможность получения дополнительной информации о выявлении ранних или скрытых симптомов протромботического состояния обеспечивается контролем над динамикой изменения молекулярных маркеров гемостазиологических нарушений. [12,19,45,46,63]

Благодаря использованию современных диагностических методик, мы доказали, что состояние крови играет важнейшую роль в течении ишемического инсульта у больных с сахарным диабетом 2 типа. Мы определили, что сахарный диабет 2 типа у больных с атеротромботическим ишемическим инсультом приводит к нарушениям функциональной активности тромбоцитов, делая их более ограниченными в способности реагировать на меняющиеся внешние условия, т.е. способствует формированию протромботического состояния.

Несмотря на то, что аналогичные процессы имеют место у всех больных с ИИ, на фоне сахарного диабета 2 типа формируются патологические изменения, устойчивые к проводимой сосудистой и нейрометаболической терапии, так что после окончания ее большинство показателей возвращаются к исходным, протромботическим уровням [4].

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 и липидного обмена, являются значимым звеном в формировании тромбогенного потенциала крови. Неслучайно нами использовалась методика подсчета количества поврежденных (фрагментированных) эритроцитов, поскольку появление «обломков» красных кровяных телец в циркулирующем русле 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. Известно, что в условиях активации свертывающей системы крови при ишемических процессах происходит изменение состава мембраны эритроцита за счет изменения состава фосфолипидов. В таком состоянии эритроциты имеют очень низкую осмотическую резистентность и легко разрушаются. Выброс биологически активных веществ из обнаженной цитоплазмы эритроцита стимулирует и без того активированную систему тромбоцитарно-сосудистого гемостаза. Кроме того, и сами деформированные эритроциты являются дополнительным источником активации свертывающей системы.

Появление повышенного количества ФЭ в остром периоде ИИ наблюдалось у всех обследованных нами пациентов, однако определялись значимые различия в группах в зависимости от наличия СД2. Кроме того, изменения этого показателя в динамике ИИ на фоне проводимой этиопатогенетической терапии оказались различными.

В нашем исследовании в течение 3-х недель после развития ишемического инсульта у всех пациентов отмечалось увеличение поврежденных форм эритроцитов, отражающих картину микрореологических нарушений с созданием дополнительных условий для усиления процессов активации различных протромботических механизмов в ответ на произошедшую сосудистую катастрофу и на проводимую гемангиокорректорную терапию. При этом отмечена бóльшая успешность проводимой активной антитромботической терапии уже в условиях острого периода ишемического инсульта у пациентов, не имеющих СД 2. Те изменения микрореологических характеристик, которые мы обнаружили у больных с ишемическим атеротромботическим инсультом на фоне СД 2, позволили нам доказать наличие патофизиологически обусловленных препятствий для успешной терапии и объяснить более выраженную тяжесть и низкую скорость регресса нарушенных неврологических функций.

Данные экспериментальных и клинических исследований, изучающих микрореологическую составляющую и ее роль в функционировании системы гемостаза в условиях гипергликемии и инсулинорезистентности, не противоречат нашим результатам, и показывают, что увеличение эритроцитов с измененной формой в условиях повышенной скорости кровотока в стенозированных артериях может способствовать повышению выброса в циркулирующий кровоток из этих клеток мощного индуктора агрегации тромбоцитов - АДФ и оказывать повреждающее действие на эндотелиальный слой сосудистой стенки. Такое состояние имеет бóльшую выраженность в микроциркуляторном русле, что способствует дальнейшему повышению тромбогенного потенциала крови. [48,50,52]

Еще одним важным фактором, регулирующим кровоток на уровне микроциркуляторного русла, является эндотелий, который, обладая определенной секреторной активностью, выделяет большое количество биологически активных веществ. Располагаясь на границе между циркулирующей кровью и тканями, эндотелиальные клетки становятся

особо уязвимы и чувствительны к воздействию многочисленных патологических факторов. Именно они первыми реагируют на активность свободных радикалов, высокое гидростатическое давление, гиперхолестеринемию и гипергликемию. Все перечисленные факторы приводят к повреждению эндотелия сосудов, развитию эндотелиальной дисфункции, активации гемостатических реакций.

Со стороны эндотелия нами также обнаружены выраженные расстройства его функциональной активности у больных с ишемическим инсультом. При этом на фоне СД 2 дисфункция эндотелия достигает более глубокой степени, чем у пациентов без него, также уменьшая эффективность терапевтических мероприятий.

Таким образом, имеющийся сахарный диабет 2 типа у больных с ишемическим инсультом приводит к снижению адаптационных возможностей организма и ухудшению основных гемореологических и гемостатических показателей. Следствием этого является усугубление протромботического состояния, обусловленное как нарушением функции тромбоцитов и эритроцитов, так и изменениями в эндотелии сосудистой стенки, в том числе на уровне микроциркуляторного русла.

Такие стойкие нарушения приводят к более выраженным повреждениям в веществе головного мозга, ухудшая клиническую картину ишемического инсульта и препятствуя восстановлению нарушенных функций. По всей видимости, такая динамика является естественной для всего хода событий, которые реализуются при острых нарушениях мозгового кровообращения по ишемическому типу на фоне сопутствующих нарушений углеводного обмена.

В дополнение к вышесказанному можно отметить, что результаты нашего исследования позволяют сделать предположение об определенной стадийности развития нарушений гемореологии и системы гемостаза по мере прогрессирования метаболических изменений. Так, при сахарном диабете 2 типа «ригидность» функциональной активности тромбоцитов и эритроцитов

в ответ на проводимую терапию менее выражена, чем при ишемическом инсульте, развившемся на фоне других факторов риска. Вероятно, что гемореологические и гемостатические нарушения усугубляются в зависимости от степени выраженности нарушений углеводного обмена, наличия дислипидемии. Однако это предположение требует более детального изучения взаимосвязи отдельных компонентов СД 2 и состояния крови.

Проведенное проспективное исследование дало возможность оценить особенности изменений, происходящих у больных ИИ и СД 2 в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза как в «острый» период, так и в ранний восстановительный период на протяжении 6 месяцев. Также это позволило выявить взаимосвязи этих изменений с микрореологическими параметрами и проанализировать возможные связи между лабораторными показателями и клиническим течением болезни. Наличие сахарного диабета 2 типа имеет решающую роль в усугублении эндотелиальной дисфункции. Именно это обусловило более грубые нарушения эндотелиального гемостаза у пациентов с ИИ и СД 2. При этом отмечена тенденция к усилению эндотелиальной активации в остром периоде наблюдения, вероятно, связанная с очень медленным влиянием терапии на стабилизацию эндотелия.

Также можно предположить, что более распространенное атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга у пациентов основной группы обуславливает большую активность ФВ в плазме крови пациентов с СД 2, однако это не влияет на тяжесть заболевания в начале ИИ.

Возможно, именно поэтому мы не получили высокой степени значимости результатов при изучении зависимости между уровнем ФВ в крови больных СД 2 и тяжестью заболевания в 1е сутки от начала болезни. При дальнейшем наблюдении отмечено, что к третьей неделе происходит дальнейшее повышение активности антигена к ФВ, что свидетельствует о сохраняющемся протромботическом состоянии эндотелиального гемостаза. Выявленная тенденция к активизации проагрегантных свойств эндотелия связана, вероятно, с влиянием веществ, поступающих в кровяное русло из

очага ишемии головного мозга, активирующее действие которых подобно действию тканевого тромбопластина. Таким образом, можно предполагать существование прямой связи между активностью антигена к ФВ в циркулирующем токе крови больных сахарным диабетом 2 типа и тяжестью клинической картины острого периода ИИ. Соответственно полученным данным, нами сделано предположение о том, что определение активности ФВ в плазме крови больных ИИ, возникшим на фоне СД 2, имело бы практическую целесообразность. Наши результаты совпали с немногочисленными данными исследований, доказывающих, что молекулярные показатели, отражающие сосудистое повреждение (например, фактор фон Виллебранда), дают представление о патофизиологических процессах, протекающих в системе тромбоцитарно-сосудистого гемостаза при ишемических инсультах, в особенности при сопутствующей хронической гипергликемии. Некоторые исследователи приводят данные о том, что в «остром» периоде ИИ происходит значимое увеличение уровня активности антигена к фактору фон Виллебранда, а, соответственно, и самого ФВ в циркулирующем кровотоке [49,50,54,62,68]. В нашем исследовании мы выявили влияние СД 2 на увеличение тромбогенной ситуации у больных ишемическим инсультом не только в «остром» периоде заболевания, но и на протяжении 6 месячного срока наблюдения [55,69,72,80].

В работах российских исследователей (Танашян М.М., Орлов С.В., 2006; Теленкова Н.Г., 2010; Кудухова А.В., 2012) показатели, отражающие функциональную активность тромбоцитов как при хронических формах нарушения мозгового кровообращения, так и при острых нарушениях при «полном» метаболическом синдроме (соответственно, и при нарушении углеводного обмена), подобно результатам, полученным в нашем исследовании, уже с начала острого периода заболевания превышали таковые в группе контроля.

Исследователями Kozuka K., Kohriyama T., Nomura E. и др. (Япония, 2012 год) показано, что в острейшую (1-3 сутки) и острую стадию впервые

развившегося ишемического инсульта определяется выраженное увеличение концентрации плазменных маркеров активации тромбоцитов. Ими оценивались уровни β ТГ, 4ПФ, комплекса тромбин-антитромбин, проводили сравнение маркеров у больных ишемическим инсультом, однако без выделения группы больных СД 2. В дополнение к этим данным, нами показано более агрессивное влияние имеющегося сахарного диабета 2 типа на усиление активации тромбоцитарного гемостаза.

Проведены работы Российских и зарубежных исследователей, оценивающих и изучающих реологические свойства крови при ИИ (Танашян М.М., Орлов С.В., 2006; Теленкова Н.Г., 2010; Кудухова А.В., 2012; Han J., Choi D., 2013; Lavallo P., Labreuche J., 2013). В результате работ выявлены более грубые нарушения реологических параметров с первых этапов ишемического процесса, продолжающееся ухудшение в динамике у больных с «полным» метаболическим синдромом, с доказанным нарушением углеводного обмена. Наши результаты дополняют картину агрессивного влияния сахарного диабета 2 типа на усиление микрореологических нарушений.

Имеются доказательства нарушенной деформируемости эритроцитов в условиях ишемического процесса (Танашян М.М., Орлов С.В., 2006; Теленкова Н.Г., 2010; Кудухова А.В., 2012). В данных условиях складывается своеобразная ситуация, в которой система гемостаза непрерывно поддерживает свою активность, при этом возможности противосвертывающей и фибринолитической систем снижены и не могут прервать этот порочный круг.

Были проведены работы, доказывающие, что у больных ишемическим инсультом имеет место пониженная активность противосвертывающей и фибринолитической систем (Танашян М.М., Суслина З.А., 2001; Chud S., Kotuliov D., 2011). Согласно результатам этих исследований, уменьшение уровня тканевого активатора плазминогена и повышение активности

ингибитора активатора плазминогена отражают существующую депрессию фибринолитических механизмов.

Сопоставление количественных показателей молекулярных маркеров, отражающих активацию тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и динамику изменения количества ФЭ, показало прямую зависимость нарушений у больных ИИ и СД 2 как в «остром» периоде, так и в раннем восстановительном периоде заболевания.

