

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГУЛИЕВА МАЙЯ ШОХЛАТОВНА

**СЫВОРОТОЧНЫЕ БИОМАРКЕРЫ (NSE, БЕЛОК P53 И BDNF) В ОЦЕНКЕ
ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

14.01.11 Нервные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Чуканова Елена Игоревна

Доктор медицинских наук, профессор

Москва

2021

ОГЛАВНЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Патогенетические аспекты формирования острой фокальной ишемии головного мозга	10
1.2. Нейровизуализационные методы исследования в диагностике и прогнозировании исхода течения ишемического инсульта	16
1.3. Актуальность применения сывороточных биомаркеров при острой ишемии головного мозга	19
1.4. Маркер повреждения. Нейронспецифическая енолаза	21
1.5. Апоптоз-индуцирующий белок p53	28
1.6. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF)	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Клиническая характеристика больных	35
2.2. Описание основных методов исследования	38
2.3. Определение уровня сывороточных биомаркеров в сыворотке крови	43
2.4. Статистический анализ	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
3.1. Клиническая картина пациентов с ишемическим инсультом, вошедших в исследование, в остром, раннем и позднем восстановительном периодах	46
3.2. Оценка данных методов нейровизуализации	53
3.3. Результаты оценки связи сывороточных биомаркеров с клинико-нейровизуализационными данными в остром, раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта	63
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	74
ВЫВОДЫ.....	81
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	82
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	83
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	85
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Нарушения мозгового кровообращения представляют собой серьезную медико-социальную проблему. Наравне с инфарктом миокарда и онкологическими заболеваниями инсульт можно назвать эпидемией 21 века. Он занимает второе место по смертности после ишемической болезни сердца и является одной из ведущих причин инвалидизации пациентов [16; 34; 50; 145]. За последние два десятилетия улучшения в системе лечения острого инсульта привели к снижению уровня смертности от заболевания, однако увеличение выживаемости приводит к увеличению доли пациентов, живущих с постинсультными нарушениями и нуждающихся в длительном уходе и реабилитации [7; 8; 23].

Наиболее тяжелыми при инсульте являются его последствия. По данным исследований около 10% пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, оказываются сравнительно легкими, в остальных случаях у выживших больных в той или иной степени сохраняется выраженный неврологический дефицит, зачастую приводящий к стойкой инвалидизации. Медико-социальный ущерб при острых нарушениях мозгового кровообращения обусловлен случаями преждевременной смерти, потерей трудоспособности, значительными экономическими потерями для общества, связанными с необходимостью длительной реабилитации больных, повышением рисков развития осложнений, в том числе деменций [7]. Проблема инсульта распространяется не только на самого пациента, но и на всю его семью, что связано с необходимостью постоянного ухода за тяжелыми пациентами.

Наиболее распространенной формой инсульта является ишемический тип, который составляет до 80% всех случаев [51]. Ишемический инсульт представляет собой гетерогенное заболевание, диагностика которого должна строиться на системном подходе. В первые сутки заболевания ни один из используемых в настоящее время методов не может с высокой точностью верифицировать острую ишемию головного мозга. Диагностирование острой ишемии включает в себя изучение анамнеза данной острой патологии с выделением факторов риска развития заболевания, определение соматического и неврологического статуса, инструментальных, лабораторных и нейровизуализационных методов исследования.

С учетом распространенности и разнообразия клинических проявлений ишемического инсульта перспективным направлением является разработка прогностических критериев оценки степени тяжести данной патологии, возможного восстановления утраченных функций и определения степени риска развития повторной ишемии мозга. Прогнозирование дальнейшего течения и исхода ишемического инсульта является важным для врачей, пациентов и исследователей. Несмотря на большое количество проведенных работ, посвященных этому

направлению, данная проблема до сих пор остается актуальной [64].

В последние годы все более востребованной становится методика определения концентрации сывороточных биомаркеров, способных дать практикующим неврологам возможность диагностировать и прогнозировать течение развития острой ишемии головного мозга [64; 238]. Применение панели определенных биомаркеров, отражающих сложные взаимодействия биохимических и патофизиологических процессов, происходящих при ишемическом инсульте, может дать более точную информацию о степени выраженности повреждения мозга, определить репаративные возможности пациента, что позволит прогнозировать исход ишемического инсульта в ранние сроки течения заболевания и осуществлять наиболее эффективную тактику лечения пациента.

Степень разработанности

В настоящее время для диагностики и прогнозирования течения инсульта делаются попытки определения изменений концентрации тех или иных сывороточных биомаркеров: маркеров воспалительного каскада, факторов гемостаза, маркеров, специфичных для повреждения глиальных клеток и нейрональной ткани [24]. При этом выводы, вытекающие из многочисленных научных статей, мета-анализов и обзоров, опубликованных за последние 10 лет в этой области, значительно различаются, что приводит к расхождению во мнениях об эффективности клинического применения биомаркеров при инсульте [184; 210; 211; 298; 299; 340]. Однако все это может быть объяснено гетерогенностью патофизиологических и биохимических моментов развития инсульта, локализацией и объемом очагов повреждения мозговой ткани, а также отсутствием работ комплексного исследования различных биомаркеров. В связи с этим в последние годы делаются попытки создания панели биомаркеров, способной отразить различные патофизиологические и патобиохимические изменения, происходящие в мозге в каждом конкретном случае [210; 211; 233; 298], что способствовало бы возможности прогнозирования исхода развития ишемического инсульта и разработке индивидуальной программы лечения.

Особый интерес вызывают сывороточные биомаркеры, определяющие характерные особенности функционирования нервной системы и протекания биохимических процессов в мозге (интенсивность, направление, локализацию), что позволило бы оценить выраженность повреждения центральной нервной системы и репаративные возможности головного мозга [64; 85; 303].

В литературе среди работ, посвященных исследованию различных биомаркеров [210; 211; 233; 298; 347], комплексного исследования сывороточных биомаркеров, включающего в себя определение маркеров повреждения нейрональной ткани, апоптоза и нейротрофичности

(NSE, белок p53, BDNF) в сопоставлении с клинико-нейровизуализационными данными в остром, раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта, ранее не проводилось.

Цель исследования

Выявить связи между клинико-нейровизуализационными данными и содержанием сывороточных биомаркеров (маркера повреждения – NSE, апоптоза – белка p53 и нейропластичности – BDNF) в остром, раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта.

Задачи исследования

1. Определить наличие корреляционной зависимости между выраженностью неврологического дефицита и показателями сывороточных биомаркеров (нейротрофическим фактором головного мозга, нейроспецифической енолазой и маркером апоптоза p53) в остром периоде ишемического инсульта.

2. Определить наличие корреляционной зависимости между выраженностью неврологического дефицита и показателями сывороточных биомаркеров (нейротрофическим фактором головного мозга, нейроспецифической енолазой и маркером апоптоза p53) в раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта.

3. Определить наличие корреляционной связи между количественным содержанием маркеров повреждения, апоптоза и нейропластичности (BDNF, NSE, белок p53) в сыворотке крови у больных с ишемическим инсультом и размером очага поражения в остром, раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта.

4. Выявить тенденции динамики выбранных биомаркеров характерных для благоприятного и неблагоприятного течения ишемического инсульта в остром, раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта.

Научная новизна исследования

Впервые в нашем исследовании была проведена оценка панели сывороточных биомаркеров, содержащей маркеры повреждения, апоптоза и нейропластичности в остром, раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта. В работе показана динамика уровня сывороточных биомаркеров, отражающих основные звенья патогенеза ишемического инсульта, в остром, раннем и позднем восстановительном периодах при разном течении заболевания.

Доказана значимость динамики уровня BDNF и NSE в сыворотке крови на 10-е сутки

ишемического инсульта как предикторов течения заболевания: низкие показатели BDNF и высокие цифры NSE на 10-е сутки коррелировали в последующем с неблагоприятным течением заболевания.

Показана взаимосвязь панели сывороточных биомаркеров, включающей маркеры повреждения (NSE), апоптоза (белок p53) и нейропластичности (BDNF), с объемом инфаркта головного мозга в остром, раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта.

Теоретическая и практическая значимость работы

Материалы исследования позволили оценить связь клинико-нейровизуализационных данных с показателями лабораторных исследований сывороточных уровней содержания NSE, белка p53, BDNF, отражающих основные звенья патогенеза повреждения паренхимы мозга (некроза – NSE, апоптоза – белок p53, нейропластичности – BDNF).

Показана информативность не столько количественного определения уровня сывороточных маркеров на 1-е сутки заболевания с целью оценки их прогностического значения, сколько динамика этих показателей и комплексность определения, что оказалось более информативной и динамической единицей. Было показано, что прогностически благоприятным являлось увеличение уровня BDNF в остром периоде инсульта в сочетании с низкими цифрами NSE, без существенной динамики к нарастанию.

Учитывая полученные данные динамического анализа сывороточных маркеров (NSE, BDNF, белок p53), можно говорить о возможности их использования в качестве дополнительных критериев объективизации тяжести состояния и прогнозирования течения инсульта, что позволит определить объем лечебных мероприятий, подходы к патогенетической терапии и контролировать эффективность проводимой терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ишемическим инсультом выявлялась прямая достоверная зависимость между высоким уровнем нейроспецифической енолазы в сыворотке крови и выраженностью неврологического дефицита в остром, раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта.

2. На 10-е сутки ишемического инсульта определялись высокие значения уровня BDNF у пациентов с легким неврологическим дефицитом, выявленным по балльной оценке шкалы NIHSS, и полной независимостью по индексу Бартел.

3. У пациентов в остром, раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта выявлена прямая достоверная зависимость между высокими уровнями

сывороточного белка p53 и нейроспецифической енолазы и большими объемами повреждения ткани мозга.

4. Установлено, что снижение уровня NSE в сыворотке крови в раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта свидетельствует об уменьшении размеров инфаркта головного мозга.

5. Показана прогностическая роль динамики уровня показателей BDNF и NSE в сыворотке крови в остром периоде ишемического инсульта как предикторов течения заболевания.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности проведенного исследования определяется репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов, применением объективных и современных методов исследования, сроками наблюдения и корректными методами статистики. Научные положения, рекомендации и выводы, сформулированные в диссертации, логически вытекают из системного анализа результатов выполненных исследований.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в работу нейрореанимационного и 12 неврологического отделений ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, а также в процесс лекционного и практического обучения ординаторов, аспирантов слушателей на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала неврологическое, лабораторное и нейровизуализационное исследование пациентов, перенесших ишемический инсульт. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациентов и статистическая обработка результатов).

Дизайн исследования: в остром, раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта проводились осмотр пациентов с использованием клинических и реабилитационных шкал, оценивающих степень нарушения жизнедеятельности больных, количественное определение уровня биомаркеров (маркера повреждения – NSE, маркера апоптоза – белок p53, маркера нейротрофичности – BDNF) в сыворотке крови и МРТ головного мозга (для более точной оценки размеров и локализации очага поражения). В остром периоде инсульта забор крови для оценки содержания сывороточных биомаркеров и мониторинг

неврологического статуса осуществлялся на 1 и 10-е сутки заболевания, МРТ головного мозга – на 5-7 сутки.

Апробация работы

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 102 от 25.05.2021). Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен поиск и анализ литературы по проблеме диссертации, сформулированы цель и задачи исследования. Лично производился отбор пациентов, отвечающих критериям включения и исключения из исследования. Автор самостоятельно проводил детальное неврологическое обследование пациентов с использованием клинических шкал: шкалы инсульта Национального института здоровья (NIHSS), европейской шкалы инсульта для оценки двигательного дефицита (ESS), индекса повседневной активности Бартел, шкалы Рэнкина для оценки исходов инсульта и шкалы оценки качества жизни при инсульте SS-QOL.

Лично проанализированы магнитно-резонансные изображения головного мозга пациентов. Лабораторное исследование сыворотки выполнялось на базе ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Мы выражаем глубокую признательность за помощь при выполнении диссертационного исследования зав. лабораторией молекулярной биохимии, ведущему ученому в области психиатрической науки, д.м.н., профессору Ключник Т.П., руководителю лаборатории доказательной медицины и биостатистики, к.б.н. Симонову А.Н., старшему научному сотруднику Отман И.Н., научному сотруднику Зозуля С.А.

Автором самостоятельно выполнен статистический анализ полученных результатов, сформулирована научная новизна, выводы и практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности 14.01.11 «Нервные болезни», охватывающей вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы, в работе представлены клиничко-лабораторно-нейровизуализационные особенности течения ишемического инсульта в остром, раннем и позднем восстановительном периодах, что соответствует пункту 3 «Сосудистые заболевания нервной системы».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах, включает введение, обзор литературы, описание материала и методов, три подглавы полученных результатов, главу заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы и клинические примеры. В списке литературы представлено 362 источника (68 отечественных и 294 зарубежных). Диссертация содержит 26 таблиц и 14 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Патогенетические аспекты формирования острой фокальной ишемии головного мозга

Патофизиология острой фокальной ишемии головного мозга играет ключевую роль для исследований биомаркеров ишемического инсульта [262].

Понимание сложных механизмов патогенеза инфаркта головного мозга, от момента возникновения острой ишемии до необратимых изменений мозга, позволяет расширить и разработать подходы к коррекции развивающихся биохимических нарушений.

В подавляющем большинстве случаев ишемический инсульт вызван частичной или полной окклюзией церебральных сосудов, приводящих в конечном итоге к инфаркту мозга. Окончательный размер инфаркта и неврологический исход связаны с целым рядом факторов, такими как продолжительность и выраженность ишемии, функциональные возможности системы коллатералей, уровень артериального давления, локализация инфаркта мозга, а также зависят от возраста, пола, сопутствующих заболеваний и генетической предрасположенности [121]. Патогенетическим предиктором исхода ишемического инсульта являются индивидуальные компенсаторные возможности нейропластичности.

Каскад ишемических реакций представляет собой сложный комплекс нейробиохимических процессов, который включает в себя развитие: клеточной биоэнергетической недостаточности, дисфункции гематоэнцефалического барьера, микрососудистых повреждений, глутаматной эксайтотоксичности, окислительного стресса, гемостатической активации, постишемической аутоиммунной реакции, патологического апоптоза и гибели нейронов, глиальных и эндотелиальных клеток. Эти реакции развиваются в пространстве и во времени [104]. В нем одно событие может вызвать или быть вызванной другими реакциями ишемического каскада. Одни процессы длятся несколько часов, другие активируются через несколько дней от развития ишемии и продолжаются в течение всей последующей жизни, несмотря на восстановление циркуляции крови [362]. Вместе они индуцируют и поддерживают другие отдаленные последствия ишемии: реакцию генома с включением молекулярных программ, изменение астро- и микроглиального клеточного пула и связанные с ним иммунные сдвиги, локальное воспаление в очаге ишемии, нарушение микроциркуляции и гематоэнцефалического барьера [15].

Ишемия головного мозга характеризуется снижением мозгового кровотока до 70-80% от нормальной величины (т.е. менее 40-60 мл на 100г мозговой ткани в 1 минуту) [15; 120]. Снижение перфузии ниже 7 мл/100г/мин приводит к быстрому и тяжелому повреждению клеток с образованием ядра ишемии [15; 81; 149; 154; 175; 238; 255; 267]. По периферии

ишемического ядра повреждение нейронов развивается гораздо медленнее за счет поддерживающей системы коллатералей, что позволяет сохранить уровень перфузии выше порога, приводящего к смерти клеток. В этой зоне находятся жизнеспособные клетки с частично сохраненной целостностью клеточных структур, но со сниженной функциональной активностью, что делает их максимально уязвимыми для патогенных процессов, нарушающих их метаболический баланс [255]. Здесь уровень мозгового кровотока составляет около 7-22 мл/100гр/мин [238]. Именно на эту зону направлены все используемые в настоящее время терапевтические подходы с целью уменьшения его размеров и улучшения прогноза течения заболевания.

Выделяют еще одну зону, возникающую при острой ишемии головного мозга, которая называется олигемия и представляет собой слегка гипоперфузированную ткань с уровнем мозгового кровотока 22-40 мл/100г/мин [15]. Данная область не подвергается непосредственному риску развития инфаркта, но при определенных условиях (гипотония, лихорадка, ацидоз и т. д.) может быть легко включена в зону пенумбры и впоследствии подвергнуться инфаркту [15; 82; 174; 187] (см. рисунок 1.1.1).

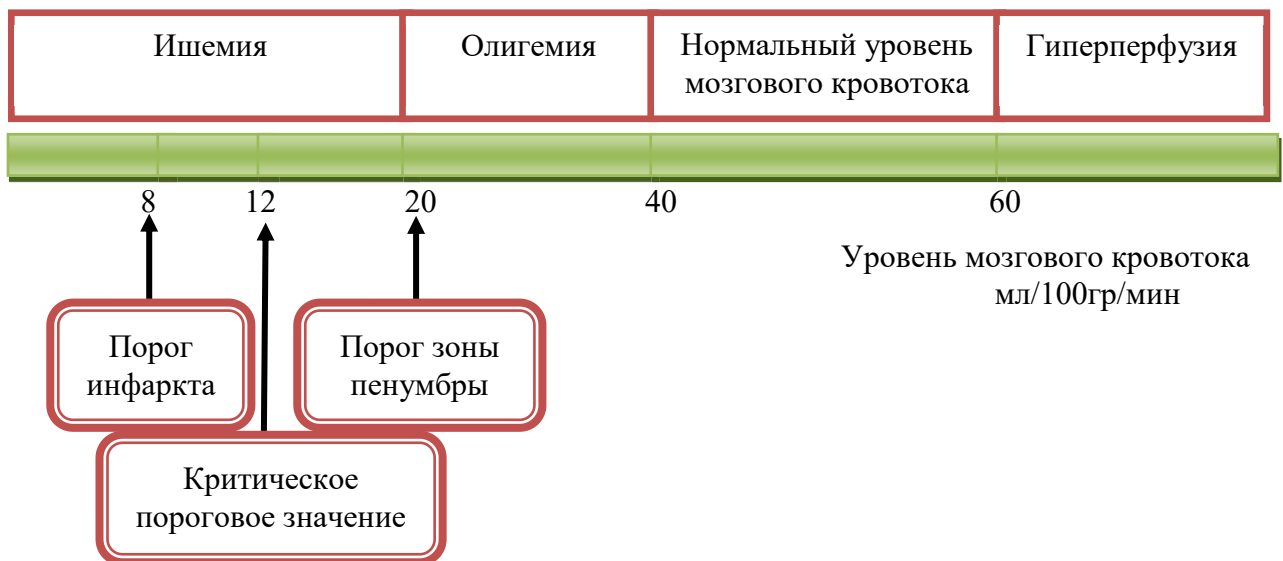


Рисунок 1.1.1. Уровень мозгового кровотока в разных зонах при острой ишемии головного мозга [238]

При снижении мозгового кровотока в первую очередь поражается функциональная активность нейронов. По мере прогрессирования ишемии подавляется и метаболическая активность, которая необходима для поддержания структурной целостности клеток [174].

Прежде всего, при недостатке кислорода в нейронах происходит срыв процессов оксидативного фосфорилирования и клеточной продукции АТФ с последующим развитием биоэнергетической недостаточности [15; 288]. Вместе с этим запускаются процессы

анаэробного гликолиза, которые сопровождаются накоплением лактата, основного маркера анаэробного метаболизма при инсульте и возможная причина вторичных повреждений, приводящая к расширению зоны инфаркта и плохому исходу [103]. Ишемия, индуцированная энергетической недостаточностью и лактат-ацидозом, запускает сложный каскад электрофизиологических нарушений, биохимических изменений и молекулярных механизмов [331].

Другим повреждающим фактором является глутаматная эксайтотоксичность, которая сопровождается выделением большого количества глутамата и образованием свободных радикалов, оксида азота [79; 104; 208; 245; 356]. При эксайтотоксичности активируются внутриклеточные сигнальные пути, которые вызывают экспрессию генов, инициирующих постишемическое воспаление, что еще больше усугубляет ишемическое повреждение.

Развитие оксидативного стресса при острой ишемии головного мозга обусловлено митохондриальными нарушениями [11; 95], что характеризуется повреждением митохондриальной ДНК и развитием митохондриальной геномной нестабильности с последующим нарушением функции внешнего дыхания. При высоком уровне прооксидантных молекул имеет место инициация апоптоза с последующей гибелью клетки. Этому явлению предшествуют транскрипция белка p53, активация компонентов апоптоза PIGs, JNK, p38, каспаз и повреждение ДНК, РНК, белков, липидов. При «умеренном» образовании активных форм кислорода отмечается включение других путей сигнальных молекул: NADPH, MAPK, PI3K/Akt и активация оксидаз – с последующей пролиферацией и ростом клеток, их миграции и т.д. При минимальном уровне образования активных форм кислорода реализуется протективная функция за счет активирования антиоксидативных ферментов, что стимулирует выживание клеток [12].

В зависимости от интенсивности гипоксии и метаболического состояния нейронов могут запускаться разные механизмы гибели клетки [16; 224]. Одним из таких механизмов является некроз, ярко представленный в зоне ишемического ядра. В пенумбре преобладает апоптотический механизм гибели клеток, который представляет собой активный и контролируемый процесс повреждения клеток, сопровождающийся образованием новых белков [102]. В этой зоне вредное воздействие ишемии недостаточно сильное, чтобы вызвать некроз [36], но достаточное для запуска другой программы, в которой «самоубийство» клеток будет иметь меньше последствий патологического воздействия [11; 15]. Именно на эту зону ориентированы все основные методы лечения.

В процессе апоптоза участвуют несколько ферментативных систем, активирующихся посредством сложной системы сигнальных путей. Основную центральную роль как в инициации апоптоза, так и в реализации ее процессов играют каспазы и апоптоз-

индуцирующие рецепторы. Выделяют два основных пути, приводящих к развитию апоптоза: внешний и внутренний. Особое место в запуске внешнего пути апоптоза занимают рецептор CD75/APO-1 (Fas) и TNF-рецептор, опосредующие активацию каспаз. Лигирование рецепторов приводит к формированию смерть-индуцированного комплекса (DISC – Death-Inducing Signalling Complex; TRAIL – TNF-related apoptosisinducing ligand) с последующей активацией каспазы-8 [102; 124; 179; 318].

Далее после активации каспазы-8, в зависимости от типа клетки, имеется два пути развития событий. В первом случае, каспаза-8 напрямую активирует прокаспазу-3 с дальнейшим образованием белков индуцирующих апоптоз [273]. Во втором случае, активация прокаспазы-3 имеет более длинный путь, через активацию проапоптотического белка Bid, с образованием его укороченной формы (tBid). Данный белок стимулирует активирование белка Bax, что ведет к нарушению проницаемости наружной мембраны митохондрий и высвобождению цитохрома C в цитоплазму с образованием апоптосомы, высокомолекулярного комплекса, состоящего из цитохрома C, дезокси-АТФ и активирующего фактора апоптотической протеазы-1 (Araf-1) [79]; фактора, индуцирующего апоптоз (AIF – Apoptosis Inducing Factor) [356]; эндонуклеазы G [11]; белков SMAC/DIABLO и OMI/HTRA2 [16; 95]. Эти процессы активируют каспазно-зависимый путь (каспазу-9 и -3), который приводит к повреждению ядерной ДНК и апоптозу клетки. Параллельно, за счет проникновения AIF в ядро клетки, запускается каспазно-независимый путь, индуцирующий гибель клетки. Важным звеном в процессе регулирования механизмов апоптоза является соотношение про- и антиапоптотических белков семейства Bcl-2 и p53, которое и обуславливает особенности течения и исхода ИИ (см. рисунок 1.1.2).

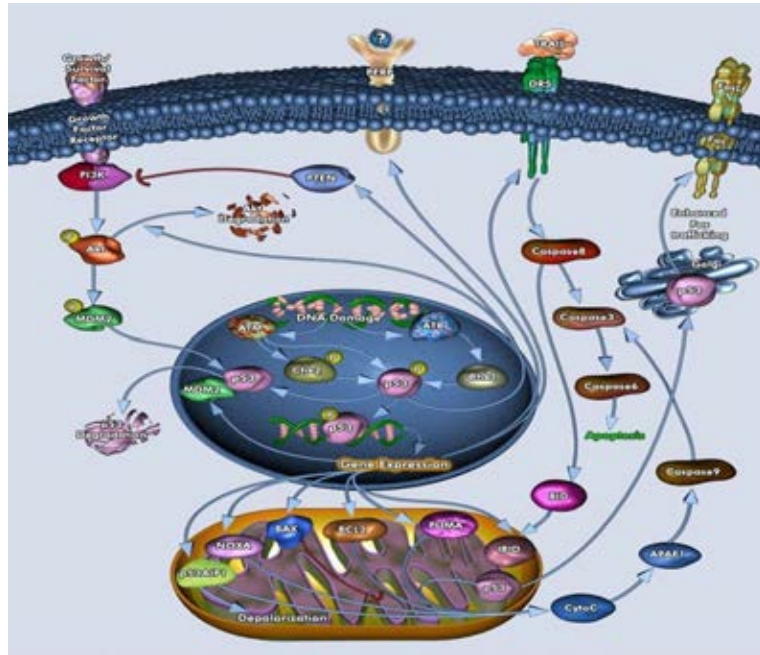


Рисунок 1.1.2. Внешний и внутренний пути апоптоза¹

Вместе с процессами апоптоза запускаются антиапоптотические процессы [10], которые сопровождаются активацией нейротрофических и протекторных процессов путем синтеза разнообразных трофических факторов и рецепторов к ним на мембранах клеток-мишеней. Трофические факторы наряду с аутокринной стимуляцией собственных рецепторов индуцируют дальнейшие сигнальные каскады, приводящие к синтезу регуляторных протеинов, что предотвращает индукцию апоптоза и способствует клеточному жизнеобеспечению. Выделяющиеся в процессе ишемии, биохимические вещества (факторы воспаления, оксид азота, факторы роста, различные гормоны и нейромедиаторы, в частности эстрадиол и дофамин) помимо своего повреждающего действия, могут усиливать нейрогенез и запускать процессы восстановления [11].

Таким образом, экспериментальными исследованиями было показано, что степень выраженности повреждения ткани головного мозга определяется не только выраженностью некротического поражения, но и выраженностью проапоптотических и антиапоптотических процессов, обуславливающие особенности течения и исхода ишемического инсульта. Вариабельность соотношений этих процессов обуславливается степенью и скоростью развития ядра ишемического инсульта и компенсаторных резервов нейропластичности головного мозга [15].

С первых минут острая ишемия головного мозга сопровождается нарушением нормального функционирования гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [220]. Одним из основных механизмов его нарушения является эндотелиальная дисфункция [186], которая

¹ URL: <https://i.pinimg.com/736x/54/e9/8b/54e98b55f33eda0a49068eac50953f01.jpg>

сопровождается развитием дисбаланса между сосудорасширяющими, сосудосуживающими, антитромботическими факторами, а также между пролиферативными и провоспалительными факторами [61; 90; 177; 206]. Другим фактором, влияющим на проницаемость ГЭБ, является окислительный стресс. Он вызывает выход матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) из нейронов, глии и эндотелиальных клеток, которая, в свою очередь, разрушает коллаген IV типа (главный компонент базальной мембраны эндотелия сосудов головного мозга) и создает условия для миграции клеток через ГЭБ [232; 295]. Снижение функции гематоэнцефалического барьера также возникает в результате накопления брадикинина [80; 189], сосудистого эндотелиального фактора роста и тромбина [157; 271].

Изменение его проницаемости представляет собой двухфазный процесс, где вслед за ранним увеличением проницаемости следует рефрактерный период, в течение которого проницаемость ГЭБ возвращается к исходному уровню, и задерживает второе увеличение проницаемости [103]. Однако недавние исследования поставили под сомнение эту интерпретацию, отметив неполное восстановление после первого увеличения проницаемости ГЭБ, что указывает на непрерывную утечку в течение нескольких дней-недель без какого-либо заметного изменения величины [248; 319].

Известно, что церебральная ишемия сопровождается нейровоспалительными процессами, которые обусловлены активацией микроглии и увеличением содержания провоспалительных цитокинов и других провоспалительных молекул в головном мозге [40; 112]. По последним данным, развивающееся в головном мозге «стерильное» воспаление является одним из факторов, в большей мере определяющим возможность разрешения или усугубления инсульта. Дальнейшее развитие нейровоспалительных реакций способствует разрушению межклеточного матрикса и нарушению проницаемости ГЭБ с проникновением периферических иммунных клеток (нейтрофилов, лимфоцитов) в головной мозг, т.е. происходит взаимоактивация иммунного ответа в мозге и сосудистом русле [40; 29]. В сыворотке крови пациентов с острой церебральной ишемией наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов, острофазных белков, протеаз и других молекул, способствующих развитию воспаления [40; 299]. Таким образом, при инсульте происходит активация иммунного ответа как в головном мозге, так и на периферии [40].

Системный воспалительный ответ при церебральной ишемии проявляется быстрым развитием иммуносупрессии и сопровождается лимфопенией, что создает риск развития инфекционных осложнений у пациентов в остром периоде инсульта. Однако негативный эффект постинсультной иммуносупрессии, помимо присоединения инфекций, может заключаться в потенцировании аутоиммунных реакций, детерминирующих неврологические расстройства в отдаленном периоде [15].

Следует отметить, что развивающийся процесс аутосенсibilизации зависит не только от выхода антигенов в кровь или цереброспинальную жидкость, но и от иммуногенности и толерогенности того или иного нейроспецифического белка, а также от состояния всей иммунной системы, определяющей иммунный статус организма [3]. Во многих исследованиях было показано, что «предрасположенность» ткани мозга к формированию инфаркта развивалась вследствие ее предшествующей хронической ишемии с развитием энцефалопатических деструктивных процессов [9; 15]. Наличие артериальной гипертензии, атеросклероза сосудов головного мозга, хронической ишемии мозга значительно изменяют проницаемость ГЭБ и ведут к аутоиммунизации к белковым компонентам нейрональных мембран, что при инсульте приобретает еще большую выраженность [15].

Клинический опыт показывает, что острая ишемия мозга выражена в гораздо большей степени у возрастных пациентов, и восстановительный период требует у них более длительного времени и особого режима реабилитационных мероприятий. Эксперименты на крысах показали, что феноменология инсульта у старых крыс (при фокальной атеротромботической ишемии коры мозга) выражена в большей степени [12]. Ранняя экспрессия проапоптотических генов в сочетании с деструкцией ДНК в периинфарктной зоне объясняют менее эффективные возможности нейрореабилитации после инсульта у возрастных организмов. Анализ показывает, что регенеративный потенциал возрастного мозга сохраняется вплоть до глубокой старости, однако, экспрессия генов, определяющая синтез функционально необходимых молекул, оказывается ослабленной, имеет короткую длительность экспрессии и низкую амплитуду реализации. Отмечается ранняя активация окислительного стресса и апоптоза; дегенерация нейронов увеличена на ранней стадии ишемического процесса и восстановление функций оказывается отсроченным и неполным; резко активировано нейрональное воспаление. В целом можно считать, что реакция на острую ишемию оказывается по большому спектру показателей более выраженной в патологическом отношении у возрастных организмов. Следствием этих различий оказывается более глубокая функциональная дисрегуляция и замедленное, неполное восстановление функций после инцидента острой ишемии мозга [12].

1.2. Нейровизуализационные методы исследования в диагностике и прогнозировании исхода течения ишемического инсульта

На протяжении последних 2-х десятилетий важную роль в диагностике и прогнозировании течения ишемического инсульта играет нейровизуализация. Основными целями ее проведения являются быстрая диагностика ишемического инсульта и определение показаний для проведения ранней реперфузионной терапии (тромболизиса, тромбоэкстракции) [327]. Благодаря последним достижениям в области визуализации появилась возможность

получать информацию о многих аспектах патофизиологии инсульта практически в режиме реального времени [137].

Компьютерная томография (КТ) является быстрым и более широко доступным методом диагностики типа инсульта в остром периоде. Он используется для быстрого исключения внутримозгового кровотечения [213; 314]. Для объективной оценки степени ишемических изменений и прогноза течения заболевания широко применяется шкала ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT score – программа Alberta для оценки ранних КТ изменений при инсульте головного мозга), предложенная еще в 2000 г. [279]. Показано, что при объеме инфаркта >220 мл и смещении срединных структур >3,9 мм отмечается неблагоприятный исход течения инсульта [276].

Применение мультимодальных технологий (КТ-ангиографии, КТ-перфузии) позволяет преодолеть некоторые недостатки неконтрастной КТ и оценить коллатеральное кровообращение, выявить окклюзию сосуда, разграничить зоны ишемического «ядра» и «полутени» [279], что является необходимым условием для планирования проведения эндоваскулярного лечения.

Наиболее информативным и высокочувствительным методом исследования при ишемическом инсульте, по сравнению с компьютерной томографией, является магнитно-резонансная томография головного мозга. В первые 6 часов с момента развития симптомов ишемического инсульта чувствительность метода может достигать 100% [137; 198; 257; 299; 334].

Церебральная ишемия вызывает сложный набор патофизиологических событий и проведение МРТ, которая обычно включает в себя T1-, T2-, FLAIR-, DWI-, PWI-, GRE- режимы и МРТ ангиографию, может дать нам возможность в определенной степени понять этот многообразный процесс. Разработка новых последовательностей МРТ и алгоритмической обработки изображений может помочь нам объяснить изменчивость объема поражения, особенно в острый период. Благодаря имеющимся технологическим достижениям в области МРТ появилась возможность использовать его в качестве прогностического инструмента при ишемическом инсульте [88]. Разработка клинических моделей прогнозирования на основе МРТ не только обеспечивает клинициста прогностическими данными, но и помогает оптимизировать выбор метода лечения инсульта в каждом конкретном случае индивидуально [78].

Объем поражения, определяемый в первые часы развития симптомов на DWI или определенный на более поздних сроках на режимах T2 или FLAIR является независимым и главным предиктором клинического исхода ишемического инсульта. Однако корреляции далеки от совершенства и в лучшем случае умеренны, независимо от времени проведения МРТ.

DWI-режим является одним из главных режимов МРТ, способным быстро (в течение

нескольких минут) диагностировать острый ишемический инсульт и визуализировать размеры очага [257]. Показано, что при объеме поражения около 145 мл, полученный по данным DWI, отмечается неблагоприятный исход течения ишемического инсульта [272].

Проблеме предикторов восстановления после инсульта по данным нейровизуализационных методов исследования посвящено много работ. Однако результаты данных исследований неоднозначные. Если в одних исследованиях объем поражения коррелирует со степенью выраженности неврологических нарушений и динамикой восстановления [87; 247; 335], то по данным других исследований объем не является главным предиктором восстановления [117; 225; 290; 307]. По результатам исследований M.G. Lansberg и соавт. отмечено, что немаловажное значение в оценке объема поражения очага имеет время проведения исследования [210]. Установлено, что объем инфаркта имеет тенденцию к увеличению в течение первых нескольких дней, достигая максимальных значений приблизительно к 3-му дню, с дальнейшей тенденцией к уменьшению размера инфаркта.

На оценку объема инфаркта могут влиять режим исследования (на режиме T2-взвешенного изображения очаг часто меньше, чем в режиме диффузионно-взвешенного изображения (ДВИ) или перфузионно-взвешенного изображения (ПВИ) [140], толщина среза, качество предоставляемого изображения и т.д.

Следует заметить, что по данным результатов некоторых исследований показано, что при оценке объема поражения в динамике с помощью серийных МРТ, на режиме ДВИ недооценивается окончательный размер инфаркта и отмечается рост размера ишемического поражения при последующем наблюдении в среднем на 144%-180% [194; 204]. С этой задачей помогает справиться перфузионно-взвешанный режим МРТ, а именно это соотношение с диффузионно-перфузионным режимом [323]. Считается, что та ткань мозга, которая кажется нормальной на DWI, но имеют аномальную перфузию, представляет собой зону пенумбры [194]. Показано, что при несоответствии диффузии / перфузии отмечается склонность к росту зоны инфаркта и ранее проведение реперфузионной терапии может предотвратить его прогрессирование [277].

Установлено, что наиболее тяжело острый период ишемического инсульта протекает при глубокой локализации инфаркта в бассейне средней мозговой артерии [130; 286]. Относительно корковой локализации инсульта наихудшие показатели были продемонстрированы у больных с локализацией очагов в островковой и оперкулярной коре [117].

Следует отметить, определенное влияние на течение ишемического инсульта такого нейровизуализационного проявления церебральной микроангиопатии, как лейкоареоза. В исследовании у Y.S.Kim отмечено, что лейкоареоз и очаги микрокровоизлияния не

коррелировали со степенью тяжести и краткосрочным функциональным исходом [196]. Полученные результаты не согласуются с данными более ранних исследований, где отмечено негативное влияние наличия лейкоареоза на исход течения ишемического и геморрагического инсульта [99; 217].

Несмотря на свои преимущества, только комбинация нейровизуализационных методов исследования с клинико-лабораторными данными может быть максимально информативной в диагностике и прогнозировании течения инсульта.

1.3. Актуальность применения сывороточных биомаркеров при острой ишемии головного мозга

В связи с высокой частотой встречаемости ишемического инсульта появилась необходимость создания улучшенных методов для его диагностики и прогнозирования исхода течения заболевания [298]. Применение биомаркеров, непосредственно указывающих на повреждение ЦНС на этапе, когда не все клинические и инструментальные методы исследования могут обнаружить данные нарушения, весьма актуален в диагностическом и прогностическом плане [59].

В последние годы демонстрируется повышенный интерес к исследованию биомаркеров крови при инсульте. По результатам анализа в PubMed с использованием фразы «blood biomarkers for stroke» видно, если в 90-х гг. прошлого столетия исследования в этой области были немногочисленными (от 3 до 124 научных работ с 1981 по 2000 гг.), то с начала 21 века публикационная активность возрастает (число статей увеличилось в 5,5 раза и составляет от 124 до 679 с 2001 по 2017 гг.).

Наиболее распространенными для рутинного применения в сосудистом отделении признаны эндотелиальные, гемостатические, воспалительные сывороточные биомаркеры, а также белковые молекулы, вследствие повреждения глии и нейронов мозга [59]. В настоящее время большой интерес представляет изучение экспрессии нейроспецифических белков в качестве маркеров состояния ткани мозга. Однако возможность применения нейроспецифических белков в клинике является непростой задачей. Это обусловлено сложностью патогенеза ишемического инсульта, наличием гематоэнцефалического барьера, который в норме ограничивает высвобождение мозговых маркеров в кровь [298], и возможностью повышения нейроспецифических белков в ряде других случаев, имитирующих ишемический инсульт [300]. Отсюда вытекает ряд критериев, которым должны соответствовать маркеры для решения вопроса об их применении: высокая специфичность [93; 332]; высокая чувствительность; использование небольшого количества исследуемого материала (0,2–0,5 мкл) [55]; способность к раннему и стабильному высвобождению сразу после инсульта; возможность

быть качественно и быстро измеренными; простая реализуемость в клинических условиях [298; 300]. Поиск наиболее информативных показателей, отражающих различные процессы, происходящие при инсульте, является актуальным и перспективным.

Одним из наиболее чувствительных методом ранней диагностики повреждения головного мозга при инсульте является оценка нейроспецифических белков в цереброспинальной жидкости. Однако инвазивность метода, его трудоемкость, риск развития осложнений несколько ограничивают его применение [298], тем более что по данным многих исследований статически значимой разницы концентрации нейроспецифических белков, что в ликворе, что в сыворотке крови, нет.

