

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

На правах рукописи

ТЮТЮМОВА ЕКАТЕРИНА АЛЕКСЕЕВНА

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

14.01.11 – Нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Соловьева Элла Юрьевна

МОСКВА – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Механизмы сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.....	14
1.2. Роль эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса в развитии атеротромбоза.....	15
1.3. Лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия при атеротромбозе...	18
1.4. Динамика показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и реологических свойств крови в разные сроки ишемического инсульта.....	21
1.5. Антитромбоцитарные препараты.....	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Общая характеристика пациентов.....	32
2.2. Клинические методы исследования.....	41
2.3. Лабораторные методы исследования.....	42
2.4. Инструментальные методы исследования.....	47
2.5. Методы статистической обработки результатов.....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
3.1. Клинические особенности пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта.....	49
3.2. Результаты исследования сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта.....	63
3.3. Результаты исследования сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов в восстановительном периоде инсульта, распределенных в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа.....	77
3.4. Результаты исследования сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом.....	82
3.5. Результаты исследования активности фактора Виллебранда у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта.....	87

3.6. Результаты исследования содержания фибриногена у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта.....	88
3.7. Клинические примеры.....	90
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	99
ВЫВОДЫ.....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Инсульт остается наиболее актуальной проблемой современной медицины, являясь одной из основных причин смерти и глубокой и длительной инвалидизации населения [26; 71; 137]. Среди всех нарушений мозгового кровообращения (НМК) ишемические инсульты (ИИ) диагностируются по разным литературным данным в 75–87% случаев [19; 22; 39; 60; 63; 249]. Одним из центральных звеньев патогенеза ишемического инсульта является активация гемостаза с изменением реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция (ЭД), вплоть до развития тромбоза или эмболии, причем атеротромбоз и его тромбоэмболические осложнения являются наиболее частой причиной ишемических нарушений мозгового кровообращения [61; 66]. У пациентов, уже перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, вероятность повторного инсульта возрастает в 10 раз, причем наибольший риск наблюдается в течение первого года [37; 133; 142; 173; 219]. Повторные инсульты составляют около 25% от общего количества церебральных инсультов [34; 53].

Процесс атеротромботического поражения сосуда сложен и многокомпонентен. Атеротромбоз – генерализованный и постоянно прогрессирующий процесс атеросклеротических изменений в сосудах [35]. Клиническая манифестация большинства сердечно-сосудистых осложнений атеротромбоза связана с моментом нарушения целостности атеросклеротической бляшки (АСБ) [59]. Процесс атеротромбоза поддерживается развитием эндотелиальной дисфункции, характеризующейся повреждением эндотелия с активацией его прокоагулянтных свойств, что сопровождается адгезией тромбоцитов, развитием гиперкоагуляции, продукцией активных форм кислорода, в результате чего реализуется окислительный стресс, также способствующий прогрессированию атеротромбоза [50; 59; 70].

Степень разработанности темы исследования

Многочисленные литературные данные, описывающие изменения гемостаза и гемореологии в острейшем и остром периодах ИИ, свидетельствуют о наличии стойкой гемостатической активации, усилении агрегации тромбоцитов, повышении уровня маркеров тромбообразования, маркеров эндотелиальной дисфункции. Подобные изменения наблюдаются и в первые 3 месяца раннего восстановительного периода инсульта [48]. Сохранение стойкой активации тромбоцитов через 3 месяца после перенесенного ИИ ассоциируется с развитием повторного инсульта [135].

В восстановительном периоде инсульта реабилитационная стратегия, направленная на улучшение двигательных функций, проводится на фоне вторичной профилактики повторных острых сосудистых эпизодов. Целесообразно использование этиотропной и патогенетической терапии с целью коррекции факторов риска: применение антиагрегантов (с целью снижения агрегационных способностей тромбоцитов), гипотензивных препаратов (для нормализации артериального давления), гипогликемических средств (с целью компенсации сахарного диабета), гиполипидемических препаратов (для коррекции гиперхолестеринемии, дислипидемии), антикоагулянтов, антиаритмических препаратов (при наличии фибрилляции предсердий) [38].

В связи с тем, что тромбоциты играют ключевую роль в процессах тромбообразования, теоретически обоснованным представляется применение антитромбоцитарных препаратов в качестве важнейшего аспекта вторичной профилактики инсульта и, с учетом генерализованности атеротромботического процесса, всех сердечно-сосудистых осложнений [24; 30; 74].

Литературные данные, анализирующие эффективность антитромбоцитарных средств у больных, перенесших ИИ или ТИА, указывают на то, что длительный (в течение 3 лет) прием антитромбоцитарных препаратов снижает риск развития повторного инсульта, инфаркта миокарда и острой сосудистой смерти в среднем на 20% [83]. Пациентам, перенесшим ТИА или ИИ, требуется постоянное непрерывное лечение, его прекращение или даже

прерывание может привести к развитию повторного инсульта или других сердечно-сосудистых осложнений [38]. Однако от трети до половины повторных НМК происходит на фоне непрерывной антиагрегатной терапии [169].

Успешность лечения и профилактики сосудистых заболеваний мозга препаратами с антиагрегантным механизмом действия во многом зависит от чувствительности самих тромбоцитов. Для контроля проводимой антиагрегантной терапии требуется мониторинг функциональной активности тромбоцитов с целью назначения эффективного антитромбоцитарного препарата, подбора его адекватной дозировки, выявления лекарственной резистентности [64].

Кроме того, учитывая, что основными звеньями патогенеза ишемии головного мозга являются оксидативный стресс, развитие иммунной воспалительной реакции, эндотелиальная дисфункция, целесообразно определение маркеров, характеризующих активность данных процессов, с целью оценки степени их выраженности и подбора способов коррекции.

Имеются литературные данные о взаимосвязи между увеличением концентрации прооксидантного провоспалительного фермента гранул нейтрофилов миелопероксидазы (МПО) и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [16], а также данные, указывающие на значимое повышение уровня МПО в остром периоде ИИ по сравнению с группой условно здоровых лиц, что свидетельствует об активации нейтрофилов, развитии воспалительной реакции и связанного с ней окислительного стресса [86].

Прогрессированию эндотелиальной дисфункции и воспалительного процесса в сосудистой стенке, увеличению риска дестабилизации атеросклеротической бляшки способствует повышение экспрессии молекул межклеточной адгезии (САМ).

По литературным данным, повышение уровня САМ наблюдается при атеросклеротическом стенозе внутренней сонной артерии и при ишемическом инсульте (по сравнению с группой контроля) [31]. Высокая экспрессия САМ коррелирует с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а при

ИИ – с большим объемом инфаркта головного мозга и тяжестью неврологического дефицита, ранней смертью и уровнем летальности [210].

Большинство литературных данных указывают на динамику показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в остром периоде ИИ [48; 80; 135]. Исследований, изучающих эволюцию данных показателей в восстановительном периоде инсульта крайне мало или же они противоречивы [251].

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

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

Задачи исследования

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

периодах атеротромботического инсульта для оценки эффективности и оптимизации антиагрегантной терапии;

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

Научная новизна исследования

В данном исследовании впервые проведен сравнительный анализ показателей агрегации тромбоцитов у пациентов как в раннем, так и в позднем восстановительном периодах атеротромботического инсульта с индукторами агрегации (аденозиндифосфатом, ристомицином, коллагеном, арахидоновой кислотой). Выявлены нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в виде усиления АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, повышения уровня ристомицин- и коллаген-индуцированной агрегации у пациентов как в раннем, так и в позднем восстановительном периодах атеротромботического инсульта.

Впервые определена активность воспаления и маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах атеротромботического инсульта.

Проведен анализ неврологического статуса, факторов риска у пациентов в разные сроки восстановительного периода инсульта, в том числе у пациентов с повторно перенесенным инсультом.

Выявлено, что повторный инсульт достоверно чаще переносили пациенты с сахарным диабетом 2-го типа.

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

Продемонстрированы пути оптимизации методов вторичной профилактики у пациентов в восстановительном периоде инсульта с учетом показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе данного исследования обоснована диагностическая значимость определения индуцированной агрегации тромбоцитов, уровня маркеров воспаления, маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов в восстановительном периоде инсульта, позволяющих на основе выявленных изменений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза подбирать рациональную медикаментозную терапию с целью эффективной вторичной профилактики инсульта.

Установлено, что и в раннем, и в позднем восстановительном периодах инсульта сохраняются признаки сосудистого воспаления, в связи с чем целесообразно применение лекарственных препаратов, направленных на коррекцию данных процессов.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования основана на научных работах отечественных и зарубежных авторов в области изучения гемостаза при ишемическом инсульте. Объект исследования – пациенты с установленным диагнозом инфаркта головного мозга, атеротромботического патогенетического варианта, в восстановительном периоде. Предмет исследования – клинические и гемостазиологические данные пациентов в восстановительном периоде инсульта. С целью решения поставленных задач были применены клинико-неврологический осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследования, статистическая обработка полученных данных для изучения параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах атеротромботического инсульта не выявлена корреляция степени

функционального восстановления с изменениями сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

2. Повторный инсульт достоверно чаще возникает у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, при этом регистрируется достоверное повышение уровня маркера sICAM-1, свидетельствующее о более выраженной эндотелиальной дисфункции, и достоверно чаще выявляется гиперагрегация тромбоцитов, на что указывает усиление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, по сравнению с пациентами без сахарного диабета.

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

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

5. У пациентов как в раннем, так и в позднем восстановительном периодах атеротромботического инсульта выявляется наличие воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции, на что указывает достоверное по сравнению с группой контроля повышение уровня маркеров миелопероксидазы и sICAM-1, причем эндотелиальная дисфункция более выражена в группе позднего восстановительного периода, о чем свидетельствует достоверное повышение уровня sICAM-1.

Степень достоверности результатов исследования

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

Личный вклад автора в исследование

В работе вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии автора во всех этапах исследования. Автором выполнена аналитическая работа по изучению данных научной медицинской литературы по теме исследования, сформулированы цели и задачи, осуществлялся набор пациентов. Автор лично проводил обследование пациентов и гемостазиологические исследования. Автор сформировал электронную базу данных с результатами клинических, лабораторных, инструментальных исследований пациентов. Автором проведены анализ, интерпретация, систематизация и статистическая обработка полученных данных, сформулированы научные положения, выводы и практические рекомендации, подготовлены материалы для публикации.

Публикации результатов исследования

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

1. Тютюмова, Е. А. Антитромбоцитарная терапия как компонент первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта / Э. Ю. Соловьева, Э. Д. Джутова, Е. А. Тютюмова // **Медицинский совет**. – 2016. – № 8. – С. 24–33.
2. Тютюмова, Е. А. Коварство атеротромбоза. Подходы к терапии / Э. Ю. Соловьева, Е. А. Тютюмова // **Трудный пациент**. – 2017. – Т. 15. – № 10–11. – С. 5–10.
3. Tyutyumova, E. Evaluation of inflammatory markers in chronic stroke patients for the selecting drug therapy for the purpose of secondary prevention of stroke / E. Solovyeva, E. Tyutyumova, O. Baranova, A. Chekanov, A. Fedin, A. Karneev // *European Stroke Journal*. – 2018. – Vol. 3 (1 Suppl). – P. 112.
4. Тютюмова, Е. А. Механизмы активизации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в восстановительном периоде инсульта и способы их коррекции / Е. А. Тютюмова, Э. Ю. Соловьева, А. Н. Карнеев, Э. Д.

Джутова // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2019. – Т. 11. – № 1. – С. 72–78.

5. Тютюмова, Е. А. Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза в восстановительном периоде инсульта / Е. А. Тютюмова, Э. Ю. Соловьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. – 2019. – Т. 119. – № 5–2. – С. 483–484.

6. Тютюмова, Е. А. Взаимосвязь воспаления, эндотелиальной дисфункции и клеточного звена гемостаза у больных в восстановительном периоде инсульта / Э. Ю. Соловьева, О. А. Баранова, А. В. Чеканов, Е. А. Тютюмова, А. И. Федин // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 22. – № 2–1. – С. 560–562.

Апробация работы

Диссертационная работа рекомендована к защите на заседании сотрудников кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова и врачей неврологических отделений ЦКБ Святителя Алексия, ГКБ №13, ГКБ №15 им. О.М. Филатова 03.12.2019 года, протокол №76.

Основные положения диссертации докладывались на 28-й итоговой ежегодной конференции аспирантов и клинических ординаторов кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, 29.06.2017, на международной конференции 4th European Stroke Organization conference, г. Гетеборг, Швеция, 16–18.05.2018, на Объединенном XI Всероссийском съезде неврологов и IV конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, г. Санкт-Петербург, 15–19.06.2019, на IV Объединенном иммунологическом форуме, г. Новосибирск, 24–29.06.2019.

Внедрение результатов работы в практику

Полученные результаты исследования внедрены в практику работы неврологических отделений Центральной клинической больницы Святителя Алексия и Городской клинической больницы № 13 г. Москвы, используются в педагогическом процессе, лекционных материалах и практических занятиях при подготовке слушателей на кафедре неврологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, состоит из следующих глав: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложения. Работа иллюстрирована 35 рисунками и 32 таблицами. Библиографический указатель включает 263 литературных источника, в том числе 78 работ отечественных и 185 – иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Механизмы сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза

Основной задачей гемостаза является сохранение жидкого состояния циркулирующей и депонированной крови в кровеносном русле, а так же остановка кровотечения и предотвращения кровопотери при повреждении кровеносных сосудов [144].

Условно систему гемостаза можно разделить на два звена: сосудисто-тромбоцитарный (первичный) и коагуляционный (вторичный) [6].

Сосудистая стенка обладает атромбогенными свойствами благодаря внутреннему слою, состоящему из эндотелиальных клеток, секретирующих медиаторы, которые предотвращают активацию тромбоцитов (Тц), что препятствует образованию тромба на интактном эндотелии [217; 225]. Однако при повреждении или развитии патологического процесса происходит контакт субэндотелиальных структур, обладающих мощным тромбогенным потенциалом, с тромбоцитами крови, что приводит к активации эндотелия, в результате чего у него появляются прокоагулянтные свойства и он принимает участие в образовании тромба [28; 84; 87]. Тромбоциты, взаимодействуя с внеклеточным матриксом (во время кратковременной вазоконстрикции) через фактор фон Виллебранда (vWF), подвергаются трем реакциям: I – адгезия (через рецепторы vWF поверхности эндотелия и гликопротеина Ib (GpIb) мембраны тромбоцитов) и изменение формы; II – секретирование содержимого гранул (аденозиндифосфата (АДФ) и тромбоксана А₂ (ТхА₂), которые являются мощными медиаторами агрегации тромбоцитов) и III – агрегация (через GPIIb/IIIa-рецепторы тромбоцитов и фибриноген) [211; 215; 257]. Фосфолипидные комплексы на тромбоцитах активируют собственный путь коагуляции. И наконец, общий путь коагуляции запускает тромбин, который не только превращает фибриноген в фибрин, но также активирует тромбоциты [67; 166]. Образующиеся фибриновые нити вместе с тромбоцитами составляют фибриновую сетку тромбоцитов, что приводит к образованию гемостатической пробки или тромба [152; 172]. Этот

процесс зависит от эффективности адгезии тромбоцитов к субэндотелиальной матрице, а также от способности тромбоцитов проходить быстрые биохимические и морфологические изменения, которые поддерживают агрегацию и локализованную активацию коагуляционного каскада [28; 82].

1.2. Роль эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса в развитии атеротромбоза

Инсульт занимает одно из ведущих мест среди сердечно-сосудистых заболеваний, основой патогенеза которых является атеротромбоз [35].

Процесс формирования атеротромботического поражения сосуда сложен, многокомпонентен и зачастую очень длителен [59].

В эволюции атеротромбоза выделяют 3 основных взаимосвязанных механизма: воспалительные реакции, активизацию тромбоцитов и каскада коагуляции, разрушение покрышки АСБ [34]. Важную роль в механизмах атерогенеза играет гемодинамический фактор в виде повреждающего локального воздействия потока крови на участки стенки сосудов в местах физиологических изгибов и бифуркаций, в результате чего происходит активация эндотелия и формирование АСБ [59; 126].

Ключевым звеном патогенеза атеросклероза и его осложнений (атеростеноз, атеротромбоз, атероэмболия, атероокклюзия) является эндотелиальная дисфункция – структурные и функциональные повреждения эндотелиальных клеток.

Эндотелий участвует в поддержании сосудистого тонуса, атромбогенности сосудистой стенки, регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов, проявляет про- и антикоагулянтную, фибринолитическую активность, участвует в процессах воспаления [9; 55; 139; 191; 227; 243].

Дисфункция эндотелия, согласно литературным данным, развивается в связи с его хроническим повреждением, что приводит к активации тромбоцитов и лейкоцитов и продукции активных форм кислорода (АФК), превышающей метаболическую устойчивость эндотелия [96; 99; 194; 195]. В результате

развивается окислительный стресс, который способствует потенцированию эндотелиальной дисфункции и является ключом к развитию процессов, способствующих атерогенезу и тромбозу [40; 63; 105; 118; 148; 190; 200] (Рисунок 1.1).



Рисунок 1.1. Влияние окислительного стресса на развитие эндотелиальной дисфункции

Источники АФК в эндотелии включают комплекс НАД(Ф) Н-оксидазы, [91; 102; 187; 241], систему ксантин-оксидоредуктазы [104; 194], семейство синтаз оксида азота (NOS) [97; 161; 182; 260], а также изофермент цитохрома P450, циклооксигеназы, липоксигеназы, альдегидоксидазу, флавиндегидрогеназы и митохондриальное дыхание [85; 206; 226].

Эффекты АФК связаны с образованием сократительных простаноидов (PGG_2 , PGH_2) в эндотелиальных клетках, увеличением концентрации цитоплазматического Ca^{2+} , уменьшением плотности тока K^+ , модулированием нормальных сигнальных путей на нескольких уровнях от мембранных рецепторов и каналов до различных протеинкиназ и ядерных транскрипционных факторов [140; 164; 182; 186; 197; 252].

При активации эндотелия вследствие окислительного стресса у лейкоцитов запускается активация экспрессии различных семейств молекул адгезии, что обуславливает замедление лейкоцитов и их адгезию к эндотелию, после чего начинается процесс трансэндотелиальной миграции [150; 180].

Тромбоциты при эндотелиальной дисфункции также активируют различные воспалительные молекулы (интерлейкин-1 β , тромбоцитарный фактор-4, тромбоксан A₂, CD40 и др.), которые способствуют адгезии лейкоцитов [101; 248].

Кроме того, ряд воспалительных реакции стимулируется накоплением липидов в стенках артерий. Модифицированные ЛПНП индуцируют повреждение эндотелия, увеличивают экспрессию молекул адгезии, благоприятствуют адгезии моноцитов и их дифференцировке в макрофаги, стимулируют агрегацию тромбоцитов и ингибируют экспрессию эндотелиальной NO-синтазы, способствуя дальнейшему прогрессированию атерогенеза [81; 93; 113; 115; 149; 255].

Также в процессах окисления участвует миелопероксидаза (МПО), которая представляет собой лизосомальный гем-содержащий гликозилированный белок, обладающий ферментативной, пероксидазной, галогенирующей активностью, содержащийся в полиморфноядерных лейкоцитах, моноцитах, нейронах и микроглие [151]. Продукты реакций окисления, катализируемых МПО, были обнаружены при атеросклеротических поражениях человека, что позволяет предполагать ее патофизиологическую роль в атерогенезе [98; 238]. Потенциально важным следствием активности МПО является потребление оксида азота и индукция эндотелиальной дисфункции [88; 129].

Кроме того, развитию эндотелиальной дисфункции могут способствовать межклеточные взаимодействия, обусловленные влиянием С-реактивного белка (СРБ) (Рисунок 1.2). СРБ синтезируется и секретируется клетками в том числе при атеросклеротическом повреждении (особенно клетками гладких мышц и макрофагами), что может приводить к локальным концентрациям СРБ, намного более высоким, чем в плазме, и способствовать провоспалительным,

проатерогенным эффектам [177; 237]. Среди комплекса соединений, составляющих СРБ выделяется «нео-CRP» (mСРБ), проатерогенные эффекты которого реализуются за счет увеличения синтеза эндотелиина-1, воспалительных цитокинов (IL-1 α и β , IL-6 и TNF α), в том числе IL-8 в эндотелиальных клетках аорты человека (ЭКАЧ) [29; 122; 174; 222; 247], за счет участия в экспрессии адгезивных молекул (sICAM-1, sVCAM-1, E-селектина), экспрессии тканевого фактора (ТФ) моноцитами и макрофагами [90; 107; 185; 203; 223], в снижении синтеза NO [243; 245; 246], за счет усиления поглощения ЛПНП, способствуя окислительному стрессу [109; 207; 229; 242; 262]. Было показано, что СРБ связывается как с Fc γ R2 (CD32) лейкоцитов, так и с CD64 на ЭКАЧ [94; 121; 175].

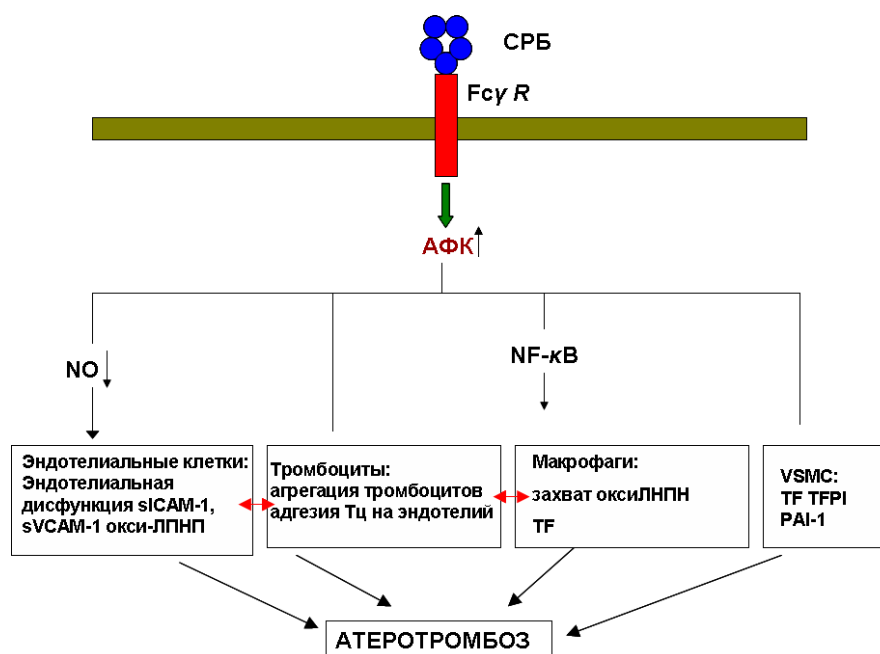


Рисунок 1.2. Влияние СРБ-обусловленных межклеточных взаимодействий на развитие эндотелиальной дисфункции

1.3. Лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия при атеротромбозе

По данным литературы, взаимодействие тромбоцитов с лейкоцитами наблюдается при различных воспалительных процессах [28; 143]. Особенно интенсивно и тесно лейкоциты связываются с тромбоцитами в зоне повреждения

сосудистой стенки, например, при ишемической болезни сердца (ИБС) [11; 43; 127; 255].

Согласно литературным данным, взаимодействие с лейкоцитами осуществляют главным образом дискоциты [10]. При взаимодействии тромбоцитов с лейкоцитами происходит образование тромбоцитарных и лейкоцитарных микровезикул (МВ), которые участвуют в гемостазе, тромбозе, воспалении, ангиогенезе и способствуют развитию гиперкоагуляции [84; 132; 159; 165]. Количество МВ значительно увеличивается в сосудах при цереброваскулярных нарушениях [158]. В клинических условиях, снижение МВ наблюдалось после терапии инсульта у пациентов [163].

Несмотря на отсутствие ядра, тромбоциты имеют большой запас микроРНК, которая в составе тромбоцитарных МВ, согласно имеющимся литературным данным, может рассматриваться в качестве биомаркера при диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта, оценке факторов риска развития ИИ, а также может быть использована как потенциальное терапевтическое средство при лечении ИИ [111; 126; 168; 181; 193; 213].

Тромбоцитарные МВ несут на своей поверхности различные адгезивные молекулы, в том числе и Р-селектин, который в кровеносном русле вызывает агрегацию лейкоцитов и их прилипание к адгезивной поверхности [254]. Однако неактивированные нейтрофилы подавляют стимуляцию тромбоцитов в присутствии коллагена и тромбина, возможно, за счет влияния эластазы, поскольку добавление ее ингибитора приводило к исчезновению этого эффекта [178; 196]. При активации тромбоцитов добавлением АДФ, их способность прилипать к нейтрофилам возрастает в несколько раз за счет взаимодействия высвобождаемого из α -гранул и экспрессируемого на мембране тромбоцитов Р-селектина с Е-селектином на клеточной поверхности нейтрофилов, но в условиях кровотока такой контакт подвержен разрыву [119; 220]. В условиях циркуляции происходит прикрепление тромбоцитов к поврежденному эндотелию, а движущиеся в потоке крови нейтрофилы совершают «роллинг» по их поверхности, что в результате активации нейтрофилов различными хемокинами

способствует образованию прочной связи с мембраной тромбоцитов за счет взаимодействия специфических рецепторов [124; 212; 230]. Образование связующего моста между тромбоцитом и нейтрофилом осуществляется за счет связывания фибриногена с рецептором тромбоцита GpIIb/IIIa, ТФ, фактором Ха [92; 216]. Активированные тромбоциты выделяют также потенциальные агонисты, стимулирующие нейтрофилы [28].

Таким образом, наличие дублирующих механизмов адгезии обеспечивает надежное образование связи нейтрофилов и тромбоцитов (Рисунок 1.3).

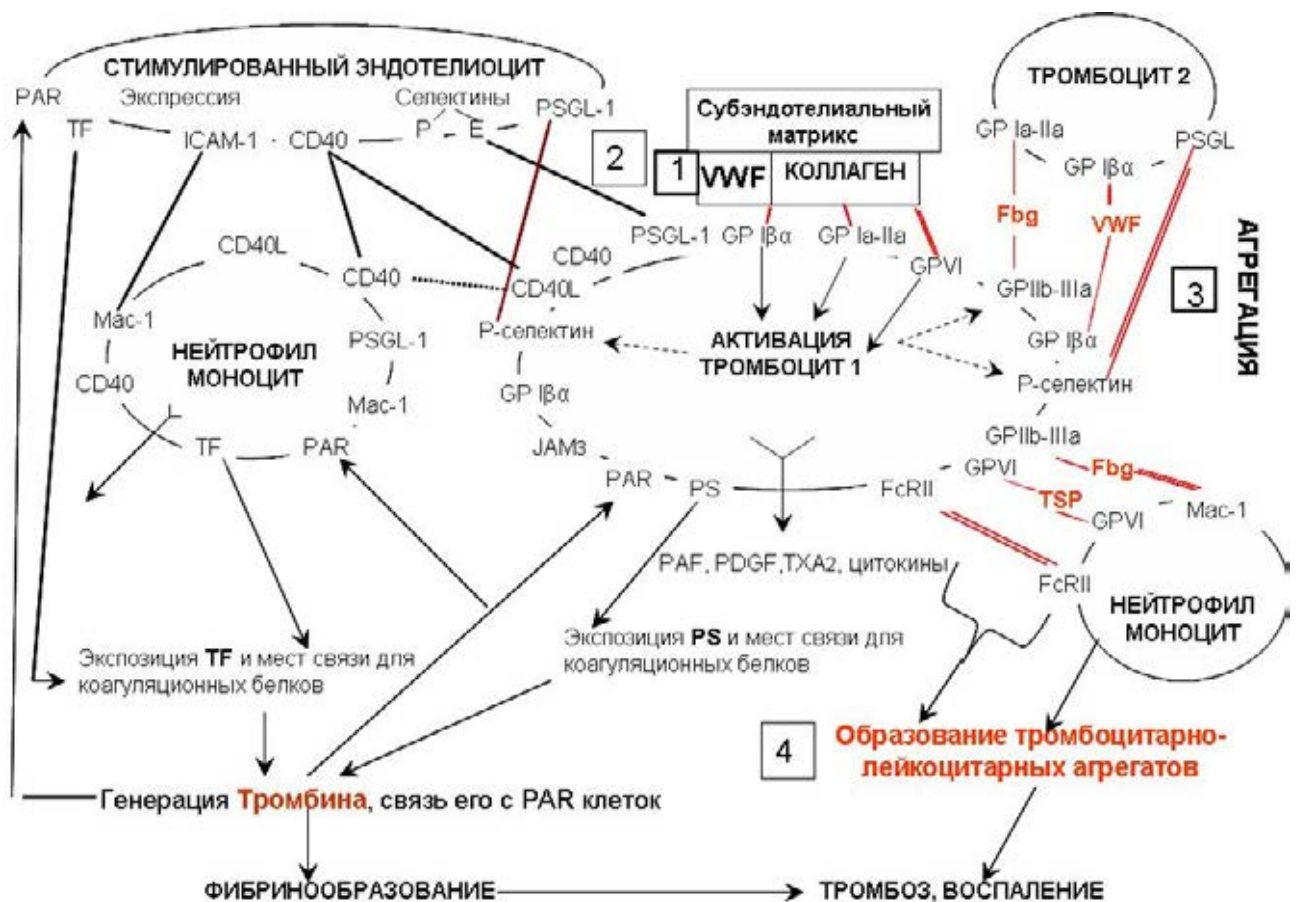


Рисунок 1.3. Взаимодействия: тромбоцит-тромбоцитарные и тромбоцит-лейкоцитарные, а также с поврежденным, активированным в процессе воспаления эндотелием

1. взаимодействие тромбоцита с субэндотелиальным матриксом; 2. взаимодействие тромбоцита с активированным эндотелием; 3. взаимодействие тромбоцитов с тромбоцитами, нейтрофилами и моноцитами; 4. терминальные реакции, приводящие к фибринообразованию.