Изучение взаимосвязи между лабораторными показателями гемостаза и клиническим течением инсульта выявило существование устойчивых прямых связей между тяжестью проявления инсульта и количеством фрагментированных эритроцитов у больных СД 2. Соответственно полученным результатам, чем хуже течение заболевания, тем большее количество фрагментированных эритроцитов определяется в крови больного ишемическим инсультом с сахарным диабетом 2 типа. Таким образом, определение количества фрагментированных эритроцитов может служить маркером в прогнозе ближайших исходов ИИ, оцененное по неврологическому дефициту.

В физиологических условиях существует тесное и строгое взаимоотношение и зависимость гемостазиологических и реологических показателей. С целью отслеживания и выявления этих взаимозависимостей мы провели попарный корреляционный анализ, в модель которого включали все оцениваемые лабораторные показатели. В результате было установлено наличие стойких ожидаемых связей во все периоды заболевания, например, количество поврежденных форм эритроцитов имело корреляционную связь с активностью ФВ на протяжении периода наблюдения. Достаточно постоянным было наличие связей между ФВ с показателями активации тромбоцитов ($p < 0,05$). В целом по основной группе в остром периоде ишемического инсульта выявлены однонаправленные изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и микрореологических показателей,

характеризующиеся гиперагрегацией тромбоцитов, эндотелиальной дисфункцией и повышением количества поврежденных форм эритроцитов.

Согласно полученным данным, в условиях ишемических процессов установлены выраженные изменения в макрореологических и микрореологических параметрах крови, которые свидетельствуют о напряженности и однонаправленности механизмов адаптации, показано выраженное влияние сахарного диабета на усиление протромботических процессов. Наличие взаимосвязей между отдельными показателями и нарушениями их в динамике заболевания, оценка значимости факторов риска, утяжеляющих течение ИИ (сахарный диабет 2 типа), поможет выработать правильную тактику фармакологической коррекции.

Для оценки липидного спектра у больных основной группы мы определяли концентрацию общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов до начала терапии статином (розувастатин). Рассчитывали коэффициент атерогенности. В исследуемых группах выявлено нарушение липидного обмена, при этом в основной группе эти изменения носили более выраженный характер. Отмечено, что достоверно повышенными оставались триглицериды и коэффициент атерогенности. Данные нарушения в жировом обмене свидетельствуют о наличии процессов атерогенеза. Наши результаты не противоречат данным мировой и российской статистики об особенностях липидного обмена у пациентов с нарушениями углеводного обмена.

Изучая вопрос о возможной коррекции нарушений липидного обмена, мы предположили, что наличие плеiotропных эффектов статинов будет определяющим в стабилизации функции эндотелия. В качестве исследуемого препарата применяли розувастатин (Крестор®) в сравниваемых дозах 5 мг и 10 мг. Мы провели оценку основного механизма действия статина – липидснижающего. Нами выявлено, что имеются статистически значимые изменения липидных показателей в сторону снижения атерогенных фракций, однако отмечалось это только к 3-му месяцу наблюдения. Известно, что проявление холестеринснижающего эффекта у статинов имеет

дозозависимый характер, но действительно ли выраженность плеiotропных эффектов также зависит от дозы препарата? Это мотивировало нас на выделение двух подгрупп среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которые принимали 5 мг и 10 мг розувастатина соответственно. Однако в группе пациентов, принимающих 5 мг розувастатина, уровень ХС ЛПНП так и не достиг целевого значения за период исследования. Оставались на предельно высоких допустимых показателях и триглицериды. Полученные результаты подтверждают наши знания о зависимости влияния статинов на липидный спектр от принимаемой дозы. Соответственно в нашем случае, несмотря на то, что у больных перенесших ишемический инсульт при сахарном диабете 2 типа, розувастатин эффективно корригировал липидные показатели, однако терапевтически более эффективной оказалась доза 10 мг.

Имеющиеся признаки эндотелиальной дисфункции, тромбоцитарной активации и микрореологических нарушений диктуют необходимость поиска эффективных дополнительных методов коррекции, патогенетически обоснованных при лечении пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа.

Наша гипотеза о возможном влиянии статинов (розувастатина) на параметры тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, коррекцию реологических нарушений подтвердилась в результате проведенного исследования. Отмечено позитивное влияние статинов (розувастатин 5мг и 10мг) на микрореологические и макрореологические показатели у больных ишемическим инсультом, развившемся на фоне сахарного диабета 2 типа. Однако выраженная коррекция этих показателей происходит только к третьему месяцу приема препарата. Более значимое снижение ФВ, 4ПФ, β -ТГ и ФЭ выявлено у больных, принимающих 10 мг розувастатина, что говорит о том, что выраженность плеiotропных эффектов статинов (розувастатин) зависит от дозы принимаемого препарата. Чем выше доза, тем более выражено влияние на показатели микрореологии и макрореологии.

Антиатерогенное действие статинов, установленное во множестве исследований, приводит в конечном итоге к важнейшему результату терапии больных атеросклеротическим поражением - к значимому снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Статины показали свою эффективность при назначении их с целью первичной профилактики у лиц с сосудистыми факторами риска и при вторичной профилактике у пациентов с развившимися сосудистыми катастрофами атеросклеротического генеза, в том числе и ишемическим инсультом. Увеличение атерогенной и тромбогенной ситуации у больных ишемическим инсультом, показанное нами в отношении больных сахарным диабетом 2 типа, также подтверждает целесообразность их использования.

Еще один вопрос, ответ на который позволит доказать необходимость длительной терапии препаратом – когда мы видим первые признаки развития плеiotропных эффектов? Значимость этого вопроса заключается в том, что с помощью статинов мы планируем достичь позитивных клинических результатов, а ответ на терапию может быть ранним или поздним, и это имеет практическое значение. В нашем исследовании достоверное влияние розувастатина на гемостатические и реологические показатели было получено только через 3 месяца приема розувастатина. При этом более выраженное влияние отмечено при приеме большей дозы (10 мг). Однако малая доза 5 мг также обладает дополнительным (плеiotропным), нелипидным действием в условиях ишемического инсульта у больных страдающих сахарным диабетом 2 типа.

В целом, оценивая результаты проделанной работы, мы пришли к заключению, что активация системы сосудистого и тромбоцитарного гемостаза, нарушения в системе микроциркуляции являются неотъемлемой частью патофизиологических процессов, протекающих в условиях ишемических инсультов. Наличие патологических изменений, развивающихся в условиях сахарного диабета 2 типа, приводит к негативному влиянию на показатели микро- и макроциркуляции, способствуют

увеличению тромбогенной ситуации у больных с ишемическими инсультами. Процессы гемостатической активации, протекающие у больных с ишемическими инсультами, тесно связаны с тяжестью клинических проявлений заболевания. Комплекс гемореологических параметров и показателей активации системы гемостаза может рассматриваться как маркер тяжести клинического течения ИИ и факторов, усугубляющих риск возникновения повторных нарушений мозгового кровообращения. Контроль изменений реологических параметров и показателей степени активации сосудистого и тромбоцитарного гемостаза является необходимым условием для мониторинга состояния больного и выбора верной и эффективной тактики ведения больных ИИ.

Целесообразность применения статинов не вызывает сомнений. При этом большего эффекта мы ожидаем от более высокой дозы препарата. Эффективность розувастатина обусловлена его влиянием на липидный обмен, а также плеiotропными эффектами, в частности, стабилизацию эндотелиальных нарушений, уменьшение активации тромбоцитов и уменьшение микрореологических нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из всех заболеваний и факторов риска, приводящих к инсульту, сахарный диабет занимает особое место. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 2–3 раза выше у людей с сахарным диабетом второго типа.

Гемореологические сдвиги и расстройства в работе систем гемореологии и гемостаза играют определяющую роль в развитии ишемических инсультов у больных сахарным диабетом 2 типа, приводя к изменениям атромбогенной функции эндотелия сосудистой стенки и активации тромбоцитов.

Нарушение устойчивого равновесия в системе кровь-сосудистая стенка у больных ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа требуют эффективной коррекции и являются неотъемлемой стратегией терапии как в остром периоде заболевания, так и на этапе вторичной профилактики сосудистых катастроф.

Представленный анализ клинической картины ишемического инсульта у больных с сахарным диабетом 2 типа (81 пациент), и 52 больных группы сравнения без сахарного диабета 2-го типа, принимавших участие в наблюдении, показывает преобладание у них очаговой неврологической симптоматики над общемозговыми расстройствами. Более выраженные расстройства неврологических функций отмечены в основной группе. При сравнении скорости регресса указанных нарушений у больных с ишемическим атеротромботическим инсультом выявлено, что восстановление утраченных функций происходило быстрее у лиц, не страдающих сахарным диабетом 2 типа.

Активность тромбоцитов с первых дней ишемического инсульта высока и в динамике наблюдения повышалась до 21-ых суток. При этом у больных ишемическим инсультом, развившемся на фоне сахарного диабета 2 типа, даже в условиях проводимой терапии, выявляются нарушения

функции тромбоцитов, что говорит о возможном развитии резистентности тромбоцитов в условиях нарушенного углеводного обмена.

Признаки эндотелиальных нарушений определяются с первых дней инсульта. Однако эти нарушения грубее выражены у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа. Отмечена тенденция к усилению эндотелиальной активации в остром периоде наблюдения, вероятно, связанная с постепенным влиянием терапии на стабилизацию эндотелия. Имеющиеся признаки эндотелиальной дисфункции диктуют необходимость поиска эффективных методов коррекции выявленных нарушений при лечении пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа.

В нашем исследовании прослежена динамика образования поврежденных форм эритроцитов на протяжении 6 месяцев от развития ишемического инсульта. Зарегистрированы признаки усиления внутрисосудистой активации свертывающей системы в начале заболевания, и степень ее значительно выражена у больных с сахарным диабетом 2 типа. С течением заболевания происходит ее усиление. Нормализация имеющихся изменений наступает только спустя 3 месяца после начала ишемического инсульта.

Оценивая реологические изменения в зависимости от тяжести течения ишемического инсульта, мы определили, что у больных с тяжелым течением заболевания, имеющих сахарный диабет 2 типа, выявлены глубокие изменения реологических свойств крови и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, выраженные в активации внутрисосудистой системы свертывания крови и усиливающиеся с течением времени, несмотря на проводимую терапию.

При рассмотрении характера взаимосвязей между микрореологическими параметрами и степенью активации сосудистого и тромбоцитарного гемостаза у больных ИИ, мы выявили наличие на начальном этапе однонаправленных устойчивых связей между сосудисто-тромбоцитарным звеном гемостаза и реологическими показателями,

характеризующихся гиперактивацией тромбоцитов, эндотелиальной дисфункцией и усиливающимися дополнительными факторами внутрисосудистой активации системы гемостаза – повышением количества поврежденных эритроцитов.

Оцениваемые показатели липидного спектра были нарушены более значимо в основной группе пациентов. При этом отмечено более выраженное снижение ХС ЛПВП, отличия показали статистическую значимость по сравнению с контрольной группой и группой сравнения. Общий холестерин и холестерин ЛПНП были значимо выше в основной группе, как и уровень триглицеридов и показатель индекса атерогенности.

Изучая вопрос о возможной эффективной коррекции нарушений липидного обмена у больных, перенесших ишемический инсульт на фоне сахарного диабета 2 типа, выявлена адекватная реакция липидных параметров в ответ на лечение розувастатином, однако терапевтически более эффективной оказалась доза 10 мг.