Следует отметить, что в норме у здоровых людей нейроспецифические белки в крови выявляются в небольшом количестве, что связано с непроницаемостью гематоэнцефалического барьера.

Первоначально все исследования по изучению биомаркеров проводились экспериментально на животных, что имело ряд своих особенностей и ограничений, но создало предпосылки для применения новых методов и способов для их изучения [59; 325].

В настоящее время довольно много работ, как отечественных, так и зарубежных исследователей, посвященных изучению диагностической и прогностической роли биомаркеров у новорожденных с гипоксически-ишемическими изменениями в головном мозге в перинатальном периоде [1; 4; 6; 14; 21; 33; 54; 67], у пациентов с черепно-мозговыми травмами [100; 133; 182; 202; 223; 229; 260; 275; 359]. При этом также активно исследуются биомаркеры для диагностики острого нарушения мозгового кровообращения с целью выявления возможной причины его развития (установлено, что для кардиоэмболического инсульта характерно повышение уровня D-димера, фибриногена, соотношения D-димера/фибриноген [74]); типа инсульта (в этом отношении GFAP показал высокую чувствительность (84%) и специфичность (96%) в диагностике геморрагического инсульта [150]); определения размеров зоны ишемии и пенумбры (S100B [151], NSE [250; 348-349], Тау [348], глутамат [111]); оценки выраженности воспалительных процессов (TNF-а [313], IL-6 [253; 333], ICAM-1 [313], MMP-2, MMP-9 [294; 313]); оценки риска развития осложнений и прогноза течения заболевания.

Одной из актуальных проблем при ишемическом инсульте является прогнозирование его течения. Многие врачи для этого используют свой собственный опыт, что является более субъективным методом оценки. Поэтому в настоящее время все более актуальным становится изучение прогностического значения нейроспецифических белков [59].

Применение сывороточных биомаркеров для прогнозирования течения ишемического инсульта основывается на принципе оценки корреляционной связи уровня этих маркеров с

объемом инфаркта и выраженностью неврологического дефицита, которые являются одним из самых важных факторов, определяющих исход течения заболевания. Как известно, большой объем инфаркта ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, однако данная корреляция определяется не всегда. Примером могут быть небольшие инсульты в значимых областях мозга, таких как ствол мозга или речевые зоны, которые имеют значимые функциональные эффекты. Тем не менее, показано, что сопоставление нескольких биомаркеров крови с размером церебрального инфаркта может иметь прогностическое значение. Такая связь была выявлена в ряде исследований по изучению S100B [151], NSE [250; 348-349], Tau [348] и глутамата [111], которые коррелировали с окончательным объемом инфаркта.

Однако, следует не забывать, что в острой фазе инсульта важную роль играют и нейропротективные механизмы регуляции, что делает их также «мишенью» для исследования в качестве биомаркеров восстановления при инсульте. Перспективным в этом направлении становится изучение нейротрофических факторов, активно участвующих в процессах нейрональной пластичности. В последнее время активно растет интерес к изучению влияния мозгового нейротрофического фактора (BDNF) на прогноз течения острой церебральной ишемии. Экспериментально доказана его способность стимулировать механизмы антиапоптоза [136; 351], усиливать нейрогенез [105; 170; 197; 215; 230; 244; 265; 284] и нейропластичность после инсульта [139; 185; 353], улучшать исход течения заболевания [183].

Применение панели определенных биомаркеров, являющихся индикаторами патофизиологических процессов повреждения, апоптоза и восстановления, происходящих при ишемическом инсульте, может дать информацию о выраженности повреждения и реабилитационной способности пациента, что позволит спрогнозировать исход течения ишемического инсульта и предпринять необходимые лечебные мероприятия.

1.4. Маркер повреждения. Нейронспецифическая енолаза

Одним из хорошо изученным в клинических и экспериментальных исследованиях маркером повреждения головного мозга является нейронспецифическая енолаза [311]. Впервые белок был открыт в 1968 г. Б. Муром и Р. Пересом и свое первое название получил по номеру хроматографических и электрофоретических фракций (14-3-2).

Нейронспецифическая енолаза (NSE, NSE) является димерным ($\gamma\gamma$) изомером гликолитического белка енолазы, который, в основном, находится в цитоплазме нейронов и клеток нейроэндокринного происхождения. Однако в небольших концентрациях выявляется в эритроцитах и тромбоцитах [118].

NSE может выделяться в спинномозговую жидкость и обнаруживаться у больных с острой черепно-мозговой травмой, инсультом, судорогами, энцефалитом, а также при

транзиторных ишемических атаках [127].

Впервые оценка NSE путем иммуноферментного анализа была проведена группой исследователей под руководством К. Kato и соавт. у пациентов с нейробластомами. Было установлено, что нормальная концентрация NSE в сыворотке взрослых людей составляет 2,87 нг/мл, что несколько ниже, чем у детей [190].

С 1992 г. НСЕ стал активно использоваться как клиничко-диагностический критерий оценки степени поражения нейронов при ишемических и геморрагических инсультах [165; 287], черепно-мозговой травме [138; 153; 222; 296; 312; 352]. По данным экспериментальных исследований установлена достоверная связь между уровнем НСЕ в сыворотке крови и выраженностью повреждения головного мозга [343], что делает его полезным в качестве маркера степени поражения ткани мозга.

Специфичность NSE при инсульте составляет 82,2%, что, вероятнее всего, связано с возможностью выделения данного белка экстракраниальными источниками (гемолиз, нейробластома, мелкоклеточный рак легкого), что может значительно снижать диагностическую ценность использования данного маркера [76].

По данным работ Н. Stevens, Н. Schaarschmidt [304; 317] и А. Bharosay установлено, что при ишемическом инсульте отмечается повышение концентрации НСЕ в сыворотке крови больных, что коррелирует со степенью тяжести заболевания [91]. Однако это подтверждается далеко не всеми исследователями [75; 142].

При оценке динамики уровня НСЕ в сыворотке крови у пациентов в остром периоде ишемического инсульта пик его концентрации наблюдался в различное время: через 24 ч от начала симптомов [180], через 48 ч [249; 344], через 72 ч [98], на 4-е сутки [127; 317], на 5-е сутки [360], на 7-ые сутки [160] заболевания. Показано, что содержание НСЕ в сыворотке крови растет до тех пор, пока продолжается повреждение ткани мозга вследствие инфаркта [347].

Показано, что прогностическая роль маркера зависит от его количественного определения в сыворотке крови. Следовательно, повышение уровня НСЕ в сыворотке и ЦСЖ является прогностически неблагоприятным фактором неврологического дефицита, что и было установлено в исследованиях у М.Т. Wunderlich, М.Д. Hill, S.H. Wu [169; 345; 347]. Однако в работах у К. Fassbender, М. Casmiro, N. Anand, А. Bharosay, Р. Martens данное положение не подтверждается, отмечая, что НСЕ не может в полной мере отразить степень повреждения мозга [75; 91; 109; 142; 241].

Высокое содержание НСЕ как в сыворотке крови, так и в ЦСЖ выявляется при корково-подкорковых инфарктах головного мозга, в то время как при малых глубинных инфарктах мозга отмечается незначительное повышение НСЕ. В исследовании у S.H. Wu с соавт. [345] уровень НСЕ был достоверно выше в группе пациентов с корковым инсультом, чем с

подкорковой локализацией инфаркта (33,54 нг/мл против 15,97 нг/мл; $p < 0,01$).

В исследовании R.J. Butterworth с соавт. при оценке уровня NSE в подостром периоде инсульта (спустя 3 месяца с момента развития симптомов) отмечалось снижение уровня НСЕ, который все равно был выше показателей контрольной группы [107]. Это, вероятнее всего, говорит о том, что формирование нейрональной целостности еще не завершается даже при отсутствии повторного инсульта. Основные результаты исследований по изучению роли НСЕ при ишемическом инсульте представлены в таблице 1.4.1.

Таблица 1.4.1. Результаты исследований по нейроспецифической енолазе

Автор [источник]	Год	Кол-во пациентов	Метод оценки	Метод визуализации (сутки исследования)	Результаты
Cunningham с соавт. (Северная Ирландия) [126]	1991	24	Immunoassay	КТ (3-е сутки)	<ul style="list-style-type: none"> • выявлена прямая связь между уровнем NSE и объемом очага при инсульте; • связи уровня НСЕ с исходом течения инсульта не выявлено.
Gruener с соавт. (Израиль) [160]	1994	87	Sandwich enzyme immunoassay	–	<ul style="list-style-type: none"> • определялось достоверное увеличение цифр NSE при инсульте по сравнению с группой контроля (увеличивается на 2-е сутки и достигает своего пика на 7-е сутки).
Schaarschmidt с соавт. (Германия) [304]	1994	30	Roche ELISA	КТ	<ul style="list-style-type: none"> • нет связи между уровнем NSE и объемом очага; • определялась прямая связь между уровнем НСЕ в первые 72 ч ишемического инсульта и неблагоприятным исходом заболевания.
Li Y. и соавт. (Китай) [221]	1995	39	нет данных	нет данных	<ul style="list-style-type: none"> • отмечалось повышение уровня НСЕ при инсульте по сравнению с группой контроля.
Cunningham с соавт. (Северная Ирландия) [127]	1996	83	Immunoassay	КТ (4-е сутки)	<ul style="list-style-type: none"> • выявлена прямая связь между уровнем NSE и объемом очага при инсульте.

Таблица 1.4.1. Продолжение

Автор [источник]	Год	Кол-во пациентов	Метод оценки	Метод визуализации (сутки исследования)	Результаты
Butterworth с соавт. (Великобритания) [107]	1996	103	Enzymatic test	–	<ul style="list-style-type: none"> определялось достоверное увеличение цифр NSE при инсульте по сравнению с группой контроля; выявлена прямая корреляционная связь между уровнем NSE и 90-дневным функциональным исходом течения инсульта.
Fassbender с соавт. (Германия) [142]	1997	24	Sangtec ELISA	КТ (4-14 сутки)	<ul style="list-style-type: none"> уровень НСЕ значимо увеличивается через 8, 10, 24 и 72 ч по сравнению с группой контроля; нет связи между уровнем NSE, объемом очага и исходом течения инсульта.
Missler с соавт. (Германия) [250]	1997	44	Hoffman La Roche ELISA	КТ (4-е сутки)	<ul style="list-style-type: none"> определялось достоверное увеличение цифр NSE при инсульте по сравнению с группой контроля; выявлена корреляционная связь между уровнем NSE и объемом очага при инсульте; связи уровня НСЕ с исходом течения инсульта не выявлено.
Stevens с соавт. (Нидерланды) [317]	1999	19	Радиоиммуноанализ	КТ	<ul style="list-style-type: none"> определялось достоверное увеличение цифр NSE при инсульте по сравнению с группой контроля.
Wunderlich с соавт. (Германия) [347]	1999	58	Sangtec ELISA	КТ (3 сутки)	<ul style="list-style-type: none"> выявлена корреляционная связь между уровнем NSE, объемом очага, степенью тяжести инсульта по шкале NIHSS и неблагоприятным исходом течения заболевания.
Hill с соавт. (Канада) [169]	2000	28	ELISA	КТ	<ul style="list-style-type: none"> отмечено, что пик уровня NSE в сыворотке коррелирует со степенью тяжести инсульта по шкале NIHSS при поступлении.

Таблица 1.4.1. Продолжение

Автор [источник]	Год	Кол-во пациентов	Метод оценки	Метод визуализации (сутки исследования)	Результаты
Oh и соавт. (Южная Корея) [269]	2002	59	нет данных	нет данных	<ul style="list-style-type: none"> • уровень НСЕ при инсульте выше, чем в группе контроля; • начальный уровень НСЕ (в первые сутки) выше у пациентов с корковыми очагами, чем с подкорковыми; • выявлена прямая связь уровня НСЕ со степенью тяжести инсульта на 7-е сутки и исходом заболевания через 3 месяца.
Wu с соавт. (Китай) [345]	2004	38	Immunoassay	КТ (5-е сутки)	<ul style="list-style-type: none"> • уровень НСЕ у пациентов с инсультом выше, чем в группе контроля; • выявлена прямая связь уровня НСЕ с объемом очага, и он выше у пациентов с корковой локализацией по сравнению с подкорковой; • выявлена прямая связь с неблагоприятным исходом через 3 и 6 месяцев.
Wunderlich с соавт. (Германия) [349]	2004	32	Sangtec ELISA	КТ (8-е сутки)	<ul style="list-style-type: none"> • выявлена корреляционная связь между уровнем NSE, объемом очага и степенью тяжести инсульта по шкале NIHSS.
Selakovic и соавт (Сербия) [308]	2005	55	нет данных	нет данных	<ul style="list-style-type: none"> • уровень НСЕ при инсульте выше, чем в группе контроля; • выявлена прямая связь уровня НСЕ с объемом очага поражения, степенью тяжести.
Wunderlich с соавт. (Германия) [348]	2006	66	Diasorin ELISA	КТ+МРТ (8-е сутки)	<ul style="list-style-type: none"> • выявлена корреляционная связь между уровнем NSE и объемом очага, степенью тяжести инсульта по шкале NIHSS и функциональным исходом через 3 месяца после выписки.
Jauch и соавт. (США) [181]	2006	359	нет данных	нет данных	<ul style="list-style-type: none"> • пик концентрации НСЕ через 24ч имел прямую связь со степенью тяжести; • не было выявлено разницы в уровне НСЕ у пациентов в зависимости от тромболитической терапии.
Geiger с соавт. (Германия) [155]	2007	63	Roche ELISA	КТ+МРТ (нет данных)	<ul style="list-style-type: none"> • выявлена корреляционная связь между уровнем NSE, объемом очага при инсульте и исходом течения инсульта.

Таблица 1.4.1. Продолжение

Автор [источник]	Год	Кол-во пациентов	Метод оценки	Метод визуализации (сутки исследования)	Результаты
Zhan и соавт. (Китай) [360]	2008	66	нет данных	нет данных	<ul style="list-style-type: none"> • уровень НСЕ выше у пациентов с инсультом, чем в группе контроля; • выявлена корреляционная связь между уровнем NSE, объемом очага и исходом течения инсульта.
Камчатнов и соавт. (Россия) [25]	2009	42	нет данных	нет данных	<ul style="list-style-type: none"> • уровень НСЕ выше у пациентов с инсультом, чем в группе контроля; • выявлена корреляционная связь между уровнем NSE, степенью тяжести и функциональным исходом на 21-е сутки заболевания.
Карякина и соавт. (Россия) [26]	2009	60	нет данных	нет данных	<ul style="list-style-type: none"> • прямая связь уровня НСЕ и степени тяжести инсульта.
Brea с соавт. [98]	2009	224	Roche ELISA	КТ (6-е сутки)	<ul style="list-style-type: none"> • отмечается прямая корреляционная связь высоких цифр NSE с неблагоприятным исходом через 3 месяца.
Unden и соавт. (Швеция) [329]	2009	83	нет данных	нет данных	<ul style="list-style-type: none"> • уровень НСЕ выше у пациентов с инсультом, чем в контрольной группе.
Sienkiewicz-Jarosz и соавт. (Польша) [310]	2009	54	нет данных	нет данных	<ul style="list-style-type: none"> • повышенный уровень НСЕ увеличивает риск неблагоприятного исхода через 3 месяца.
Al-Rawi и соавт. (ОАЭ) [73]	2009	50	нет данных	нет данных	<ul style="list-style-type: none"> • уровень НСЕ выше у пациентов с инсультом, чем в контрольной группе.
Каса-Огуńska и соавт. (Польша) [188]	2010	71	нет данных	нет данных	<ul style="list-style-type: none"> • уровень НСЕ в крови на 4-е сутки ишемического инсульта выше чем в группе контроля; • связи между уровнем НСЕ и объемом поражения, степенью тяжести неврологического дефицита и клиническим исходом не выявлено.
Bharosay и соавт. (Индия) [91]	2012	150	нет данных	нет данных	<ul style="list-style-type: none"> • прямая связь между уровнем НСЕ, тяжестью при поступлении и плохим исходом на 7-е сутки.

Таблица 1.4.1. Продолжение

Автор [источник]	Год	Кол-во пациентов	Метод оценки	Метод визуализации (сутки исследования)	Результаты
Zaheer и соавт. (Индия) [358]	2013	75	нет данных	нет данных	<ul style="list-style-type: none"> • выявлена прямая связь между концентрацией NSE, объемом инфаркта и функциональным исходом на 30-е сутки.
Singh и соавт. (Индия) [311]	2013	75	нет данных	нет данных	<ul style="list-style-type: none"> • уровень НСЕ выше у пациентов с инсультом, чем в группе контроля; • выявлена прямая связь между уровнем НСЕ и тяжестью инсульта.
Lu и соавт. (Китай) [231]	2015	67	нет данных	нет данных	<ul style="list-style-type: none"> • выявлена прямая связь между уровнем НСЕ и тяжестью инсульта.
Alatas и соавт. (Турция) [71]	2015	35	нет данных	нет данных	<ul style="list-style-type: none"> • уровень НСЕ в первые 24 ч инсульта выше, чем в группе контроля, однако на 5-е сутки значимых различий по группам получено не было.
Haupt и соавт. (Германия) [166]	2016	31	нет данных	нет данных	<ul style="list-style-type: none"> • уровень НСЕ выше у пациентов с инсультом (в течение первых 7 суток) по сравнению с группой контроля; • нарастание уровня НСЕ ассоциировано с неблагоприятным исходом на 7-10-е сутки.
Дементьева и соавт., (Россия) [18]	2017	24	нет данных	нет данных	<ul style="list-style-type: none"> • различия между уровнем НСЕ в первые 4,5 часов ишемического инсульта и контрольной группы не выявлено; • нет связи со степенью тяжести.
Bharosay и соавт. (Малайзия) [92]	2018	80	нет данных	нет данных	<ul style="list-style-type: none"> • уровень НСЕ выше у пациентов с инсультом, чем в группе контроля; • прямая связь между уровнем НСЕ в первые 72 ч и тяжестью инсульта на 7-е сутки.
Huțanu и соавт. (Румыния) [178]	2018	56	нет данных	нет данных	<ul style="list-style-type: none"> • различия в концентрации между пациентами с ИИ и контрольной группой не выявлено; • связи между уровнем НСЕ и степенью тяжести неврологического дефицита и клиническим исходом через 3 месяца не выявлено.

Подводя итог, можно заметить неоднозначность результатов при оценке корреляции между уровнем НСЕ и неврологическим дефицитом, объемом поражения, прогнозом течения заболевания. Это можно объяснить следующими причинами. Во-первых, авторы исследований использовали различные техники, а также имеющиеся в продаже или самостоятельно разработанные наборы по вычислению концентрации НСЕ в сыворотке крови, чувствительность и специфичность которых не сопоставимы. Во-вторых, у многих исследователей использовались различные шкалы для оценки неврологического статуса и функционального исхода после инсульта. К примеру, применение некоторыми исследователями шкалы комы Глазго вряд ли сможет представить подробную информацию о неврологическом или функциональном исходе пациента после инсульта [347].

При исследовании влияния системного тромболиза на выделение НСЕ у пациентов с ишемическим инсультом было отмечено, что прогнозирование объема церебрального ишемического очага, на основании данных полученных по НСЕ, не предоставлялось возможным [181; 231].

Проведенный анализ литературы показал, что НСЕ можно считать подходящим на роль биомаркера инсульта. НСЕ не позволяет дифференцировать геморрагический инсульт от ишемического, однако, его можно применять для определения степени нарушения мозговой ткани, он будет полезен для мониторинга течения заболевания, а также контроля эффективности проводимой терапии.

1.5. Апоптоз-индуцирующий белок p53

При ишемическом инсульте вместе с процессами некроза запускаются механизмы апоптоза. Данный процесс участвует в механизмах отсроченного повреждения ткани головного мозга, т.е. в процессе «доформирования» окончательного размера инфаркта [15]. Об этом свидетельствует определение апоптозных клеток вдоль внутренней границы ишемического ядра, что говорит об участии апоптозного процесса в расширении зоны инфаркта [15].

При апоптозе, в отличие от некроза, отмечается активация специфических биологических механизмов, в результате которых происходит разрыв молекулы ДНК и разрушение белоксинтезирующих структур с сохранением целостности мембраны клетки до завершения апоптотических клеточных реакций. Механизмы запрограммированной смерти включаются позже некротического каскада (спустя 1-2 ч после развития ишемии) и достигают пика своей активности на 2-3 сутки [66].

При ишемическом повреждении головного мозга апоптозу, преимущественно, отводится негативная роль как причине гибели клеток [48]. Это подтверждается рядом клинических исследований, в которых показана положительная корреляционная связь между степенью

выраженности неврологического дефекта, объемом очага поражения головного мозга и уровнем растворимых апоптоз-индуцирующих молекул [159]. Экспериментально было показано, что при терапии моноклональными антителами против апоптоз-индуцирующих факторов определяется уменьшение размеров очага ишемии и выраженности неврологического дефицита [328]. Хотя по данным этих исследований определялись положительные результаты терапии, в клинических исследованиях они оказывались неэффективными [237]. Отсюда следует, что апоптотический механизм гибели клеток надо рассматривать не как отрицательный фактор повреждения, но как регулятор селективного отбора нейронов, которые будут наиболее выгодно, в сложившихся метаболических условиях, способны обеспечить реализацию функционального запроса пациента. Следовательно, апоптоз представляет собой системный адаптивный механизм при развитии ишемического инсульта.

Как известно, индукция апоптоза при повреждении ДНК обусловлена появлением в клетке нерепарированных повреждений ДНК. Это приводит к активации протеинкиназ, которые фосфорилируют и активируют белковый фактор транскрипции p53.

Белок P53 – это фосфопротеин, состоящий из 393 аминокислот и кодирующийся геном TP53. Он является главным стабилизатором генома, обеспечивающим генетическую однородность клеток [65]. Именно благодаря своей способности узнавать и связываться с поврежденными участками ДНК белок p53 выступает в роли транскрипционного фактора [65]. Гены, находящиеся под контролем p53, преимущественно регулируют процессы повреждения ДНК, апоптоз, ангиогенез и рост клеток.

Изначально при открытии белок p53 считался онкогеном (маркером опухолевых клеток), однако, в ходе дальнейших исследований было выявлено его противоопухолевое действие [68]. Активность белка p53 зависит от состояния практически всех процессов, которые происходят внутри клетки, и в зависимости от степени выраженности структурных повреждений, может наблюдаться либо ускорение процессов репарации, либо остановка клеточного цикла и гибель клетки путем апоптоза [193].

Участие белка p53 во внутреннем пути апоптоза связано с его способностью:

- индуцировать экспрессию проапоптотических белков (PUMA, Noxa, Bid, Bad, p53AIP1, Вах и ARAF1) [96; 258; 291];
- поддерживать основную экспрессию апоптоз-индуцирующего фактора [315];
- подавлять экспрессию антиапоптотических белков Bcl-2 [251], BCL-XL [320] и Mcl-1 [282].

Все это способствует выделению апоптотических белков, включая цитохром С и АИФ, из межмембранного пространства митохондрий, что запускает процесс гибели нейрональных клеток [122; 125; 264; 330].

Его участие во внешнем пути апоптоза проявляется активацией транскрипции Fas-рецептора [274] и в повышении чувствительности клеток к внешним про-апоптозным лигандам [274; 344]. Таким образом, действуя сразу на нескольких уровнях и путем использования совершенно разных механизмов, p53 реализует замедленную, но очень эффективную программу апоптоза поврежденных клеток (см. рисунок 1.5.1).

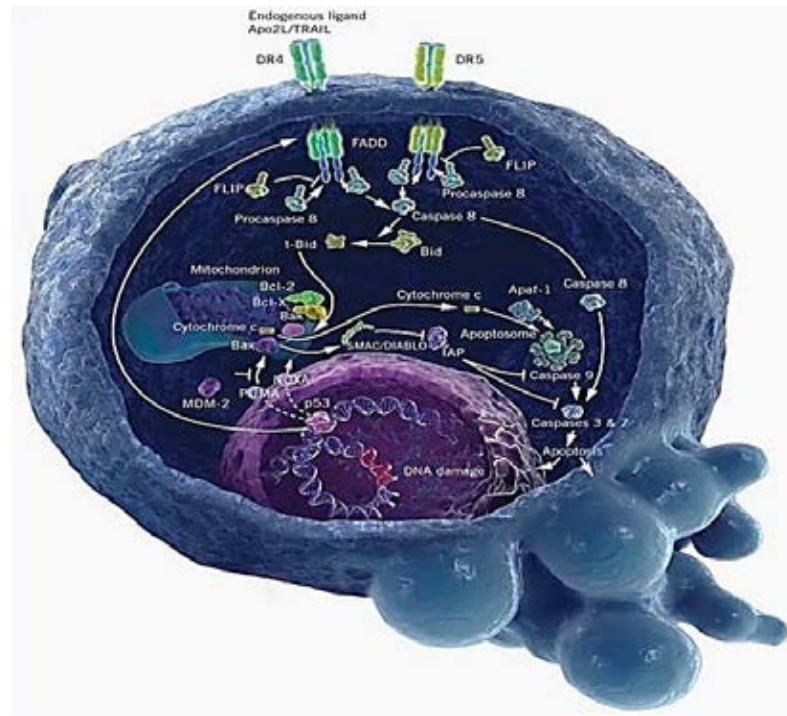


Рисунок 1.5.1. Участие белка p53 во внешнем и внутреннем путях апоптоза²

В последние годы отмечается активное изучение белка p53 при различных заболеваниях. Ему посвящено более 40 тысяч научных трудов, при этом их число продолжает расти. Большинство исследований касаются онкологических заболеваний, но в связи с важной ролью белка p53 в регуляции клеточной гибели, было высказано предположение о вовлеченности белка в процесс гибели клеток, происходящий при инсульте.

Доказано, что в раннем ишемически-реперфузионном периоде увеличивается концентрация белка p53 в нейронах [48], что ведет к активации p53-зависимого апоптозного пути [15]. Экспрессия белка p53 в зонах, отдаленных от очага некроза, обусловлено преимущественно структурно-функциональной перестройкой нервной ткани и гибелью тех клеток, которые оказались не задействованными во вновь образованных связях, и в результате подверглись апоптозу [159].

Роль гена белка p53 была продемонстрирована на экспериментальной модели фокальной ишемии мозга у животных, где низкое содержание белка p53 отмечалось у мышей с меньшим размером инфаркта. Показана и корреляция гена белка p53 с тяжестью состояния больного в

² URL: http://plantcellbiology.masters.grkraj.org/html/Plant_Cell_Apoptosis1-Apoptosis1.htm - p53

остром периоде ишемического инсульта [32].

Однако следует отметить, что повышение уровня белка p53 может отмечаться у пациентов с метаболическим синдромом [58], что требует учета результатов при оценке данных.

Идентификация морфологических и биохимических маркеров апоптоза должна в перспективе способствовать более глубокому пониманию механизмов патогенеза заболевания, улучшению дифференциальной диагностики, созданию принципиально новых направлений терапии и возможности прогнозирования течения ИИ (при использовании комбинации маркеров с оценкой каждого из звеньев патогенеза, помимо апоптотических маркеров) [28; 57].

1.6. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF)

Определенный интерес представляет оценка изменений нейротрофических факторов при острой ишемии головного мозга, что обусловлено их способностью стимулировать «антиапоптотические» механизмы.

По современным данным нейротрофины представляет собой семейство крупных полипептидов, выделяющиеся нейрональными структурами (нейронами, глией) и корректирующие развитие и функцию нейронов. История изучения имеет относительно короткий период, однако, благодаря многочисленным исследованиям, посвященным изучению многих членов данного семейства, можно говорить о новом классе клеточных регуляторов [12].

Одним из хорошо известных и изученных нейротрофических факторов, синтезирующимся в центральной нервной системе, является мозговой нейротрофический фактор (BDNF – brain-derived neurotrophic factor) [43].

Его распространение в нейроструктурах значительно больше, чем распространение фактора роста нервов (NGF – nerve growth factor).

BDNF представляет собой белок с молекулярной массой 13,5 кДа, который состоит из 119 негликозилированных аминокислот и кодируется одноименным геном, находящимся на 11-й хромосоме [88; 134].

Впервые мозговой нейротрофический белок был обнаружен в 1982 году [219]. Выделяют две основные формы BDNF: нерасщепленную про-BDNF и зрелую BDNF. Нейротрофическое действие проявляет зрелая форма BDNF, имеющая высокое сродство к тропомиозиновым тирозинкиназным рецепторам типа В (TrkB) [243]. Противоположным действием обладает нерасщепленная форма про-BDNF, способная селективно активировать рецептор p75 и индуцировать проапоптотические сигнальные пути (см. рисунок 1.6.1) [326].

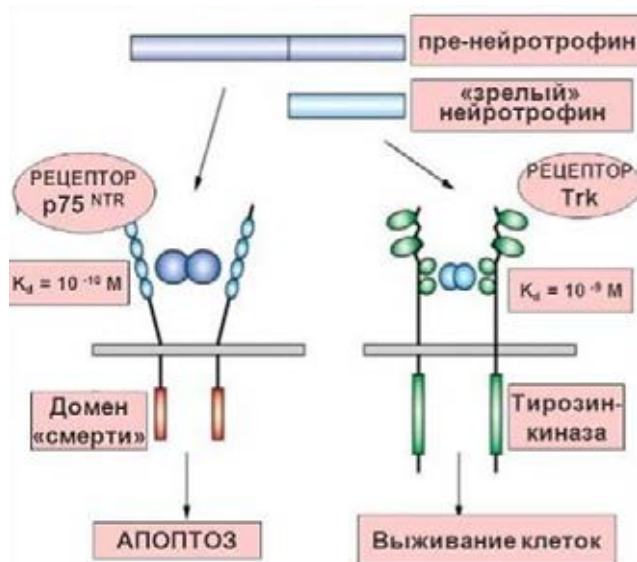


Рисунок 1.6.1. Рецепторы BDNF³

У здоровых добровольцев средний уровень BDNF в плазме крови составляет $\sim 92,5$ пг/мл. Установлено, что уровень белка выше у женщин, однако, со временем он уменьшается у обоих полов [226; 361].

BDNF регулирует развитие нейронов, синаптическую пластичность [94; 97; 108; 180; 203; 205; 280; 336], выполняет нейропротекторную функцию [97; 115]. Он активно участвует в управлении межклеточными и внутриклеточными сигнальными путями через активацию внутри- и внеклеточных киназ, таким образом, эффективно предотвращая нейрональную смерть клетки.

В последнее время активно растет интерес к изучению влияния мозгового нейротрофического фактора на прогноз течения острого нарушения мозгового кровообращения.

Экспериментальные исследования, проведенные на лабораторных животных, доказали способность BDNF стимулировать механизмы антиапоптоза [136; 351], уменьшать размеры инфаркта [305] и улучшать исход течения заболевания [184]. Кроме того, отмечено, что BDNF усиливает местный противовоспалительный эффект за счет регуляции экспрессии IL-10 и подавления TNF- α [306].

Одним из важных функций мозгового нейротрофического фактора рассматривается способность усиливать нейрогенез [105; 170; 197; 215; 230; 244; 265; 284] и нейропластичность после инсульта [139; 185; 353], преимущественно, за счет усиления формирования и разветвления дендритов. Именно данное направление стало интересным для изучения восстановления в постинсультном периоде [19; 239].

Возможность использования нейротрофического фактора мозга в качестве маркера

³ Гомазков О.А. Старение мозга и нейтрофины. Клеточные и молекулярные принципы нейротрофической терапии. – М.: Издательство ИКАР, 2011. – 92с.

восстановления при инсульте подтверждается рядом клинических исследований [201; 293; 316; 337], но не всех [171]. По данным клинического исследования, проведенного Еремовой Н.М., отмечено, что высокий уровень BDNF в спинномозговой жидкости в первые часы развития инсульта связан с хорошим клиническим восстановлением неврологических функций [19]. При этом отмечается обратная корреляция данного маркера с тяжестью состояния больных при поступлении и размерами, сформированного к 5-7-м суткам, инфаркта мозга [19]. Данное положение подтверждается у Т.М. Stanne [316], где снижение концентрации белка BDNF в острой фазе ишемического инсульта было ассоциировано с неблагоприятным отдаленным функциональным исходом у пациентов. Аналогичные результаты получены при оценке прогностического значения мозгового нейротрофического фактора при черепно-мозговой травме [201].

Приведенные данные касались относительно раннего и позднего восстановительного периодов инсульта и периода отсроченных последствий. Результаты исследований по подострому периоду несколько разнятся. В исследовании у J. Wang с соавт. [337] была показана достоверная связь низкого уровня BDNF в сыворотке крови с плохим функциональным исходом спустя 3 месяца после выписки. В исследовании же у Т.М. Stanne [316] определялась статистическая, но не клинически значимая связь между белком и функциональным исходом на ранней стадии реабилитации. Одним из объяснений данного результата может быть наличие такого очагового симптома, как афазия, восстановление которого требует более длительного времени [171]. Также возможной причиной расхождения результатов исследований могут быть различные генетические предпосылки и влияние используемых методов лечения [233]. Таким образом, показано минимальное прогностическое значение уровня BDNF сыворотки крови для оценки функциональных исходов в подострой стадии инсульта.

Следует заметить, что низкие значения BDNF могут наблюдаться также у пациентов с метаболическим синдромом [112], фибрилляцией предсердий [283] и острым коронарным синдромом [240], что требует учета результатов при оценке данных.

Таким образом, роль мозгового нейротрофического фактора при инсульте подчеркнута во многих исследованиях. Он рассматривается как фактор, способный не только индуцировать антиапоптотические механизмы, но и приводить к реорганизации коры и способствовать пластичности нейронов [7]. Отсюда следует возможность его использования в качестве биомаркера восстановления.

Заключение

С целью улучшения прогнозирования течения ишемического инсульта создаются новые диагностические подходы. Одним из таких подходов является применение сывороточных биомаркеров и нейроспецифических белков, благодаря которым возможна прижизненная оценка состояния ткани головного мозга. Применение белков, участвующих в разнонаправленных процессах, может позволить оценить основные спектры патофизиологии, влияющие на исход течения заболевания, реабилитационный потенциал пациента и, таким образом, индивидуализировать лечебный подход.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

Исследование проводилось на базе регионального сосудистого центра, а также отделения для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова в период с 2016 по 2019 год.

В исследование включались пациенты в остром периоде ишемического инсульта с компенсированной сопутствующей соматической (сердечно-сосудистой, почечной, печеночной, эндокринной (изолированная гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе)) патологией.

Для набора пациентов использовались критерии включения и исключения из исследования. Все пациенты включались в исследование на 1-е сутки ишемического инсульта.

Критерии включения пациентов в исследование:

- ✓ мужчины и женщины в возрасте от 46 до 75 лет;
- ✓ первичный полушарный ишемический инсульт, подтвержденный данными нейровизуализационных методов исследования (КТ, МРТ головного мозга);
- ✓ атеротромботический и кардиоэмболический инсульты;
- ✓ добровольное подписание информированного согласия.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- ✓ наличие инсульта в анамнезе;
- ✓ геморрагический инсульт либо спонтанное субарахноидальное кровоизлияние;
- ✓ проведенный тромболитический или тромбэкстракция при поступлении;
- ✓ инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне;
- ✓ лакунарный инсульт;
- ✓ инсульт другой уточненной этиологии;
- ✓ инсульт неуточненной этиологии;
- ✓ наличие тяжелой сопутствующей патологии:
 - онкологические заболевания в анамнезе,
 - аутоиммунные и инфекционные заболевания,
 - эндокринные заболевания (диагностированный ранее сахарный диабет 1 и 2 типа, аутоиммунный тиреоидит, эндемический зоб щитовидной железы и так далее),
 - повышение уровня печеночных трансаминаз, креатинина и мочевины более чем в 1,5 раза;

- ✓ наличие абсолютных противопоказаний к проведению МРТ-исследования (наличие кардиостимулятора, гемостатических клипс, превышение веса пациента порогового значения (более 120 кг));
- ✓ пациенты с полным регрессом неврологической симптоматики в течение первых 24 часов с момента развития заболевания;
- ✓ отказ пациента от подписания информированного согласия.

Критерии исключения из исследования:

- ✓ возникновение любого из состояний, входящих в критерии исключения;
- ✓ нарушение протокола;
- ✓ по просьбе больного или его родственников.

В исследование было включено 80 пациентов в возрасте от 49 до 75 лет, из которых было 36 (45%) мужчины и 44 (55%) женщины. Средний возраст составил $61,3 \pm 6,7$ лет: у мужчин – $58,5 \pm 5,4$ (49 – 66 лет), у женщин – $63,6 \pm 6,8$ (51 – 75 лет). Графическое изображение распределения мужчин и женщин в разных возрастных группах представлено на рисунке 2.1.1.

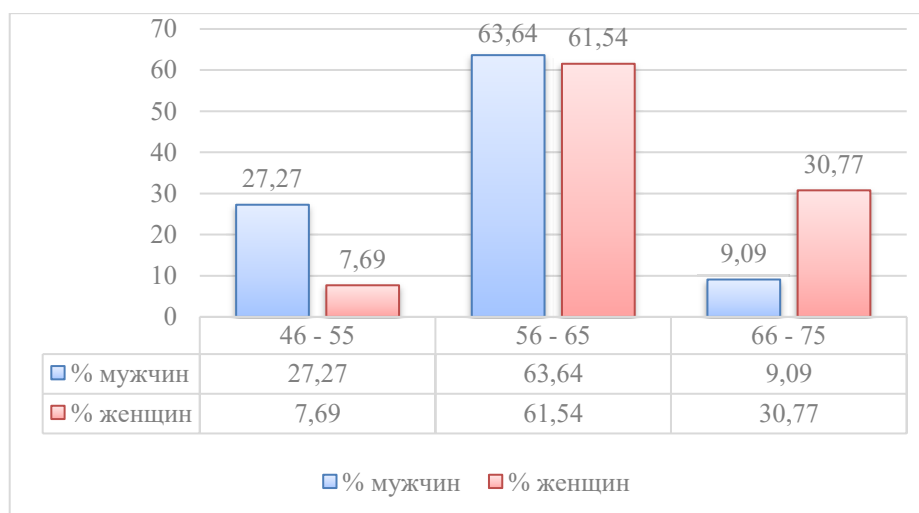


Рисунок 2.1.1. Распределение мужчин и женщин по возрастным группам

По критериям TOAST атеротромботический подтип инсульта диагностировался у 50 пациентов (62,5%), кардиоэмболический – у 30 (37,5%).