1.4. Динамика показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и реологических свойств крови в разные сроки ишемического инсульта

Изучение показателей гемостаза и гемореологии и их динамики у пациентов с ИИ является весьма актуальной темой как для зарубежных, так и для отечественных исследователей.

Группа ученых F.J. Alvarez-Perez и соавт. в 2010 году изучала целесообразность определения таких неспецифических и тромбогенных параметров, как D-димер, фибриноген, С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов. В ходе исследования оцененные параметры оказались значительно выше у пациентов в первые 48 часов ишемического инсульта по сравнению с группой контроля. У пациентов с атеротромботическим инсультом (по критериям TOAST) наблюдались повышенные значения фибриногена и скорости оседания эритроцитов, у пациентов с кардиоэмболическим инсультом выявлено увеличение уровня D-димера, фибриногена и отношения уровня D-димера к уровню фибриногена, пациенты с лакунарным и неуточненным подтипом ИИ показали промежуточные значения маркеров. Исследование показало, что данные маркеры могут применяться для определения этиологии инсульта и выбора оптимального лечения [80].

Группа исследователей S. Wiseman и соавт. провела обзор и мета-анализ результатов научных работ по изучению маркеров коагуляции, фибринолиза, эндотелиальной дисфункции и воспаления у пациентов с лакунарным и другими подтипами ишемического инсульта (по критериям TOAST). Данный обзор исследований показал, что уровень маркеров коагуляции/фибринолиза (тканевой активатор плазминогена (tPA), ингибитор активатора плазминогена (PAI), фибриноген, D-димер) был выше при лакунарном инсульте по сравнению с контролем. tPA и PAI не различались при лакунарном и нелакунарном инсульте. Фибриноген и D-димер были достоверно ниже при лакунарном инсульте по сравнению с другими патогенетическими подтипами ИИ, как в остром, так и в восстановительном периоде инсульта. Показатели маркеров эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин, vWF, E-селектин, P-селектин, молекулы клеточной

адгезии ICAM-1 и VCAM-1) были противоречивы при сравнении лакунарного и нелакунарного подтипов ИИ. Гомоцистеин достоверно не различался при лакунарном и других подтипах ИИ, тогда как vWF был достоверно ниже в остром периоде лакунарного ИИ по сравнению с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами ИИ и недостаточными данными в восстановительном периоде. Маркеры воспаления (фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6), СРБ) были выше при лакунарном ИИ по сравнению с контролем, хотя нет исследований, изучавших уровень TNF- α в восстановительном периоде, а единственная работа об измерении уровня IL-6 в восстановительном периоде инсульта не показала различий между лакунарным ИИ и контролем. При сравнении уровня СРБ при других подтипах ИИ либо различий не обнаруживалось, либо данные были недостаточными или противоречивыми. IL-6 был достоверно ниже при лакунарном инсульте по сравнению с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами ИИ в остром периоде и недостаточными данными в восстановительном периоде инсульта [251].

В исследовании Е.Г. Смертиной и соавт. изучалось состояние системы гемостаза и функции эндотелия (содержание фибриногена, антитромбина, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), vWF) при различных подтипах ИИ в остром и раннем восстановительном периоде (3 месяца после перенесенного инсульта). У пациентов, перенесших ОНМК в остром и раннем восстановительном периоде инсульта наблюдалось повышение уровня фибриногена, усиление спонтанной агрегации тромбоцитов, повышение vWF, снижение реактивности эндотелия. В остром периоде лакунарного инсульта патологические изменения в плазменном и сосудисто-тромбоцитарном звеньях гемостаза были выражены меньше по сравнению с нелакунарным инсультом. В восстановительном периоде инсульта исчезали различия в гемостазиологическом профиле между подтипами инсульта, а в группе лакунарного инсульта vWF снизился до контрольных значений [48].

В работе М.Н. Ажермачевой и соавт. оценивались параметры гемореологии и эндотелиальной дисфункции у пациентов в остром периоде ИИ: выявлены повышение вязкости крови, увеличение агрегации эритроцитов, снижение деформируемости эритроцитов, выраженная гиперфибриногенемия, не обнаружено достоверных различий в показателях эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации с группой контроля [2].

В исследовании М.Э. Гафаровой и соавт. анализировались показатели гемореологии и гемостаза у пациентов с ИИ на фоне тромболитической терапии: установлено повышение агрегационной активности тромбоцитов и достоверно более низкий уровень фибриногена при атеротромботическом инсульте, выявлено усиление прочности эритроцитарных агрегатов у пациентов в первые сутки ИИ [14].

В научном обзоре, проведенном J. Kamtchum-Tatuene и G.C. Jickling, рассматривалась роль биомаркеров в диагностике и ведении инсульта. Показана высокая (90%) чувствительность и специфичность в диагностике острого инсульта при использовании панели из 4 биомаркеров: кальций-связывающего белка S100B, фактора фон Виллебранда, матриксной металлопротеиназы 9, молекул межклеточной адгезии VCAM. Повышение уровня молекул межклеточной адгезии ICAM-1 было ассоциировано с ранним ухудшением неврологической симптоматики и плохим функциональным восстановлением при лакунарном инсульте, а также с ростом и нестабильностью АСБ [171].

В исследовании SPARCL была продемонстрирована связь уровня миелопероксидазы с риском повторного инсульта, что подчеркивает роль оксидативного стресса в развитии повторяющихся сосудистых событий и может дополнить перечень факторов риска при прогнозировании повторного инсульта [145].

1.5. Антитромбоцитарные препараты

В связи с активным участием тромбоцитов в процессах тромбообразования, многогранностью их функциональной активности с вовлечением большого

количества биологически активных веществ, единым конечным этапом формирования тромба, возможно активное вмешательство с лечебной целью на различных стадиях патологического процесса для прерывания этой цепи. Представленные на сегодняшний день антиагрегантные препараты различаются по своим основным механизмам, но все являются антагонистами агрегации тромбоцитов в различных точках приложения [61] (Рисунок 1.4).

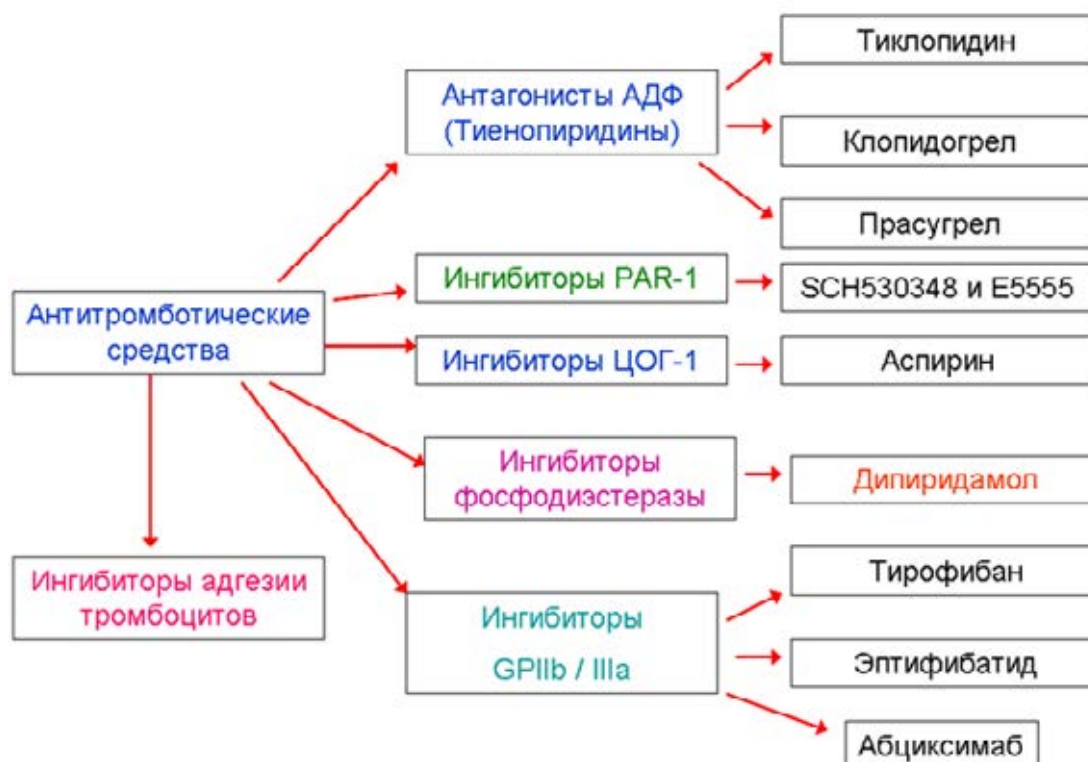


Рисунок 1.4. Классификация антиагрегантных препаратов

Антиагреганты классифицированы в соответствии с механизмом действия. Классы лекарственных соединений включают: ингибиторы ЦОГ-1, антагонисты АДФ (тиенопиридины), ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты GPIIb/IIIa, ингибиторы адгезии тромбоцитов и PAR-1.

Ингибиторы адгезии тромбоцитов

Адгезия тромбоцитов может быть ингибирована путем вмешательства во взаимодействие между GP Ib (рецептор тромбоцитов) и коллагена или vWF. В настоящее время проводятся различные клинические испытания препаратов,

действующих по вышеуказанному механизму, но ни один из них до сих пор не достиг фазы III. Различные стратегии ингибирования взаимодействия ВМ и тромбоцитов включают гуманизированные моноклональные антитела, обладающие слабой иммуногенностью, и аптамеры против рецепторов, а также ингибиторы малых молекул пептидов и белки, полученные из лекарственной пиявки [152].

Ингибиторы циклооксигеназы – Ацетилсалициловая кислота (АСК)

АСК – наиболее распространенное и часто применяемое средство для профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез тромбоксана А₂ – индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора. Циклооксигеназа имеет 2 изоформы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), АСК блокирует обе изоформы, однако ее активность в отношении ЦОГ-1 в тромбоцитах в 50–100 раз выше, чем влияние на ЦОГ-2 в моноцитах и других клетках воспаления. Угнетение ЦОГ приводит к уменьшению образования циклических эндоперекисей, из которых в дальнейшем образуются не только тромбоксан, но и простаглицлин – важнейший антиагрегант и вазодилататор. Блокада тромбоксана осуществляется преимущественно вследствие воздействия аспирина на ЦОГ-1 в тромбоцитах, в то время как эффекты АСК на образование простаглицлина осуществляются за счет ЦОГ-1 и ЦОГ-2. При использовании низких доз (75–150 мг) действие АСК оптимально: при достаточной блокаде синтеза тромбоксана в наименьшей степени угнетается синтез простаглицлина [35]. Кроме того, применение АСК в дозе 75–150 мг в день может иметь более низкую частоту желудочно-кишечных побочных эффектов, чем более высокие дозы, используемые в некоторых рандомизированных исследованиях [228].

1. В последние годы был выявлен феномен, получивший название «аспиринорезистентность», подразумевающий с одной стороны отсутствие снижения синтеза тромбоксана А₂ (лабораторная резистентность), а с другой – развитие повторных тромботических событий на терапии препаратами АСК

(клиническая резистентность) [103; 128; 154]. Причины снижения эффективности АСК многообразны, среди них чаще всего отмечают следующие: генетические особенности (генетический полиморфизм), прием НПВП, конкурирующих с АСК за ЦОГ-1 рецепторы, недостаточная абсорбция кишечнорастворимой формы АСК, неадекватная дозировка [3]. При этом распространенность резистентности к аспирину составляет от 5 до 40% и в значительной степени зависит от используемых методов оценки исследуемой популяции [95; 203; 205].

До 75% сосудистых событий возникают на фоне продолжающейся аспиринотерапии, что приводит к необходимости поиска и применения других антитромбоцитарных препаратов [58; 169].

Блокаторы АДФ(P2Y₁₂)-рецепторов (тиенопиридины): тиклопидин, клопидогрел, прасугрел

Механизм действия тиенопиридинов связан с селективным ингибированием АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов. Тромбоциты имеют 3 вида рецепторов к АДФ: регулируемый лигандами ионный канал P2X₁, связанный с G-белком рецептор P2Y₁ и изученный в меньшей степени рецептор P2Y₁₂. Тиенопиридины необратимо модифицируют P2Y₁₂ рецептор, что в свою очередь приводит к ингибированию стимуляции аденилатциклазного механизма и блокированию связанного с ним сигнала, направленного на усиление агрегации тромбоцитов. Начало действия тиенопиридинов отсрочено и связано это с необходимостью их превращения в печени в активные метаболиты, которые и осуществляют воздействие на тромбоциты [35].

Тиклопидин обладает дозозависимым антиагрегационным действием. Доказана его высокая эффективность в предотвращении инсульта (CATS, 1989) у пациентов, перенесших НМК: установлено, что ежедневный прием тиклопидина в дозе 500 мг по сравнению с плацебо на 30% снижает вероятность повторения инсульта или возникновения сосудистой смерти и на 21% снижает риск возникновения инсульта. В исследовании TASS при сравнении с аспирином (в дозе 1300 мг/сутки) показано преобладание тиклопидина (500 мг/сутки) в

отношении уменьшения частоты ишемических эпизодов у больных с ТИА и малыми инсультами [61].

Применение тиклопидина ограничивается его побочными эффектами, среди которых возможность развития гиперхолестеринемии, нейтропении. На терапии тиклопидином описаны случаи тромбоцитопении, анемии и тромбоцитопенической пурпуры [35].

Клопидогрел, являющийся ацетилированным производным тиклопидина, имеет лучший профиль безопасности и в 6 раз превышает антиагрегантное действие последнего. Помимо своего основного механизма воздействия на агрегацию тромбоцитов, клопидогрел может также ингибировать агрегацию, вызванную другими индукторами, через влияние на содержание внутриклеточного АДФ, необходимого для активации IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов. Клиническая эффективность клопидогрела для вторичной профилактики наиболее полно была продемонстрирована в многоцентровом исследовании CAPRIE (1996), где клопидогрел сравнивался с аспирином и показал большую эффективность в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых эпизодов у больных высокого риска (недавно перенесших инфаркт миокарда, инсульт и страдающих перемежающейся хромотой) [35; 61].

К недостаткам клопидогрела можно отнести значительные межиндивидуальные различия показателей агрегации тромбоцитов после приема стандартной дозы (75 мг) препарата, а также относительно медленную скорость достижения эффекта (несколько дней). Для ускорения эффекта используют нагрузочные дозы (300 мг). Потенциальный механизм вариабельного ответа на клопидогрел включает неполноту абсорбции, лекарственные взаимодействия, генетический полиморфизм ферментов цитохромов CYP, рецепторов P2Y_{12} , АДФ-рецепторов, рецепторов IIb/IIIa . Частота резистентности варьирует и может достигать 25% [56].

Прасугрел – представитель третьего поколения тиенопиридинов. Его активность не зависит от генетического полиморфизма, и он оказывает более мощный, быстрый и стойкий эффект по сравнению с клопидогрелом, что было

подтверждено клинически в исследовании TRITON-TIMI 38 у пациентов с острым коронарным синдромом, которым проводилась чрескожная ангиопластика. Однако результаты оценки безопасности оказались не в пользу прасугрела, что было связано с большей частотой геморрагических осложнений, в особенности у пациентов, перенесших инсульт или ТИА. Прасугрел не был разрешен для вторичной профилактики инсульта [47].

Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов

- Моноклональные антитела: абциксимаб (ReoPro), монафрам
- Циклические пептиды: эптифибатид (Интегрилин)
- Непептидные блокаторы: тирофибан (Агратат), орбофибан, ксемилофибан, ламифибан, сибрафибан

Общим конечным этапом агрегации тромбоцитов является активация тромбоцитарных гликопротеиновых (ГП) IIb/IIIa рецепторов с их последующим связыванием циркулирующими молекулами фибриногена. В связи с этим блокаторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, которые способны полностью подавлять агрегацию тромбоцитов, индуцированную любым индуктором, теоретически представляются наиболее эффективными среди прочих антиагрегантов [61].

Препараты-производные антител, такие как абциксимаб, взаимодействуя с ГП IIb/IIIa, фактически делают недоступным определенный участок связывания фибриногена. Образуя прочный комплекс с ГП IIb/IIIa, они могут достаточно долго циркулировать в кровотоке в связанном с тромбоцитами состоянии. Именно поэтому после прекращения их введения агрегационная активность тромбоцитов остается сниженной еще в течение нескольких дней, несмотря на быстрое, в течение 10–12 часов, выведение из плазмы свободных (не связанных с тромбоцитами) молекул антител [42]. Однако назначенный профилактически перед каротидным стентированием абциксимаб не уменьшает церебральных ишемических осложнений. Лишь сочетание базисной антиагрегантной терапии

(АСК и тиенопиридины) и абциксимаба перед этим вмешательством способствовало уменьшению послеоперационных побочных эффектов.

RGD-подобные блокаторы ГП IIb/IIIa, такие как пептид эптифибатид и пептидомиметик тирофибан, являются конкурентными ингибиторами связывания фибриногена. Эптифибатид обладает чрезвычайно малым периодом полужизни и в связи с этим коротким антитромбоцитарным эффектом [61].

Была доказана эффективность внутривенных ингибиторов GP IIb/IIIa у пациентов с острой коронарной недостаточностью. Однако клинические испытания пероральных препаратов показали, что по эффективности они были сравнимы с АСК, а по риску кровотечений и токсичности существенно превосходили ее [47].

Ингибиторы PAR-1

Протеаз-активированные рецепторы 1 являются рецепторами, посредством которых тромбин участвует в агрегации тромбоцитов [57]. Антагонисты PAR-1, такие как SCH530348 и E5555, проходят клинические испытания, SCH530348, пероральный активный ингибитор PAR-1, находится в фазе III клинических испытаний, а E5555 проходит оценку фазы II испытаний [108].

Блокаторы фосфодиэстеразы и потенциаторы аденозина – дипиридамола, цилостазол

Дипиридамола представляет собой производное пиримидо-пиримидина. В настоящее время установлено двойное действие на атеротромботические процессы – как посредством влияния на тромбоциты, так и на сосудистую стенку [132]. Помимо основного механизма действия, снижающего агрегацию тромбоцитов за счет повышения уровня цАМФ, этот препарат воздействует также на систему АДФ, тромбина, арахидоновой кислоты. Дипиридамола препятствует захвату аденозина эритроцитами, увеличивая таким образом плазменную концентрацию аденозина и стимулируя активность тромбоцитарной аденилатциклазы. Кроме того, дипиридамола подавляет фосфодиэстеразу (ФДЭ)

циклических АМФ и ГМФ, способствуя их накоплению, что усиливает сосудорасширяющий эффект оксида азота и простаглицлина. Отмечено также влияние дипиридамола на эритроциты [196], улучшение микроциркуляции за счет увеличения их деформируемости. Дипиридамола оказывает антиоксидантный эффект, а также подавляет пролиферацию ГМК сосудистой стенки, способствуя торможению развития АСБ и рестеноза [61].

Комбинирование антиагрегантов для вторичной профилактики ишемического инсульта

Учитывая различные механизмы действия препаратов, применяемых для антитромбоцитарной терапии, объединение этих агентов создает определенный потенциал для аддитивных и, возможно, даже синергических сокращений тромбоэмболических повреждений и смертности [170].

На сегодняшний день доказано, что для многих категорий сосудистых больных высокого риска длительная антитромбоцитарная терапия предпочтительна в виде комбинации двух препаратов с различными механизмами действия. В настоящее время наиболее убедительна доказательная база у комбинации АСК и клопидогрела – целый ряд крупных рандомизированных исследований продемонстрировал, что применение такой комбинации более эффективно, чем монотерапия АСК, клопидогрелом или каким-либо другим антиагрегантом, уменьшает риск ишемических событий при сравнимой безопасности (CURE, CREDO, CHARISMA, CLARITY-TIMI 28, COMMIT/CCS-2). Однако данное сочетание лекарственных средств связано с более высоким риском желудочно-кишечного кровотечения, чем при каждом препарате [158]. Кроме того пролонгация двойной антиагрегантной терапии свыше 90 дней не сопровождается существенной дополнительной пользой, но ассоциируется с нарастанием частоты больших и интракраниальных кровотечений [261].

Продемонстрирована эффективность и безопасность комбинации дипиридамола ЗВ в комбинации с АСК в исследованиях ESPS-2 и ESPRIT. Такая комбинация, по результатам этих исследований, позволяла существенно снизить

риск повторного инсульта без клинически значимого увеличения риска геморрагических осложнений. Кроме того, добавление дипиридамола замедленного высвобождения дало возможность уменьшить дозу АСК, что также положительно сказалось на безопасности терапии [75].

Согласно Европейским рекомендациям по предупреждению инсульта у больных, перенесших ТИА или ИИ, именно клопидогрел и комбинация дипиридамола ЗВ и АСК считаются наиболее эффективными антитромбоцитарными средствами для профилактики повторного ИИ, а прием только препаратов АСК рассматривается как альтернатива этим средствам в случае, когда нет возможности их длительного применения [133].

В исследовании PROFESS сравнивали эффективность комбинации 200 мг дипиридамола ЗВ и 25 мг аспирина по 2 раза в сутки и 75 мг клопидогрела в отношении профилактики повторного инсульта, всех сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них. Данное исследование показало одинаковую эффективность комбинации дипиридамола ЗВ и АСК и клопидогрела в отношении вторичной профилактики ИИ, но свидетельствовало о лучшей переносимости клопидогрела и меньшей частоте внутричерепных кровоизлияний при его использовании [37; 218].

Проблема геморрагических осложнений антиагрегантной терапии – одна из самых серьезных ятрогенных проблем современной медицины, которой было посвящено не одно исследование [152; 183; 221]. Тем не менее, есть основания полагать, что после тщательного отбора пациентов для комбинированной антиагрегантной терапии, использования комбинаций с максимальными преимуществами по совокупному показателю эффективность-безопасность и при условии строгого контроля состояния гемостаза польза такого лечения будет существенно выше возможных рисков [38].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов

Исследование проводилось на базе кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова. Набор материала осуществлялся в период с 2014 по 2018 гг. в неврологическом отделении ЦКБ Святителя Алексия.

В исследование было включено 103 человека, 73 из которых – пациенты, перенесшие ишемический инсульт, атеротромботический подтип, а 30 – лица, составившие группу контроля.

В число постинсультных пациентов (73 человека) вошли 39 мужчин и 34 женщины. Возраст пациентов варьировал от 40 до 81 года, средний возраст составил $65,7 \pm 9,5$ лет, медиана возраста $Me = 65$ [LQ = 60; UQ = 75]. Возраст мужчин в среднем составил $63,3 \pm 9,1$ лет, возраст женщин – $67,9 \pm 7,6$ лет ($p > 0,05$). Среднее значение примерно равно моде и медиане, что свидетельствует о нормальном распределении выборки.

Контрольную группу составили 30 условно здоровых добровольцев, из них 16 мужчин и 14 женщин, с нормальным уровнем АД и не имевших каких-либо неврологических нарушений. Возраст пациентов варьировал от 42 до 68 лет, средний возраст составил $61,9 \pm 6,7$ лет, медиана возраста $Me = 64$ [LQ = 61,5; UQ = 66]. Возраст мужчин в среднем составил $61,7 \pm 6,9$ лет, возраст женщин – $62,3 \pm 6,3$ лет.

В дизайне исследования исключалось вмешательство в лечебный процесс, а также побочные эффекты, связанные с исследованием. В качестве инвазивных манипуляций пациентам производился забор венозной крови. Пациентам были разъяснены цели и задачи исследования, проведена оценка согласно критериям включения-исключения, проведено исследование неврологического статуса. Пациентами были заполнены и подписаны бланки информированного согласия. Процедура включения-исключения проводилась в соответствии с требованиями Этического комитета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Диагноз инсульта выставлялся на основании анамнестических данных о развитии заболевания у пациента, данных о наличии факторов риска развития инсульта, результатов неврологического осмотра. Ишемический тип инсульта верифицировался с помощью нейровизуализационного исследования – магнитнорезонансной томографии (МРТ) головного мозга. Атеротромботический патогенетический подтип инсульта определялся в соответствии с критериями TOAST (Приложение А) при помощи инструментальных методов исследования: методами нейровизуализации оценивались размеры и локализация очага, проведение ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) внечерепных отделов брахиоцефальных артерий (БЦА) определяло степень их атеросклеротического поражения и стенозирования. Критических стенозов более 70% выявлено не было.

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

Критериями исключения являлись:

1. Геморрагический инсульт, подтвержденный методами нейровизуализации (КТ или МРТ головного мозга);
2. Инфаркт головного мозга с геморрагическим пропитыванием;
3. Инфаркт миокарда в анамнезе давностью менее 1 года;
4. Фибрилляция предсердий;
5. Эпилепсия;
6. Системные заболевания соединительной ткани;
7. Наличие в анамнезе туберкулеза, онкологических заболеваний, иммунодепрессивных состояний, алкогольной или наркотической зависимости;
8. Острые инфекционные заболевания (грипп, ОРВИ и др.), менее чем за 4 недели до исследования;
9. Воспалительные заболевания суставов, внутренних органов;
10. Тромбозы глубоких вен;
11. Наследственные тромбофилии;

12. Интоксикации.

Все 73 пациента, включенные в исследование, получали антиагрегантную терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 100 мг.

Постинсультные пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы в зависимости от срока давности инсульта: 1-я группа – пациенты с инсультом давностью от 1 до 6 месяцев (ранний восстановительный период), 2-я группа – пациенты с давностью инсульта от 7 до 12 месяцев (поздний восстановительный период).

Распределение постинсультных пациентов по полу и возрасту в исследуемых группах представлено в Таблице 2.1.

