

ТЮТЮМОВА ЕКАТЕРИНА АЛЕКСЕЕВНА

**ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ АКТИВИЗАЦИИ СОСУДИСТО-
ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА И НАРУШЕНИЯ
РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ В
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТА**

3.1.24 – Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Соловьева Элла Юрьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Воробьева Ольга Владимировна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра нервных болезней Института профессионального образования, профессор кафедры

доктор медицинских наук, профессор

Котов Сергей Викторович

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», кафедра нервных болезней факультета усовершенствования врачей, заведующий кафедрой

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.05 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <http://rsmu.ru> и в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Инсульт является одной из ведущих причин смерти и глубокой и длительной инвалидизации населения [Котов С.В. и соавт., 2018; Feigin V.L. et al., 2017]. Среди всех нарушений мозгового кровообращения (НМК) ишемические инсульты (ИИ) диагностируются в 75–87% случаев [Пирадов М.А. и соавт., 2017; Танащян М.М., 2019; Wendelboe A.M. et al., 2016]. У пациентов, уже перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, вероятность повторного инсульта возрастает в 10 раз, причем наибольший риск наблюдается в течение первого года [Парфенов В.А. и соавт., 2016]. Повторные инсульты составляют около 25% от общего количества церебральных инсультов [Стаховская Л.В. и соавт., 2016].

Одной из основных причин ишемических НМК является атеротромбоз и его тромбоэмболические осложнения. В основе формирования и прогрессирования атеротромбоза важную роль играют такие патогенетические механизмы, как активация гемостаза, развитие воспалительной реакции в сосудистой стенке, реализация оксидативного стресса [Соловьева Э.Ю. и соавт., 2017; Федин А.И. и соавт., 2018].

Реабилитационные мероприятия, направленные на восстановление утраченных в результате инсульта функций, проводятся на фоне профилактики повторных тромботических событий. Важнейшим аспектом вторичной профилактики инсульта является применение антитромбоцитарных препаратов в связи с ключевой ролью тромбоцитов в процессах тромбообразования [Камчатнов П.Р. и соавт., 2017; Максимова М.Ю. и соавт., 2019], тем не менее, от трети до половины повторных НМК происходит на фоне непрерывной антиагрегантной терапии [John S. et al., 2015].

Степень разработанности темы исследования

Большинство литературных данных описывают изменения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в острейшем и остром периодах ИИ и свидетельствуют о наличии стойкой гемостатической активации, усилении

агрегации тромбоцитов, повышении уровня маркеров тромбообразования, маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) [Ажермачева М.Н. и соавт., 2016; Гафарова М.Э. и соавт., 2015; Alvarez-Perez F.J. et al., 2011; Kamtchum-Tatuene J. et al., 2019]. Однако исследований, изучающих динамику данных показателей в восстановительном периоде инсульта крайне мало, или же они противоречивы [Ganz P. et al., 2017; Wiseman S. et al., 2014].

Актуальность проблемы повторных НМК, отсутствие нормализации уровня маркеров тромбообразования и ЭД у пациентов в остром периоде ИИ указывает на необходимость изучения параметров гемостаза и в восстановительном периоде инсульта для оценки эффективности и оптимизации мероприятий по вторичной профилактике инсульта, что и определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Изучение изменений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и реологических свойств крови у больных в разные сроки восстановительного периода инсульта с целью оптимизации методов вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения.

Задачи исследования

1. Оценить характер, частоту и динамику неврологических симптомов у больных в раннем и позднем восстановительном периодах атеротромботического инсульта;
2. Выявить основные факторы риска, влияющие на развитие повторного инсульта, у пациентов в восстановительном периоде атеротромботического инсульта;
3. Изучить особенности клинических проявлений и показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с повторно перенесенным атеротромботическим инсультом;
4. Изучить показатели активности тромбоцитов под действием различных индукторов агрегации в раннем и позднем восстановительном

периодах атеротромботического инсульта для оценки эффективности и оптимизации антиагрегантной терапии;

5. Оценить уровень маркеров эндотелиальной дисфункции и активность воспаления в раннем и позднем восстановительном периодах атеротромботического инсульта.

Научная новизна исследования

1. Впервые проведен сравнительный анализ показателей индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов как в раннем, так и в позднем восстановительном периодах атеротромботического инсульта.

2. Впервые определена активность маркеров воспаления, маркеров ЭД у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах ИИ.

3. Изучены и систематизированы клинические, лабораторные и инструментальные данные у пациентов в разные сроки восстановительного периода инсульта.

4. Выявлено, что динамика неврологических нарушений не взаимосвязана с состоянием сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

5. Продемонстрированы пути оптимизации мероприятий по вторичной профилактике НМК у пациентов в восстановительном периоде ИИ с учетом показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования

В ходе данного исследования обоснована диагностическая значимость определения индуцированной агрегации тромбоцитов, уровня маркеров воспаления, маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов в восстановительном периоде инсульта с целью выявления нарушений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и подбора рациональной и эффективной медикаментозной терапии в рамках мероприятий по вторичной профилактике нарушений мозгового кровообращения.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования основана на научных трудах отечественных и зарубежных авторов в области изучения гемостаза при

ишемическом инсульте. Объект исследования – пациенты с установленным диагнозом инфаркта головного мозга атеротромботического патогенетического варианта в восстановительном периоде. Предмет исследования – клинические и гемостазиологические данные пациентов в восстановительном периоде инсульта. С целью решения поставленных задач были применены клинико-неврологический осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследования, статистическая обработка полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах атеротромботического инсульта не выявлена корреляция степени функционального восстановления с изменениями сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

2. Повторный инсульт достоверно чаще возникает у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, у которых регистрируется более высокий уровень маркера эндотелиальной дисфункции sICAM-1 и чаще выявляется гиперагрегация тромбоцитов при индукции аденозиндифосфатом по сравнению с пациентами без сахарного диабета.