Основные факторы риска развития ишемического инсульта у пациентов и их распределение по гендерному признаку представлены в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1. Распределение факторов риска развития ишемического инсульта у мужчин и женщин

Факторы риска	Всего n=80, %	Мужчины n=36, %	Женщины n=44, %
Артериальная гипертония	80, 100%	36, 45%	44, 55%
Атеросклероз брахиоцефальных артерий <50%	66, 82,5%	26, 39,4%	40, 60,6%
Атеросклероз брахиоцефальных артерий >50%, но менее 70%	13, 16,25%	10, 76,9%	3, 23,1%
Избыточная масса тела и ожирение	60, 75%	23, 38,34%	37, 61,66%
Гиперхолестеринемия	46, 57,5%	23, 50%	23, 50%
Постинфарктный кардиосклероз	3, 3,75%	3, 100%	-
Нарушение ритма сердца (мерцательная аритмия)	33, 41,25%, ✓ пароксизмальная форма мерц.аритмии – 3 (9,1%); ✓ постоянная форма мерц. аритмии – 27 (81,8%); ✓ персистирующая форма мерц.аритмии - 3 (9,1%)	13, 39,4%, из них: ✓ у 3-х (23%) – персистирующая форма мерц.аритмии, ✓ у 10-х (77%) – постоянная форма	20, 60,6%, из них: ✓ у 3-х (15%) – пароксизмальная форма мерц.аритмии, ✓ у 17 (85%) – постоянная форма
Умеренное употребление алкоголя (в дозе эквивалентной 15-25г чистого спирта в день)	7, 8,75%	7, 100%	-
Курение	23, 28,75%	20, 86,9%	3, 13,1%

При оценке ИМТ (индекса массы тела) избыточная масса тела определялась у 27 пациентов (33,75%), ожирение 1 степени – у 27 пациентов (33,75%), ожирение 2 степени – у 18-и (22,5%), ожирение 3 степени – у 8-х (10%).

Семейный анамнез по наличию сердечно-сосудистых заболеваний был отягощен у 28-ми пациентов (35%).

Наиболее распространенными факторами риска были артериальная гипертония (100%), атеросклероз сосудов головного мозга в 82,5% случаев, в том числе пациенты с гемодинамически незначимым стенозом – менее 70%.

При оценке степени тяжести, развившейся у пациентов с ишемическим инсультом, по

шкале NIHSS при поступлении у 6-и пациентов (7,5%) определялась легкая степень тяжести (1-4 балла), у 55 пациентов (68,75%) — средняя степень тяжести (5-15 баллов) и у 19 пациентов (23,75%) — тяжелая степень тяжести (16-20 баллов).

При оценке неврологического дефицита общемозговые симптомы (диффузная головная боль / угнетение сознания) наблюдались у 53-х пациентов (66,25%), менингеальные знаки (скуловой симптом Бехтерева, ригидность затылочных мышц) – у 13 пациентов (16,25%). Очаговые симптомы в виде двигательных нарушений выявлялись у 73-х пациентов (91,25%); чувствительные – у 67-и (83,75%), зрительные (в виде гомонимной гемианопсии) – у 33-х (41,25%), глазодвигательные (корковый парез взора) – у 43-х (53,75%), речевые – у 53-х (66,25%), синдром игнорирования и тазовые нарушения наблюдались у 6-и пациентов (7,5%).

В структуре речевых нарушений чисто моторная афазия отмечалась у 6-и (11,33%) пациентов, сенсо-моторная афазия – у 23-х (43,4%), тотальная афазия – у 6-и (11,33%), подкорковая дизартрия – у 33-х (62,26%).

Все пациенты исследования были стандартизированы по МЭС по оказанию медицинской помощи больным с ишемическим инсультом.

В контрольную группу (сравнения по сывороточным биомаркерам) были включены 20 пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью (хронической ишемией мозга), сопоставимые с группой исследования по полу и возрасту.

2.2. Описание основных методов исследования

В исследовании были включены как стандартные методы исследования, необходимые для постановки диагноза ишемического инсульта, так и специальные, включая дополнительные клинические неврологические шкалы, лабораторные и нейровизуализационные методы исследования.

1. Сбор анамнеза: выявление факторов риска развития острого нарушения мозгового кровообращения, отягощенного семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям.

2. Физикальное и неврологическое обследование: производились оценка соматического статуса, определение индекса массы тела и клинический неврологический осмотр по общепринятой методике (Гусев Е.И. и др., 1988). Особое внимание уделялось общемозговой, очаговой, менингеальной симптоматике.

Для стандартизации результатов оценки неврологического статуса использовались шкала инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) и шкала оценки двигательного дефицита – европейской шкале инсульта (ESS).

Шкала NIHSS является нозологически-специфичной и используется для объективной оценки состояния пациента с ишемическим инсультом при поступлении и в динамике. Чем

больше количество набранных баллов, тем более тяжелому инсульту он соответствует. Суммарный балл по шкале позволяет ориентировочно прогнозировать исход заболевания. Так, при оценке менее 10 баллов вероятность благоприятного исхода через год составляет 60–70 %, а при оценке более 20 баллов – 4–16 % [101]. Диагностическая чувствительность теста составляет 92,2%, специфичность 64,6%.

При оценке степени тяжести инсульта по шкале NIHSS использовалась следующая интерпретация результатов [Martin-Schild S., 2010, Ver Hage, 2011], где:

- ✓ 1-4 балла – легкая степень тяжести;
- ✓ 5-15 баллов – средняя степень тяжести;
- ✓ 16-20 баллов – тяжелый инсульт;
- ✓ 21-42 балла – крайне тяжелый инсульт.

Европейская шкала инсульта (ESS) используется для оценки состояния пациентов с недавно произошедшим инсультом в бассейне средней мозговой артерии и эффективности проводимого лечения [163]. Данная шкала является более подробной при оценке двигательного дефицита, по сравнению со шкалой NIHSS. Максимальное количество баллов, что соответствует отсутствию неврологического дефицита равно 100 баллам, при этом самое минимальное количество баллов равно 0 [31].

По мере стабилизации состояния пациентов (на 10-е сутки заболевания), а также в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта дополнительно применялись шкалы для оценки нарушения жизнедеятельности больных, возникающих в результате заболевания: SS-QOL, шкала Рэнкина, индекс Бартел. Данные шкалы являются частью реабилитационного обследования.

Наиболее широко используемыми шкалами для оценки исходов инсульта являются модифицированная шкала Рэнкина (mRS) и модифицированный индекс Бартел (mBI) [164]. Шкала Рэнкина преимущественно направлена на оценку инвалидизации пациента, с акцентом на его мобильность [83], в то время как индекс Бартел преимущественно определяет функциональную повседневную активность пациентов [270]. Показана статистически значимая обратная корреляция между mRS и mBI в популяции после инсульта [246]; чем больше инвалидность по mRS, тем менее независимыми являются оценка пациента по mBI. Кроме того, отмечено, что оценка по бальной шкале NIHSS положительно коррелирует с оценкой mRS с течением времени [302].

Индекс Бартел является методом с высокой чувствительностью и надежностью. Подтверждена высокая предсказательная валидность этого теста в отношении предполагаемой длительности и исходов реабилитации этих больных. Она является очень удобной для оценки изначального уровня активности пациента и мониторинга состояния для определения

эффективности реабилитации, оценки качества жизни пациента, необходимости ухода и его объема [145]. Чувствительность теста составляет 87,0%, специфичность 91,0% [24].

Индекс Бартел оценивает уровень повседневной активности, где «0» – невозможность выполнения данного действия, «5» – требуется помощь в выполнении задания, «10» – полная независимость. Суммарная оценка варьирует от 0 до 100 баллов, где суммарный балл:

- ✓ от 0-20 – соответствует полной зависимости пациента,
- ✓ от 21 до 60 – выраженную зависимость,
- ✓ от 61 до 90 – умеренную зависимость,
- ✓ от 91 до 99 – легкую зависимость,
- ✓ 100 баллов – полную независимость.

Однако категория «независим» допускает возможность использования вспомогательных средств.

Модифицированная шкала Рэнкина [J. Rankin, 1957; D. Wade, 1992] измеряет расширенные функции повседневной жизни. Данная шкала относится к наиболее простым и коротким тестам, которая используется для оценки инвалидности, независимости пациента и результатов реабилитации на каждом этапе. Чувствительность теста составляет 85,6%, специфичность 91,7% [24]. В данной шкале имеются 6 градаций и 5 степеней инвалидизации, где:

- ✓ 0 баллов характеризует отсутствие признаков инвалидности, пациент в состоянии выполнить все действия по уходу за собой без посторонней помощи;
- ✓ 1 степень предполагает отсутствие признаков инвалидности, больной в состоянии выполнять без посторонней помощи все действия по уходу за собой, однако это не исключает наличия у больного расстройств неврологических функций и не ведут к ограничению активности;
- ✓ 2 степень инвалидизации предполагает наличие легких признаков инвалидности, но больной в состоянии ухаживать за собой без посторонней помощи;
- ✓ 3 степень характеризуется умеренно выраженными признаками инвалидности;
- ✓ 4 степень предполагает наличие выраженных признаков инвалидности, больной не в состоянии ходить и ухаживать за собой без посторонней помощи, он нуждается в круглосуточном присмотре и в ежедневной посторонней помощи, однако при минимальной помощи со стороны может выполнять какую-то часть мероприятий по уходу за собой;
- ✓ 5 степень характеризуется сильно выраженными признаками инвалидности, больной прикован к постели, нуждается в постоянном уходе и наблюдении.

Шкала оценки качества жизни при инсульте SS-QOL позволяет дать обобщенную характеристику состояния больных для оценки их качества жизни, связанных со здоровьем.

Данная шкала оценивает не саму болезнь, а ее воздействие на качество жизни пациента. Она ориентирована на оценку исхода течения, качество жизни, связанного со здоровьем и специфичного для пациентов с инсультом. Максимальное количество баллов – 245.

3. Лабораторные методы исследования включали в себя:

– спектр анализов для исключения тяжелой соматической патологии: общий анализ крови с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и СОЭ, биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, АЛТ, АСТ, общий билирубин, глюкоза, липидограмма), коагулограмма крови (протромбиновое время, протромбиновый индекс, фибриноген);

– иммуноферментный анализ на нейроспецифический фактор головного мозга, нейронспецифическую енолазу и белок р53.

4. Инструментальные методы исследования с целью подтверждения ишемического характера инсульта и определения его подтипа:

✓ электрокардиография проводилась в стандартных отведениях для исключения острого инфаркта миокарда;

✓ эхокардиография проводилась на аппарате «Philips» EnVisorC с датчиком 3-3,5 МГц с целью оценки сократительной способности миокарда и визуализации пристеночного тромба при кардиоэмболическом подтипе ишемического инсульта. У 12 пациентов (15%) отмечалось незначительное снижение фракции выброса сердца (ФВ – 50-55%), у 3-х пациентов (3,75%) – умеренное снижение (ФВ <50%);

✓ ультразвуковое дуплексное ангиосканирование брахиоцефальных артерий проводилось на аппарате Esaote MyLab 70 для определения степени выраженности стеноза экстракраниальных сосудов и окклюзии каротидных артерий.

✓ КТ головного мозга производилась на 160-срезовом 4D компьютерном томографе Aquilion Prime с толщиной среза 0,5 мм (производитель Toshiba Medical Corporation (Япония)) для исключения геморрагического типа инсульта. Прямые и косвенные признаки ишемического инсульта в первые сутки заболевания выявлялись у 46 пациентов (57,5%).

✓ МРТ головного мозга проводилась на аппарате Excelart Vantage 1,5 Тесла фирмы «Toshiba» (Япония) для более точной диагностики ишемического инсульта, оценки размеров и локализации очага, наличие атрофических процессов и степени выраженности лейкоареоза.

5. Консультации специалистов по показаниям.

Дизайн исследования пациентов с ишемическим инсультом в нашем исследовании представлен в таблице 2.2.1.

Таблица 2.2.1. Дизайн исследования

Методики исследования	Дни исследования			
	1 сут	10 сут	6 мес	12 мес
1. Соответствие критериям включения и исключения состояний, входящих в критерии не включения (лабораторные методы исследования крови, мочи, ЭКГ, ЭхоКГ, УЗДС БЦА, КТ головного мозга), подписание информированного согласия.	+			
2. Клинико-неврологическое обследование:				
• Клинико-неврологическое обследование по схеме, принятой на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им.Н.И.Пирогова (Е.И.Гусев с соавт. 1988);	+	+	+	+
• Шкала инсульта национального института здоровья NIHSS;	+	+	+	+
• Европейская шкала инсульта – ESS;	+	+	+	+
• Индекс Бартел;		+	+	+
• Шкала Рэнкина;		+	+	+
• Шкала оценки качества жизни при инсульте - SS-QOL			+	+
3. Нейровизуализационные методы:				
• МРТ головного мозга	+ (5-7 сутки)		+	+
4. Количественное определение содержания уровня биомаркеров в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ELISA):				
• определение маркера нейропластичности – нейротрофический фактор головного мозга (BDNF);	+	+	+	+
• определение маркера повреждения –нейронспецифическая енолаза (NSE);				
• определение маркера апоптоза – белок p53.				

2.3. Определение уровня сывороточных биомаркеров в сыворотке крови

Образцы крови для количественного определения уровня биомаркеров (маркера повреждения – NSE, маркера апоптоза – белок p53, маркера нейротрофичности – BDNF) брались у пациентов с ишемическим инсультом в остром (на 1-е и 10-е сутки), раннем и позднем восстановительном периодах. Основным требованием для забора крови было исследование натощак или как минимум 6 часов с момента последнего приема пищи (с целью исключения хилеза крови, что затрудняет сбор материала). Для исследования исключались образцы с гемолизированной сывороткой.

После забора кровь отстаивалась в течение 25-30 минут, затем центрифугировалась при 3000 об / мин в течение 10 минут. После этого часть образцов сыворотки крови хранилась при температуре -20° (срок хранения не превышал 6 месяцев), а другая часть — при -86° (срок хранения увеличивался до года) для последующего анализа. Следует отметить, что при исследовании образцов сыворотки избегались повторные циклы заморозки / разморозки, что влияет на результаты анализа.

Для определения содержания NSE в полученных образцах сыворотки крови использовался набор реагентов Human Neuron-specific enolase, NSE ELISA Kit, производителя Fujirebio Diagnostics, Inc., США; для количественного определения белка p53 — набор реагентов InstantOne ELISA, производителя eBioscience, США; для нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) — набор Human BDNF Quantikine ELISA Kit, производителя RnD Systems, США. Все этапы постановки реакции выполнялись согласно инструкциям, прилагающимся в каждом наборе реагентов.

В нашем исследовании определение количественного содержания NSE, белка p53 и BDNF проводилось путем твердофазного иммуноферментного анализа сэндвич типа (ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay). В основе данного метода лежит принцип адсорбирования антитела к исследуемому антигену на твердой фазе. Оценка результатов анализа проводилась визуально и инструментально по оптической плотности окрашенных продуктов реакции⁴ при помощи спектрофотометра.

При анализе на NSE использовались два различных вида моноклональных анти-NSE антител: биотинилированные антитела MAб E21 и моноклональные антитела E17, конъюгированные с пероксидазой хрена. Перед началом исследования на NSE проводилась предварительная двукратная промывка микропланшета. Затем в каждую лунку добавляли по 100 мкл исследуемых образцов. В отдельные ряды ячеек вносили стандартные пробы с известной концентрацией антигена. Далее проводилась инкубация микропланшета в течение 90 минут при 37°C . После этого в каждую лунку добавляли по 100 мкл раствора, содержащего

⁴ http://www.ibmc.msk.ru/content/Education/w-o_pass/MMoB/8.pdf

биотинилированные антитела МАb E21, с последующей инкубацией в течение 60 минут при 37°C. Затем после аспирирования и промывания каждой лунки с помощью промывающего раствора в каждую лунку добавляли 100 мкл раствора, содержащего моноклональные антитела E17, конъюгированные с пероксидазой хрена (ферментная метка) и инкубировали в течение 30 минут при 37°C. После этого растворы удаляли и повторяли процедуру отмычки ячеек.

Проявление ферментативной активности пероксидазы в связанном конъюгате проводилось с использованием 90 мкл ТМБ (3,3', 5,5'-тетраметилбензидин). При присутствии антигена в сыворотке в процессе реакции развивалась голубая окраска. Интенсивность окраски пропорциональна количеству НСЕ, присутствующей в образце. Спустя 15-30 минут добавляли 50 мкл Стоп-раствора (раствора, включающего серную кислоту), после чего приступали к измерению оптической плотности в каждой ячейке с помощью спектрофотометра при длине волны 450 нм.

Концентрацию НСЕ в образцах пациента рассчитывали по калибровочной кривой. Стандартные кривые строятся для каждого анализа в координатах: оптическая плотность против концентрации для каждого стандарта. Чувствительность анализа составила 1 мкг/л для NSE. Диапазон измерения 1–150 мкг/л⁵.

При проведении анализа на BDNF вначале на планшет сорбировались специфические антитела к белку и только после этого в каждую лунку добавлялись по 50 мкл разведенных стандартов и исследуемых образцов с последующим инкубированием в течение 2 часов при комнатной температуре. Необходимо отметить, что введение исследуемого раствора и стандартных разведений антигена вносят попарно, используя по две лунки на каждое разведение белка. После данного этапа промывка лунок не нужна. Далее добавлялся человеческий свободный конъюгат BDNF и микропланшет инкубировался в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем проводилась аспирация и промывка каждой лунки. Важно заметить, что полное удаление жидкости на каждом этапе является одним из важных условий для получения правильных результатов. Дальнейшие этапы аналогичны тем, что проводились при постановке анализа на NSE. Диапазон измерения: 20–4000 пг/мл. Аналитическая чувствительность: 20 пг/мл.

В методе InstantOne ELISA для определения белка p53 используется традиционный иммуноферментный сэндвич формат, но с большим отличием. По сравнению с традиционным ИФА данная методика позволяет добиться большей гибкости, простоты использования, а также сокращения времени анализа (чуть более 60 минут). В этом методе измеряемый аналит

⁵ Утверждена приказом Председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ и СР РК от 24 октября 2016 года № 004529 – Инструкция по медицинскому применению изделия медицинского назначения

связывается с парой антител в сэндвич-комплекс в растворе и с захватывающими антителами, связанными с поверхностью лунок планшета. Эта технология делает возможным добавлять в планшет образцы и реагенты (коктейль антител) одновременно. Несвязавшиеся неспецифические компоненты и реактивы смываются так же, как и в традиционном сэндвич-иммуноферментном анализе (ИФА), а специфические аналиты выявляются визуализирующим колориметрическим реагентом. Диапазон измерения: 0,33–50,0 Е/мл (чувствительность: 0,33 Е/мл).

2.4. Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics v25 (IBM corp., USA). В исследовании использовались методы описательной и сравнительной статистики. Для оценки качественных показателей проводился подсчет частоты и доли (%) от общего числа, для количественных – рассчитывали средние арифметические значения (M), стандартные отклонения (SD), медианы (Me) и квартили (LQ; UQ). Сравнение качественных показателей проводилось с помощью критерия χ^2 . Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, либо критерия Крускала-Уоллиса (для 3 и более групп). Сравнение частот качественных признаков в двух и более группах проводили с помощью точного критерия Фишера. В зависимых выборках значения сравнивали с помощью критерия Фридмана. Анализ взаимосвязи двух порядковых признаков проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Различия в группах считались достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

3.1. Клиническая картина пациентов с ишемическим инсультом, вошедших в исследование, в остром, раннем и позднем восстановительном периодах

В остром периоде ишемического инсульта неврологическое обследование было проведено 80 пациентам в возрасте от 49 до 75 лет (средний возраст $61,3 \pm 6,7$ лет), из которых было 36 (45%) мужчины и 44 (55%) женщины.

3.1.1. Общая характеристика больных в остром периоде ишемического инсульта. Оценка неврологического статуса проводилась на 1-е и 10-е сутки пребывания в стационаре. Подробная характеристика неврологических симптомов, имеющих у пациентов в 1-е сутки ишемического инсульта, представлена в таблицах 3.1.1.1, 3.1.1.2, 3.1.1.3.

Таблица 3.1.1.1. Неврологические симптомы у пациентов с ишемическим инсультом в 1-е сутки заболевания

Симптомы		Количество пациентов, n=80
Общемозговые (диффузная головная боль/угнетение сознания)		53 (66,25%)
Менингеальные (скуловой симптом Бехтерева, ригидность затылочных мышц)		13 (16,25%)
Очаговые	Двигательные нарушения (гемипарез по центральному типу)	73 (91,25%)
	Чувствительные нарушения (контралатеральная гемигипестезия)	67 (83,75%)
	Зрительные нарушения (гомимная гемианопсия)	33 (41,25%)
	Глазодвигательные нарушения (корковый парез взора)	43 (53,75%)
	Речевые нарушения (афатические нарушения, подкорковая дизартрия)	53 (66,25%)
	Синдром игнорирования	7 (8,75%)
	Тазовые нарушения (недержание мочи)	7 (8,75%)

Таблица 3.1.1.2. Двигательные нарушения у пациентов с ишемическим инсультом в 1-е сутки заболевания

6-и бальная шкала оценки мышечной силы	Рука	Нога
Плегия	20 (27,4%)	3 (4,11%)
1-2 балла	13 (17,8%)	37 (50,6%)
3 балла	33 (45,2%)	13 (17,8%)
4 балла	7 (9,6%)	17 (23,28%)
5 баллов	7 (9,6%)	10 (13,7%)

Таблица 3.1.1.3. Речевые нарушения у пациентов с ишемическим инсультом в 1-е сутки заболевания

Степень выраженности речевых нарушений	Моторная афазия, n=6, 11,33%	Сенсо-моторная афазия, n=23, 43,4%	Подкорковая дизартрия, n=33, 62,26%
Легкая степень выраженности	3, 50%	3, 13,04%	23, 69,7%
Средняя (среднетяжелая) выраженности	3, 50%	10, 43,48%	–
Тяжелая степень выраженности	–	10, 43,48%	10, 30,3%

В дополнение к таблице 3.1.1.3 следует отметить, что у 6 пациентов (11,32%) диагностировалась тотальная афазия.

В нашем исследовании наиболее частыми симптомами у пациентов были: общемозговые (66,25%), двигательные (91, 25%) (гемипарез до 3-х баллов в руке (45,2%) и до 1-2 баллов в ноге (50,6%)), чувствительные (83,75%) и речевые (66, 25%) (чаще наблюдалась сенсо-моторная афазия среднетяжелой и тяжелой степени выраженности (86,96%)) нарушения.

Медиана по шкале NIHSS в 1-е сутки заболевания составила 11,5 [9;14] баллов, по шкале ESS – 45 [39; 64] баллов.

3.1.2. Оценка связи между факторами риска развития заболевания и степенью тяжести неврологического дефицита по данным бальной оценки шкал NIHSS, ESS и индексу Бартел в остром периоде ишемического инсульта.

Установлена статистически достоверная связь между возрастом пациентов и степенью тяжести по шкале NIHSS ($\chi^2=13,889$, $p<0,05$), что клинически определялось тенденцией к утяжелению состояния пациентов в старшей возрастной группе.

Статистически достоверной связи между степенью тяжести инсульта, оцениваемой по шкале NIHSS, в 1-е сутки заболевания и полом пациентов отмечено не было ($\chi^2=4,444$, $p>0,05$), однако клинически отмечалась тенденция к утяжелению состояния у женщин, что вероятнее всего связано с данной выборкой пациентов, где количество женщин преобладало, и развитием инсульта у женщин в более старшей возрастной группе.

В нашем исследовании статистически достоверной связи между степенью тяжести инсульта по шкале NIHSS в 1-е сутки заболевания и наличием у пациентов лишнего веса ($\chi^2=13,722$, $p>0,05$), мерцательной аритмии ($\chi^2=3,178$, $p>0,05$), нарушением углеводного обмена ($\chi^2=3,223$, $p>0,05$), наследственностью ($\chi^2=2,417$, $p>0,05$), инфарктом миокарда ($\chi^2=1,926$, $p>0,05$) и нарушением липидного обмена ($\chi^2=3,178$, $p>0,05$) не отмечалось.

При оценке влияния подтипа ишемического инсульта на степень выраженности неврологического дефицита статистически достоверной связи установлено не было ($\chi^2=1,769$, $p>0,05$).

3.1.3. Динамика неврологического дефицита в остром периоде ишемического инсульта.

Изначально в исследование было включено 80 пациентов. В ходе дальнейшего обследования у 32-х пациентов были выявлены состояния, входящие в список критериев невключения и исключения из исследования, в связи с чем мы были вынуждены исключить их из исследования: у 13 пациентов были диагностированы позднее развившиеся сопутствующие заболевания (впервые диагностирован сахарный диабет 2 типа); 19 пациентов не могли продолжить исследование по причинам, не связанным со здоровьем и настоящим заболеванием (семейные, финансовые обстоятельства). Полное обследование согласно протоколу исследования прошли 48 человек.

При осмотре на 10-е сутки заболевания положительная динамика наблюдалась у 30 пациентов (62,5%), отрицательная динамика – у 12 пациентов (25%), без динамики были 6 пациентов (12,5%).

В группе пациентов с положительной динамикой неврологического статуса менингеальных симптомов на момент поступления в стационар и на протяжении всего стационарного лечения не наблюдалось ни у одного из пациентов. Общемозговая симптоматика, представленная в виде диффузной головной боли, отмечалась у 20 пациентов (66,67%), которая при последующем наблюдении (на 10-е сутки) полностью регрессировала.

Двигательные нарушения выявлялись у 26 пациентов (86,67%), из которых у 22 (84,62%) отмечалась положительная динамика:

- ✓ у 2-х (9,09%) пациентов появились минимальные движения в конечностях;
- ✓ у 4-х (18,18%) – нарастание мышечной силы до 3-3,5 баллов;
- ✓ у 12 (54,55%) – до 4-4,5 баллов;

✓ у 4-х пациентов (18,18%) мышечная сила выросла до полной (5 баллов).

При оценке чувствительных нарушений, которые наблюдались у 22-х больных (73,33%), положительная динамика в виде уменьшения выраженности симптома отмечалась у 4-х пациентов (18,18%).

Глазодвигательные нарушения (в виде коркового пареза взора) наблюдались у 10 пациентов (33,33%), зрительные (в виде выпадения одноименных половин полей зрения) – у 12 пациентов (40%). Положительная динамика в виде регрессирования глазодвигательных нарушений отмечалась у 6-и пациентов (50%), зрительных нарушений – у 2-х пациентов (16,67%), у оставшихся отмечалось сохранение симптоматики.

Речевые нарушения в данной группе отмечались у 18 пациентов (60%). Подробная их характеристика представлена в таблице 3.1.3.1.

Таблица 3.1.3.1. Речевые нарушения у пациентов с ишемическим инсультом в 1-е сутки заболевания в группе с положительной динамикой

Степень выраженности речевых нарушений	Моторная афазия, n=4, 22,22%	Сенсо-моторная афазия, n=8, 44,44%	Подкорковая дизартрия, n=14, 77,78%	
			Изолированная, n=6, 42,86%	В составе афазии, n=8, 57,14%
Легкая степень выраженности	2, 50%	2, 25%	6, 100%	2, 25%
Средняя (среднетяжелая) выраженности	2, 50%	6, 75%	–	
Тяжелая степень выраженности	–	–	–	6, 75%

Положительная динамика в виде уменьшения выраженности афатических нарушений наблюдалась у 2-х пациентов (11,11%), подкорковой дизартрии – у 8 пациентов (44,44%).

Нарушение функций тазовых органов в данной группе не отмечалось ни у одного из пациентов.

Динамика неврологического дефицита по данным шкал в группе пациентов с положительной динамикой представлена в таблице 3.1.3.2.

Таблица 3.1.3.2. Балльная оценка по шкалам NIHSS, ESS, Рэнкина и индекса Бартел в группе пациентов с положительной динамикой в остром периоде ишемического инсульта

Неврологические шкалы	1-е сутки	10-е сутки	<i>p</i>
NIHSS	9 [8; 12]	6 [4; 9]	0,0000*
ESS	60 [42; 68]	74 [67; 88]	0,0000*
Индекс Бартел	–	80 [70; 100]	–
Шкала Рэнкина	–	2 [2; 3]	

*- $p < 0,05$

Отмечено, что показатели неврологических шкал улучшались, однако, это динамика происходила в пределах группы со средней степенью тяжести и пациенты, преимущественно, были умеренно зависимы.

При оценке неврологического статуса в группе пациентов с отрицательной динамикой (12 пациентов) в остром периоде ишемического инсульта общемозговые и менингеальные симптомы определялись у 8 пациентов (66,67%). Из очаговой симптоматики преобладали двигательные нарушения (гемипарез до 2-3-х баллов по 6-и балльной шкале оценки мышечной силы); расстройство чувствительности в виде гемигипестезии на туловище и конечностях, глазодвигательные нарушения (в виде коркового пареза взора), центральное поражение ядер 7 и 12 пары ч.м.н. Зрительные (выпадение одноименных половин полей зрения) и тяжелые речевые нарушения, представленные в виде тотальной афазии и сенсо-моторной афазии тяжелой степени выраженности, диагностировались у 8-и пациентов (66,67%). Гемисоматоагнозия и нарушение функции тазовых органов наблюдались у 4-х пациентов (33,33%).

При оценке в динамике неврологического статуса на 10-е сутки заболевания у всех пациентов данной группы отмечалось нарастание очагового дефицита преимущественно за счет двигательных и речевых нарушений. В остальном неврологическая симптоматика (зрительные, глазодвигательные, чувствительные нарушения, гемисоматоагнозия, центральное поражение 7 и 12 пары ч.м.н., нарушение функции тазовых органов) сохранялись в прежнем объеме (на прежнем уровне), без отрицательной динамики.

Однако в данной группе пациентов отмечалось регрессирование общемозговой симптоматики – у 4-х пациентов (50%) и менингеальных знаков – у 8-и пациентов. Динамика неврологических шкал в данной группе представлена в таблице 3.1.3.3.

Таблица 3.1.3.3. Балльная оценка по шкалам NIHSS и ESS в группе пациентов с отрицательной динамикой

Неврологические шкалы	1-е сутки, n=12	10-е сутки, n=12	p
NIHSS	15 [11; 20]	19 [14; 22]	0,0015*
ESS	35 [24; 42]	22 [18; 32]	0,0015*

*- $p < 0,05$

У всех пациентов по индексу Бартел на 10-е сутки ишемического инсульта было 0 баллов, по шкале Рэнкина – 5 [5; 5].

По данным таблицы 3.1.3.3 по показателям неврологических шкал отмечается ухудшение состояния пациентов, что у большинства определялось переходом из состояния средней степени тяжести в тяжелую, либо они изначально были в тяжелом состоянии, что в последующем усугублялось.

В группе пациентов без динамики (6 пациентов) у 4-х пациентов (66,67%) наблюдались общемозговые симптомы; менингеальных знаков не было ни у одного из пациентов. Из очаговой симптоматики отмечался выраженный двигательный дефицит (глубокий гемипарез до 2-х баллов по 6-и бальной шкале по оценке мышечной силы) и расстройство чувствительности по гемитипу. Глазодвигательные нарушения выявлялись у 4-х пациентов (66,67%). Из речевых нарушений у 2-х (33,33%) пациентов отмечалась тяжелая сенсо-моторная афазия и у всех 6 – определялись признаки подкорковой дизартрии легкой степени выраженности.

При оценке неврологического статуса на 10-е сутки заболевания у данной группы пациентов отмечалось регрессирование общемозговой симптоматики, в остальном очаговый неврологический дефицит сохранялся на прежнем уровне.

Медиана по шкале NIHSS в данной группе составила 12 [12; 16] баллов, по шкале ESS – 45 [38; 45] баллов, по индексу Бартел – 20 [15; 20] баллов, по шкале Рэнкина – 4 [4; 5] балла.

3.1.4. Динамика неврологического дефицита в раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта. При динамическом наблюдении за пациентами в течение года после выписки из стационара положительная динамика отмечалась у 34 пациентов (70,83%), отрицательная динамика – у 10 пациентов (20,83%) и без динамики было 4 пациента (8,34%).

Следует отметить, что основные изменения происходили в группе пациентов, находящихся в остром периоде в группе без динамики: у 4-х пациентов (66,67%) за год отмечалась положительная динамика, а у 2-х (33,33%) – отрицательная.

У 4 пациентов (33,33%) из группы с отрицательной динамикой в остром периоде инсульта, при последующем наблюдении значимой динамики не происходило.

Данные по неврологическим шкалам в группе пациентов с положительной динамикой представлены в таблице 3.1.4.1.

Таблица 3.1.4.1. Балльная оценка по шкалам NIHSS, ESS, SS-QOL, Рэнкина и индекса Бартел за год наблюдения у пациентов с ишемическим инсультом в группе с положительной динамикой

Неврологические шкалы	1 сутки, n=34	10 сутки, n=34	6 месяцев, n=18	12 месяцев, n=28
NIHSS	10 [8; 12]	8 [4; 9]	3 [1; 6]	3,5 [2; 4]
ESS	63 [45; 67]	68 [58; 85]	90 [78; 96]	89 [74; 92]
Индекс Бартел	–	85 [40; 100]	100 [90; 100]	100 [95; 100]
SS-QOL	–	–	211 [173; 228]	198 [189; 227]
Шкала Рэнкина	–	3 [2; 3]	2 [1; 2]	2 [1; 2]

Показано, что у пациентов в группе с положительной динамикой в отсроченном периоде ишемического инсульта отмечается улучшение показателей по данным всех представленных шкал.

В группе больных с изначально отрицательной динамикой умерли все 10 пациентов: 4 (40%) – в остром периоде ишемического инсульта (вследствие развития осложнений инсульта), 6 (60%) – в раннем восстановительном периоде (в результате развития повторного инсульта с развитием вторично-стволового синдрома).

Медиана балльной оценки неврологических шкал в данной группе составила: в 1-е сутки заболевания: по шкале NIHSS – 16 [11; 16] баллов, по шкале ESS – 39 [39; 42] баллов; на 10-е сутки заболевания: по шкале NIHSS – 16 [14; 22] баллов, по шкале ESS – 32 [18; 32] балла, по индексу Бартел – 0 [0; 20] баллов, по шкале Рэнкина – 5 [5; 5] баллов.

В 3-ей группе, представленной 4 пациентами (8,33%), неврологический дефицит был без значимой положительной динамики. Медиана балльной оценки по шкале NIHSS на 12-м месяце наблюдения составила 17,5 [16,5; 18,5] баллов, по шкале ESS – 32 [30,5; 35,5] балла, по индексу Бартел – 25 [22,5; 27,5] баллов, по шкале Рэнкина – 4 [4; 4] балла, по шкале SS-QOL – 94 [86; 108] балла.

3.2. Оценка данных методов нейровизуализации

В нашем исследовании всем пациентам в остром, раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга с использованием стандартных режимов (Ax T2, Ax T2*, Ax Flair, Sag T2, Ax DWI, Ax DWI ADC, Ax DWI Isotropic, 3D-MP-RAG).

3.2.1. Оценка МРТ-показателей в остром периоде ишемического инсульта. В остром периоде МРТ головного мозга производилось однократно на 5-7 сутки ишемического инсульта. Исследование было проведено 44 пациентам.

У всех пациентов оценивался объем и локализация очага ишемии. Дополнительно проводилась оценка степени выраженности лейкоареоза по шкале Fazekas [144] и наличия атрофии головного мозга. Основные МРТ-характеристики представлены в таблицах 3.2.1.1 и 3.2.1.2.

Таблица 3.2.1.1. Топографические МРТ-характеристики

Показатель	Количество пациентов, n=44
Сторона поражения	<ul style="list-style-type: none"> ➤ правое полушарие – 24 (54,55%); ➤ левое полушарие – 20 (45,45%)
Пораженный отдел головного мозга	<ul style="list-style-type: none"> ➤ лобная доля – 2 (4,55%); ➤ лобно-височный отдел – 16 (36,34%); ➤ лобно-теменной отдел – 2 (4,55%); ➤ лобно-теменно-височный отдел – 18 (40,91%); ➤ лобно-теменно-затылочный отдел – 2 (4,55%); ➤ височно-теменной отдел – 2(4,55%); ➤ островковая часть – 2 (4,55%); ➤ базальные ядра – 12 (27,27%)
Расположение очага	<ul style="list-style-type: none"> ➤ корковое – 10 (22,73%); ➤ глубинное – 2 (4,55%); ➤ корково-глубинное – 32 (72,72%)
Наличие атрофии головного мозга	14 (31,82%)
Выраженность лейкоареоза	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fazekaz 0 (нет лейкоареоза) – 2 (4,55%); ➤ Fazekas 1 (легкий лейкоареоз) – 36 (81,82%); ➤ Fazekas 2 (умеренный лейкоареоз) – 6 (13,63%); ➤ Fazekas 3 – 0

Таблица 3.2.1.1. Продолжение

Показатель	Количество пациентов, n=44
Смещение срединных структур (3,5-4 мм)	8 (13,64%)
Смещение срединных структур (5-8 мм)	8 (13,64%)

Таблица 3.2.1.2. Объемные показатели очагов поражения по данным используемых режимов

Режимы МРТ головного мозга	Размер очага поражения, см ³ , n=44
T1-режим	61,1 [10,5; 63,7]
T2-режим	61,7 [21,4; 90,35]
T2-FLAIR-режим	73,71 [18,5; 88,4]
DWI-режим	59 [23,9; 91,15]

В нашем исследовании число больных с лобно-теменно-височной (40,91%) и лобно-височной (36,34%) локализацией очага поражения преобладало. При этом локализация в большинстве случаев была корково-глубинной (72,72%).

По данным МРТ атрофия головного мозга диагностировалась только у 31,82% пациентов. У большинства пациентов выявлялись легкая (81,82%) и умеренная (13,63%) степени выраженности лейкоареоза.

При сопоставлении нейровизуализационных данных с клинико-лабораторными показателями преимущественно использовались T2- и DWI-режимы МРТ, являющиеся наиболее информативными методами оценки зоны поражения (инфаркта и пенумбры).

3.2.2. Анализ связи между клинико-нейровизуализационными данными. В остром периоде ишемического инсульта статистически достоверно определялась связь между размером очага ишемии и выраженностью неврологического дефицита, оцениваемого по бальной шкале NIHSS ($\chi^2=15,153$, $p<0,05$), степенью функционального восстановления, определяемого по индексу Бартел ($\chi^2=28,097$, $p<0,01$).

Установлена слабая прямая корреляционная связь между объемом очага ишемии, измеренным в остром периоде ишемического инсульта, и степенью выраженности неврологического дефицита, оцениваемого по шкале NIHSS, в раннем ($r=0,481^*$, $p=0,043$) и позднем ($r=0,470^*$, $p=0,012$) восстановительном периодах, что может свидетельствовать о влиянии размера очага поражения на динамику состояния пациента [13].

Для более детальной оценки прогностического значения объема ишемии в нашем исследовании дополнительно использовалось разделение объемных показателей (по данным DWI-режима) по следующим категориям: менее 10 см³, от 10 до 50 см³, от 50 до 100 см³ и более 100 см³ [68; 209; 249; 272]. Полученные данные были соотнесены со степенью тяжести неврологического дефицита, оцениваемой по шкалам NIHSS, ESS, и степенью

функционального восстановления по данным индекса Бартел, шкалы Рэнкина и SS-QOL на каждом из этапов обследования. Результаты приведены в таблицах 3.2.2.1, 3.2.2.2 и 3.2.2.3.