Таблица 2.1. Распределение пациентов по полу в исследуемых группах

Распределение пациентов	Срок давности инсульта					
	Группа 1 (1–6 месяцев) n = 41		Группа 2 (7–12 месяцев) n = 32		Всего n = 73	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	22	54	17	53	39	53
Женщины	19	46	15	47	34	47

Среди всех 73 постинсультных пациентов было 39 мужчин и 34 женщины, что составило 53% и 47% соответственно. В первую группу пациентов (с давностью инсульта 1–6 месяцев) был включен 41 человек, среди которых 22 мужчины и 19 женщин. Во вторую группу пациентов (с давностью инсульта 7–12 месяцев) было включено 32 человека, среди которых 17 мужчин и 15 женщин.

Распределение постинсультных пациентов по возрасту в исследуемых группах представлено в Таблице 2.2. Классификация по возрасту осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ: молодой возраст – 25–44 лет, средний возраст – 45–59 лет, пожилой возраст – 60–74 лет, старческий возраст – 75–90 лет, после 90 лет – долгожители.

Таблица 2.2. Распределение пациентов по возрасту в исследуемых группах

Распределение по возрасту	Группа 1 (1–6 месяцев) n = 41		Группа 2 (7–12 месяцев) n = 32		Всего n = 73	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
< 44 лет	2	5	2	6	4	5
45–59 лет	7	17	6	19	13	18
60–74 лет	21	51	16	50	37	51
75–90 лет	11	27	8	25	19	26

Среди всех постинсультных пациентов возраст до 44 лет (молодой возраст) наблюдался в 5% случаев (4 человека), от 45 до 59 лет (средний возраст) – 18% (13 человек), от 60 до 74 лет (пожилой возраст) – 51% (37 человек), старше 75 (старческий возраст) – 26% (19 человек).

В первой группе пациентов (с давностью перенесенного инсульта 1–6 месяцев) наблюдалось следующее распределение по возрасту: число пациентов молодого возраста – 2 человека (5%), среднего возраста – 7 человек (17%), пожилого возраста – 21 человек (51%), старческого возраста – 11 человек (27%).

Во второй группе пациентов (с давностью инсульта 7–12 месяцев) наблюдалось следующее распределение по возрасту: пациенты молодого возраста – 2 человека (6%), среднего возраста – 6 человек (19%), пожилого возраста – 16 человек (50%), старческого возраста – 8 человек (25%).

В обеих исследуемых группах пациентов наиболее часто встречались пациенты пожилого возраста (60–74 лет): 51% и 50% соответственно для первой и второй групп.

Общее число пациентов старше 60 лет (один из факторов риска инсульта – возраст старше 60 лет) составило в первой группе 32 человека (78%), во второй группе – 24 человека (75%).

Таким образом, пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по полу и возрасту.

Внутри профиля давности инсульта по месяцам наблюдалось следующее распределение пациентов (Рисунок 2.1): число больных с давностью инсульта 1 месяц составило 4 человека (5,5%), 2 месяца – 4 человека (5,5%), 3 месяца – 7 человек (10%), 4 месяца – 12 человек (16%), 5 месяцев – 9 человек (12%), 6 месяцев – 5 человек (7%), 7 месяцев – 2 человека (3%), 8 месяцев – 3 человека (4%), 9 месяцев – 11 человек (15%), 10 месяцев – 9 человек (12%), 11 месяцев – 5 человек (7%), 12 месяцев – 2 человека (3%).



Рисунок 2.1. Распределение пациентов по профилю давности инсульта (по месяцам)

Кроме того, среди всех постинсультных пациентов (73 человека) была выделена группа с повторно перенесенным инсультом (33 человека) как отражение недостаточно эффективной вторичной профилактики.

Распределение постинсультных пациентов по кратности инсульта и полу представлено в Таблице 2.3. Группу пациентов с впервые перенесенным инсультом составили 22 мужчины и 18 женщин (55% и 45% соответственно), в группу пациентов с повторным инсультом вошли 17 мужчин и 16 женщин (52% и 48% соответственно).

Таблица 2.3. Распределение пациентов по кратности инсульта и полу в исследуемых группах

Распределение пациентов	Кратность инсульта					
	Впервые перенесенный инсульт (n = 40)		Повторно перенесенный инсульт (n = 33)		Всего (n = 73)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	22	55	17	52	39	53
Женщины	18	45	16	48	34	47

Распределение постинсультных пациентов по сроку и кратности инсульта представлено в Таблице 2.4. В группу с впервые перенесенным инсультом вошло 40 пациентов, из которых 24 человека в раннем восстановительном периоде инсульта, 16 – в позднем восстановительном. Группу пациентов с повторным инсультом составили 33 человека: 17 в раннем восстановительном периоде и 16 – в позднем.

Таблица 2.4. Распределение пациентов по сроку и кратности инсульта в исследуемых группах

Распределение пациентов	Кратность инсульта					
	Впервые перенесенный инсульт (n = 40)		Повторно перенесенный инсульт (n = 33)		Всего n = 73	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ранний восстановительный период (1–6 месяцев)	24	60	17	52	41	56
Поздний восстановительный период (7–12 месяцев)	16	40	16	48	32	44

По локализации инсульта в группах пациентов, разделенных в зависимости от давности инсульта, распределились следующим образом (Рисунок 2.2): в бассейне правой средней мозговой артерии (ПСМА) инсульт перенесли 26 пациентов, что составило 36%, в бассейне левой средней мозговой артерии (ЛСМА) инсульт локализовался у 29 человек (40%), инсульт в вертебрально-базилярной артериальной системе (ВБАС) перенесли 18 человек (24%).

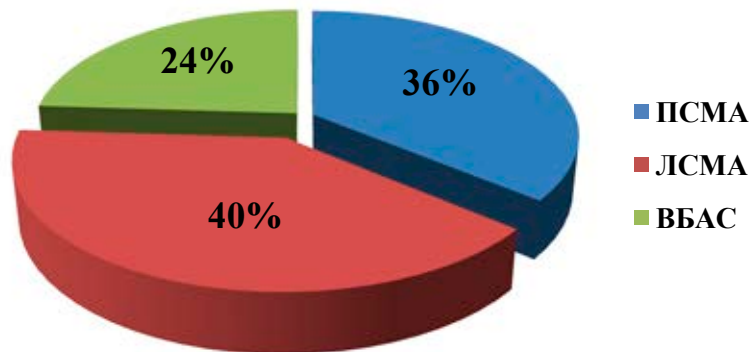


Рисунок 2.2. Распределение пациентов в восстановительном периоде инсульта по локализации инсульта

В первой группе пациентов (ранний восстановительный период инсульта, 41 человек) локализация инсульта наблюдалась в бассейне ПСМА у 15 человек (37%), в бассейне ЛСМА – у 16 (39%), в ВБАС – у 10 (24%) (Рисунок 2.3).

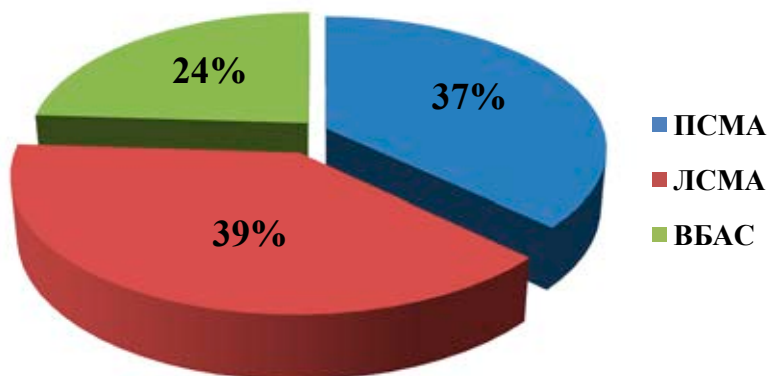


Рисунок 2.3. Распределение пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта по локализации инсульта

Во второй группе пациентов (поздний восстановительный период инсульта, 32 человека) локализация инсульта наблюдалась в бассейне ПСМА у 11 человек (34%), в бассейне ЛСМА – у 13 (41%), в ВБАС – у 8 (25%) (Рисунок 2.4).

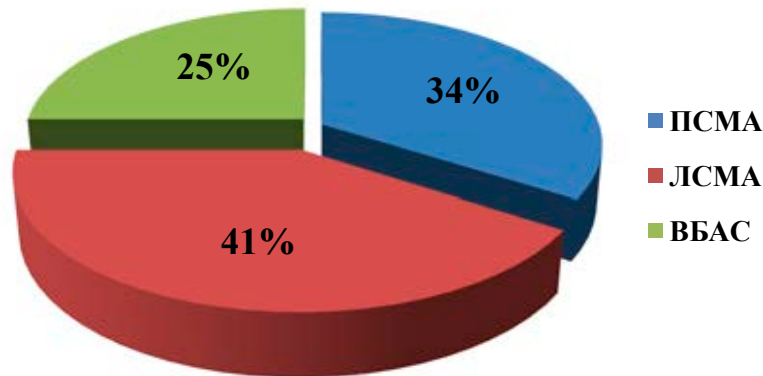


Рисунок 2.4. Распределение пациентов в позднем восстановительном периоде инсульта по локализации инсульта

В ходе исследования у пациентов в восстановительном периоде инсульта был проведен анализ следующих факторов риска ишемического инсульта: немодифицируемых (возраст более 60 лет, мужской пол) и модифицируемых, таких как артериальная гипертензия, стеноз магистральных артерий головы, повторное нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, сахарный диабет 2-го типа, курение, дислипидемия, избыточная масса тела/ожирение.

Диагноз артериальной гипертензии устанавливался на основании анамнестических данных, предоставленной медицинской документации, регистрации повышенных цифр АД, результатах офтальмологического исследования, суточного мониторирования АД. Степень артериальной гипертензии определялась по уровню АД в соответствии с Национальными рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ): отсутствие АГ – уровень АД менее 140/90 мм рт. ст., 1-я степень АГ – АД 140–159/90–99 мм рт. ст., 2-я степень АГ – АД 160–179/100–109 мм рт. ст., 3-я степень АГ – уровень АД более 180/110 мм рт. ст.

Заключение о стенозе магистральных артерий головы основывалось на результатах ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий.

О наличии перенесенного ранее ОНМК судили по анамнестическим данным, предоставленной медицинской документации, наличием очагов кистозно-глиозной трансформации постинсультного генеза при нейровизуализации.

Диагноз сахарного диабета 2-го типа основывался на данных анамнеза, регистрации гипергликемии натощак, гипергликемии при проведении анализа гликемического профиля, уровне гликозилированного гемоглобина выше 6%, заключении эндокринолога.

Дислипидемия выявлялась в биохимическом анализе крови при оценке показателей общего холестерина и его фракций, уровня триглицеридов, коэффициента атерогенности.

Наличие избыточной массы тела/ожирения оценивалось по индексу массы тела (ИМТ), который рассчитывался по формуле $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Показателем избыточной массы тела, согласно рекомендациям ВОЗ, считалось значение $ИМТ = 25-29,9 \text{ кг/м}^2$, показателем ожирения – результат $ИМТ = 30,0 \text{ кг/м}^2$ и более.

При анализе анамнестических данных и результатов проведенных лабораторных и инструментальных исследований были выявлены пациенты с коморбидными состояниями, свидетельствующими об атеротромботическом поражении двух сосудистых бассейнов и более. Известно, что комбинированный риск возникновения ишемического инсульта, инфаркта миокарда или смерти от сосудистой причины у пациентов с атеротромботическим поражением двух сосудистых бассейнов на 25% выше, а при вовлечении трех сосудистых бассейнов – соответственно на 51% выше по сравнению с поражением единственного сосудистого бассейна [232].

Коморбидные заболевания включали в себя ишемическую болезнь сердца в форме стенокардии напряжения и/или постинфарктного склероза, сахарный диабет 2-го типа, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей.

Диагноз ишемической болезни сердца основывался на анамнестических данных (наличие в анамнезе приступов, по описанию соответствующих стенокардитическим, сведения о перенесенном инфаркте миокарда), результатах инструментального обследования (электрокардиографии, эхокардиографии для выявления зон гипокинеза, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, велоэргометрии), заключении терапевта, кардиолога.

Наличие облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей подтверждалось наличием симптомов перемежающейся хромоты, снижением артериальной пульсации на артериях стопы, визуализацией стенозов артерий нижних конечностей при проведении ультразвукового ангиосканирования, заключением ангиохирурга.

2.2. Клинические методы исследования

Сбор жалоб, анамнестических данных

Сбор анамнеза заключался в определении ведущего заболевания (факторов риска), способствовавшего развитию ишемического инсульта. Выяснялось наличие или отсутствие гематологических заболеваний, артериальных или венозных тромбозов, системных заболеваний с поражением соединительной ткани, онкологических заболеваний, эпилепсии в анамнезе. Уточнялись данные о вредных привычках (курении, употреблении алкоголя), применении оральных контрацептивов (у женщин), предшествующая медикаментозная терапия.

Оценка неврологического статуса, включавшая в себя:

- Оценку сознания с применением шкалы ком Глазго
- Определение менингеального синдрома
- Исследование функции черепно-мозговых нервов
- Определение двигательных расстройств, рефлекторных нарушений, силы, тонуса мышц, патологических рефлексов
- Определение чувствительности (поверхностной и глубокой)
- Тесты на координаторные расстройства

- Исследование когнитивных функций проводилось с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) (Приложение Б)
- Оценка степени постинсультной инвалидизации проводилась с применением модифицированной шкалы Рэнкина (MRS) (Приложение В), при которой пациенту присваивается балл от 0 до 6: чем выше балл, тем тяжелее степень нарушения функциональной активности и жизнедеятельности
- Оценка функциональной активности проводилась с использованием индекса мобильности Ривермид (Приложение Г), который представляет собой сумму баллов от 0 до 15, указывающую на возможность пациента, перенесшего инсульт, выполнять определенные произвольные движения и действия.

2.3. Лабораторные методы исследования

Всем пациентам при поступлении в стационар проводилось комплексное лабораторное исследование, включавшее клинический анализ крови, биохимический анализ крови, включая липидный профиль, общий анализ мочи, коагулограмму, исследование крови на маркеры вирусных гепатитов В и С, сифилиса, антитела к ВИЧ.

Исследование липидного спектра применялось для выявления дислипидемии: проводилось определение в крови общего холестерина, липопротеидов высокой, низкой, очень низкой плотности, триглицеридов, коэффициента атерогенности.

Оценка сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза включала в себя

- Подсчет общего числа тромбоцитов в клиническом анализе крови для определения наличия или отсутствия гематологических заболеваний
- Исследование агрегации тромбоцитов с индукторами

Забор крови у больных, включенных в исследование, производили утром натощак из кубитальной вены. Кровь забирали в силиконовую вакуумную пробирку, содержащую стабилизатор, в качестве которого использовался 3,8% раствор цитрата натрия, и сразу перемешивали переворачивающими плавными движениями (2–3 раза). Соотношение крови и стабилизатора – 9,0 : 1,0.

Агрегометрия проводилась в течение первых 2 часов после забора крови. Исследование агрегации тромбоцитов проводилось с помощью оптического агрегометра AggRAM, Helena (Великобритания).

Оптические агрегометры регистрируют агрегацию тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме по изменению оптической плотности (Рисунок 2.5). Это позволяет исследовать не только агрегацию, но и изменение формы тромбоцитов. Максимальная оптическая плотность (минимальная светопропускаемость) наблюдается, когда тромбоциты находятся в состоянии покоя и однородно распределены в плазме.

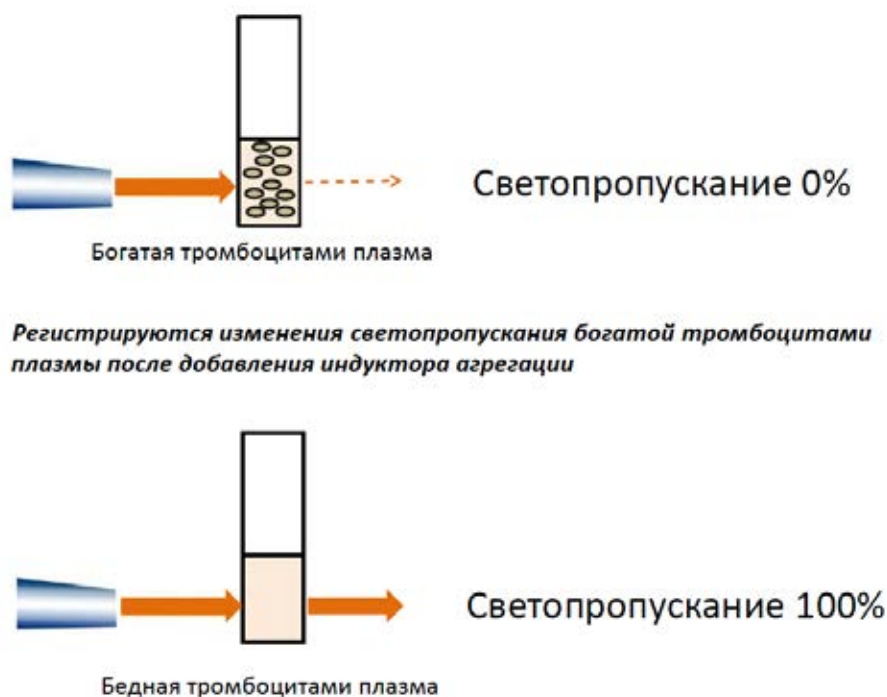


Рисунок 2.5. Принцип метода оптической агрегометрии [Кочетов А.Г., Лянг О.В. Исследование агрегации тромбоцитов]

При добавлении индуктора агрегации тромбоциты активизируются, изменяется дисковидная форма клеток на сферическую с шипами, что сопровождается увеличением оптической плотности (или уменьшением пропускания света). За этим следует быстрое увеличение пропускания света, что свидетельствует о текущей агрегации тромбоцитов и формировании тромбоцитарных сгустков различного размера. Кривая агрегации либо достигает

плато светопропускания (указывает на необратимую агрегацию – Рисунок 2.4), либо начинает возвращаться к базовым значениям (обратимая агрегация – Рисунок 2.5) в зависимости от функционального состояния тромбоцитов и используемых агонистов агрегации. При использовании слабых агонистов в больших концентрациях кривая агрегации имеет двухфазный характер. Первичная волна отражает начальную волну агрегации в ответ на введение стимуляторов, затем следует краткое уплощение и вторичная волна агрегации, которая, как правило, необратима. Вторичная волна характеризует внутренний путь активации тромбоцитов путем секреции компонентов гранул.

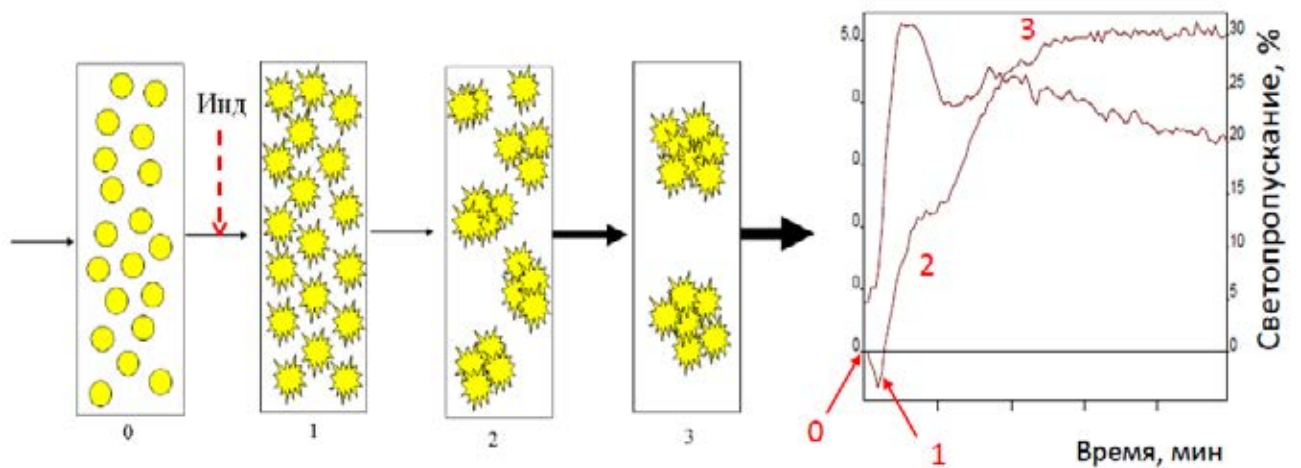


Рисунок 2.4. Необратимая агрегация. На кривой агрегации: 0 – неактивированные тромбоциты, инд – добавление индуктора агрегации, 1 – фаза активации, 2 – фаза индуцированной агрегации, 3 – фаза высвобождения с последующей стабилизацией [Кочетов А.Г., Лянг О.В. Исследование агрегации тромбоцитов]

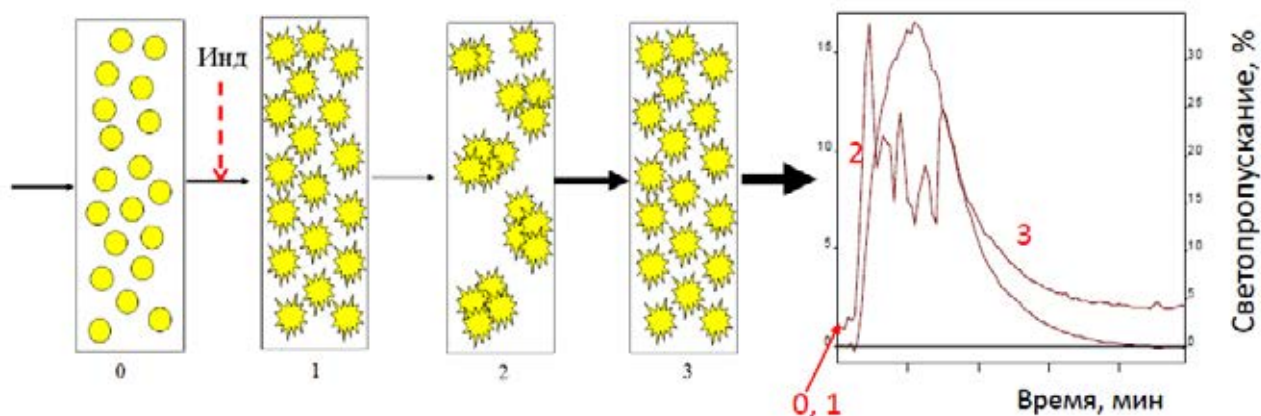


Рисунок 2.5. Обратимая агрегация. На кривой агрегации: 0 – неактивированные тромбоциты, инд – добавление индуктора агрегации, 1 – фаза активации, 2 – фаза индуцированной агрегации, 3 – фаза дезагрегации с последующей стабилизацией [Кочетов А.Г., Лянг О.В. Исследование агрегации тромбоцитов]

Основные параметры, характеризующие агрегацию:

- степень агрегации – максимальный процент светопропускания плазмы;
- скорость агрегации – увеличение светопропускания за 1 минуту;
- время агрегации – время достижения максимальной агрегации;
- длительность lag фазы (латентного периода).

Проводилось исследование со следующими индукторами агрегации тромбоцитов: аденозиндифосфатом, коллагеном, ристомицином, арахидоновой кислотой.

Все реагенты производства НПО «Ренам» (Россия).

Степень агрегации с АДФ отражает функциональную (агрегационную) активность самих тромбоцитов за счёт реакции высвобождения собственных агонистов, содержащихся в гранулах тромбоцитов [41]. В работе индукция осуществлялась с помощью АДФ в конечной концентрации 10 мкмоль.

Коллаген характеризует состояние эндотелия, а также позволяет выявить недостаточность секреции тромбоцитов, в низких концентрациях может применяться для изучения эффективности терапии аспирином и антагонистами

P2Y₁₂ рецепторов. В исследовании применялся коллаген в рабочей концентрации 2 мкг/мл.

Ристомидин не является истинным агонистом агрегации тромбоцитов, так как он вызывает агглютинацию тромбоцитов, который генерирует формирование тромбоцитарных сгустков без активации тромбоцитов. Он используется для выявления нарушений взаимодействий тромбоцитарных гликопротеинов I_b и фактора Виллебранда. В работе индукция ристомидином проводилась в концентрации 1,5 мг/мл.

Показатели индукции коллагеном и ристомидином отражают функциональное состояние эндотелия, выраженность ЭД, характеризуют адгезионную активность тромбоцитов [27].

Арахидоновая кислота применяется для оценки циклооксигеназного пути активации агрегации тромбоцитов. В исследовании использовалась арахидоновая кислота в концентрации 500 мкг/мл.

Референсные значения для оценки результатов агрегации были определены согласно инструкции к набору реактивов с индукторами НПО «Ренам» (Россия):

- АДФ 50–80%;
- ристомидин 55–90%;
- коллаген 50–80%;
- арахидоновая кислота 40–70%.

• Определение содержания провоспалительного фермента нейтрофилов миелопероксидазы проводили методом ИФА с использованием стандартного набора реагентов Nuscult biotech, Голландия, кат. № НК324 с целью определения уровня клеточной активности нейтрофилов и выраженности воспаления, оценки эффективности лечебных мероприятий [5; 179].

• Определение содержания маркеров эндотелиальной дисфункции sICAM-1, sE-селектина проводили методом ИФА с использованием стандартных наборов реагентов Bender MedSystems, Австрия, кат. № BMS241 (sICAM-1) и кат. №

BMS205 (sE-селектин) с целью определения выраженности эндотелиальной дисфункции для оценки эффективности проводимого лечения.

Так как не определены четкие референсные границы изучаемых параметров, полученные значения маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции у постинсультных пациентов сравнивались с результатами группы контроля.

- Определение активности фактора Виллебранда (ФВ) (референсные значения 50–160%)

Фактор Виллебранда обеспечивает адгезию тромбоцитов на волокнах коллагена поврежденных кровеносных сосудов через специфические гликопротеиновые рецепторы GPIb и GPIIb/IIIa в процессе свертывания крови (т.е. обладает ристомицин-кофакторной активностью, коллаген-связывающей активностью), связывает и стабилизирует фактор свертывания крови VIII, а также является белком острой фазы воспаления [25].

Исследование реологических свойств крови

Реологические свойства крови характеризуются сочетанием таких параметров как вязкость крови и плазмы, концентрация форменных элементов крови (тромбоцитов, эритроцитов), их агрегационные характеристики, деформационные свойства, содержание крупномолекулярных белков [61].

Исследование реологических свойств крови в данном исследовании включало определение индуцированной агрегации тромбоцитов, концентрации фибриногена (референсные значения 2–4 г/л).

2.4. Инструментальные методы исследования

Методы нейровизуализации: МРТ головного мозга с целью определения локализации, объема поражения, подтверждения ишемического характера инсульта, визуализации сосудов головного мозга, их атеросклеротического и тромботического поражения, исключения кровоизлияний, геморрагического пропитывания, опухолей.

УЗДС внечерепных отделов БЦА проводилось по стандартной методике с измерением диаметра общих сонных артерий, внутренних сонных артерий,

позвоночных артерий, определением толщины комплекса интима-медиа, анализом состояния просвета артерий с оценкой степени стеноза атеросклеротической бляшкой.

Офтальмологическое обследование проводилось с целью оценки состояния сетчатки, сосудистой оболочки глаза, диска зрительного нерва, макулярной зоны.

2.5. Методы статистической обработки результатов

Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных выполнялась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft, USA) версия 6. Статистический анализ результатов включал в себя описание изучаемых параметров в группах, парные групповые сравнения. Все количественные данные были обработаны методами вариационной статистики. Для количественных параметров были определены: медиана (Me), значения нижнего (LQ) и верхнего (UQ) квартилей. В качестве критерия достоверности при сравнении двух выборок применялся критерий Манна-Уитни для несвязанных совокупностей, а также корреляционный критерий Тау Кендалла. Анализ сопряженности проводился с использованием критерия χ^2 Пирсона. Достоверными принимались значения при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинические особенности пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта

В исследование было включено 103 человека: 73 пациента, перенесшие ишемический инсульт, атеротромботический патогенетический подтип и соответствовавшие критериям включения и исключения, и 30 условно здоровых лиц, вошедших в группу контроля.