3. Усиление агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой на фоне терапии препаратами ацетилсалициловой кислоты регистрируется в восстановительном периоде инсульта в 30% случаев и достоверно чаще выявляется у пациентов с повторным инсультом.

4. У пациентов и в раннем, и в позднем восстановительном периодах атеротромботического инсульта наблюдается усиление агрегации тромбоцитов с индуктором аденозиндифосфатом, что может свидетельствовать о целесообразности коррекции антитромбоцитарной терапии.

5. У пациентов как в раннем, так и в позднем восстановительном периодах атеротромботического инсульта выявляются признаки сосудистой воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции в виде достоверного по сравнению с группой контроля повышения уровня маркеров миелопероксидазы

и sICAM-1, причем выраженность эндотелиопатии выше в группе позднего восстановительного периода.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов, использованием современных методов исследования, направленных на решение поставленных цели и задач, применением статической обработки данных.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы неврологических отделений Центральной клинической больницы Святителя Алексия и Городской клинической больницы №13 г. Москвы, используются в педагогическом процессе, лекционных материалах и практических занятиях при подготовке слушателей на кафедре неврологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Апробация диссертации

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании сотрудников кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова и врачей неврологических отделений ЦКБ Святителя Алексия, ГКБ №13, ГКБ №15 им. О.М. Филатова 03.12.2019 года, протокол №76. Основные положения диссертации доложены на международной конференции 4th European Stroke Organization conference (Гетеборг, 2018 г.), Объединенном XI Всероссийском съезде неврологов и IV конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, 2019 г.), IV Объединенном иммунологическом форуме (Новосибирск, 2019 г.).

Личный вклад автора в проведенное исследование

В работе вклад автора является определяющим. Автором выполнена аналитическая работа по изучению проблемы, сформулированы цели и задачи, осуществлялся набор и осмотр пациентов, гемостазиологические исследования. Автором проведены анализ, интерпретация, систематизация и статистическая обработка полученных результатов клинических, лабораторных,

инструментальных обследований, сформулированы научные положения, выводы и практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.11 – «Нервные болезни». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, определяющей изучение этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы, а именно пункту 3 специальности «Нервные болезни» (сосудистые заболевания нервной системы).

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, иллюстрирована 35 рисунками и 32 таблицами, состоит из оглавления, введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложения. Библиографический указатель включает 263 литературных источника: 78 отечественных и 185 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Набор пациентов осуществлялся в период с 2014 по 2018 гг. в неврологическом отделении ЦКБ Святителя Алексия. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Все обследуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование было включено 103 человека, 73 из которых – пациенты, перенесшие ишемический инсульт, атеротромботический подтип, а 30 – лица, составившие группу контроля. В число постинсультных пациентов (73) вошли 39 мужчин и 34 женщины. Возраст пациентов варьировал от 40 до 81 года, средний возраст составил $65,7 \pm 9,49$ лет, медиана возраста $Me=65$ [LQ=60; UQ=75]. Возраст мужчин в среднем составил $63,3 \pm 9,1$ лет, возраст женщин – $67,9 \pm 7,6$ лет. Контрольную группу составили 30 условно здоровых добровольцев, из них 16 мужчин и 14 женщин, в возрасте от 42 до 68 лет, медиана возраста $Me=64$ [LQ=61,5; UQ=66].

В дизайне исследования исключалось вмешательство в лечебный процесс, а также побочные эффекты, связанные с исследованием. В качестве инвазивных манипуляций пациентам производился забор венозной крови.

Критериями включения в данное исследование служили: впервые или повторно перенесенный ишемический инсульт, атеротромботический патогенетический вариант, в восстановительном периоде (1–12 месяцев).

Критериями исключения являлись: геморрагический инсульт, инфаркт головного мозга с геморрагическим пропитыванием (подтвержденные методами нейровизуализации), инфаркт миокарда в анамнезе давностью менее 1 года, фибрилляция предсердий, эпилепсия, системные заболевания соединительной ткани, наличие в анамнезе онкологических заболеваний, иммунодепрессивных состояний, туберкулеза, алкогольной или наркотической зависимости, острые инфекционные заболевания менее чем за 4 недели до исследования, воспалительные заболевания суставов, внутренних органов, тромбозы глубоких вен, наследственные тромбофилии, интоксикации, проведение тромболитической терапии и/или эндоваскулярных методов лечения инсульта.

Диагноз инсульта выставлялся на основании анамнеза заболевания, наличия факторов риска развития инсульта, неврологического осмотра, результатов инструментальных методов обследования. При проведении нейровизуализационного исследования головного мозга подтверждался ишемический характер НМК. Атеротромботический патогенетический подтип

ИИ определялся в соответствии с критериями TOAST: размеры и локализация очага оценивались при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, с помощью ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) внечерепных отделов брахиоцефальных артерий (БЦА) определялась степень их атеросклеротического поражения и стенозирования. У пациентов, вошедших в исследование, степень стенозирования БЦА составила 45–65%. Критических стенозов БЦА более 70% выявлено не было.

Включенные в исследование пациенты, перенесшие ИИ, получали антиагрегантную терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 100 мг в сутки.

Постинсультные пациенты, включенные в исследование (73 человека) были разделены на 2 группы в зависимости от срока давности инсульта: 1-я группа – пациенты в раннем восстановительном периоде инсульта (1–6 месяцев после перенесенного ИИ), 2-я группа – пациенты в позднем восстановительном периоде инсульта (7–12 месяцев после перенесенного ИИ).