Таблица 3.2.2.1. Показатели неврологических шкал на 10-е сутки ишемического инсульта в зависимости от объема очага ишемии по данным DWI-режима МРТ

Шкала	Объём по DWI в остром периоде инсульта, см ³				p
	< 10 см ³ , n=4	от 10 до 50 см ³ , n=10	от 50 до 100 см ³ , n=22	>= 100 см ³ , n=4	
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	
ESS	94 [90;98]	68 [68;76]	52 [45;80]	67 [46;67]	0,009
NIHSS	1 [1;3]	10 [8;10]	9 [4;12]	8 [8;13]	0,009
Индекс Бартел	100 [100;100]	85 [85;90]	40 [20;95]	70 [70;75]	0,028
Шкала Рэнкина	1 [0,5;2,0]	2 [2;2]	1 [1;1]	2 [2;2]	1,000

Таблица 3.2.2.2. Показатели неврологических шкал в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта в зависимости от объема очага ишемии по данным DWI-режима МРТ

Шкала (6 мес)	Объём по DWI 6 мес., см ³				p
	< 10 см ³ , n=8	от 10 до 50 см ³ , n=2	от 50 до 100 см ³ , n=2	>= 100 см ³ , n=4	
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	
ESS	93 [84,5;97]	86 [85;87]	96 [95;97]	70 [68,5;71]	0,009
NIHSS	1 [0,5;4,5]	3 [2;4]	1 [1;1]	6 [4,5;7,25]	0,008
SS-QOL	219 [192;234,5]	188 [187;189]	236 [235;237]	170 [169;170,5]	0,008
Индекс Бартел	95 [90;100]	100 [100;100]	100 [100;100]	85 [84,5;86]	0,386
Шкала Рэнкина	1 [0,5;2,0]	2 [2;2]	1 [1;1]	2 [2;2]	1,000

Таблица 3.2.2.3. Показатели неврологических шкал в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта в зависимости от объема очага ишемии по данным DWI-режима МРТ

Шкала (12 мес)	Объём по DWI 12 мес., см ³				p
	< 10 см ³ , n=6	от 10 до 50 см ³ , n=12	от 50 до 100 см ³ , n=4	>= 100 см ³ , n=8	
	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	
ESS	96 [81;100]	89 [89;92]	33 [32;35]	62 [50;74]	<0,001
NIHSS	1 [0,5;5]	3 [2;4]	18 [17; 18,25]	7 [4;10]	<0,001
SS-QOL	227 [183;238]	204 [192;231]	96 [94,5; 96,5]	163 [137; 189]	<0,001
Индекс Бартел	100 [90;100]	100 [100;100]	25 [23,75;26,25]	70 [45;95]	<0,001

По данным полученных результатов отмечено, что минимально выраженный неврологический дефицит и более высокие показатели по шкалам восстановления как в остром, так и отстроченном периоде ишемического инсульта были показаны в группах с размером очага менее 10 см³ (на 10-е сутки: ESS=94,0 [90,0; 98,0], NIHSS=1,0 [1,0; 3,0], индекс Бартел=100 [100; 100], шкала Рэнкина=1,0 [0,5; 2,0], через 6 месяцев после инсульта: ESS=93 [84,5; 97], NIHSS=1,0 [0,5; 4,5], индекс Бартел=95 [90; 100], SS-QOL=219 [192; 234,5], шкала Рэнкина=1,0 [0,5; 2,0], через 12 месяцев после инсульта: ESS=96 [81; 100], NIHSS=1,0 [0,5;5], индекс Бартел=100 [90; 100], SS-QOL=227 [183; 238].

При объеме очага >50 см³ отмечались более низкие показатели восстановления, по данным шкалы SS-QOL и индекса Бартел, в позднем периоде ишемического инсульта. Более высокие показатели по шкале SS-QOL и индексу Бартел, определяемые в группе с объемом более 100 см³ по сравнению с группой с объемом 50-100 см³, обусловлены тем, что в данной группе были пациенты с правополушарным инсультом, что и определяло высокую степень функциональной активности за счет преимущественного использования доминантной правой руки.

Отсутствие признаков инвалидизации по шкале Рэнкина наблюдалось при объеме менее 10 см³, в то время как при других объемных показателях особой разницы отмечено не было и определялась легкая и умеренная степень инвалидизации.

В нашем исследовании выявляется прямая корреляционная связь между объемом очага поражения и степенью инвалидизации по шкале Рэнкина (в 6 месяцев – $r=0,55$, $p<0,05$, в 12 месяцев – $r=0,64$, $p<0,05$), обратная – с SS-QOL (в 6 месяцев – $r=-0,7$, $p<0,05$, в 12 месяцев – $r=-0,61$, $p<0,05$) и индексом Бартел (в 6 месяцев – $r=-0,62$, $p<0,05$, в 12 месяцев – $r=-0,58$, $p<0,05$).

3.2.3. Определение объемного показателя ишемии у пациентов с разным исходом

ишемического инсульта.

Анализ данных показал, что в группе пациентов с отрицательной динамикой в среднем отмечались объемные показатели 13-52 см³ по данным DWI-режима и 14-36 см³ по данным T2-режима МРТ. Оценить динамику в 6 и 12 месяцев не предоставлялось возможным в связи с тем, что у всех пациентов данной группы наблюдался летальный исход.

В группе пациентов без динамики МРТ головного мозга в остром периоде инсульта не производилась из-за наличия относительных противопоказаний к проведению исследования, однако при динамическом наблюдении за ними через 12 месяцев были получены следующие объемные показатели: 96 [87; 98] см³ по данным DWI-режима и 154 [142; 154] см³ по данным T2-режима МРТ.

В группе пациентов с положительной динамикой отмечалась тенденция к уменьшению объема очага на протяжении всего периода наблюдения, при этом медиана изначального размера очага инфаркта в остром периоде инсульта составила 75,40 [25,10; 91,7] см³.

3.2.4. Оценка связи между локализацией очага поражения, его размером и выраженностью неврологического дефицита. Полученные данные по клинико-нейровизуализационным характеристикам при разной локализации очага поражения представлены в таблице 3.2.4.1. Стоит отметить, что данные по группе с подкорковой локализацией очага не предоставлялись, в связи с малой когортой больных (2 пациента).

Таблица 3.2.4.1. Клинико-нейровизуализационные показатели в группе с корковой и корково-подкорковой локализацией очага инфаркта

	Локализация				p
	Корково-подкорковая		Корковая		
	n	Me [LQ; UQ]	n	Me [LQ; UQ]	
Объем по DWI, см ³ , 5-7 сутки	28	63,9 [25,1;917]	10	71,6 [71,6;81,2]	0,524
Объем по DWI, см ³ , 6 мес	14	24,4 [3,1;147,5]	2	1,42 [1,42;1,42]	0,150
Объем по DWI, см ³ , 12 мес	20	96 [17,56;101,6]	10	27 [27; 29,3]	0,169
Объем по T2, см ³ , 5-7 сутки	28	58,55 [21,4;96,7]	10	61 [61;79,2]	0,368

* – p<0,05

Таблица 3.2.4.1. Продолжение

	Локализация				p
	Корково-подкорковая		Корковая		
	n	Me [LQ; UQ]	n	Me [LQ; UQ]	
Объем по T2, см ³ , 6 мес	20	73,3 [3,4;134]	2	2,72 [2,72;2,72]	0,216
Объем по T2, см ³ , 12 мес	22	145,4 [5,59;154]	10	42,3 [42,3;71]	0,388
ESS, 1 сутки	32	47 [40,5;65]	10	64 [42;64]	0,300
ESS, 10 сутки	32	67 [31,5;80,5]	10	80 [52;80]	0,202
ESS, 6 мес	16	88 [74;93,5]	2	96 [96;96]	0,209
ESS, 12 мес	22	74 [50;92]	10	89 [84;89]	0,092
NIHSS, 1 сутки	32	12 [9;15,5]	10	8 [8;10]	0,002*
NIHSS, 10 сутки	32	9 [6;17]	10	4 [4;9]	0,020*
NIHSS, 6 мес	16	3,5 [1,5;6]	2	1 [1;1]	0,209
NIHSS, 12 мес	22	4 [4;10]	10	2 [2;3]	0,000*
SS-QOL, 6 мес	16	199,5 [171,5;222,5]	2	241 [240,5; 241,5]	0,013*
SS-QOL, 12 мес	22	189 [137;204]	10	231 [192;231]	0,001*
Индекс Бартел, 10 сутки	32	70 [10;95]	10	95 [40;95]	0,163
Индекс Бартел, 6 мес	16	95 [87,5;100]	2	100 [100;100]	0,327
Индекс Бартел, 12 мес	22	95 [45; 100]	10	100 [95;100]	0,003*
Шкала Рэнкина, 10 сутки	16	2 [1,5;2]	2	0 [0;0]	0,013*
Шкала Рэнкина, 6 мес	16	2 [1,5;2]	2	0 [0;0]	0,013*

* – $p < 0,05$

По результатам исследования установлено, что если в остром периоде объемные показатели инфаркта в группе с корковой и корково-подкорковой локализацией значимо не отличались, то уже в отсроченном периоде наблюдалось, что очаги поражения при корково-подкорковой локализации были больше, чем в группе с корковой локализацией очага (по данным T2- и DWI-режимов МРТ).

Выраженный неврологический дефицит по данным бальной оценки шкалы NIHSS выявлялся при корково-подкорковой локализации очага, и эта тенденция прослеживалась на протяжении всего периода наблюдения. В восстановительном периоде это характеризовалось более низкими показателями восстановления по данным шкал SS-QOL, Рэнкина и индекса Бартел ($p < 0,05$).

3.2.5. Влияние атрофии на течение ишемического инсульта. При оценке влияния наличия атрофии на степень тяжести и восстановление после ишемического инсульта отмечено,

что при отсутствии атрофических изменений отмечена тенденция к наиболее лучшему восстановлению неврологических функций по балльной оценке шкал ESS, NIHSS, SS-QOL и индексу Бартел в остром и восстановительном периодах ишемического инсульта. Следовательно, у пациентов с наличием атрофии головного мозга, хуже протекает восстановление утраченных функций. Данные статистического анализа приведены в таблице 3.2.5.1.

Таблица 3.2.5.1. Показатели неврологических шкал в группе пациентов с и без атрофии головного мозга

Неврологические шкалы	Наличие атрофических изменений в головном мозге				p
	Нет		Есть		
	n	Me [LQ; UQ]	n	Me [LQ; UQ]	
ESS, 1 сутки	26	64 [42;68]	14	45 [42;63]	0,027*
ESS, 10 сутки	26	80 [67;88]	14	45 [18;68]	<0,001*
ESS, 6 мес	18	90 [78;96]	0	–	–
ESS, 12 мес	20	89 [81;90]	8	71 [50;92]	0,438
NIHSS, 1 сутки	26	9 [8;10]	14	13 [12;16]	<0,001*
NIHSS, 10 сутки	26	6 [4;8]	14	12 [10;22]	<0,001*
NIHSS, 6 мес	18	3 [1;6]	0	–	–
NIHSS, 12 мес	20	3 [2;4]	8	7 [4;10]	0,001*
SS-QOL, 6 мес	18	211 [173;228]	0	–	–
SS-QOL, 12 мес	20	202 [189;231]	8	170,5 [137;204]	0,043*
индекс Бартел, 10 сутки	26	95 [70;100]	14	20 [0;85]	<0,001*
индекс Бартел, 6 мес	18	100 [90;100]	0	–	–
индекс Бартел, 12 мес	20	100 [95;100]	8	72,5 [45;100]	0,165
шкала Рэнкина, 6 мес	18	2 [1;2]	0	–	–

* – статистически значимые корреляции ($p < 0,05$).

Статистически значимые различия определялись в группе пациентов с наличием и без атрофии головного мозга для следующих шкал: ESS на 1 и 10-е сутки, индекса Бартел на 10-е сутки, NIHSS на 1, 10-е сутки и 12 месяцев, SS-QOL в 12 месяцев.

Сопоставление данных между наличием атрофии головного мозга и размером очага поражения в остром и отсроченном периодах ишемического инсульта представлено в таблице 3.2.5.2.

Таблица 3.2.5.2. Данные объемных показателей за весь период наблюдения в группе пациентов без и с наличием атрофии головного мозга

Объемные показатели, период заболевания	Наличие атрофических изменений в головном мозге				p
	Нет		Есть		
	n	Me [LQ; UQ]	n	Me [LQ; UQ]	
Объем по DWI, см ³ , 5-7 сутки	26	75,4 [22,8;90,6]	14	52,4 [25,1;91,7]	0,408
Объем по DWI, см ³ , 6 мес	16	15,6 [2,26;101,15]	0	–	–
Объем по DWI, см ³ , 12 мес	18	27 [1,9;29,3]	8	59,58 [17,56;101,6]	0,683
Объем по T2, см ³ , 5-7 сутки	26	79,2 [21,5;84]	14	36,2 [21,4;96,7]	0,347
Объем по T2, см ³ , 6 мес	18	8,5 [2,72;81,3]	4	232,5 [230,25;233,25]	0
Объем по T2, см ³ , 12 мес	20	42,3 [4,2;71]	8	111,85 [16,7;207]	0,11

По данным статистического анализа получено, что значимой разницы по объемным показателям по данным T2- и DWI-режимов МРТ в 2-х исследуемых группах не определялось. Однако при динамическом наблюдении в группе пациентов с наличием изначально определяемой атрофии головного мозга через 12 месяцев после развития ишемического инсульта по данным нейровизуализационных исследований отмечалась тенденция к развитию больших размеров очага инфаркта, чем в группе, где атрофические изменения мозга отсутствовали.

Следовательно, атрофические изменения являются прогностически неблагоприятным фактором исхода течения ишемического инсульта.

3.2.6. Влияние лейкоареоза на течение ишемического инсульта. В нашем исследовании был проведен анализ между клиничко-нейровизуализационными данными и степенью выраженности лейкоареоза. Полученные результаты приведены в таблице 3.2.6.1.

Таблица 3.2.6.1. Данные клинических шкал и объемных показателей очага поражения в группах пациентов с разной степенью выраженности лейкоареоза

Показатели	Лейкоареоз						P
	Отсутствие лейкоареоза		Fazekas 1		Fazekas 2		
	n	Me [LQ; UQ]	N	Me [LQ; UQ]	n	Me [LQ; UQ]	
ESS, 1 сутки	2	49 [48;50]	32	45 [42;65,5]	6	63 [63;68]	0,278
ESS, 10 сутки	2	58 [57;59]	32	67 [45;86,5]	6	68 [68;76]	0,677
ESS, 6 мес	2	91 [90;92]	14	90 [70;96]	2	78 [78;78]	0,477
ESS, 12 мес	0	–	22	89 [74;90]	6	92 [81;92]	0,211
NIHSS, 1 сутки	2	9 [8;10]	32	11 [8;13,5]	6	13 [9;13]	0,448
NIHSS, 10 сутки	2	6 [5;7]	32	8 [4;12]	6	10 [8;10]	0,424
NIHSS, 6 мес	2	2,0 [2;2]	14	3 [1;6]	2	7 [7;7]	0,072
NIHSS, 12 мес	0	–	22	3 [2;4]	6	4 [4;5]	0,052
SS-QOL, 6 мес	2	211 [210; 212]	14	217 [170;236]	2	173 [171;175]	0,520
SS-QOL, 12 мес	0	–	22	192 [189;231]	6	204 [183;204]	0,573
Индекс Бартел, 10 сутки	2	35 [35;35]	32	70 [20;97,5]	6	85 [85;100]	0,211
Индекс Бартел, 6 мес	2	90 [90;90]	14	100 [85;100]	2	90 [90;90]	0,367
Индекс Бартел, 12 мес	0	–	22	100 [95;100]	6	100 [90;100]	0,896
Шкала Рэнкина, 10 сутки	2	2 [2;2]	14	2 [1;2]	2	2 [2;2]	0,310
Шкала Рэнкина, 6 мес	2	2 [2;2]	14	2 [1;2]	2	2 [2;2]	0,310

Установлена прямая корреляция между степенью тяжести состояния по данным шкалы NIHSS у пациентов с ишемическим инсультом и выраженностью лейкоареоза. Об этом свидетельствует наличие выраженных признаков лейкоареоза у пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести в остром периоде инсульта, что прослеживается клинически на протяжении всего периода наблюдения. Также отмечаются более низкие показатели восстановления, по данным шкалы SS-QOL в 6 месяцев, у пациентов с лейкоареозом 1 и 2 степени по шкале Fazekas [81]. Однако полученные данные не имели статистически достоверной значимости.

По шкалам Бартел и Рэнкина получены неоднозначные результаты.

Следовательно, в нашем исследовании неблагоприятными морфологическими

факторами для восстановления пациентов с ишемическим инсультом являлись наличие атрофии головного мозга и выраженность лейкоареоза, что говорит, преимущественно, об истощении компенсаторных резервов головного мозга. Полученные результаты согласуются с данными других исследований [44; 99; 220].

Относительно объемных показателей, статистически точно определить размеры, при которых отмечался неблагоприятный исход, в нашем исследовании не представилось возможным, однако клинически более благоприятный исход был выявлен у пациентов с объемом ишемии менее 10 см³. При этом положительная динамика у пациентов с ишемическим инсультом наблюдалась и при объеме 10-50 см³, что проявлялось больше по данным функциональных шкал восстановления (SS-QOL, индекса Бартел и шкалы Рэнкина). Полученные данные по объемам повреждения говорят о важности данного показателя как критерия восстановительного потенциала, что подтверждается результатами как отечественных [2; 38; 44; 45; 56; 68], так и международных исследований [78; 87; 247; 272; 276; 335].

3.3. Результаты оценки связи сывороточных биомаркеров с клинико-нейровизуализационными данными в остром, раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта

Количественное определение содержания сывороточных биомаркеров (NSE, белка p53, BDNF) проводилось в остром периоде (на 1 и 10-е сутки), раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта. Полученные данные сравнивались с данными лабораторных показателей пациентов контрольной группы, которую составили пациенты с хронической ишемией головного мозга, сопоставимых с группой исследования по возрасту и полу (таблица 3.3.1)

Таблица 3.3.1. Концентрации сывороточных маркеров в основной и контрольной группах

Сывороточные биомаркеры		Группа				p*
		Основная		Контрольная		
		n	Me [LQ; UQ]	n	Me [LQ; UQ]	
1-е сутки	BDNF (пг/мл)	46	15238 [8375;21722]	19	21919 [19660;29940]	0,002**
	NSE (мкг/л)	46	2,73 [1,91;4,8]	19	1,45 [0,91;1,81]	<0,001**
	p53 (е/мл)	38	0 [0;10,04]	19	1,9 [0;5,4]	0,986
10-е сутки	BDNF (пг/мл)	48	21602,8 [18464;24632]	19	21919 [19660;29940]	0,358
	NSE (мкг/л)	48	5,65 [2,64;7,05]	19	1,45 [0,91;1,81]	<0,001**
	p53 (е/мл)	34	0 [0;7,49]	19	1,9 [0;5,4]	0,287
6 мес	BDNF (пг/мл)	10	27409 [25326;27409]	19	21919 [19660;29940]	0,077
	NSE (мкг/л)	16	4,17 [3,71;6,06]	19	1,45 [0,91;1,81]	<0,001**
	p53 (е/мл)	4	162,9 [152,1;173,7]	19	1,9 [0;5,4]	<0,001**
12 мес	BDNF (пг/мл)	24	32265,5 [29613;34742]	19	21919 [19660;29940]	<0,001**
	NSE (мкг/л)	30	5,1 [2,64;5,41]	19	1,45 [0,91;1,81]	<0,001**
	p53 (е/мл)	24	7,75 [0;18]	19	1,9 [0;5,4]	0,073

*критерий Манна-Уитни

** – статистически значимые корреляции ($p < 0,05$)

Установлено достоверное повышение уровня NSE в сыворотке крови у пациентов с ишемическим инсультом во всех точках наблюдения по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), что указывает на выраженные процессы гибели нейронов, которые вместе с нарушением гематоэнцефалического барьера приводят к активному выходу NSE в кровь. Полученные результаты согласуются с данными как зарубежных, так и отечественных исследований, проведенных за последние 30 лет [25; 107; 142; 160; 166; 178; 188; 221; 250; 269; 302; 308; 311; 317; 329; 345; 346; 360].

По абсолютным показателям у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения лабораторно определялись более высокие показатели белка р53, что, однако не имело статистически достоверного различия ($p>0,05$).

Выявлена статистически значимая разница между уровнем BDNF основной и контрольной группы в 1-е сутки ишемического инсульта. Более высокие показатели уровня BDNF определены в группе пациентов с длительным анамнезом течения хронической ишемии головного мозга и с ее более выраженной степенью тяжести, что, вероятнее всего, связано с отсроченной активацией защитных нейротрофических механизмов у пациентов при острой локальной ишемии мозга. Установлено статистически значимое повышение уровня BDNF в основной группе пациентов в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта, что может быть обусловлено продолжающимися у данных пациентов активными процессами восстановления.

3.3.1. Анализ факторов, способных влиять на концентрацию сывороточных биомаркеров в остром периоде ишемического инсульта. По данным нашего исследования значимых корреляционных связей между уровнем сывороточных биомаркеров и факторами риска развития инсульта отмечено не было. При оценке влияния возраста на уровень NSE, BDNF и белок р53 были получены следующие результаты, подробно представленные в таблице 3.3.1.1.

Таблица 3.3.1.1. Уровень сывороточных биомаркеров в разных возрастных группах

Сывороточные маркеры		Возрастной диапазон		
		46-55 лет, n=8	56-65 лет, n=30	66-75 лет, n=10
1-е сутки	BDNF (пг/мл)	16767,75 [15238;18297,5]	19203 [9291;27698]	6080 [4816;12494,5]
	р53 (е/мл)	10,04 [0;10,04]	2,80 [0;19,3]	0 [0;0]
	NSE (мкг/л)	2,43 [2,02;2,73]	3,04 [1,07;4,8]	3,60 [2,29;4,8]
10-е сутки	BDNF (пг/мл)	20422,75 [19515;21239,5]	23130 [18700;24632]	18228 [18228;28590]
	р53 (е/мл)	89 [81,3;94,5]	0 [0;7,49]	0 [0;0]
	NSE (мкг/л)	3,05 [2,43;3,25]	6,7 [3,14;8,54]	3,25 [2,33;5,8]

По данным проведенного анализа отмечено, что во всех возрастных группах на протяжении первых 10 дней заболевания происходит увеличение уровня нейротрофического фактора головного мозга, что говорит о повышении активности компенсаторных защитных механизмов восстановления, как реакции на повреждение. Однако в более старшей возрастной группе пациентов (старше 65 лет) отмечены более низкие уровни увеличения показателей

BDNF, что может говорить о сниженных возможностях нейрогенеза. Уровень же HSE и белка p53 во всех возрастных группах был преимущественно обусловлен выраженностью объема повреждения ткани головного мозга.

Между группами больных с разным типом ишемического инсульта (атеротромботическим и кардиоэмболическим) достоверной разницы в показателях сывороточных биомаркеров показано не было.

3.3.2. Анализ корреляционной связи между сывороточными маркерами и данными клинических неврологических шкал в остром периоде ишемического инсульта. Данные по анализу корреляционной связи между выраженностью неврологического дефицита, оцениваемого по шкалам NIHSS, ESS и индексу Бартел, и содержанием сывороточных биомаркеров в остром периоде ишемического инсульта представлены в таблицах 3.3.2.1 и 3.3.2.2.

Таблица 3.3.2.1. Корреляционная связь между маркерами в сыворотке крови и неврологическими шкалами на 1-е сутки заболевания

Неврологическая шкала	BDNF (пг/мл), n=46	NSE (мкг/л), n=46	p53 (е/мл), n=38
ESS	r=-0,374*	r=-0,047	r=0,034
NIHSS	r=0,133	r=0,458**	r=-0,270

* - статистически значимые корреляции ($p < 0,05$)

** - статистически значимые корреляции ($p < 0,01$)

Таблица 3.3.2.2. Корреляционная связь между маркерами в сыворотке крови и неврологическими шкалами на 10-е сутки заболевания.

Неврологическая шкала		BDNF (пг/мл)	NSE (мкг/л)	p53 (е/мл)
ESS	коэффициент корреляции	r=0,328*	r=-0,755**	r=0,341*
	n	48	48	34
NIHSS	коэффициент корреляции	r=-0,443**	r=0,746**	r=-0,417*
	n	48	48	34
Индекс Бартел	коэффициент корреляции	r=0,397**	r=-0,709**	r=0,252
	N	44	44	30
Шкала Рэнкина	коэффициент корреляции	r=-0,439*	r=0,759*	r=-0,432*
	N	44	44	30

* - статистически значимые корреляции ($p < 0,05$)

** - статистически значимые корреляции ($p < 0,01$)

Установлена значимая корреляционная связь между сывороточными показателями NSE, белка p53, BDNF и тяжестью неврологического дефицита в остром периоде ишемического инсульта:

- ✓ для NSE на 1-е сутки заболевания с бальной оценкой по шкале NIHSS, на 10-е сутки – с NIHSS, ESS, индексом Бартел;
- ✓ для белка p53 на 10-е сутки – с NIHSS и ESS;
- ✓ для BDNF на 1-е сутки – со шкалой ESS, на 10-е сутки – с NIHSS, ESS, индексом Бартел и шкалой Рэнкина.

Показана слабая обратная корреляционная зависимость между уровнем BDNF на 10-е сутки ишемического инсульта и степенью тяжести неврологического дефицита, оцениваемого по шкале NIHSS ($r=-0,443$, $p<0,01$), и уровнем потери трудоспособности, по данным индекса Бартел ($r=0,397$, $p<0,01$). Полученные данные подтверждаются результатами исследований Т.М. Stanne и Н.М. Еремовой [19; 316].

Установлена взаимосвязь между высоким уровнем нейроспецифической енолазы в сыворотке крови и тяжестью неврологического дефицита в остром периоде инсульта ($p<0,05$), что сопоставимо с результатами исследований А. Bharosay (2012), S.H. Wu (2003), С. Woertgen (2001), M.D. Hill (2000), Н. Stevens (1999), M.T. Wunderlich (1999), Н. Schaarschmidt (1994) [91; 169; 304; 317; 343; 345; 347].

Данные по анализу связи между степенью тяжести неврологического дефицита и уровнем BDNF и NSE в сыворотке крови представлены на рисунках 3.3.2.1 и 3.3.2.2.

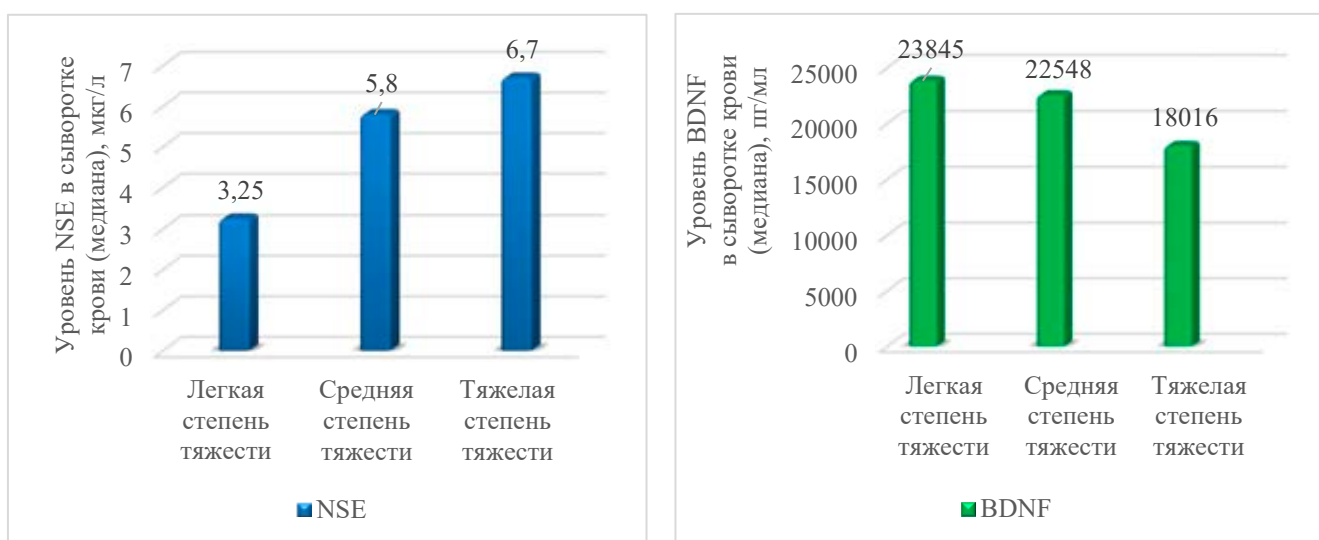


Рисунок 3.3.2.1. Количественное определение уровня BDNF и NSE на 10-е сутки ишемического инсульта при разной степени тяжести состояния, оцениваемой по шкале NIHSS

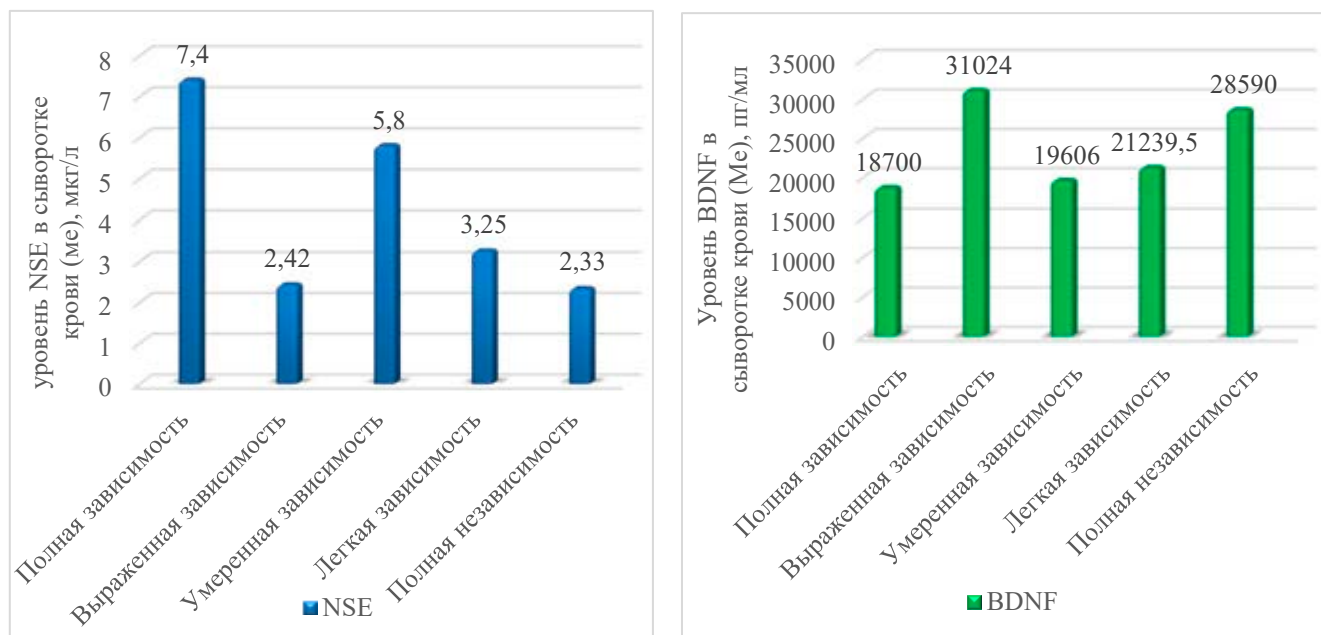


Рисунок 3.3.2.2. Определение взаимосвязи между содержанием BDNF и NSE в сыворотке крови и функциональным исходом, определяемый по индексу Бартел на 10-е сутки ишемического инсульта

По данным рисунков видно, что на 10-е сутки ишемического инсульта высокие показатели NSE определяются у пациентов с «полной» и «умеренной степенью зависимости» по данным шкалы Бартел. Высокие значения BDNF на 10-е сутки острой ишемии головного мозга выявлялись у пациентов с «полной независимостью» (по балльной оценке шкалы Бартел). Исключением в том и другом случае была группа пациентов с «выраженной степенью зависимости» по шкале Бартел, где определялись высокие цифры BDNF и низкие значения NSE в сыворотке крови. Медиана возраста в этой группе составила 57 лет [51; 57]. В последствии, именно у данной группы пациентов при динамическом наблюдении отмечены лучшие показатели восстановления. Следовательно, при остром нарушении церебральной перфузии на фоне активации нейротрофических механизмов защиты головного мозга происходит уменьшение выраженности повреждения нервных клеток.

При оценке взаимосвязи между уровнем сывороточного белка p53 и степенью тяжести пациентов в остром периоде ишемического инсульта выявлена прямая корреляция со шкалой ESS ($r=0,341$, $p<0,05$) и индексом Бартеля ($r=0,252$, $p>0,05$), обратная – с балльной оценкой по шкале NIHSS ($r=-0,417$, $p<0,05$) и Рэнкина ($r=-0,432$, $p<0,05$). Для подробного изучения данной корреляции было выделено 2 группы сравнения: пациенты с NIHSS <10 баллов и NIHSS >10 баллов. Медиана сывороточных показателей в этих группах составила 2,8 [0; 7,8] и 0 [0; 19,3] соответственно ($p=0,84$).

3.3.3. *Оценка связи между сывороточными маркерами и данными клинических неврологических шкал в раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта.* При оценке корреляционной связи между клинико-лабораторными данными в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (через 6 месяцев с момента начала симптомов заболевания) статистически значимые показатели определялись для BDNF и NSE.

При исследовании сывороточных уровней BDNF выявлялась обратная корреляция уровня биомаркера со степенью тяжести инсульта и степенью инвалидизации, то есть высокие показатели сывороточного уровня BDNF наблюдались у пациентов с минимально выраженным неврологическим дефицитом по данным шкалы NIHSS ($r=-0,158$, $p>0,05$) и легкой степенью инвалидизации по шкале Рэнкина ($r=-0,725$, $p<0,05$).

Более высокий уровень NSE отмечался у пациентов с выраженной степенью зависимости по данным шкалы Бартел ($r=-0,621$, $p<0,05$).

Следует отметить, что в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта все пациенты имели положительную динамику. При сравнении с показателями BDNF в остром периоде ОНМК отмечена тенденция к уменьшению уровня нейротрофического фактора головного мозга. Это, вероятнее всего, может быть обусловлено снижением активности нейропластических механизмов в восстановительном периоде при благоприятном исходе заболевания.

Для нейроспецифической енолазы в этом периоде сохраняется прямая корреляционная связь с тяжестью неврологического дефицита (для NIHSS – $r=0,267$, $p>0,05$; для ESS – $r=-0,412$, $p>0,05$, для индекса Бартел – $r=-0,621$, $p<0,05$) и степенью инвалидизации по шкале Рэнкина ($r=0,267$, $p>0,05$).

В связи с малым количеством полученных данных по белку p53 оценить взаимосвязь с клиническими неврологическими шкалами на данном этапе восстановительного периода не предоставлялось возможным.

В позднем восстановительном периоде ишемического инсульта статистически значимая корреляционная связь определялась только для BDNF со шкалой ESS ($r=-0,464$, $p<0,05$). Было выявлено повышение уровня BDNF в сыворотке крови у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом, что может быть связано с продолжающимися у данных пациентов процессами восстановления, в то время как у пациентов с минимально выраженным неврологическим дефицитом нейротрофические процессы стабилизировались и не имели тенденции к нарастанию. Относительно нейроспецифической енолазы и белка p53 определялась прямая связь между уровнями данных сывороточных маркеров и степенью тяжести неврологического дефицита у пациентов с инфарктом мозга (ESS – $r=-0,055$, $p>0,05$).

3.3.4. Оценка уровня сывороточных биомаркеров в зависимости от исхода течения ишемического инсульта. С целью оценки прогностической роли используемых нами сывороточных биомаркеров пациенты по исходу заболевания были разделены на 2 группы: с благоприятным (NIHSS в 1-е сутки заболевания <10 баллов) и неблагоприятным исходом заболевания (NIHSS в 1-е сутки заболевания >10 баллов). И в этих группах оценивалась динамика сывороточных биомаркеров на протяжении всего периода наблюдения. Полученные результаты наглядно представлены на рисунке 3.3.4.1 и 3.3.4.2.

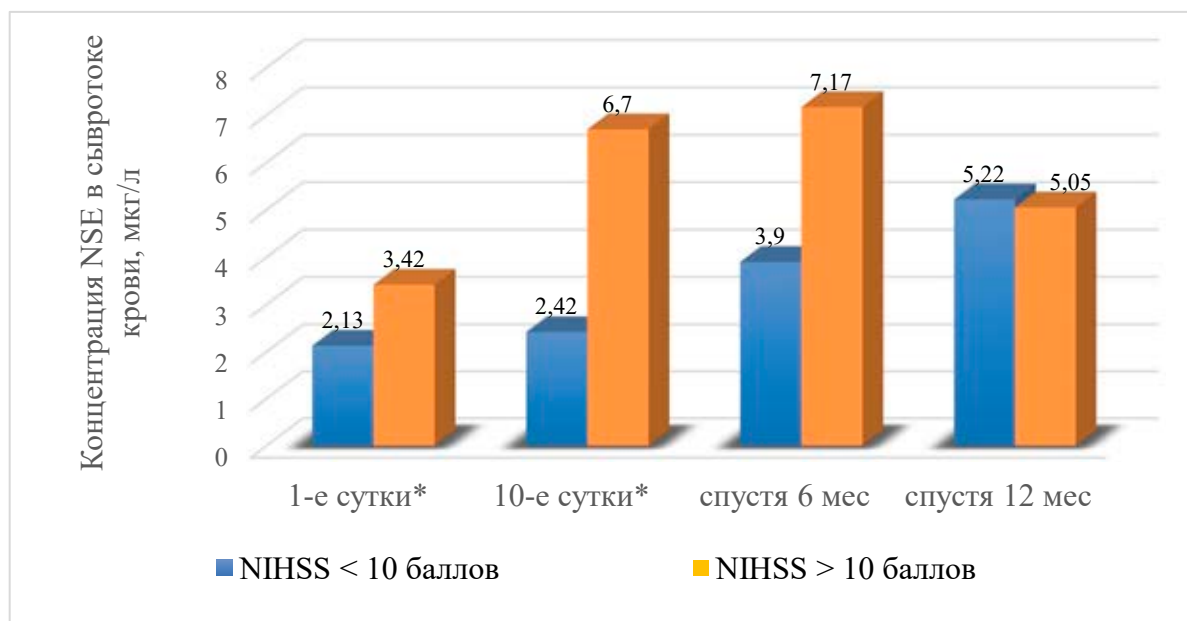


Рисунок 3.3.4.1. Динамика уровня NSE в группе пациентов с NIHSS менее и более 10 баллов

* - $p < 0,05$

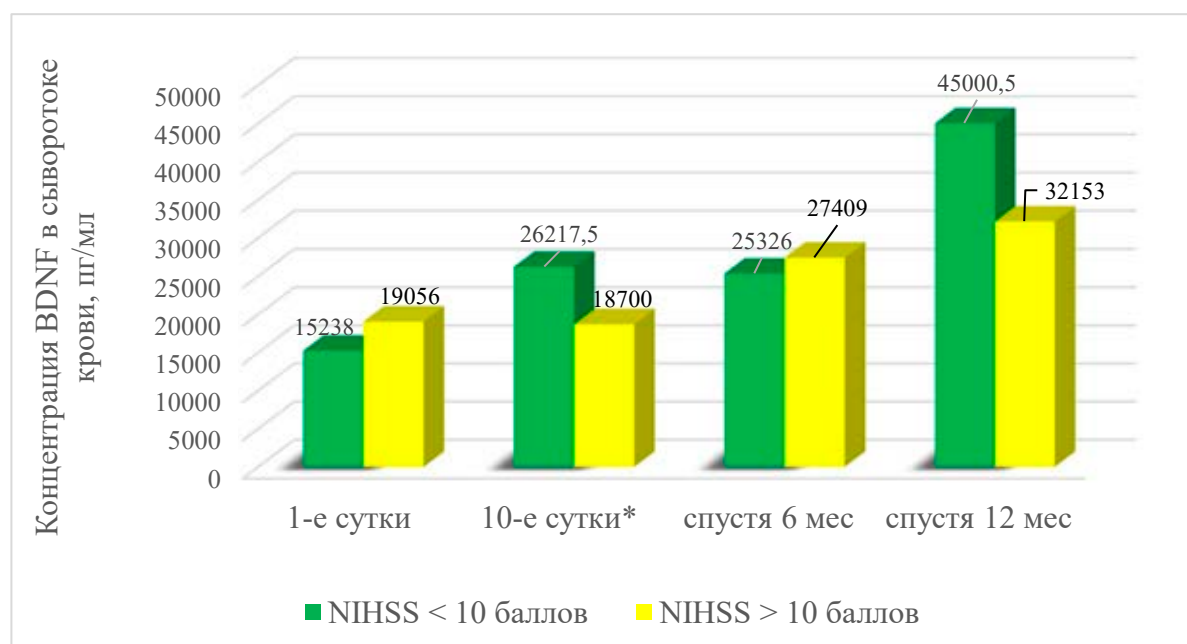


Рисунок 3.3.4.2. Динамика уровня BDNF в группе пациентов с NIHSS менее и более 10 баллов

* - $p < 0,05$

По данным статистического анализа и рисунков 3.3.4.1 и 3.3.4.2 отмечена достоверная разница уровней сывороточного белка NSE на 1-е и 10-е сутки между группами, оцениваемые по шкале NIHSS, с более высоким уровнем данного белка в группе пациентов с NIHSS более 10 баллов ($p < 0,05$). Выявлено, что уровень BDNF на 10-е сутки ишемического инсульта был выше в группе пациентов, где NIHSS был менее 10 баллов ($p < 0,05$), что свидетельствует об активности защитных нейротрофических механизмов.

