

На правах рукописи

**ХАМИДОВА ЗАИРА МАГОМЕДОВНА**

**ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ: ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ И  
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ**

Специальность 14.01.11 - нервные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Москва 2012**

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук**

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор **Танамян Маринэ Мовсесовна**

**Официальные оппоненты:**

**Румянцева Софья Алексеевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и рефлексотерапии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации;

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

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2013 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80.

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

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 001.006. 01,  
кандидат медицинских наук

Гнедовская Е.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Неуклонный рост сосудистых поражений нервной системы является одной из важнейших проблем современной неврологии. Ежегодно от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) умирает около 18 млн. человек (Estrol С., 2011). В нашей стране регистрируется более 450 тысяч инсультов в год (Скворцова В.И., 2007; Суслина З.А., Пирадов М.А., 2009). Несмотря на достигнутые успехи изучения различных аспектов возникновения и течения ишемических ЦВЗ, ведущей причиной которых является атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы, многие вопросы остаются нерешенными.

Установлено, что все ишемические нарушения мозгового кровообращения (НМК) развиваются в условиях однонаправленных изменений реологических свойств крови при различной степени активации гемостаза (Суслина З.А. и соавт., 2005). Кроме того, важное значение в развитии церебрального атеросклероза имеет наличие сопутствующего метаболического синдрома (МС), резко повышающего атерогенный потенциал и увеличивающего во много раз риск развития острых и хронических ЦВЗ (Мамедов М.Н. и соавт., 2006; Radjen S. et al., 2011).

Основными средствами патогенетической терапии и профилактики ишемических НМК являются антитромботические препараты. Однако их использование не всегда оказывает желаемый эффект, что в ряде случаев связано с развитием индивидуальной резистентности (Суслина З.А. и соавт., 2009; Matetzky S. et al. 2004; Patrono C. et al., 2004; Gurbel P. et al. 2005; Wang T. 2006).

Неоднократные попытки исследователей выявить причины развития резистентности к антиагрегантной терапии, как правило, ограничивались анализом агрегации тромбоцитов *in vitro* под действием ингибиторов и агонистов различными методами или анализом клинических исходов у пациентов, уже принимающих антиагреганты (Mansour K. et al, 2009; Sharma R. et al, 2009).

В течение последних лет получены данные о полиморфизме генов, ответственных за систему гемостаза, как причине изменения индивидуальной чувствительности к антиагрегантной терапии и повышения тромбогенного потенциала крови (Зорилова И.В. и соавт., 2005; Сироткина О.В., 2011). Однако влияние измененных показателей системы гемостаза, в том числе и генетических, на прогрессирование атеросклеротического

процесса, а также на эффективность антитромботической терапии у пациентов с атеросклерозом в системе внутренней сонной артерии (ВСА) практически не освещено.

В связи с этим, очевидна актуальность исследования с **целью** оценки вклада гемореологических и генетических факторов в прогрессирование атеросклероза сонных артерий и развитие ишемической цереброваскулярной патологии.

#### **Задачи исследования:**

1. Исследовать клинические особенности течения ишемических ЦВЗ у больных с атеросклерозом сонных артерий, в том числе на фоне сопутствующего метаболического синдрома.
2. Изучить особенности гемостаза и функции эндотелия у пациентов с прогрессирующим атеросклеротическим процессом в системе внутренней сонной артерии, в том числе на фоне метаболического синдрома.
3. Оценить влияние антиагрегантной терапии (аспирином) у пациентов с атеросклеротическим процессом в системе внутренней сонной артерии, в том числе на фоне сопутствующего метаболического синдрома.
4. Определить частоту встречаемости полиморфизмов генов системы гемостаза у пациентов с атеросклерозом сонных артерий.
5. Провести корреляционный анализ между генетической несостоятельностью системы гемостаза и резистентностью к антиагрегантной терапии у пациентов с атеросклерозом сонных артерий.

#### **Научная новизна:**

Впервые на основе комплексного исследования ряда гемореологических и генетических показателей проанализирована их взаимосвязь со степенью прогрессирования атеросклеротического процесса в системе внутренней сонной артерии и возможностью развития острых нарушений мозгового кровообращения. Установлено, что у больных с прогрессирующим атеросклерозом в системе внутренней сонной артерии наблюдается более стойкое ухудшение гемореологических показателей и атромбогенного потенциала сосудистой стенки по сравнению с больными со стабильными проявлениями атеросклероза сонных артерий, что может явиться базисом для клинического полиморфизма ишемических ЦВЗ. При этом наличие метаболического синдрома способствует увеличению степени гемореологических изменений и более

значимому нарушению атромбогенной активности сосудистой стенки и, соответственно, более выраженной неврологической симптоматике.

Выявленные корреляционные связи между прогрессированием атеросклероза в системе внутренней сонной артерии, сохраняющейся повышенной активностью тромбоцитов и нарушением функции эндотелия при наличии полиморфизма А-842G в гене циклооксигеназы 1 (СОХ 1) позволяют выявить пациентов с высокой вероятностью развития церебральных сосудистых событий. Подобный подход способствует оптимизации подбора патогенетически обоснованной антиагрегантной терапии у больных с атеросклерозом сонных артерий.

#### **Практическая значимость работы:**

Установлено влияние гемореологических и генетических факторов на прогрессирование атеросклероза в системе внутренней сонной артерии и развитие цереброваскулярной патологии. Показана необходимость проведения динамического мониторинга гемореологических показателей всем пациентам с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями, регулярно получающим антиагрегантную терапию, а при необходимости – и проведение молекулярно-генетического тестирования.

Полученные данные могут быть использованы при определении патогенетических подходов к подбору адекватной антиагрегантной терапии у пациентов с цереброваскулярной патологией, а также в разработке рекомендаций по своевременной профилактике церебральных сосудистых событий у этого контингента больных.

#### **Основные положения выносимые на защиту:**

1. Наличие повышенного уровня адреналин- и АДФ - индуцированной агрегации тромбоцитов (по данным оптической агрегометрии) у пациентов с атеросклерозом сонных артерий на фоне приёма ацетилсалициловой кислоты (аспирин 100 мг/сут) свидетельствует о развитии «лабораторной резистентности» к аспирину.
2. Сохраняющаяся повышенная агрегационная активность тромбоцитов на фоне приёма ацетилсалициловой кислоты (аспирин 100 мг/сут) у пациентов с атеросклерозом сонных артерий ассоциируется с повышенным риском развития цереброваскулярных атеротромботических событий (стойкие или преходящие НМК).
3. Прогрессирование атеросклеротического поражения ВСА (по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий) часто ассоциируется с резистентностью к антиагрегантной терапии и сопровождается развитием ЦВЗ.

4. У больных как с «лабораторной аспиринорезистентностью», так и с «неэффективной» терапией аспирином необходимо проведение молекулярно-генетического тестирования с целью определения генетического маркера A842G COX 1, ответственного за индивидуальную чувствительность к аспирину. При обнаружении данного полиморфизма показана смена антиагрегантного препарата.

Диссертационное исследование «Цереброваскулярная патология: гемореологические и генетические факторы прогрессирования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦН» РАМН. Протокол № 5/11 от 13.04.11г.

**Апробация работы:** диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на совместном собрании научных сотрудников неврологических отделений, отделения реанимации и интенсивной терапии, научно-консультативного отделения, отделения лучевой диагностики, лаборатории ультразвуковых исследований, лабораторий нейрохимии, гемореологии и нейроиммунологии, молекулярно-генетических исследований, эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, отделения нейрохирургии с группой сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН 11 декабря 2012 года.

Материалы диссертации были представлены на Всероссийской конференции «Тромбозы, кровоточивость, ДВС-синдром: современные подходы к диагностике и лечению» (Москва, 2011 г.); научно-практической конференции НЦН РАМН «Оптимизация подбора антиагрегантной терапии у пациентов с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями» (Москва, 2012 г.); II Национальном Конгрессе «Кардионеврология» (Москва, 2012 г.).

**Публикации:** по материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 2 публикации в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ и 1 патент на изобретение (положительное решение: № 2012106483/15(009859) от 16.11.2012).

**Объем и структура диссертации:** диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 59 работ отечественных и 159 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 19 рисунками и 26 таблицами.

## ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Общая характеристика больных

В исследование было включено 93 пациента с атеросклеротическим поражением ВСА (стеноз не менее 50%) и 191 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Средний возраст обследованных составил 61 год [44;78], из них 28 женщин (средний возраст 65 [47;82]) и 66 мужчин (средний возраст 66 лет [44;80]). Всем пациентам при отсутствии противопоказаний назначалась антиагрегантная терапия аспирином.

Критериями исключения из исследования являлись пациенты:

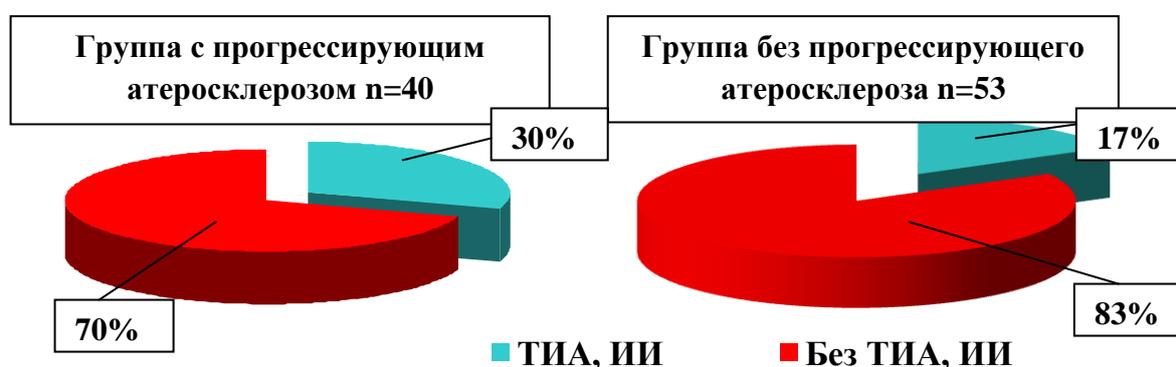
- в острой стадии ишемического НМК и с тяжелой сопутствующей соматической патологией (ХСН II, нестабильная стенокардия, онкологические заболевания, НК 2Б, хроническая лёгочная, почечная и печёночная недостаточность, язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки в стадии обострения и др.);
- с непереносимостью аспирина;
- принимающие другие препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту (АСК).

Обследование больных проводилось двукратно: до начала терапии (или на фоне не менее 2-х недельного перерыва в приеме антиагреганта) и по истечении не менее 6-месячного регулярного лечения (аспирин 100 мг/сутки). Средний период наблюдения составил  $20,1 \pm 10,5$  месяцев. Часть больных была включена в исследование ретроспективно.

Пациенты с поражением сонных артерий были распределены на две группы в зависимости от результатов, полученных при проведении цветового дуплексного сканирования магистральных артерий головы (ДС МАГ). В основную группу (n=40) вошли пациенты с прогрессирующим атеросклерозом, проявляющимся увеличением степени исходно диагностированного стеноза, и с развитием повторного сужения ВСА после проведения хирургических вмешательств (эндартерэктомия, стентирование). Группу сравнения составили пациенты без прогрессирования атеросклероза сонных артерий и с интактным просветом ВСА после выполнения ангиореконструктивных операций (n=53).

В основной группе было 13 женщин (средний возраст 65 лет) и 27 мужчин (средний возраст 65 лет). В группе сравнения было 15 женщин (средний возраст 65 лет) и 38 мужчин (средним возраст 65 лет).

В обе группы исследования вошли пациенты как с клинически «асимптомным» стенозом, так и с симптомными проявлениями атеросклероза в ВСА – состояниями после перенесенного НМК или транзиторной ишемической атаки (ТИА) в заинтересованном бассейне не менее чем за 3 месяца до включения в исследование. В группе пациентов с прогрессирующим атеросклерозом сонных артерий количество «асимптомных» больных составило 22 (55%) человека, а «симптомных» – 18 (45%) человек, а в группе без прогрессирующего атеросклероза в ВСА этих пациентов было 38 (71%) и 15 (29%) соответственно. При этом, в основной группе, несмотря на постоянный прием антиагрегантов в течение не менее 6 месяцев, у 12 человек (30%) прогрессирование атеросклероза (по данным ДС МАГ) сочеталось с развитием острых церебральных эпизодов (ТИА, ишемический инсульт (ИИ)), из них у 1 – с летальным исходом, в то время как в группе сравнения (n=53) данный показатель составил 17% (n=9) (рис. 1)



**Рисунок 1.** Распределение больных в зависимости от прогрессирования каротидного атеросклероза и развития острых церебральных эпизодов (ТИА, ИИ).

Все обследованные были проанализированы на предмет наличия метаболического синдрома согласно критериям ВНОК (2009). С целью диагностирования МС всем больным производилось измерение антропометрических параметров – роста, веса, окружности живота и бедер. Индекс массы тела рассчитывался по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

В итоге все пациенты были разделены на 4 группы. В первую вошли 20 больных с МС и прогрессирующим атеросклеротическим процессом; во вторую – 17 пациентов с МС, но без прогрессирования атеросклероза сонных артерий; третью составили 20

пациентов без МС с прогрессирующим атеросклерозом; четвертую – 36 больных без МС и без прогрессирования атеросклероза.

### **Методы исследования**

Изучение клинической картины заболевания проводилось на основании данных анамнеза, соматической и неврологической симптоматики. Для оценки неврологического статуса использовалась балльная рейтинговая шкала со стандартизированными критериями оценки субъективной и объективной симптоматики (Суслина З.А., Смирнова И.Н., 2003).

Исходя из основной цели работы, всем пациентам было проведено изучение реологических, свертывающих, противосвертывающих и фибринолитических свойств крови, в том числе с определением генетических полиморфизмов, ответственных за повышение тромбогенного потенциала крови и индивидуальную чувствительность к антиагрегантным препаратам.

*Гематокрит* (Ht) исследовался по общепринятой методике с использованием гематокритной центрифуги.

*Вязкость крови* (ВК) определялась с помощью ротационного вискозиметра АКР-2 на различных скоростях сдвига ( $210 \text{ с}^{-1}$ ,  $10 \text{ с}^{-1}$ ).

*Агрегация тромбоцитов* (АТ) определялась турбидиметрическим методом по Born G. (1961) на лазерном агрегометре Viola Ltd. (Россия) при воздействии индукторов: АДФ в концентрации 3 мкмоль/л (АТ-АДФ) и адреналина в концентрации 2 мкмоль/л (АТ-Адр).

*Исследование индивидуальной чувствительности тромбоцитов к аспирину* проводилось на лазерном агрегометре Viola Ltd. (Россия) при воздействии индукторов адреналина и АДФ с дальнейшим внесением в пробу лекарственного препарата в концентрации, эквивалентной его однократной дозе, принимаемой *in vivo* (Суслина З.А. с соавт. Патент № 2188419 от 27.06.2000).

*Коагулологические исследования* проводились на автоматическом коагулометре ACL 9000, Instrumentation Laboratory (США) с определением следующих показателей:

1. функциональное измерение фибриногена (ФГ) по методу Клаусса (Clauss A., 1957);
2. общая фибринолитическая активность (ФА) по Bidwell E.(1953);
3. антиген к фактору фон Виллебранда (vWF) иммунотурбидиметрическим латексным методом (Gill J. et al., 1987);

4. концентрация антитромбина III (АТ III) методом с хроматогенными субстратами (Баркаган З.С., Момот А.П., 1999).

*Исследование функции эндотелия* производилось путем определения показателей антиагрегантной, антикоагулянтной, прокоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки при проведении «манжеточной» пробы (МП) (Балуда В.П. и соавт., 1987).

*Идентификацию полиморфизма A842G гена COX-1 (rs 10306114) и однонуклеотидной замены 655C>T в гене GP VI (rs1613662)* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом. Для тестирования генетических маркеров системы гемостаза (мутации в гене V фактора свертывания крови (A506G Лейденовская мутация), в гене протромбина (G20210A) и обмена гомоцистеина (C677T и A1298C в гене МТГФР; D919Q в гене MTR) использовали наборы "SNP-Скрин" компании «Синтол», позволяющие определять однонуклеотидные замены методом ПЦР в режиме реального времени.