Характеристика постинсультных пациентов по полу и возрасту в исследуемых группах представлена в Таблице 1, по профилю давности инсульта (по месяцам) – на Рисунке 1. Пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по полу и возрасту, преобладала пожилая возрастная категория (60–74 лет) – 51% пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта и 50% пациентов в позднем, несколько чаще в обеих группах наблюдались пациенты мужского пола – 54% и 53% соответственно.

Таблица 1. Характеристика пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта по полу и возрасту

Пол, мужчины/женщины	Группа 1, n=41 (1–6 месяцев)		Группа 2, n=32 (7–12 месяцев)		Всего, n=73	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	22/19	54/46	17/15	53/47	39/34	53/47
Возрастные категории, лет						
18–44 лет	2	5	2	6	4	5
45–59 лет	7	17	6	19	13	18
60–74 лет	21	51	16	50	37	51
75–90 лет	11	27	8	25	19	26
Возраст, годы	Me=66 [LQ=63; UQ=75]		Me=64 [LQ=59; UQ=74]		Me=65 [LQ=60; UQ=75]	

При анализе давности инсульта (Рисунок 1) наиболее часто встречались пациенты со сроком перенесенного ИИ 4, 5, 9, 10 месяцев.



Рисунок 1. Распределение пациентов в восстановительном периоде инсульта по профилю давности инсульта (по месяцам)

Распределение пациентов по локализации инсульта представлено в Таблице 2: в 76% случаев был вовлечен каротидный бассейн, в 24% – вертебрально-базилярная артериальная система.

Таблица 2. Характеристика пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта по локализации инсульта

	Группа 1, n=41 (1–6 месяцев)		Группа 2, n=32 (7–12 месяцев)		Всего, n=73	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПСМА	15	37	11	34	26	36
ЛСМА	16	39	13	41	29	40
ВБАС	10	24	8	25	18	24

Также среди всех пациентов в восстановительном периоде ИИ была выделена группа с повторно перенесенным инсультом (33 человека) как отражение недостаточно эффективной вторичной профилактики.

Распределение постинсультных пациентов по полу, сроку и кратности инсульта представлено в Таблице 3.

Таблица 3. Характеристика пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом по полу и сроку инсульта

Распределение пациентов	Кратность инсульта					
	Первичный инсульт n=40		Повторный инсульт n=33		Всего n=73	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1–6 месяцев	24	60	17	52	41	56
7–12 месяцев	16	40	16	48	32	44
Пол, мужчины/женщины	22/18	55/45	17/16	52/48	39/34	53/47

В ходе исследования у постинсультных пациентов был проведен анализ факторов риска ИИ: немодифицируемых (возраст более 60 лет, мужской пол) и модифицируемых (артериальная гипертензия, стеноз БЦА, повторное НМК в анамнезе, сахарный диабет (СД) 2-го типа, курение, дислипидемия, избыточная масса тела/ожирение). У всех пациентов выявлено сочетание стенозирующего атеросклероза БЦА и артериальной гипертензии.

Обследование пациентов включало общеклинические методы исследования, неврологический осмотр, оценку степени постинсультной инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, в том числе липидный профиль, общий анализ мочи, коагулограмму крови, электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, МРТ головного мозга, УЗДС БЦА, офтальмологический осмотр.

Оценка сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза проводилась путем исследования индуцированной агрегации тромбоцитов, определения концентрации маркера воспаления миелопероксидазы (МПО), маркеров ЭД sICAM-1, sE-селектина.

Агрегация тромбоцитов исследовалась на оптическом агрегометре «AggRAM», Helena (Великобритания). В работе использовались следующие индукторы агрегации: аденозиндифосфат (АДФ), коллаген, ристомицин, арахидоновая кислота. АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов характеризует функциональную (агрегационную) активность самих тромбоцитов [Полохов Д.М. и соавт., 2016]. Показатели индукции коллагеном и ристомицином отражают функциональное состояние эндотелия, выраженность ЭД, характеризуют адгезионную активность тромбоцитов [Кочетов А.Г. и соавт., 2012]. Арахидоновая кислота применяется для оценки циклооксигеназного пути активации агрегации тромбоцитов. Референсные значения для оценки степени агрегации тромбоцитов были определены согласно инструкции к набору реактивов с индукторами НПО «Ренам» (Россия): АДФ 50–80%, ристомицин 55–90%, коллаген 50–80%, арахидоновая кислота 40–70%. Измерение концентрации

провоспалительного фермента нейтрофилов МПО проводили с целью оценки активности нейтрофилов, выраженности сосудистой воспалительной реакции, анализа эффективности лечебных мероприятий [Баранова О.А. и соавт., 2011; Kolodziej A.R. et al., 2019] методом иммуноферментного анализа с использованием стандартного набора реагентов «Нусcult biotech», Голландия. Определение уровня маркеров ЭД sICAM-1, sE-селектина проводили методом иммуноферментного анализа с применением стандартных наборов реагентов «Bender MedSystems», Австрия. Так как не определены четкие референсные границы вышеуказанных параметров, полученные значения маркеров воспаления, ЭД у пациентов в восстановительном периоде инсульта сравнивались с результатами группы контроля.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных выполнялась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft, USA) версия 6. Статистический анализ результатов включал в себя описание изучаемых параметров в группах, парные групповые сравнения. Для количественных параметров были определены: медиана (Me), значения нижнего (LQ) и верхнего (UQ) квартилей. В качестве критерия достоверности применялся критерий Манна-Уитни для двух несвязанных групп. Для сравнения качественных показателей и установления различий между ними использовали тест χ^2 Пирсона. Достоверными принимались значения при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для оценки клинических проявлений в разные сроки восстановительного периода атеротромботического инсульта проводился сравнительный анализ частоты встречаемости неврологических симптомов в исследуемых группах пациентов. Значимые различия обнаружены в отношении нарушений функции речи, которые достоверно чаще выявлялись в раннем восстановительном периоде инсульта по сравнению с поздним ($\chi^2=7,59$, $p=0,006$).