При анализе макро- и микрореологических показателей в зависимости от дозы розувастатина (5 мг и 10 мг) отмечено четкое позитивное влияние на них статинов независимо от дозы (розувастатин 5мг и 10мг) у больных ишемическим инсультом, развившемся на фоне сахарного диабета 2 типа. Однако выраженная нормализация этих показателей происходит только к третьему месяцу приема препарата. Более значимое снижение ФВ, 4ПФ, β -ТГ и ФЭ выявлено у больных, принимающих 10 мг розувастатина, что говорит о том, что выраженность плеiotропных эффектов статинов (розувастатин) зависит от дозы принимаемого препарата. Чем выше доза, тем более выражено влияние на показатели микрореологии и макрореологии.

Таким образом, в проведенном нами исследовании впервые выявлены и описаны особенности неврологической симптоматики, а также динамики течения ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа, определены основные характеристики нарушений в системе сосудисто-

тромбоцитарного и эндотелиального звеньев гемостаза, гемореологических параметров.

Уточнены особенности действия статинов в отношении коррекции не только липидного спектра, но и макрореологических и микрореологических показателей у пациентов с ишемическим инсультом, страдающих сахарным диабетом 2 типа.

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 (анти тромботические, 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.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Информация для пациента (участника исследования) и форма информированного согласия

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА (УЧАСТНИКА ИССЛЕДОВАНИЯ)

1. Приглашение

Вас приглашают принять участие в научном исследовании. В данном документе Вы найдете описание исследования «ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: КРОВЬ И СОСУДИСТАЯ СТЕНКА». Пожалуйста, найдите время, чтобы прочесть этот документ внимательно и решить, желаете ли Вы участвовать в этом исследовании или нет.

2. В чем цель этого исследования?

Настоящая программа является наблюдательным исследованием, в котором назначение лекарственной терапии осуществляется строго в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению, только по зарегистрированным показаниям к применению.

Целью данной наблюдательной программы является изучение клинических особенностей течения, характера нарушений тромбоцитарно-сосудистого и эндотелиального звена гемостаза у больных ишемическим инсультом, развившимся на фоне сахарного диабета 2 типа и определение дополнительных возможных путей коррекции этих изменений.

Вам был поставлен диагноз атеротромботический ишемический инсульт, это заболевание характеризуется образованием атеросклеротической бляшки, образованием на ее поверхности тромбов, что приводит к нарушению поступления крови по данному сосуду к тканям головного мозга. При этом кислород, глюкоза и другие необходимые для работы головного мозга вещества, находящиеся в крови, не могут быть доставлены к тканям головного мозга и возникает их недостаток, что препятствует нормальной

работе центральной нервной системы. Основной причиной формирования атеросклеротической бляшки служит нарушение обмена холестерина и повреждение внутренней стенки артериального сосуда. Существуют множество состояний, которые способствуют более агрессивному повреждению стенки сосуда и повышению образования тромбов в кровяном русле, и это приводит к ухудшению клинической симптоматики инсульта. Это такие заболевания как сахарный диабет, артериальная гипертензия, церебральный атеросклероз и другие. Поэтому существует постоянная необходимость в улучшении проводимой медикаментозной терапии больных с ишемическими инсультами. Имеются сведения, что препараты из группы статинов уменьшают выраженность этих патологических проявлений, что благоприятно сказывается на артериальных сосудах. Уменьшается выраженность поражения сосудистой стенки и образование тромбов.

Ваш врач желает получить Ваше согласие на участие в данном исследовании для наблюдения, насколько тяжело протекает Ваше заболевание и степень выраженности процессов свертывания крови и поражения сосудистой стенки, если Вы страдаете сахарным диабетом 2 типа, то Ваш врач, назначая Вам дополнительное лечение, выявит насколько эффективен препарат Крестор® (Розувастатин) в возможности уменьшения сосудистых нарушений и тромбообразования. Стандартные препараты для лечения больных, перенесших ишемический инсульт, обладают в той или иной мере доказанными свойствами в отношении уменьшения процессов тромбообразования, однако важность поиска дополнительных возможностей для лечения вышеописанных изменений существует до сих пор, поскольку инсульты являются одной из основных причин смертности и инвалидизации.

2. Обязательно ли мне участвовать в этом исследовании?

Вы можете сами решить, будете Вы участвовать в этом исследовании или нет (это ваш выбор). Если Вы решите принять участие в исследовании, Вас

попросят заполнить, подписать и датировать данную форму информации для пациента и согласие на участие в исследовании и сохранить ее у себя, так как она содержит полезные сведения об исследовании и контактные телефоны врача. Вы по-прежнему сможете в любой момент отказаться от дальнейшего участия в исследовании, не объясняя причины, и Ваше решение никак не отразится на качестве Вашего дальнейшего лечения. Вам сразу же сообщат, если в какой-то момент появится дополнительная информация, которая может повлиять на Ваше согласие продолжать участие в исследовании.

3. Что произойдет, если я соглашусь участвовать в этом исследовании, и что мне нужно будет делать?

Исследование будет проводиться в течение вашего пребывания в стационаре, после Вашей выписки, и спустя 6 месяцев после начала инсульта Ваше участие в исследовании прекращается. При получении Вашего согласия, Ваш доктор принимает решение о включении Вас в одну из групп наблюдения: в случае развития у Вас ишемического инсульта на фоне уже имеющегося сахарного диабета 2 типа, в ходе исследования, Вам нужно будет каждый день принимать либо 5 мг либо 10 мг препарата Крестор® (Регистрационный номер: П № 015644/01) в виде таблеток, покрытых оболочкой, один раз в сутки, оптимально после ужина, и запивая водой, на всем протяжении исследования (исследование продлится 6 месяцев). Если же сахарный диабет 2 типа отсутствует, а инсульт развился, Вам будет проведена терапия, согласно утвержденным медицинским стандартам.

Когда Вы согласитесь участвовать в исследовании, Ваш врач проведет клинический осмотр, в том числе измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений, взятие общего и биохимического анализов крови, контроль состояния свертывающей системы крови. На протяжении Вашего участия в Исследовании, Ваш врач в определенные периоды времени будет проводить клинический осмотр и осуществлять забор крови для определения биохимических параметров и показателей свертывания крови. Такими периодами будут: первые, седьмые, четырнадцатые и двадцать

первые сутки от начала заболевания, а также через 3 и 6 месяцев после развития инсульта.

4. Каковы возможные недостатки и виды риска?

Все лекарственные средства могут вызывать побочные явления. Крестор - статин, который уже принимали пациенты в многочисленных многоцентровых клинических испытаниях. До настоящего времени Крестор хорошо переносился. Однако, как и все лекарственные средства, он может вызывать нежелательные эффекты. Препарат является зарегистрированным лекарственным средством (регистрационный номер П № 015644/01). Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме Крестора, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Среди описанных осложнений производителем описаны: головная боль, головокружение, запор, тошнота, боли в животе, зуд, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, боли в мышцах. При возникновении подобных реакций, Вам потребуется прекратить прием препарата, сообщить об этом лечащему врачу. Других противопоказаний, случаев передозировки, нежелательных реакций от применения препарата с другими не описано. Если Вы женщина, то Вам следует знать, что влияние препарата Крестор на плод и на кормящих грудью женщин не известно к настоящему моменту, поэтому если Вы беременны или планируете, то Вы не должны принимать участие в этом исследовании.

5. Какова возможная польза от участия в исследовании?

Во время участия в исследовании Вы будете иметь пристальное медицинское наблюдение, включающее клинический неврологический осмотр, контроль анализов крови. Предполагается, что применение препарата Крестор в комплексном лечении будет более эффективно влиять на кровообращение в поврежденных тканях. Ваше участие в данном исследовании поможет установить, насколько эффективно этот препарат улучшает свойства крови, предотвращает склонность к тромбообразованию и повреждению сосудистой стенки и позволит больше узнать об этом

препарате.

Информация, полученная в ходе этого исследования, может помочь в лечении будущих больных со сходными повреждениями.

6. Есть ли альтернативные подходы к лечению?

Если Вы решите не участвовать в этом исследовании, Вы будете получать стандартную медикаментозную терапию препаратами, которые используются для лечения Вашего заболевания.

7. Будет ли мое участие в исследовании конфиденциальным?

Да, все сведения, полученные из Вашей медицинской карты, истории болезни, будут анализироваться в анонимном порядке, будут рассматриваться как конфиденциальная информация и храниться в компьютерном файле. Представители регуляторных органов здравоохранения и этического комитета могут иметь доступ в конфиденциальном порядке к Вашим медицинским записям и файлам. При необходимости Ваш врач, ответственный за исследование, может обратиться к Вашим родственникам или знакомым, также к лечащему врачу или другому медицинскому персоналу, отвечающему за Ваше лечение, чтобы собрать сведения о Вашем состоянии здоровья, если это важно для данного исследования.

У Вас будет право иметь доступ к Вашим личным данным и вносить исправления через Вашего врача, ответственного за исследование.

В случае преждевременного прекращения участия в исследовании будет использоваться вся информация, полученная до этого момента.

8. Как будут использоваться результаты исследования?

Результаты этого исследования будут опубликованы в каком-либо медицинском журнале и/или переданы контролирующим организациям. Информация будет рассматриваться как конфиденциальная, и ни при каких обстоятельствах Ваше имя не будет раскрыто.

9. Страхование и стоимость участия

Все лекарственные препараты, физикальные осмотры, анализы крови и

другие процедуры, проводящиеся как часть данного исследования, будут для Вас бесплатны. Никакого материального вознаграждения за участие в исследовании не предусмотрено.

10. Кто оценивал это исследование?

Протокол данного исследования был рассмотрен и одобрен Этическим комитетом при Новосибирском государственном медицинском университете

11. Контактная информация

Если у Вас возникнут какие-либо вопросы, пожалуйста, обращайтесь к Вашему врачу, ответственному за исследование:

Врач-невролог: Щепанкевич Лариса Александровна

Тел:89139872551

Спасибо, что Вы рассматриваете возможность участия в этом исследовании.

ФОРМА ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ

Я, нижеподписавшийся(ая), _____ (Ф.И.О.)

проживающий(ая) по

адресу _____ (адрес)

даю добровольное согласие принять участие в исследовании:

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

Врач-исследователь: к.м.н., невролог Щепанкевич Лариса Александровна

Я получил(ла) исчерпывающие разъяснения от сотрудника, который обсуждал со мной вопрос о моем участии в исследовании по поводу характера, целей и продолжительности данного исследования.

Я подтверждаю, что я полностью прочитал(а) и понял(а) прилагаемую информацию. Мне была предоставлена полная и понятная информация для участника исследования. У меня была возможность задать все возникшие вопросы. Я осведомлен(на), что лечение является экспериментальным. Я

понимаю, что участие в этом исследовании добровольное. Я могу в любое время и без объяснения причин забрать свое согласие, и это не повлечет никаких нежелательных последствий для моего дальнейшего лечения. Я понимаю, что уполномоченные представители контролирующих организаций и этического комитета могут ознакомиться с некоторыми разделами моей медицинской документации, относящейся к моему участию в данном исследовании. Своей подписью я предоставляю им право доступа к моей медицинской документации. Я понимаю, что в ходе данного исследования будет собрана информация, которая будет рассматриваться как конфиденциальная. Никому и никогда не будет сообщаться мое имя. Я не буду пытаться ограничить возможное использование результатов исследования. Я согласен(сна) принять участие в данном исследовании и сотрудничать с врачом – исследователем Щепанкевич Ларисой Александровной при необходимости с уполномоченными сотрудниками из ее группы. Я обязуюсь немедленно сообщать ей обо всех замеченных отклонениях от нормы.