*Цветовое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий* выполнялось на приборах Logiq 9 («GE») и iU 33 («Phillips») с использованием линейного датчика с частотой излучения 5,5 - 12 МГц и конвексного датчика с частотой излучения 3,5 МГц по общепринятой методике (Кунцевич Г.И., 2006).

Для проведения статистических сопоставлений были привлечены результаты исследования крови 191 практически здоровых представителей, набранных с целью возможного выявления генетических полиморфизмов, ответственных за индивидуальную чувствительность к аспирину, из них 28 лицам проводилась также лабораторная оценка показателей гемореологии и гемостаза.

*Статистическая обработка результатов* проводилась на Intel-совместимом персональном компьютере с применением программ Microsoft Excel, а также пакета компьютерных прикладных программ Statistica, версия 6.0 (StatSoft, 2003). При этом применялись следующие непараметрические методы: анализ связи (корреляции) двух признаков (метод Спирмена); сопоставление двух и трех независимых групп по количественному признаку (соответственно с использованием U-критерия Манн-Уитни и метода Краскела-Уоллиса); сопоставление двух и трех зависимых групп по количественному признаку (соответственно с использованием метода Уилкоксона и

Фридмена); описательная статистика. Данные представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей: Me [25%; 75%]. Статистическая достоверность принималась при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Клиническая характеристика обследованных больных**

Основным сосудистым процессом у всех обследованных пациентов являлся атеросклероз в сочетании с артериальной гипертонией. Кроме того, в большинстве случаев выявлялась сопутствующая соматическая патология, главным образом, представленная сахарным диабетом (СД) 2 типа и ишемической болезнью сердца (ИБС). Анализ частоты сопутствующей соматической патологии показал, что в группе с прогрессирующим атеросклерозом сонных артерий количество больных с ИБС составило 75%, а в группе сравнения – 70%. СД 2 типа в группе пациентов с прогрессирующим атеросклерозом встречался в 50% случаев, а без его прогрессирования – у 32% пациентов. В группе с прогрессирующим атеросклерозом у 43% и в группе без его прогрессирования у 47% пациентов было обнаружено наличие облитерирующего атеросклеротического поражения нижних конечностей. Из заболеваний эндокринной системы, помимо СД 2 типа, был выявлен узловой зоб в 13% случаев у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом и в 8% случаев – без его прогрессирования. При этом достоверно установлено, что патология щитовидной железы чаще встречалась у пациенток ( $p=0.048$ ). У подавляющего большинства пациентов обеих групп имелась повышенная масса тела. Так, в группе с прогрессирующим атеросклерозом у 75% отмечалось наличие ожирения разной степени выраженности и ИМТ в среднем составил  $32 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup>, в группе без прогрессирующего атеросклероза у 47% ИМТ был равен  $29,5 \pm 2,6$  кг/м<sup>2</sup>. Необходимо отметить, что в группе с прогрессирующим атеросклерозом наиболее повышенные показатели ИМТ встречались у пациентов с высокой степенью гипертонической болезни ( $p=0.021$ ).

При оценке соматического статуса среди пациентов обеих групп с сопутствующим МС основное внимание уделялось выявлению симптомов, свидетельствующих о наличии метаболических нарушений. Антропометрические параметры у пациентов с МС свидетельствовали о выраженном нарушении жирового обмена. Так, ИМТ у пациентов основной группы в среднем составил  $35 \pm 3,1$  кг/м<sup>2</sup>, тогда как у пациентов в группе сравнения этот показатель равнялся  $24 \pm 5,1$  кг/м<sup>2</sup>. Из компонентов МС у всех больных

отмечалось наличие артериальной гипертензии и нарушение углеводного обмена, однако существенной разницы в средних значениях артериального давления в сравниваемых группах обнаружено не было.

Клиническое обследование выявило различную степень выраженности неврологической симптоматики, в том числе ее отсутствие у «асимптомных» больных. При этом у обследованных больных с цереброваскулярной патологией установлено наличие вестибуло-атактического (у 78% больных), цефалгического (у 43% пациентов), астенического (в 35% случаев) и мнестического (в 45% случаев) синдромов, а у пациентов, перенесших НМК, – двигательных нарушений различной степени выраженности (у 32,5%) пациентов и нарушений чувствительности (в 23% случаев).

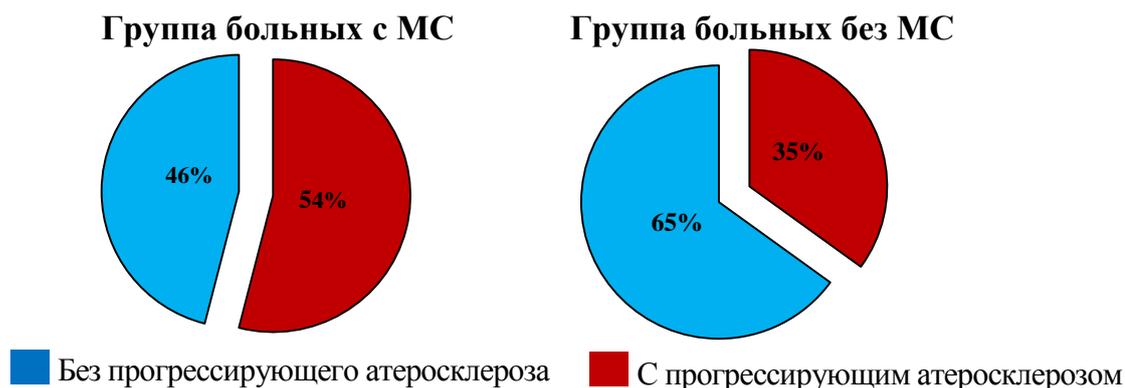
При повторном клиническом обследовании пациенты с прогрессирующим атеросклерозом в системе ВСА имели более выраженный неврологический дефицит как по сравнению с собственными исходными симптомами, так и с больными без прогрессирования сосудистого процесса. Это превалирование неврологической симптоматики у больных с прогрессирующим атеросклерозом сонных артерий было подтверждено при оценке по балльной рейтинговой шкале (рис.2).



**Рисунок 2.** Нарастание неврологической симптоматики (в баллах) у обследованных больных в зависимости от прогрессирования атеросклероза в системе ВСА.

Здесь и далее 1 значок - различия со степенью достоверности  $p < 0.05$ ; \* - между группами пациентов, # - в каждой подгруппе.

При анализе влияния МС на развитие атеросклероза сонных артерий выявлено достоверное нарастание степени стеноза ВСА (по данным ДС МАГ) на протяжении периода наблюдения в группе больных с МС в 54% случаев, а в группе больных без МС в 35% ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в группе больных с МС отмечено более частое развитие острых церебральных эпизодов (ТИА, ИИ), по сравнению с больными без МС (соответственно в 35% и 11% случаев) (рис.3).



**Рисунок 3.** Распределение обследованных пациентов по наличию МС.

***Состояние брахиоцефальных артерий у обследованных больных  
(по результатам дуплексного сканирования)***

Пациенты обеих групп ( $n=93$ ) на этапе включения в исследование по данным ДС МАГ имели степень атеросклеротического поражения в ВСА не менее 50%. В группе без прогрессирующего атеросклероза ( $n=53$ ) при динамическом наблюдении степень выраженности атеросклероза соответствовала первично полученным результатам, в то время как у 40 пациентов основной группы в динамике отмечалось дальнейшее прогрессирование атеросклероза сонных артерий. Учитывая недостаточную эффективность медикаментозной терапии и развитие повторных НМК на фоне нарастания атеросклероза, части больных были предложены ангиореконструктивные операции. Так, из 40 пациентов основной группы 29 были подвергнуты оперативному вмешательству, из них 17 пациентам была выполнена каротидная эндартерэктомия и 12 – каротидная ангиопластика со стентированием. Динамическое наблюдение за подгруппами оперированных и неоперированных больных в группе с прогрессирующим атеросклерозом показало, что среди лиц, не подвергавшихся оперативному лечению, степень прогрессирования атеросклеротического процесса менее чем на 50% наблюдалась в 82% ( $n=9$ ) случаев, тогда как увеличение атеростеноза более чем на 50%

отмечалось у 18% (n=2) пациентов. В свою очередь в группе больных, перенесших ангиореконструктивные вмешательства, аналогичные показатели составили 80% (n=23) и 20% (n=6) соответственно ( $p < 0.05$ ) (табл. 1). Иначе говоря, ангиореконструктивные операции существенным образом не влияют на прогрессирование атеросклеротического процесса.