Следует отметить, что на основании полученных данных наблюдалась информативность не столько количественного определения уровня сывороточных маркеров на 1-е сутки заболевания, сколько динамика этих показателей в остром периоде ишемического инсульта. То есть у пациентов с благоприятным исходом течения заболевания (менее 10 баллов по шкале NIHSS) даже если в первые сутки отмечались более низкие значения уровня BDNF, то на 10-е сутки выявлялась тенденция к его повышению по сравнению с группой, имевшей неблагоприятный функциональный исход (NIHSS >10 баллов), где показатели уровня BDNF оставались на тех же значениях или имели тенденцию к уменьшению.

Результаты, полученные по белку p53, были неоднозначными. В группе пациентов с NIHSS <10 баллов отмечались более низкие значения белка в 1-е сутки (7,80 [0,00; 10,04]) по сравнению с группой где NIHSS был более 10 баллов (0,00 [0,00; 19,3]), что, однако не имело статически достоверной разницы ($p > 0,05$). На 10-е сутки инсульта была прослежена тенденция к увеличению белка p53 в группе с благоприятным исходом течения по шкале NIHSS (<10 баллов) (53,24 [7,49; 99,00]), в то время как в другой группе (NIHSS >10 баллов) определялись нулевые значения белка (0,00 [0,00; 0,00]) ($p > 0,05$). Таким образом, можно предположить, что если выраженность процессов апоптоза в 1-е сутки заболевания обусловлена, преимущественно, процессами повреждения и наличием у пациентов преморбидных факторов, способных изменять активность апоптотической гибели клеток, то на 10-е сутки заболевания, повышение показателя белка p53 может быть связано с апоптотическими механизмами происходящими не только в области ишемии, но и в отдаленных зонах головного мозга, где он участвует в процессах структурно-функциональной перестройки нервной ткани и гибели клеток.

3.3.5. Определение связи между уровнем сывороточных биомаркеров и размером очага поражения в исследуемых периодах ишемического инсульта. При проведении сравнительного анализа на 5-7 сутки ишемического инсульта выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем BDNF и объемом очага инфаркта мозга по данным МРТ головного мозга (DWI ($r = -0,05$, $p = 0,76$) и T2-режимов ($r = -0,74$, $p = 0,65$)). Однако данная связь была статистически недостоверна.

В раннем восстановительном периоде ишемического инсульта при сравнении уровней сывороточных биомаркеров с размерами очага поражения сохранялась обратная корреляционная зависимость между уровнем BDNF и объемом очага по данным DWI-режима ($r=-0,33$, $p=0,420$).

В позднем восстановительном периоде наблюдается прямо противоположная ситуация с выявлением прямой корреляционной зависимости между уровнем BDNF и размером очага по данным T2-режима ($r=0,314$, $p=0,135$). Отмечено, что при сравнении у пациентов со средним ($10-50 \text{ см}^3$) и большим (более 50 см^3) объемом очага и выраженной степенью тяжести инсульта, уровень BDNF в сыворотке крови был выше и превалировал по сравнению с данными показателями в группе пациентов с меньшим объемом поражения и минимальным неврологическим дефицитом, что говорит о сохранности высокой активности нейропластических механизмов у данных пациентов в позднем восстановительном периоде.

Установлена достоверная связь между уровнем маркера повреждения NSE и размером очага инфаркта в остром, по данным DWI- ($r=0,529$, $p<0,05$) и T2-режимов MPT ($r=0,515$, $p=0,001$), и в раннем восстановительном периоде инсульта по данным DWI-режима ($r=0,564$, $p=0,036$). Данная прямая корреляция отмечена и в других точках наблюдения, однако данная связь была статистически недостоверна. Полученные данные перекликаются с результатами исследований R.T. Cunningham, U. Missler, M.T. Wunderlich [126; 127; 250; 347].

Показана достоверная прямая связь между высоким уровнем белка p53 и размером очага в остром периоде ишемического повреждения ткани: на 1-е ($r=0,905$, $p=0,000$ для DWI- и T2-режимов MPT) и 10-е сутки заболевания ($r=0,402$, $p=0,041$ для DWI- и T2-режимов MPT), а также в позднем восстановительном периоде ($r=0,522$, $p=0,009$ для DWI-режима MPT), что свидетельствует об активном участии патологического апоптоза в формировании конечного очага повреждения при ишемическом инсульте. Пациенты с нулевым значением белка p53 имели статистически значимо меньший объем повреждения по сравнению с группой, где показатель белка p53 в сыворотке крови был больше 0 ($p<0,05$) (таблица 3.3.5.1).

Таблица 3.3.5.1. Определение объемных показателей очага ишемии в группах с нулевым и ненулевым значением белка p53.

Показатели	p53, 1 сутки				Значение p^*
	p53=0		p53 >0		
	n	Me [LQ; UQ]	n	Me [LQ; UQ]	
Объем по DWI, см^3	12	25,1 [22,8;52,4]	18	81,2 [71,6;91,7]	<0,001
Объем по T2, см^3	12	21,45 [21,4;36,2]	18	79,2 [61;96,7]	<0,001

* - критерий Манна-Уитни.

3.3.6. *Определение взаимосвязи между уровнем сывороточных маркеров, выраженностью лейкоареоза и наличием атрофии головного мозга.* С целью оценки влияния наличия морфологических изменений головного мозга по данным нейровизуализационных методов на уровень маркеров повреждения, апоптоза и нейротрофических механизмов был проведен сравнительный анализ и полученные результаты подробно представлены в таблицах 3.3.6.1 и 3.3.6.2.

Таблица 3.3.6.1. Определение показателей сывороточных биомаркеров в группах с отсутствием или наличием атрофии головного мозга

Сывороточные биомаркеры в 1-е сутки заболевания	Атрофия				Значение p^*
	Отсутствие		Наличие		
	n	Me [LQ; UQ]	n	Me [LQ; UQ]	
BDNF (пг/мл)	24	12264,5 [8375; 17435]	14	15004 [6080;27698]	0,56
NSE (мкг/л)	24	2,45 [1,46;3,04]	14	4,8 [3,8;7,3]	0,001
p53 (е/мл)	18	7,8 [2,8;10,04]	12	0 [0;19,3]	0,134

* – критерий Манна-Уитни

Таблица 3.3.6.2. Определение показателей сывороточных биомаркеров в группах с разной степенью выраженности лейкоареоза

Сывороточные биомаркеры в 1-е сутки заболевания	Лейкоареоз						p
	Отсутствие Лейкоареоза		Лейкоареоз 1 степени		Лейкоареоз 2 степени		
	n	Me [LQ; UQ]	n	Me [LQ; UQ]	n	Me [LQ; UQ]	
BDNF (пг/мл)	2	20928 [18312;23544]	30	15238 [9291;19203]	6	6080 [3552;6080]	<0,001^a
NSE (мкг/л)	2	2,13 [1,87;2,39]	32	2,89 [2,04;4,3]	4	4,8 [4,2;5,4]	0,082 ^a
p53 (е/мл)	0	-	26	7,8 [0;19,3]	4	0 [0;0]	0,023^b

^a – критерий Крускала-Уоллиса

^b – критерий Манна-Уитни

По данным таблицы 3.3.6.1 отмечено, что показатели по NSE были выше при наличии атрофии головного мозга ($p < 0,05$). По BDNF статистически достоверной разницы выявлено не было. Для белка p53 также были получены неоднозначные результаты, в связи с чем был проведен подробный анализ с выделением групп с нулевым значением белка p53 и ненулевыми значениями. Отмечено, что у пациентов с нулевым значением атрофия головного мозга определялась у 66,7%, в то время как в другой группе, где p53 был больше 0, – только у 22,2% ($p < 0,05$, определялся по точному критерию Фишера).

При анализе влияния выраженности лейкоареоза определялось, что при 2 степени по шкале Fazekas отмечается значимое снижение выделения BDNF, что определяет его как неблагоприятный фактор восстановления.

Для белка p53 также с оценкой по двум группам (p53=0 и p53>0) при значениях больше 0 в 100% случаев отмечался лейкоареоз 1 степени, при значениях равных 0 – только в 66% случаях ($p < 0,05$ по точному критерию Фишера). При этом при лейкоареозе 2 степени у 33,3 % пациентов отмечались нулевые значения белка.

В результате было показано неблагоприятное влияние наличия атрофии головного мозга и выраженности лейкоареоза на выделение сывороточных биомаркеров, что определялось снижением активности нейротрофических механизмов головного мозга.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило оценить связь между клиничко-нейровизуализационными данными и содержанием сывороточных биомаркеров (маркера повреждения – NSE, апоптоза – белка p53 и нейропластичности – BDNF) в остром, раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта. Продемонстрирована информативность не столько количественного определения уровня сывороточных маркеров на 1-е сутки заболевания, сколько динамика этих показателей и комплексность определения, для оценки прогноза течения ишемического инсульта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инсульт является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний среди взрослого населения во всем мире и ведущей причиной инвалидизации пациентов [16; 34; 50; 145]. За последние два десятилетия произошло усовершенствование в системе оказания помощи пациентам с ОНМК, что привело к снижению смертности от данного заболевания. Однако, на фоне увеличения выживаемости больных, отмечается тяжелая инвалидизация многих пациентов, что приводит к повышению нагрузки на систему здравоохранения и лиц, осуществляющих уход за пациентами [7; 8; 23].

Актуальным становится прогнозирование исхода инсульта для точного определения необходимого объема лечебных и реабилитационных мероприятий. Одним из перспективных направлений решения данной проблемы является анализ изменений биомаркеров крови, определяющим индивидуальный компенсаторный восстановительный потенциал мозга [145; 162; 256]. Благодаря современным знаниям патофизиологии ишемии головного мозга стало возможным использование количественного соотношения различных биомаркеров крови, способных идентифицировать процессы, вовлеченные в каскад ишемических реакций, как в диагностическом плане, так и в прогнозировании исхода ишемического инсульта. В настоящее время для этих целей широко исследуются нейроспецифические белки, маркеры воспалительного каскада и показатели системы гемостаза.

Применение сывороточных биомаркеров для прогнозирования течения ишемического инсульта основывается на принципе оценки корреляционной связи уровня этих маркеров с объемом инфаркта и выраженностью неврологического дефицита, которые являются одним из самых важных факторов, определяющих исход заболевания.

Учитывая актуальность данного направления в рамках нашего исследования изучалась связь клинико-нейровизуализационных данных с показателями лабораторных исследований сывороточных уровней NSE, белка p53 и BDNF, отражающих основные звенья патогенеза ишемического инсульта (некроза – NSE, апоптоза – p53, нейропластичности – BDNF), в остром, раннем и позднем восстановительном периодах заболевания. По итогам проведенного анализа, нами оценивалась возможность использования данной панели биомаркеров в качестве дополнительных критериев объективизации тяжести состояния и прогнозирования течения и исхода инсульта, что позволит определить объем лечебных мероприятий, подходы к патогенетической терапии и контролировать эффективность проводимой терапии. Дополнительно для оценки чувствительности изменений показателей маркеров относительно инсульта полученные результаты сопоставлялись с данными контрольной группы, которую составили пациенты с хронической ишемией головного мозга. Полученные результаты у

пациентов основной группы сопоставлялись с показателями биомаркеров пациентов, составивших группу контроля.

Маркером оценки степени повреждения нейрональной ткани в нашем исследовании являлась нейроспецифическая енолаза. Было установлено достоверное повышение уровня NSE в сыворотке крови у пациентов с ишемическим инсультом во всех точках наблюдения по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Это указывает на выраженные процессы гибели нейронов, которые вместе с нарушением гематоэнцефалического барьера приводят к активному выходу NSE в кровь. Полученные результаты согласуются с данными многих зарубежных и отечественных исследований, проведенных за последние несколько лет [25; 73; 92; 107; 142; 160; 166; 188; 221; 250; 269; 308; 311; 317; 329; 345; 360].

Определение выраженности процессов апоптоза производилось по оценке уровня белка p53 в сыворотке крови. Отмечено, что у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения лабораторно определялись более высокие показатели белка p53 по сравнению с группой контроля, что, однако не имело статистически достоверного различия ($p > 0,05$).

Определение активности нейропластических процессов у пациентов с ишемическим инсультом проводилось по уровню BDNF в сыворотке крови. Нами была установлена статистически значимая разница уровня BDNF между основной группой пациентов в 1-е сутки заболевания и группой контроля, с преобладанием показателей у пациентов с хронической ишемией головного мозга, что согласуется с данными Stanne T.M. [316].

В остром периоде ишемического инсульта для объективизации степени тяжести неврологического дефицита и оценки динамики ее выраженности использовались 2 шкалы: бальная шкала оценки NIHSS и шкала ESS. На основании показателей данных шкал оценивались корреляционные связи с уровнем сывороточных биомаркеров.

По данным шкалы NIHSS при поступлении легкая степень тяжести (1-4 балла) определялась у 6-и пациентов (7,5%), средняя степень (5-15 баллов) — у 55 (68,75%), тяжелая степень (16-20 баллов) — у 19 (23,75%). Медиана по шкале NIHSS в 1-е сутки заболевания составила 11,5 [9;14] баллов, по шкале ESS – 45 [39; 64] баллов. Дополнительно в раннем и позднем восстановительном периодах для оценки степени нарушения жизнедеятельности у постинсультных больных применялись шкалы: SS-QOL, шкала Рэнкина и индекс Бартел.

Нами была установлена взаимосвязь между высоким уровнем нейроспецифической енолазы в сыворотке крови и выраженностью неврологического дефицита в остром, раннем и позднем восстановительном периодах инсульта, что подтверждается результатами других исследований [91; 169; 304; 317; 343; 345; 347]. Более высокий уровень NSE был зафиксирован у постинсультных больных с тяжелой степенью по шкале NIHSS, что может быть обусловлено наличием массивной гибели клеток нейродегенерации, преобладающей в первые дни после

тяжелого инсульта.

При оценке уровня белка p53 и степени тяжести состояния пациентов в остром периоде ишемического инсульта была выявлена обратная корреляционная связь, что не согласуется с данными литературы [28; 47]. Для более подробного исследования данного вопроса мы дополнительно применили другой подход с выделением групп по оценке бальной шкалы NIHSS менее и более 10 баллов. Отмечено, что более высокие показатели белка p53 определялись в группе пациентов с NIHSS >10 баллов, что, однако не имело статически достоверной разницы ($p>0,05$).

В раннем восстановительном периоде оценить связь между показателем уровня белка p53 и выраженностью неврологического дефицита не представилось возможным, вследствие малого объема полученных данных.

В позднем восстановительном периоде была установлена тенденция к прямой связи между белком p53 и выраженностью неврологического дефицита у пациентов с ишемическим инсультом. Одним из объяснений этому может являться наличие сформированного очага инфаркта, где в дальнейшем не происходит гибели клеток головного мозга, при условии отсутствия повторных ишемических инсультов. Преимуществом и новизной нашей работы является то, что оценка данной связи в других исследованиях ранее не проводилась.

В нашем исследовании была отмечена прямая корреляционная связь между уровнем BDNF и степенью тяжести в 1-е сутки заболевания, что, вероятнее всего, обусловлено в большей степени резервными адаптивными способностями головного мозга, чем тяжестью состояния. Однако на 10-е сутки заболевания и в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта определялась обратная связь между уровнем BDNF и тяжестью неврологического дефицита, оцениваемого по шкале NIHSS, что не противоречит данным литературы [201; 316]. Высокие значения BDNF выявлялись у пациентов с полной независимостью по индексу Бартел.

Стоит отметить, что в группе пациентов с выраженной степенью зависимости по индексу Бартел определялись высокие цифры BDNF и низкие значения NSE в сыворотке крови. В последствии при динамическом наблюдении именно в данной группе наблюдалась хорошая динамика по восстановлению. Таким образом, активация нейротрофических механизмов защиты головного мозга приводит к уменьшению повреждения нервных клеток.

В раннем восстановительном периоде показатели уровня BDNF у пациентов с ишемическим инсультом были близки к значениям контрольной группы. При этом было замечено, что все пациенты основной группы в этом периоде обследования имели положительную динамику. Следовательно, это свидетельствует о снижении активности нейропластических механизмов в восстановительном периоде инсульта при благоприятном

исходе заболевания.

У пациентов с выраженным неврологическим дефицитом в позднем восстановительном периоде определялось повышение уровня BDNF в сыворотке крови, что, скорее всего, обусловлено продолжающимися у данных пациентов процессами восстановления, в то время как у пациентов с минимально выраженным дефицитом нейротрофические процессы уже стабилизировались и не имели тенденции к нарастанию.

При оценке динамики тяжести состояния у пациентов, перенесших ишемический инсульт, положительная динамика в остром периоде (на 10-е сутки заболевания) наблюдалась у 30 пациентов (62,5%), в раннем восстановительном периоде – у 18 (90%), в позднем восстановительном периоде – у 28 пациентов (93,33%).

Отрицательная динамика в остром периоде заболевания отмечалась у 12 пациентов (25%). В последующем среди них у 10 больных был зафиксирован летальный исход: 4 (40%) – в остром периоде ишемического инсульта (вследствие развития осложнений инсульта), 6 (60%) – в раннем восстановительном периоде (в результате развития повторного инсульта с развитием вторично-стволового синдрома). Отсутствие динамики в остром периоде инсульта отмечалось у 6 пациентов (12,5%).

В нашем исследовании была установлена взаимосвязь между высоким уровнем нейроспецифической енолазы в сыворотке крови и неблагоприятным функциональным исходом (по данным оценки бальной шкалы NIHSS), что отмечалось и в других работах зарубежных и отечественных исследователей [25; 91; 107; 166; 269; 304; 310; 345; 347; 348; 358; 360]. Было отмечено, что именно нарастание уровня HSE в остром периоде ишемического инсульта ассоциировано с неблагоприятным исходом течения заболевания. Это также подчеркивают Schaarschmidt H., Butterworth R.J., Wunderlich M.T., Oh, Wu S.H., Geiger S., Zhan H.T., Камчатнов П.Р., Brea D., Sienkiewicz-Jarosz H., Bharosay A., Zaheer S., Haupt W.F.

Относительно прогностического значения белка p53 были получены неоднозначные результаты. Показано, что в 1-е сутки заболевания высокие показатели белка p53 ассоциировались с неблагоприятным исходом течения ишемического инсульта. Однако на 10-е сутки ишемии мозга стала отмечаться тенденция к увеличению уровня белка p53 в группе пациентов с благоприятным исходом течения (NIHSS менее 10 баллов), в то время как в группе с неблагоприятным исходом (NIHSS > 10 баллов) определялись нулевые значения ($p > 0,05$). Следовательно, отсюда можно сделать вывод, что если выраженность процессов апоптоза в 1-е сутки заболевания обусловлена, преимущественно, процессами повреждения и наличием у пациентов преморбидных факторов, способных изменять активность апоптотической гибели клеток, то на 10-е сутки заболевания, повышение показателя белка p53 может быть связано с апоптотическими механизмами происходящими не только в области ишемии, но и в

отдаленных зонах головного мозга, где он участвует в процессах структурно-функциональной перестройки нервной ткани и гибели клеток [47; 195].

Было показано, что повышение уровня BDNF на 10-е сутки после инсульта ассоциировалось с благоприятным исходом течения заболевания, а тенденция к его уменьшению – с неблагоприятным исходом, по данным шкал оценки степени тяжести заболевания (шкала NIHSS). Полученные результаты согласуются с данными исследований Ritter С. [292], где низкие значения BDNF определялись преимущественно у умерших больных и у пациентов с высоким риском летальности [20], в то время как у выживших содержание этого белка было повышенным [292]. Вышеописанные данные подтверждают роль BDNF как фактора, существенно увеличивающего устойчивость нервных клеток к ишемии-реперфузии.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что разница в уровне сывороточных биомаркеров в 1-е сутки была недостаточна информативна, однако, их динамика на 10-е сутки заболевания являлась в группах с разным исходом заболевания более показательной. По данным полученных результатов было показано, что прогностически благоприятным являлось увеличение уровня BDNF в остром периоде инсульта в сочетании с низкими цифрами NSE, без существенной динамики к нарастанию. Следовательно, это доказывает, какую важную роль играют нейротрофические механизмы защиты головного мозга при инсульте в уменьшении объема повреждения нервных клеток [159].

В остром и отсроченном периодах также проводилась оценка взаимосвязи между лабораторными и нейровизуализационными данными. Нами была установлена прямая взаимосвязь между маркером повреждения NSE и размером очага инфаркта в остром, по данным DWI- и T2-режимов МРТ, и раннем восстановительном периодах инсульта по данным DWI-режима. Данная корреляция отмечена и в других точках наблюдения, однако эта связь не имела статистической значимости. Высокие показатели уровня NSE отмечались у пациентов с размером очага поражения более 50 см³, что определяло, в основном, неблагоприятный исход заболевания [126; 127; 250; 308; 345; 347; 348; 349; 358; 360]. Влияние объема инфаркта на исход течения заболевания в нашем исследовании также подтверждалось и клинически в виде высоких показателей по данным функциональных шкал восстановления (SS-QOL, индекса Бартел и шкалы Рэнкина) у пациентов с объемом ишемии менее 50 см³ (по данным DWI-режима). Похожие результаты были получены в исследованиях у Yoo А.Ж. [355; 20], где объем очага ишемии <70 мл (70 см³), по данным DWI-режима, ассоциировался с хорошим исходом восстановления.

Нами была установлена прямая связь уровня маркера апоптоза (белка р53) с объемом очага ишемии в остром и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта, что также подтверждается в исследовании Кольцовой К.В. [32].

Таким образом, нейроспецифическая енолаза и белок p53 активно участвуют в процессах формирования окончательного объема инфаркта. Однако, необходимо отметить, что некротические процессы, в большей степени, участвуют в формировании первоначального размера очага, в то время как процессы апоптоза – в процессах ее доформирования. Таким образом, определение уровня сывороточных маркеров повреждения и апоптоза информативнее всего проводить в динамике, на 10-е сутки.

В нашем исследовании была показана обратная корреляционная связь между размером очага поражения и уровнем BDNF на 10-е сутки после инсульта. То есть высокие показатели нейротрофического фактора головного мозга определялись у пациентов с меньшим объемом поражения. Следует отметить, что в других точках наблюдения данная связь имела только клиническую значимость, что согласуется с данными других авторов [19; 52; 316]. В ходе изучения было отмечено то, что низкие показатели BDNF в сыворотке крови способствовали дальнейшему увеличению объема очага поражения. Это определяло низкий уровень трофического обеспечения и ухудшало способности к восстановлению больных, перенесших ОНМК.

По данным клинической картины у пациентов с корково-подкорковой локализацией очага ишемии наблюдалась более тяжелая неврологическая симптоматика, а также снижение восстановительных возможностей по данным шкал SS-QOL, Рэнкина и индекса Бартел. Полученные результаты вероятно связаны с тем, что, по сравнению с группой пациентов с корковой локализацией, при корково-подкорковом расположении очага отмечался более значительный объем поражения головного мозга. Аналогичные результаты были получены у Бархатова Ю.Д. и Кадыкова А.С. [2].

Данные проведенного анализа свидетельствуют о том, что наличие атрофии головного мозга и выраженного лейкоареоза являлись неблагоприятными нейровизуализационными признаками, связанными с ухудшением восстановления пациентов после инсульта, в соответствии с бальной шкалой оценки по NIHSS, ESS и SS-QOL. Также была обнаружена взаимосвязь наличия атрофических изменений головного мозга и степени выраженности лейкоареоза с выделением сывороточных биомаркеров, что свидетельствовало о снижении активности нейротрофических механизмов. Все это свидетельствует об истощении компенсаторных резервов головного мозга и снижении потенциала головного мозга к восстановлению. Это подчеркивают в своих исследованиях Briley D.P., Lee S.H., Разумов А.Н., Кулеш А.А. [35; 44; 99; 217].

Таким образом, применение данной панели биомаркеров позволит нам получить базовую информацию об основных патогенетических процессах, запускаемых при инсульте. Следует отметить, что в ранее проведенных исследованиях, направленных на изучение

прогностического значения сывороточных биомаркеров, пристальное внимание уделялось количественному определению их уровня. Однако, в нашей работе, была проведена не только количественная оценка, но и подробно рассмотрены динамика и комплексность определения биомаркеров. Такой подход к оценке показателей обладает наибольшей информативностью и перспективен в отношении стратегии ведения постинсультных больных. Как показало проведенное нами исследование, изучение уровня содержания биомаркеров в сыворотке крови (индикаторов процесса) обладает прогностической значимостью в отношении установления исхода ишемического инсульта и может быть использовано для определения объема дальнейших лечебных мероприятий.

ВЫВОДЫ

1. Доказана статистически значимая корреляционная связь тяжести неврологического дефицита у пациентов в остром периоде ишемического инсульта и показателей сывороточных биомаркеров NSE, белка p53, BDNF. В 1-е сутки у пациентов с ИИ тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS положительно коррелировала с уровнем белка NSE ($r=0,458$, $p<0,01$). На 10-е сутки тяжесть неврологического дефицита по шкалам NIHSS, ESS и индекса Бартел также коррелировала с уровнем белка NSE ($r=0,746$, $p<0,01$, $r=-0,755$, $p<0,01$ и $r=-0,709$, $p<0,01$ соответственно); уровнем белка BDNF ($r=-0,443$, $p<0,01$, $r=0,328$, $p<0,05$ и $r=0,397$, $p<0,01$ соответственно), а неврологический дефицит по шкалам NIHSS и ESS с белком p53 ($r=-0,417$, $p<0,05$ и $r=0,341$, $p<0,05$ соответственно).

2. В раннем восстановительном периоде ишемического инсульта установлена выраженная корреляционная связь степени зависимости пациентов от посторонней помощи и их инвалидизации с показателями сывороточных биомаркеров NSE и BDNF, так уровень белка NSE коррелировал с индексом Бартел ($r=-0,621$, $p<0,05$) и уровень BDNF с бальной шкалой Рэнкина ($r=-0,725$, $p<0,05$). Доказана значимая обратная корреляционная связь тяжести неврологического дефицита, оцениваемой по шкале ESS, в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта (12 месяцев) и уровнем показателя BDNF в сыворотке крови ($r=-0,464$, $p<0,05$).

3. Получена положительная корреляционная связь уровня сывороточного белка p53 и NSE в остром периоде ишемического инсульта с размером очага ишемии (для p53 в 1-е сутки – $r=0,905$, $p<0,01$, на 10-е сутки заболевания – $r=0,402$, $p=0,05$; для NSE на 10-е сутки – $r=0,529$, $p<0,05$), где высокие показатели отмечены при более выраженном объеме повреждения по данным МРТ-исследования головного мозга на 5-7 сутки инсульта (на T2- и DWI-режимах); при этом уровни BDNF обратно коррелировали на 10-е сутки заболевания с объемом очага поражения. Установлена прямая корреляция между размером очага поражения, по данным DWI-режима МРТ головного мозга, и уровнем NSE в раннем восстановительном периоде ИИ ($r=0,564$, $p=0,036$) и белка p53 в 12 месяцев ($r=0,522$, $p=0,009$).

4. Установлено, что у пациентов в остром периоде ишемического инсульта с неблагоприятным течением заболевания отмечались высокие показатели маркера повреждения (NSE) и стабильные цифры уровня BDNF или же тенденция к его снижению. У пациентов с благоприятным течением в остром периоде инсульта выявлялись низкие значения уровня NSE и тенденция к повышению уровня сывороточного белка BDNF на 10-е сутки заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании проведенного комплексного неврологического, лабораторного и нейровизуализационного анализа у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу можно сформулировать следующие практические рекомендации:

1. Применение панели сывороточных биомаркеров, включающей маркеры повреждения (NSE) и нейропластичности (BDNF), может быть использовано в качестве биохимической верификации тяжести состояния пациентов с ишемическим инсультом.

2. Рекомендуется проводить комплексное определение содержания сывороточных биомаркеров (маркеров повреждения – NSE, апоптоза – белок p53 и нейропластичности – BDNF) пациентам с ишемическим инсультом на 1-е и 10-е сутки заболевания с целью определения дальнейшей индивидуализированной тактики лечения пациентов.

3. У пациентов со стабильными цифрами BDNF или с тенденцией к его снижению и высокими показателями NSE на 10-е сутки ишемического инсульта рекомендуется дополнительно проводить терапию, направленную на повышение активности процессов нейрогенеза.

4. Рекомендуется проводить комплексную оценку сывороточных маркеров в раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта, что позволит контролировать эффективность проводимых лечебных мероприятий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AIF (Apoptosis Inducing Factor) – фактор, индуцирующий апоптоз

APAF-1 (Apoptotic protease activating factor-1, Araf-1) – активирующий фактор апоптотической протеазы-1

ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT score) – программа Alberta для оценки ранних КТ изменений при инсульте головного мозга

BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) – нейротрофический (нейротропный) фактор мозга
«Blood biomarkers for stroke» – «биомаркеры крови при инсульте»

DISC (Death-Inducing Signalling Complex) – индуцирующий смерть клетки сигнальный комплекс

DWI-режим (ДВИ-режим) – режим диффузионно-взвешенного изображения

ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) – иммуноферментный анализ

ESS – европейская шкала инсульта

FLAIR-режим (Fluid attenuation inversion recovery) – подавление жидкости путем установки времени инверсии, которое обнуляет жидкости

ICAM-1 – (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1) – молекула клеточной адгезии

IL-10 – интерлейкин-10

IL-6 – интерлейкин-6

Immuno-assay – иммуноферментный анализ

JNK (c-Jun N-terminal kinases) – c-Jun N-концевая киназа

LQ – нижний квартиль

mBI – индекс Бартель

MMP-2 (ММП-2) – матриксная металлопротеиназа-2

MMP-9 (ММП-9) – матриксная металлопротеиназа-9

mRS – шкала Рэнкина

NADPH –

NGF – nerve growth factor,

NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – шкала инсульта Национального института здоровья

NSE (HCE) – нейронспецифическая енолаза

TNF- α (tumor necrosis factor alpha) – фактор некроза опухоли

TNF-рецептор – рецептор фактора некроза опухоли (рецептор смерти)

TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand) – связанный с ФНО-апоптоз-индуцирующий лиганд

UQ – верхний квартиль

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота (аденозинтрифосфат)

ВАК – Высший аттестационный комитет

ВО – высшее образование

ГКБ – Городская Клиническая Больница

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИИ – ишемический инсульт

КТ – компьютерная томография

мерц.аритмия – мерцательная аритмия

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПВИ-режим (PWI-режим) – режим перфузионно-взвешенного изображения

пг/мл – пикограмм вещества в 1 мл плазмы

РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ – Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации

РНК – рибонуклеиновая кислота

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

США – Соединенные штаты Америки

ТМБ – 3,3', 5,5'-тетраметилбензидин

ФВ – фракция выброса сердца

ФГАОУ – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение

ФГБНУ – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

SS-QOL (Stroke Specific Quality of Life Scale) – шкала оценки качества жизни при инсульте

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Албагачиева, Д. И. Проапоптотические факторы в структуре патогенеза гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных детей: дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2010. – 149 с.
2. Бархатов, Ю. Д. Факторы, влияющие на восстановление двигательных функций у больных с полушарным инфарктом мозга различной локализации / Ю.Д. Бархатов, А.С. Кадыков // Нервные болезни. – 2018. – №. 4. – с. 41-49.
3. Белоусова, В. В. Бюл. экспер. биол. и мед. / В.В. Белоусова, А.М. Дудченко, Л.Д. Лукьянова — 1992. — Т. 114. — №12. — Р. 588-590.
4. Блинов, Д. В. Иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС: Клинико-экспериментальное исследование: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2004. – 23 с.
5. Блинов, Д. В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 2: функции и механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера / Д.В. Блинов // Журнал Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. – Том 6. – № 1. – С. 70-84.
6. Боброва, Е. А. Клинико-функциональная характеристика неврологических нарушений и оценка эффективности восстановительного лечения у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением головного мозга на первом году жизни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 2007. – 19 с.
7. Боголепова, А. Н. Возможности нейротрофической терапии в раннем восстановлении после инсульта / А.Н. Боголепова // Журнал неврологи и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2019. – Т. 119. – №2. – Вып. 2. – С. 84-89.
8. Воробьева, О. В. Прогнозирование течения и исхода атеротромботического инсульта на основании оценки активности адренорецепторов эритроцитов и клинической картины / О.В. Воробьева, А.О. Дмитриев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2014. – Т. 114. – № 8-2. – С. 52-56.
9. Ганнушкина, И. В. Иммунологические аспекты травмы и сосудистых поражений головного мозга / И.В. Ганнушкина. – Москва.: Медицина, 1974. – 200 с.
10. Гомазков, О. А. Нейротрофины: терапевтический потенциал / О.А. Гомазков // Природа. – 2012. – №5. – С. 62-70.
11. Гомазков, О. А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга / О.А. Гомазков. — М.: НИИ Биомедицинской химии РАМН, 2003. – 200 с.

12. Гомазков, О. А. Старение мозга и нейтрофины. Клеточные и молекулярные принципы нейротрофической терапии / О.А. Гомазков. — М.: Издательство ИКАР, 2011. — 92 с.
13. Гомбоева, Н. А. Клинико-патофизиологические особенности течения ишемического инсульта с ранней и поздней визуализацией: автореферат дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2015, — 26 с.
14. Гурина, О. И. Клинико-иммунохимическая оценка нарушений гематоэнцефалического барьера у недоношенных с перинатальным поражением ЦНС: дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 1996. — 142 с.
15. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
16. Гусев, Е. И. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга / Е.И. Гусев, А.С. Чуканова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2015. — Т. 115. — №3. — С. 4-8.
17. Дамулин, И. В. Мальадаптивная нейропластичность / И.В. Дамулин. // Фарматека. — 2018. — Т. 363. — № 10. — С. 6-10.
18. Дементьева, О. В. Клинические корреляции показателя нейрон-специфической энolahзы у пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом после системного тромболизиса / О.В. Дементьева, Н.Л. Старикова // Уральский медицинский журнал. — 2017. — Т. 1. — №145. — С. 32-36.
19. Еремова, Н. М. Роль "отдаленных последствий ишемии" (нейротрофической дисфункции, аутоиммунной и воспалительной реакций) в патогенезе ишемического инсульта: дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2003. — 239 с.
20. Живолупов, С. А. Прогностическое значение содержания в крови нейротрофического фактора мозга (BDNF) при терапии некоторых функциональных и органических заболеваний нервной системы с применением адаптола / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, А.А. Марченко [и др.] // Журн. неврол. психиат. им. С.С. Корсакова. — 2012. — Т. 112. — № 4. — Р. 37-41. PMID: 22810739.
21. Захарова, Л. Н. Прогностическое значение нейроспецифических белков при перинатальном поражении головного мозга у новорожденных с экстремально низкой массой тела: автореферат дис. ... канд. мед. наук: — Екатеринбург, 2015. — 26 с.
22. Зиновьева, О. Е. Ишемический инсульт в детском возрасте / О.Е. Зиновьева, Э.А. Катушкина, Е.Г. Роговина [и др.] // Неврол. журн. — 2010. — № 5. — С. 41–46.
23. Исакова, Е. В. Состояние микроциркуляторного русла у больных, перенесших ишемический инсульт / Е.В. Исакова, А.А. Рябцева, С.В. Котов. // РМЖ. — 2015. — № 12. — С. 680–682.

24. Кадырова, И. А. Систематический обзор методов прогнозирования исхода мозгового инсульта / И.А. Кадырова, Ф.А. Миндубаева, А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2015. – № 10. – С. 55–64.
25. Камчатнов, П. Р. Содержание нейроспецифических белков и аутоантител к ним в сыворотке крови больных с острым ишемическим инсультом / П.Р. Камчатнов, Г.Ю. Рулева, С.Ф. Дукин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109. – №5-2. – С. 69-72.
26. Карякина, Г. М. Соотношение уровня нейрон-специфической енолазы и мозгового кровотока при полушарном ишемическом инсульте / Г.М. Карякина, М.В. Надеждина, М.А. Хинко [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 1. – №2. – С.37-42.
27. Клочихина, О. А. Эпидемиология и прогноз уровня заболеваемости и смертности от инсульта в разных возрастных группах по данным территориально-популяционного регистра / О.А. Клочихина, Л.В. Стаховская, Е.А. Полунина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2019. – Т. 119. – №2. – Вып. 2. – С.5-12.
28. Ключник, Т. П. Динамика маркеров апоптоза в остром периоде ишемического инсульта / Т.П. Ключник, И.Н. Отман, А.С. Чуканова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018, спецвыпуски. – Том. 118. – №9. – С.26-31.
29. Ключник, Т. П. Сравнительный анализ воспалительных маркеров при эндогенных и непсихотических психических расстройствах / Т.П. Ключник, Л.В. Андросова, С.А. Зозуля [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2018. – Т. 2. – №99. – С. 64-69.
30. Кметь, Т. И. Влияние острого нарушения кровообращения в бассейне сонных артерий на содержание белка p53+ в нервных и глиальных клетках коры теменной доли больших полушарий головного мозга лабораторных крыс / Т.И. Кметь // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – Т. 2. – С. 485-487.
31. Ковальчук, В. В. Принципы организации и эффективность различных методов реабилитации больных после инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2008. – 41 с.
32. Кольцова, К. В. Роль полиморфных вариантов генов, участвующих в рецепторном пути индукции апоптоза (FADD, Fas и каспазы-8) в патогенезе ишемического инсульта: дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2007. – 136 с.
33. Котий, С. А. Нейротрофические факторы нервной системы как индикаторы адаптации и повреждения головного мозга при перинатальной гипоксии у новорожденных: дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2006. – 154 с.