Среди 73 постинсультных пациентов было 39 (53%) мужчин и 34 (47%) женщины. Возраст пациентов варьировал от 40 до 81 года, средний возраст составил $65,7 \pm 9,49$ лет, медиана возраста $Me = 65$ [LQ = 60; UQ = 75].

Группу контроля составили 30 условно здоровых лиц, из них 16 мужчин и 14 женщин, с нормальным уровнем АД и не имевших каких-либо неврологических нарушений, в возрасте от 42 до 68 лет, средний возраст составил $61,9 \pm 6,7$ лет, медиана возраста $Me = 64$ [LQ = 61,5; UQ = 66].

В зависимости от срока давности инсульта все постинсультные пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составил 41 пациент в раннем восстановительном периоде инсульта (1–6 месяцев после перенесенного инсульта), вторую группу – 32 пациента в позднем восстановительном периоде инсульта (7–12 месяцев после перенесенного инсульта).

Половозрастная характеристика пациентов первой группы

В первую группу вошел 41 пациент. Из них 22 мужчины (54% от всех пациентов первой группы) в возрасте от 42 до 76 лет и 19 женщин (46% от всех пациентов первой группы) в возрасте от 55 до 81 года, $Me = 66$ [LQ = 63; UQ = 75].

Половозрастная характеристика пациентов второй группы

Во вторую группу вошли 32 пациента. Из них 17 мужчин (53% от всех пациентов первой группы) в возрасте от 40 до 77 лет и 15 женщин (47% от всех пациентов первой группы) в возрасте от 54 до 78 лет, $Me = 64$ [LQ = 59; UQ = 74].

Характеристика неврологических нарушений у пациентов в раннем и позднем восстановительном периоде инсульта

В ходе исследования для оценки клинической картины, характера неврологических проявлений у пациентов в восстановительном периоде инсульта проводился сравнительный анализ частоты встречаемости неврологических симптомов в исследуемых группах, распределенных в зависимости от срока давности инсульта.

При проведении анализа частоты и характера неврологических проявлений установлено следующее (Таблица 3.1): речевые нарушения выявлены у 62 пациентов (85%), причем афазия – у 21 (29%), дизартрия – у 41 (56%), когнитивные нарушения – у 29 (40%), гемианопсия – у 10 (14%), нистагм – у 9 (12%), гипестезия половины лица – у 20 (27%), асимметрия носогубных складок – у 67 (92%), дисфагия – у 13 (18%), девиация языка – у 45 (62%), гемипарез – у 62 (85%), гемигипестезия – у 51 (70%), анизорефлексия – у 68 (93%), рефлекс Бабинского – у 61 (84%), рефлекс орального автоматизма – у 26 (36%), статическая атаксия – у 51 (70%), динамическая атаксия – у 20 пациентов (27%). Жалобы на головную боль предъявляли 16 человек (22%), на головокружение – 28 (38%), шум в ушах – 13 (18%), нарушение сна – 26 человек (36%).

Неврологические нарушения в первой группе пациентов (41 человек) встречались со следующей частотой (Таблица 3.1): когнитивные нарушения – у 17 (42%), нарушение речи – у 39 (95%), причем афазия – у 14 (34%), дизартрия – у 25 (61%), гемианопсия – у 6 (15%), нистагм – у 6 (15%), гипестезия половины лица – у 11 (27%), асимметрия носогубных складок – у 39 (95%), дисфагия – у 9 (22%), девиация языка – у 26 (63%), гемипарез – у 36 (88%), гемигипестезия – у 32 (78%), анизорефлексия – у 39 (95%), рефлекс Бабинского – у 35 (85%), рефлекс орального автоматизма – у 15 (37%), статическая атаксия – у 30 (73%), динамическая атаксия – у 12 (29%) пациента. Жалобы на головную боль предъявляли 11 человек (26%), на головокружение – 14 (34%), шум в ушах – 9 (22%), нарушение сна – 15 человек (37%).

Неврологические нарушения во второй группе пациентов (32 человека) встречались со следующей частотой (Таблица 3.1): когнитивные нарушения – у 12 (38%), нарушения речи – у 23 (72%), причем афазия – у 7 (22%), дизартрия – у 16 (50%), гемианопсия – у 4 (13%), нистагм – у 3 (9%), гипестезия половины лица – у 9 (28%), асимметрия носогубных складок – у 28 (88%), дисфагия – у 4 (13%), девиация языка – у 19 (60%), гемипарез – у 26 (81%), гемигипестезия – у 19 (59%), анизорефлексия – у 29 (91%), рефлекс Бабинского – у 26 (81%), рефлекс орального автоматизма – у 11 (34%), статическая атаксия – у 21 (66%), динамическая атаксия – у 8 (25%) пациентов. Жалобы на головную боль предъявляли 5 человек (16%), на головокружение – 14 (44%), шум в ушах – 4 (13%), нарушение сна – 11 человек (35%).

При сравнительном анализе частоты встречаемости неврологических нарушений (Таблица 3.1) в исследуемых группах пациентов, распределенных по сроку давности инсульта, достоверные различия обнаружены в отношении нарушений функции речи, которые чаще выявлялись у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта по сравнению с поздним периодом ($\chi^2 = 7,59$, $p = 0,006$). Вероятной причиной улучшения речевых функций может являться как обратимость патологии головного мозга, например, уменьшение отека мозга, нарастание кровотока в области пенумбры, восстановление функции частично поврежденных нейронов, так и реализация процессов нейропластичности [20; 76].

Таблица 3.1. Сравнительный анализ частоты встречаемости неврологических нарушений в группах пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта

Неврологический симптом	Группа 1 (1–6 мес.) n = 41		Группа 2 (7–12 мес.) n = 32		χ^2	p	Всего n = 73	
	абс.	%	абс.	%			абс.	отн.
Головная боль	11	26	5	16	1,32	0,25	16	22
Головокружение	14	34	14	44	0,7	0,4	28	38
Шум в ушах	9	22	4	13	1,1	0,295	13	18
Нарушение сна	15	37	11	35	0,04	0,845	26	36
Когнитивные нарушения	17	42	12	38	0,12	0,73	29	40
Речевые нарушения	39	95	23	72	7,59	0,006	62	85
Афазия	14	34	7	22	0,87	0,35	21	29
Дизартрия	25	61	16	50	0,45	0,5	41	56
Гемианопсия	6	15	4	13	0,07	0,79	10	14
Нистагм	6	15	3	9	0,46	0,5	9	12
Гипестезия половины лица	11	27	9	28	0,02	0,9	20	27
Асимметрия носогубных складок	39	95	28	88	1,38	0,24	67	92
Дисфагия	9	22	4	13	1,1	0,295	13	18
Девияция языка	26	63	19	60	0,12	0,725	45	62
Гемипарез	36	88	26	81	0,6	0,44	62	85
Гемигипестезия	32	78	19	59	3,96	0,047	51	70
Анизорефлексия	39	95	29	91	0,57	0,45	68	93
Рефлекс Бабинского	35	85	26	81	0,22	0,64	61	84
Статическая атаксия	30	73	21	66	0,49	0,486	51	70
Динамическая атаксия	12	29	8	25	0,17	0,685	20	27

Оценка функциональных возможностей пациентов в разные сроки восстановительного периода инсульта

В связи с тем, что в настоящее исследование анализирует и сравнивает несвязанные группы пациентов, ретроспективно была проведена оценка неврологического статуса по неврологическим шкалам – модифицированной шкале Рэнкина и шкале инсульта национальных институтов здоровья, NIHSS (Приложение Д) в исследуемых группах пациентов в остром периоде инсульта для выявления/исключения достоверных различий (по данным выписных эпикризов из сосудистых центров, где пациенты, включенные в исследование, проходили лечение в остром периоде инсульта).

Оценка тяжести инсульта по шкале инсульта национальных институтов здоровья в остром периоде в исследуемых группах пациентов

При анализе тяжести инсульта по шкале NIHSS в исследуемых группах пациентов в остром периоде при выписке из сосудистого центра, получены следующие результаты (Таблица 3.2): в первой группе пациентов медиана составила $Me = 7$ баллов [$LQ = 5$; $UQ = 9$], во второй группе пациентов медиана составила $Me = 7$ баллов [$LQ = 6$; $UQ = 9$].

Таблица 3.2. Оценка тяжести инсульта по шкале инсульта национальных институтов здоровья (NIHSS) при выписке из сосудистого центра у пациентов исследуемых групп

Variable/Показатель	Группа 1 (1–6 мес.) n = 41	Группа 2 (7–12 мес.) n = 32
Median	7	7
Lower Quartile	5	6
Upper Quartile	9	9
Minimum	3	15
Maximum	4	10

При сравнительном анализе тяжести инсульта по шкале NIHSS при выписке из сосудистого центра в исследуемых группах пациентов (Рисунок 3.1), достоверных различий не выявлено, т.е. в остром периоде инсульта не наблюдалось достоверных различий между пациентами, разделенными в настоящем исследовании на группы в зависимости от давности инсульта, данные пациенты были сопоставимы по тяжести инсульта.

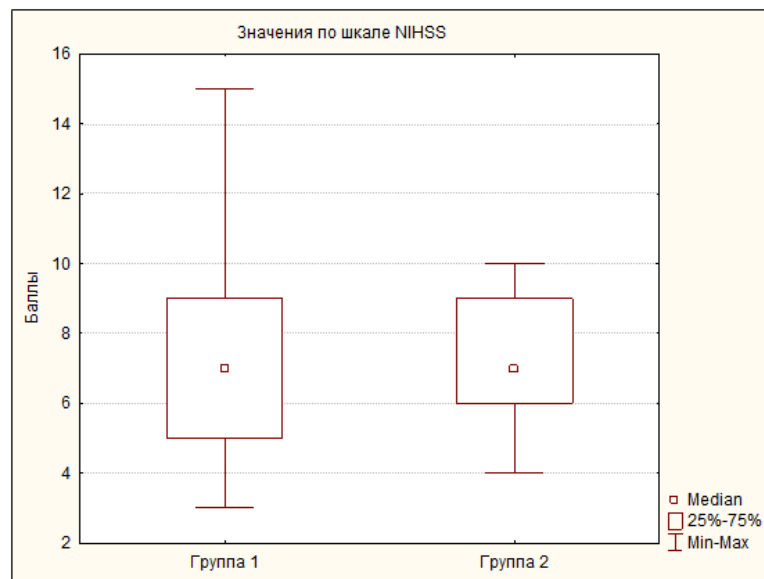


Рисунок 3.1. Тяжесть инсульта в остром периоде у пациентов исследуемых групп по шкале инсульта национальных институтов здоровья (NIHSS) ($n_1 = 41$, $n_2 = 32$, $p = 0,71$)

Оценка степени функциональных нарушений по модифицированной шкале Рэнкина в остром периоде в исследуемых группах пациентов

При анализе степени функциональных нарушений по модифицированной шкале Рэнкина в исследуемых группах пациентов при выписке из сосудистого центра, получены следующие результаты (Таблица 3.3): в первой группе пациентов медиана составила $Me = 3$ баллов [$LQ = 2$; $UQ = 4$], во второй группе пациентов медиана составила $Me = 3$ баллов [$LQ = 2$; $UQ = 4$].

Таблица 3.3. Оценка функциональных нарушений по модифицированной шкале Рэнкина при выписке из сосудистого центра у пациентов исследуемых групп

Variable/Показатель	Группа 1 (1–6 мес.) n = 41	Группа 2 (7–12 мес.) n = 32
Median	3	3
Lower Quartile	2	2
Upper Quartile	4	4
Minimum	1	2
Maximum	5	4

При сравнительном анализе степени функциональных нарушений по шкале MRS при выписке из сосудистого центра в исследуемых группах пациентов (Рисунок 3.2), достоверных различий не выявлено, т.е. в остром периоде инсульта не наблюдалось достоверных различий между пациентами, разделенными в настоящем исследовании на группы в зависимости от давности инсульта, данные пациенты были сопоставимы по степени функциональных нарушений.

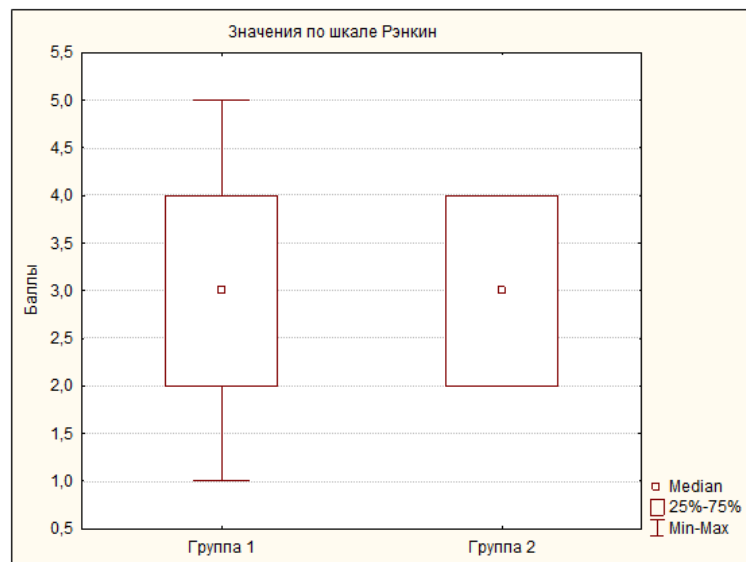


Рисунок 3.2. Степень функциональных нарушений в остром периоде у пациентов исследуемых групп по модифицированной шкале Рэнкина ($n_1 = 41$, $n_2 = 32$, $p = 0,55$)

Оценка степени функциональных нарушений (постинсультной инвалидизации) по модифицированной шкале Рэнкина у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта

При анализе степени функциональных нарушений (постинсультной инвалидизации) по модифицированной шкале Рэнкина (MRS) в исследуемых группах пациентов, распределенных по сроку давности инсульта, получены следующие результаты (Таблица 3.4): среди всех пациентов (из 73 человек) у 6 (8%) пациентов результат по MRS составил 1 балл, у 19 (26%) – 2 балла, у 29 (40%) – 3 балла, у 18 (25%) – 4 балла, у 1 (1%) – 5 баллов.

Таблица 3.4. Степень функциональных нарушений в группах пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта по модифицированной шкале Рэнкина (MRS)

Балл по шкале MRS	Группа 1 (1–6 мес.) n = 41		Группа 2 (7–12 мес.) n = 32		Всего n = 73	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	5	4	12	6	8
2	10	24	9	28	19	26
3	15	37	14	44	29	40
4	13	32	5	16	18	25
5	1	2	–	–	1	1

В первой группе пациентов (41 человек) при оценке по модифицированной шкале Рэнкина (MRS) результаты были следующими: у 2 (5%) пациентов – 1 балл, у 10 (24%) – 2 балла, у 15 (37%) – 3 балла, у 13 (32%) – 4 балла, у 1 (2%) – 5 баллов.

Во второй группе пациентов (32 человека) при оценке по модифицированной шкале Рэнкина (MRS) получены следующие результаты: у 4 (12%) пациентов – 1 балл, у 9 (28%) – 2 балла, у 14 (44%) – 3 балла, у 5 (16%) – 4

балла, пациентов с оценкой по MRS 5 баллов во второй группе пациентов не было.

В первой группе пациентов (давность инсульта 1–6 месяцев) медиана оценки по шкале MRS составила $Me = 3$ балла [$LQ = 2$; $UQ = 4$], во второй группе пациентов (давность инсульта 7–12 месяцев) $Me = 3$ балла [$LQ = 2$; $UQ = 3$] (Таблица 3.5).

Таблица 3.5. Оценка функциональных нарушений по модифицированной шкале Рэнкина в группах пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта

Variable/Показатель	Группа 1 (1–6 мес.) n = 41	Группа 2 (7–12 мес.) n = 32
Median	3	3
Lower Quartile	2	2
Upper Quartile	4	3
Minimum	1	1
Maximum	5	4

При сравнительном анализе постинсультной инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина в исследуемых группах пациентов, распределенных по сроку давности инсульта, получены следующие результаты (Рисунок 3.3): большая степень функциональных нарушений наблюдалась у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта, а пациенты в позднем восстановительном периоде инсульта были более функционально независимы ($p = 0,044$), что, по-видимому, связано с процессами нейропластичности головного мозга и постепенным частичным восстановлением двигательных функций [21].

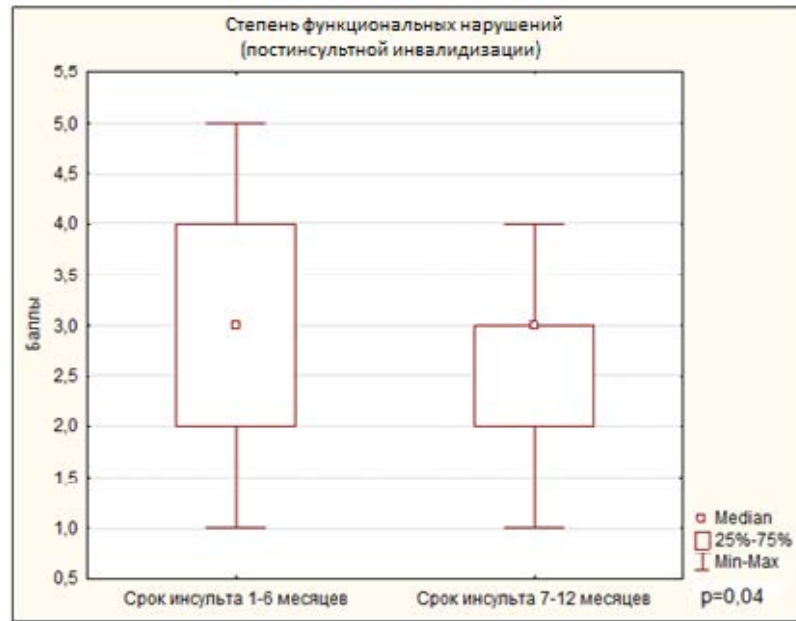


Рисунок 3.3. Степень функциональных нарушений у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта по модифицированной шкале Рэнкина ($n_1 = 41$, $n_2 = 32$, $p = 0,044$)

Оценка функциональной активности по индексу мобильности Ривермид у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта

При анализе функциональной активности по индексу мобильности Ривермид (суммарная оценка по шкале – от 0 до 15 баллов) в исследуемых группах постинсультных пациентов, распределенных по сроку давности инсульта, получены следующие результаты (Таблица 3.6): в первой группе пациентов (ранний восстановительный период, 1–6 месяцев после инсульта) медиана составила $Me = 9$ баллов [$LQ = 5$; $UQ = 11$], во второй группе пациентов (поздний восстановительный период, 7–12 месяцев после инсульта) медиана составила $Me = 10$ баллов [$LQ = 7,5$; $UQ = 12$].

Таблица 3.6. Значение индекса мобильности Ривермид у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта

Variable/Показатель	Группа 1 (1–6 мес.) n = 41	Группа 2 (7–12 мес.) n = 32
Median	9	10
Lower Quartile	5	7,5
Upper Quartile	11	12
Minimum	4	6
Maximum	12	13

При сравнительном анализе функциональной активности по индексу мобильности Ривермид в исследуемых группах пациентов (Рисунок 3.4), достоверных различий не выявлено.

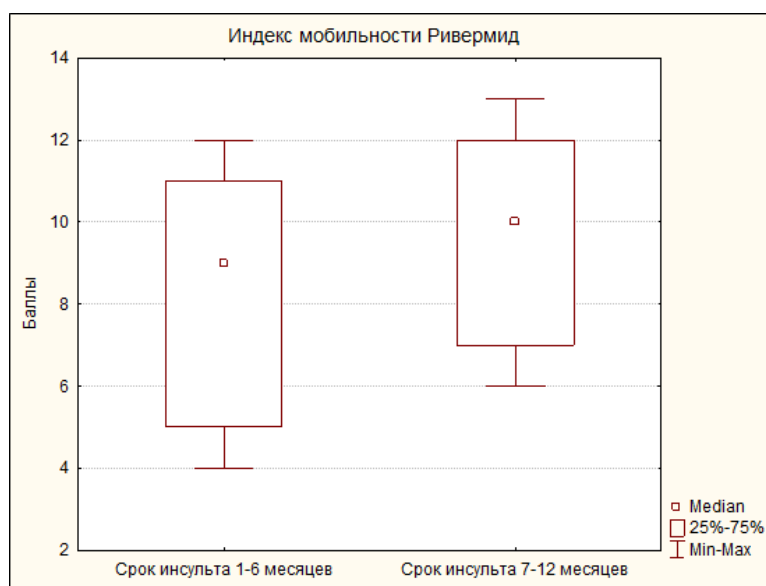


Рисунок 3.4. Функциональная активность у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта по индексу мобильности Ривермид ($n_1 = 41$, $n_2 = 32$, $p = 0,07$)

Оценка степени функциональных нарушений (постинсультной инвалидизации) по модифицированной шкале Рэнкина у пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом

При анализе степени функциональных нарушений (постинсультной инвалидизации) по модифицированной шкале Рэнкина (MRS) в исследуемых группах пациентов, распределенных по кратности инсульта, получены следующие результаты (Таблица 3.7): в группе пациентов с впервые перенесенным инсультом медиана составила $Me = 3$ балла [LQ = 2; UQ = 4], в группе пациентов с повторно перенесенным инсультом медиана составила $Me = 3$ балла [LQ = 2; UQ = 4].

Таблица 3.7. Оценка функциональных нарушений по модифицированной шкале Рэнкина в группах пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом

Variable/Показатель	Впервые перенесенный инсульт (n = 40)	Повторно перенесенный инсульт (n = 33)
Valid N	40	33
Median	3	3
Lower Quartile	2	2
Upper Quartile	4	4
Minimum	1	2
Maximum	4	5

Оценка функциональной активности по индексу мобильности Ривермид у пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом

При анализе функциональной активности по индексу мобильности Ривермид в исследуемых группах постинсультных пациентов, распределенных по кратности инсульта, получены следующие результаты (Таблица 3.8): в группе пациентов с впервые перенесенным инсультом медиана составила $Me = 9$ баллов [LQ = 4; UQ = 12], в группе пациентов с повторно перенесенным инсультом медиана составила $Me = 9$ баллов [LQ = 4; UQ = 13].

Таблица 3.8. Значение индекса мобильности Ривермид в группах пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом

Variable/Показатель	Впервые перенесенный инсульт (n = 40)	Повторно перенесенный инсульт (n = 33)
Median	9	9
Lower Quartile	6,5	7
Upper Quartile	12	11
Minimum	4	4
Maximum	13	12

При сравнительном анализе функциональной активности по индексу мобильности Ривермид в исследуемых группах пациентов (Рисунок 3.5), достоверных различий не выявлено.

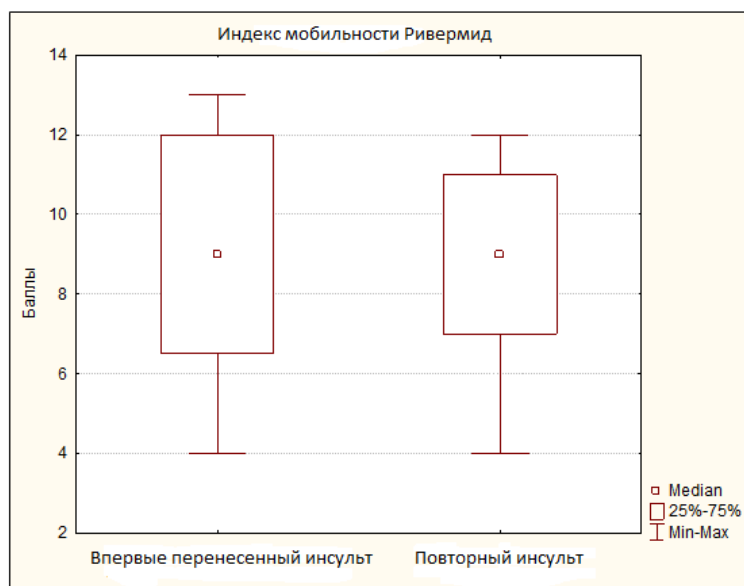


Рисунок 3.5. Функциональная активность по индексу мобильности Ривермид у пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом ($n_1 = 40$, $n_2 = 33$, $p = 0,79$)

Анализ факторов риска инсульта у пациентов в восстановительном периоде инсульта

При анализе факторов риска ишемического инсульта достоверные отличия были выявлены в группах пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом (Таблица 3.9) – достоверно чаще повторный инсульт переносили пациенты, страдающие сахарным диабетом 2-го типа ($\chi^2 = 4,35$, $p = 0,038$).

Таблица 3.9. Частота встречаемости факторов риска в группах пациентов с впервые и повторно перенесенным ишемическим инсультом

Фактор риска	Впервые перенесенный инсульт (n = 40)		Повторно перенесенный инсульт (n = 33)		Всего (n = 73)		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ								
Возраст >60 лет	32	80	24	73	56	77	0,54	0,465
Мужской пол	22	55	17	52	39	53	0,09	0,767
МОДИФИЦИРУЕМЫЕ								
Артериальная гипертония	40	100	33	100	73	100		
Стеноз магистральных артерий головы	40	100	33	100	73	100		
Сахарный диабет 2-го типа	10	25	16	48	26	36	4,35	0,038
Курение	5	13	5	15	10	14	0,11	0,74
Дислипидемия	25	63	15	45	40	55	2,12	0,15
Инфаркт миокарда в анамнезе	8	25	13	40	21	29	3,32	0,07
Избыточная масса тела/ожирение	12	30	16	48	28	38	2,6	0,11

3.2. Результаты исследования сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта

В ходе исследования проводилась оценка показателей агрегации тромбоцитов с индукторами (аденозиндифосфатом, ристомицином, коллагеном, арахидоновой кислотой) и сравнение полученных результатов в группах пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта.

При исследовании агрегации тромбоцитов с индуктором аденозиндифосфатом были получены следующие результаты (Таблица 3.10): в первой группе пациентов (давность инсульта 1–6 месяцев) медиана степени агрегации тромбоцитов составила $Me = 85,6\%$ [$LQ = 78,8$; $UQ = 93,1$], во второй группе пациентов (давность инсульта 7–12 месяцев) медиана составила $Me = 81,7\%$ [$LQ = 73,1$; $UQ = 85,8$].

Согласно инструкции к набору реактивов с индукторами НПО «Ренам» (Россия) референсные значения для агрегации тромбоцитов с АДФ составляют 50–80%. Превышение референсных значений АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов регистрировалось у 27 человек в группе раннего восстановительного периода инсульта (66%) и у 18 человек – в группе позднего (56%), достоверной разницы между данными группами не выявлено. Усиление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов отражает повышение активности тромбоцитов у данных пациентов. Увеличение активности тромбоцитов на фоне приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг в сутки может свидетельствовать о недостаточной эффективности данной схемы лечения и целесообразности коррекции антиагрегантной терапии препаратами с отличным от АСК механизмом действия: антагонистами АДФ(P2Y₁₂)-рецепторов (клопидогрел) или блокаторами фосфодиэстеразы (дипиридамола). Возможными представляются следующие варианты антиагрегантной терапии: монотерапия клопидогрелом, сочетание клопидогрела с АСК, комбинация АСК и дипиридамола замедленного высвобождения.

Таблица 3.10. Данные агрегации тромбоцитов с индуктором аденозиндифосфатом (АДФ) у пациентов в разные сроки инсульта

Variable/Показатель	Давность инсульта 1–6 месяцев (n = 41)	Давность инсульта 7–12 месяцев (n = 32)
Median	85,6	81,7
Lower Quartile	78,8	73,1
Upper Quartile	93,1	85,8
Число пациентов с превышением N	27	18
χ^2	0,7	
p	0,4	

* N – референсные значения агрегации тромбоцитов с данным индуктором

При исследовании агрегации тромбоцитов с индуктором ристомицином были получены следующие результаты (Таблица 3.11): в первой группе пациентов (давность инсульта 1–6 месяцев) медиана степени агрегации тромбоцитов составила $Me = 92,7\%$ [LQ = 88,1; UQ = 95,5], во второй группе пациентов (давность инсульта 7–12 месяцев) медиана составила $Me = 90,7\%$ [LQ = 87,8; UQ = 93,8].