Я согласен (сна) с тем, что мой лечащий врач или другие врачи, ответственные за мое лечение, будут проинформированы о моем участии в данном исследовании.

Я согласен(сна) с тем, что мой врач-исследователь может обратиться к моим родственникам или знакомым, лечащему врачу или другим врачам, ответственным за мое лечение, для получения информации о состоянии моего здоровья, если это важно для данного исследования.

Я получил (а) подписанный экземпляр этой Формы информации для пациента и согласия на участие в исследовании.

Имя и фамилия пациента

Дата

Подпись

Врач Щепанкевич Лариса Александровна

Дата

Подпись

Приложение Б

Американская Шкала степени тяжести инсульта National Institutes of Health – National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NIH-NINDS).*

1. Дата проведения осмотра: ____/____/____ день мес. год		Баллы
2. (а)Уровень сознания: (б)Правильность ответов на два вопроса: (в)Правильность выполнения двух команд:	Ясное сознание Сонливость Ступорозное состояние Кома Оба ответа правильные Только один правильный ответ Оба ответа неправильные Выполняет обе команды Выполняет только одну команду Не выполняет ни одну из команд	0 1 2 3 0 1 2 0 1 2
3. Объем движения глазных яблок:	Нормальный Частичный паралич взора Насильственное отклонение глаз	0 1 2
4. Зрение:	Нет нарушения зрения Частичная гемианопсия Полная гемианопсия Двусторонняя гемианопсия	0 1 2 3
5. Паралич мышц лица:	Нет Минимальный Частичный Полный	0 1 2 3
6. Сила мышц правой руки:	Сила в руке не нарушена Поднятая рука отклоняется книзу Не может поднять руки Нет никаких движений в руке	0 1 2 3
7. Сила мышц левой руки:	Сила в руке не нарушена Поднятая рука отклоняется книзу Не может поднять руки Нет никаких движений в руке	0 1 2 3
8. Сила мышц правой ноги:	Сила в ноге не нарушена Поднятая нога отклоняется книзу Не может поднять ноги Нет никаких движений в ноге	0 1 2 3
9. Сила мышц левой ноги:	Сила в ноге не нарушена	0

	Поднятая нога отклоняется книзу	1
	Не может поднять ноги	2
	Нет никаких движений в ноге	3
10. Атаксия в конечностях:	Нет	0
	Имеется в руках или ногах	1
	Имеется и в руках и в ногах	2
11. Чувствительность:	Нет нарушений	0
	Частичная потеря	1
	Полная потеря	2
12. Реакция на стимуляцию:	Реагирует нормально	0
	Реагирует на отдельные виды раздражения	1
	Реакция отсутствует	2
13. Дизартрия:	Нормальная артикуляция	0
	Легко или умеренно выраженная дизартрия	1
	Полностью неразборчивая речь	2
14. Афазия:	Нет афазии	0
	Легко или умеренно выраженная афазия	1
	Выраженная афазия	2
	Немота	3

* Источник: Goldstein LB, Bertels C, Davis JN: Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol* 46:660-662,1989.

Приложение В

Краткая форма индивидуальной регистрационной карты больного

Порядковый номер больного, включенного в исследование № _____

Паспортные данные:

ФИО

больного _____

1. Возраст (полных лет) _____
2. Пол (1=М 2=Ж): _____
3. Домашний адрес: г. Новосибирск,
ул. _____ дом ____ кв. ____ Тел. _____
4. Дата начала инсульта: час _____ день _____ месяц _____ год 20 _____
5. Рост _____
6. Вес _____
7. Сахарный диабет 2 тип: длительность заболевания _____
Лечение СД 2 типа _____

Контроль гликемии _____ моль/л; HbA1c _____

8. Артериальная гипертензия (нужное обвести): 0=нет 1=да.
Давность заболевания в годах ____ рабочее АД ____ / ____.
Наличие кризов (за год) ____ . Давность возникновения кризов ____ .
Влияние терапии (0=нет 1=есть)
9. Прием гипотензивных препаратов до настоящего инсульта (нужное обвести): 0=нет 1=да, описать тип основного гипотензивного препарата _____
10. Ишемическая болезнь сердца (нужное обвести): 0=нет 1=да (указать вид _____)
11. Инфаркт миокарда (нужное обвести): 0=нет 1=да (указать давность в годах ____). Количество 0,1,2,3 ____ . Тип инфаркта (нужное подчеркнуть): мелкоочаговый, крупноочаговый, трансмуральный, с зубцом Q, без зубца Q)
12. Фибрилляция предсердий (нужное обвести): 0=нет 1=да (указать давность в годах _____)
13. Застойная сердечная недостаточность (нужное обвести): 0=нет 1=да (указать давность в годах ____)
14. Стенокардия 0=нет 1=да
15. Прочие заболевания сердца (нужное обвести): 0=нет 1=да (указать вид _____)
16. Предшествующие ТИА (нужное обвести): 0=нет 1=да (указать общее число _____ и дату последней ТИА _____).
17. Заболевания почек (нужное обвести): 0=нет 1=да (указать вид _____ и давность в годах ____)
18. Заболевания печени (нужное обвести): 0=нет 1=да (указать вид _____ и давность в годах _____)

19. Облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей: 0=нет 1=да
(указать вид _____ и давность в годах _____)
20. УЗДГ БЦА _____

Визит 1: Результаты клинического обследования больного в остром периоде ИИ (1е сутки)

21. АД при поступлении в мм рт ст:
первое измерение _____ второе измерение _____
22. Пульс (в мин) _____
23. Уровень сознания по шкале ком Глазго при поступлении: общее число баллов _____
24. Шкала степени тяжести инсульта Американского Института неврологических расстройств и инсульта общее число баллов: _____

Результаты параклинического обследования больного в остром периоде ИИ

25. Результаты КТ головного мозга _____
26. Локализация _____
(прочие характеристики КТ _____)

Визит	Нт	Агр Тр	ФЭ	ФВ	ПФ4	β - ТГ	ОХ	ЛПНП	ЛПВП	ТГ	ИА	СРБ	Глюк	НbA1c
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														

27. Проводимое в остром периоде лечение: (указать дозу, кратность, длительность приема препарата) _____

Визит 2: Результаты обследования больного на 7е сутки заболевания

28. Состояние больного: 1=жив 0=мертв, причина смерти _____

29. АД при в мм рт ст: первое измерение _____ второе измерение _____
30. Пульс (в мин): _____
31. Шкала степени тяжести инсульта NIH-NINDS _____ общее число баллов: _____

Визит 3: Результаты обследования больного на 14 сутки заболевания

32. Состояние больного: 1=жив 0=мертв, причина смерти _____

33. АД при в мм рт ст: первое измерение _____ второе измерение _____

34. Пульс (в мин): _____

35. Шкала степени тяжести инсульта NIH-NINDS общее число баллов: _____

Визит 4: Результаты обследования больного на 21 сутки заболевания

36. Состояние больного: 1=жив 0=мертв, причина смерти _____

37. АД при в мм рт ст: первое измерение _____ второе измерение _____

38. Пульс (в мин): _____

39. Шкала степени тяжести инсульта NIH-NINDS общее число баллов: _____

40. Тест MMSE _____ баллов

Визит 5: Результаты обследования больного через 3 месяца от начала заболевания

41. Состояние больного: 1=жив 0=мертв, причина смерти _____

42. АД при в мм рт ст: первое измерение _____ второе измерение _____

43. Пульс (в мин): _____

44. Шкала степени тяжести инсульта NIH-NINDS общее число баллов: _____

45. Тест MMSE _____ баллов

Визит 6: через 6 месяцев от развития ИИ

44. Состояние больного: 1=жив 0=мертв, причина смерти _____

45. АД при в мм рт ст: первое измерение _____ второе измерение _____

45. Пульс (в мин): _____

47. Шкала степени тяжести инсульта NIH-NINDS общее число баллов: _____

48. Тест MMSE _____ баллов

Шкала ком Глазго*

Симптомы	Балл
Открывание глаз:	
отсутствует	1
на болевые стимулы	2
на команду/голос	3
спонтанно с миганием	4
Двигательный ответ (наилучший ответ в непораженных конечностях):	
отсутствует	1
разгибание руки на болевой стимул	2
сгибание руки на болевой стимул	3
отдергивание руки на болевой стимул	4
рука локализует место болевого стимула	5
выполнение команд	6
Вербальный ответ:	
отсутствует	1
имеются различные звуки, но не слова	2
неадекватные слова или выражения	3
спутанная речь	4
норма	5

Примечание: Шкала имеет диапазон от 3 баллов - минимальное количество баллов, характеризует наиболее тяжелую степень комы: до 15 баллов - максимальное количество баллов, характеризует нормальный уровень сознания.

Краткая шкала оценки психического статуса*

Проба	Оценка (баллы)
1.Ориентировка во времени: Назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года)	0 - 5
2.Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)	0 - 5
3.Восприятие: Повторите три слова: яблоко, стол, монета	0 - 3
4.Концентрация внимания и счет: Серийный счет ("от 100 отнять 7") - пять раз либо: Произнесите слово "земля" наоборот	0 - 5
5.Память Припомните 3 слова (см. пункт 3)	0 - 3
6.Речь: Показываем ручку и часы, спрашиваем: «Как это называется?» Просим повторить предложение: «Никаких не, но или если»	0 - 3
Выполнение 3-этапной команды: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его пополам и положите на стол»	0 - 3
Чтение: «Прочтите про себя и выполните задание» 1. Закройте глаза 2. Напишите предложение	0 - 2
3. Срисуйте рисунок (два пятиугольника, в пересечении дающие четырехугольник)	0 - 1
Общий балл:	0-30

Примечание: Краткая шкала оценки психического статуса (англ. Mini-mental State Examination, MMSE) – опросник, широко используемый для первичной оценки состояния когнитивных функций и скрининга их нарушений, в том числе деменции. MMSE также используют для оценки динамики когнитивных функций на фоне проводимой терапии.