34. Котов, С. В. Инсульт: руководство для врачей / Под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова, Е.В. Исакова [и др.] – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. – 400 с.
35. Кулеш, А. А. Клинико-патогенетическая характеристика и прогнозирование исхода когнитивных нарушений при ишемическом инсульте в контексте взаимодействия процессов нейровоспаления, нейродегенерации, нейропротекции, макро- и микроструктурных церебральных факторов: дисс. ... док. мед. наук. – Пермь, 2016. – 296 с.
36. Лушников, Е. Ф. Апоптоз клеток: морфология, биологическая роль, механизмы развития / Е.Ф. Лушников, В.М. Загребин // Архив патологии. – 1987. – Т. 2. – С. 84-89.
37. Максимова, М. Ю. Нейроспецифические белки в оценке состояния ткани мозга при атеротромботическом инсульте (клинико-биохимическое исследование) / М.Ю. Максимова, В.Г. Ионова, Е.Н. Сыскина [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2011. – Том 5. – № 3. – С. 4-10.
38. Михаевич, С. А. Факторы, определяющие ближайшие и отдаленные результаты восстановительного лечения у больных с мозговым инсультом. Катамнез пациентов через 2 и 4 года после восстановительного лечения / С.А. Михаевич, А.А. Скоромец // Журнал Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. – С. 24.
39. Нетесова, Е. С. Нейрональные биомаркеры у пациентов с острой симптоматикой инсульта / Е.С. Нетесова, Е.В. Нетесов // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2016. – №2. – С.4.
40. Отман, И. Н. Иммунологические предикторы течения острого периода инсульта / И.Н. Отман, С.А. Зозуля, А.С. Чуканова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 8. – Вып. 2. – С. 39-45.
41. Парфенов, В. А. Факторы риска и вторичная профилактика ишемического инсульта / В.А. Парфенов // Нервные болезни. – 2007. – №1. – С. 2-8.
42. Пирадова, М. А. Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей в 3-х томах // М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян. – М.: Атмосфера, 2015. – 1280 с.
43. Попова, Н. К. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга (обзор) / Н.К. Попова, Т.В. Ильчибаева, В.С. Науменко // Биохимия. – 2017. – Т. 82. – №3. – С. 449-459.
44. Разумов, А. Н. Основные показатели реабилитационного прогноза у больных, перенесших инсульт / А.Н. Разумов, Е.А. Мельникова // Medical Rehabilitation. – 2016. – № 12. – С. 16-22.

45. Разумов, А. Н. Современные подходы к индивидуальному прогнозированию восстановления больных с инсультом в процессе реабилитации: обзор литературы и результаты собственного исследования. / А.Н. Разумов, Е.А. Мельникова // Журнал Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. – Т. 92. – №6. – С. 11-16.
46. Рябухин, И. А. Нейроспецифические белки в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера человека и животных: диссертация ... доктора мед. наук. – Москва, 2004. – 297 с.
47. Сергеева, С. П. Апоптоз как системный адаптивный механизм при ишемическом инсульте / С.П. Сергеева, А.А. Савин, П.Ф. Литвицкий [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2018. – Т. 118. – №12. – С. 38-45.
48. Сергеева, С. П. Головной мозг после ишемического инсульта: клинко-гистологическое исследование / С.П. Сергеева, А.А. Савин, Л.В. Шишкина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2017. – Т. 117. – №3. – С. 66-70.
49. Скворцова, В. И. Ишемический инсульт у больных молодого возраста / В.И. Скворцова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – № 10, Вып. 2. – С. 3–14.
50. Скворцова, В. И. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации / В.И. Скворцова, И.М. Шетова, Е.П. Какорина [и др.] // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21. – №1. – С. 4-10.
51. Стулин, И. Д. Инсульт с точки зрения доказательной медицины / И.Д. Стулин, Р.С. Мусин, Ю.Б. Белоусов // Качественная клиническая практика. – 2008. – №4. – С.100-118.
52. Сыскина, Е. Н. Биохимические маркеры состояния ткани мозга и гемостаз у больных с тяжелыми формами инфарктов мозга в артериях каротидной системы: диссертация ... канд. мед. наук. – Москва, 2011, – 127 с.
53. Топузова, М. П. Возможность использования нейрон-специфической енолазы как биомаркера в остром периоде инсульта / М.П. Топузова, Т.М. Алексеева, Е.Б. Панина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2019. – Т. 119. – №2. – Вып. 2. – С.53-62.
54. Трифонова, О. Е. Тяжелые перинатальные гипоксические поражения ЦНС у новорожденных (клинико-иммунохимический анализ): дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2005. – 137 с.

55. Турина, О. И. Иммуноферментный анализ уровня глиофибрилярного кислого протеина и антител к нему в оценке перинатальных поражений ЦНС у недоношенных детей / О.И. Турина, И.А. Рябухин, С.О. Рогаткин [и др.] // Педиатрия. – 1995. – Т. 3. – С. 15-19.
56. Урванцева, О. М. Компьютерная томография в прогнозировании течения массивного ишемического инсульта / О.М. Урванцева, С.А. Асратян, Ю.В. Кемеж [и др.] // Russian electronic journal of radiology. – 2015. – Том 5. – №1. – С.19-25.
57. Фомченко, Н. Е. Биологические аспекты апоптоза (обзор литературы) / Н.Е. Фомченко, Е.В. Воропаев // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – Т. 2. – С. 39-45.
58. Чернышева, Е. Н. Индуктор апоптоза – белок p53 и инсулинорезистентность при метаболическом синдроме / Е.Н. Чернышева, Т.Н. Панова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – Том. 131. – №2. – С. 186-190.
59. Чехонин, В. П. Иммуноферментативная детекция специфических антигенов мозга как критерий проницаемости гематоэнцефалического барьера крыс при острой ишемии головного мозга / В.П. Чехонин, Г.В. Морозов, В.М. Морковкин // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 1998. – Т. 4. – С. 581-583.
60. Чехонин, В. П. Моноклональные антитела в нейробиологии / В.П. Чехонин, И.А. Рябухин, В.В. Белопасов. — М.: Изд-во Сибирского отделения Российской акад. наук, 1995. – С. 160-170.
61. Чуканова, Е. И. Антитромботическая терапия как первичная и вторичная профилактика инсульта / Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова, Г.Г. Надарейшвили [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №10. – С. 85-88.
62. Чуканова, Е. И. Варианты клеточной смерти и их биохимические маркеры / Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова, Е.И. Гудков [и др.] // Фарматека. – 2018. – Т. 363. – № 10. – С. 26-29.
63. Чуканова, Е. И. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения / Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова // Фарматека (Кардиология/Неврология). – 2014. – Т. 13. – №286. – С. 14-20.
64. Чуканова, Е. И. Роль биомаркеров крови в прогнозировании исхода течения ишемического инсульта / Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова, М.Ш. Гулиева [и др.] // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22. – № 9. – С. 28-32. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200284
65. Чумаков, П. М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме / П.М. Чумаков // Успехи биологической химии. – 2007. – Т. 47. – С. 3–52.
66. Шетова, И. М. Роль полиморфных вариантов генов-регуляторов апоптоза: поли (АДФ-рибозы) полимеразы-1, апоптозиндуцирующего фактора и P53 в патогенезе ишемического инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2005. – 26 с.

67. Шкаренкова, Е. И. Прогнозирование и коррекция нарушения моторного развития у детей с перинатальными гипоксическими поражениями головного мозга в позднем восстановительном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 2009. – 22 с.
68. Юсупова, А. Н. Влияние размера и локализации очага церебрального ишемического инсульта на состояние жизнедеятельности больных трудоспособного возраста в условиях внедрения в клиничко-экспертную практику международной классификации функционирования: автореф. ... канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2014. – 22 с.
69. Abraha, H. D. Serum S100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke / H.D. Abraha, R.J. Butterworth, P.M. Bath [et al.] // *Ann Clin Biochem.* – 1997. – Vol.34. – P. 546–550.
70. Ahmad, O. Correlation of levels of neuronal and glial markers with radiological measures of infarct volume in ischaemic stroke: a systematic review / O. Ahmad, J. Wardlaw, W.N. Whiteley // *Cerebrovasc Dis.* – 2012. – Vol. 33. – P. 47–54.
71. Alatas, O. D. Neuron-Specific Enolase, S100 Calcium-Binding Protein B, and Heat Shock Protein 70 Levels in Patients With Intracranial Hemorrhage / O.D. Alatas, M. Gurger, M. Ateşcelik [et al.] // *Medicine.* – 2015. – Vol. 94. – №45. – P. 2007.
72. Al-Kassab, S. Blood-brain barrier integrity in patients with cerebral infarction investigated by computed tomography and serum-CSF-albumin / S. Al-Kassab, O.T. Skyhoj, E.B. Skriver // *Acta Neurol Scand.* – 1981. – Vol. 64. –P. 438–445.
73. Al-Rawi, N. H. Salivary neuron specific enolase: an indicator for neuronal damage in patients with ischemic stroke and stroke-prone patients / N.H. Al-Rawi, K.M. Atiyah // *Clin Chem Lab Med.* – 2009. – Vol. 47. – №12. – P. 1519-1524.
74. Alvarez-Perez, F. J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke / F.J. Alvarez-Perez, M. Castelo-Branco, J. AlvarezSabin // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2011. – Vol. 82. – № 9. – P. 986–992.
75. Anand, N. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review / N. Anand, L.G. Stead // *J Cerebrovasc Dis.* – 2005. – Vol. 20. – №4. – P.213-219.
76. Anastasiades, K. D. Neuron-specific enolase. Assessment by ELISA in patients with small cell carcinoma of the lung / K.D. Anastasiades, R.E. Mullins, R.B. Conn // *Am J Clin Pathol.* – 1987. – Vol. 87. – №2. – P. 245-249.
77. Arsava, E M. Severity of leukoaraiosis correlates with clinical outcome after ischemic stroke / E M. Arsava, R. Rahman, J. Rosand [et al.] // *Neurology.* – 2009. – Vol. 72. – №16. – P. 1403–1410.
78. Arsava, E. M. The role of MRI as a prognostic tool in ischemic stroke / E.M. Arsava // *J Neurochem.* – 2012. – Vol. 123. – P. 22-28.

79. Arundine, M. Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury / M. Arundine, M. Tymianski // *Cell Mol Life Sci.* – 2004. – Vol. 61. – №6. – P. 657–668.
80. Aschner, J. L. Bradykinin- and thrombin-induced increases in endothelial permeability occur independently of phospholipase C but require protein kinase C activation / J.L. Aschner, H. Lum, P.W. Fletcher [et al.] // *Cell Physiol.* – 1997. – Vol. 173. – №3. – P. 387–396.
81. Astrup, J. Thresholds in cerebral ischemia — the ischemic penumbra / J. Astrup, B.K. Siesjö, L. Symon // *Stroke.* – 1981. – Vol. 12. – №6. – P. 723–725.
82. Bandera, E. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review / E. Bandera, M. Botteri, C. Minelli [et al.] // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37. – P. 1334–1339.
83. Banks, J. L. Outcomes validity and reliability of the modified rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis / J.L. Banks, C.A. Marotta // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38. – P. 1091-1096.
84. Barber, M. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression / M. Barber, P. Langhorne, A. Rumley [et al.] // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 1421-1425.
85. Barbieri, A. Clinical severity of ischemic stroke and neural damage biomarkers in the acute setting: the STROke MArkers (STROMA) study / A. Barbieri, E. Giuliani, C. Carone [et al.] // *Minerva Anestesiol.* – 2013. – Vol. 79. – №7. – P. 750-757.
86. Barone, F. C. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics / F.C. Barone, G.Z. Feuerstein // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 1999. – Vol. 19. – P. 819-834.
87. Barrett, K. M. Change in diffusion-weighted imaging infarct volume predicts neurologic outcome at 90 days. Results of the acute stroke accurate prediction (ASAP) trial serial imaging substudy / K.M. Barrett, Y.H. Ding, D.P. Wagner [et al.] // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – P. 2422–2427.
88. Bath, K. G. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function / K.G. Bath, F.S. Lee // *Cogn Affect Behav Neurosci.* – 2006. – Vol. 6. – №1. – P. 79-85.
89. Becker, K. J. Inflammation and acute stroke / K.J. Becker // *Curr Opin Neurol.* – 1998. – Vol. 11. – P. 45-49.
90. Belayev, L. Quantitative evaluation of blood–brain barrier permeability following middle cerebral artery occlusion in rats / L. Belayev, R. Busto, W. Zhao [et al.] // *Brain Res.* – 1996. – Vol. 739. – №1-2. – P. 88–96.

91. Bharosay, A. Correlation of brain biomarker Neuron specific enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke / A. Bharosay, V.V. Bharosay, M. Varma [et al.] // *Indian J Clin Biochem.* – 2012. – Vol. 27. – №2. – P. 186-190.
92. Bharosay, A. Role of Brain Biomarker in Predicting Clinical Outcome in Hypertensive Cerebrovascular Ischemic Stroke / A. Bharosay, V.V. Bharosay, K. Saxena [et al.] // *Indian J Clin Biochem.* – 2018. – Vol. 33. – №2. – P. 178-183.
93. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework / Biomarkers Definitions Working Group // *Clin Pharmacol Ther.* – 2001. – Vol. 69. – №3. – P. 89–95.
94. Bloodgood, B. L. Ca²⁺ signaling in dendritic spines / B.L. Bloodgood, B.L. Sabatini // *Current Opinion Neurobiol.* – 2007. – Vol. 17. – P. 345-351.
95. Boveris, A. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen / A. Boveris, B. Chance // *J Biochem.* – 1973. – Vol.134. – №3. – P. 707-716.
96. Brady, C. A. p53 at a glance / C.A. Brady, L.D. Attardi // *Journal of cell science.* – 2010. – Vol. 123. – P.2527–2532.
97. Bramham, C. R. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis / C.R. Bramham, E. Messaoudi // *Prog Neurobiol.* – 2005. – Vol. 76. – №2. – P. 99-12.
98. Brea, D. Temporal profile and clinical significance of serum neuron-specific enolase and S100 in ischemic and hemorrhagic stroke / D. Brea, T. Sobrino, M. Blanco [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2009. – Vol. 47. – № 12. – P. 1513-1518.
99. Briley, D. P. Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality? / D.P. Briley, S. Haroon, S.M. Sergent [et al.] // *Neurology.* – 2000. – Vol. 54. – P. 90–94.
100. Brody, D. L. The pathophysiology of repetitive concussive traumatic brain injury in experimental models; new developments and open questions / D.L Brody, J. Benetatos, R.E. Bennett [et al.] // *Mol Cell Neurosci.* – 2015. – Vol. 66. – P. 91-98.
101. Brott, T. Measurements of acute cerebral infarction - a clinical examination scale / T. Brott, H.P. Adams, C.P. Olinger [et al.] // *Stroke.* – 1989. – Vol. 20. – P. 864–870.
102. Broughton, B. R. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia / B.R. Broughton, D.C. Reutens, C.G. Sobey // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – №5. – P. 331-339.
103. Brouns, R. Evaluation of lactate as a marker of metabolic stress and cause of secondary damage in acute ischemic stroke or TIA / R. Brouns, R. Sheorajpanday, A. Wauters [et al.] // *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* – 2008. – Vol. 397. – P. 27–31.
104. Brouns, R. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke / R. Brouns, P.P. De Deyn // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2009. – Vol. 111. – №6. – P. 483-484.

105. Bus, B. A. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor / B.A. Bus, M.L. Molendijk, B.J. Penninx [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2011. – Vol. 36. – P. 228-239.
106. Bustamante, A. Blood Biomarkers for the Early Diagnosis of Stroke: The Stroke-Chip Study / A. Bustamante, E. López-Cancio, S. Pich [et al.] // *Stroke*. – 2017. – Vol. 48. – №9. – P. 2419-2425.
107. Butterworth, R. J. Serum neuron-specific enolase, carnosinase, and their ratio in acute stroke: an enzymatic test for predicting outcome? / R.J. Butterworth, W.S. Wassif, R.A. Sherwood [et al.] // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27. – P. 2064–2068.
108. Caldeira, M. V. BDNF regulates the expression and traffic of NMDA receptors in cultured hippocampal neurons / M.V. Caldeira, C.V. Melo, D.B. Pereira [et al.] // *Mol Cell Neurosci*. – 2007. – Vol. 35. – P. 208-19.
109. Casmiro, M. NSE Study Group. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase concentrations in a normal population / M. Casmiro, S. Maitan, F. De Pasquale [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2005. – Vol. 12. – №5. – P. 369-374.
110. Castellanos, M. High plasma glutamate concentrations are associated with infarct growth in acute ischemic stroke / M. Castellanos, T. Sobrino, S. Pedraza [et al.] // *Neurology*. – 2008. – Vol.71. – №23. – P.1862-1868.
111. Castillo, J. Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke / J. Castillo, A. Davalos, J. Naveiro [et al.] // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27. – №6. – P. 1060–1065.
112. Chaldakov, G. N. Neurotrophin presence in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome: a role for NGF and BDNF in cardiovascular disease? / G.N. Chaldakov, M. Fiore, I.S. Stankulov [et al.] // *Prog Brain Res*. – 2004. – Vol. 146. – P. 279–289.
113. Chamorro, A. The immunology of acute stroke / A. Chamorro, A. Meisel, A.M. Planas [et al.] // *Nat Rev Neurol*. – 2012. – Vol. 8. – P. 401-410.
114. Chan, P. H. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain / P.H. Chan // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2001. – Vol. 21. – P. 2-14.
115. Chao, M. V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways / M.V. Chao // *Nat Rev Neurosci*. – 2003. – Vol. 4. – №4. – P. 299–309.
116. Chen, Bo. Severe blood-brain barrier disruption and surrounding tissue injury / Bo Chen, B. Friedman, Q. Cheng [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – №12. – P. 666–674.
117. Cheng, B. Influence of stroke infarct location on functional outcome measured by the modified Rankin scale / B. Cheng, N.D. Forkert, M. Zavaglia [et al.] // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45. – №6. – P. 1695-1702.

118. Chmielewska, N. Looking for novel, brain-derived, peripheral biomarkers of neurological disorders / N. Chmielewska, J. Szyndler, K. Makowska [et al.] // *Neurol Neurochir Pol.* – 2018. – Vol. 52. – №3. – P. 318-325.
119. Choi, D. W. Ischemia-induced neuronal apoptosis / D.W. Choi // *Curr Opin Neurobiol.* – 1996. – Vol. 6. – P. 667-672.
120. Cipolla, M. J. The cerebral circulation. In: Granger D.N., Granger J., eds. *Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function* / M.J. Cipolla — New York: Morgan & Claypool Publishers, 2010. – P. 1–59.
121. Clemens, J. Sommer. Ischemic stroke: experimental models and reality / J. Sommer Clemens // *Acta Neuropathol.* – 2017. – Vol. 133. – №2. – P. 245-261.
122. Cregan, S. P. P53 activation domain 1 is essential for PUMA upregulation and p53-mediated neuronal cell death / S.P. Cregan, N.A. Arbour, J.G. Maclaurin [et al.] // *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience.* – 2004. – Vol.24. – P.10003–10012.
123. Cui, J. Oxidative DNA damage precedes DNA fragmentation after experimental stroke in rat brain / J. Cui, E.H. Holmes, T.G. Greene [et al.] // *FASEB J.* – 2000. – Vol. 14. – P. 955-67.
124. Cui, M. Blocking TRAIL-DR5 signaling with soluble DR5 reduces delayed neuronal damage after transient global cerebral ischemia / M. Cui [et al.] // *Neurobiol Dis.* – 2010. – Vol. 39. – P. 138–147.
125. Culmsee, C. p53 in neuronal apoptosis / C. Culmsee, M.P. Mattson // *J Biochemical and biophysical research communications.* – 2005. – Vol. 331. – P.761–777.
126. Cunningham, R. T. Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction / R.T. Cunningham, I.S. Young, J. Winder [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 1991. – Vol. 21. – №5. – P. 497–500.
127. Cunningham, R. T. Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume / R.T. Cunningham, M. Watt, J. Winder [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 1996. – Vol. 26. – №4. – P. 298–303.
128. Dalkara, T. The complex role of nitric oxide in the pathophysiology of focal cerebral ischemia / T. Dalkara, M.A. Moskowitz // *Brain Pathol.* – 1994. – Vol. 4. – P. 49-57.
129. Danton, G. H. Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke / G.H. Danton, W.D. Dietrich // *J Neuropathol Exp Neurol.* – 2003. – Vol. 62. – P. 127-136.
130. De Freitas, G. R. Topographic classification of ischemic stroke / G.R. De Freitas, De H. D. Christoph, J. Bogousslavsky // *Handb Clin Neurol.* – 2009. – Vol. 93. – P. 425-452.
131. DeGracia, D. J. Cerebral ischemia and the unfolded protein response / D.J. DeGracia, H.L. Montie // *J Neurochem.* – 2004. – Vol. 91. – P. 1–8.

132. Derdeyn, C. P. Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurement and association with stroke risk / C.P. Derdeyn, R.L. Grubb Jr., W.J. Powers // *Neurology*. – 1999. – Vol. 53. – №2. – P. 251-259.
133. Di Battista, A. P. Application of blood-based biomarkers in human mild traumatic brain injury / A.P. Di Battista, S.G. Rhind, A.J. Baker // *Front Neurol*. – 2013. – Vol.4. – P. 44.
134. Egan, M. F. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function / M.F. Egan, M. Kojima, J.H. Callicott [et al.] // *Cell*. – 2003. – Vol. 112. – №2. – P. 257-269.
135. El Kossi, M. M. Oxidative stress in the context of acute cerebrovascular stroke / M.M. El Kossi, M.M. Zakhary // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31. – P. 1889-1892.
136. Elkabes, S. Brain microglia/macrophages express neurotrophins that selectively regulate microglial proliferation and function / S. Elkabes, E.M. DiCicco-Bloom, I.B. Black // *J Neurosci*. – 1996. – Vol. 16. – №8. – P. 2508–2521.
137. El-Koussy, M. Imaging of acute ischemic stroke / M. El-Koussy, G. Schroth, C. Brekenfeld [et al.] // *Eur. Neurol*. – 2014. – Vol. 72. – №5-6. – P. 309-316.
138. Ergun, R. Prognostic value of serum neuron-specific enolase levels after head injury / R. Ergun, U. Bostanci, G. Akdemir [et al.] // *Neurol Res*. – 1998. – Vol. 20. – №5. – P. 418–420.
139. Farmer, J. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo / J. Farmer, X. Zhao, H. van Praag [et al.] // *Neuroscience*. – 2004. – Vol. 124. – №1. – P. 71–79.
140. Farr, T. D. Use of magnetic resonance imaging to predict outcome after stroke: a review of experimental and clinical evidence / T.D. Farr, S. Wegener // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2010. – Vol. 30. – № 4. – P. 703-717.
141. Fassbender, K. Changes in coagulation and fibrinolysis markers in acute ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator / K. Fassbender, C.E. Dempfle, O. Mielke [et al.] // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30. – P. 2101-2104.
142. Fassbender, K. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke / K. Fassbender, R. Schmidt, A. Schreiner [et al.] // *J Neurol Sci*. – 1997. – Vol. 148. – №1. – P. 101-105.
143. Favaloro, B. Role of apoptosis in disease / B. Favaloro, N. Allocati, V. Graziano [et al.] // *Aging*. – 2012. – Vol. 4. – №5. – P. 330-349.
144. Fazekas, F. CT and MRI rating of white – matter lesions / F. Fazekas, F. Barkhof, L. Wahlund [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. – 2002. – Vol. 13. – P. 31-36.
145. Feigin, V. L. Global burden of stroke / V.L. Feigin, B. Norrving, G.A. Mensah // *J Circ Res*. – 2017. – Vol. 120. – №3. – P. 439–448.

146. Feinberg, W. M. Hemostatic markers in acute ischemic stroke. Association with stroke type, severity, and outcome / W.M. Feinberg, L.P. Erickson, D. Bruck [et al.] // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27. – P. 1296-1300.
147. Filichia, E. Forebrain neuronal specific ablation of p53 gene provides protection in a cortical ischemic stroke model / E. Filichia, H. Shen, X. Zhou [et al.] // *J Neuroscience*. – 2015. – Vol. 29. – P. 1-10.
148. Fisher, M. Altered coagulation in cerebral ischemia. Platelet, thrombin, and plasmin activity / M. Fisher, R. Francis // *Arch Neurol*. – 1990. – Vol. 47. – P. 1075-1079.
149. Fisher, M. Evolving stroke and the ischemic penumbra / M. Fisher, J.H. Garcia // *Neurology*. – 1996. – Vol. 47. – №4. – P. 884–888.
150. Foerch, C. Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein for differentiating intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke / C. Foerch, M. Niessner, T. Back [et al.] // *Clin Chem*. – 2012. – Vol. 58. – № 1. – P. 237–245.
151. Foerch, C. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction / C. Foerch, O.C. Singer, T. Neumann-Haefelin [et al.] // *Arch Neurol*. – 2005. – Vol. 62. – №7. – P. 1130–1134.
152. Fridovich, I. The biology of oxygen radicals / I. Fridovich // *Science*. – 1978. – Vol. 201. – P. 875-880.
153. Fridriksson, T. Serum neuron-specific enolase as a predictor of intracranial lesions in children with head trauma: a pilot study / T. Fridriksson, N. Kini, C. Walsh-Kelly [et al.] // *Acad Emerg Med*. – 2000. – Vol. 7. – P. 816–820.
154. Furlan, M. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra / M. Furlan, G. Marchal, F. Viader [et al.] // *Ann Neurol* – 1996. – Vol. 40. – №2. – P. 216–226.
155. Geiger, S. Nucleosomes as a new prognostic marker in early cerebral stroke / S. Geiger, S. Holdenrieder, P. Stieber [et al.] // *J Neurol*. – 2007. – Vol. 254. – №5. – P. 617-623.
156. Ghamorro, A. The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease / A. Ghamorro, J. Hallenbeck // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 291-293.
157. Gidday, J. M. Leukocyte-derived matrix metalloproteinase-9 mediates blood–brain barrier breakdown and is proinflammatory after transient focal cerebral ischemia / J.M. Gidday, Y.G. Gasche, J.C. Copin [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2005. – Vol. 289. – №2. – P. 558–568.
158. Gillies, L. A. Apoptosis regulation at the mitochondrial outer membrane / L.A. Gillies, T. Kuwana // *J Cell Biochem*. – 2014. – Vol. 115. – P. 632-640.

159. Glushakova, O. Y. Prospective clinical biomarkers of caspase-mediated apoptosis associated with neuronal and neurovascular damage following stroke and other severe brain injuries: Implications for chronic neurodegeneration / O.Y. Glushakova, A.A. Glushakov, D.S. Wijesinghe [et al.] // *Brain Circulation*. – 2017. – Vol. 3. – №2. – P. 87-108.
160. Gruener, N. Increase in superoxide dismutase after cerebrovascular accident / N. Gruener, B. Gross, O. Gozlan [et al.] // *Life Sci.* – 1994. – Vol.54. – №11. – P. 711-713.
161. Hallenbeck, J. M. Significance of the inflammatory response in brain ischemia / J.M. Hallenbeck // *Acta Neurochir Suppl.* – 1996. – Vol. 66. – P. 27-31.
162. Hankey, G. J. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations / G.J. Hankey, C.P. Warlow // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354. – P. 1457–1463.
163. Hantson, L. The European Stroke Scale / L. Hantson et al. // *Stroke*. – 1994. – Vol. 25. – P. 2215–2219.
164. Harrison, J. K. Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations / J.K. Harrison, K.S. McArthur, T.J. Quinn // *Clin Interv Aging*. – 2013. – Vol. 8. – P. 201-211.
165. Hatfield, R. CSF neuron-specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in a rat stroke model / R. Hatfield, R. McKernan // *Brain Res.* – 1992. – Vol. 577. – P. 249-252.
166. Haupt, W. F. Prognostic value of somatosensory evoked potentials, neuron-specific enolase, and S100 for short-term outcome in ischemic stroke / W.F. Haupt, G. Chopan, J. Sobesky [et al.] // *J Neurophysiol.* – 2016. – Vol. 115. – P. 1273–1278.
167. Herrmann, M. Brain derived proteins as markers of acute stroke: their relation to pathophysiology, outcome prediction and neuroprotective drug monitoring / M. Herrmann, H. Elirenreich // *Restor Neurol Neurosci.* – 2003. – V. 21. – P. 177-190.
168. Herrmann, M. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography / M. Herrmann, S. Jost, S. Kutz [et al.] // *I. I. Neurotrauma*. – 2000. – V. 17. – P. 113-122.
169. Hill, M. D. Biochemical markers in acute ischemic stroke / M.D. Hill, G. Jackowski, N. Bayer [et al.] // *CMAJ*. – 2000. – Vol. 162. – P. 1139–1140.
170. Hofer, M. M. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death in vivo / M.M. Hofer, Y.A. Barde // *Nature*. – 1988. – Vol. 331. – P. 261-262.
171. Hope, T. M. Predicting outcome and recovery after stroke with lesions extracted from MRI images / T.M. Hope, M.L. Seghier, A.P. Leff [et al.] // *Neuroimage Clin.* – 2013. – Vol. 2. – P. 424–433.

172. Hornig, C. R. Changes in CSF blood-brain barrier parameters in ischemic cerebral infarction / C. R. Hornig, O. Busse, W. Dorndorf [et al.] // *J Neurol.* – 1983. – Vol. 229. – P. 11-16.
173. Hornig, C. R. CT contrast enhancement on brain scans and blood-CSF barrier disturbances in cerebral ischemic infarction / C.R. Hornig, O. Busse, T. Buettner [et al.] // *Stroke.* – 1985. – Vol. 16. – P. 268-273.
174. Hossmann, K. A. Experimental models for the investigation of brain ischemia / K.A. Hossmann // *Cardiovasc. Res.* – 1998. – Vol. 39. – P. 106–120.
175. Hossmann, K. A. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia / K.A. Hossmann // *Ann Neurol.* – 1994. – Vol. 36. – №4. – P. 557-565.
176. Hrytsiuk, T. D. Serum Level of Neuron-Specific Enolase in Patients with Past Ischemic Stroke / T.D. Hrytsiuk // *Archive of Clinical Medicine.* – 2016. – Vol. 22. – № 1. – P. 2414-9853.
177. Huang, Z. G. Biphasic opening of the blood–brain barrier following transient focal ischemia: effects of hypothermia / Z.G. Huang, D. Xue, E. Preston [et al.] // *Can J Neurol Sci.* – 1999. – Vol. 26. – №4. – P. 298–304.
178. Huțanu, A. Predicting functional outcome of ischemic stroke patients in Romania based on plasma CRP, sTNFR-1, D-Dimers, NGAL and NSE measured using a biochip array / A. Huțanu, M. Iancu, R. Bălașa [et al.] // *Acta Pharmacol Sin.* – 2018. – Vol. 39. – №7. – P. 1228-1236.
179. Iadecola, C. The immunology of stroke: from mechanisms to translation / C. Iadecola, J. Anrather // *Nat Med.* – 2011. – Vol. 17. – №7. – P. 796-808.
180. Ito, H. Neurotrophins facilitate neuronal differentiation of cultured neural stem cells via induction of mRNA expression of basic helix-loop-helix transcription factors Mash 1 and Math 1 / H. Ito, A. Nakajima, H. Nomoto [et al.] // *J Neurosci Res.* – 2003. – Vol. 71. – №5. – P. 648-658.
181. Jauch, E. C. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator stroke study / E.C. Jauch, C. Lindsell, J. Broderick [et al.] // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37. – №10. – P. 2508-2513.
182. Jeter, C. B. Biomarkers for the diagnosis and prognosis of mild traumatic brain injury/concussion / C.B. Jeter, G.W. Hergenroeder, M.J. Hylin [et al.] // *J Neurotrauma.* – 2013. – Vol. 30. – №8. – P. 657–670.
183. Jiang, Y. Effects of brain-derived neurotrophic factor on local inflammation in experimental stroke of rat / Y. Jiang, N. Wei, J. Zhu [et al.] // *Mediat Inflamm.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 1-10.
184. Jickling, G. C. Blood biomarkers of ischemic stroke / G.C. Jickling, F.R. Sharp // *Neurotherapeutics.* – 2011. – Vol. 8. – №3. – P.349–360.

185. Jickling, G. C. Biomarker panels in ischemic stroke / G.C. Jickling, F.R. Sharp // *Stroke*. — 2015. — Vol. 46. — №3. — P. 915-20.
186. Jin, K. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo / K. Jin, Y. Zhu, Y. Sun [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. — 2002. — Vol. 99. — №18. — P. 11946-11950.
187. Jovin, T. G. Pathophysiology of acute ischemic stroke / T.G. Jovin, A. Demchuk, R. Gupta // *Continuum Lifelong Learn Neurol*. — 2008. — Vol. 14. — №6. — P. 28–45.
188. Kaca-Oryńska, M. Neuron-specific enolase and S-100B protein as predictors of outcome in ischaemic stroke / M. Kaca-Oryńska, R. Tomasiuk, A. Friedman // *Neurol Neurochir Pol*. — 2010. — Vol. 44. — №5. — P. 459-463.
189. Kamiya, T. The role of bradykinin in mediating ischemic brain edema in rats / T. Kamiya, Y. Katayama, F. Kashiwagi [et al.] // *Stroke*. — 1993. — Vol. 24. — №4. — P. 571–575.
190. Kato, K. Evaluation of a solid-phase enzyme immunoassay for insulin in human serum / K. Kato, Y. Umeda, F. Suzuki [et al.] // *Clin Chem*. — 1979. — Vol. 25. — P. 1306-1308.
191. Katsura, K. Energy metabolism, ion homeostasis, and cell damage in the brain / K. Katsura, T. Kristian, B.K. Siesjo // *Biochem Soc Trans*. — 1994. — Vol. 22. — №4. — P. 991-996.
192. Kelly, P. J. Oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 in acute ischemic stroke: the Biomarker Evaluation for Antioxidant Therapies in Stroke (BEAT-Stroke) study / P.J. Kelly, J.D. Morrow, M. Ning [et al.] // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39. — P.100-104.
193. Kerr, J. F. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics / J.F. Kerr, A.H. Wyllie, A.R. Currie // *J Cancer*. — 1972. — Vol. 26. — P. 239–257.
194. Kidwell, C. S. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage / C.S. Kidwell, J.A. Chalela, J.L. Saver [et al.] // *JAMA*. — 2004. — Vol. 292. — P. 1823–1830.
195. Kim, D. H. Early immature neuronal death initiates cerebral ischemia-induced neurogenesis in the dentate gyrus / D.H. Kim, H.E. Lee, K.J. Kwon [et al.] // *Neuroscience*. — 2015. — Vol. 284. — P. 42-54.
196. Kim, Y. S. Reduced severity of strokes in patients with silent brain infarctions / Y.S. Kim, S.S. Park, S.H. Lee // *European Journal of Neurology*. — 2011. — Vol. 18. — P. 962–971.
197. Klocker, N. Brain-derived neurotrophic factor-mediated neuroprotection of adult rat retinal ganglion cells in vivo does not exclusively depend on phosphatidylinositol-3'-kinase/protein kinase B signaling / N. Klocker, P. Kermer, J.H. Weishaupt [et al.] // *Neuroscience*. — 2000. — Vol. 20. — P. 6962-6967.

198. Kohrmann, M. Acute stroke triage to intravenous thrombolysis and other therapies with advanced CT or MR imaging: pro MR imaging / M. Kohrmann, P.D. Schellinger // *J Radiology*. – 2009. – Vol. 251. – №3. – P.627-633.
199. Kontos, H. A. Brown memorial lecture. Oxygen radicals in cerebral vascular injury / H.A. Kontos, E. George // *Circ Res*. – 1985. – Vol. 57. – P. 508-516.
200. Kontos, H. A. Oxygen radicals in cerebral ischemia: the 2001 Willis lecture / H.A. Kontos // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 2712-2716.
201. Korley, F. K. Circulating brain-derived neurotrophic factor has diagnostic and prognostic value in traumatic brain injury / F.K. Korley, R. Diaz-Arrastia, A.H. Wu [et al.] // *J Neurotrauma*. – 2016. – Vol.33. – №2. – P. 215–225.
202. Kovesdi, E. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics / E. Kovesdi, J. Luckl, P. Bukovics [et al.] // *Acta Neurochir*. – 2010. – Vol. 152. – №1. – P. 1–17.
203. Kramar, E. A. BDNF upregulation rescues synaptic plasticity in middle-aged ovariectomized rats / E.A. Kramar, L.Y. Chen, J.C. Lauterborn [et al.] // *Neurobiol Aging*. – 2010. – Vol. 33. – P. 708-719.
204. Kranz, P. G. Does diffusion-weighted imaging represent the ischemic core? An evidence-based systematic review / P.G. Kranz, J.D. Eastwood // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2009. – Vol. 30. – №6. – P. 1206-1212.
205. Kumar, S. Interactive effect of excitotoxic injury and dietary restriction on neurogenesis and neurotrophic factors in adult male rat brain / S. Kumar, J. Parkash, H. Kataria [et al.] // *Neurosci Res*. – 2009. – Vol. 65. – №4. – P. 367-374.
206. Kuroiwa, T. The biphasic opening of the blood–brain barrier to proteins following temporary middle cerebral artery occlusion / T. Kuroiwa, P. Ting, H. Martinez [et al.] // *Acta Neuropathol*. – 1985. – Vol. 68. – №2. – P. 122–129.
207. Laborde, C. M. Potential blood biomarkers for stroke / C.M. Laborde, L. Mourino-Alvarez, F. Akerstrom [et al.] // *Expert Rev Proteomics*. – 2012. – Vol. 9. – №4. – P. 437-449.
208. Lai, T. W. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection / T.W. Lai, S. Zhang, Y.T. Wang // *Prog Neurobiol*. – 2014. – Vol. 115. – P. 157–188.
209. Lansberg, M. Utility of Automated MRI Analysis Software (RAPID) to Select Patients for Reperfusion Therapy: A Pooled Analysis of the EPITHET and DEFUSE Studies / M. Lansberg, J. Lee, S. Christensen [et al.] // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – № 6. – P. 1608–1614.
210. Lansberg, M. G. Evolution of cerebral infarct volume assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging / M.G. Lansberg, M.W. O'Brien, D.C. Tong [et al.] // *Arch Neurol*. – 2001. – Vol. 58. – №4. – P. 613-617.