Таблица 1

Показатели дуплексного сканирования ВСА у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом

Степень прогрессирования стеноза	Группа с прогрессирующим атеросклерозом (n=40)	
	Неоперированные (n=11)	Оперированные (n=29)
Менее 50%	9	23
Более 50%	2	6

*Характеристика параметров гемореологии и гемостаза у пациентов с атеросклерозом в системе ВСА*

Все пациенты, включенные в исследование, получали патогенетическую антиагрегантную терапию. При этом, в группе пациентов с прогрессирующим атеросклерозом отмечались высокие значения гематокрита ( $47,0 \pm 1,2$ )% и статистически значимое увеличение ВК на скорости сдвига  $10 \text{ с}^{-1}$  ( $7,1 \pm 0,22$ ) не только по сравнению с показателями группы контроля, но и относительно исходного уровня, что свидетельствует об ухудшении гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла в данной группе пациентов.

При исследовании первичного тромбоцитарного звена гемостаза среди обследованных больных обеих групп до проведения антиагрегантной терапии показатели агрегационной активности тромбоцитов были повышенными по сравнению с контролем, однако не имели отличий между пациентами сравниваемых групп.

На фоне проведенного лечения выявлено статистически значимое повышение показателей агрегации тромбоцитов у больных с прогрессирующим атеросклерозом как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с группой без его прогрессирования, что может свидетельствовать о недостаточной эффективности принимаемой дозы аспирина. При этом в группе сравнения функциональная активность тромбоцитов была достоверно ниже даже относительно показателей группы контроля,

что возможно связано с адекватной чувствительностью к получаемой антиагрегантной терапии.

При анализе коагулограммы пациентов до лечения установлено, что среди изучаемых показателей гемостаза только фактор фон Виллебранда был достоверно увеличен относительно группы контроля и не отличался между группами пациентов.

При повторном обследовании через  $20,1 \pm 10,5$  месяцев в обеих группах пациентов с атеросклерозом сонных артерий было выявлено статистически значимое повышение уровня фибриногена и снижение активности АТ III по сравнению с контролем, при этом эти показатели не отличались между группами больных. Уровень vWf также оказался повышенным в обеих группах больных по сравнению с контролем, однако в группе с прогрессирующим атеросклерозом его уровень увеличился практически вдвое. Общая ФА была статистически значимо выше в группе с прогрессирующим атеросклерозом сонных артерий относительно контроля. При этом достоверных различий между основной группой и группой сравнения также выявлено не было ( $p < 0.05$ ) (табл.2).

**Таблица 2**

Основные параметры гемореологии и гемостаза у пациентов с атеросклерозом сонных артерий

Показатель	Группа с прогрессирующим атеросклерозом n=40		Группа без прогрессирующего атеросклероза n=53		Группа контроля
	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения	
Вязкость крови, $210\text{с}^{-1}$ мПа*с <sup>-1</sup>	3,8±0,8	4,05±0,1	4,02±0,07	4,07±0,1	3,6±0,1
Вязкость крови, $10\text{с}^{-1}$ мПа*с <sup>-1</sup>	6,8±0,7	7,1±0,2*	6,9±0,05	6,7±0,1	5,6±0,1
Гематокрит, %	43±0,8	47±1,2*#	44±1,4	39±1,1	39,3±2,1
АТ – Адр, %	47±3,8*	51,0±4,7*	46±2,5*	19,5±1,4*#	37,5±3,2
АТ – АДФ, %	40,7±2,6*	42,0±3,7	44±2,1	22,5±1,7*#	35,7±2,7
Фибриноген, г/л	4,25±0,1	4,432±0,3*	3,9±0,2	4,578±0,3*	3,2±0,2
ФА общая, %	12,8±0,6	11,2±0,8*	14,1±1,4	13,4±1,2	15,0±1
Антитромбин III, %	96±2,4	93,0±5,5*	95±1,6*	93,3±4,8*	105,9±7,5
Фактор фон Виллебранда, %	172±4,2*	206±6,8*	163±7,4*	107,5±5,9*#	89,1±7,1
Тромбоциты (тыс/мкл)	217±18,3	206±21,2	215±20	212±24,2	232±16

# - отличие показателей между группами больных;

\* - отличие показателей в группах больных от контроля.

Таким образом, сочетание повышенной функциональной активности тромбоцитов, значительного увеличения содержания фактора фон Виллебранда в плазме крови у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом наряду с повышением концентрации

фибриногена можно рассматривать как основной предиктор гиперкоагуляции. Перечисленные сдвиги гемореологии и гемостаза могут явиться пусковыми факторами для развития ишемического цереброваскулярного события у пациента с атеросклерозом в системе ВСА.

При изучении показателей гемореологии и гемостаза у пациентов в зависимости от наличия МС было выявлено, что ВК (как на высоких, так и на низких скоростях сдвига) была наиболее повышена в группах пациентов с МС.

Рассмотрение агрегационной активности тромбоцитов показало, что у больных с МС (с прогрессирующим атеросклерозом и без него) эти показатели были также достоверно увеличены. Кроме того, у всех обследованных больных с атеросклерозом сонных артерий на фоне МС выявлена относительная депрессия фибринолиза, выражающаяся в снижении общей ФА ( $p < 0.05$ ) (табл. 3).

**Таблица 3**

Основные параметры гемореологии и гемостаза у обследованных пациентов в зависимости от наличия МС

Показатель	Группа пациентов с прогрессирующим атеросклерозом n=40		Группа пациентов без прогрессирующего атеросклероза n=53	
	МС n=20	Без МС n=20	МС n=17	Без МС n=36
Вязкость крови, $210\text{c}^{-1}$ мПа*с <sup>-1</sup>	5,7±0,4*	4,15±0,3 □	5,3±0,2*	4,1±0,3 #
Вязкость крови, $10\text{c}^{-1}$ мПа*с <sup>-1</sup>	8,3±0,5*	7,2±0,5*□	7,9±0,6*	6,6±0,4*#
Гематокрит, %	43,2±2,8*	41,5±1,5	42,4±2,2	39±2,0
АТ – Адр, %	49,8±2,4*	31,5±1,6*□	46,4±1,3*	27,7±1,5*#
АТ – АДФ, %	44,6±1,3*	26,5±1,8*□	39,8±1,3*	23,7±1,1*#
Фибриноген, г/л	4,4±0,3*	4,3±0,2*	4,5±0,3*	4,1±0,2*
ФА общая, %	10±1,2*	16,5±0,9□	9,0±1,4*	16,5±1#
Антитромбин III, %	94±6,8	92,3±7,1	104±10,2	93,3±7,4
Фактор фон Виллебранда, %	167±15,3*	151±14,8*	150±14,8*	141,5±12,7*
Тромбоциты (тыс/мкл)	215±14,6	231±24,7	230±19,6	224±22

\*- различие между группами больных и контролем;

# - различие между группами без прогрессирующего атеросклероза.

Анализ уровня других показателей гемореологии и гемостаза у обследованных пациентов выявил общую тенденцию к их ухудшению у лиц с МС.

Полученные данные свидетельствуют о том, что МС способствует повышению протромботической активности крови и снижению ее фибринолитических свойств. Присутствие МС у больных с атеросклерозом ВСА в свою очередь усугубляет

дизрегуляцию гемореологии и гемостаза и способствует увеличению частоты развития сосудистых церебральных эпизодов на фоне дальнейшего прогрессирования атеросклероза сонных артерий, что подтверждается результатами исследований Орлова С.В. (2006), Теленковой Н.Г. (2010).

### ***Резистентность к аспирину у пациентов с атеросклерозом сонных артерий***

Прогрессирование атеросклероза и развитие его осложнений (атеростеноза, атеротромбоза, атероземболии) является нередко результатом недостаточного или неэффективного антитромботического лечения.