Шкала была разработана в 1975 г. (Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. (1975). «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician». *Journal of psychiatric research* 12 (3): 189-98.).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АДФ	- аденозиндифосфат
АДФ-АТ	- АДФ индуцированная агрегация тромбоцитов
АТ ИИ	- атеротромботический ишемический инсульт
БТП	- бедная тромбоцитами плазма
ГМГ-КоА-	- 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
ЛПНП	- липопротеиды низкой плотности
ЛПВП	- липопротеиды высокой плотности
НВИИ	- непрерывная внутривенная инфузия инсулина
НМК	- нарушения мозгового кровообращения
НУ ИИ	- неуточненный ишемический инсульт
НУО	- нарушения углеводного обмена
ОА	- определяемый агент
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
ОТП	- обогащенная тромбоцитами плазма
РКИ	- рандомизированные клинические исследования
СД 2	- сахарный диабет 2 типа
ТГ	- триглицериды
ТИА	- транзиторная ишемическая атака
Тр	- тромбоциты
ФВ	- фактор фон Виллебранда

ФЭ	- фрагментированные эритроциты
ХС	- холестерин
ЦВЗ	- цереброваскулярные заболевания
ЭД	- эндотелиальная дисфункция
βТГ	- β-тромбоглобулин
4ПФ	- 4-й тромбоцитный фактор
MMSE	Mini-mental state examination (Краткая шкала оценки психического статуса)
HbA1c	- гликированный гемоглобин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алгоритм первичной профилактики цереброваскулярных заболеваний : методические рекомендации / В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская, Н. А. Пряникова [и др.]. — М. : Минздравсоцразвития РФ, 2006. — 20 с.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. — 4-е изд., доп. — М., 2009. — 104 с.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. — 5-й вып. // Сахарный диабет. — 2011. — № 3. — С. 2—71.
4. Баркаган З. С. Оценка степени повреждения эритроцитов при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови / З. С. Баркаган, И. В. Тамарин // Лабораторное дело. — 1988. — № 4. — С. 35–39.
5. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Издание 3-е.М.: "Ньюдиамед", 2008. - 292 с.
6. Батышева Т. Т., Рыжак А. А., Новикова Л. А. Особенности ОНМК у больных сахарным диабетом. // Журнал «Лечащий врач», №3,-2009
7. Варакин Ю.Я., Горностаева Г.В., Манвелов Л.С., Константинов В.В., Суслина З.А. Клинико-эпидемиологическое исследование патологии нервной системы по данным скрининга открытой популяции)//Анналы клинической и экспериментальной неврологии.- 2012.-Том 6.№1.-С.6-13
8. ВОЗ, Информационный бюллетень N°310, Июль 2013 г.
9. Волков В.И., Серик С.А. Сахарный диабет и атеросклероз. // Научно практический журнал Атеросклероз. Том 7, № 2,- 2011.

10. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ним, ВОЗ, Женева, 2013, 163 страницы (стр 40)
11. Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски, П. Рид Ларсен. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. – Рид Элсивер, 2010.
12. Грачева С.А., Клефортова И.И., Шамхалова М.Ш. Распространенность сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2012;(1):49–55;
13. Гусев Е. И. Эпидемиология инсульта в России / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2003. — № 8. — С. 4—9.
14. Дедов И. И. Введение в диабетологию : руководство для врачей / И. И. Дедов, В. В. Фадеев. — М. : Берг, 1998. — 200 с.
15. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В.. Эндокринология. – М. ГЭОТР-медиа, 2009.
16. Дедов И.И. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения/И.И.Дедов, М.В.Шестакова. – М.:МИА, 2011. – 480с.
17. Демидова Т.Ю. Атеросклероз и сахарный диабет типа 2: механизмы и управление. CardioСоматика. 2011; №2
18. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / СПб. гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова ; под ред. проф. Н. Н. Петрищева. —СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2003. — 181 с.
19. Домашенко, М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта : автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Домашенко М. А. — М., 2006. — 32 с.
20. Драпкина О.М., Палаткина Л., Зятенкова Е. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов // Врач. – 2012. – № 9. – С. 5–8

21. Евсеев В.Н., Румянцева С.А., Силина Е.В., Сохова О.П., Свищева С.П. Церебральная ишемия и ее коррекция антиоксидантами// РМЖ. - 2009; 17: 5: 332-335.
22. Ермолаева А.И. Острый период ишемического инсульта при сахарном диабете II типа. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2008. – Т. II, № 4. – С. 17-21.
23. Ермолова А.И. Особенности течения цереброваскулярных заболеваний при сахарном диабете типа 2 и гипотиреозе. Автореферат дисс. . докт. мед. наук- 2009. - 50с.
24. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика/Под ред. З.А.Суслиной, М.А.Пирадова.-М.:МЕДпресс-информ,2008.-288 с.: ил.
25. Какорин С.В., Тулякова Э.В., Воронкова К.В., Мкртумян А.М.Острое нарушение мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа// Сахарный диабет. – 2013. - №1. – С.63-70.
26. Карчевская В.А., Ануфриев П.Л., Гулевская Т.С., Танашян М.М.Структура атеросклеротических бляшек каротидного синуса у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения и сахарным диабетом 2 типа (исследование биоптатов) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – № 10. – С. 35–36.
27. Коненков, В. И. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений / В. И. Коненков, В. В. Климонтов // Сахарный диабет. — 2012. — № 4. — С. 17—27.
28. Кособял Е. П., Ярек-Мартынова И. Р., Ясаманова А. Н. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии цереброваскулярного поражения у пациентов с сахарным диабетом // Сахарный диабет. — 2012. — № 1. — С. 42—48.

29. Критические состояния в клинической практике. М.: МИГ «Медицинская книга». 2010. – 640 с. (Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Федин А.И., Силина Е.В.)
30. Кузьмина В.Ю., Хохлов Ю.К., Савин А.А. Влияние озонотерапии на уровень холестерина в крови при цереброваскулярной патологии// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2012. - №7(1). – С.58-61.
31. Литвицкий, П. Ф. Патифизиология. Клиническая патифизиология: учебник / П. Ф. Литвицкий. — В 2-х т. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 1860 с.
32. Лупанов В.П. Применение розувастатина у больных ИБС для коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 5. – С. 334–337
33. Мамедов М.Н. Особенности липидных нарушений у больных сахарным диабетом 2-ого типа: в каких случаях следует применять статины // Кардиология.- 2006. №3. - С.90-96.
34. Мисникова И.В., Древаль А.В., Ковалева Ю.А. Риски общей и сердечно-сосудистой смертности, а также инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от вида стартовой сахароснижающей терапии. //Сахарный диабет. 2009
35. Мкртумян А.М. Профилактика сахарного диабета типа 2//Consilium Medicum. – 2006. - №4(3). – С.60-64.
36. Мкртумян А. М. Профилактика сахарного диабета типа 2 / А. М. Мкртумян // Consilium Medicum. — 2006. — № 4 (3). — С. 60—64.
37. Мкртчян, А. Ш. Атеросклероз — основные теории развития / А. Ш. Мкртчян // Диабет. Образ жизни. — 2004. — № 6. — С. 3—5.
38. Молчанова Н.Н., Загретдинов И.А., Терегулова А.М., Мингазетдинова Л.Н., Муталова Э.Г., Новикова Л.Б. Ремоделирование

периферических артерий как предиктор эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии и абдоминальном ожирении//Российский кардиологический журнал . — 2010 . — N 1 . — С. 13-17 .

39. Момот А. П., Цывкина Л. П., Тараненко И. А. и др. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: монография [Под ред. А. П. Момота]. — Барнаул: Изд-во АГМУ, 2011. — 138 с.

40. Мустафина О. Е., Новикова Л.Б., Насибуллин Т. Р., Колчина Э. М., Туктарова И. А. Анализ ассоциаций полиморфизма EcoRI аполипопротеина В с ишемическим инсультом //Инсульт . — 2006 . — N 17 . — С. 66-70 .

41. Недосугова Л.В. Диагностика и лечение сахарного диабета 2 типа. – М. Эксперт-пресс, 2010

42. Нефедьева Д.Л., Хасанова Д.Р., Вагапова Г.Р.Нарушения углеводного обмена и ишемический инсульт // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика – 2010 - #3 – С. 35-39

43. Новикова Л.Б., Иксанова Г.Р., Колчина Э. М., Галимов Ш. М. Эффективность антиоксиданта берлитиона при ишемическом инсульте//Неврологический журнал . — 2006 . — Том 11, N 3 . — С. 42-45 .

44. Новикова Л. Б., Сайфуллина Э. И. Новые методы лучевой диагностики в исследовании острого церебрального инсульта в условиях специализированного городского противоишемического центра Уфы// Инсульт . — 2006 . — Вып.18 . — С. 32-35.

45. Новикова Л.Б., Курамшина Д. Б. Роль микроэлементов при ишемическом инсульте //Медицинский вестник Башкортостана . — 2010 . — Том 5, N 4 . — С. 156-160 .

46. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения: Приказ

от 15 ноября 2012 г. N 928 н Минздрава России [Электронный ресурс] — Режим доступа : www.consultant.ru

47. Одинак М.М., Скворцова В.И., Вознюк И.А., Румянцева С.А., Стаховская Л.В., Ключева Е.Г., Новикова Л.Б., Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю., Цыган Н.В. Оценка эффективности цитофлавина у больных в остром периоде ишемического инсульта//Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова . — 2010 . — Том 110, N 12 . — С. 29-36.

48. Орлов СВ. Гемореология и гемостаз при ишемических инсультах у больных с метаболическим синдромом. Дисс. ... канд. мед. наук; Москва, 2006

49. Орлов С. В. Гемореология и гемостаз при ишемических инсультах у больных с метаболическим синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. В. Орлов. — М., 2006. — 41 с.

50. Парфенов В.А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение.//Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2012. – Выпуск № 4. – С.84-87.

51. Парфенов В.А. Некоторые аспекты диагностики и лечения ишемического инсульта // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010; 1: 13-18.

52. Протоколы ведения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения в условиях неврологического стационара / М. Ф. Исмагилов, А. А. Гильманов, И. Ю. Малышева [и др.]. — Казань, 2007.

53. Румянцева М.Ю., Конев Ю.В., Савин А.А. Когнитивные изменения у долгожителей//Клиническая геронтология, 2012.- №1-2. – С.32-35

54. Румянцева С.А., Силина Е.В., Орлова А.С., и др. Гипергликемия и свободнорадикальный дисбаланс как прогностические маркеры острых нарушений мозгового кровообращения // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. - №4(6). – С.26-29.

55. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям : пер с англ. / Д. Виберс, В. Фейгин, Р. Браун. — М. : БИНОМ, 1999. — 672 с.
56. Савин А.А., Стулин И.Д., Мусин Р.С. и др. Тяжесть течения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и состояние мозгового кровотока//Материалы V Всероссийской конференции: Тромбозы, гемorragии, ДВС-синдром. Проблемы лечения. – М., 2000. – С. 147.
57. Савин А.А., Стулин И.Д., Макаров В.А., Мусин Р.С.«Течение ДВС-синдрома у больных с тяжелым мозговым инсультом в зависимости от размеров очага поражения мозга" кн. «Атеротромбоз - проблема современности», 1999, с.183-185.
58. Сергеева С.П., Литвицкий П.Ф., Гультяев М.М., Савин А.А., Бреславич И.Д. К механизму Fas- индуцированного апоптоза нейронов в патогенезе ишемических инсультов// Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2013. - №3. – С.15-18.
59. Скворцова В. И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. – М. Литера, 2008.
60. Скворцова, В. И. Ишемический инсульт / В. И. Скворцова, М. А. Евзельман. — Орел, 2006. — 404 с.
61. Смоленская О.Г. Место статинов и антагонистов кальция в первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта // Consilium Medicum.-2007.- т. 9.- С. 72-78.
62. Солун М.Н., Киричук В.Ф., Дихт Н.И. Особенности микроциркуляторного гемостаза при сахарном диабете//Фундаментальные исследования. – 2008. – № 6 – стр. 67-69
63. Сосудистые осложнения сахарного диабета. Руководство для врачей. Учебно-методическое пособие. М.: Издательство ГОУ ВПО «РГМУ Росздрава». 2009.– 80 с. (Ступин В.А., Румянцева С.А., Силина Е.В.)