211. Laskowitz, D. T. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study / D.T. Laskowitz, S.E. Kasner, J. Saver [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – №1. – P. 77-85.
212. Laskowitz, D. T. Panel of biomarkers predicts stroke / D.T. Laskowitz, R. Blessing, J. Floyd [et al.] // *Ann N Y Acad Sci*. – 2005. – Vol. 1053. – P.30.
213. Latchaw, R. E. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke / R.E. Latchaw, M.J. Alberts, M.H. Lev [et al.] // *Stroke*. – 2009 – Vol. 40. – №11. – P. 3646-3678.
214. Latour, L. L. Early blood-brain barrier disruption in human focal brain ischemia / L.L. Latour, D-W. Kang, M.A. Ezzeddine [et al.] // *Ann Neurol*. – 2004. – 56. – №4. – P. 468-477.
215. Lee, J. Dietary restriction enhances neurotrophins expression and neurogenesis in the hippocampus of adult mice / J. Lee, K.B. Seroogy, M.P. Mattson // *J Neurochem*. – 2002. – Vol. 80. – №3. – P. 539-547.
216. Lee, J. M. The changing landscape of ischaemic brain injury mechanisms / J.M. Lee, G.J. Zipfel, D.W. Choi // *Nature*. – 1999. – Vol. 399. – P. 7-14.
217. Lee, S. H. White matter lesions and poor outcome after intracerebral hemorrhage: a nationwide cohort study / S.H. Lee, B.J. Kim, W.S. Ryu [et al.] // *Neurology*. – 2010. – Vol. 74. – P. 1502–1510.
218. Leist, M. Calcium and neuronal death / M. Leist, P. Nicotera // *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. – 1998. – Vol. 132. – P. 79-125.
219. Lessmann, V. Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: an update / V. Lessmann, T. Brigadski // *Neurosci Res*. – 2009. – Vol. 65. – №1. – P. 11-22.
220. Li, Y. A double edge sword for blood-brain barrier integrity / Y. Li, Z.Y. Zhu, T.T. Huang [et al.] // *CNS Neurosci Ther*. – 2018. – Vol. 24. – №12. – P. 1115-1128.
221. Li, Y. Neuron-specific enolase in patients with acute ischemic stroke and related dementia / Y. Li, X. Wang, Z. Yang // *Chin Med J*. – 1995. – Vol. 108. – №3. – P. 221-223.
222. Linda, P. Biomarkers of Acute Brain Injury in the Emergency Department / P. Linda, R. Kimberly. – Francesco Signorelli.: IntechOpen, 2016.
223. Ling, H. Neurological consequences of traumatic brain injuries in sports / H. Ling, J. Hardy, H. Zetterberg // *Mol Cell Neurosci*. – 2015. – Vol. 66. – P. 114–122.
224. Lipton, P. Ischemic cell death in brain neurons / P. Lipton // *Physiol Rev*. – 1999. – Vol. 79. – №4. – P. 1431–1568.
225. Lo, R. Identification of critical areas for motor function recovery in chronic stroke subjects using voxel-based lesion symptom mapping / R. Lo, D. Gitelman, R. Levy [et al.] // *NeuroImage*. – 2010. – Vol. 49. – P. 9-18.

226. Lommatzsch, M. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma / M. Lommatzsch, D. Zingler, K. Schuhbaeck [et al.] // *Neurobiol Aging*. – 2005. – Vol. 26. – №1. – P. 115–123.
227. London, A. Microglia and monocyte-derived macrophages: functionally distinct populations that act in concert in CNS plasticity and repair / A. London, M. Cohen, M. Schwartz // *Front Cell Neurosci*. – 2013. – Vol. 7. – Art. 34. – 10 p.
228. Lorberboym, M. Correlation of 99mTc-DTPA SPECT of the blood-brain barrier with neurologic outcome after acute stroke / M. Lorberboym, Y. Lampl, M. Sadeh // *J Nucl Med*. – 2003. – Vol. 44. – P. 1898-904.
229. Lorente, L. New prognostic biomarkers in patients with traumatic brain injury / L. Lorente // *Arch Trauma Res*. – 2015. – Vol. 4. – P. 30165.
230. Lu, B. The yin and yang of neurotrophin action / B. Lu, P.T. Pang, N.H. Woo // *Nat Rev Neurosci*. – 2005. – Vol. 6. – №8. – P. 603–614.
231. Lu, K. Serum neuron specific enolase level as a predictor of prognosis in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis / K. Lu, X. Xu, S. Cui [et al.] // *J Neurol Sci*. – 2015. – Vol. 359. – №1-2. – P. 202-206.
232. Lukes, A. Extracellular matrix degradation by metalloproteinases and central nervous system diseases / A. Lukes, S. Mun-Bryce, M. Lukes [et al.] // *Mol Neurobiol*. – 1999. – Vol. 19. – №3. – P. 267—284.
233. Luo, W. The Serum BDNF Level Offers Minimum Predictive Value for Motor Function Recovery After Stroke / W. Luo, T. Liu, S. Li [et al.] // *Translational Stroke Research*. – 2019. – Vol. 10. – № 4. – P. 342-351.
234. Lynch, J. R. Novel diagnostic test for acute stroke / J.R. Lynch, R. Blessing, W.D. White [et al.] // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – №1. – P. 57–63.
235. Lynne, M. Ischemic Stroke in the Young: Evaluation and Age Comparison of Patients Six Months to Thirty-nine Years / M. Lynne [et al.] // *J Child Neurol*. – 1993. – Vol. 8. – № 3. – P. 266–270.
236. Maestrini, I. Blood biomarkers in the early stage of cerebral ischemia / I. Maestrini, A. Ducroquet, S. Moulin [et al.] // *Rev Neurol*. – 2016. – Vol. 172. – № 3. – P. 198-219.
237. Majid, A. Neuroprotection in stroke: past, present, and future / A. Majid // *ISRN neurology*. – 2014. – Vol. 515716. – P. 1-17.
238. Makris, K. Blood biomarkers in ischemic stroke: potential role and challenges in clinical practice and research / K. Makris, A. Haliassos, M. Chondrogianni [et al.] // *J Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. – 2018. – Vol. 55. – №5. – P. 294-328.

239. Mang, C. S. Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor / C.S. Mang, K.L. Campbell, C.J. Ross [et al.] // *Phys Ther.* – 2013. – Vol. 93. – №12. – P. 1707–1716.
240. Manni, L. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes / L. Manni, V. Nikolova, D. Vyagova [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2005. – Vol. 102. – P. 169–171.
241. Martens, P. Serum S-100 and Neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia / P. Martens, A. Raabe, Per Johnsson // *Stroke.* – 1998. – Vol. 29. – P. 2363-2366.
242. Martin, R. L. The early events of oxygen and glucose deprivation: setting the scene for neuronal death? / R.L. Martin, H.G. Lloyd, A.I. Cowan // *Trends Neurosci.* – 1994. – Vol. 17. – №6. – P. 251-257.
243. Massa, S. M. Small molecule BDNF mimetics activate TrkB signaling and prevent neuronal degeneration in rodents / S.M. Massa, T. Yang, Y. Xie [et al.] // *J Clin Invest.* – 2010. – Vol. 120. – P. 1774-1785.
244. McAllister, A. K. Neurotrophins regulate dendritic growth in developing visual cortex / A.K. McAllister, D.C. Lo, L.C. Katz // *Neuron.* – 1995. – Vol. 15. – P. 791-803.
245. Mehta, A. Excitotoxicity: bridge to various triggers in neurodegenerative disorders / A. Mehta, M. Prabhakar, P. Kumar [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2013. – Vol. 698. – №1-3. – P. 6–18.
246. Memis, D. Assessment of demographic and clinical characteristics on functional status and disability of patients with stroke / D. Memis, E. Kozanoglu, B. Kelle [et al.] // *Neurosciences.* – 2016. – Vol. 21. – P. 352-357.
247. Menezes, N. M. The real estate factor quantifying the impact of infarct location on stroke severity / N.M. Menezes, H. Ay, M.W. Zhu [et al.] // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38. – P. 194–197.
248. Merali, Z. Evolution of blood-brain-barrier permeability after acute ischemic stroke / Z. Merali, K. Huang, D. Mikulis [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12. – P. 1-11.
249. Minnerup, J. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction using computed tomography-based intracranial volume reserve measurements / J. Minnerup, H. Wersching, E.B. Ringelstein [et al.] // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42. – №12. – P. 3403–3409.
250. Missler, U. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke / U. Missler, M. Wiesmann, C. Friedrich [et al.] // *Stroke.* – 1997. – Vol. 28. – №10. – P. 1956–1960.
251. Miyashita, T. Tumor suppressor p53 is a regulator of bcl-2 and bax gene expression in vitro and in vivo / T. Miyashita, S. Krajewski, M. Krajewska [et al.] // *J Oncogene.* – 1994. – Vol. 9. – P.1799–1805.

252. Montaner, J. Biochemical diagnosis of acute stroke using a panel of plasma biomarkers / J. Montaner, P. Delgado, F. Purroy [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2005. – Vol. 19. – P. 47.
253. Montaner, J. Plasmatic level of neuroinflammatory markers predict the extent of diffusion-weighted image lesions in hyperacute stroke / J. Montaner, A. Rovira, C.A. Molina [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2003. – Vol. 23. – № 12. – P. 1403–1407.
254. Morrison, R. S. p53-dependent cell death signaling in neurons / R.S. Morrison, Y. Kinoshita, M.D. Johnson [et al.] // *J Neurochemical research.* – 2003. – Vol. 28. – P. 15–27.
255. Moskowitz, M. A. The science of stroke: mechanisms in search of treatments / M.A. Moskowitz, E.H. Lo, C. Iadecola // *Neuron.* – 2010. – Vol. 67. – №2. – P. 181–198.
256. Mu, F. Real-world costs of ischemic stroke by discharge status / F. Mu, D. Hurley, K.A. Betts [et al.] // *Curr Med Res Opin.* – 2017. – Vol.33. – P.371-378.
257. Muir, K. W. Imaging of acute stroke / K.W. Muir, A. Buchan, R. von Kummer [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2006. – Vol. 5. – №9. – P. 755-768.
258. Nakamura, Y. Isolation of p53-target genes and their functional analysis / Y. Nakamura // *J Cancer science.* – 2004. – Vol. 95. – P. 7–11.
259. Nakka, V. P. Endoplasmic reticulum stress play critical role in brain damage after cerebral ischemia/reperfusion in rats / V.P. Nakka, A. Gusain, R. Raghubir // *Neurotox Res.* – 2010. – Vol. 17. – P. 189–202.
260. Neher, M. D. Serum biomarkers for traumatic brain injury / M.D. Neher, C.N. Keene, M.C. Rich [et al.] // *South Med J.* – 2014. – Vol. 107. – P. 248–255.
261. Nelson, C. W. Oxygen radicals in cerebral ischemia / C.W. Nelson, E.P. Wei, J.T. Povlishock [et al.] // *Am J Physiol.* – 1992. – Vol. 263. – P. 1356-1362.
262. Ng, G. J. L. Stroke biomarkers in clinical practice: A critical appraisal / G.J.L. Ng, A.M.L. Quek, C. Cheung [et al.] // *Neurochem Int.* – 2017. – Vol. 107. – P. 11-22.
263. Niebroj-Dobosz, I. Blood-cerebrospinal fluid barrier integrity in cerebral infarction / I. Niebroj-Dobosz, A.G. Mariam, M. Lukasiuk [et al.] // *J Neuropatol Pol.* – 1992. – Vol. 30. – P. 29-33.
264. Niizuma, K. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival / K. Niizuma, H. Endo, P.H. Chan // *Journal of neurochemistry.* – 2009. – Vol. 109. – P. 133–138.
265. Noble, E. E. The lighter side of BDNF / E.E. Noble, C.J. Billington, C. M. Kotz [et al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2011. – Vol. 300. – P. 1053-1069.
266. Nudo, R. J. Plasticity of cerebral functions / R.J. Nudo, D. McNeal // *Handb Clin Neurol.* – 2013. – Vol. 110. – P. 13-21.
267. Obrenovitch, T. P. The ischaemic penumbra: twenty years on / T.P. Obrenovitch // *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* – 1995. – Vol. 7. – №4. – P. 297–323.

268. Oda, E. Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis / E. Oda, R. Ohki, H. Murasawa // *Science*. – 2000. – Vol. 288. – P. 1053-1058.
269. Oh, S. H. The effect of initial serum neuron-specific enolase level on clinical outcome in acute carotid artery territory infarction / S.H. Oh, J.G. Lee, S.J. Na [et al.] // *Yonsei Med J*. – 2002. – Vol. 43. – №3. – P. 357-362.
270. Ohura, T. Validity and reliability of a performance evaluation tool based on the modified barthel index for stroke patients / T. Ohura, K. Hase, Y. Nakajima [et al.] // *BMC Med Res Methodol*. – 2017. – Vol. 17. – P. 131.
271. Okada, Y. Fibrin contributes to microvascular obstructions and parenchymal changes during early focal cerebral ischemia and reperfusion / Y. Okada, B.R. Copeland, R. Fitridge [et al.] // *Stroke*. – 1994. – Vol. 25. – №9. – P. 1847–1853.
272. Oppenheim, C. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging / C. Oppenheim, Y. Samson, R. Manai [et al.] // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31. – P. 2175-2181.
273. Orrenius, S. Calcium and mitochondria in the regulation of cell death / S. Orrenius, V. Gogvadze, B. Zhivotovsky // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2015. – Vol. 460. – №1. – P. 72-81.
274. Owen-Schaub, L. B. Wild-type human p53 and a temperature-sensitive mutant induce Fas/APO-1 expression / L.B. Owen-Schaub, W. Zhang, J.C. Cusack [et al.] // *J Mol Cell Biol*. – 1995. – Vol. 15. – P. 3032–3040.
275. Papa, L. Exploring serum biomarkers for mild traumatic brain injury / L. Papa, D. Edwards, M. Ramia // *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects*. – CRC Press; Boca Raton. – 2015.
276. Park, J. Timely assessment of infarct volume and brain atrophy in acute hemispheric infarction for early surgical decompression: strict cutoff criteria with high specificity / J. Park, D.H. Goh, J.K. Sung [et al.] // *Acta Neurochir*. – 2012. – Vol. 154. – P. 79–85.
277. Parsons, M. W. Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke / M.W. Parsons, P.A. Barber, J. Chalk [et al.] // *Ann Neurol*. – 2002. – Vol.51. – №1. – P.28-37.
278. Patten, D. A. Reactive oxygen species: stuck in the middle of neurodegeneration // *J Alzheimers Dis*. – 2010. – Vol. 20. – P. 357-367.
279. Pavlina, A. A. Role of Imaging in Acute Ischemic Stroke / A.A. Pavlina, R. Radhakrishnan, A.S. Vagal // *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. – 2018. – Vol. 39. – №5. – P. 412-424.
280. Pencea, V. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus

/ V. Pencea, K.D. Bingaman, S.J. Wiegand [et al.] // *J Neurosci.* – 2001. – Vol. 21. – №17. – P. 6706-6717.

281. Penn, A. M. Differential Proteomics for Distinguishing Ischemic Stroke from Controls: a Pilot Study of the SpecTRA Project / A.M. Penn, V. Saly, A. Trivedi [et al.] // *Transl Stroke Res.* – 2018. – Vol. 9. – №6. – P. 590-599.

282. Pietrzak, M. p53-dependent repression of the human MCL-1 gene encoding an anti-apoptotic member of the BCL-2 family: the role of Sp1 and of basic transcription factor binding sites in the MCL-1 promoter / M. Pietrzak, M. Puzianowska-Kuznicka // *Biol Chem.* – 2008. – Vol. 389. – P. 383–393.

283. Pikula, A. Serum brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor levels are associated with risk of stroke and vascular brain injury: Framingham Study / A. Pikula, A.S. Beiser, T.C. Chen [et al.] // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44. – P. 2768–2775.

284. Pillai, A. K. Plasma BDNF levels vary in relation to body weight in females / A.K. Pillai, D. Bruno, A.S. Sarreal [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – P. 39358.

285. Prakash, R. Blood-brain barrier breakdown and neovascularization processes after stroke and traumatic brain injury / R. Prakash, S.T. Carmichael // *Curr Opin Neurol.* – 2015. – Vol. 28. – № 6. – P. 556-564.

286. Puig, J. Acute damage to the posterior limb of the internal capsule on diffusion tensor tractography as an early imaging predictor of motor outcome after stroke / J. Puig, S. Pedraza, G. Blasco [et al.] // *Am J Neuroradiol.* – 2011. – Vol. 32. – № 5. – P. 857-863.

287. Rabinowicz, A. J. Neuronspecific enolase is increased after single seizures during inpatient video/EEG monitoring / A.J. Rabinowicz, J. Correale, R.B. Boutros [et al.] // *Epilepsia.* – 1996. – V. 37. – №2. – P. 122-125.

288. Rama, R. Excitotoxicity and oxidative stress in acute stroke / R. Rama, J. Garcia // *Ischemic stroke – updates.* — Croatia: InTech Open, 2016. — P. 17–42.

289. Reynolds, M. A. Early biomarkers of stroke / M.A. Reynolds, H.J. Kirchick, J.R. Dahlen [et al.] // *Clin Chem.* – 2003. – Vol. 49. – №10. – P. 1733–1739.

290. Riley, J. Anatomy of stroke injury predicts gains from therapy / J.D. Riley, V. Le, L. Der-Yeghiaian [et al.] // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42. – №2. – P. 421-426.

291. Riley, T. Transcriptional control of human p53-regulated genes / T. Riley, E. Sontag, P. Chen [et al.] // *J Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 402–412.

292. Ritter, C. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels are associated with mortality in critically ill patients even in the absence of brain injury / C. Ritter, A.S. Miranda, V.R. Giombelli [et al.] // *Crit. Care.* – 2012. – Vol. 16. – № 6. – P. 234. DOI: 10.1186/cc11902. PMID: 23245494.

293. Rodier, M. Relevance of post-stroke circulating BDNF levels as a prognostic biomarker of stroke outcome. Impact of rt-PA treatment / M. Rodier, A. Quirié, A. Prigent-Tessier [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10. – №10. – e0140668.
294. Rosell, A. A matrix metalloproteinase protein array reveals a strong relation between MMP-9 and MMP-13 with diffusion-weighted image lesion increase in human stroke / A. Rosell, J. Alvarez-Sabin, J.F. Arenillas [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – № 7. – P. 1415–1420.
295. Rosell, A. MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood–brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke / A. Rosell, E. Cuadrado, A. Ortega-Aznar [et al.] // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – №4. – P. 1121–1126.
296. Ross, S. A. Neuron-specific enolase as an aid to outcome prediction in head injury / S.A. Ross, R.T. Cunningham, C.F. Johnston [et al.] // *Br J Neurosurg*. – 1996. – Vol. 10. – P. 471–476.
297. Rothman, S. M. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic--ischemic brain damage / S.M. Rothman, J.W. Olney // *Ann Neurol*. – 1986. – Vol. 19. – №2. – P. 105-111.
298. Rothstein, L. Ischemic stroke biomarkers in blood / L. Rothstein, G.C. Jickling // *J Biomark Med*. – 2013. – Vol. 7. – №1. – P. 37-47.
299. Rudkin, S. Imaging of acute ischemic stroke / S. Rudkin, R. Cerejo, A. Tayal [et al.] // *Emerg Radiol*. – 2018. – Vol.25. – №6. – P.659-672.
300. Saengen, A. K. Stroke Biomarkers: Progress and Challenges for Diagnosis, Prognosis, Differentiation and Treatment / A.K. Saengen, R.N. Christenson // *Clin Chem*. – 2010. – Vol. 56. – №1. – P. 21-33.
301. Sairanen, T. Apoptosis dominant in the periinfarct area of human ischaemic stroke — a possible target of antiapoptotic treatments / T. Sairanen, M.L. Karjalainen-Lindsberg, A. Paetau [et al.] // *Brain*. – 2005. – Vol. 129. – №1. – P. 189-199.
302. Saver, J. L. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Stroke Common Data Element Working Group. Standardizing the structure of stroke clinical and epidemiologic research data: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Stroke Common Data Element (CDE) project / J.L. Saver, S. Warach, S. Janis [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – P. 967–973.
303. Saver, J. L. Relationship between neurologic deficit severity and final functional outcome shifts and strengthens during first hours after onset / J.L. Saver, H. Altman // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – P. 1537-1541.
304. Schaarschmidt, H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases / H. Schaarschmidt, H.W. Prange, H. Reiber // *Stroke*. – 1994. – Vol. 25. – P. 558–565.

305. Schabitz, W. R. Effect of brain-derived neurotrophic factor treatment and forced arm 24 use on functional motor recovery after small cortical ischemia / W.R. Schabitz, C. Berger, R. Kollmar [et al.] // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 992-997.
306. Schäbitz, W. R. Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis/ W.R. Schäbitz, T. Steigleder, C.M. Cooper-Kuhn [et al.] // *J Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – №7. – P.2165-2172.
307. Schiemanck, S. K. Predicting long-term independency in activities of daily living after middle cerebral artery stroke: does information from MRI have added predictive value compared with clinical information? / S.K. Schiemanck, G. Kwakkel, M.W. Post [et al.] // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – №4. – P. 1050-1054.
308. Selakovic, V. The increase of neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and plasma as a marker of neuronal damage in patients with acute brain infarction / V. Selakovic, R. Raicevic, L. Radenovic // *J Clin Neurosci*. – 2005. – Vol. 12. – №5. – P. 542-547.
309. Sharma, N. Neural plasticity and its contribution to functional recovery / N. Sharma, J. Classen, L.G. Cohen // *Handb Clin Neurol*. – 2013. – Vol. 110. – P. 3-12.
310. Sienkiewicz-Jarosz, H. Predictive value of selected biochemical markers of brain damage for functional outcome in ischaemic stroke patients / H. Sienkiewicz-Jarosz, M. Gałęcka-Wolska, A. Bidziński [et al.] // *Neurol Neurochir Pol*. – 2009. – Vol. 43. – №2. – P. 126-133.
311. Singh, H. V. Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit / H.V. Singh, A. Pandey, A.K. Shrivastava [et al.] // *Clin Chim Acta*. – 2013. – Vol. 419. – P. 136-138.
312. Skogseid, I. M. Increased serum creatine kinase BB and neuron specific enolase following head injury indicates brain damage / I.M. Skogseid, H.K Nordby, P. Urdal [et al.] // *Acta Neurochir*. – 1992. – Vol. 115. – P. 106–111.
313. Sotgiu, S. Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia / S. Sotgiu, B. Zanda, B. Marchetti [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2006. – Vol. 13. – № 5. – P. 505–513.
314. Srinivasan, A. State-of-the-art imaging of acute stroke / A. Srinivasan, M. Goyal, F.A. Azri [et al.] // *Radiographics*. – 2006. – Vol. 26. – P. 75-95.
315. Stambolsky, P. Regulation of AIF expression by p53 / P. Stambolsky, L. Weisz, I. Shats [et al.] // *J Cell death and differentiation*. – 2006. – Vol. 13. – P. 2140–2149.
316. Stanne, T. M. Low circulating acute brain-derived neurotrophic factor levels are associated with poor long-term functional outcome after ischemic stroke / T.M. Stanne, N.D. Åberg, S. Nilsson [et al.] // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47. – №7. – P. 1943–1945.

317. Stevens, H. Neurone-specific enolase and N-acetyl-aspartate as potential peripheral markers of ischaemic stroke / H. Stevens, C. Jakobs, A.E. de Jager [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 1999. – Vol. 29. – P. 6–11.
318. Strasser, A. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system / A. Strasser, P.J. Jost., S. Nagata // *Immunity.* – 2009. – Vol. 30. – №2. – P. 180–192.
319. Strbian, D. The bloodbrain barrier is continuously open for several weeks following transient focal cerebral ischemia / D. Strbian, A. Durukan, M. Pitkonen [et al.] // *Neuroscience.* – 2008. – Vol. 153. – №1. – P. 175–181.
320. Sugars, K. L. A minimal Bcl-x promoter is activated by Brn-3a and repressed by p53 / K.L. Sugars, V. Budhram-Mahadeo, G. Packham [et al.] // *J Nucleic acids research.* – 2001. – Vol. 29. – P. 4530–4540.
321. Symon, L. The concepts of thresholds of ischaemia in relation to brain structure and function / L. Symon, N.M. Branston, A.J. Strong [et al.] // *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol).* – 1977. – Vol. 11. – P. 149–154.
322. Szigeti, K. A novel SPECT-based approach reveals early mechanisms of central and peripheral inflammation after cerebral ischemia / K. Szigeti, I. Horváth, D.S. Veres [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2015. – Vol. 35. – №12. – P. 1921-1929.
323. Takasawa, M. How reliable is perfusion MR in acute stroke? Validation and determination of the penumbra threshold against quantitative PET / M. Takasawa, P.S. Jones, J.V. Guadagno [et al.] // *Stroke.* – 2008. – Vol.39. – P. 870–877.
324. Takeuchi, N. Maladaptive plasticity for motor recovery after stroke: mechanisms and approaches / N. Takeuchi, S.-I. Izumi // *Neural Plast.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–9.
325. Tamura, A. Focal cerebral ischaemia in the rat. 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion / A. Tamura, D.I. Graham, J. McCulloch [et al.] // *J Cereb Blood Flow and Metab.* – 1981. – Vol. 1. – P. 53-60 (53-69).
326. Teng, H. K. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin / H.K. Teng, K.K. Teng, R. Lee [et al.] // *J Neurosci.* – 2005. – Vol. 25. – P. 5455-5463.
327. Treadwell, S. D. Malignant middle cerebral artery (MCA) infarction: pathophysiology, diagnosis and management / S.D. Treadwell, B. Thanvi // *J Postgrad Med.* – 2010. – Vol. 86. – P. 235-242.
328. Tuttolomondo, A. Studies of selective TNF inhibitors in the treatment of brain injury from stroke and trauma: a review of the evidence to date / A. Tuttolomondo, R. Pecoraro, A. Pinto // *Drug Design, Development and Therapy.* – 2014. – Vol. 8. – P. 2221-2239.

329. Uden, J. Explorative investigation of biomarkers of brain damage and coagulation system activation in clinical stroke differentiation / J. Uden, K. Strandberg, J. Malm [et al.] // *J Neurol.* – 2009. – Vol. 256. – №1. – P. 72-77.
330. Uo, T. Apoptotic Actions of p53 Require Transcriptional Activation of PUMA and Do Not Involve a Direct Mitochondrial / cytoplasmic Site of Action in Postnatal Cortical Neurons / T. Uo, Y. Kinoshita, R.S. Morrison // *The Journal of Neuroscience.* – 2007. – Vol. 27. – P. 12198–12210.
331. Uyttenboogaart, M. Moderate hyperglycaemia is associated with favourable outcome in acute lacunar stroke / M. Uyttenboogaart, M.W. Koch, R.E. Stewart [et al.] // *Brain.* – 2007. – Vol. 130. – P. 1626–1630.
332. Vasan, R. S. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations / R.S. Vasan // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 2335-2362.
333. Vila, N. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke / N. Vila, J. Castillo, A. Davalos [et al.] // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31. – № 10. – P. 2325–2329.
334. Vilela, P. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke / P. Vilela, H. Rowley // *Eur J Radiol.* – 2017. – Vol. 96. – P. 162-172.
335. Vogt, G. Initial lesion volume is an independent predictor of clinical stroke outcome at day 90: an analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) database / G. Vogt, R. Laage, A. Shuaib [et al.] // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43. – №5. – P. 1266–1272.
336. Walz, C. Presynaptic plasticity in an immature neocortical network requires NMDA receptor activation and BDNF release / C. Walz, K. Jungling, V. Lessmann, K. Gottmann // *J Neurophysiol.* – 2006. – Vol. 96. – P. 3512-3516.
337. Wang, J. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor were associated with poor short-term functional outcome and mortality in acute ischemic stroke / J. Wang, L. Gao, Y.L. Yang [et al.] // *Mol Neurobiol.* – 2017. – Vol. 54. – №9. – P. 7335–7342.
338. Wang, Q. The inflammatory response in stroke / Q. Wang, X.N. Tang, M.A. Yenari // *J Neuroimmunol.* – 2007. – Vol. 184. – P. 53-68.
339. Warach, S. Evidence of reperfusion injury, exacerbated by thrombolytic therapy, in human focal brain ischemia using a novel imaging marker of early blood-brain barrier disruption / S. Warach, L. Latour // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 2659-2661.
340. Whiteley, W. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke: a systematic review / W. Whiteley, M.C. Tseng // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39. – P. 2902–2909.
341. Whiteley, W. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review / W. Whiteley, W.L. Chong, A. Sengupta [et al.] // *Stroke.* – 2009. – V. 40. – №5. – P. 380-389.
342. Wiseman, S. Blood Markers of Coagulation, Fibrinolysis, Endothelial Dysfunction and Inflammation in Lacunar Stroke versus Non-Lacunar Stroke and Non-Stroke: Systematic Review and

Meta-Analysis / S. Wiseman, F. Marlborough, F. Doubal [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2014. – Vol. 37. – P. 64–75.

343. Woertgen, C. Neuron-specific enolase serum levels after controlled cortical impact injury in the rat / C. Woertgen, R.D. Rothoerl, A. Brawanski // *J Neurotrauma.* – 2001. – Vol. 18. – P. 569-573.

344. Wu, G. S. KILLER/DR5 is a DNA damage-inducible p53-regulated death receptor gene / G.S. Wu, T.F. Burns, E.R. McDonald 3rd [et al.] // *Nat Genet.* – 1997. – Vol. 17. – №2. – P. 141-143.

345. Wu, S. H. Prediction of early clinical severity and extent of neuronal damage in anterior-circulation infarction using the initial serum neuron-specific enolase level / S.H. Wu, J.G. Lee, S.J. Na [et al.] // *Arch Neurol.* – 2003. – Vol. 60. – №1. – P. 37-41.

346. Wu, Y. C. Correlation between serum level of neuron-specific enolase and long-term functional outcome after acute cerebral infarction: prospective study / Y.C. Wu, Y.B. Zhao, C.Z. Lu [et al.] // *Hong Kong Med J.* – 2004. – Vol. 10. – №4. – P. 251-254.

347. Wunderlich, M. T. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage / M.T. Wunderlich, A.D. Ebert, T. Kratz [et al.] // *Stroke.* – 1999. – Vol. 30. – P. 1190–1195.

348. Wunderlich, M. T. Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke / M.T. Wunderlich, H. Lins, M. Skalej [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2006. – Vol. 108. – №6. – P. 558–563.

349. Wunderlich, M. T. Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke / M.T. Wunderlich, C.W. Wallesch, M. Goertler // *J Neurol Sci.* – 2004. – Vol. 227. – №1. – P. 49–53.

350. Xu, B. The role of brain-derived neurotrophic factor receptors in the mature hippocampus: modulation of long-term potentiation through a presynaptic mechanism involving trkB / B. Xu, W. Gottschalk, A. Chow [et al.] // *J Neurosci.* – 2000. – Vol. 20. – №18. – P. 6888-6897.

351. Yamashita, K. Post-41 occlusion treatment with BDNF reduces infarct size in a model of permanent occlusion of 42 the middle cerebral artery in rat / K. Yamashita, C. Wiessner, D. Lindholm [et al.] // *Metab. Brain Dis.* – 1997. – Vol. 12. – P. 271-280.

352. Yamazaki, Y. Diagnostic significance of serum neuron-specific enolase and myelin basic protein assay in patients with acute head injury / Y. Yamazaki, K. Yada, S. Morii [et al.] // *Surg Neurol.* – 1995. – Vol. 43. – P. 267–270.

353. Yang, L. Low serum BDNF may indicate the development of PSD in patients with acute ischemic stroke / L. Yang, Z. Zhang, D. Sun [et al.] // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 2011. – Vol. 26. – №5. – P. 495–502.

354. Yiwang, G. Pathophysiology and Biomarkers in Acute Ischemic Stroke – A Review / G. Yiwang, L. Pengyue, G. Qingli [et al.] // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* December. – 2013. – Vol. 12. – №6. – P. 1097-1105.
355. Yoo, A. J. Combining acute diffusion-weighted imaging and mean transmit time lesion volumes with National Institutes of Health Stroke Scale Score improves the prediction of acute stroke outcome / A.J. Yoo, E.R. Barak, W.A. Copen [et al.] // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41. – №8. – P. 1728-1735. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.582874.
356. Yu, S. W. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 and apoptosis inducing factor in neurotoxicity / S.W. Yu, H. Wang, T.M. Dawson [et al.] // *Neurobiol Dis*. – 2003. – Vol. 14. – №3. – P. 303–317.
357. Yuan, J. Neuroprotective strategies targeting apoptotic and necrotic cell death for stroke / J. Yuan // *Apoptosis*. – 2009. – Vol. 14. – №4. – P. 469-477.
358. Zaheer, S. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke / S. Zaheer, M. Beg, I. Rizvi [et al.] // *Ann Indian Acad Neurol*. – 2013. – Vol. 16. – №4. – P. 504-508.
359. Zetterberg, H. Fluid markers of traumatic brain injury / H. Zetterberg, K. Blennow // *Mol Cell Neurosci*. – 2015. – Vol. 66. – P. 99–102.
360. Zhan, H. T. Changes of plasma cross-linked D-dimer and neuronspecific enolase in patients with cerebral infarction / H.T. Zhan, G. Chen // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. – 2008. – Vol. 28. – №7. – P. 1226-1228.
361. Zhang, H. T. Immunohistochemical distribution of NGF, BDNF, NT-3, and NT-4 in adult rhesus monkey brains / H.T. Zhang, L.Y. Li, X.L. Zou [et al.] // *J Histochem Cytochem*. – 2007. – Vol. 55. – №1. – P. 1-19.
362. Zivin, J. A. Factors determining the therapeutic window for stroke / J.A. Zivin // *Neurology*. – 1998. – Vol. 50. – №3. – P. 599-603.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Для иллюстрации значимости биохимических показателей и их динамики при развитии острой локальной ишемии приводим клинический пример развития ишемического инсульта у пациентов В.Е.Н. (с положительной динамикой), Н.Е.П. (с отрицательной динамикой) и С.М.С. (без динамики), вошедших в основную группу исследования.

Клинический пример №1.

Пациентка В.Е.Н. 57 лет, поступила с **диагнозом** острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в системе правой внутренней сонной артерии с **жалобами** на слабость в левых конечностях.

Из анамнеза: последние 17 лет страдает гипертонической болезнью с максимальными цифрами артериального давления 190/100 мм.рт.ст., адаптирована к АД 140/90 мм.рт.ст. Гипотензивные препараты (т. Эналаприл) принимает непостоянно, а в последние две недели и вовсе перестала их принимать. Более 7 лет отмечает нарушения ритма сердца по типу трепетания предсердий, в связи с чем постоянно принимает Эгилок.

Настоящее заболевание развилось в день поступления в стационар. На фоне хорошего самочувствия, остро, около 14.00 часов дня, внезапно появилась головная боль и слабость в левых конечностях, в связи с чем бригадой СМП была доставлена в приемное отделение ГКБ №1. В приемном отделении отмечено повышение АД до 180/95 мм.рт.ст., проведена КТ головного мозга на которой данных за острую очаговую патологию головного мозга выявлено не было, по данным МСКТ-перфузия головного мозга были получены «изменения показателей, характерные для ядра инсульта в правой височной доле с зоной пенумбры по периферии». Пациентка была госпитализирована в 10 ОРИТ.

При осмотре: состояние средней степени тяжести. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧДД 17 в минуту. Пульс на магистральных и периферических артериях удовлетворительного наполнения, аритмия. Тоны сердца ясные, ритм неправильный. ЧСС 80 в минуту, АД 130/75 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Стул и диурез в норме. Органы мочеполовой системы без патологии. Температура тела 36,6°C.

В неврологическом статусе: состояние тяжелое. В сознании, контактна, ориентирована в месте, времени и собственной личности. Общемозговая симптоматика представлена диффузной головной болью. Менингеальных знаков нет. При ориентировочном исследовании определяется левосторонняя гемианопсия. Глазные щели и зрачки симметричны, D=S, фотореакция живая, симметричная. Расходящееся косоглазие за счет правого глазного яблока

(давнее). Нистагма нет. Сглаженность левой носогубной складки. Нарушений чувствительности на лице нет. Слух сохранен. Девиация языка влево. Глотание твердой и жидкой пищи не нарушено. Пробу 3-х глотков выполняют без поперхивания. Левосторонний гемипарез до 1 балла с нарастанием мышечного тонуса. Сухожильные и периостальные рефлекссы слева повышены. Симптом Бабинского слева. Левосторонняя гемигипестезия. Рефлекссы орального автоматизма: назолабиальный, Маринеску-Радовичи.

Суммарный бал по шкале NIHSS – 10;

Суммарный бал по шкале ESS – 42.

При обследовании в реанимационном отделении были проведены следующие инструментально-лабораторные исследования:

Клинический анализ крови: гемоглобин – 151 г/л; эритроциты – $5,14 \times 10^{12}/л$; гематокрит – 46,9%; лимфоциты – 26,4%; нейтрофилы – 7,4 тыс./мкл; лейкоциты – $9,1 \times 10^9/л$; нейтрофилы – 63,6%; моноциты – 0,89 тыс./мкл; базофилы – 0,100 тыс./мкл.; эозинофилы – 0,05 тыс./мкл.; СОЭ – 4 мм/час; тромбоциты – $242 \times 10^9/л$.

Биохимический анализ крови: белок – 77 г/л, креатинин – 69 мкмоль/л, мочевины – 9,5 ммоль/л, билирубин общ. – 14,9 мкмоль/л, АсАТ – 33 Ед/л, АлАТ – 26 Ед/л, холестерин – 3,60 ммоль/л, глюкоза крови – 5,1 ммоль/л.

Коагулограмма: МНО – 0,97; протромбиновый индекс – 111,0%; АЧТВ – 32,0 сек; фибриноген – 3,6 г/л.

ЭХО-КГ: снижение глобальной сократимости левого желудочка (ЛЖ) – ФВ – 52%, незначительная дилатация ЛЖ, уплотнение и кальциноз стенок аорты, уплотнение створок аортального, митрального и трикуспидального клапанов; регургитация 1 ст. митрального и трикуспидального клапанов.

При проведении ультразвуковой доплерографии в дуплексном режиме экстракраниальных сосудов (артерий и вен) были получены данные о наличии гемодинамически незначимого стеноза левой общей сонной артерии до 30%.

По данным ЭКГ – фибрилляция предсердий.

Результаты биохимического исследования сыворотки крови в 1 сутки заболевания: NSE (нейронспецифическая енолаза), мкг/л – 1; Белок p53, Ед/мл – 7,8; BDNF (нейротрофический фактор головного мозга), пг/мл – 92.

После стабилизации состояния на фоне проведенной инфузионной, дезагрегантной, антикоагулянтной, гипотензивной и симптоматической терапии, в соответствии стандарту лечения ишемического инсульта Департамента здравоохранения Москвы, пациентка была переведена в неврологическое сосудистое отделение.

При проведении инструментальных методов исследования выявлено:

При МРТ – обследовании головного мозга определяется МР-картина двух участков нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу в остро-подострой стадии в бассейне правой средней мозговой артерии (рисунок А.1).

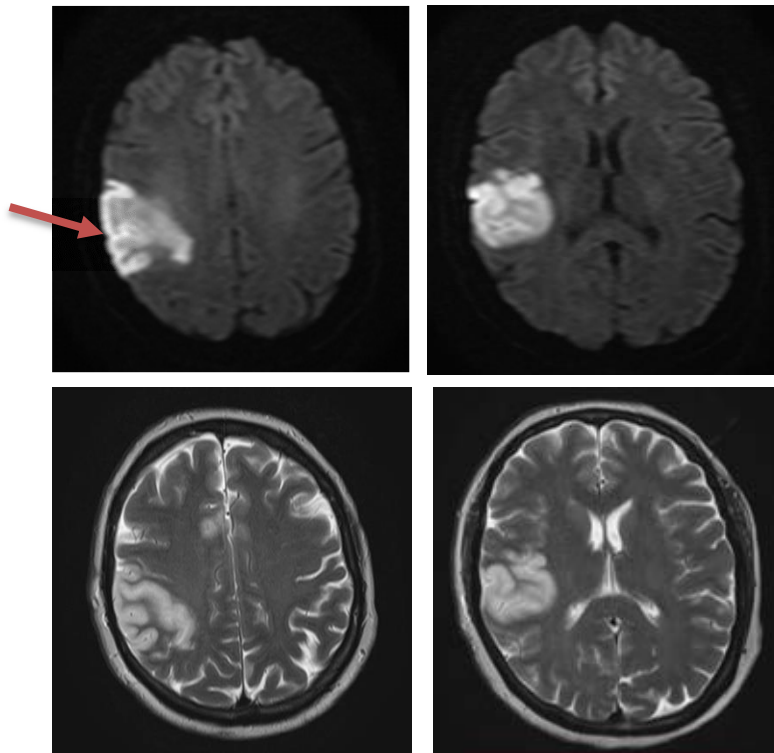


Рисунок А.1. МРТ головного мозга пациента. DWI- и T2- режимы, аксиальный срез. В правой теменно-височной области (указано красной стрелкой) и в области верхней лобной извилины визуализируются очаги ишемии общим объемом 71,6 см³ по данным DWI-режима и 61 см³ по данным T2-режима.