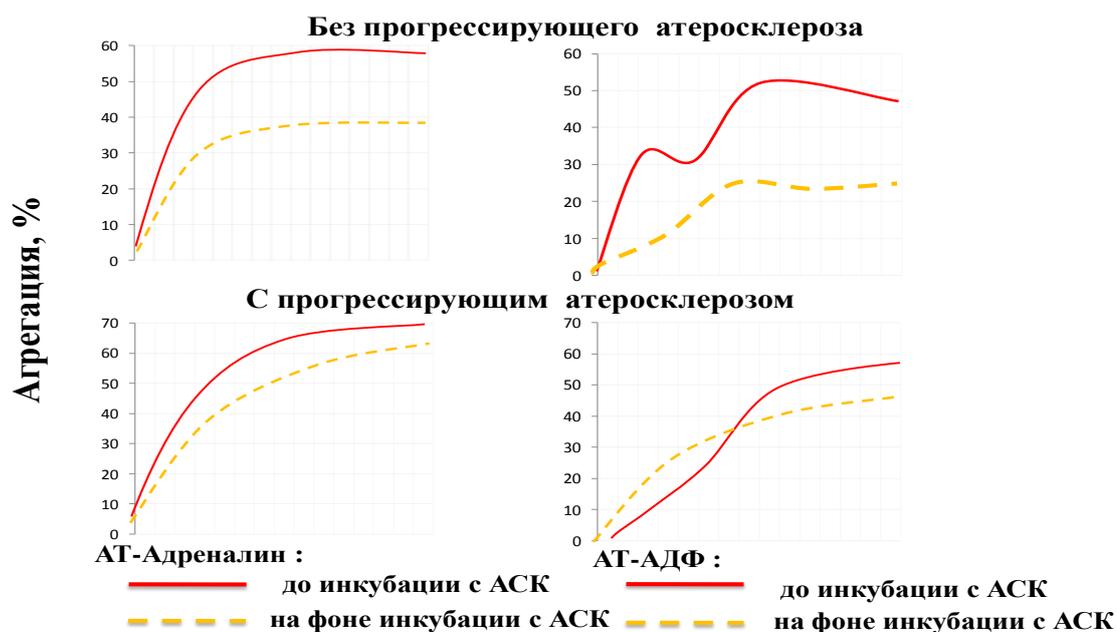
В качестве критерия чувствительности к антиагрегантной терапии – к аспирину, использовался уровень адреналин- и АДФ- индуцированной агрегации тромбоцитов *in vitro* на фоне регулярной антиагрегантной терапии аспирином (Kuliczkowski W et al., 2009), в соответствии с которым все обследованные были разделены на «чувствительных» (n=67) и «нечувствительных» (n=26) к аспиринотерапии.

При исследовании агрегации тромбоцитов было показано, что у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом, резистентных к аспирину *in vitro*, АТ под влиянием адреналина была статистически выше не только по сравнению с контрольной группой, но и относительно пациентов, резистентных к аспирину в группе без прогрессирования атеросклероза сонных артерий. В то же время агрегация тромбоцитов под действием АДФ как в группе с прогрессирующим атеросклерозом, так и без него отличалась лишь от группы контроля при отсутствии различий между собой.

При рассмотрении количественного распределения аспиринорезистентных обследованных пациентов в зависимости от процесса нарастания атеросклероза было установлено, что в группе с прогрессированием их значительно больше по сравнению с группой без динамики в структуре сосудистой стенки (в соотношении 75% и 30% соответственно). При этом, у первых при проведении пробы с аспирином *in vitro* (Суслина З.А. и соавт., 2000) уровень агрегации тромбоцитов снижался лишь на 5%, а у больных без прогрессирования атеросклероза это снижение достигало 40% ( $p < 0.05$ ) (рис. 4).

Полученные данные сопоставимы с результатами других исследователей (Волков В.И. с соавт., 2006). При этом отсутствие снижения агрегации тромбоцитов в основной группе при проведении пробы с аспирином *in vitro* свидетельствует о

развитии истинной резистентности, в то время как снижение агрегации тромбоцитов в группе сравнения более чем на 30% от исходного уровня, вероятнее всего, обусловлено не истинным развитием резистентности к аспирину, а фармакокинетической недостаточностью его *in vivo*.



**Рисунок 4.** Изменение агрегации тромбоцитов *in vitro* у аспиринорезистентных больных.

Исследование влияния МС на проявления аспиринорезистентности у обследованных выявило, что добавление аспирина *in vitro* привело к снижению уровня агрегации тромбоцитов в среднем всего лишь на 5-7% у 12 пациентов (из них у 9 с прогрессирующим атеросклерозом и у 3 - без прогрессирования). При этом в группах больных без МС после проведения пробы с аспирином наблюдалось адекватное снижение АТ у 5 пациентов и только у 3 отмечалась истинная «лабораторная резистентность» к аспирину, причем при детальном рассмотрении последние были из группы с прогрессирующим атеросклерозом (рис. 5).

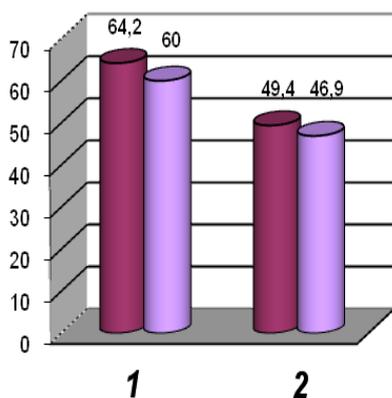
Таким образом, проведение пробы с аспирином *in vitro* у пациентов с атеросклерозом сонных артерий показало, что сопутствующий МС повышает риск развития резистентности к аспирину у данной категории больных. Это подтверждает ранее полученные результаты Cohen H. с соавт. (2008),

свидетельствующих об отрицательном влиянии МС на чувствительность к аспирину у пациентов с его наличием.

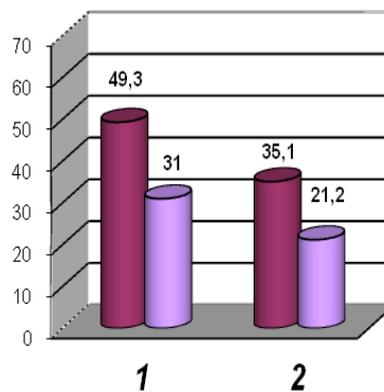
### *С метаболическим синдромом*

### *Без метаболического синдрома*

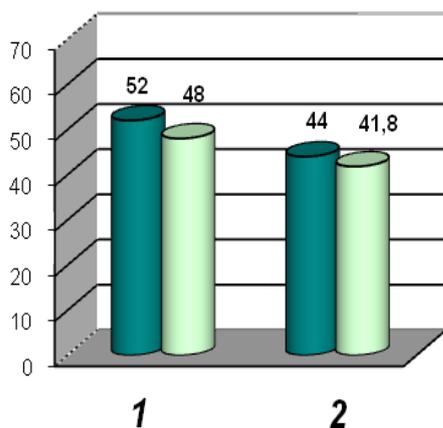
АТ-Адр, %



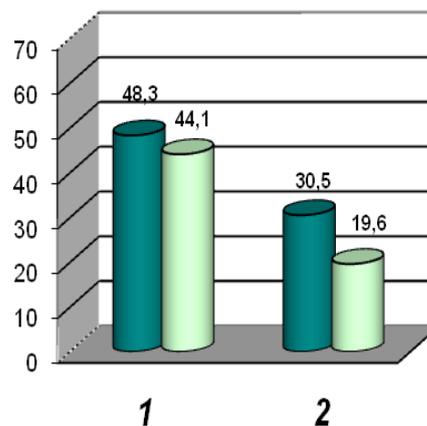
АТ-Адр, %



АТ - АДФ %



АТ-АДФ %



■ - АТ до пробы

■ - АТ после пробы

**1 - группа с прогрессирующим атеросклерозом**

**2 – группа без прогрессирующего атеросклероза**

**Рисунок 5.** Проба с аспирином *in vitro* у пациентов с атеросклерозом сонных артерий и сопутствующим МС.

### *Атромбогенная активность эндотелия у пациентов с атеросклерозом сонных артерий*

Атромбогенная активность эндотелия сосудистой стенки, являющаяся одной из важнейших ее функций, представлена следующими основными звеньями: антиагрегационной, антикоагулянтной, прокоагулянтной и фибринолитической. Их

состояние определяется по основным продуцентам эндотелия, вырабатываемым при его стимуляции, в том числе при кратковременной ишемии сосудов плеча.