64. Спирин Н.Н., Корнеева Н.Н. Данные госпитального регистра инсульта в Костроме// Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4 (часть 1). – стр. 123-128
65. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий// Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8 (часть 2). – стр. 424-427.
66. Стаховская Л.В., Румянцева С.А., Силина Е.В., Бельская Г.Н., Чефранова Ж.Ю., Новикова Л.Б., Попов Д.В. Лечение ишемического каротидного инсульта с позиций доказательной медицины (результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования) // Фарматека . — 2011 . — N 9 . — С. 60-66 .
67. Ступин В.А., Румянцева С.А., Силина Е.В. Сахарный диабет. Проблемы и решения. М. «МИА». 2009. - 135 с.
68. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клинико-эпидемиологические исследования – перспективное направление изучения цереброваскулярной патологии (сообщение первое)//Анналы клинической и экспериментальной неврологии.-2009.-Том3.№3.-С.4-11
69. Суслина З.А. Очерки ангионеврологии// М. «Атмосфера», 2005г. - 360 с.
70. Танашян М.М., Максюткина Л.Н., Лагода О.В., Раскуражев А.А., Шабалина А.А., Костырева М.В.Цереброваскулярные заболевания и каротидный атеросклероз: биомаркеры воспаления и коагуляции.//Клиническая неврология, 2013.-N 3.-С.16-23. Библ. 28 назв.
71. Танашян М.М., Лагода О.В., Орлов С.В., Теленкова Н.Г., Максюткина Л.Н., Петрухина С.Ю.Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром.//Терапевтический архив,2013.-N10.- С.34-42.Библ.20назв.

72. Танашян М.М., Лагода О.В. Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома.// Клиническая фармакология и терапия,2012.-N5.-С.59-62.Библ.17назв.
73. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром //М. : Конти Принт, 2011. – 24 с.
74. Теленкова Н.Г. Гематовазальные взаимодействия при хронических цереброваскулярных заболеваниях на фоне метаболического синдрома. Дисс. ... канд. мед. наук; Москва, 2010
75. Трошин В.Д., Густов А.В, Смирнов А.А. Сосудистые заболевания нервной системы: Руководство. Н.Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2006.- 538 с.
76. Тюлякова С. Ш., Новикова Л.Б. Оптимизация патогенетически ориентированной терапии в остром периоде ишемического инсульта у больных артериальной гипертензией // Медицинский вестник Башкортостана . — 2010 . — Том 5, N 6 . — С. 81-85.
77. Тюлякова С.Ш., Новикова Л.Б., Амирова А.М. Состояние магистральных сосудов шеи и головы по данным ультразвукового дуплексного сканирования при остром ишемическом инсульте // Медицинский вестник Башкортостана . — 2011 . —Том 6, N 2 . — С. 294-296 .
78. Уоткинс Дж.. Сахарный диабет. – М. Бином, 2009.
79. Холодова Е.А. Клиническая эндокринология. – М. МИА, 2011.
80. Хлевчук Т.В., Бокарев И.Н. Углеводный обмен у больных острым коронарным синдромом // Клиническая медицина,-2007.-№6.-С.-14-18.
81. Цатурян, В.В. Дисфункция эндотелия и ее взаимосвязь с другими факторами риска сосудистых осложнений у больных сахарным

- диабетом типа 2: автореф. дис. . канд. мед. наук/ В.В. Цатурян. СПб, 2004. - 24 с
82. Чугунова Л.А., Шестакова М.В. Возможности профилактики ишемического инсульта при сахарном диабете 2 типа. Место статинов. Русский медицинский журнал, 2009.
83. Чугунова Л.А., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. и др. Влияние нарушения метаболизма глюкозы на течение и исход острого ишемического инсульта // Сахарный диабет; 2007, №4, С. 18-23.
84. Шестакова, М.В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома?// Рус. Мед. Журн. 2001. -№9(2). - С. 88.
85. Шляхто Е.В., Беркович О.А., Беляева Л.Б. и др. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе// Международный неврологический журнал. 2002. - № 3. - С. 9-13.
86. Шустов С. Б., Баранов В. Л., Халимов Ю. Ш. Клиническая эндокринология. – М. МИА, 2012.-С.65-68
87. Федеральная служба государственной статистики, отчет 2012 год. www.gks.ru
88. Эндокринология : национальное руководство / Под ред. акад. РАН и РАМН И. И. Дедова, чл. кор. РАМН Г. А. Мельниченко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.
89. Яхно, Н. Н. Ишемические острые нарушения мозгового кровообращения / Н. Н. Яхно, В. А. Парфенов // Consilium Medicum. — 2000. — № 2 (12). — С. 518—521.
90. Ahmad Kiadaliri A, Gerdtham UG, Nilsson P, Eliasson B, Gudbjarnsdottir S, Carlsson KS. Towards renewed health economic simulation of type 2 diabetes: risk equations for first and second cardiovascular events from Swedish register data. PLoS One. 2013 May

9;8(5):e62650. doi: 10.1371/journal.pone.0062650. Print 2013. PubMed PMID: 23671618; PubMed Central PMCID: PMC3650043.

91. Antoniadou C, Channon KM. Statins: pleiotropic regulators of cardiovascular redox state. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Mar 10; 20(8):1195-7.

92. Antonopoulos AS., Margaritis M., Shirodaria C., and Antoniadou C. Translating the effects of statins: from redox regulation to suppression of vascular wall inflammation. *Thromb Haemost* 108: 840–848, 2012. [PubMed]

93. Arıturk Z, İslamođlu Y, Gıjndıjz E, Yavuz C, Cil H, Tekbas E, Soyđinc S, Kaya H, Elbey MA. Effect of hypoglycemic drugs on aspirin resistance in patients with diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 May;16(5):617-21. PubMed PMID:22774402.

94. Arrieta F, Piera M, Iglesias P, Nogales P, Salinero-Fort MA, Abanades JC, Botella-Carretero JJ, Calaa A, Balsa JA, Zamarrin I, Rovira A, Vzquez C; ESD2 Group. Metabolic control and chronic complications during a 3-year follow-up period in a cohort of type 2 diabetic patients attended in primary care in the Community of Madrid (Spain). *Endocrinol Nutr*. 2014 Jan;61(1):11-7. doi:10.1016/j.endonu.2013.09.002. Epub 2013 Oct 30. PubMed PMID: 24182687.

95. Arslan Y, Yoldađ TK, Zorlu Y. Interaction between vWF levels and aspirin resistance in ischemic stroke patients. *Transl Stroke Res*. 2013 Oct;4(5):484-7. doi: 10.1007/s12975-013-0259-0. Epub 2013 Apr 25.

96. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. et al. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk// *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol*. 2013. - Vol.23. - P. 168-175

97. Bloomgarden Z. T. Cardiovascular disease in diabetes / Z. T. Bloomgarden // *Diabetes Care*. — 2008. — Vol. 31. — P. 1260–1266.

98. Centeno JM, Marrachelli VG, Miranda L, Castellıi-Ruiz M, Burguete MC, Jover-Mengual T, Salom JB, Torregrosa G, Miranda FJ, Alborch E.

Involvement of prostacyclin and potassium channels in the diabetes-induced hyporeactivity of the rabbit carotid artery to B-type natriuretic peptide. *Eur J Pharmacol.* 2013 Feb 15;701(1-3):159-67. doi:10.1016/j.ejphar.2012.12.031. Epub 2013 Jan 20. PubMed PMID: 23340222.

99. Chen J, Chen J, Chen S, Zhang C, Zhang L, Xiao X, Das A, Zhao Y, Yuan B, Morris M, Zhao B, Chen Y. Transfusion of CXCR4-primed endothelial progenitor cells reduces cerebral ischemic damage and promotes repair in db/db diabetic mice. *PLoS One.* 2012;7(11):e50105. doi: 10.1371/journal.pone.0050105. Epub 2012 Nov 21. PubMed PMID: 23185548; PubMed Central PMCID: PMC3503762.

100. Cereda CW, Tamisier R, Manconi M, Andreotti J, Frangi J, Pifferini V, Bassetti CL. Endothelial dysfunction and arterial stiffness in ischemic stroke: the role of sleep-disordered breathing. *Stroke.* 2013 Apr;44(4):1175-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000112. Epub 2013 Mar 7. PubMed PMID: 23471270.

101. Chan YH, Siu CW, Yiu KH, Yiu YF, Lau KK, Lam TH, Lau CP, Tse HF. Prolongation of PR interval is associated with endothelial dysfunction and activation of vascular repair in high-risk cardiovascular patients. *J Interv Card Electrophysiol.* 2013 Jun;37(1):55-61. doi: 10.1007/s10840-012-9777-z. Epub 2013 Feb 7. PubMed PMID: 23389055.

102. Chud S P, Kotuliov D, Stako J, Kubisz P. The relationship among TAFI, t-PA, PAI-1 and F1 + 2 in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria and microalbuminuria. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011 Sep;22(6):493-8. doi:10.1097/MBC.0b013e328346f8ca. PubMed PMID: 21519232.

103. Djelilovic-Vranic J, Alajbegovic A, Zelija-Asimi V, Niksic M, Tiric-Campara M, Salcic S, Celo A. Predilection role diabetes mellitus and dyslipidemia in the onset of ischemic stroke. *Med Arh.* 2013;67(2):120-3. PubMed PMID: 24341059.

104. El Haouari M, Rosado JA. Platelet signalling abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a review. *Blood Cells Mol Dis.* 2008 Jul-Aug;41(1):119-23. doi: 10.1016/j.bcnd.2008.02.010. Epub 2008 Apr 1.
105. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Challenges and perspectives of antiplatelet therapy in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. *Curr Pharm Des.* 2012;18:5273–5293. [PubMed]
106. Ferroni P, Della-Morte D, Pileggi A, Valente MG, Martini F, La Farina F, Palmirotta R, Meneghini LF, Rundek T, Ricordi C, Guadagni F. Impact of statins on the coagulation status of type 2 diabetes patients evaluated by a novel thrombin-generation assay. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2012 Aug;26(4):301-9.
107. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011.
108. Granberry M.S. et al. Cardiovascular risk factors associated with insulin resistance: effects of oral antidiabetic agents//*Am.J.Cardiovasc.Drugs.*-2005.-Vol.5(3).-P.201-209
109. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / Rydén L. et al. // *Eur. Heart J.* 28, 88-136 (2007).
110. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial//*Lancet.*-2002.-Vol.360.-P.23-33
111. Han JY, Choi DH, Choi SW, Kim BB, Ki YJ, Chung JW, Koh YY, Chang KS, Hong SP. Stroke or coronary artery disease prediction from mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus.*Platelets.* 2013;24:401–406. [PubMed]

112. Hanson E, Jood K, Karlsson S, Nilsson S, Blomstrand C, Jern C: Plasma levels of von Willebrand factor in the etiologic subtypes of ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2011;9:275-281.
113. Hasan N, McColgan P, Bentley P, Edwards RJ, Sharma P: Towards the identification of blood biomarkers for acute stroke in humans: a comprehensive systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:230-240.
114. Hayashi T, Kotani H, Yamaguchi T, Taguchi K, Iida M, Ina K, Maeda M, Kuzuya M, Hattori Y, Ignarro LJ. Endothelial cellular senescence is inhibited by liver X receptor activation with an additional mechanism for its atheroprotection in diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jan 21;111(3):1168-73. doi:10.1073/pnas.1322153111. Epub 2014 Jan 7. PubMed PMID: 24398515; PubMed Central PMCID: PMC3903210.
115. He C, Gu M, Jiang R, Li JH. Noninvasive assessment of the carotid and cerebrovascular atherosclerotic plaques by multidetector CT in type-2 diabetes mellitus patients with transient ischemic attack or stroke. *Diabetol Metab Syndr*.2013 Feb 26;5(1):9. doi: 10.1186/1758-5996-5-9. PubMed PMID: 23443053; PubMed Central PMCID: PMC3598273.
116. Howangyin KY, Silvestre JS. Diabetes Mellitus and Ischemic Diseases: Molecular Mechanisms of Vascular Repair Dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Mar 27. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24675660.
117. Hou Q, Zuo Z, Michel P, Zhang Y, Eskandari A, Man F, Gao Q, Johnston KC, Wintermark M. Influence of chronic hyperglycemia on cerebral microvascular remodeling: an in vivo study using perfusion computed tomography in acute ischemic stroke patients. *Stroke*. 2013 Dec;44(12):3557-60. doi:10.1161/STROKEAHA.113.003150. Epub 2013 Sep 12. PubMed PMID: 24029632.
118. Huang SS, Lu YJ, Huang JP, Wu YT, Day YJ, Hung LM. The essential role of endothelial nitric oxide synthase activation in insulin-mediated neuroprotection against ischemic stroke in diabetes. *J Vasc Surg*.