Согласно инструкции к набору реактивов с индукторами НПО «Ренам» (Россия) референсные значения для агрегации тромбоцитов с ристомицином составляют 55–90%. Превышение референсных значений ристомицин-индуцированной агрегации тромбоцитов регистрировалось у 26 человек в группе раннего восстановительного периода инсульта (63%) и у 19 человек – в группе позднего (59%), достоверной разницы между данными группами не выявлено. Усиление ристомицин-индуцированной агрегации указывает на повышение адгезионной активности тромбоцитов и наличие эндотелиальной дисфункции у пациентов в восстановительном периоде инсульта.

Таблица 3.11. Данные агрегации тромбоцитов с индуктором ристомидином у пациентов в разные сроки инсульта

Variable/Показатель	Давность инсульта 1–6 месяцев (n = 41)	Давность инсульта 7–12 месяцев (n = 32)
Median	92,7	90,7
Lower Quartile	88,1	87,8
Upper Quartile	95,5	93,8
Число пациентов с превышением N	26	19
χ^2	0,12	
p	0,73	

* N – референсные значения агрегации тромбоцитов с данным индуктором

При исследовании агрегации тромбоцитов с индуктором коллагеном были получены следующие результаты (Таблица 3.12): в первой группе пациентов (давность инсульта 1–6 месяцев) медиана степени агрегации тромбоцитов составила $Me = 78,8\%$ [LQ = 66,3; UQ = 89,6], во второй группе пациентов (давность инсульта 7–12 месяцев) медиана составила $Me = 81,9\%$ [LQ = 62,8; UQ = 88,3].

Согласно инструкции к набору реактивов с индукторами НПО «Ренам» (Россия) референсные значения для агрегации тромбоцитов с коллагеном составляют 50–80%. Превышение референсных значений коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов регистрировалось у 20 человек в группе раннего восстановительного периода инсульта (49%) и у 19 человек – в группе позднего (59%), достоверной разницы между данными группами не выявлено. Усиление коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов указывает на повышение адгезионной активности тромбоцитов и наличие эндотелиальной дисфункции у данных пациентов.

Таблица 3.12. Данные агрегации тромбоцитов с индуктором коллагеном у пациентов в разные сроки инсульта

Variable/Показатель	Давность инсульта 1–6 месяцев (n = 41)	Давность инсульта 7–12 месяцев (n = 32)
Median	78,8	81,9
Lower Quartile	66,3	62,8
Upper Quartile	89,6	88,3
Число пациентов с превышением N	20	19
χ^2	0,81	
p	0,37	

* N – референсные значения агрегации тромбоцитов с данным индуктором

При исследовании агрегации тромбоцитов с индуктором арахидоновой кислотой были получены следующие результаты (Таблица 3.13): в первой группе пациентов (давность инсульта 1–6 месяцев) медиана степени агрегации тромбоцитов составила $Me = 26,6\%$ [LQ = 16,9; UQ = 86,5], во второй группе пациентов (давность инсульта 7–12 месяцев) медиана составила $Me = 23,8\%$ [LQ = 14,1; UQ = 29,2].

Согласно инструкции к набору реактивов с индукторами НПО «Ренам» (Россия) референсные значения для агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой составляют 40–70%. Превышение референсных значений индуцированной арахидоновой кислотой агрегации тромбоцитов регистрировалось у 13 человек в группе раннего восстановительного периода инсульта (32%) и у 9 человек – в группе позднего (28%), достоверной разницы между данными группами не выявлено. Усиление агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой на фоне приема ацетилсалициловой кислоты может свидетельствовать о недостаточной эффективности ингибирования циклооксигеназы (т.е. о наличии лабораторной аспиринорезистентности) у

данных пациентов (22 человека, 30% случаев) и о целесообразности коррекции лечения препаратами с отличным от АСК механизмом действия одним из следующих возможных вариантов: монотерапией клопидогрелом, или сочетанием клопидогрела с АСК, или комбинацией АСК и дипиридамола замедленного высвобождения [30; 32].

Таблица 3.13. Данные агрегации тромбоцитов с индуктором арахидоновой кислотой у пациентов в разные сроки инсульта

Variable/Показатель	Давность инсульта 1–6 месяцев (n = 41)	Давность инсульта 7–12 месяцев (n = 32)
Median	26,6	23,8
Lower Quartile	16,9	14,1
Upper Quartile	86,5	29,2
Число пациентов с превышением N	13	9
χ^2	0,11	
p	0,74	

* N – референсные значения агрегации тромбоцитов с данным индуктором

При определении содержания провоспалительного фермента нейтрофилов миелопероксидазы у пациентов в восстановительном периоде инсульта по сравнению с группой контроля (Таблица 3.14) выявлено, что уровень МПО был достоверно выше у постинсультных пациентов: в группе пациентов в восстановительном периоде инсульта медиана концентрации МПО составила Me = 544 нг/мл [LQ = 490; UQ = 684,8], в группе контроля – 89 нг/мл [LQ = 30,7; UQ = 103,9]. Достоверное повышение уровня МПО свидетельствует об активации нейтрофилов, наличии воспаления у пациентов в восстановительном периоде инсульта.

Таблица 3.14. Данные концентрации миелопероксидазы (МПО) у группы пациентов в восстановительном периоде инсульта и группы контроля

	МПО, нг/мл	Значение p
Контрольная группа n = 30	Me = 89 [LQ = 30,7; UQ = 103,9]	p < 0,05
Пациенты в восстановительном периоде инсульта (давность инсульта 1–12 мес.) n = 73	Me = 544 [LQ = 490; UQ = 684,8]	

При сравнительном анализе показателей содержания МПО в группах пациентов, распределенных в зависимости от срока давности инсульта (Таблица 3.15, Рисунок 3.6), статически достоверных различий не выявлено.

Таблица 3.15. Данные концентрации миелопероксидазы (МПО) у групп пациентов в разные сроки инсульта

	МПО, нг/мл	Значение p
Пациенты в раннем восстановительном периоде инсульта n = 41	Me = 562 [LQ = 462,7; UQ = 647,8]	p = 0,43
Пациенты в позднем восстановительном периоде инсульта n = 32	Me = 547 [LQ = 495,4; UQ = 749,8]	

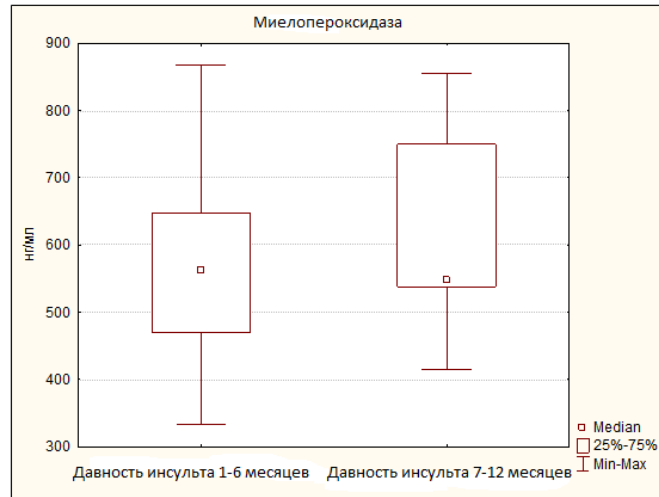


Рисунок 3.6. Уровень миелопероксидазы (МПО) у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта ($n_1 = 41$, $n_2 = 32$, $p = 0,43$)

Принимая во внимание сочетание усиления АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (что отражает повышение активности тромбоцитов) и увеличения уровня МПО (что указывает на активацию нейтрофилов) можно предполагать усиление лейкоцитарно-тромбоцитарных взаимодействий с формированием лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов и их адгезией к поврежденному эндотелию, последующим нарастанием эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции, прогрессированием атеротромбоза. В связи с этим для уменьшения активности нейтрофилов, межклеточных взаимодействий, процессов воспаления целесообразно, на наш взгляд, применение препаратов, направленных на ингибирование межклеточной адгезии (статины) [134; 236; 258], обладающих противовоспалительным действием (АСК, клопидогрел [153; 176], статины [4; 15; 146; 235; 258], дипиридамол [12; 44; 78; 250]), а также лекарственных средств с антиоксидантным механизмом действия (альфа-липоевая кислота [5; 8; 49; 117; 256; 259], производные 3-оксипиридина [13; 17; 45; 51; 63; 72]).

В связи с тем, что сосудистое воспаление в патогенезе атеротромбоза и его осложнений (в том числе ишемического инсульта) ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией, проводилось исследование маркеров ЭД путем

определения концентрации в плазме крови ICAM-1 (молекул межклеточной адгезии-1) и E-селектина.

При изучении содержания sE-селектина предполагаемого повышения его уровня у пациентов в восстановительном периоде инсульта не обнаружено. Напротив, содержание sE-селектина было достоверно ниже у пациентов в восстановительном периоде инсульта по сравнению с группой контроля (Таблица 3.16): медиана концентрации sE-селектина составила $Me = 24$ нг/мл [LQ = 20,2; UQ = 34,2] для постинсультных пациентов, для группы контроля – $Me = 50,5$ нг/мл [LQ = 17,5; UQ = 88,1].

Таблица 3.16. Данные концентрации sE-селектина у группы пациентов в восстановительном периоде инсульта и группы контроля

	sE-селектин, нг/мл	Значение p
Контрольная группа n = 30	Me = 50,5 [LQ = 17,5; UQ = 88,1]	p < 0,05
Пациенты в восстановительном периоде инсульта (давность инсульта 1–12 мес.) n = 73	Me = 24 [LQ = 20,2; UQ = 34,2]	

Подобные результаты встречаются в работах других авторов: например, при изучении концентрации молекул межклеточной адгезии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа достоверно был повышен уровень sICAM-1 по сравнению с группой контроля и достоверно низким было содержание sE-селектина [136], при исследовании уровня молекул межклеточной адгезии у пациентов в остром периоде ИИ достоверно выше был уровень sICAM-1 по сравнению с группой контроля и не было достоверной разницы в отношении содержания sE-селектина [199]. Механизмы снижения уровня sE-селектина у пациентов в восстановительном периоде инсульта требуют уточнения.

При сравнительном анализе концентрации sE-селектина в группах пациентов, распределенных в зависимости от срока давности инсульта (Таблица 3.17, Рисунок 3.7), статически достоверных различий не выявлено.

Таблица 3.17. Данные концентрации sE-селектина у групп пациентов в разные сроки инсульта

	sE-селектин, нг/мл	Значение p
Пациенты в раннем восстановительном периоде инсульта n = 41	Me = 24 [LQ = 20,2; UQ = 30,9]	p = 0,9
Пациенты в позднем восстановительном периоде инсульта n = 32	Me = 25,4 [LQ = 19,9; UQ = 34,3]	

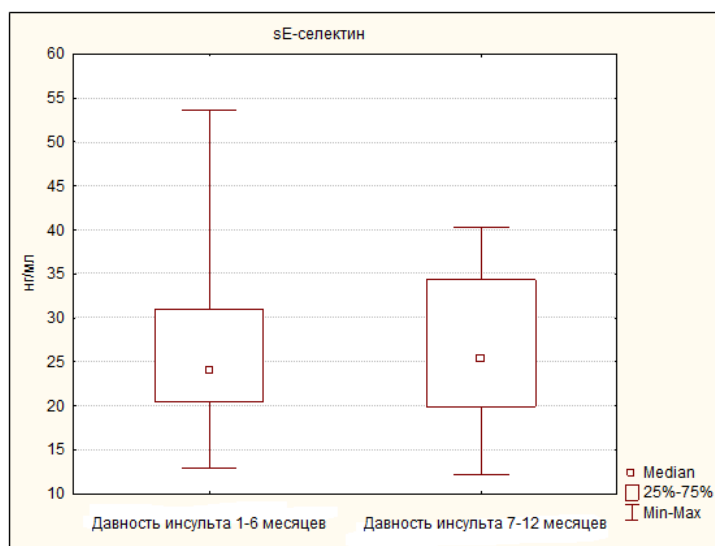


Рисунок 3.7. Уровень sE-селектина у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта ($n_1 = 41$, $n_2 = 32$, $p = 0,9$)

При изучении содержания в плазме крови sICAM-1 были выявлены достоверные различия у пациентов в восстановительном периоде инсульта по

сравнению с группой контроля (Таблица 3.18): концентрация sICAM-1 была достоверно выше у постинсультных пациентов, что указывает на наличие эндотелиальной дисфункции у данной категории больных. В группе пациентов в восстановительном периоде инсульта медиана концентрации sICAM-1 составила $Me = 3584,2$ нг/мл [$LQ = 2973,5$; $UQ = 4353,7$], в группе контроля – $Me = 230,3$ нг/мл [$LQ = 129,9$; $UQ = 297,4$].

Таблица 3.18. Данные концентрации sICAM-1 у группы пациентов в восстановительном периоде инсульта и группы контроля

	sICAM-1, нг/мл	Значение p
Контрольная группа n = 30	$Me = 230,3$ [$LQ = 129,9$; $UQ = 297,4$]	$p < 0,05$
Пациенты в восстановительном периоде инсульта (давность инсульта 1–12 мес.) n = 73	$Me = 3584,2$ [$LQ = 2973,5$; $UQ = 4353,7$]	

В связи с тем, что ЭД оказывает влияние на формирование резистентности тромбоцитов к антиагрегантам, представляется актуальным поиск препаратов, уменьшающих ее выраженность, с целью повышения эффективности антитромбоцитарной терапии в рамках вторичной профилактики тромбоэмболических сосудистых событий [64].

При сравнительном анализе уровня содержания sICAM-1 в группах пациентов, распределенных в зависимости от срока давности инсульта (Таблица 3.19, Рисунок 3.8), выявлены достоверные различия – уровень sICAM-1 был достоверно выше в группе пациентов в позднем восстановительном периоде инсульта ($p = 0,0045$).

Таблица 3.19. Данные концентрации sICAM-1 у групп пациентов в разные сроки инсульта

	sICAM-1, нг/мл	Значение p
Пациенты в раннем восстановительном периоде инсульта n = 41	Me = 3436,1 [LQ = 2900,2; UQ = 4215,5]	p = 0,0045
Пациенты в позднем восстановительном периоде инсульта n = 32	Me = 4018,5 [LQ = 3539,3; UQ = 4872,1]	

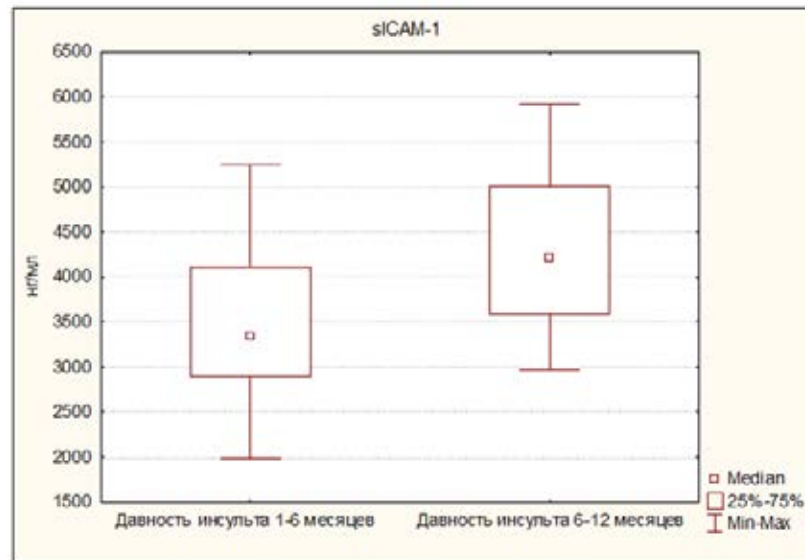


Рисунок 3.8. Уровень sICAM-1 у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта ($n_1 = 41$, $n_2 = 32$, $p = 0,0045$)

Учитывая, что уровень sICAM-1 повышается также и при наличии у пациентов сахарного диабета 2-го типа [31; 120], была проведена статическая обработка полученных данных с исключением пациентов с сахарным диабетом 2-го типа из групп сравнения. В результате, закономерность сохранялась прежней – концентрация sICAM-1 была достоверно выше у пациентов в позднем восстановительном периоде инсульта ($p = 0,002$) (Таблица 3.20, Рисунок 3.9).

Таблица 3.20. Данные концентрации sICAM-1 у постинсультных пациентов без сахарного диабета 2-го типа в разные сроки инсульта

	sICAM-1, нг/мл	Значение p
Пациенты без сахарного диабета 2-го типа в раннем восстановительном периоде инсульта n = 24	Me = 3170,5 [LQ = 2945,5; UQ = 3836,8]	p = 0,002
Пациенты без сахарного диабета 2-го типа в позднем восстановительном периоде инсульта n = 23	Me = 4214,3 [LQ = 3584,5; UQ = 5013,0]	

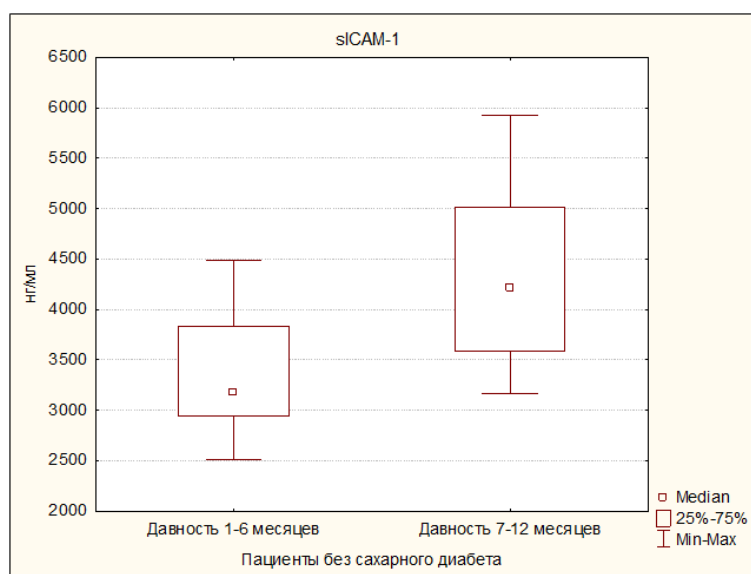


Рисунок 3.9. Уровень sICAM-1 у постинсультных пациентов без сахарного диабета 2-го типа в разные сроки инсульта (n₁ = 24, n₂ = 23, p = 0,002)

Литературных данных, объясняющих возможную причину повышения концентрации молекул межклеточной адгезии у пациентов в позднем восстановительном периоде инсульта, мы не обнаружили, но, можно рассуждать следующим образом: в острой фазе инсульта за счет напряжения противовоспалительного ответа организма происходит компенсация воспаления и

эндотелиальной дисфункции [59; 116], однако в связи с продолжающейся активностью воспалительных процессов в сосудистой стенке и истощением противовоспалительных механизмов, эндотелиальное воспаление прогрессирует, что находит свое отражение в повышении концентрации sICAM-1 в позднем восстановительном периоде инсульта, что может способствовать усугублению процесса развития сосудисто-мозговой недостаточности и реализации повторного острого НМК.

Таким образом, для коррекции эндотелиальной дисфункции целесообразно использование лекарственных средств, направленных на подавление межклеточной адгезии (статины) [134; 258], противовоспалительных препаратов (АСК, клопидогрел [153; 176], дипиридамола [12; 44; 78; 250], статины [4; 15; 146; 235; 258]), обладающих эндотелиопротекторным действием лекарств (бета-адреноблокаторы [112; 239], ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [204; 224], антагонисты рецепторов ангиотензина II [138; 204; 209], антагонисты кальция дигидропиридинового ряда [131; 188]).

В ходе исследования проводился поиск возможных корреляционных связей степени функционального восстановления (результат по модифицированной шкале Рэнкина) и показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза (маркеры воспаления, эндотелиальной дисфункции). Не выявлено корреляционной связи результата по модифицированной шкале Рэнкина ни с концентрацией МПО, ни с концентрацией sICAM-1 ни у пациентов в восстановительном периоде ИИ (1–12 месяцев) (Рисунок 3.10), ни в группе раннего восстановительного периода инсульта (1–6 месяцев) (Рисунок 3.11), ни в группе позднего (7–12 месяцев) (Рисунок 3.12).

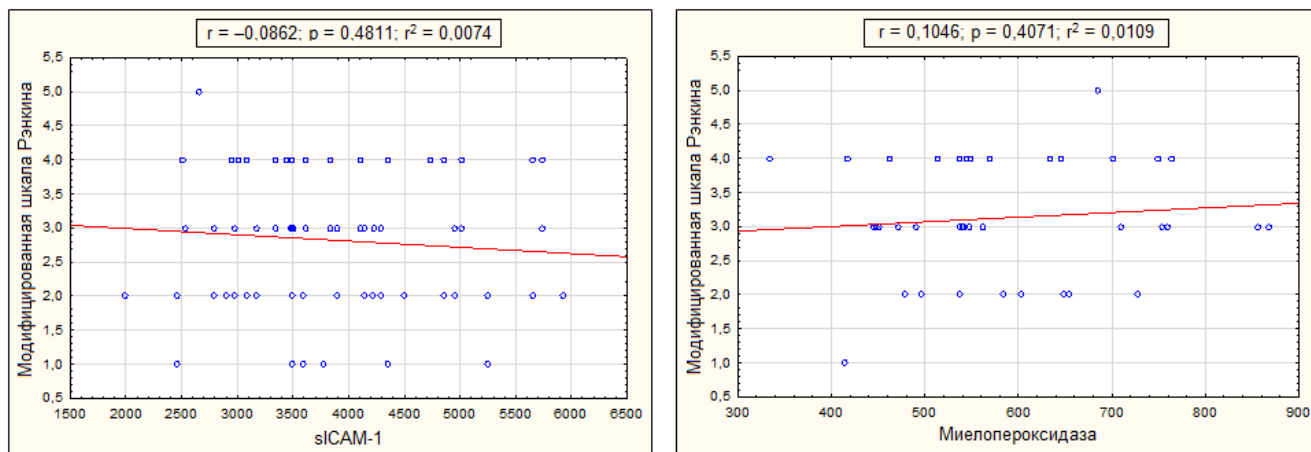


Рисунок 3.10. Корреляционный анализ степени функционального восстановления и маркеров эндотелиальной дисфункции (sICAM-1), воспаления (миелопероксидаза) у пациентов в восстановительном периоде инсульта (1–12 месяцев)

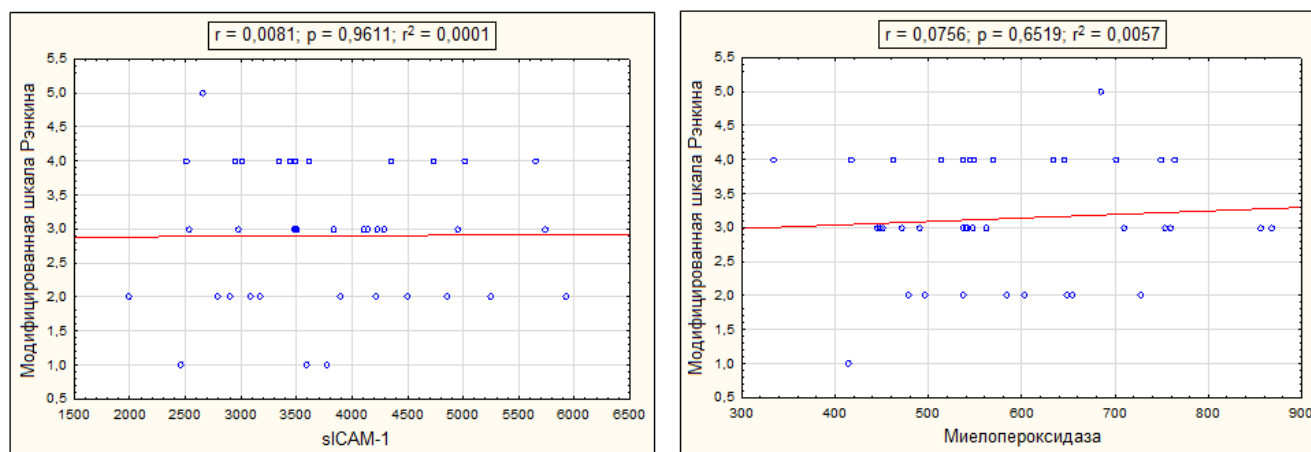


Рисунок 3.11. Корреляционный анализ степени функционального восстановления и маркеров эндотелиальной дисфункции (sICAM-1), воспаления (миелопероксидаза) у пациентов в группе раннего восстановительного периода инсульта (1–6 месяцев)

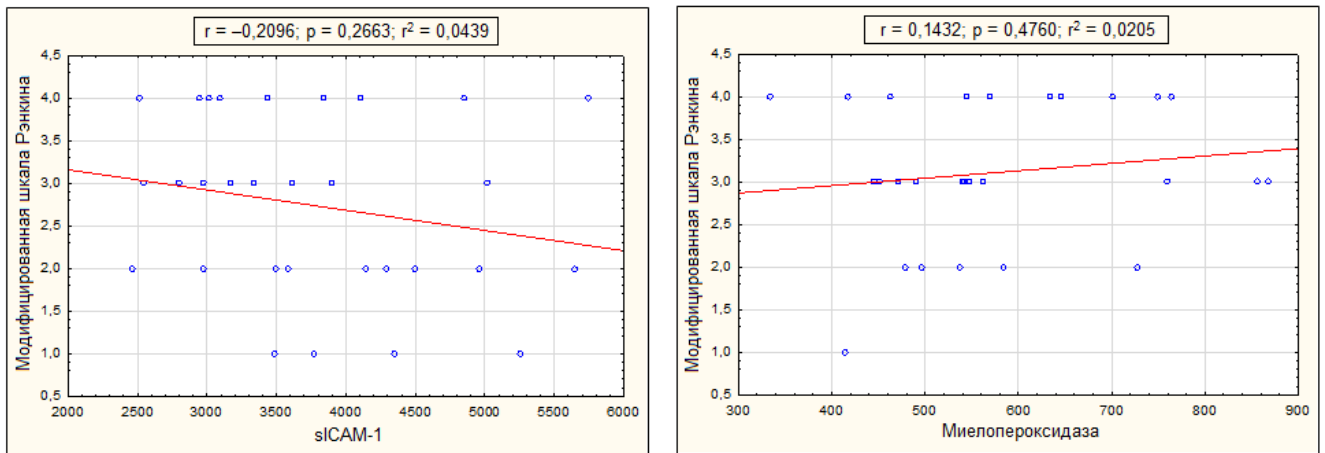


Рисунок 3.12. Корреляционный анализ степени функционального восстановления и маркеров эндотелиальной дисфункции (sICAM-1), воспаления (миелопероксидаза) у пациентов в группе позднего восстановительного периода инсульта (7–12 месяцев)

3.3. Результаты исследования сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов в восстановительном периоде инсульта, распределенных в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа

В связи с тем, что в ходе исследования было выявлено достоверно более частое возникновение повторного инсульта у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, был проведен анализ показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов в восстановительном периоде инсульта, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, по сравнению с пациентами без сахарного диабета.

При проведении сравнительного анализа индуцированной агрегации тромбоцитов в группах пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и без него получены данные, представленные в Таблице 3.21.