При сравнительном анализе постинсультной инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина в исследуемых группах пациентов (Рисунок

2), большая степень функциональных нарушений наблюдалась в раннем восстановительном периоде инсульта, в позднем восстановительном периоде пациенты были более функционально независимы ($p=0,044$), что, возможно, связано с процессами нейропластичности головного мозга и постепенным частичным восстановлением нарушенных функций [Дамулин И.В. и соавт., 2016].

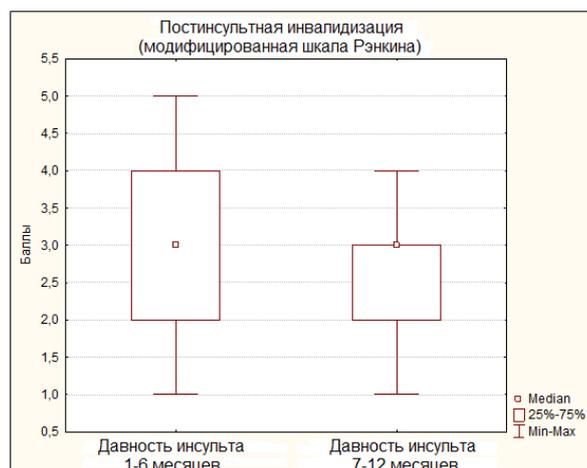


Рисунок 2. Постинсультная инвалидизация у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта по модифицированной шкале Рэнкина ($n_1=41$, $n_2=32$, $p=0,044$)

При анализе факторов риска ИИ в группах пациентов, распределенных в зависимости от кратности инсульта (Таблица 4), было выявлено, что достоверно чаще повторный инсульт переносили пациенты, страдающие СД 2-го типа ($\chi^2=4,35$, $p=0,038$).

Таблица 4. Частота встречаемости факторов риска ИИ в группах пациентов, распределенных в зависимости от кратности инсульта

Фактор риска	Первичный инсульт n=40		Повторный инсульт n=33		Всего n=73		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Сахарный диабет 2-го типа	10	25	16	48	26	36	4,35	0,038
Курение	5	13	5	15	10	14	0,11	0,74
Дислипидемия	25	63	15	45	40	55	2,12	0,15
Инфаркт миокарда в анамнезе	8	25	13	40	21	29	3,32	0,07
Избыточная масса тела/ожирение	12	30	16	48	28	38	2,6	0,11

* *Примечание:* жирным шрифтом выделено различие между группами при $p<0,05$, критерий χ^2

При исследовании агрегации тромбоцитов с индукторами (Таблица 5) выявлено усиление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у 66% пациентов в раннем и у 56% пациентов в позднем восстановительном периодах атеротромботического инсульта, что отражает повышение активности тромбоцитов в данных группах пациентов на фоне приема АСК в дозе 100 мг в сутки и может свидетельствовать о целесообразности коррекции терапии другими антиагрегантными препаратами.

В ходе работы обнаружено усиление ристомицин-индуцированной (в 63% случаев в раннем и в 59% случаев в позднем восстановительном периодах инсульта) и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов (в 49% и в 59% случаев соответственно), что указывает на повышение адгезионной активности тромбоцитов и наличие ЭД в восстановительном периоде инсульта.

При исследовании агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой на фоне приема АСК в дозе 100 мг показатель среднего процента степени агрегации находился ниже референсных значений, однако у отдельных пациентов (22 человека, 30% случаев) были получены результаты, превышающие верхнюю границу референсных значений, что может указывать на недостаточную эффективность ингибирования циклооксигеназы у данных пациентов.

Таблица 5. Данные индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта

Индуктор агрегации тромбоцитов	Группа 1, n=41 (1–6 месяцев)			Группа 2, n=32 (7–12 месяцев)			χ^2	p	N
	Ср. %	Число пациентов с превышением N		Ср. %	Число пациентов с превышением N				
		абс.	%		абс.	%			
Аденозиндифосфат	85,6	27	66	81,7	18	56	0,7	0,4	50–80
Ристомицин	92,7	26	63	90,7	19	59	0,12	0,73	55–90
Коллаген	78,8	20	49	81,9	19	59	0,81	0,37	50–80
Арахидоновая кислота	26,6	13	32	23,8	9	28	0,11	0,74	40–70

* *Примечание:* Ср. % – средний процент степени агрегации тромбоцитов (%); N – референсные значения степени агрегации тромбоцитов с соответствующим индуктором (%); жирным шрифтом выделено превышение референсных значений

При оценке активности сосудистой воспалительной реакции путем определения концентрации МПО в плазме крови было выявлено достоверное по сравнению с группой контроля повышение ее уровня во всех группах пациентов

(Таблица 6), что свидетельствует о сохраняющихся в восстановительном периоде инсульта активации нейтрофилов, воспалении, оксидативном стрессе, способствующих росту и дестабилизации атеросклеротических бляшек, прогрессированию эндотелиальной дисфункции и дальнейшей экспрессии различных провоспалительных и протромботических факторов.

Межгрупповых различий при определении содержания МПО выявлено не было (Таблица 6).