2014 Feb;59(2):483-91. doi: 10.1016/j.jvs.2013.03.023. Epub 2013 May 7. PubMed PMID: 23663869.

119. Huisa BN, Roy G, Kawano J, Schrader R. Glycosylated hemoglobin for diagnosis of prediabetes in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013 Nov;22(8):e564-7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.06.023. Epub 2013 Jul 17. PubMed PMID: 23871698; PubMed Central PMCID: PMC3849229.

120. Ilhan D, Ozbabalik D, Gulcan E, Ozdemir O, Gülbaçs Z: Evaluation of platelet activation, coagulation, and fibrinolytic activation in patients with symptomatic lacunar stroke. *Neurologist* 2010;16:188-191.

121. Ishikawa T, Shimizu M, Kohara S, Takizawa S, Kitagawa Y, Takagi S. Appearance of WBC-platelet complex in acute ischemic stroke, predominantly in atherothrombotic infarction. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(5):494-501. Epub 2012 Jan 24. PubMed PMID: 22659534.

122. Joo SJ. Anti-inflammatory effects of statins beyond cholesterol lowering. *Korean Circ J* 2012; 42: 592–594.

123. Kamada H, Imai Y, Nakamura M, Ishikawa T, Yamaguchi T. Computational study on thrombus formation regulated by platelet glycoprotein and blood flow shear. *Microvasc Res.* 2013 Sep;89:95-106. doi: 10.1016/j.mvr.2013.05.006. Epub 2013 Jun 4 PubMed PMID: 23743249.

124. Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. The Role of Statins in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: an Update. *Curr Pharm Des.* 2013 Sep 12. [Epub ahead of print]

125. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:943162. Epub 2014 Mar 11. Review. PubMed PMID: 24711954; PubMed Central PMCID: PMC3966331.

126. Kelly-Cobbs AI, Prakash R, Li W, Pillai B, Hafez S, Coucha M, Johnson MH, Ogbi SN, Fagan SC, Ergul A. Targets of vascular protection in acute ischemic stroke differ in type 2 diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013 Mar 15;304(6):H806-15. doi: 10.1152/ajpheart.00720.2012.

Epub 2013 Jan 18. PubMed PMID: 23335797; PubMed Central PMCID: PMC3602773.

127. Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, Flaherty ML, Khatri P, Ferioli S, Broderick JP, Kissela BM. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke*. 2013 Jun;44(6):1500-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001318. Epub 2013 Apr 25. PubMed PMID: 23619130; PubMed Central PMCID: PMC3746032.

128. Kim JH, Kang SB, Kang JI, Kim JW, Kim SY, Bae HY. The relationship between mean platelet volume and fasting plasma glucose differs with glucose tolerance status in a Korean general population: gender differences. *Platelets*. 2013;24:469–473. [PubMed]

129. Kim JH, Bae HY, Kim SY. Clinical marker of platelet hyperreactivity in diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2013 Dec;37(6):423-8. doi:10.4093/dmj.2013.37.6.423. PubMed PMID: 24404513; PubMed Central PMCID:PMC3881326.

130. Klein Woolthuis EP, de Grauw WJ, van Keeken SM, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Metsemakers JF, van Weel C. Vascular outcomes in patients with screen-detected or clinically diagnosed type 2 diabetes: Diabscreen study follow-up. *Ann Fam Med*. 2013 Jan-Feb;11(1):20-7. doi: 10.1370/afm.1460. PubMed PMID: 23319502; PubMed Central PMCID: PMC3596031.

131. Klempfner R, Goldenberg I, Fisman EZ, Matetzky S, Amit U, Shemesh J, Tenenbaum A. Comparison of statin alone versus bezafibrate and statin combination in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2014 Jan 1;113(1):12-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.033. Epub 2013 Oct 2. PubMed PMID: 24157192.

132. Koh KK, Lim S, Sakuma I, Quon MJ. Caveats to aggressive lowering of lipids by specific statins. *Int J Cardiol* 2012; 154: 97–101.

133. Koh KK, Quon MJ, Sakuma I, Han SH, Choi H, Lee K, et al. Differential metabolic effects of rosuvastatin and pravastatin in hypercholesterolemic patients. *Int J Cardiol* 2013; 166: 509–515.
134. Koh KK, Lim S, Choi H, Lee Y, Han SH, Lee K, et al. Combination pravastatin and valsartan treatment has additive beneficial effects to simultaneously improve both metabolic and cardiovascular phenotypes beyond that of monotherapy with either drug in patients with primary hypercholesterolemia. *Diabetes* 2013; 62: 3547–3552.
135. Koichi Tamita, Minako Katayama, Tsutomu Takagi, Atsushi Yamamuro, Shuichiro Kaji, Junichi Yoshikawa, Yutaka Furukawa Newly diagnosed glucose intolerance and prognosis after acute myocardial infarction: comparison of post-challenge versus fasting glucose concentrations// *Heart* 2012;98:848-854 doi:10.1136/heartjnl-2012-301629
136. Kota SK, Mahapatra GB, Kota SK, Naveed S, Tripathy PR, Jammula S, Modi KD. Carotid intima media thickness in type 2 diabetes mellitus with ischemic stroke. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 Jul;17(4):716-22. doi: 10.4103/2230-8210.113767. PubMed PMID: 23961492; PubMed Central PMCID: PMC3743376.
137. Kozuka K, Kohriyama T, Nomura E, Ikeda J, Kajikawa H, Nakamura S. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke--sequential change and differences in stroke subtype. *Atherosclerosis.* 2002 Mar;161(1):161-8. PubMed PMID: 11882328.
138. Kunte H, Busch MA, Trostorf K, Vollnberg B, Harms L, Mehta RI, Castellani RJ, Mandava P, Kent TA, Simard JM. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke in diabetics on sulfonylureas. *Ann Neurol.* 2012 Nov;72(5):799-806. doi: 10.1002/ana.23680. PubMed PMID: 23280795; PubMed Central PMCID: PMC3539226.
139. Lago A, Parkhutik V, Tembl JJ, Bermejo A, Aparici F, Mainar E, Vazquez AV. Diabetes does not affect outcome of symptomatic carotid

- stenosis treated with endovascular techniques. *Eur Neurol.* 2013;69(5):263-9. doi: 10.1159/000346000. Epub 2013 Feb 20. PubMed PMID: 23429066.
140. Lam TD, Lammers S, Munoz C, Tamayo A, Spence JD. Diabetes, intracranial stenosis and microemboli in asymptomatic carotid stenosis. *Can J Neurol Sci.* 2013 Mar;40(2):177-81. PubMed PMID: 23419564.
141. Lavalle PC, Labreuche J, Faille D, Huisse MG, Nicaise-Roland P, Dehoux M, Gongora-Rivera F, Jaramillo A, Brenner D, Deplanque D, Klein IF, Touboul PJ, Vicaut E, Ajzenberg N; Lacunar-B.I.C.H.A.T. Investigators. Circulating markers of endothelial dysfunction and platelet activation in patients with severe symptomatic cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(2):131-8. doi: 10.1159/000353671. Epub 2013 Sep 11. PubMed PMID: 24029712.
142. Leal J, Hayes AJ, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. Temporal validation of the UKPDS outcomes model using 10-year posttrial monitoring data. *Diabetes Care.* 2013 Jun;36(6):1541-6. doi: 10.2337/dc12-1120. Epub 2012 Dec 28. PubMed PMID: 23275370; PubMed Central PMCID: PMC3661828.
143. Lee HY, Youn SW, Cho HJ, Kwon YW, Lee SW, Kim SJ, et al. Foxo1 impairs whereas statin protects endothelial function in diabetes through reciprocal regulation of Kruppel-like factor 2. *Cardiovasc Res* 2013; 97: 143–152.
144. Lei C, Wu B, Liu M, Chen Y. Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Intracranial and Extracranial Atherosclerotic Stenosis Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013 Nov 1. pii: S1052-3057(13)00398-4. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.09.024. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24189455.
145. Li M, Li Y, Liu J. Metabolic syndrome with hyperglycemia and the risk of ischemic stroke. *Yonsei Med J.* 2013 Mar 1;54(2):283-7. doi:10.3349/ymj.2013.54.2.283. PubMed PMID: 23364957; PubMed Central PMCID:PMC3575989.

146. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859):2224-2260.
147. Lim S, Sakuma I, Quon MJ, Koh KK. Potentially important considerations in choosing specific statin treatments to reduce overall morbidity and mortality. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1696–1702.
148. Lim S, Sakuma I, Quon MJ, Koh KK. Differential metabolic actions of specific statins: Clinical and therapeutic considerations. *Antioxid Redox Signal* 2013 September 24, doi:10.1089/ars.2013.5531 [Epub ahead of print].
149. Ling JY, Shen L, Liu Q, Xue S, Ma W, Wu H, Li ZX, Zhu R. Changes in platelet GPIbO and ADAM17 during the acute stage of atherosclerotic ischemic stroke among Chinese. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2013 Jun;33(3):438-42. doi:10.1007/s11596-013-1138-3. Epub 2013 Jun 17. PubMed PMID: 23771674.
150. Lip G. Y. Sequential alterations in haemorheology, endothelial dysfunction, platelet activation and thrombogenesis in relation to prognosis following acute stroke / G. Y. Lip[et al.] // The West Birmingham Stroke Project. *Blood Coagul Fibrinolysis.* — 2010 Jun. — Vol. 13 (4). — P. 339–347.
151. Logallo N, Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L. Prevalence of Intracranial Stenosis in a Norwegian Ischemic Stroke Population. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014 Mar 26. pii: S1052-3057(14)00002-0. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.12.049. [Epub ahead of print]
152. Lundstrm A, Laska AC, Von Arbin M, Jrneskog G, Walln H. Glucose intolerance and insulin resistance as predictors of low platelet response to clopidogrel in patients with minor ischemic stroke or TIA.

Platelets.2014;25(2):102-10. doi: 10.3109/09537104.2013.777951. Epub 2013 Mar 25. PubMed PMID: 23527528.