В отделении пациентка была **консультирована:**

Кардиологом с диагнозом – Ишемическая болезнь сердца. Атеросклеротический кардиосклероз. Нарушение ритма сердца по типу фибрилляции предсердия постоянная форма, нормо- тахисистолический вариант. Артериальная гипертензия III ст, риск сердечно-сосудистых осложнений 4.

Врачом логопедом – речевой патологии выявлено не было.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 144 г/л; эритроциты – 4,73 x 10¹²/л; гематокрит – 44,2%; лимфоциты – 2,1x 10⁹/л; нейтрофилы – 10 тыс./мкл; лейкоциты – 10x10⁹/л; СОЭ – 11 мм/час; тромбоциты – 209x10⁹/л; подсчет лейкоцитарной формулы – сегментоядерные н/ф – 73%, палочкоядерные – 2%, лимфоциты – 16%, моноциты – 9%.

Биохимический анализ крови: белок – 72 г/л, креатинин – 80 мкмоль/л, мочевины – 5,2 ммоль/л, АсАТ – 33 Ед/л, АлАТ – 30 Ед/л, глюкоза крови – 5,7 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 3,0%, ЛПНП – 2,31 ммоль/л, ЛПВП – 1,01 ммоль/л, триглицериды – 1,41

ммоль/л, холестерин – 3,96 ммоль/л.

За время стационарного лечения на 10 сутки течения ишемического инсульта на фоне проводимого лечения, соответствующего стандарту лечения ишемического инсульта Департамента здравоохранения Москвы, состояние пациентки улучшилось.

При осмотре на 10 сутки заболевания: состояние стабильное, удовлетворительное. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧДД 16 в минуту. Пульс на магистральных и периферических артериях удовлетворительного наполнения, ритм неправильный. Тоны сердца ясные, аритмия. ЧСС 78 в минуту, АД 140/80 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Стул и диурез адекватный. Температура тела 36,4°C.

В неврологическом статусе: пациентка в сознании, контактна, ориентирована в месте, времени и собственной личности. На бытовом уровне речевых нарушений не выявлено: в полном объеме понимает обращенную речь, выполняет простые команды, собственная речь – фразовая, без парафазий. Общемозговая симптоматика, представленная диффузной головной болью, регрессировала. Менингеальных симптомов нет. Регрессировала левосторонняя гемианопсия. Глазные щели D=S. Зрачки среднего размера симметричные; фотореакция сохранена, симметричная с двух сторон. При взгляде прямо-расходящееся косоглазие за счет отхождения правого глазного яблока кнаружи. При взгляде вверх и влево разобщенные движения глазных яблок, правое отходит кнаружи при этом нет движения правого глазного яблока вверх. Нарушений чувствительности на лице нет. Сохраняется асимметрия лица за счет сглаженности левой носогубной складки. Слух сохранен. Нистагма нет. Глотание твердой и жидкой пищи не нарушено. Сохраняется девиация языка влево. В пробе Баре выявляется левосторонний гемипарез, более выраженный в дистальных сегментах до 2-х баллов. Отмечается повышение мышечного тонуса слева по спастическому типу, сухожильные и периостальные рефлексy S>D. Симптом Бабинского слева. Рефлексy орального автоматизма: назолабиальный, Маринеску-Радовичи. Координаторные пробы справа выполняет удовлетворительно без мимоподания и интенции, слева неуверенно из-за пареза. Сохраняется левосторонняя гемигипестезия. Тазовые функции контролирует.

Суммарный бал по шкале NIHSS – 9;

Суммарный бал по шкале ESS – 52.

Результаты биохимического исследования сыворотки крови в 10 сутки заболевания: NSE (нейронспецифическая енолаза), мкг/л – 2,42; Белок p53, Ед/мл – 7,49; BDNF (нейротрофический фактор головного мозга), пг/мл – 31024.

После выписке из стационара пациентка была направлена на дальнейшее

реабилитационное лечение.

При наблюдении за пациенткой в позднем восстановительном периоде отмечалась положительная динамика.

При повторном осмотре через 12 месяцев:

Жалобы: активно не предъявляет, при расспросе – на шаткость и неустойчивость при ходьбе.

В неврологическом статусе: в сознании, контактна, правильно ориентировано в месте, времени и собственной личности. Общемозговой и менингеальной симптоматики не выявлено. При ориентировочном исследовании гемианопсии не выявлено. Глазные щели D=S. Зрачки среднего размера симметричные; фотореакция сохранена, симметричная с двух сторон. При взгляде прямо – расходящееся косоглазие за счет отхождения правого глазного яблока кнаружи. При взгляде вверх и влево разобщенные движения глазных яблок, правое отходит кнаружи при этом нет движения правого глазного яблока вверх. Нарушений чувствительности на лице нет. Легкая сглаженность левой носогубной складки. Слух сохранен. Нистагма нет. Глотание твердой и жидкой пищи сохранено. Язык при высовывании по средней линии. Дисфонии, дизартрии нет. Сила в правых конечностях – 5 баллов, слева: в руке – 4-4,5-5 баллов, в ноге – 4-4,5-4 баллов (на левом голеностопном суставе имеется ортез, что несколько ограничивает полную оценку движений в дистальной части ноги). Отмечается повышение мышечного тонуса слева по спастическому типу, сухожильные и периостальные рефлексы S>D. Координаторные пробы справа выполняет удовлетворительно, слева – с легкой интенцией у цели. Левосторонняя гемигипестезия. Тазовые функции контролирует.

Суммарный бал по шкале NIHSS – 3;

Суммарный бал по шкале ESS – 89;

Суммарный бал по индексу Бартел – 100;

Суммарный бал по шкале Рэнкина – 1;

Суммарный бал по шкале SS-QOL – 231.

МРТ головного мозга: МР-картина двух участков рубцово-кистозных изменений в правом большом полушарии (рисунок А.2).

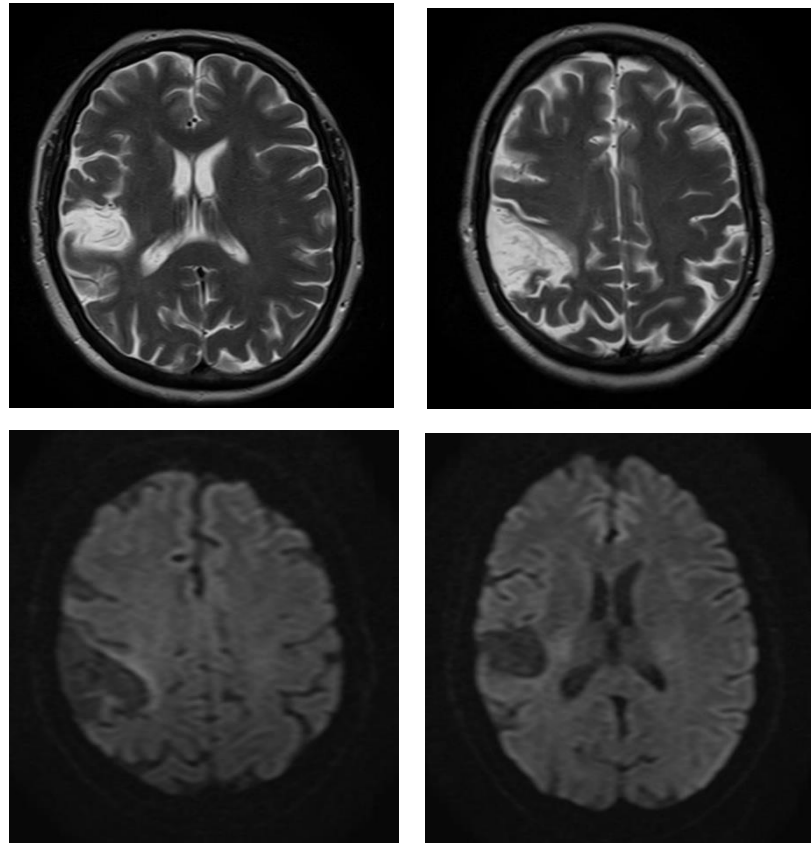


Рисунок А.2. МРТ головного мозга пациента. DWI- и T2- режимы, аксиальный срез. В кортикально-субкортикальных отделах правой теменной (преимущественно) и височной долях определяется зона рубцово-кистозных изменений размером около 39x46x71мм. Аналогичная зона определяется в конвекситальных парасагиттальных отделах правой лобной доли размером около 10x17x15мм (общим объемом инфаркта равен 27 см³ по данным DWI-режима и 42,3 см³ по данным T2-режима).

Результаты биохимического исследования сыворотки крови: NSE (нейронспецифическая енолаза), мкг/л – 5,41; Белок р53, Ед/мл – 18; BDNF (нейротрофический фактор головного мозга), пг/мл – 60163.

За год пациентка получала терапию по вторичной профилактике инсульта (гипотензивные, антиаритмические препараты, антикоагулянтную терапию). Эпиприпадки за прошедший период отрицает. Следует отметить, что пациентка дополнительно получает курсовое лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и хондропротекторами по поводу остеоартроза голеностопного сустава (имеется ортез).

Обсуждение полученных результатов.

По данным наблюдения было установлено, что у пациентки в остром периоде ишемического инсульта отмечались низкие показатели сывороточного уровня NSE и белка р53, без значимого нарастания за первые 10 дней, при этом показатели BDNF в сыворотке крови

увеличились почти в 3 раза. Полученные данные согласуются с общими результатами, полученными по группе с положительной динамикой.

В позднем восстановительном периоде у пациентки также отмечалось повышение уровня BDNF почти в 2 раза, по сравнению с 10-ми сутками заболевания, что скорее всего связано с активно продолжающимися процессами восстановления. Положительное влияние высоких цифр нейротрофического фактора головного мозга в восстановительном периоде инсульта подтверждается данными нейровизуализационных методов исследования – объем очага поражения уменьшился с 71,6 см³ (по данным DWI-режима) до 27 см³.

Наращение уровня белка p53 (до 18 Ед/мл) в позднем восстановительном периоде инсульта у пациентки могло быть обусловлено обострением остеоартроза голеностопного сустава, как одного из возможных источников для запуска патологического апоптоза.

Клинический пример №2

Пациент С.М.С. 64 лет, поступил в стационар с **диагнозом** острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии.

Жалобы пациент предъявляет на слабость в левых конечностях.

Из анамнеза (известен со слов родственников): Длительное время страдает гипертонической болезнью с максимальным подъемом цифр АД до 270/120 мм рт.ст., адаптирован к 160/100 мм рт.ст. Гипотензивные препараты принимает не постоянно. В анамнезе мочекаменная болезнь почек, хронический геморрой.

Ухудшение настоящего состояния развилось остро накануне утром перед днем поступления в стационар, когда пациент находился на даче. Пациент отметил появление слабости в левых конечностях, которая выросла в течение суток. На следующий день самотеком был доставлен в приемное отделение ГKB №1 им. Н.И. Пирогова. В приемном отделении отмечено повышение АД до 180/100 мм.рт.ст., проведена КТ головного мозга (в правой лобно-теменной области определяется зона пониженной плотности до 20 ед.Н размером 50x40x55мм). Пациент был госпитализирован в 10 ОРИТ.

При осмотре: состояние средней степени тяжести. Гипертенического телосложения. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 16 в минуту. Пульс на магистральных и периферических артериях удовлетворительного наполнения, ритмичные. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 76 в минуту, АД 180/100 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Стул и диурез в норме. Органы мочеполовой системы без патологии. Температура тела 36,5°C.

В неврологическом статусе: состояние тяжелое. В сознании, контактен, ориентирован в

месте, времени и собственной личности. Общемозговых и менингеальных симптомов на момент осмотра не выявлялось. При ориентировочном исследовании гемианопсии не выявлено. Глазные щели и зрачки симметричны, D=S, фотореакция симметричная, снижена. Движение глазных яблок в полном объеме. Диплопию отрицает. Нистагма нет. Лицо асимметрично за счет сглаженности левой носогубной складки. Гипалгезия левой половины лица. Слух сохранен. Глотание твердой и жидкой пищи сохранено. Пробу 3-х глотков выполняют без поперхивания. Девиация языка влево.

В левых конечностях определяется гемипарез до плечии в руке и до 2-х баллов в ноге со снижением мышечного тонуса. Сухожильные и периостальные рефлексы средней живости, S<D. Симптом Бабинского слева. Левосторонняя гемигипалгезия. Тазовые функции контролирует.

Суммарный бал по шкале NIHSS – 11;

Суммарный бал по шкале ESS – 49.

При обследовании в реанимационном отделении были проведены следующие инструментально-лабораторные исследования:

Клинический анализ крови: гемоглобин – 96,0 г/л; эритроциты – $5,11 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты – $10,4 \times 10^9$ /л; лимфоциты – 18,9%; нейтрофилы – 7,6 тыс./мкл; нейтрофилы – 73,5%; тромбоциты – 504×10^9 /л, СОЭ – 27 мм/час.

Биохимический анализ крови: общий белок – 89,0 г/л; креатинин – 118 мкмоль/л, мочевины – 3,9 ммоль/л, билирубин общ. – 11,6 мкмоль/л, АсАТ – 23,0 Ед/л, АлАТ – 26 Ед/л, холестерин – 4,8 ммоль/л, глюкоза крови – 6,90 ммоль/л, КФК – 276 Ед/л, ЛДГ – 261 Ед/л.

При проведении ультразвуковой доплерографии в дуплексном режиме экстракраниальных сосудов (артерий и вен) были получены данные о наличии гемодинамически незначимого стеноза обеих общих сонных артерий, внутренней сонной артерии слева до 25-35%, справа до 30-35%.

По данным ЭхоКГ отмечается уплотнение восходящего отдела аорты, структур аортального, митрального клапанов; гипертрофия миокарда левого желудочка; дилатация левого предсердия; диастолическая дисфункция левого желудочка 1 типа; митральная регургитация 1-2 степени, трикуспидальная регургитация 1 степени; нарушение локальной сократимости не выявлено, ФВ – 63%.

При рентгенографии органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено; сердце значительно расширено влево.

Результаты биохимического исследования сыворотки крови в 1-е сутки заболевания: NSE (нейронспецифическая енолаза), мкг/л – 3,8; Белок p53, Ед/мл – 19,3; BDNF (нейротрофический фактор головного мозга), пг/мл – 27698.

После стабилизации состояния на фоне проведенной инфузионной, дезагрегантной,

антикоагулянтной, гипотензивной и симптоматической терапии, в соответствии стандарту лечения ишемического инсульта Департамента здравоохранения Москвы, пациент был переведен в неврологическое сосудистое отделение.

При проведении инструментальных методов исследования выявлено:

При МРТ – обследовании головного мозга определяется МР-картина острого нарушения мозгового кровообращения в бассейне правой средней мозговой артерии (рисунок А.3).

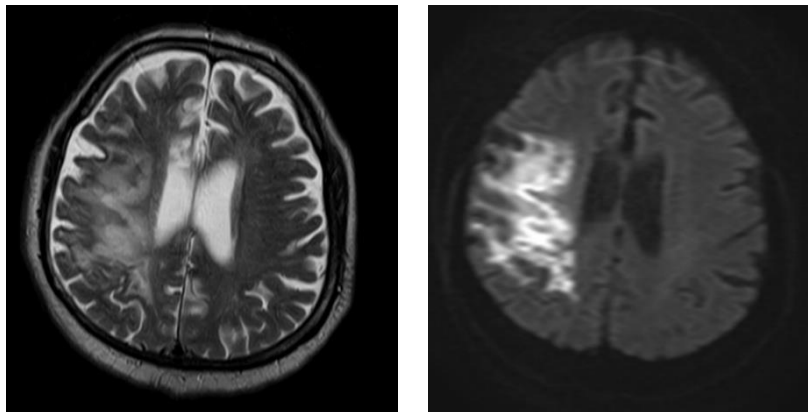


Рисунок А.3. МРТ головного мозга пациента. DWI- и T2- режимы, аксиальный срез. В веществе правой лобно-теменной области определяется обширная зона ишемии размером 77x47x50мм, на этом фоне отмечается сужение правого бокового желудочка (общий объем ишемии равен 91,7 см³ по данным DWI-режима и 96,7 см³ по данным T2-режима). Диффузные атрофические изменения коры головного мозга.

При ультразвуковом сканировании сосудов вен нижних конечностей в дуплексном режиме справа все вены проходимы, слева: глубокие вены голени (задние большеберцовые, малоберцовые, суральные, мышечные вены), подколенная вена и поверхностная бедренная вена – тромбированы окклюзивно, общая бедренная вена – тромбирована, верхушка флотирует, наружная подвздошная вена – тромбирована, верхушка флотирует до устья внутренней подвздошной вены, суммарная длина флотации до 14 см, толщина флотирующей верхушки до 11 мм.

При ЭЭГ – диффузные общемозговые изменения БЭА в виде дезорганизации корковой ритмики с преобладанием МВА в правом полушарии.

В отделении пациент был **консультирован**:

Терапевтом с диагнозом – Артериальная гипертония III стадии, 3 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. ХСН I ст. МКБ. ХБП С3а. Хроническая гипохромная анемия (железодефицитная?).

Врачом логопедом – в речевом статусе пациента определяется псевдобульбарная дизартрия легкой степени выраженности.

Окулистом – Ангиопатия сетчатки ОУ по гипертоническому типу, папиллома верхнего века справа.

Хирургом – показана хирургическая профилактика эмболоопасного тромбоза в объеме имплантации кава-фильтра в экстренном порядке, динамическое наблюдение и антикоагулянтная терапия после проведения операции.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 81 г/л; эритроциты – $4,13 \times 10^{12}$ /л.; гематокрит – 29%; лейкоциты – $6,9 \times 10^9$ /л; лимфоциты – $1,3 \times 10^9$ /л; нейтрофилы – 4,4 тыс./мкл; СОЭ 37 мм/час; тромбоциты 510×10^9 /л.

Биохимический анализ крови: креатинин – 111 мкмоль/л, мочевины – 7,0 ммоль/л, ферритин – 13 мкг/л, железо – 3,9 ммоль/л.

За время стационарного лечения на фоне проводимой терапии, соответствующей стандарту лечения ишемического инсульта Департамента здравоохранения Москвы, состояние пациента было стабильным, без существенной динамики.

При осмотре на 10 сутки заболевания: состояние средней степени тяжести. Гиперстенического телосложения. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. В легких дыхание жесткое, проводится с обеих сторон одинаково, ЧДД 15 в минуту. Сердечные тоны приглушены, ритмичные. ЧСС 76 в минуту, АД 140/85 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Стул и диурез в норме, в памперс. Органы мочеполовой системы без патологии. Температура тела 36,6°C.

В неврологическом статусе: состояние средней степени тяжести. В сознании, контактен, ориентирован в месте, времени и собственной личности. Общемозговых и менингеальных симптомов нет. При ориентировочном исследовании гемианопсии не выявлено. Глазные щели и зрачки симметричны, D=S, фотореакция симметричная, снижена. Движение глазных яблок в полном объеме. Диплопию отрицает. Горизонтальный среднеразмашистый нистагм при взгляде в стороны. Лицо асимметрично за счет сглаженности левой носогубной складки. Гипалгезия левой половины лица. Слух сохранен. Дисфагии нет. Легкая дизартрия. Язык при высывании слегка девирует влево. Симптомы псевдобульбарного синдрома. В левых конечностях сохраняется гемипарез до плечевой в руке и до 1-2-х баллов в ноге с повышением мышечного тонуса по спастическому типу. Сухожильные и периостальные рефлексы живые, слева выше. Симптом Бабинского слева. Левосторонняя гемигипалгезия. Тазовые функции контролирует.

Суммарный бал по шкале NIHSS – 11;

Суммарный бал по шкале ESS – 49.

Результаты биохимического исследования сыворотки крови на 10-е сутки заболевания: NSE (нейронспецифическая енолаза), мкг/л – 7,4; Белок p53, Ед/мл – 10; BDNF

(нейротрофический фактор головного мозга), пг/мл – 24632.

При повторном осмотре пациента через 12 месяцев пациент предъявляет **жалобы**: на общую слабость, невозможность ходить.

Объективно: состояние удовлетворительное. Гиперстенического телосложения. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. В легких дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах, хрипы не выслушиваются, ЧДД 17 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 72 в минуту, АД 130/70 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Стул и диурез в норме, в памперс. Температура тела 36,5°C.

В неврологическом статусе: состояние средней степени тяжести. В сознании, контактен, ориентирован в месте, времени и собственной личности. Общемозговых и менингеальных симптомов нет. При ориентировочном исследовании впечатление левосторонней гемианопсии. Глазные щели и зрачки симметричны, D=S, фотореакция сохранена. Неполное доведение глазных яблок вправо. Диплопию отрицает. Нистагма нет. Лицо симметрично. Слух сохранен. Легкая дизартрия. Язык при высовывании по средней линии. Симптомы псевдобульбарного синдрома. В левых конечностях гемипарез до 1,5 баллов в руке и до 2,5 баллов в ноге с повышением мышечного тонуса по спастическому типу с формированием контрактуры пальцев рук. Сухожильные и периостальные рефлексы высокие, S>D. Симптом Бабинского слева. Левосторонняя гемигипалгезия. В позе Ромберга стоять не может, сидит в кресле-каталке. По дому передвигается самостоятельно с тростью. Тазовые функции контролирует.

Суммарный бал по шкале NIHSS – 10;

Суммарный бал по шкале ESS – 50;

Суммарный бал по индексу Бартел – 45 баллов;

Суммарный бал по шкале Рэнкина – 4 балла;

Суммарный бал по шкале SS-QOL – 137 балла.

Со слов пациента и родственников постоянно принимает гипотензивную, антикоагулянтную, антиагрегантную и гиполипидемическую терапию (Бисопролол, Эналаприл, Амлодипин, Варфарин, Аспирин-кардио, Розукард). Эпиприпадки за прошедший период отрицает.

При МРТ – обследовании головного мозга выявляются последствия нарушения мозгового кровообращения в правом большом полушарии с формированием обширной зоны рубцово-кистозных изменений, единичные сосудистые очаги в веществе мозга больших полушарий, моста (рисунок А.4).

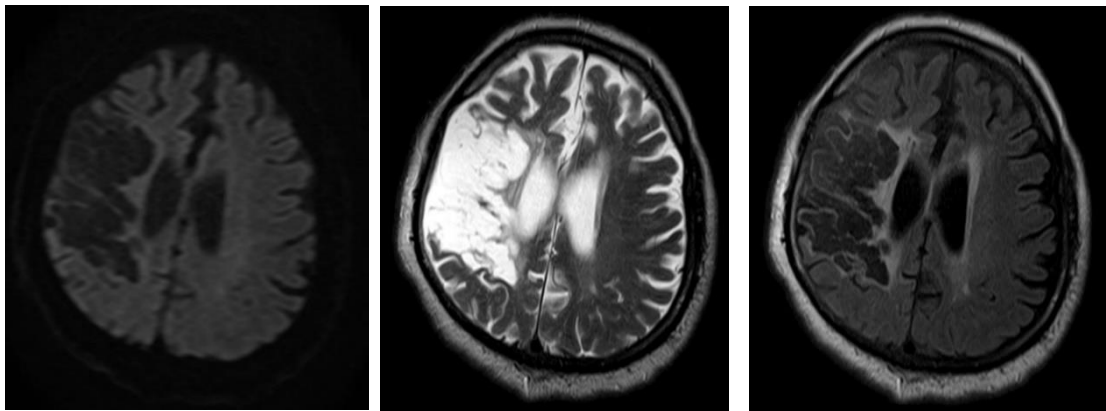


Рисунок А.4. МРТ головного мозга пациента. DWI-, T2- и T2-FLAIR-режимы, аксиальный срез. В веществе правой височно-лобно-теменной области определяется обширная зона рубцово-кистозных изменений размером 74x46x61мм, к ней подтянут правый боковой желудочек (общий объем инфаркта равен 101,6 см³ по данным DWI-режима и 207 см³ по данным T2-режима).

Результаты биохимического исследования сыворотки крови: NSE (нейронспецифическая енолаза), мкг/л – 5,67; Белок p53, Ед/мл – 9,3; BDNF (нейротрофический фактор головного мозга), пг/мл – 34693.

Обсуждение полученных результатов.

По данным наблюдения было установлено, что у пациента в остром периоде ишемического инсульта отмечалось снижение показателей апоптотического (белок p53) и нейротрофического факторов (BDNF) и нарастание маркера повреждения (NSE). В позднем восстановительном периоде определялось нарастание BDNF в 1,5 раза по сравнению с показателями белка в остром периоде и тенденция к уменьшению маркеров повреждения (NSE, белок p53), что скорее всего было обусловлено влиянием активных нейротрофических механизмов.

Учитывая динамику маркеров у пациента в остром периоде инсульта неблагоприятными факторами стали нарастание маркеров повреждения при уменьшении активности защитных восстановительных процессов.

Клинический пример №3.

Пациентка Н.Е.П. 65 лет, поступила в стационар с **диагнозом** острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии.

Жалоб пациентка не предъявляла из-за речевых нарушений.

Из анамнеза (известен из записей в истории болезни и со слов родственников): Последнее время страдает гипертонической болезнью, АД постоянно не контролирует, гипотензивные препараты не принимает.

Контакт с пациенткой был накануне дня поступления, больная жаловалась на головную боль и высокие цифры АД. В день поступления, после 13.00 пациентка перестала отвечать на телефонные звонки. Была обнаружена родственниками лежащей на полу, в сознании, с нарушением речи и слабостью в правых конечностях. Вызвана бригада СМП, зафиксировано АД 200/100 мм рт.ст., доставлена в приемное отделение ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова. В приемном отделении было выполнено КТ головного мозга, где по данным исследования в области подкорковых ядер и островка слева определялась гиподенсивная зона плотностью до 18 едН с неровными нечеткими контурами размером 48x32x25 мм. Госпитализирована в 10 ОРИТ.

При осмотре: состояние средней степени тяжести. Гиперстенического телосложения, повышенного питания. Кожные покровы лица и воротниковой зоны гиперемированы, повышенной влажности. Область правого голеностопного сустава отека, деформирована, отмечается гематома. Множественные мацерации на правой половине тела. Ожирение II степени. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются, ЧДД 16 в минуту. Пульс на магистральных и периферических артериях удовлетворительного наполнения, ритмичные. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 79 в минуту, АД 160/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Стул и диурез в норме. Органы мочеполовой системы без патологии. Температура тела 36,6°C.

В неврологическом статусе: состояние тяжелое. В сознании. Контакт с пациенткой затруднен из-за тотальной афазии. Продуктивному контакту не доступна, обращенную речь не понимает, команды не выполняет. Скуловой симптом Бехтерева слева. При ориентировочном исследовании определяется правосторонняя гемианопсия. Глазные щели $D \geq S$. Зрачки симметричны, $D=S$, фотореакция симметричная, снижена. Установка взора влево, парез взора вправо. Нистагма нет. Лицо асимметрично за счет сглаженности правой носогубной складки, опущен правый угол рта. Слух сохранен. Глотание твердой и жидкой пищи сохранено. Язык при высовывании девирует вправо. В правых конечностях определяется гемипарез до 3-х баллов с повышением мышечного тонуса и глубоких рефлексов. Симптом Бабинского справа. На болевые раздражители хуже реагирует справа. Тазовые функции контролирует.

Суммарный бал по шкале NIHSS – 16;

Суммарный бал по шкале ESS – 42.

При обследовании в реанимационном отделении были проведены следующие инструментально-лабораторные исследования:

Клинический анализ крови: гемоглобин – 152 г/л; эритроциты – $4,54 \times 10^{12}/л$; лейкоциты – $11,0 \times 10^9/л$; лимфоциты – 17,7%; нейтрофилы – 76,5%; тромбоциты – $245 \times 10^9/л$.

Биохимический анализ крови: общий белок – 73,0 г/л; креатинин – 58 мкмоль/л, мочевины – 2,5

ммоль/л, билирубин общ. – 9,1 мкмоль/л, АсАТ – 46,0 Ед/л, АлАТ – 39,0 ед/л, холестерин – 7,70 ммоль/л, глюкоза крови – 7,10 ммоль/л.

Коагулограмма: протромбиновый индекс – 76,1%, МНО – 1,21, АЧТВ – 28,9 сек.

Серологические маркеры инфекций: антитела и антигены к ВИЧ – не обнаружены, HBsAg не обнаружен, антитела к вирусу гепатита С, суммарные не обнаружены. Антитела к Tr.Pallidum (суммарные) – не обнаружены.

При проведении ультразвуковой доплерографии в дуплексном режиме экстракраниальных сосудов (артерий и вен) визуализация была затруднена; гемодинамически значимых препятствий БЦА не выявлено.

По данным ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС – 65 в минуту. Интервал PQ – 0,16. Интервал QRS – 0,09. Продолжительность систолы QRST – 0,40. Вольтаж достаточный ST сегмент изоэлектричен, зубец Т (отрицательный) в V2, V3, V4. Положение ЭОС горизонтальное.

При рентгенографии органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено.

При рентгенографии правого голеностопного сустава отмечается кривой перелом дистального отдела малоберцовой кости, создается впечатление о поперечном переломе внутренней лодыжки.

Консультирована травматологом с диагнозом – Закрытый супинационный перелом наружной лодыжки правой голени.

Результаты биохимического исследования сыворотки крови в 1-е сутки заболевания: NSE (нейронспецифическая енолаза), мкг/л – 7,3; Белок р53, Ед/мл – 0; BDNF (нейротрофический фактор головного мозга), пг/мл – 15004.

После стабилизации состояния на фоне проведенной инфузионной, дезагрегантной, антикоагулянтной, гипотензивной и симптоматической терапии, в соответствии стандарту лечения ишемического инсульта Департамента здравоохранения Москвы, пациентка была переведена в неврологическое сосудистое отделение.

При проведении инструментальных методов исследования выявлено:

При МРТ – обследовании головного мозга определяется МР-картина нарушения мозгового кровообращения в бассейне левой средней мозговой артерии в подострой стадии; немногочисленных очагов в белом веществе головного мозга, вероятно, сосудистого генеза (рисунок А.5).

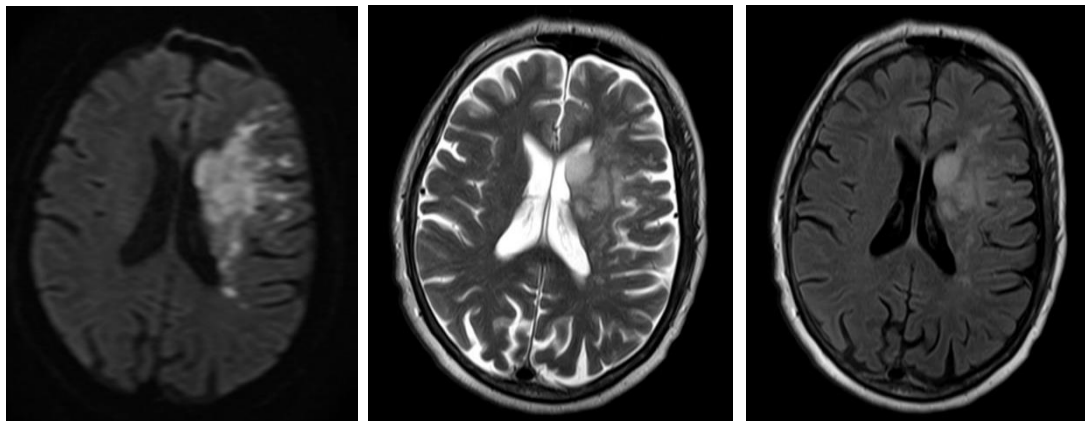


Рисунок А.5. МРТ головного мозга пациента. DWI-, T2- и T2-FLAIR-режимы, аксиальный срез. В подкорковых ядрах (скорлупа, головка хвостатого ядра, задняя ножка внутренней капсулы) слева и в белом веществе кверху практически до субкортикальных отделов определяется зона неоднородного повышения МР-сигнала на DWI с ограничением на ADC – НМК по ишемическому типу в подострой стадии размером около 46x79x35 мм (общий объем ишемии равен 52,4 см³ по данным DWI-режима и 36,2 см³ по данным T2-режима).

Повторная рентгенография правого голеностопного сустава: Исследование выполнено через гипсовую повязку. Консолидирующийся перелом латеральной лодыжки правой голени. Деформация дистального метаэпифиза малоберцовой кости, очень небольшая.

В отделении пациент была **консультирована:**

Терапевтом с диагнозом – Ишемическая болезнь сердца. Атеросклеротический кардиосклероз. Артериальная гипертония III стадии, 3 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. ХСН 0-1 ст. Ожирение II степени.

Врачом логопедом – в речевом статусе пациентки тотальная афазия.

Окулистом – ОУ - начальная катаракта. Ангиосклероз сетчатки.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 136 г/л; эритроциты – 4,12x10¹²/л; гематокрит – 39,2%; лейкоциты – 9,0x10⁹/л; лимфоциты – 2,2x10⁹/л; нейтрофилы – 6,0 тыс./мкл; СОЭ 60 мм/час; тромбоциты 331x10⁹/л. Подсчет лейкоцитарной формулы: нейтрофилы – 67,0%, лимфоциты – 24,8%, моноциты – 5,30%, эозинофилы – 1,40%.

Биохимический анализ крови: общий белок – 64,2 г/л; креатинин – 68 мкмоль/л, мочевина – 6,4 ммоль/л, билирубин общ. – 13,4 мкмоль/л, АсАТ – 61,5 Ед/л, АлАТ – 52,5 Ед/л, холестерин – 4,40 ммоль/л, триглицериды – 1,16 ммоль/л, ЛПВП – 1,24 ммоль/л, ЛПНП – 2,63 ммоль/л, глюкоза крови – 6,07 ммоль/л, коэффициент атерогенности – 2,5%, калий – 3,9 ммоль/л, натрий – 134 ммоль/л.

За время стационарного лечения на 10 сутки течения ишемического инсульта на фоне проводимого лечения, соответствующего стандарту лечения ишемического инсульта Департамента здравоохранения Москвы, состояние пациентки стабильное, однако, отмечалось

нарастание неврологического дефицита.

При осмотре на 10 сутки заболевания: состояние средней степени тяжести. Гиперстенического телосложения, повышенного питания. Ожирение II степени. Кожные покровы лица и воротниковой зоны обычной окраски, умеренной влажности. Множественные подкожные гематомы туловища и конечностей. На правой голени гипсовая лонгета и повязка. В легких дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах, хрипы не выслушиваются, ЧДД 17 в минуту. Пульс на магистральных и периферических артериях удовлетворительного наполнения, ритмичные. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный. ЧСС 70 в минуту, АД 120/70 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Стул и диурез адекватные, в памперс. Температура тела 36,6°C.

В неврологическом статусе: состояние средней степени тяжести. В сознании, контакту недоступна из-за тотальной афазии. Менингеальные знаки регрессировали. При ориентировочном исследовании определяется правосторонняя гемианопсия. Глазные щели D>S. Зрачки симметричны, D=S, фотореакция сохранена. Движение глазных яблок в полном объеме, менее охотно смотрит вправо. Нистагма нет. Лицевая мускулатура асимметрична за счет сглаженности правой носогубной складки. Слух сохранен. Глощает твердую и жидкую пищу, не поперхивается. Язык из полости рта не высовывает. В правых конечностях определяется гемиплегия со снижением мышечного тонуса. Сухожильные и периостальные рефлексы живые с расширенными зонами вызывания слева, справа ниже. Симптом Бабинского справа (проверить затруднительно из-за повязки), слева живой подошвенный рефлекс. Чувствительность и координацию проверить невозможно из-за отсутствия контакта с пациенткой. Тазовые функции не контролирует.

Суммарный бал по шкале NIHSS – 22;

Суммарный бал по шкале ESS – 18.

Результаты биохимического исследования сыворотки крови на 10-е сутки заболевания:
NSE (нейронспецифическая енолаза), мкг/л – 6,7; Белок р53, Ед/мл – 0; BDNF (нейротрофический фактор головного мозга), пг/мл – 18700.

Спустя 4 месяца пациентка поступила в приемное отделение ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с подозрением на повторный инсульт.

Из мед.документации известно, что пациентка поступила с потерей сознания после чего не приходила в себя. При поступлении: кома 3, атония, арефлексия, зрачки широкие, фотореакция отсутствует.

Проведено обследование: по данным КТ головного мозга определялись КТ-признаки кист левой гемисферы г/м, атрофии головного мозга, открытой смешанной гидроцефалии;

МСКТ органов грудной клетки – КТ-признаки двусторонней полисегментарной пневмонии.

Поставлен диагноз: *Основной:* Повторный инфаркт головного мозга, синдром вертебрально-базилярной недостаточности. Внебольничная 2-х сторонняя полисегментарная пневмония. *Осложнения:* Отек головного мозга. Пациентка подключена к аппарату искусственной вентиляции легких.

В 00:48 часов на фоне проводимой ИВЛ и вазопрессорной поддержки зафиксирована внезапная остановка сердца. Проведены реабилитационные мероприятия. В 01.20 – зафиксирована смерть больной.

Обсуждение полученных результатов.

Учитывая полученные данные по сывороточным биомаркерам у пациентки в остром периоде инсульта отмечено снижение показателей маркера повреждения NSE и нарастание уровня маркера восстановления – BDNF, при этом белок p53 имел нулевые значения. Согласно общим данным, полученным при анализе показателей у пациентов основной группы, отмеченная у больной динамика сывороточных биомаркеров могла способствовать хорошему восстановлению, однако наличие ограничения движения на парализованной ноге вследствие травмы голени, при, вероятнее всего, отсутствии должного контроля по вторичной профилактике повторного инсульта и программы восстановления после выписки пациентки из стационара, все это могло послужить причиной для ухудшения состояния пациентки и развития повторного инсульта.

Таким образом, проведенный анализ биохимических показателей в остром периоде полушарного церебрального инсульта документировал активную роль механизмов повреждения, апоптоза и нейротрофичности в патогенезе фокального ишемического повреждения головного мозга, уже с первых суток его развития и их влияние на дальнейшее течение заболевания.

Выбранный комплекс биохимических методов позволил оценить выраженность повреждения и апоптоза и компенсаторных нейротрофических возможностей ткани головного мозга при инсульте, ее связь с клинико-нейровизуализационными данными, а также показать прогностическую значимость выбранных маркеров, которые позволят при комплексном подходе более точно прогнозировать дальнейшее течение и исход заболевания, а также оценить эффективность проводимой терапии.