Таблица 6. Данные концентрации миелопероксидазы у пациентов в разные сроки восстановительного периода инсульта и в группе контроля

	Миелопероксидаза, нг/мл	Значение p
Пациенты в восстановительном периоде инсульта (давность инсульта 1–12 мес.)	Me=544 [LQ=490; UQ=684,8]	p<0,05
Контрольная группа	Me=89 [LQ=30,7; UQ=103,9]	
Пациенты в раннем восстановительном периоде инсульта (1–6 мес.)	Me=562 [LQ=462,7; UQ=647,8]	p>0,05
Пациенты в позднем восстановительном периоде инсульта (7–12 мес.)	Me=547 [LQ=495,4; UQ=749,8]	

Принимая во внимание сочетание усиления АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (что отражает повышение активности тромбоцитов) и увеличения уровня МПО (что указывает на активацию нейтрофилов) можно предполагать усиление лейкоцитарно-тромбоцитарных взаимодействий с формированием лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов и их адгезией к поврежденному эндотелию, последующим нарастанием ЭД, гиперкоагуляции, усилением развития атеротромбоза. В связи с этим для уменьшения активности нейтрофилов, межклеточных взаимодействий, воспаления сосудистой стенки целесообразно, на наш взгляд, применение препаратов, направленных на звенья данных процессов: подавляющих межклеточную адгезию, оказывающих противовоспалительное действие (АСК, клопидогрел [Hamilos M. et al., 2018], дипиридамол [Воробьева О.В., 2018; Чуканова Е.И. и соавт., 2016], статины [Geovanini G.R. et al., 2018; Tabrizi R. et al., 2019]), обладающих антиоксидантным эффектом (альфа-липоевая кислота [Боголепова А.Н., 2018; De Sousa C.N.S. et al., 2019], производные 3-оксипиридина [Соловьева Э.Ю. и соавт., 2016; Федин А.И. и соавт., 2019]).

В связи с тем, что сосудистое воспаление в патогенезе атеротромбоза и его осложнений (в том числе инсульта) ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией, проводилось исследование ее маркеров путем определения содержания в плазме крови sICAM-1 и sE-селектина.

При определении концентрации sICAM-1 показатели были достоверно выше у постинсультных пациентов по сравнению с группой контроля (Таблица 7), что указывает на наличие ЭД в восстановительном периоде инсульта.

Таблица 7. Данные концентрации sICAM-1 в группе пациентов в восстановительном периоде инсульта и в группе контроля

	sICAM-1, нг/мл	Значение p
Пациенты в восстановительном периоде инсульта (давность инсульта 1–12 мес.)	Me=3584,2 [LQ=2973,5; UQ=4353,7]	p<0,05
Контрольная группа	Me=230,3 [LQ=129,9; UQ=297,4]	

При сравнительном анализе содержания sICAM-1 у постинсультных пациентов, разделенных на группы в зависимости от срока инсульта (Рисунок 3), уровень данного маркера был достоверно выше в группе пациентов в позднем восстановительном периоде инсульта ($p=0,0045$).

Учитывая, что уровень sICAM-1 также повышается при наличии у пациентов СД 2-го типа [Максимова М.Ю. и соавт., 2014; Derosa G. et al., 2016], был проведен анализ полученных результатов с исключением данных пациентов из групп сравнения. В итоге, закономерность сохранялась прежней – концентрация sICAM-1 была достоверно выше у пациентов в позднем восстановительном периоде инсульта ($p=0,002$) (Рисунок 4).

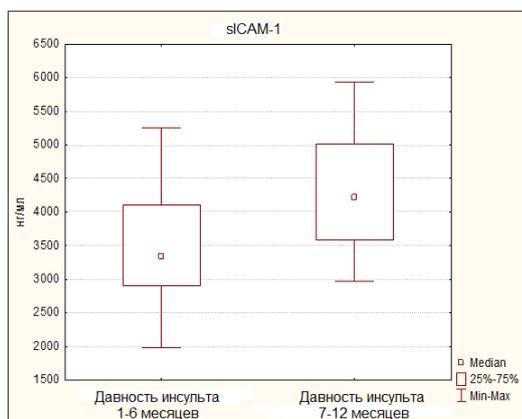


Рисунок 3. Концентрация sICAM-1 у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта ($n_1=41$, $n_2=32$, $p=0,0045$)

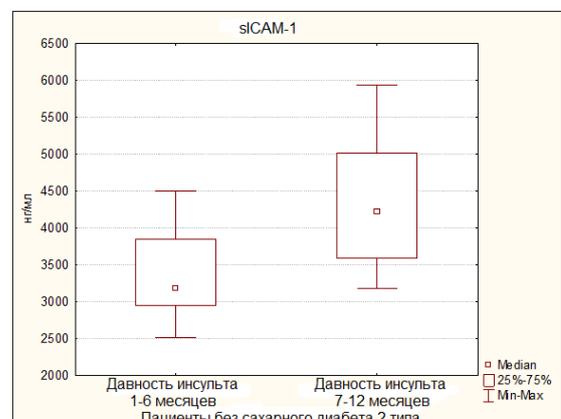


Рисунок 4. Концентрация sICAM-1 у пациентов без сахарного диабета 2-го типа в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта ($n_1=24$, $n_2=23$, $p=0,002$)

При изучении литературных данных мы не обнаружили исследований, описывающих изменение концентрации sICAM-1 у пациентов в позднем восстановительном периоде инсульта, но, на наш взгляд, повышение уровня sICAM-1 может быть объяснено тем, что в остром и раннем восстановительном периодах ИИ за счет напряжения защитных компонентов систем гемореологии, гемостаза и фибринолиза происходит компенсация сосудистого воспаления [Суслина З.А. и соавт., 2009; Davis S.M. et al., 2017], однако в связи с продолжающейся активностью воспалительных процессов в сосудистой стенке и истощением противовоспалительных механизмов, эндотелиопатия прогрессирует, что находит свое отражение в повышении концентрации sICAM-1 в позднем восстановительном периоде ИИ, и это может способствовать усугублению процесса развития сосудисто-мозговой недостаточности и реализации острого НМК. Для коррекции ЭД целесообразным представляется применение препаратов, направленных на ингибирование межклеточной адгезии, оказывающих противовоспалительное действие, обладающих эндотелиопротективным эффектом.