Таблица 3.21. Данные индуцированной агрегации тромбоцитов в группах пациентов в восстановительном периоде инсульта с сахарным диабетом 2-го типа и без него

Variable/Показатель	Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа (n = 26)	Пациенты без сахарного диабета 2-го типа (n = 47)
А Д Е Н О З И Н Д И Ф О С Ф А Т		
Median	89,8	83,5
Число пациентов с превышением N	22	23
χ^2	9,01	
p	0,003	
Р И С Т О М И Ц И Н		
Median	93,4	91,1
Число пациентов с превышением N	17	28
χ^2	0,24	
p	0,63	
К О Л Л А Г Е Н		
Median	87,6	80,7
Число пациентов с превышением N	16	23
χ^2	1,07	
p	0,3	
А Р А Х И Д О Н О В А Я К И С Л О Т А		
Median	34,6	24,5
Число пациентов с превышением N	10	12
χ^2	1,33	
p	0,25	

* N – референсные значения агрегации тромбоцитов с данным индуктором

При исследовании агрегации тромбоцитов с индуктором аденозиндифосфатом в группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа медиана степени агрегации тромбоцитов составила $Me = 89,8\%$ [$LQ = 83,7$; $UQ = 94,5$], в группе пациентов без сахарного диабета медиана составила $Me = 83,5\%$ [$LQ = 75,6$; $UQ = 88,0$]. Учитывая, что референсные значения для агрегации тромбоцитов с АДФ составляют 50–80%, превышение референсных значений регистрировалось у 22 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (85%) и у 23 пациентов без сахарного диабета (49%) – достоверно чаще усиление агрегации тромбоцитов с АДФ наблюдалось у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа ($\chi^2 = 9,01$, $p = 0,003$).

При исследовании агрегации тромбоцитов с индуктором ристомицином в группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа медиана степени агрегации тромбоцитов составила $Me = 93,4\%$ [$LQ = 88,9$; $UQ = 95,2$], в группе пациентов без сахарного диабета медиана составила $Me = 91,1\%$ [$LQ = 86,4$; $UQ = 94,4$]. Учитывая, что референсные значения для агрегации тромбоцитов с ристомицином составляют 55–90%, превышение референсных значений регистрировалось у 17 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (65%) и у 28 пациентов без сахарного диабета (60%), достоверной разницы между данными группами не выявлено.

При исследовании агрегации тромбоцитов с индуктором коллагеном в группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа медиана степени агрегации тромбоцитов составила $Me = 87,6\%$ [$LQ = 73,2$; $UQ = 89,8$], в группе пациентов без сахарного диабета медиана составила $Me = 80,7\%$ [$LQ = 66,3$; $UQ = 85,8$]. Учитывая, что референсные значения для агрегации тромбоцитов с коллагеном составляют 50–80%, превышение референсных значений регистрировалось у 16 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (62%) и у 23 пациентов без сахарного диабета (49%), достоверной разницы между данными группами не выявлено.

При исследовании агрегации тромбоцитов с индуктором арахидоновой кислотой в группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа медиана степени агрегации тромбоцитов составила $Me = 34,6\%$ [$LQ = 21,1$; $UQ = 87,6$], в группе пациентов без сахарного диабета медиана составила $Me = 24,5\%$ [$LQ = 15,6$;

UQ = 86,5]. Учитывая, что референсные значения для агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой составляют 40–70%, превышение референсных значений регистрировалось у 10 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (38%) и у 12 пациентов без сахарного диабета (26%), достоверной разницы между данными группами не выявлено.

Таким образом, при анализе индуцированной агрегации тромбоцитов в исследуемых группах (Таблица 3.21) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа достоверно чаще определялось усиление агрегации тромбоцитов с индуктором аденозиндифосфатом, что может указывать на гиперреактивность тромбоцитов на фоне терапии препаратами АСК у данной категории больных.

При сравнении уровня МПО в группах пациентов в восстановительном периоде инсульта с сахарным диабетом 2-го типа и без него статически достоверных различий не выявлено (Таблица 3.22, Рисунок 3.13).

Таблица 3.22. Данные концентрации миелопероксидазы (МПО) в группах пациентов в восстановительном периоде инсульта с сахарным диабетом 2-го типа и без сахарного диабета

	МПО, нг/мл	Значение p
Пациенты в восстановительном периоде инсульта с сахарным диабетом 2-го типа n = 26	Me = 539,1 [LQ = 470,7; UQ = 701,5]	p = 0,17
Пациенты в восстановительном периоде инсульта без сахарного диабета 2-го типа n = 47	Me = 593,6 [LQ = 544,7; UQ = 666,3]	

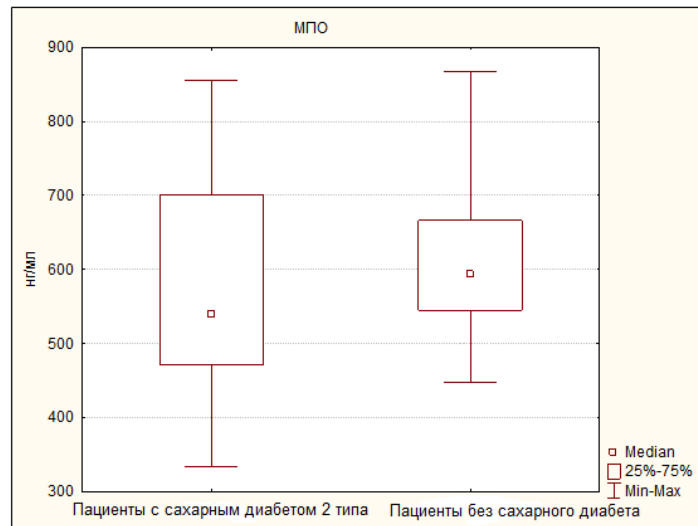


Рисунок 3.13. Уровень миелопероксидазы пациентов в восстановительном периоде инсульта с сахарным диабетом 2-го типа и без сахарного диабета 2-го типа ($n_1 = 26$, $n_2 = 47$, $p = 0,17$)

При сравнении уровня sICAM-1 в исследуемых группах выявлено достоверное повышение уровня sICAM-1 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (Таблица 3.23, Рисунок 3.14) ($p = 0,022$), что указывает на более выраженную эндотелиальную дисфункцию у данной категории больных.

Таблица 3.23. Данные концентрации sICAM-1 в группах пациентов в восстановительном периоде инсульта с сахарным диабетом 2-го типа и без сахарного диабета

	sICAM-1, нг/мл	Значение p
Пациенты в восстановительном периоде инсульта с сахарным диабетом 2-го типа $n = 26$	Me = 3836,8 [LQ = 3338,5; UQ = 4353,7]	p = 0,022
Пациенты в восстановительном периоде инсульта без сахарного диабета 2-го типа $n = 47$	Me = 2936,7 [LQ = 2510,1; UQ = 3473,1]	

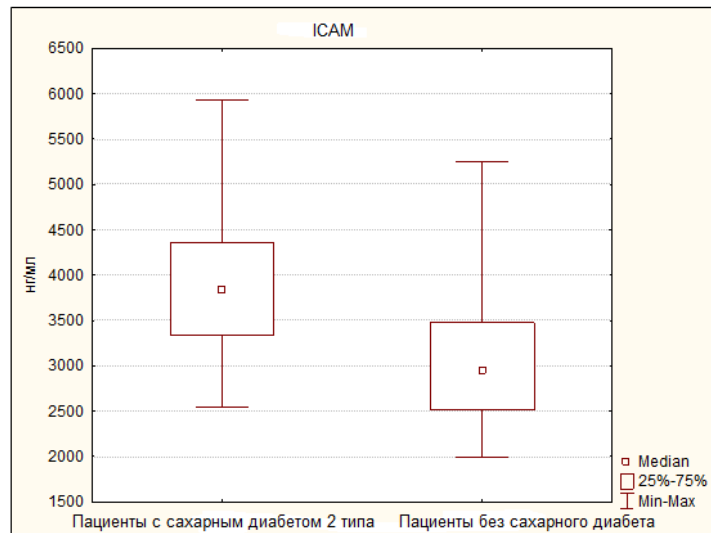


Рисунок 3.14. Уровень sICAM-1 у пациентов в восстановительном периоде инсульта с сахарным диабетом 2-го типа и без сахарного диабета 2-го типа ($n_1 = 26$, $n_2 = 47$, $p = 0,022$)

3.4. Результаты исследования сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о сохраняющихся нарушениях сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов в восстановительном периоде инсульта на фоне проводимой вторичной профилактики НМК, в том числе антиагрегантной терапии, в связи с чем была выделена группа пациентов (33 человека), у которых ИИ развивался повторно, что, видимо, можно рассматривать как отражение недостаточно эффективной вторичной профилактики.

При проведении сравнительного анализа индуцированной агрегации тромбоцитов в группах пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом получены данные, представленные в Таблице 3.24.

При исследовании агрегации тромбоцитов с индуктором аденозиндифосфатом в группе пациентов с впервые перенесенным инсультом медиана степени агрегации тромбоцитов составила $Me = 83,9\%$ [$LQ = 76,4$; $UQ = 89,9$], в группе пациентов с повторным инсультом – $Me = 93,7\%$ [$LQ = 83,7$; $UQ = 96,7$]. Превышение референсных значений (для агрегации тромбоцитов с

АДФ – 50–80%) регистрировалось у 22 пациентов с впервые перенесенным инсультом (55%) и у 23 пациентов с повторным инсультом (70%), достоверной разницы между данными группами не выявлено.

При исследовании агрегации тромбоцитов с индуктором ристомицином в группе пациентов с впервые перенесенным инсультом медиана степени агрегации тромбоцитов составила $Me = 92,5\%$ [$LQ = 87,2$; $UQ = 95,2$], в группе пациентов с повторным инсультом – $Me = 90,9\%$ [$LQ = 89,5$; $UQ = 94,6$]. Превышение референсных значений (для агрегации тромбоцитов с ристомицином – 55–90%) регистрировалось у 25 пациентов с впервые перенесенным инсультом (63%) и у 20 пациентов с повторным инсультом (61%), достоверной разницы между данными группами не выявлено.

При исследовании агрегации тромбоцитов с индуктором коллагеном в группе пациентов с впервые перенесенным инсультом медиана степени агрегации тромбоцитов составила $Me = 80,2\%$ [$LQ = 62,8$; $UQ = 85,8$], в группе пациентов с повторным инсультом – $Me = 88,1\%$ [$LQ = 75,6$; $UQ = 93,4$]. Превышение референсных значений (для агрегации тромбоцитов с коллагеном – 50–80%) регистрировалось у 19 пациентов с впервые перенесенным инсультом (48%) и у 20 пациентов с повторным инсультом (61%), достоверной разницы между данными группами не выявлено.

При исследовании агрегации тромбоцитов с индуктором арахидоновой кислотой в группе пациентов с впервые перенесенным инсультом медиана степени агрегации тромбоцитов составила $Me = 23,6\%$ [$LQ = 15,7$; $UQ = 64,5$], в группе пациентов с повторным инсультом – $Me = 54,5\%$ [$LQ = 13,4$; $UQ = 97,5$]. Превышение референсных значений (для агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой – 40–70%) регистрировалось у 8 пациентов с впервые перенесенным инсультом (20%) и у 14 пациентов с повторным инсультом (44%) – достоверно чаще усиление агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой наблюдалось у пациентов с повторным инсультом.

Таблица 3.24. Данные индуцированной агрегации тромбоцитов в группах пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом

Variable/Показатель	Впервые перенесенный инсульт (n = 40)	Повторно перенесенный инсульт (n = 33)
А Д Е Н О З И Н Д И Ф О С Ф А Т		
Median	83,9	93,7
Число пациентов с превышением N	22	23
χ^2	1,65	
p	0,2	
Р И С Т О М И Ц И Н		
Median	92,5	90,9
Число пациентов с превышением N	25	20
χ^2	0,03	
p	0,87	
К О Л Л А Г Е Н		
Median	80,2	88,1
Число пациентов с превышением N	19	20
χ^2	1,25	
p	0,26	
А Р А Х И Д О Н О В А Я К И С Л О Т А		
Median	23,6	54,5
Число пациентов с превышением N	8	14
χ^2	4,32	
P	0,038	

* N – референсные значения агрегации тромбоцитов с данным индуктором

Таким образом, при анализе индуцированной агрегации тромбоцитов в исследуемых группах (Таблица 3.24) у пациентов с повторным инсультом достоверно чаще определялось усиление агрегации тромбоцитов с индуктором арахидоновой кислотой, что свидетельствует о наличии как лабораторной аспиринорезистентности (недостаточное ингибирование ЦОГ-1 под действием АСК), так и клинической аспиринорезистентности (развитие повторного атеротромботического события на фоне антиагрегантной терапии АСК). Вследствие этого представляется целесообразной коррекция проводимого лечения препаратами с отличным от АСК механизмом действия: антагонистами АДФ(P2Y12)-рецепторов (клопидогрел) или блокаторами фосфодиэстеразы (дипиридамола) [30; 32].

При сравнении уровня МПО у пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом достоверных различий не выявлено (Таблица 3.25, Рисунок 3.15).

Таблица 3.25. Данные концентрации миелопероксидазы (МПО) в группах пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом

	МПО, нг/мл	Значение p
Пациенты с впервые перенесенным инсультом n = 40	Me = 546,0 [LQ = 474,9; UQ = 714,2]	p = 0,64
Пациенты с повторно перенесенным инсультом n = 33	Me = 576,0 [LQ = 537,2; UQ = 669,2]	

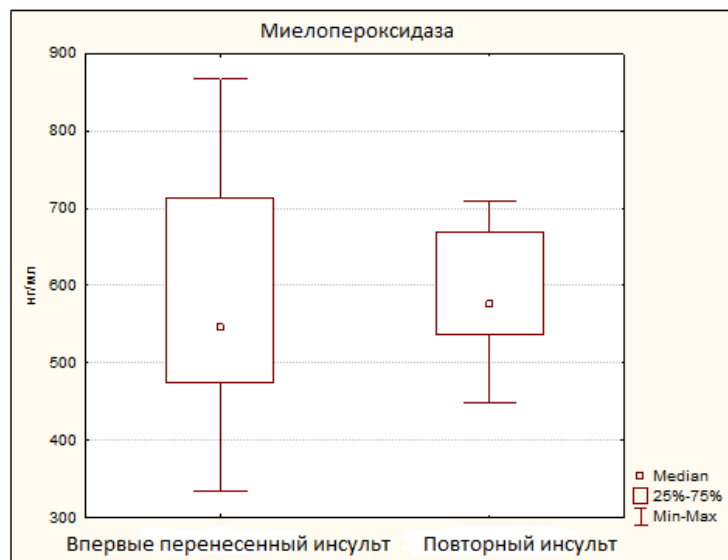


Рисунок 3.15. Уровень МПО у пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом ($n_1 = 40$, $n_2 = 33$, $p = 0,64$)

При сравнении уровня sICAM-1 у пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом достоверных различий не выявлено (Таблица 3.26, Рисунок 3.16).

Таблица 3.26. Данные концентрации sICAM-1 в группах пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом

	sICAM-1, нг/мл	Значение p
Пациенты с впервые перенесенным инсультом $n = 40$	Me = 3596,7 [LQ = 3013,6; UQ = 4353,7]	p = 0,78
Пациенты с повторно перенесенным инсультом $n = 33$	Me=3507,2 [LQ = 2775,6; UQ = 4481,3]	

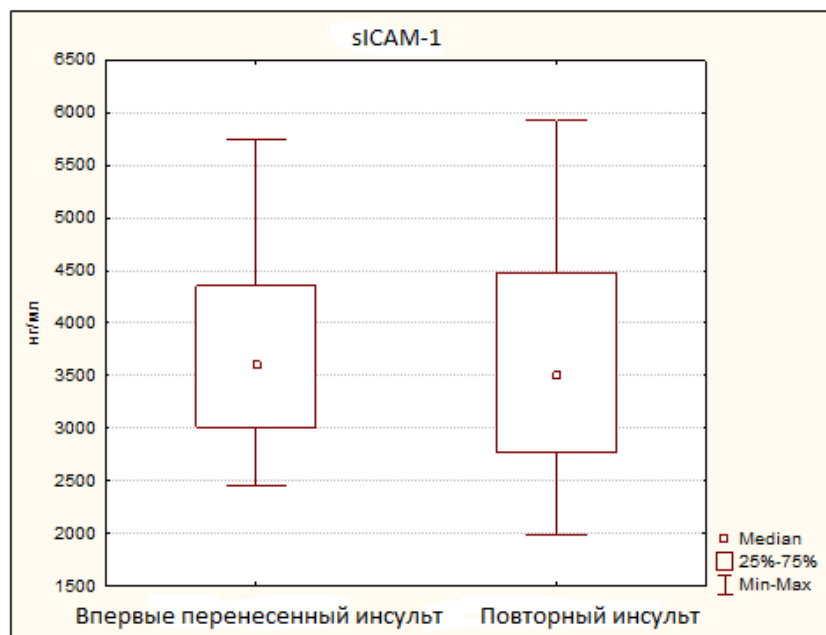


Рисунок 3.16. Уровень sICAM-1 у пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом ($n_1 = 40$, $n_2 = 33$, $p = 0,78$)

3.5. Результаты исследования активности фактора Виллебранда у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта

В ходе исследования при определении уровня активности фактора Виллебранда в группах пациентов, распределенных в зависимости от давности инсульта, получены следующие результаты (Таблица 3.27): у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта (1–6 месяцев) медиана активности фактора Виллебранда составила $Me = 152,4$ [$LQ = 120,5$; $UQ = 175,8$], у пациентов в позднем восстановительном периоде инсульта (7–12 месяцев) – $Me = 132,7$ [$LQ = 102,5$; $UQ = 163,4$].

Учитывая, что референсные значения для активности фактора Виллебранда составляют 50–160%, превышение референсных значений регистрировалось у 8 человек в группе раннего восстановительного периода ИИ (20%) и у 5 человек – в группе позднего (16%), достоверной разницы между данными группами не выявлено.

Таблица 3.27. Данные уровня активности фактора Виллебранда у пациентов в разные сроки восстановительного периода инсульта

Variable/Показатель	Группа 1 (1–6 мес.) n = 41	Группа 2 (7–12 мес.) n = 32
Median	152,4	132,7
Lower Quartile	120,5	102,5
Upper Quartile	175,8	163,4
Число пациентов с превышением N	8	5
χ^2	0,19	
p	0,67	

* N – референсные значения активности фактора Виллебранда

3.6. Результаты исследования содержания фибриногена у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта

В ходе исследования при определении уровня фибриногена в группах пациентов, распределенных в зависимости от давности инсульта, получены следующие результаты (Таблица 3.28): у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта (1–6 месяцев) медиана концентрации фибриногена составила $Me = 3,8$ [$LQ = 3,5$; $UQ = 4,2$], у пациентов в позднем восстановительном периоде инсульта (7–12 месяцев) – $Me = 4,0$ [$LQ = 3,3$; $UQ = 4,6$].

Учитывая, что референсные значения для концентрации фибриногена составляют 2–4 г/л, превышение референсных значений регистрировалось у 13 человек в группе раннего восстановительного периода ИИ (32%) и у 11 человек – в группе позднего (34%).

Таблица 3.28. Данные концентрации фибриногена у пациентов в разные сроки восстановительного периода инсульта

Variable/Показатель	Группа 1 (1–6 мес.) n = 41	Группа 2 (7–12 мес.) n = 32
Median	3,8	4,0
Lower Quartile	3,5	3,3
Upper Quartile	4,2	4,6
Число пациентов с превышением N	13	11
χ^2	0,06	
p	0,81	

* N – референсные значения концентрации фибриногена

При сравнении уровня фибриногена в двух исследуемых группах пациентов (с использованием статистического критерия Манна-Уитни для двух несвязанных групп) статистически достоверных отличий не выявлено (Рисунок 3.17).

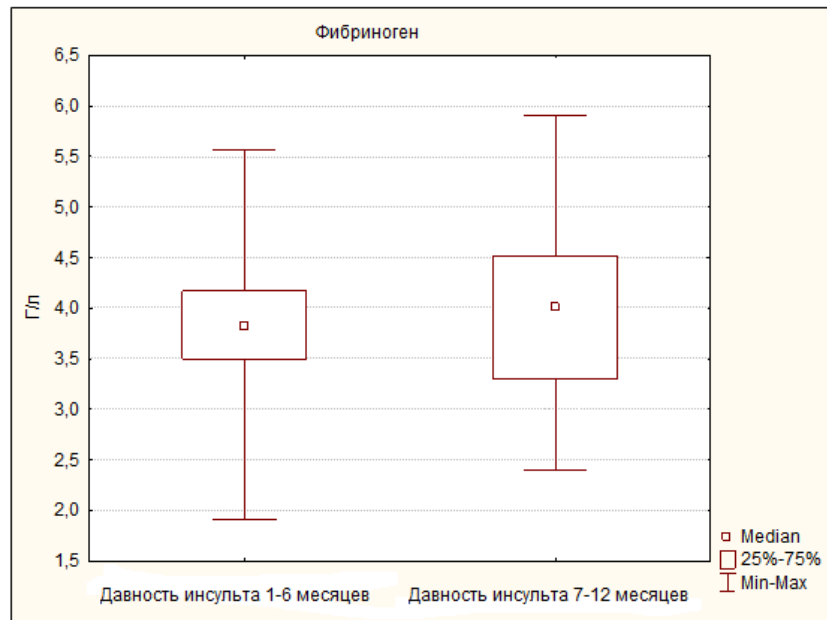


Рисунок 3.17. Уровень фибриногена у постинсультных пациентов в разные сроки инсульта ($n_1 = 41$, $n_2 = 32$, $p = 0,62$)

3.7. Клинические примеры

Клинический пример №1.

Пациентка М., 67 лет, поступила в неврологическое отделение ЦКБ Святителя Алексия 15.11.2015 с жалобами на слабость в правых конечностях, плаксивость, нарушение сна, неустойчивость при ходьбе, снижение зрения.

Анамнез заболевания: АД не контролировала, гипотензивные препараты не принимала. 09.06.2015 внезапно возникла слабость в правых конечностях на фоне повышения АД до 180/100 мм рт. ст. Была госпитализирована в РСЦ с диагнозом: Ишемический инсульт в системе левой средней мозговой артерии. Выписана в улучшении – выросла сила в правых конечностях, стабилизировалось АД. Пациентка принимает гипотензивные препараты, ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг. Поступила на курс лечения.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Температура тела на момент осмотра 36,5 С. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Отеков нет. ЧД 16 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичны. ЧСС 76 в минуту. АД 170/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В неврологическом статусе: сознание ясное. Менингеальных знаков нет. Плаксива, эмоционально лабильна. Глазные щели, зрачки D=S, фотореакции сохранены. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Нарушений чувствительности на лице нет. Сглажена правая носогубная складка. Глотание не нарушено. Речь дизартрична. Язык девирует вправо. Правосторонний гемипарез до 4 баллов в руке и ноге. Мышечный тонус повышен в правых конечностях по спастическому типу. Сухожильные и периостальные рефлексы D>S. Пирамидные кистевые рефлексы Россолимо, Жуковского справа, рефлекс Бабинского справа. Рефлексы орального автоматизма. Правосторонняя гемигипестезия. В пробе Ромберга пошатывается. ПНП выполняет с дисметрией, промахиванием справа, ПКП – с атаксией справа. Походка спастико-паретическая.

По шкале NISSH при выписке из РСЦ сумма баллов составила 9 баллов. При поступлении в ЦКБ Святителя Алексия результат по индексу мобильности

Ривермид 11 баллов, оценка по модифицированной шкале Рэнкина 2 балла, что соответствует умеренному нарушению жизнедеятельности, при котором пациент неспособен выполнять некоторые прежние обязанности, однако может справляться с собственными делами без посторонней помощи.

Проведено обследование:

В клиническом анализе крови: лейкоциты 6,4, эритроциты 4,45, гемоглобин 12,9, тромбоциты 275, лимфоциты 27%, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 58%, моноциты 10%, эозинофилы 3%, базофилы 1%, СОЭ 10 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: общий белок 60 г/л, АЛТ 15 Ед/л, АСТ 16 Ед/л, билирубин общий 16,8 мкмоль/л, глюкоза 4,4 ммоль/л, креатинин 83 мкмоль/л, холестерин общий 6,4 ммоль/л, холестерин ЛПВП 0,98, холестерин ЛПНП 4,43, триглицериды 2,3 ммоль/л, коэффициент атерогенности 5,6, натрий 139 ммоль/л, калий 4,67 ммоль/л.

Коагулограмма: протромбиновый индекс 96%, протромбиновое время 11,8 сек, МНО 1,07, АЧТВ 32,7 сек, тромбиновое время 11,7 сек, фибриноген 3,27 г/л.

На ЭКГ – синусовый ритм, диффузные изменения миокарда.

МРТ головного мозга: картина обширных постинсультных изменений в лобно-теменной области левого полушария.

По данным УЗДС БЦА – признаки стенозирующего атеросклероза внечерепных отделов БЦА, стеноз левой ОСА (бифуркации) 60%.

Заключение терапевта: гипертоническая болезнь III ст, 3 ст, риск 4, даны рекомендации по коррекции гипотензивной терапии.

Заключение логопеда: дизартрия, дисфония.

Заключение офтальмолога: умеренная гипертоническая ангиопатия.

При исследовании индуцированной агрегации тромбоцитов на оптическом агрегометре AggRAM, Helena (Великобритания) получены следующие данные:

- степень агрегации тромбоцитов с АДФ составила 64,3% (Рисунок 3.18), что в пределах референсных значений 50–80%;

- степень агрегации тромбоцитов с ристомицином составила 93,7% (Рисунок 3.19), что выше референсных значений 55–90% и указывает на повышение адгезионной активности тромбоцитов, наличие эндотелиальной дисфункции;

- степень агрегации тромбоцитов с коллагеном составила 88,1% (Рисунок 3.20), что выше референсных значений 50–80% и свидетельствует о повышении адгезионной активности тромбоцитов, наличии эндотелиальной дисфункции;

- степень агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой составила 19,8%, (Рисунок 3.21), что ниже референсных значений 40–70% и объясняется ингибированием ЦОГ-1 на фоне приема АСК в дозе 100 мг в сутки.

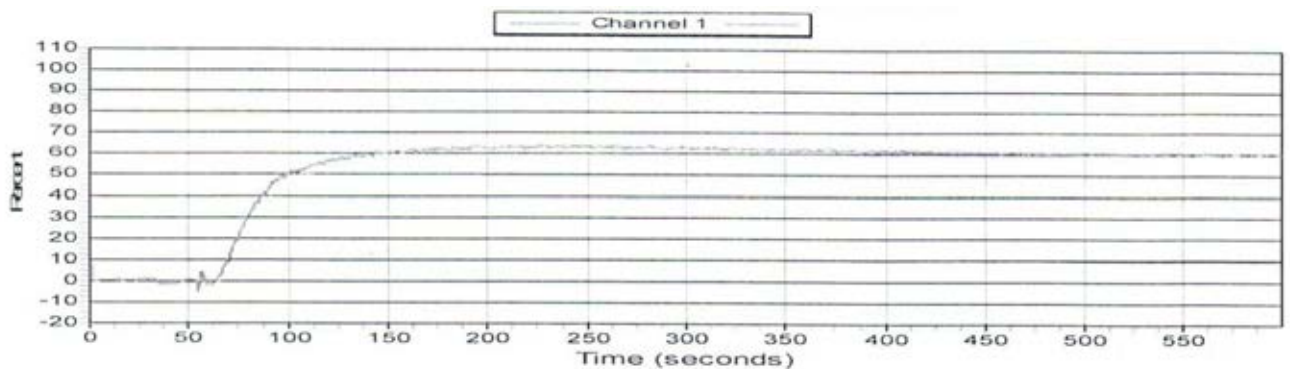


Рисунок 3.18. Пациентка М., агрегатограмма при индукции тромбоцитов аденозиндифосфатом. Стандартная амплитуда агрегационной кривой, степень агрегации 64,3%.