Оценка атромбогенного потенциала эндотелия в ответ на МП у больных с каротидным атеросклерозом до проведения антиагрегантной терапии показала, что в обеих группах (как с прогрессирующим атеросклерозом, так и без него) наблюдалось снижение антиагрегационного и фибринолитического потенциалов при незначительном изменении антикоагулянтного потенциала и увеличении прокоагулянтной активности эндотелия (за счет повышения уровня vWf) (рис.6).

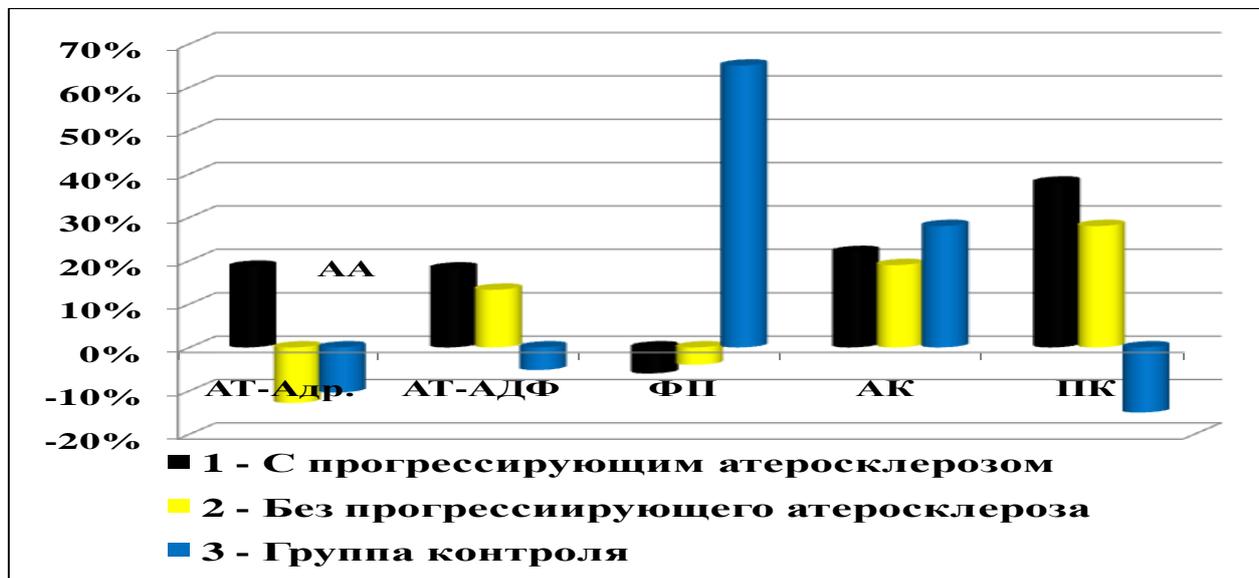
Повторное проведение МП у больных с атеросклерозом сонных артерий на фоне приема антиагрегантных препаратов выявило тенденцию к улучшению антиагрегационного потенциала только в группе больных без прогрессирующего атеросклероза, в то время как у пациентов с прогрессирующим каротидным атеросклерозом отмечалось дальнейшее снижение антиагрегационного потенциала эндотелия, несмотря на прием антиагрегантов.

При проведении МП изменения показателей ФА и АТ III, характеризующих фибринолитический и антикоагулянтный потенциалы эндотелия, свидетельствовали об их уменьшении в обеих группах больных по сравнению с группой контроля ( $p < 0.05$ ).

Прокоагулянтная активность эндотелия также была снижена у обследованных, что проявлялось в увеличении vWf в ответ на МП у больных с прогрессирующим каротидным атеросклерозом на 38%, а без его прогрессирования – на 28% (в группе контроля после МП этот показатель снижается в среднем на 15%) ( $p < 0.05$ ). Полученные результаты указывают на постепенное истощение атромбогенной функции эндотелия у пациентов с атеросклерозом сонных артерий по мере его прогрессирования.

Рассмотрение атромбогенной активности сосудистой стенки у больных с атеросклерозом в системе ВСА в зависимости от наличия МС выявило у больных с прогрессирующим атеросклерозом и МС повышение АДФ- и адреналин-индуцированной АТ в ответ на МП, тогда как в соответствующей группе больных без МС после МП эти показатели несколько снизились. У пациентов без прогрессирующего атеросклероза наличие МС также способствовало менее

выраженным изменениям агрегации тромбоцитов после пробы, что свидетельствует об ухудшении антиагрегационной активности эндотелия и у этой группы пациентов.



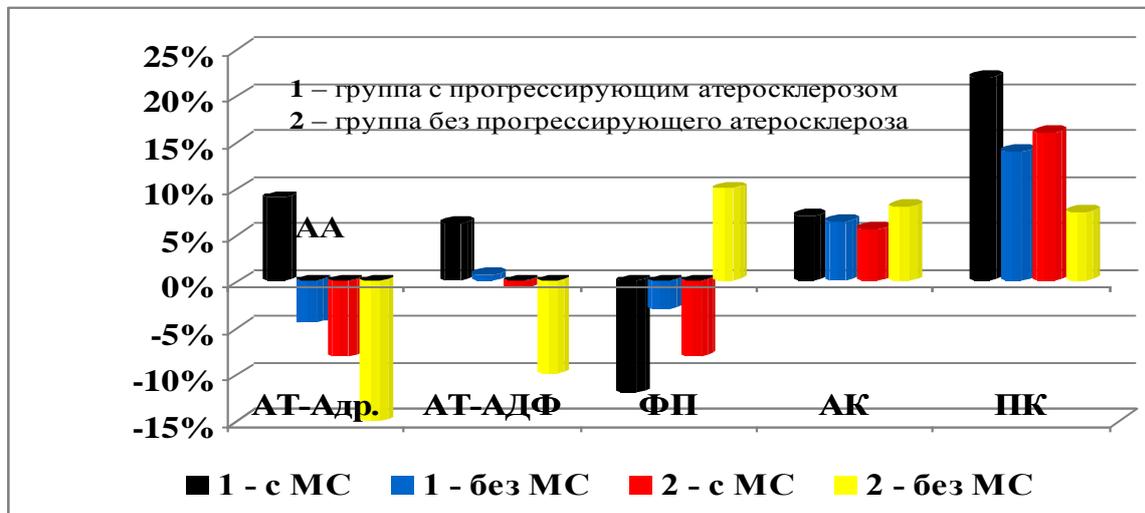
**Рисунок 6.** Атромбогенная активность сосудистой стенки у больных с атеросклерозом сонных артерий (по результатам МП). АА – антиагрегационный потенциал; ФП – фибринолитический потенциал; АК – антикоагулянтный потенциал; ПК – прокоагулянтный потенциал.

Фибринолитическая активность у обследованных пациентов с МС в ответ на МП снизилась на 12% и 8% соответственно. В то же время как в группе без МС при прогрессировании атеросклероза ФА в ответ на МП снизилась на 3%, а у лиц без прогрессирования – увеличилась на 10% (тогда как в норме она должна повышаться в среднем на 70%). Эти данные также характеризуют негативное влияние МС на фибринолитический потенциал сосудистой стенки.

Наличие сопутствующего МС значимо не влияло на антикоагулянтную активность сосудистой стенки, о чем свидетельствовало одинаково небольшое увеличение концентрации АТ III (в среднем на 5-8% при сравнении с группой контроля, где это реализуется повышением уровня АТ III на 25%).

Отчетливо прослеживалась выраженная прокоагулянтная направленность активности эндотелия, проявлявшаяся в различной степени увеличения vWf у больных с атеросклерозом сонных артерий на фоне МС (значения этого фактора увеличивались на 18%), а без МС на 10% ( $p < 0.05$ ), (при нормальной активности эндотелия после МП происходит снижение активности vWf в среднем на 15%).

Иначе говоря, этот показатель изменялся в худшую сторону более выражено у больных с МС (рис. 7).



**Рисунок 7.** Атромбогенная активность сосудистой стенки у больных с атеросклерозом сонных артерий в зависимости от наличия МС.

AA – антиагрегационный потенциал; ФП – фибринолитический потенциал; АК – антикоагулянтный потенциал; ПК – прокоагулянтный потенциал.