153. Luvai A, Mbagaya W, Hall AS, Barth JH. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin Med Insights Cardiol.* 2012;6:17–33. [PMC free article] [PubMed]

154. Madden JA. Role of the vascular endothelium and plaque in acute ischemic stroke. *Neurology.* 2012 Sep 25;79(13 Suppl 1):S58-62. Review.

155. Mahfouz RA, Alzaiat A, Yousry A. Relationship of Epicardial Fat Thickness with Endothelial and Cardiac Functions in Children with Family History of Type 2 Diabetes Mellitus. *Echocardiography.* 2014 Mar 25. doi: 10.1111/echo.12595. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24661206.

156. Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Mar 10; 20(8):1198-215. Epub 2014 Jan 3.

157. Marucci A, Goheen E, Prudente S, Morini E, Rizza S, Kanagaki A, Fini G, Mangiacotti D, Federici M, De Cosmo S, Pellegrini F, Doria A, Trischitta V. Serum resistin, cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *PLoS One.* 2013;8:e64729. [PMC free article] [PubMed]

158. Matadamas-Zárate C, Hernández-Jerónimo J, Pérez-Campos E, Majluf-Cruz A. [Platelet abnormalities in type 2 diabetes mellitus]. *Arch Cardiol Mex.* 2009 Dec;79 Suppl 2:102-8.

159. Mess SR, Pervez MA, Smith EE, Siddique KA, Hellkamp AS, Saver JL, Bhatt DL, Fonarow GC, Peterson ED, Schwamm LH. Lipid profile, lipid-lowering medications, and intracerebral hemorrhage after tPA in get with the guidelines-stroke. *Stroke.* 2013 May;44(5):1354-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.671966. Epub 2013 Mar 14. PubMed PMID: 23493734.

160. Meves SH, Schreder KD, Endres HG, Krogias C, Krjger JC, Neubauer H. Clopidogrel high-on-treatment platelet reactivity in acute ischemic stroke

patients. *Thromb Res.* 2014 Mar;133(3):396-401. doi:10.1016/j.thromres.2013.12.002. Epub 2013 Dec 7. PubMed PMID: 24406048.

161. Mitu F, Cobzaru R, Leon MM. Influence of metabolic syndrome profile on cardiovascular risk. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2013 Apr-Jun;117(2):308-14. PubMed PMID: 24340509.

162. Myung SK., Ju W., Cho B., Oh SW., Park SM., Koo BK., and Park BJ. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 346: f10, 2013.[PMC free article] [PubMed]

163. Mylotte D, Kavanagh GF, Peace AJ, Tedesco AF, Carmody D, O'Reilly M, Foley DP, Thompson CJ, Agha A, Smith D, Kenny D. Platelet reactivity in type 2 diabetes mellitus: a comparative analysis with survivors of myocardial infarction and the role of glycaemic control. *Platelets.* 2012;23(6):439-46. doi: 10.3109/09537104.2011.634932. Epub 2011 Dec 13.

164. Ni Chroinin D., Asplund K., Asberg S., Callaly E., Cuadrado-Godia E., Diez-Tejedor E., Di Napoli M., Engelter ST., Furie KL., Giannopoulos S., Gotto AM., Jr., Hannon N., Jonsson F., Kapral MK., Marti-Fabregas J., Martinez-Sanchez P., Millionis HJ., Montaner J., Muscari A., Pikiija S., Probstfield J., Rost NS., Thrift AG., Vemmos K., and Kelly PJ. Statin therapy and outcome after ischemic stroke: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. *Stroke* 44: 448–456, 2013. [PubMed]

165. Oosterlinck W, Dresselaers T, Geldhof V, Nevelsteen I, Janssens S, Himmelreich U, Herijgers P. Diabetes mellitus and the metabolic syndrome do not abolish, but might reduce, the cardioprotective effect of ischemic postconditioning. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Jun;145(6):1595-602. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.02.016. Epub 2013 Mar 15. PubMed PMID: 23507122.

166. Pangare M, Makino A. Mitochondrial function in vascular endothelial cell in diabetes. *J Smooth Muscle Res.* 2012;48(1):1-26. Review. PubMed PMID: 22504486;PubMed Central PMCID: PMC3655204.
167. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: A meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2556–2564.
168. Polovina MM, Potpara TS. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders. *Postgrad Med.* 2014 Mar;126(2):38-53. doi: 10.3810/pgm.2014.03.2739. PubMed PMID: 24685967.
169. Qureshi AI, Caplan LR. Intracranial atherosclerosis. *Lancet.* 2014 Mar 15;383(9921):984-98. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61088-0. Epub 2013 Sep 2. Review. PubMed PMID: 24007975.
170. Randriamboavonjy V, Fleming I. Platelet function and signaling in diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10:532–538. [PubMed]
171. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ (2012) Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 380: 565–571.10.1016/S0140-6736(12)61190-8 PubMed: 22883507.[PMC free article] [PubMed]
172. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
173. Rozanski M, Richter TB, Grittner U, Endres M, Fiebach JB, Jungehulsing GJ. Elevated levels of hemoglobin a1c are associated with cerebral white matter disease in patients with stroke. *Stroke.* 2014 Apr;45(4):1007-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004740. Epub 2014 Feb 25. PubMed PMID: 24569817.
174. Rydén L. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes

and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* 28, 88-136 (2007).

175. Sasaki S, Inoguchi T. The role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic vascular complications. *Diabetes Metab J.* 2012;36:255–261. [PMC free article] [PubMed]

176. Schuster H. The GALAXY Program an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. Investigating cardiovascular risk reduction – the Rosuvastatin GALAXY Programme. *Expert Rev // Cardiovasc. Ther.* 2007. Vol. 5. P.177–193.

177. Schuster H., Barter P., Stender S. et al. MERCURI 1 Study Group. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study // *Am. Heart J.* 2004. Vol. 147. P. 705–712.; Ballantyne C.M., Bertolami M., Hernandez Carcia H.R. et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY II) // *Am. Heart J.* 2006. Vol.151. P. 975.e1–e9

178. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1317-26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684. Epub 2013 Sep 2. PubMed PMID: 23992601.

179. Sena CM, Pereira AM, Seiça R. Endothelial dysfunction - A major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Aug 29;1832(12):2216-2231.

180. Shi G, Morrell CN. Platelets as initiators and mediators of inflammation at the vessel wall. *Thromb Res.* 2011;127:387–390. [PMC free article] [PubMed]
181. Singh AS, Atam V, Chaudhary SC, Sawlani KK, Patel ML, Saraf S, Yathish BE, Das L. Relation of glycated hemoglobin with carotid atherosclerosis in ischemic stroke patients: An observational study in Indian population. *Ann Indian Acad Neurol.* 2013 Apr;16(2):185-9. doi: 10.4103/0972-2327.112462. PubMed PMID: 23956561; PubMed Central PMCID: PMC3724071.
182. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, Stevens GA, Woodward M, Wormser D, Kaptoge S, Whitlock G, Qiao Q, Lewington S, Di Angelantonio E, Vander Hoorn S, Lawes CM, Ali MK, Mozaffarian D, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group; Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC); Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe (DECODE); Emerging Risk Factor Collaboration (ERFC); Prospective Studies Collaboration (PSC). The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS One.* 2013 Jul 30;8(7):e65174. doi: 10.1371/journal.pone.0065174. Print 2013. PubMed PMID: 23935815; PubMed Central PMCID: PMC3728292.
183. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013, November 12, doi:10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a [E-pub ahead of print].
184. Taylor F., Huffman MD., Macedo AF., Moore TH., Burke M., Davey Smith G., Ward K., and Ebrahim S. Statins for the primary prevention of

- cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD004816, 2013. [PubMed]
185. Tennant KA, Brown CE. Diabetes augments in vivo microvascular blood flow dynamics after stroke. *J Neurosci*. 2013 Dec 4;33(49):19194-204. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3513-13.2013. PubMed PMID: 24305815.
186. Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, Siasos G, Latsios G, Tentolouris K, Stefanadis C. Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 20;62(8):667-76.
187. Vanuzzo D, Pilotto L, Mirolo R, Pirelli S.G Cardiovascular risk and cardiometabolic risk: an epidemiological evaluation//*Ital Cardiol (Rome)*. 2008 Apr; 9(4 Suppl 1):6S-17S
188. Van de Steeg E, Greupink R, Schreurs M, et al. Drug-drug interactions between rosuvastatin and oral antidiabetic drugs occurring at the level of OATP1B1. *Drug Metab Dispos*. 2013;41:592–601. [PubMed]
189. Vazzana N, Ranalli P, Cuccurullo C, Davi G. Diabetes mellitus and thrombosis. *Thromb Res*.2012;129:371–377. [PubMed]
190. Wagenknecht LE, Mayer EJ, Rewers M, Haffner S, Selby J, Borok GM, Henkin L, Howard G, Savage PJ, Saad MF, et al. Insulin Resistanse Atherosclerosis Study (IRAS)// *Ann Epidemiol*. 2009 Nov;5(6):464-72.
191. Wang Z, Dai H, Xing M, et al. Effect of a single high loading dose of rosuvastatin on percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013 Jan 29; Epub. [PubMed]
192. Wang D, Wang C, Wu X, Zheng W, Sandberg K, Ji H, Welch WJ, Wilcox CS. Endothelial dysfunction and enhanced contractility in microvessels from ovariectomized rats: roles of oxidative stress and perivascular adipose tissue. *Hypertension*. 2014 May; 63(5):1063-9. Epub 2014 Mar 3.
193. Wei YM., Li X., Xiong J., Abais JM., Xia M., Boini KM., Zhang Y., and Li PL. Attenuation by statins of membrane raft-redox signaling in

- coronary arterial endothelium. *J Pharmacol Exp Ther* 345: 170–179, 2013. [PMC free article] [PubMed]
194. Yu J, He LY, Han JL, Li ZP, Feng XH, Gao W. Correlation of low density lipoprotein cholesterol with coronary flow reserve in patients with type 2 diabetes. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2014 Feb 18;46(1):155-9. Chinese. PubMed PMID:24535369.
195. Zhang L, Gong D, Li S, Zhou X. Meta-analysis of the effects of statin therapy on endothelial function in patients with diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2012; 223: 78-85. (Review) Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R, Wang Y, Johnson J, Hu G. Sex differences in the risk of stroke and HbA1c among diabetic patients. *Diabetologia*. 2014 May; 57(5):918-26. Epub 2014 Feb 28.
196. Zhu Z, Zhou H, Yu X, Chen L, Zhang H, Ren S, Wu Y, Luo D. Potential regulatory role of calsequestrin in platelet Ca(2+) homeostasis and its association with platelet hyperactivity in diabetes mellitus. *J Thromb Haemost*. 2012 Jan;10(1)
197. 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.
198. 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.
199. 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
200. 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
201. 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
202. 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
203. 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
204. Щепанкевич Л. А., Вострикова Е. В., Пилипенко П. И. Новая форма ацетилсалициловой кислоты во вторичной профилактике инсульта // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2013. - N 4. - С. 92-94

205. 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
206. 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
207. Щепанкевич Л. А., Танащян 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
208. Щепанкевич Л. А., Танащян 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
209. Щепанкевич Л. А., Пилипенко П.И., Вострикова Е. В., Танащян 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

210. 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** (в печати)
211. 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
212. 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
213. 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
214. 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.
215. 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
216. 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 (B COABT.)

217. 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

218. 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

219. 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)