При определении содержания sE-селектина его концентрация была достоверно ниже в группе пациентов в восстановительном периоде инсульта по сравнению с группой контроля (Таблица 8), что может быть связано с более значимым участием E-селектина в развитии ранних стадий атеросклероза и ключевой ролью других представителей семейства маркеров адгезии (в том числе ICAM-1) на поздних стадиях.

Таблица 8. Данные концентрации sE-селектина в группе пациентов в восстановительном периоде инсульта и в группе контроля

	sE-селектин, нг/мл	Значение p
Пациенты в восстановительном периоде инсульта (давность инсульта 1–12 мес.)	Me=24 [LQ=20,2; UQ=34,2]	p<0,05
Контрольная группа	Me=50,5 [LQ=17,5; UQ=88,1]	

В ходе исследования проводился поиск возможных корреляционных связей функционального исхода (результат по модифицированной шкале Рэнкина) и показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза (маркеры

воспаления, ЭД). Выявлено, что параметры гемостаза не влияли на степень восстановления нарушенных функций (Рисунок 5).

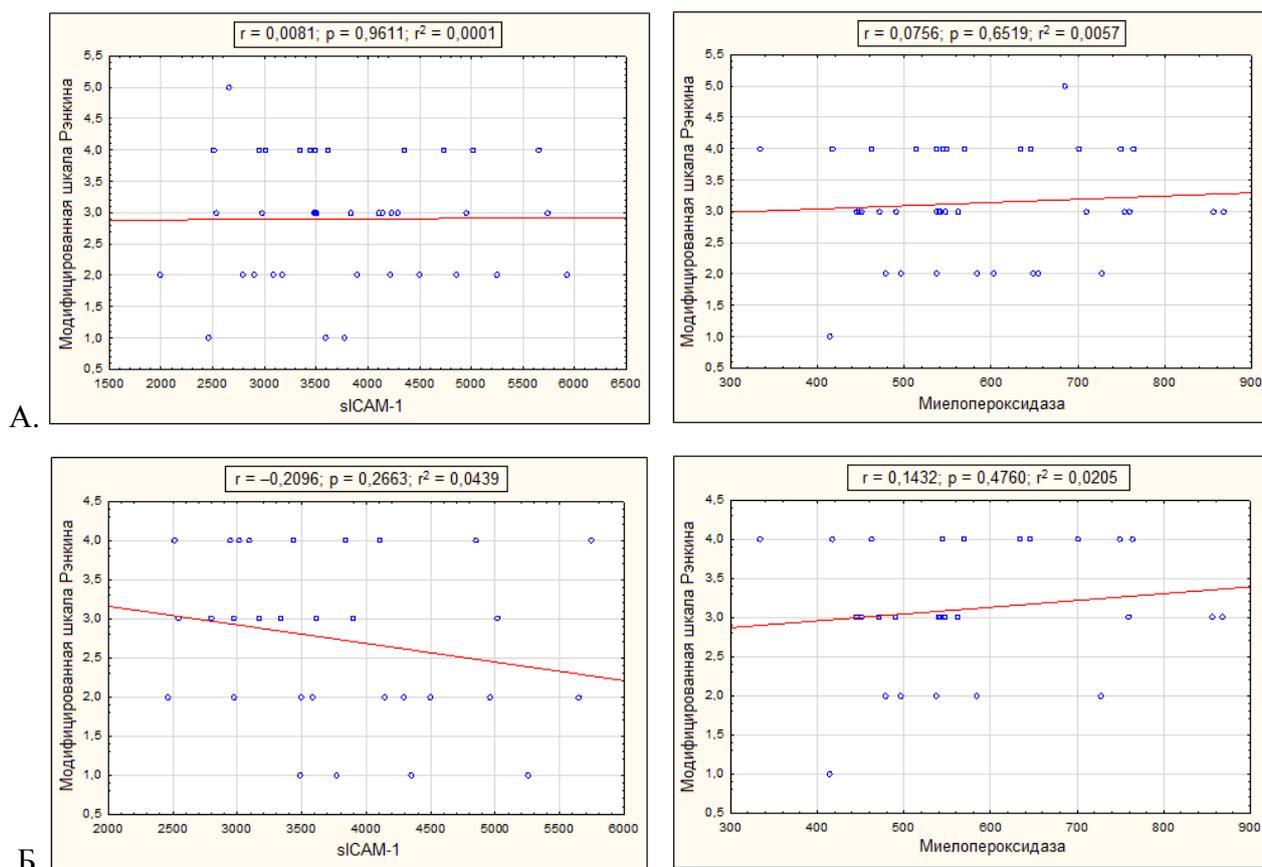


Рисунок 5. Корреляционный анализ функционального исхода по модифицированной шкале Рэнкина и концентрации маркера воспаления миелопероксидазы (правый столбец), маркера эндотелиальной дисфункции sICAM-1 (левый столбец) у пациентов в раннем (А) и позднем (Б) восстановительном периодах инсульта

Так как в ходе исследования было выявлено, что повторный инсульт достоверно чаще переносили пациенты с СД 2-го типа, проводилось изучение индуцированной агрегации тромбоцитов и определение концентрации маркеров воспаления, ЭД у пациентов в восстановительном периоде инсульта, страдающих СД 2-го типа, в сравнении с пациентами без СД 2-го типа.

При анализе индуцированной агрегации тромбоцитов в данных группах (Таблица 9) у пациентов с СД 2-го типа достоверно чаще определялось усиление агрегации тромбоцитов с индуктором АДФ, что указывает на гиперреактивность тромбоцитов на фоне терапии препаратами АСК.