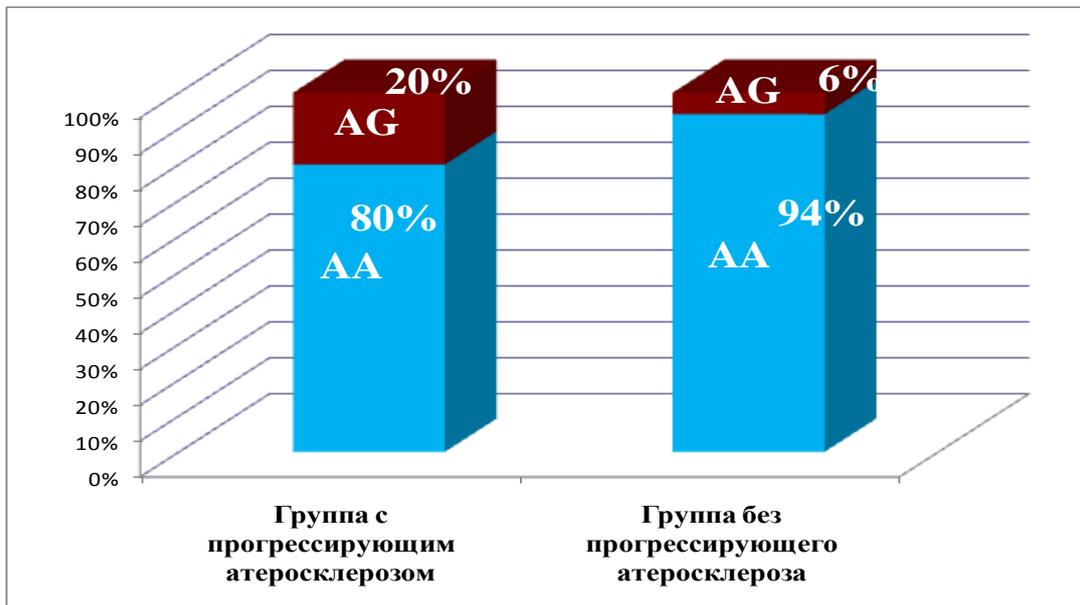
Таким образом, сопутствующий каротидному атеросклерозу МС оказывает дополнительное воздействие на атромбогенную функцию эндотелия, что отражается на снижении резервных возможностей сосудистой стенки. Эти результаты подтверждают ранее полученные данные Теленковой Н.Г. (2010) о более выраженной дисфункции эндотелия и снижении атромбогенной активности сосудистой стенки у пациентов с МС по сравнению с лицами без него.

### *Молекулярно-генетические исследования у пациентов с каротидным атеросклерозом*

Как известно, основной мишенью действия АСК является фермент циклооксигеназа-1 (COX 1). С целью изучения возможных генетических маркеров индивидуальной чувствительности к аспирину, обследованные пациенты были проанализированы на наличие полиморфизма А842G гена COX-1.

Было установлено, что в группе с прогрессирующим атеросклерозом сонных артерий частота встречаемости полиморфизма А842G гена COX-1 была достоверно

выше по сравнению с группой пациентов без прогрессирующего атеросклероза и составляла 20% по сравнению с 6% ( $p=0.017$ ) (рис. 8).



**Рисунок 8.** Частота встречаемости полиморфизма A842G гена COX-1 у резистентных к аспирину пациентов с атеросклерозом сонных артерий.

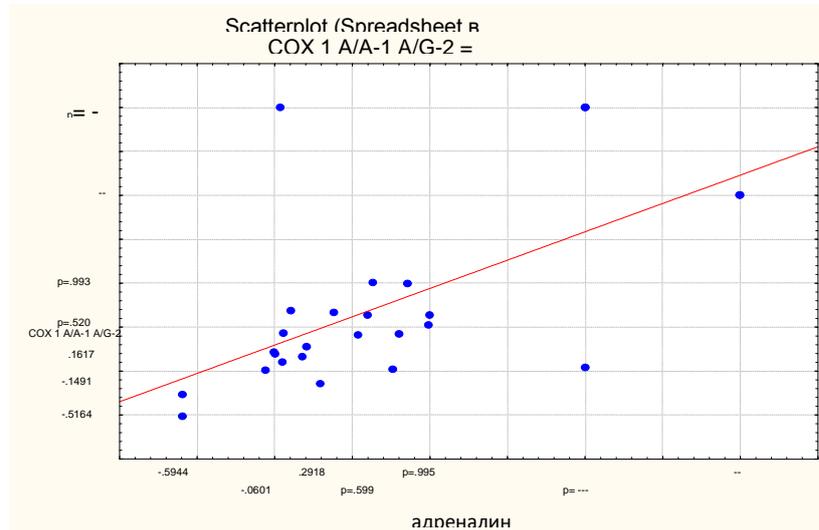
Сравнительный анализ распределения исследованных генотипов у больных с аспиринорезистентностью и пациентов, положительно ответивших на терапию аспирином, показал достоверное различие в обеих группах пациентов. Так, полиморфный вариант A842G в гене циклооксигеназы 1 среди пациентов с прогрессирующим атеросклерозом и аспиринорезистентностью встречался в 50%, тогда как в соответствующей группе без прогрессирования атеросклероза в системе ВСА лишь в 30% случаев (табл. 4).

**Таблица 4**

Частота встречаемости полиморфизма A-842G гена COX-1 у пациентов с атеросклерозом сонных артерий в зависимости от чувствительности к аспирину

Группы	Генотип	Аспирин-резистентные	Аспирин-чувствительные
Пациенты с прогрессирующим атеросклерозом (n=40)	AA	8 (50%)	24 (100%)
	AG + GG	8(50%)*	0 (0%)
Пациенты без прогрессирующего атеросклероза (n=53)	AA	7 (70%)	43 (100%)
	AG + GG	3(30%)	0 (0%)

При этом была выявлена положительная корреляция между повышенным уровнем адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов и наличием полиморфизма A842G в группе с прогрессирующим атеросклерозом сонных артерий ( $r=0.6372$ ,  $p<0.035$ ) (рис.9).



**Рисунок 9.** Корреляция между АТ-Адр и наличием полиморфизма A842G COX 1 в группе с прогрессирующим атеросклерозом сонных артерий.

Кроме того, при анализе частоты сосудистых событий в зависимости от носительства полиморфного аллеля G842 в обеих группах больных было выявлено, что развитие ишемических НМК или ТИА наблюдалось чаще у пациентов с гетерозиготным носительством данного полиморфизма (в 36% случаев) по сравнению с пациентами носителями «дикого» генотипа (21%).

Было проанализировано распределение однонуклеотидной замены T13254C в гене гликопротеинового рецептора (GP) VI тромбоцитов среди обследованных больных, также принимающего участие в агрегации кровяных пластинок и взаимодействии с аспирином.

Несмотря на литературные данные об ассоциации полиморфизма этого рецептора с развитием аспиринорезистентности (Сироткина О.В., 2011), нами не было выявлено значимых корреляций T13254C полиморфизма ни с показателями агрегации тромбоцитов, ни с развитием сосудистых эпизодов у обследованных больных с атеросклерозом сонных артерий (табл. 5).

**Таблица 5**

Частота встречаемости мутации T13254C в гене GP VI у пациентов с атеросклерозом сонных артерий

Группы	Генотипы	
	ТТ	ТС+СС
Пациенты с прогрессирующим атеросклерозом	31 (77%)	9 (23%)
Пациенты без прогрессирующего атеросклероза	42(79%)	11 (21%)
Группа контроля	157 (82%)	34 (17%)

Анализ генетических вариантов других тромбофилических факторов – мутации в гене V фактора свертывания крови (A506G Лейденская мутация), в гене протромбина (G20210A) и обмена гомоцистеина (C677T и A1298C в гене МТГФР; D919Q в гене MTR) в группах больных с атеросклерозом сонных артерий в сравнении с контрольной группой не выявил достоверных отличий в распределении указанных показателей.

### **ВЫВОДЫ**

1. У 43% больных с атеросклерозом в системе внутренней сонной артерии отмечается его дальнейшее прогрессирование, сопровождающееся более частыми эпизодами острых церебральных событий и значительным превалированием неврологической симптоматики по сравнению с пациентами со стабильными проявлениями атеросклероза. При наличии метаболического синдрома прогрессирование атеросклероза происходит чаще, чем в его отсутствии (в 54% случаев по сравнению с 35% соответственно), что способствует большему риску возникновения острых цереброваскулярных осложнений (в 35% по сравнению с 11%).