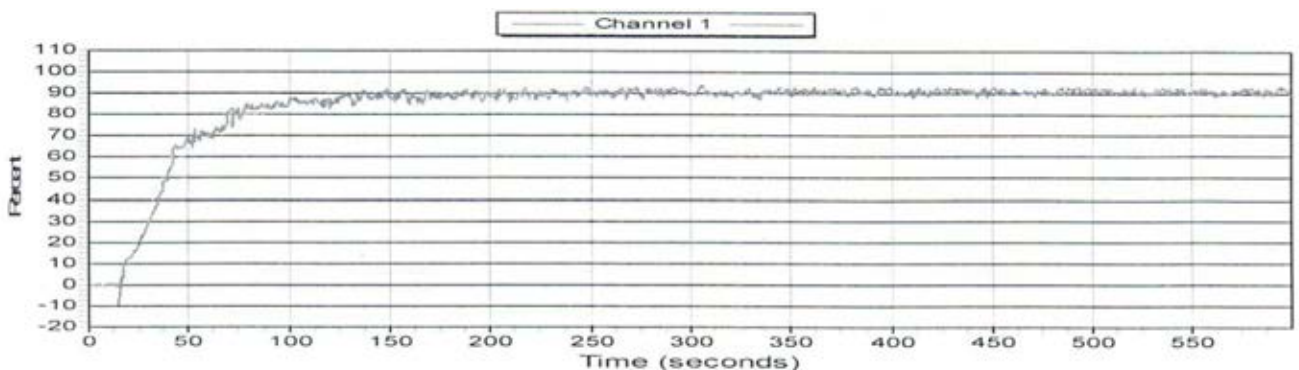


Рисунок 3.19. Пациентка М., агрегатограмма при индукции тромбоцитов ристомицином. Повышена амплитуда агрегационной кривой, степень агрегации 93,7%.

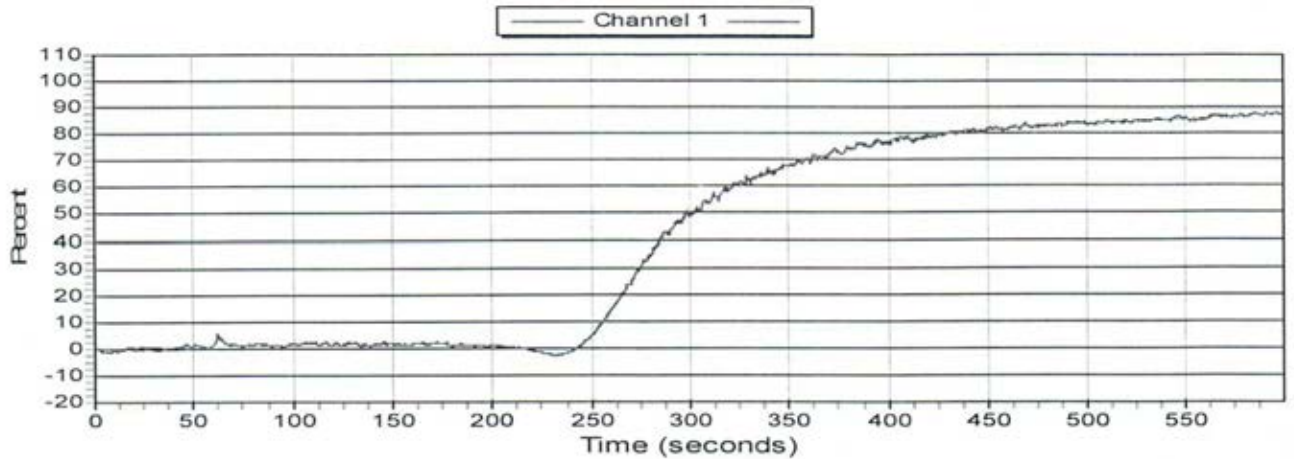


Рисунок 3.20. Пациентка М., агрегатограмма при индукции тромбоцитов коллагеном. Повышена амплитуда агрегационной кривой, степень агрегации 88,1%.

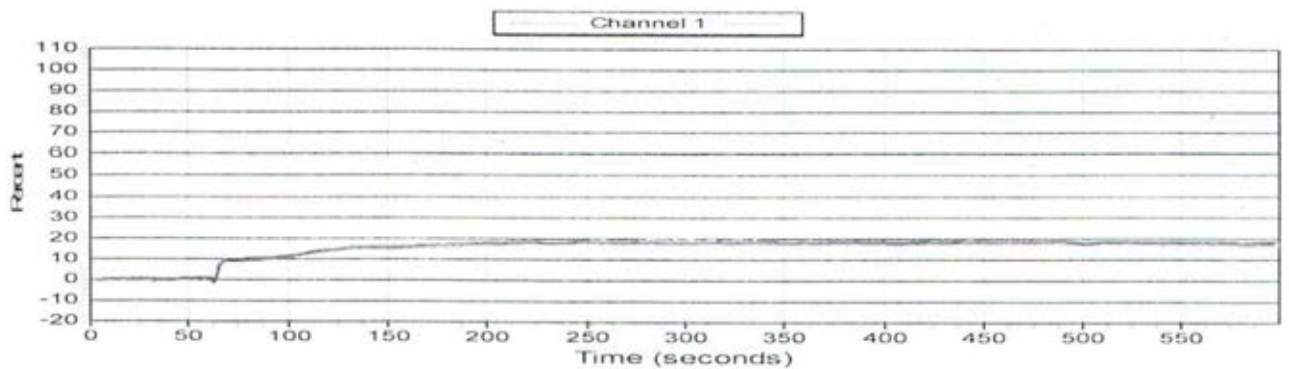


Рисунок 3.21. Пациентка М., агрегатограмма при индукции тромбоцитов арахидоновой кислотой. Снижена амплитуда агрегационной кривой, степень агрегации 19,8%.

При определении активности фактора Виллебранда результат составил 91,1%, что находится в пределах референсных значений 50–160%.

При определении уровня МПО концентрация составила 490,01 нг/мл, что выше медианы в группе контроля равной 89 нг/мл и что свидетельствует об активации нейтрофилов, наличии воспаления.

При определении уровня sE-селектина концентрации составила 22,22 нг/мл, что ниже медианы в группе контроля равной 50,5 нг/мл.

При определении уровня sICAM-1 концентрация составила 4139,45 нг/мл, что выше медианы в группе контроля равной 230,3 нг/мл и что указывает на наличие эндотелиальной дисфункции.

Принимая во внимание усиление ристомицин- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, повышение концентрации МПО и sICAM-1, что указывает на наличие эндотелиальной дисфункции и активность процессов воспаления, рекомендованы к приему статины, препараты с антиоксидантным действием (альфа-липоевая кислота, препараты 3-оксипиридина).

Учитывая, что показатели агрегации тромбоцитов с индуктором АДФ в пределах референсных значений, с арахидоновой кислотой – ниже референсных значений, рекомендовано продолжить антиагрегатную терапию ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг в сутки.

Клинический пример №2.

Пациент П., 65 лет, поступил в неврологическое отделение ЦКБ Святителя Алексия 02.10.2017. Жалоб не предъявлял из-за речевых нарушений.

Анамнез заболевания: много лет страдает гипертонической болезнью, в 2013г перенес инфаркт миокарда. В 2015г перенес инфаркт головного мозга в системе левой средней мозговой артерии со слабостью в правых конечностях, хорошим восстановлением. 29.02.17 перенес инфаркт головного мозга в системе левой средней мозговой артерии с речевыми нарушениями, правосторонним гемипарезом. Лечился в остром периоде инсульта стационарно в РСЦ. На фоне лечения состояние улучшилось – стал ходить с опорой, улучшилось понимание обращенной пищи. Поступил на курс лечения.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Температура тела на момент осмотра 36,5 С. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Отеков нет. ЧД 16 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичны. ЧСС 56 в минуту. АД – 150/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В неврологическом статусе: сознание ясное. Контакт с больным затруднен из-за сенсо-моторной афазии, инструкции выполняет правильно. Менингеальных знаков нет. Правосторонняя гемианопсия. Глазные щели $S>D$, зрачки $D=S$, фотореакции сохранены. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Сглажена правая носогубная складка. Язык девирует вправо. Правосторонний гемипарез до 2х баллов в руке проксимально и 0,5 балла дистально, 3–3,5 баллов в ноге. Сухожильные и периостальные рефлекс выше справа. Мышечный тонус с повышением по спастическому типу в правых конечностях. Патологические кистевые рефлекс Россолимо, Жуковского справа, рефлекс Бабинского справа. Встает, ходит на короткие расстояния с опорой, полностью самостоятельно себя не обслуживает, нуждается в постороннем уходе.

По шкале NISSH при выписке из РСЦ сумма баллов составила 13 баллов. При поступлении в ЦКБ Святителя Алексия результат по индексу мобильности Ривермид 7 баллов, оценка по модифицированной шкале Рэнкина 4 балла, что соответствует тяжелому нарушению жизнедеятельности, когда пациент не способен ходить без посторонней помощи, не способен справляться со своими физиологическими потребностями без посторонней помощи.

Проведено обследование:

В клиническом анализе крови: лейкоциты 5,6, эритроциты 3,27, гемоглобин 11,1, тромбоциты 280, лимфоциты 28%, палочкоядерные нейтрофилы 4%, сегментоядерные нейтрофилы 53%, моноциты 8%, эозинофилы 4%, СОЭ 6 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: общий белок 62 г/л, АЛТ 14 Ед/л, АСТ 16 Ед/л, билирубин общий 13,3 мкмоль/л, глюкоза 4,6 ммоль/л, креатинин 91 мкмоль/л, холестерин общий 5,4 ммоль/л, холестерин ЛПВП 1,13, холестерин ЛПНП 3,75, триглицериды 1,2 ммоль/л, коэффициент атерогенности 3,82, натрий 143 ммоль/л, калий 4,24 ммоль/л.

Коагулограмма: протромбиновый индекс 103%, протромбиновое время 11,3 сек, МНО 1,03, АЧТВ 32,7 сек, тромбиновое время 13,2 сек, фибриноген 3,36 г/л.

На ЭКГ – синусовый ритм, брадикардия, рубцовые изменения в задней стенке левого желудочка.

МРТ головного мозга: постинсультные кистозные изменения в левой лобно-височно-теменной области.

По данным УЗДС БЦА – признаки стенозирующего атеросклероза внечерепных отделов БЦА, стенозы левой ОСА 40%, левой ВСА 60%, правой ОСА, правой ВСА 30%.

Пациент был осмотрен специалистами:

Заключение терапевта: Гипертоническая болезнь III ст, 2 ст, риск 4. ИБС: Постинфарктный кардиосклероз. Даны рекомендации по коррекции гипотензивной терапии.

Заключение логопеда: сенсо-моторная афазия.

Заключение офтальмолога: гипертоническая ангиопатия.

При исследовании индуцированной агрегации тромбоцитов на оптическом агрегометре AggRAM, Helena (Великобритания) получены следующие результаты:

- степень агрегации тромбоцитов с АДФ составила 84,5%, что выше референсных значений 50–80% и указывает на повышение активности тромбоцитов (Рисунок 3.22);

- степень агрегации тромбоцитов с ристомицином составила 75,2%, что в пределах референсных значений 55–90% (Рисунок 3.23);

- степень агрегации тромбоцитов с коллагеном составила 79,0%, что в пределах референсных значений 50–80% (Рисунок 3.22);

- степень агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой составила 93,9% (Рисунок 3.24), что выше референсных значений 40–70%, несмотря на прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг в сутки, и объясняется недостаточным ингибированием ЦОГ-1.

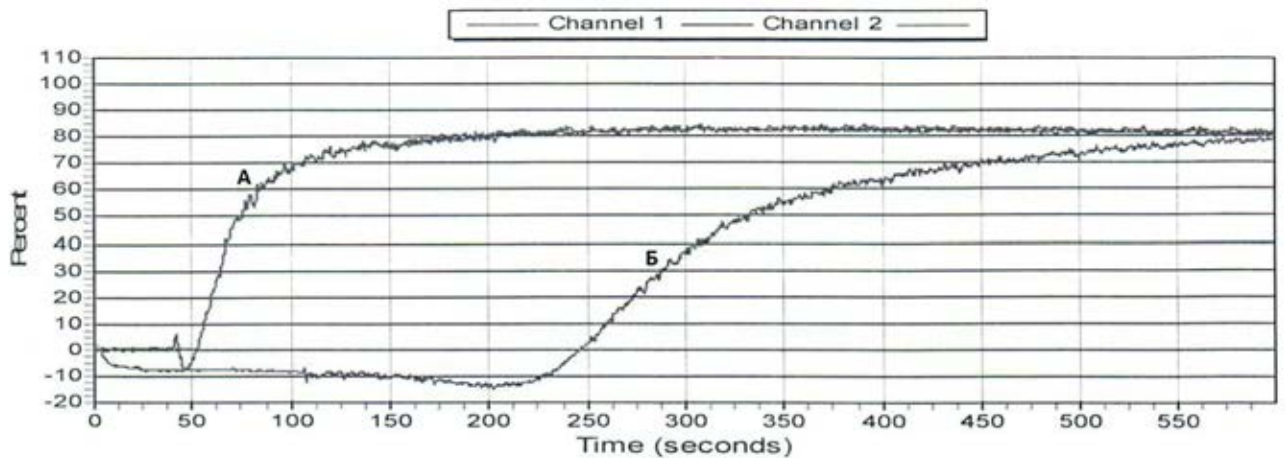


Рисунок 3.22. Пациент П., агрегатограммы при индукции тромбоцитов:

А – аденозиндифосфатом. Повышена амплитуда агрегационной кривой, степень агрегации 84,5%; Б – коллагеном. Стандартная агрегационная кривая, степень агрегации 77,0%.

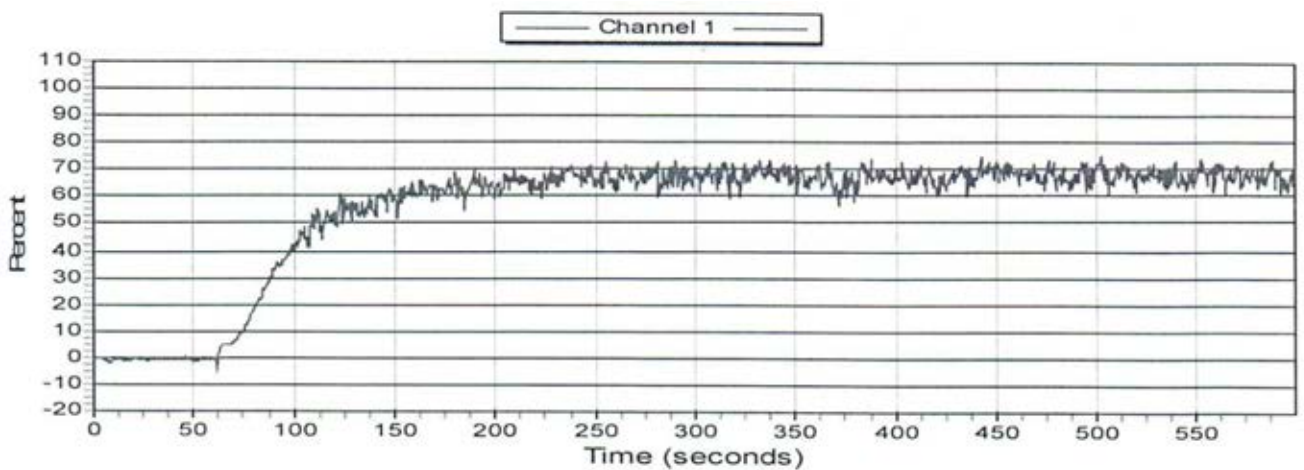


Рисунок 3.23. Пациент П., агрегатограмма при индукции тромбоцитов ристомицином. Стандартная агрегационная кривая, степень агрегации 75,2%.

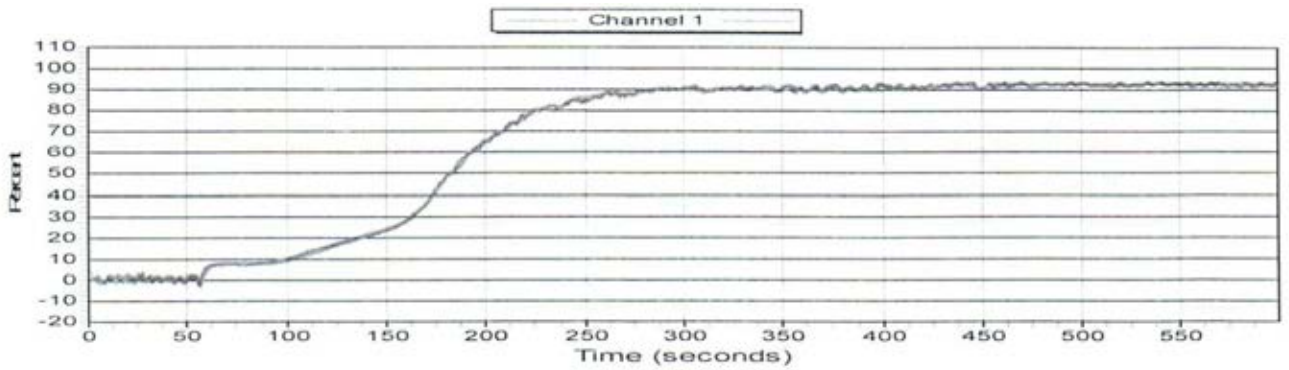


Рисунок 3.24. Пациент П., агрегатограмма при индукции тромбоцитов арахидоновой кислотой. Повышена амплитуда агрегационной кривой, степень агрегации 93,9%.

При определении активности фактора Виллебранда результат составил 151%, что находится в пределах референсных значений 50–160%.

При определении уровня МПО концентрация составила 447,66 нг/мл, что выше медианы в группе контроля равной 89 нг/мл и что свидетельствует об активации нейтрофилов, наличии воспаления сосудистой стенки.

При определении уровня sE-селектина концентрации составила 36,48 нг/мл, что ниже медианы в группе контроля равной 50,5 нг/мл.

При определении уровня sICAM-1 концентрация составила 3473,08 нг/мл, что выше медианы в группе контроля равной 230,3 нг/мл и указывает на наличие эндотелиальной дисфункции.

Учитывая полученные результаты, пациенту рекомендована коррекция лечения: в связи с усилением агрегации тромбоцитов с индукторами АДФ и арахидоновой кислотой рекомендована замена ацетилсалициловой кислоты на клопидогрел 75 мг. Принимая во внимание повышение концентрации МПО и sICAM-1, что указывает на наличие эндотелиальной дисфункции и активность процессов воспаления, рекомендованы к приему статины, препараты с антиоксидантным действием (альфа-липоевая кислота, препараты 3-оксипиридина).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Острые нарушения мозгового кровообращения являются значимой проблемой клинической неврологии [26; 71; 73]. Одним из центральных звеньев патогенеза ишемического инсульта является активация гемостаза и эндотелиальная дисфункция с последующим развитием атеротромботического поражения сосудов и тромбоэмболических осложнений [61; 66]. После перенесенного ОНМК вероятность повторного инсульта возрастает в 10 раз, причем наибольший риск наблюдается в течение первого года [36; 133; 142; 173; 219]. Повторные ОНМК происходят в том числе и на фоне мероприятий по вторичной профилактике, в связи с чем представляется целесообразным наблюдение за пациентами в восстановительном периоде инсульта с целью контроля параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, особенностей клинических проявлений для своевременной коррекции нарушений и назначения эффективной терапии.

Большинство исследований, посвященных изучению сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов, перенесших ишемический инсульт, направлено на анализ изменений в остром периоде инсульта [48; 80; 135]. Те исследования, в которых проводилось изучение изменений показателей гемостаза и эндотелиальной дисфункции в восстановительном периоде инсульта, малочисленны и часто демонстрируют противоречивые данные [251], что и определило цель диссертационного исследования – выявление изменений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и реологических свойств крови у больных в разные сроки восстановительного периода инсульта с целью оптимизации методов вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения.

Были сформулированы задачи исследования, согласно которым предполагалось изучение клинических проявлений у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта, анализ факторов риска повторного инсульта, выявление нарушений сосудисто-тромбоцитарного звена

гемостаза у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта, а именно – изучение показателей индуцированной агрегации тромбоцитов, определение содержания провоспалительного маркера миелопероксидазы нейтрофилов, маркеров эндотелиальной дисфункции ICAM-1 и E-селектина, а также анализ клинических особенностей и параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с повторным инсультом.

Для выполнения цели и задач в исследование были включены 103 человека, из них – 73 пациента с подтвержденными данными нейровизуализации и ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий атеротромботическим патогенетическим вариантом ишемического инсульта (согласно критериям TOAST) и 30 условно здоровых лиц группы контроля.

Дизайн исследования исключал вмешательство в лечебный процесс. Пациентам были разъяснены цель и задачи исследования, проведена оценка согласно критериям включения-исключения, были подписаны бланки информированного согласия.

Все постинсультные пациенты, включенные в исследование, получали антиагрегантную терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг в сутки.

В ходе исследования проводился сбор анамнеза, неврологический осмотр с оценкой степени постинсультной инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина и исхода инсульта по индексу мобильности Ривермид. Для изучения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза оценивали агрегацию тромбоцитов с индукторами, маркеры воспаления сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункции. Для исследования индуцированной агрегации тромбоцитов применялись следующие индукторы: аденозиндифосфат, коллаген, ристомицин, арахидоновая кислота. Полученные результаты сравнивались с референсными значениями для каждого индуктора агрегации в соответствии с инструкцией к набору реактивов с индукторами НПО «Ренам» (Россия). В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции использовались ICAM-1 и E-селектин, для оценки активности воспаления – миелопероксидаза. Полученные значения концентрации

данных маркеров у пациентов в восстановительном периоде инсульта сравнивались с результатами группы контроля.

Клинические и гемостазиологические данные были проанализированы в группах пациентов, распределенных в зависимости от давности инсульта: в первую группу вошли пациенты в раннем восстановительном периоде (давность инсульта 1–6 месяцев), во вторую – в позднем восстановительном периоде (давность инсульта 7–12 месяцев). Кроме того, среди постинсультных пациентов была выделена группа пациентов с повторным инсультом и проведена оценка факторов риска и показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза по сравнению с пациентами с впервые перенесенным инсультом.

При проведении сравнительного анализа частоты встречаемости неврологических симптомов в группах пациентов, распределенных по сроку давности инсульта, достоверные различия обнаружены в отношении речевых нарушений – нарушения функции речи достоверно чаще выявлялись у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта по сравнению с поздним периодом ($\chi^2 = 7,59$, $p = 0,006$) (Таблица 3.1).

Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в которых проводился анализ динамики речевых функций в различные периоды ИИ и был выявлен практически полный регресс импрессивных нарушений у больных с моторной афазией к концу первого года после инсульта и полное восстановление речи в резидуальном периоде у пациентов с акустико-мнестической афазией и дизартрией [7; 18.].

Возможным объяснением улучшения речевых функций является, с одной стороны, преходящая патология головного мозга, без необратимого повреждения специфических анатомических структур, например, уменьшение отека мозга, нарастание кровотока в области пенумбры, восстановление функции частично поврежденных нейронов, а с другой стороны – реализация процессов нейропластичности [20; 76; 263].

При сравнительном анализе степени постинсультной инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина (Рисунок 3.3) достоверно менее выраженное

нарушение жизнедеятельности наблюдалось в группе пациентов в позднем восстановительном периоде ($p = 0,044$), что, вероятно, можно объяснить процессами нейропластичности головного мозга с последующим постепенным частичным восстановлением нарушенных функций и уменьшением неврологического дефицита.

Полученные результаты подтверждаются исследованиями, согласно которым спустя 6–12 месяцев после перенесенного инсульта отмечалось уменьшение двигательного дефицита, увеличение независимости пациентов при передвижении и поддержании равновесия, в том числе за счет адаптации пациента к имеющемуся дефекту без других видимых улучшений в неврологическом статусе [79; 114; 156; 208], как вследствие спонтанного восстановления, так и на фоне проводимых в этот период реабилитационных мероприятий [191; 253].

При изучении факторов риска в группах пациентов с впервые и повторно перенесенным инсультом (Таблица 3.9) обнаружено, что достоверно чаще повторный инсульт переносили пациенты с сахарным диабетом 2-го типа ($\chi^2 = 4,35$, $p = 0,038$).

Полученные данные согласуются с результатами других исследований, демонстрирующих, что частота развития повторного ИИ при наличии сахарного диабета 2-го типа выше, чем у пациентов без сахарного диабета 2-го типа [110; 160].

Также, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в восстановительном периоде инсульта достоверно чаще выявлялось усиление агрегации тромбоцитов с индуктором АДФ по сравнению с пациентами без сахарного диабета 2-го типа (Таблица 3.21), что может указывать на гиперреактивность тромбоцитов на фоне терапии препаратами АСК, т.е. на наличие ЦОГ-1-независимой (функциональной) формы лабораторной аспиринорезистентности [32].

Полученные нами результаты соотносятся с исследованиями, продемонстрировавшими наличие дисфункции тромбоцитов с повышением их агрегационной активности при сахарном диабете 2-го типа [1; 23; 198].

При анализе концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции в исследуемых группах пациентов было выявлено достоверное повышение уровня sICAM-1 в группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа ($p = 0,022$) (Таблица 3.23, Рисунок 3.14), что указывает на более выраженную эндотелиальную дисфункцию у данной категории пациентов. Эти данные подтверждаются результатами, полученными в предыдущих исследованиях [31; 77; 120].

Ранее другими авторами были проведены научные работы, посвященные изучению параметров гемостаза в остром периоде ИИ, продемонстрировавшие усиление агрегации тромбоцитов с индукторами [46; 54]. В нашем исследовании впервые изучена индуцированная агрегация тромбоцитов у пациентов как в раннем, так и в позднем восстановительном периодах ишемического инсульта [46]. Выявлено усиление агрегации с индуктором АДФ у 66% пациентов в раннем и у 56% пациентов в позднем восстановительном периодах инсульта (Таблица 3.10), повышение ристомицин- и коллаген-индуцированной агрегации соответственно в 63% и 49% случаев в раннем восстановительном периоде ИИ и в 59% случаев в позднем (Таблица 3.11, Таблица 3.12), усиление агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой в 32% случаев в раннем и в 28% случаев в позднем восстановительном периодах инсульта (Таблица 3.13). Усиление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов свидетельствует о недостаточном блокировании их активности на фоне приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг в сутки. Усиление ристомицин- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов указывает на повышение их адгезионной активности и наличие эндотелиальной дисфункции у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта [27]. Усиление агрегации тромбоцитов при индукции АДФ и коллагеном позволяет судить о наличии ЦОГ-1-независимого (функционального) механизма лабораторной аспиринорезистентности [32]. Усиление агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой у 30% пациентов (у 22 человек) в восстановительном периоде инсульта, включенных в исследование, свидетельствует о наличии истинной, ЦОГ-1-зависимой лабораторной аспиринорезистентности, связанной с нечувствительностью циклооксигеназы

тромбоцитов к ингибирующему действию АСК [32]. В связи с данными изменениями индуцированной агрегации тромбоцитов представляется целесообразной коррекция лечения антитромбоцитарными препаратами с механизмом действия, отличным от АСК: антагонистами АДФ(P2Y₁₂)-рецепторов (клопидогрел) или блокаторами фосфодиэстеразы (дипиридамола). Возможны следующие варианты антиагрегантной терапии: монотерапия клопидогрелом, сочетание клопидогрела с АСК, комбинация АСК и дипиридамола замедленного высвобождения [30].

При определении концентрации провоспалительного маркера нейтрофилов миелопероксидазы было продемонстрировано достоверное повышение уровня МПО у пациентов в восстановительном периоде инсульта по сравнению с группой контроля (Таблица 3.14). Результаты предыдущих исследований указывают на достоверное повышение содержания МПО в острой фазе ишемии головного мозга [5; 52; 98], в нашей работе впервые были получены данные об увеличении концентрации МПО в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта [68]. Повышение уровня МПО свидетельствует об активации нейтрофилов и может указывать на наличие воспалительной реакции, прогрессирование оксидативного стресса, в связи с чем предполагается ее роль в возникновении, росте и дестабилизации атеросклеротической бляшки [189; 214], в развитии эндотелиальной дисфункции и дальнейшей экспрессии различных провоспалительных и протромботических факторов [89]. Для воздействия на процессы воспаления, коррекции оксидативного стресса целесообразно применение противовоспалительных, антиоксидантных препаратов.