Таблица 9. Данные индуцированной агрегации тромбоцитов в группах пациентов в восстановительном периоде инсульта с сахарным диабетом 2-го типа и без него

Индуктор агрегации тромбоцитов	Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, n=26			Пациенты без сахарного диабета 2-го типа, n=47			χ^2	p	N
	Ср. %	Число пациентов с превышением N		Ср. %	Число пациентов с превышением N				
		абс.	%		абс.	%			
Аденозиндифосфат	89,8	22	85	83,5	23	49	9,01	0,003	50–80
Ристомидин	93,4	17	65	91,1	28	60	0,24	0,63	55–90
Коллаген	87,6	16	62	80,7	23	49	1,07	0,3	50–80
Арахидоновая кислота	34,6	10	38	24,5	12	26	1,33	0,25	40–70

* *Примечание:* Ср. % – средний процент степени агрегации тромбоцитов (%); N – референсные значения степени агрегации тромбоцитов с соответствующим индуктором (%); жирным шрифтом выделено различие между группами при $p < 0,05$, критерий χ^2

При сравнительном анализе маркеров воспаления, дисфункции эндотелия в исследуемых группах выявлено достоверное повышение концентрации sICAM-1 у пациентов с СД 2-го типа ($p=0,022$), что указывает на более выраженную ЭД у данной категории больных (Рисунок 6).

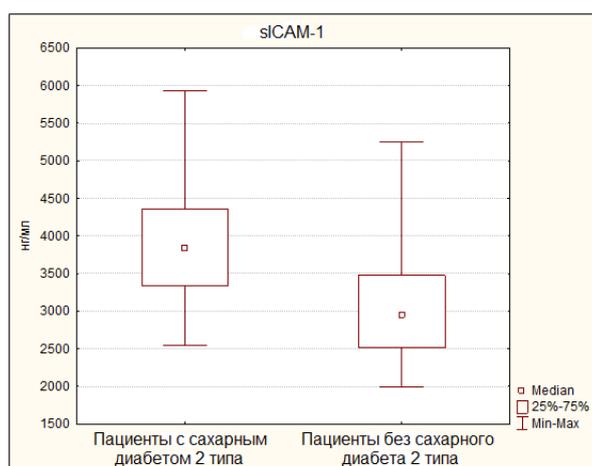


Рисунок 6. Концентрация sICAM-1 у пациентов в восстановительном периоде инсульта с сахарным диабетом 2-го типа и без сахарного диабета 2-го типа ($n_1=26$, $n_2=47$, $p=0,022$)

В ходе исследования проводился анализ параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в группах пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом. При изучении индуцированной агрегации тромбоцитов в данных группах (Таблица 10) было выявлено, что у пациентов с повторным ИИ достоверно чаще наблюдалось усиление агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой, что может указывать на недостаточную эффективность антиагрегантной терапии и целесообразность ее коррекции.

Таблица 10. Данные индуцированной агрегации тромбоцитов в группах пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом

Индуктор агрегации тромбоцитов	Первичный инсульт, n=40		Повторный инсульт, n=33		χ^2	p	N		
	Ср. %	Число пациентов с превышением N		Ср. %				Число пациентов с превышением N	
		абс.	%					абс.	%
Аденозиндифосфат	83,9	22	55	93,7	23	70	1,65	0,2	50–80
Ристомицин	92,5	25	63	90,9	20	61	0,03	0,87	55–90
Коллаген	80,2	19	48	88,1	20	61	1,25	0,26	50–80
Арахидоновая кислота	23,6	8	20	54,5	14	44	4,32	0,038	40–70

* *Примечание:* Ср. % – средний процент степени агрегации тромбоцитов (%), N – референсные значения степени агрегации тромбоцитов с соответствующим индуктором (%); жирным шрифтом выделено различие между группами при $p < 0,05$, критерий χ^2

При анализе уровня МПО (Рисунок 7), sICAM-1 (Рисунок 8) в исследуемых группах пациентов достоверных различий не выявлено, т.е. данные маркеры, по-видимому, не отражают факта повторного церебрального ишемического события.

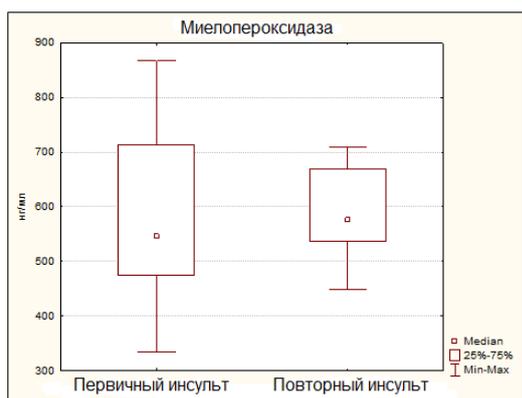


Рисунок 7. Уровень МПО у пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом ($n_1=40$, $n_2=33$, $p=0,64$)

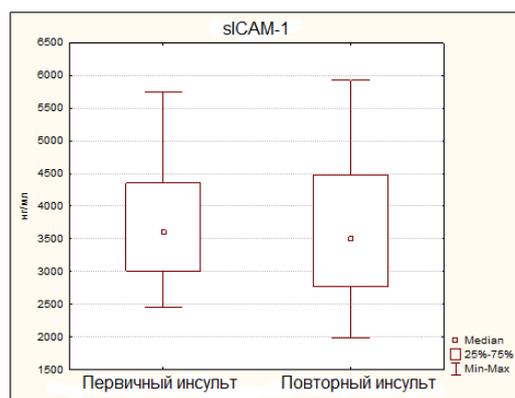


Рисунок 8. Уровень sICAM-1 у пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом ($n_1=40$, $n_2=33$, $p=0,78$)

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным направлением по проблематике настоящего исследования представляется дальнейшая разработка новых подходов к оценке проводимых мероприятий по вторичной профилактике НМК с целью своевременной коррекции, поиск маркеров, ассоциированных с риском повторного инсульта, создание комплекса субклинических параметров, позволяющих предсказывать исход заболевания и эффективность терапии.