2. Прогрессирующий атеросклероз в системе внутренней сонной артерии характеризуется стойкими протромбогенными изменениями со стороны крови – повышенной агрегацией тромбоцитов, увеличением уровня гематокрита, фибриногена, вязкости крови, фактора фон Виллебранда, а также снижением фибринолитической активности крови и содержания антитромбина III, зачастую несмотря на регулярный прием аспирина. Ухудшение атромбогенных возможностей сосудистой стенки также более значимо у пациентов с прогрессированием каротидного атеросклероза.

3. Наличие метаболического синдрома способствует более выраженному ухудшению основных гемореологических параметров как на уровне микро-, так и макроциркуляторного русла, а также оказывает свое негативное действие на все звенья атромбогенной активности сосудистой стенки (антиагрегантной, антикоагулянтной, прокоагулянтной и фибринолитической).

4. У пациентов с прогрессирующим атеросклерозом в системе внутренней сонной артерии чаще выявляются случаи «лабораторной резистентности» к аспиринотерапии. Сопутствующий метаболический синдром способствует увеличению вероятности развития аспиринорезистентности.

5. Полиморфный вариант А-842G гена COX-1 в 3 раза чаще встречается у пациентов с верифицированным прогрессированием каротидного атеросклероза по сравнению с лицами с отсутствием ультразвуковых признаков его нарастания. Обнаружена высокая степень корреляции между выявлением полиморфизма этого гена и резистентностью к антиагрегантной терапии аспирином. Эти данные позволяют идентифицировать полиморфный вариант А-842G COX-1 как один из ведущих факторов прогрессирования атеросклероза сонных артерий, реализующего свой эффект через формирование резистентности к аспирину.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У больных с атеросклерозом сонных артерий необходимо мониторировать агрегационную функцию тромбоцитов для контроля эффективности лечебных и профилактических антиагрегантных мероприятий.

2. У пациентов с атеросклеротическим поражением церебральных сосудов и сопутствующим метаболическим синдромом рекомендуется тщательная коррекция всех компонентов метаболического синдрома для уменьшения их влияния на системы гемореологии и гемостаза.

3. Для оптимизации лечения и профилактики ишемических цереброваскулярных заболеваний использовать возможности фармакогенетики с проведением молекулярно-генетического тестирования. При наличии полиморфизма А-842G гена циклооксигеназы 1, ответственного за индивидуальную чувствительность к аспирину, показана смена антиагрегантного препарата.

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

- 1. Танашян М.М., Кунцевич Г.И., Кудухова А.В., Хамидова З.М., Орлов С.В., Лагода О.В. Атеросклеротическое поражение сонных артерий у больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома // Клиническая неврология – 2012. -№2. – С. 3-8.**
- 2. Кудухова А.В., Танашян М.М., Кунцевич Г.И., Хамидова З.М. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома // Клиническая неврология – 2012. -№3. – С. 13-19.**
- 3. Хамидова З.М., Максюткина Л.Н., Абрамычева Н.Ю. Оптимизация подходов к профилактике ишемических инсультов с использованием возможностей фармакогенетики // Нервные болезни – 2012. - №2. – С. 21-26.**
- 4. Танашян М.М., Теленкова Н.Г., Орлов С.В., Ионова В.Г., Шабалина А.А., Костырева М.В., Хамидова З.М. Гемореология и система гемостаза у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома. Тезисы Всероссийской конференции «Тромбозы, кровоточивость, ДВС-синдром: современные подходы к диагностике и лечению», Москва, 6 - 7 декабря, 2011 г. – С. 113-114.**
- 5. Танашян М.М., Хамидова З.М., Лагода О.В. Нарушения систем гемореологии и гемостаза при прогрессирующем атеросклерозе магистральных артерий головы. Тезисы Всероссийской конференции «Тромбозы, кровоточивость, ДВС-синдром: современные подходы к диагностике и лечению», Москва, 6 - 7 декабря, 2011 г. – С. 115-116.**
- 6. Танашян М.М., Хамидова З.М., Лагода О.В. Гемореологические характеристики у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом магистральных артерий головы // Труды II-го Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии», Москва, 30 ноября-1 декабря, 2011 г. – С. 232.**
- 7. Орлов С.В., Хамидова З.М., Кудухова А.В., Танашян М.М. Некоторые аспекты коррекции гемореологических нарушений при лечении хронических цереброваскулярных заболеваний у больных с метаболическим синдромом // Труды II-го Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии», Москва, 30 ноября-1 декабря, 2011 г. – С. 273.**
- 8. Танашян М.М., Хамидова З.М., Шабалина А.А, Костырева М.В., Лагода О.В., Орлов С.В. Особенности системы гемостаза и функции эндотелия у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом магистральных артерий головы // Тезисы X-го Всероссийского съезда неврологов с международным участием, Нижний Новгород, 17-21 июня, 2012г. – С.162.**
- 9. Танашян М.М., Лагода О.В., Бархатов Д.Ю., Омельченко Н.Г., Орлов С.В., Максюткина Л.Н., Хамидова З.М. Асимптомные стенозы сонных артерий и факторы риска ишемических НМК // Тезисы X-го Всероссийского съезда неврологов с международным участием, Нижний Новгород, 17-21 июня, 2012г. – С.163.**
- 10. Танашян М.М., Хамидова З.М., Абрамычева Н.Ю., Лагода О.В. Факторы риска развития резистентности к антиагрегантной терапии // Тезисы X-го Всероссийского съезда неврологов с международным участием, Нижний Новгород, 17-21 июня, 2012г. – С.164.**
- 11. Хамидова З.М., Абрамычева Н.Ю., Танашян М.М. Генетические основы развития резистентности к антиагрегантным препаратам у пациентов с прогрессирующим**

- атеросклерозом магистральных артерий головы // Тезисы II-го Российского конгресса с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное», Санкт-Петербург, 18-20 июня, 2012 г. - С. 249.
12. Хамидова З.М., Танашян М.М., Костырева М.В., Шабалина А.А., Лагода О.В., Максюткина Л.Н. Значение параметров системы гемостаза в оценке эффективности антиагрегантной терапии у пациентов с церебральным атеросклерозом // Тезисы II-го Национального конгресса «Кардионеврология», Москва, 4-5 декабря, 2012 г. – С. 390.
13. Кудухова А.В., Танашян М.М., Кунцевич Г.И., Лагода О.В., Хамидова З.М. Структурные и функциональные нарушения сосудистой стенки у пациентов с хроническими ЦВЗ на фоне метаболического синдрома. Тезисы II-го Национального конгресса «Кардионеврология», Москва, 4-5 декабря, 2012 г. – С. 393.
14. Танашян М.М., Лагода О.В., Максюткина Л.Н., Хамидова З.М. Маркеры прогрессирования атеросклероза как предикторы развития кардиocereбральных событий Тезисы II-го Национального конгресса «Кардионеврология», Москва, 4-5 декабря, 2012 г. – С. 394.

#### **СПИСОК ПАТЕНТОВ, ОФОРМЛЕННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Танашян М.М., Хамидова З.М., Ионова В.Г., Костырева М.В., Шабалина А.А. Положительное решение на изобретение № 2012106483/15(009859) «Способ выявления резистентности к антиагрегантным препаратам у больных с прогрессирующим церебральным атеросклерозом» от 16.11.2012.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АА	антиагрегационный потенциал
АГ	артериальная гипертония
АДФ	аденозиндифосфат
АК	антикоагулянтный потенциал
АСК	ацетилсалициловая кислота
АТ (Адр-, АДФ-)	адреналин- и АДФ- индуцированная агрегация тромбоцитов
ВК	вязкость крови
ВСА	внутренняя сонная артерия
ДС МАГ	дуплексное сканирование магистральных артерий головы
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИИ	ишемический инсульт
ИМТ	индекс массы тела
МС	метаболический синдром
НМК	нарушение мозгового кровообращения
ПК	прокоагулянтный потенциал
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЦР-РВ	полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
СД	сахарный диабет
ТИА	транзиторная ишемическая атака
ФА	фибринолитическая активность
ФП	фибринолитический потенциал
vWF	фактор фон Виллебранда
ЦВЗ	цереброваскулярные заболевания