ВЫВОДЫ

1. При сравнительном анализе неврологических симптомов у пациентов в восстановительном периоде атеротромботического инсульта взаимосвязи степени восстановления нарушенных функций и изменений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза не выявлено.

2. У пациентов, перенесших ишемическое нарушение мозгового кровообращения атеротромботического генеза на фоне стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий и артериальной гипертензии, значимым фактором риска развития повторного инсульта является сахарный диабет 2-го типа, при котором достоверно чаще наблюдается усиление агрегации тромбоцитов и регистрируется более выраженная эндотелиальная дисфункция.

3. В восстановительном периоде атеротромботического инсульта у 30% пациентов на фоне постоянного приема препаратов ацетилсалициловой кислоты сохраняется усиление индуцированной агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой, что может указывать на недостаточную эффективность ингибирования циклооксигеназы и, как следствие, являться причиной развития повторных нарушений мозгового кровообращения у данной категории больных.

4. У пациентов, перенесших атеротромботический инсульт, в 66% случаев в раннем и в 56% случаев в позднем восстановительном периодах, а также в 70% случаев повторного инсульта выявляется усиление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, что может свидетельствовать о недостаточной эффективности лечения и целесообразности коррекции антиагрегантной терапии.

5. У пациентов в восстановительном периоде атеротромботического инсульта регистрируются признаки сохраняющегося сосудистого воспаления, что подтверждается совместным повышением уровня фермента миелопероксидазы, молекул межклеточной адгезии sICAM-1 и усилением ристомин- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов. При этом достоверно более высокие показатели сосудистой воспалительной реакции наблюдаются в группе позднего восстановительного периода инсульта по сравнению с ранним, что, вероятно,

связано с декомпенсацией защитных противовоспалительных сосудистых механизмов в эти сроки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам как в раннем, так и в позднем восстановительном периодах инсульта необходим контроль показателей гемостаза, маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции для оценки эффективности мероприятий по вторичной профилактике инсульта.

2. Пациентам, перенесшим атеротромботический инсульт, целесообразно введение и использование в рутинной клинической практике и лабораторной диагностике метода агрегометрии для оценки эффективности и своевременной коррекции антитромбоцитарной терапии.

3. Учитывая повышение агрегационной активности тромбоцитов с индуктором аденозиндифосфатом (АДФ) у пациентов в восстановительном периоде инсульта на фоне лечения ацетилсалициловой кислотой (АСК), возможна коррекция терапии следующими антитромбоцитарными препаратами: монотерапия антагонистом АДФ(P2Y₁₂)-рецепторов (клопидогрелом), или его сочетание с АСК, или комбинация АСК с ингибитором фосфодиэстеразы (дипиридамолом замедленного высвобождения).

4. Учитывая сохраняющуюся активность процессов воспаления, эндотелиальной дисфункции как в раннем, так и в позднем восстановительном периодах инсульта целесообразно назначение препаратов, обладающих противовоспалительным действием, антиоксидантных препаратов для коррекции оксидативного стресса, сопряженного с эндотелиальным воспалением, лекарственных средств, влияющих на процессы межклеточного взаимодействия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тютюмова, Е.А. Антитромбоцитарная терапия как компонент первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта / Э.Ю. Соловьева, Э.Д. Джутова, Е.А. Тютюмова // **Медицинский совет**. – 2016. – № 8. – С. 24–33.
2. Тютюмова, Е.А. Коварство атеротромбоза. Подходы к терапии / Э.Ю. Соловьева, Е.А. Тютюмова // **Трудный пациент**. – 2017. – Т. 15. – № 10–11. – С. 5–10.
3. Tyutyumova, E. Evaluation of inflammatory markers in chronic stroke patients for the selecting drug therapy for the purpose of secondary prevention of stroke / E. Solovyeva, E. Tyutyumova, O. Baranova, A. Chekanov, A. Fedin, A. Karneev // *European Stroke Journal*. – 2018. – Vol. 3 (1 Suppl). – P. 112.
4. Тютюмова, Е.А. Механизмы активизации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в восстановительном периоде инсульта и способы их коррекции / Е.А. Тютюмова, Э.Ю. Соловьева, А.Н. Карнеев, Э.Д. Джутова // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. – 2019. – Т. 11. – № 1. – С. 72–78.
5. Тютюмова, Е.А. Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза в восстановительном периоде инсульта / Е.А. Тютюмова, Э.Ю. Соловьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. – 2019. – Т. 119. – № 5–2. – С. 483–484.
6. Тютюмова, Е.А. Взаимосвязь воспаления, эндотелиальной дисфункции и клеточного звена гемостаза у больных в восстановительном периоде инсульта / Э.Ю. Соловьева, О.А. Баранова, А.В. Чеканов, Е.А. Тютюмова, А.И. Федин // *Российский иммунологический журнал*. – 2019. – Т. 22. – № 2–1. – С. 560–562.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат

АСК – ацетилсалициловая кислота

БЦА – брахиоцефальные артерии

ИИ – ишемический инсульт

МПО – миелопероксидаза

НМК – нарушение мозгового кровообращения

СД – сахарный диабет

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

ЭД – эндотелиальная дисфункция

Me [LQ; UQ] – медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]

sICAM-1 – soluble intercellular adhesion molecule 1, растворимые (циркулирующие в крови) молекулы межклеточной адгезии 1