При сравнительном анализе уровня МПО в группах пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта, статически достоверных отличий не выявлено (Таблица 3.15, Рисунок 3.6), что может указывать на сопоставимый уровень воспаления в разные сроки восстановительного периода инсульта.

Сочетание усиления АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (что отражает повышение активности тромбоцитов) и увеличения уровня МПО (что указывает на активацию нейтрофилов) может свидетельствовать об активности

лейкоцитарно-тромбоцитарных взаимодействий и формировании лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов с их адгезией к поврежденному эндотелию, последующим нарастанием эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, гиперкоагуляции, усилением развития атеротромбоза [141; 147]. В связи с этим целесообразно применение препаратов, направленных на ингибирование межклеточных взаимодействий, межклеточной адгезии (статины), коррекцию эндотелиальной дисфункции (альфа-липовая кислота, производные 3-оксипиридина), обладающих противовоспалительным механизмом действия (клопидогрел, статины).

При изучении содержания в плазме крови sE-селектина был получен любопытный результат: его концентрация была достоверно ниже у пациентов в восстановительном периоде ИИ по сравнению с группой контроля (Таблица 3.16), хотя ожидалось зарегистрировать повышение его уровня как маркера эндотелиальной дисфункции. Подобные данные встречаются у других авторов, например, при изучении концентрации молекул адгезии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа достоверно был повышен уровень sICAM-1 по сравнению с группой контроля и достоверно низким было содержание sE-селектина [136], при исследовании молекул межклеточной адгезии у пациентов в остром периоде ИИ достоверно выше был уровень sICAM-1 по сравнению с группой контроля и не было достоверной разницы в отношении содержания sE-селектина [199]. Возможной причиной снижения уровня sE-селектина у пациентов в восстановительном периоде инсульта мы предполагаем более значимое участие E-селектина в развитии ранних стадий атеросклероза и ключевую роль других представителей семейства маркеров адгезии (в том числе ICAM-1) на поздних стадиях, что согласуется с выводами предыдущих исследований [167; 202].

При исследовании концентрации молекул межклеточной адгезии sICAM-1 было выявлено достоверное повышение уровня sICAM-1 у пациентов в восстановительном периоде инсульта по сравнению с группой контроля (Таблица 3.18). В работах других авторов, изучавших содержание молекул межклеточной адгезии sICAM-1 в остром периоде ИИ, чаще определялось повышение ICAM-1

[33; 210; 246], однако были и данные об отсутствии разницы уровня ICAM-1 у пациентов с ИИ и группой контроля [231]. В нашем исследовании впервые были получены данные об увеличении концентрации sICAM-1 в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта. Повышение уровня sICAM-1 свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции, развитии воспалительной реакции в сосудистой стенке и, как следствие, может обуславливать повышение риска дестабилизации АСБ в восстановительном периоде инсульта [162].

При сравнительном анализе содержания sICAM-1 у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта его уровень был достоверно выше ($p = 0,0045$) в группе с давностью инсульта 7–12 месяцев (Таблица 3.19, Рисунок 3.8). Учитывая, что содержание sICAM-1 повышается при наличии сахарного диабета 2-го типа [31; 69; 120] был проведен сравнительный анализ концентрации sICAM-1 в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта с исключением из групп сравнения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (Таблица 3.20, Рисунок 3.9). В результате закономерность сохранялась прежней: достоверно более высокий уровень sICAM-1 наблюдался в группе позднего восстановительного периода инсульта ($p = 0,002$). При изучении литературных данных, мы не обнаружили исследований, объясняющих возможную причину повышения концентрации sICAM-1 у пациентов в позднем восстановительном периоде инсульта. На наш взгляд, можно рассуждать следующим образом: по-видимому, в остром и раннем восстановительном периоде инсульта происходит компенсация воспаления и эндотелиальной дисфункции за счет напряжения противовоспалительного ответа организма [59; 116], однако, в связи с продолжающейся активностью воспалительных процессов и истощением противовоспалительных механизмов, эндотелиопатия прогрессирует, что выражается в повышении концентрации молекул межклеточной адгезии sICAM-1 в позднем восстановительном периоде инсульта и может способствовать усугублению процесса развития сосудисто-мозговой недостаточности и реализации повторного НМК. С целью воздействия на эндотелиальную

дисфункцию для уменьшения ее выраженности целесообразно использование препаратов, направленных на ингибирование межклеточной адгезии, лекарственных средств, обладающих противовоспалительным механизмом действия, эндотелиопротективным эффектом.

Исследование параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза было также проведено в группе пациентов с повторным ИИ в сравнении с пациентами с впервые перенесенным инсультом. При оценке индуцированной агрегации тромбоцитов (Таблица 3.24) достоверно чаще регистрировалось усиление агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой у пациентов с повторным инсультом. Таким образом, у данных пациентов (14 человек) можно судить о наличии как лабораторной аспиринорезистентности (недостаточное ингибирование ЦОГ-1 под действием АСК), так и клинической (развитие повторного атеротромботического события на фоне антиагрегантной терапии АСК), что указывает на недостаточную эффективность вторичной профилактики инсульта и целесообразность коррекции проводимого лечения антитромбоцитарными препаратами других групп, с отличным от АСК механизмом действия: антагонистами АДФ(P2Y₁₂)-рецепторов (клопидогрел) или блокаторами фосфодиэстеразы (дипиридамола).

В ходе исследования при определении уровня активности фактора Виллебранда в группах пациентов, распределенных в зависимости от давности инсульта (Таблица 3.27), медианные значения данного показателя находились в пределах референсных значений (50–160%), превышение референсных значений регистрировалось в 20% случаев в раннем восстановительном периоде ИИ и в 16% случаев – в позднем, достоверной разницы между данными группами выявлено не было. В ранее проведенных исследованиях описано повышение активности ФВ в остром периоде ишемического инсульта [62; 240]. В работах других авторов выводы в отношении фактора Виллебранда в восстановительном периоде инсульта противоречивы, что, по-видимому, связано с различием критериев включения-исключения, сроков после перенесенного инсульта,

особенностей пациентов и указывает на важность проведения дальнейших исследований по данной тематике [251].

При изучении концентрации фибриногена в группах пациентов, распределенных в зависимости от давности инсульта (Таблица 3.28), медианные показатели данного параметра находились в пределах референсных значений (2–4 г/л), превышение референсных значений зафиксировано у 32% пациентов в группе раннего восстановительного периода ИИ и у 34% – в группе позднего, достоверной разницы между данными группами выявлено не было (Рисунок 3.17). В многочисленных исследованиях показано, что концентрация фибриногена крови повышается у пациентов с ИИ [106; 123]. Отсутствие достоверных различий концентрации фибриногена и фактора Виллебранда в группах пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах атеротромботического инсульта, по-видимому, связано с тем, что данные показатели являются маркерами острой фазы воспаления и их уровень постепенно нормализуется в восстановительном периоде инсульта [155; 157].

ВЫВОДЫ

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

2. У пациентов в восстановительном периоде ишемического нарушения мозгового кровообращения атеротромботического генеза основным фактором риска развития повторного инсульта является сахарный диабет 2 типа, при котором достоверно чаще наблюдается выраженная эндотелиальная дисфункция и усиление агрегации тромбоцитов.

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

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

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

связано с декомпенсацией защитных противовоспалительных сосудистых механизмов в эти сроки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АДФ – аденозиндифосфат

АЛК – альфа-липоевая кислота

АСБ – атеросклеротическая бляшка

АСК – ацетилсалициловая кислота

АФК – активные формы кислорода

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БЦА – брахиоцефальные артерии

ВБАС – вертебрально-базилярная артериальная система

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВСА – внутренняя сонная артерия

ЗВ – замедленное высвобождение

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – ишемический инсульт

ИМТ – индекс массы тела

ИПТФ (TFPI) – ингибитор пути тканевого фактора

КТ – компьютерная томография

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛСМА – левая средняя мозговая артерия

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

МПО – миелопероксидаза

НМК – нарушение мозгового кровообращения

ОСА – общая сонная артерия

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПКП – пяточно-коленная проба

ПНП – пальце-носовая проба

ПСМА – правая средняя мозговая артерия

РСЦ – региональный сосудистый центр

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

СРБ (CRP) – С-реактивный белок (C-reactive protein)

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТВ – тромбиновое время

ТФ (TF) – тканевой фактор (tissue factor)

Тц – тромбоцит

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

ФАТ – фактор активации тромбоцитов

ЦОГ – циклооксигеназа

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭКАЧ – эндотелиальные клетки аорты человека

С4 – связывающий гептамерный белок плазмы

CD40 – TNFRSF5 (tumor necrosis factor receptor superfamily member 5),
костимулирующий белок антиген представляющих клеток

CD40L – CD154 или gp39 трансмембранный белок из семейства белков фактора
некроза опухоли

Fbg – растворимый фибрин

FcRII – рецептор CD32 к IgG

GP I β α , GPIIb-IIIa – гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов

GPVI – гликопротеиновый рецептор тромбоцитов для коллагена

ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии 1-го типа (CD54)

IL – интерлейкин

JAM3 – молекула адгезии тромбоцитов

СAM – молекулы межклеточной адгезии

LQ – lower quartile, нижний квартиль

Mac – макрофагальный антиген

Me – median, медиана

NO – оксид азота

PAF – plasminogen activator factor, фактор активации тромбоцитов

PAI – plasminogen activator inhibitor, ингибитор активатора плазминогена

PAR – рецептор, активируемый протеиназой

PDGF – тромбоцитарный фактор роста

PS – протеин S

PSGL-1 – гликопротеиновый лиганд P-селектина 1

sE-селектин, sICAM-1 – циркулирующая форма, или растворимый E-селектин,

ICAM-1

tPA – тканевой активатор плазминогена

TNF- α – tumor necrosis factor-alpha, фактор некроза опухоли-альфа

TXA₂ – тромбоксан A₂

UQ – upper quartile, верхний квартиль

vWF – фактор фон Виллебранда

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаркова, С. А. Агрегационная активность тромбоцитов у женщин с сахарным диабетом второго типа при приеме ацетилсалициловой кислоты / С. А. Агаркова, О. В. Филатова, Г. И. Костюченко // Известия Алтайского государственного университета. – 2014. – № 3–2 (83). – С. 15–19.
2. Ажермачева, М. Н. Показатели эндотелиальной дисфункции и реологические свойства крови в остром периоде ишемического инсульта / М. Н. Ажермачева, В. М. Алифирова, Д. М. Плотников, О. И. Алиев, М. А. Соловцов, К. И. Буркова, М. Б. Плотников // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 14–19.
3. Алекян, Б. Г. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию / Б. Г. Алекян, С. А. Абугов, Д. А. Андреев, Л. И. Бурячковская, Т. В. Вавилова, М. Г. Вершинина, Н. А. Воробьева, Г. Е. Иванова, Н. В. Ломакин, К. С. Мешкова, А. В. Покровский, Л. В. Стаховская, Д. А. Сычев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 6. – С. 679–687.
4. Аронов, Д. М. Каскад терапевтических эффектов статинов / Д. М. Аронов // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 10. – С. 85–94.
5. Баранова, О. А. Поиск новых маркеров окислительного стресса при ишемии мозга для оптимизации терапевтических подходов / О. А. Баранова, А. В. Чеканов, А. Н. Карнеев, О. П. Миронова, И. В. Мячин, О. М. Панасенко, Э. Ю. Соловьева, А. И. Федин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 12. – С. 25–31.
6. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот А.П. // М. : Ньюдиамед. – 2001. – 286 с.
7. Белопасова, А. В. Анализ структуры и динамики речевых функций в течение первого года после ишемического инсульта / А. В. Белопасова, А. С.

Кадыков, И. В. Пряников, Н. И. Пряникова // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2019. – Т. 2, № 2 (2). – С. 19–23.

8. Боголепова, А.Н. Ведение коморбидного пациента с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии и сахарного диабета / А. Н. Боголепова // Нервные болезни. – 2018. – № 4. – С. 15–20.

9. Бувальцев, В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Бувальцев // Международный медицинский журнал. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 202–208.

10. Бурячковская, Л. И. Полифункциональность тромбоцитов, их активация и возможности ее оценки / Л. И. Бурячковская, И. А. Учитель, А. Б. Сумароков, Е. Г. Попов // Бюллетень НЦССХ РАМН им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 43–50.

11. Витковский, Ю. А. Состояние иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при пневмонии / Ю. А. Витковский, Ю. В. Голодных, Б. И. Кузник // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81, № 3. – С. 40–42.

12. Воробьева, О. В. Плейотропные эффекты дипиридамола: клинические перспективы / О.В. Воробьева // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 25. – С. 56–60.

13. Воронина, Т. А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов / Т. А. Воронина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 12. – С. 86–90.

14. Гафарова, М. Э. Гемореология и гемостаз у пациентов с ишемическим инсультом при проведении тромболитической терапии / М. Э. Гафарова, М. А. Домашенко, Д. З. Коробкова, М. Ю. Максимова, М. А. Лоскутников, А. А. Шабалина, М. В. Костырева, Р. Н. Коновалов // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 4–11.

15. Грацианский, Н.А. Статины как противовоспалительные средства / Н. А. Грацианский // Кардиология. – 2001. – Т. 41, № 12. – С. 14–26.

16. Григорьева, Д. В. Активность миелопероксидазы в плазме крови как критерий эффективности лечения пациентов с сердечно-сосудистыми

заболеваниями / Д. В. Григорьева, И. В. Горудко, В. А. Костевич, А. В. Соколов, И. В. Буко, В. Б. Васильев, Л. З. Полонецкий, О. М. Панасенко, С. Н. Черенкевич // Биомедицинская химия. – 2016. – Т. 62, № 3. – С. 318–324.

17. Громова, О. А. Опыт применения мексидола в неврологической практике / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Л. В. Стаховская, Е. Г. Пепеляев, В. А. Семенов, А. Г. Назаренко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 10. – С. 97–107.

18. Гузева, В. И. Динамика восстановления речевых и когнитивных нарушений в разные периоды ишемического инсульта / В. И. Гузева, О. Н. Быкова, В. В. Гузева, О. В. Гузева, В. В. Смирнова, Н. В. Павлова // Вестник Российской Военно-медицинской Академии. – 2018. – № 3 (63). – С. 46–49.

19. Гусев, Е. И. Неврология. Национальное руководство / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцова, А. Б. Гехт // М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 1040 с.

20. Дамулин, И. В. Восстановление после инсульта и процессы нейропластичности / И. В. Дамулин, Е. В. Екушева // Медицинский совет. – 2014. – № 18. – С. 12–19.

21. Дамулин, И. В. Клиническое значение феномена нейропластичности при ишемическом инсульте / И. В. Дамулин, Е. В. Екушева // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 57–64.

22. Дамулин, И. В. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге / И. В. Дамулин, В. А. Парфенов, А. А. Скоромец, Н. Н. Яхно // Болезни нервной системы. Руководство для врачей; под ред. Н.Н. Яхно – 4-е изд. – М. : Медицина. – 2005. – Т. 1. – С. 231–302.

23. Дедов, И. И. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств / И. И. Дедов, В. А. Ткачук, Н. Б. Гусев, В. П. Ширинский, А. В. Воротников, Т. Н. Кочегура, А. Ю. Майоров, М. В. Шестакова // Сахарный Диабет. – 2018. – Т. 21, № 5. – С. 364–375.

24. Камчатнов, П. Р. Антитромбоцитарная терапия как средство вторичной профилактики ишемического инсульта / П. Р. Камчатнов, Б. А. Абусуева, Э. Н. Исмаилзаде, К. Б. Манышева // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2, № 15 (312). – С. 57–62.
25. Колосков, А. В. Болезнь Виллебранда / А. В. Колосков // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 11. – С. 43–48.
26. Котов, С. В. Инсульт: Руководство для врачей / С. В. Котов, Л. В. Стаховская // Медицинское информационное агентство. – 2018. – 488 с.
27. Кочетов, А. Г. Стандартизация оценки турбидиметрического метода исследования агрегационной активности тромбоцитов / А. Г. Кочетов, О. В. Лянг, Р. Р. Политидис, П. П. Огурцов, А. Д. Джаппуев // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2012. – № 2. – С. 122–128.
28. Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б. И. Кузник // Чита : Экспресс-издательство. – 2010. – 832 с.
29. Кузник, Б. И. Цитокины, атеросклероз, инфаркт миокарда и атеротромбоз / Б. И. Кузник // Проблемы клинической медицины. – 2012. – № 1–4 (26–29). – С. 18–26.
30. Максимова, М. Ю. Ишемический инсульт и антитромботическая терапия: ключевые аспекты применения / М. Ю. Максимова, А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина // Медицинский совет. – 2019. – № 18. – С. 10–17.
31. Максимова, М. Ю. Факторы межклеточного взаимодействия при ишемическом инсульте / М. Ю. Максимова, Л. В. Комелькова, Ф. Р. Охтова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 2. – С. 15–20.
32. Ольховский, И.А. О методе определения чувствительности к ацетилсалициловой кислоте в импедансном тесте агрегации тромбоцитов / И. А. Ольховский, М. А. Столяр // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – № 4 (56). – С. 51–56.

33. Охтова, Ф. Р. Молекулы адгезии при тяжелом течении атеротромботического инсульта / Ф. Р. Охтова, В. Н. Михальченко, М. Ю. Максимова // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 24–30.
34. Панченко, Е. П. Атеротромбоз: механизмы развития и реально проводимая терапия / Е. П. Панченко // *Атеротромбоз*. – 2008. – № 1. – С. 22–26.
35. Панченко, Е. П. Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза / Е. П. Панченко, Е. С. Кропачева // *Атеротромбоз*. – 2009. – № 1. – С. 38–54.
36. Парфенов, В. А. Ишемический инсульт / В. А. Парфенов, Д. Р. Хасанова // М. : МИА. – 2012. – 288 с.
37. Парфенов, В. А. Профилактика повторного некардиоэмболического ишемического инсульта на основе антитромбоцитарных средств / В. А. Парфенов, С. В. Вербицкая // *Атеротромбоз*. – 2016. – № 2. – С. 89–97.
38. Парфенов, В. А. Факторы риска повторного ишемического инсульта и его профилактика / В. А. Парфенов // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2010. – № 3. – С. 40–46.
39. Пирадов, М. А. Цереброваскулярная патология: профилактика, терапия, нейропротекция / М. А. Пирадов, М. М. Танашян, М. Ю. Максимова, М. А. Домашенко, О. В. Лагода, К. В. Антонова, А. А. Раскуражев // *Академия инсульта. Альманах № 4*. – М. : Медиа-Менте. – 2017. – 148 с.
40. Полонецкий, О. Л. Дисфункция эндотелия и атеросклероз / О. Л. Полонецкий, Л. З. Полонецкий // *Медицинские новости*. – 2012. – № 6. – С. 6–11.
41. Полохов, Д.М. Современные подходы в лабораторной диагностике тромбоцитарного гемостаза / Д. М. Полохов, М. А. Пантелеев // *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 270–290.
42. Попова, Л. В. Применение антиагрегантов в клинической практике / Л. В. Попова, И. Н. Бокарев // *Практическая медицина*. – 2014. – № 6 (82). – С. 22–28.

43. Порушничак, Е. Б. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия в различных отделах сосудистого русла у больных с ишемической болезнью сердца / Е. Б. Порушничак, Ю. А. Витковский, А. В. Говорин и др. // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 41–42.
44. Путилина, М. В. Стратегии ранней диагностики и терапии болезни мелких сосудов головного мозга / М. В. Путилина // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 9. – С. 22–29.
45. Румянцева, С. А. Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга / С. А. Румянцева, А. И. Федин, О. Н. Сохова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 4–2. – С. 28–31.
46. Сараева, Н.О. АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов у больных с ишемическим инсультом / Н. О. Сараева, Е. О. Андреева, Н. Т. Ковалева, Т. В. Плужникова // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № S3. – С. 135.
47. Сергеев, Д. В. Антиагрегантная терапия при ишемическом инсульте: проблемы и перспективы / Д. В. Сергеев, М. М. Танащян, М. А. Пирадов // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20, № 31. – С. 1536–1539.
48. Смертина, Е. Г. Состояние системы гемостаза и функции эндотелия при различных подтипах ишемического инсульта в остром и восстановительном периодах / Е. Г. Смертина, С. В. Прокопенко, В. Г. Ионова, М. М. Танащян, В. В. Потылицина // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 8, № 1–2. – С. 72–77.
49. Соловьева, Э. Ю. Антиоксидантная терапия в восстановительном периоде лечения ишемического инсульта / Э. Ю. Соловьева, О. П. Миронова, А. И. Федин // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 98–104.
50. Соловьева, Э. Ю. Воспаление как фактор риска при прогрессировании ишемии мозга и сахарном диабете второго типа / Э. Ю. Соловьева, Д. Т. Чипова, О. А. Баранова, А. В. Чеканов, К. Д. Казаринов, Л. Б. Тлапшокова, А. Н. Карнеев, В. П. Мудров, А. И. Федин // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2, № 20 (317). – С. 32–35.

51. Соловьева, Э. Ю. Индивидуальные и комбинированные антиоксидантные эффекты цитиколина и этилметилгидроксипиридина сукцината / Э. Ю. Соловьева, А. Н. Карнеев, А. В. Чеканов, О. А. Баранова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 11. – С. 78–85.

52. Соловьева, Э. Ю. Исследование острого и хронического воспаления при ишемии мозга на модели изолированных нейтрофилов / Э. Ю. Соловьева, О. А. Баранова, А. В. Чеканов, О. М. Панасенко, Д. Т. Чипова, Л. Б. Тлапшокова, И. В. Мячин, А. Н. Карнеев, А. И. Федин // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 60–64.

53. Стаховская, Л. В. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориальнопопуляционного регистра 2009-2014 гг.) / Л. В. Стаховская, О. А. Ключихина, М. Д. Богатырева, С. А. Чугунова // Consilium medicum. – 2016. – № 9. – С. 8–11.

54. Степанова, Ю. И. Опыт применения оптической агрегатометрии тромбоцитов и тех-полимер-тесте при остром ишемическом инсульте / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, В. С. Камышников, С. А. Лихачев // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – № 1 (53). – С. 48–56.

55. Сторожаков, Г. И. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста / Г. И. Сторожаков, Г. С. Верещагина, Н. В. Малышева // Клиническая геронтология. – 2003. – № 1. – С. 23–28.

56. Сумароков, А. Б. Новые дезагрегантные препараты (часть 1) / А. Б. Сумароков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 82–88.

57. Сумароков, А. Б. Новые дезагрегантные препараты. Часть 2 / А. Б. Сумароков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7, № 5. – С. 637–643.

58. Суслина, З. А. Антиагрегантная терапия при ишемических цереброваскулярных заболеваниях. Пособие для практикующих врачей / З. А.

Суслина, М. М. Танащян // М. : НИИ неврологии РАМН, Научный центр по изучению инсульта Минздрава России. – 2003. – 40 с.

59. Суслина, З. А. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения / З. А. Суслина, М. М. Танащян, О. В. Лагода // Атеротромбоз. – 2009. – № 2. – С. 60–67.

60. Суслина, З. А. Инсульт: диагностика, лечение и профилактика / З. А. Суслина, М. А. Пирадов // М. : МЕДпресс-информ. – 2008. – 288 с.

61. Суслина, З. А. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия / З. А. Суслина, М. М. Танащян, В. Г. Ионова // М. : Медицинская книга. – 2005. – 248 с.

62. Суслина, З.А. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения / З. А. Суслина, М. М. Танащян, М. А. Домашенко, В. Г. Ионова, А. О. Чечеткин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2008. – Т. 2, № 1. – С. 4–11.

63. Танащян, М. М. Антиоксидантная терапия при цереброваскулярных заболеваниях на фоне сахарного диабета и метаболического синдрома / М. М. Танащян, М. Ю. Максимова, И. Н. Смирнова, О. А. Степанченко // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 26–31.

64. Танащян, М. М. Аспиринорезистентность: клинические и молекулярногенетические методики оценки / М. М. Танащян, М. А. Домашенко, А. А. Раскуражев // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 41–46.

65. Танащян, М. М. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты / М. М. Танащян, О. В. Лагода, Т. С. Гулевская, Л. Н. Максюткина, А. Ж. Раскуражев // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 4–9.

66. Танащян, М. М. Цереброваскулярная патология и метаболический синдром / М. М. Танащян // М. : АСТ 345. – 2019. – 376 с.

67. Терентьева, В. А. Биофизические механизмы контактной активации свертывания плазмы крови / В. А. Терентьева, А. Н. Свешникова, М. А. Пантелеев // Биофизика. – 2017. – Т. 62, № 5. – С. 909–919.

68. Тютюмова, Е. А. Механизмы активизации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в восстановительном периоде инсульта и способы их коррекции / Е. А. Тютюмова, Э. Ю. Соловьева, А. Н. Карнеев, Э. Д. Джутова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 72–78.

69. Тютюмова, Е. А. Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза в восстановительном периоде инсульта / Е. А. Тютюмова, Э. Ю. Соловьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. – 2019. – Т. 119, № 5–2. – С. 483–484.

70. Федин, А. И. Дисфункция эндотелия, сосудистое воспаление и окислительный стресс у пациентов с хронической ишемией мозга при стенозах внутренних сонных артерий / А. И. Федин, Е. В. Старых, О. А. Баранова, А. В. Чеканов, И. В. Цой // Лечебное дело. – 2018. – № 1. – С. 66–71.

71. Федин, А. И. Избранные вопросы базисной терапии нарушения мозгового кровообращения. Методические указания / А. И. Федин, С. А. Румянцева // М. : Интермедика. – 2002. – 284 с.

72. Федин, А. И. Обзор клинических рекомендаций лечения и профилактики ишемического инсульта / А. И. Федин, К. Р. Бадалян // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 8–2. – С. 95–100.

73. Фейгин, В. Инсульт: Клиническое руководство / В. Фейгин, Д. Виберс, Р. Браун // М. : Бином; СПб. : Диалект. – 2005. – 608 с.

74. Фонякин, А. В. Антитромбоцитарная терапия во вторичной профилактике ишемического инсульта / А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009. – Т. 1, № 3–4. – С. 58–63.

75. Фоякин, А. В. Тромбоцитарные антиагреганты в лечении и профилактике ишемического инсульта / А. В. Фоякин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 4. – С. 54–59.
76. Харченко, Е. П. Пластичность и регенерация мозга / Е. П. Харченко, М. И. Клименко // Неврологический журнал. – 2006. – Т. 11, № 6. – С. 37–45.
77. Хрипун, И. А. Эндотелиальная дисфункция и сахарный диабет 2 типа: новые маркеры ранней диагностики / И. А. Хрипун, М. Н. Моргунов, С. В. Воробьев, В. П. Терентьев, М. И. Коган // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 59–63.
78. Чуканова, Е. И. Антитромботическая терапия как первичная и вторичная профилактика инсульта / Е. И. Чуканова, А. С. Чуканова, Г. Г. Надарейшвили, М. Ш. Гулиева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, №10. – С. 85–88.
79. Abo, M. Randomized, multicenter, comparative study of NEURO versus CIMT in poststroke patients with upper limb hemiparesis: the NEURO-VERIFY Study / M. Abo, W. Kakuda, R. Momosaki, H. Harashima, M. Kojima, S. Watanabe, T. Sato, A. Yokoi, T. Umemori, J. Sasanuma // Int. J. Stroke. – 2014. – Vol. 9, № 5. – P. 607–612.
80. 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. Alvarez-Sabin // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2011. – Vol. 82, № 8. – P. 986–992.
81. Amberger, A. Co-expression of ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 and Hsp60 in human arterial and venous endothelial cells in response to cytokines and oxidized low-density lipoproteins / A. Amberger, C. Maczek, G. Jürgens, D. Michaelis, G. Schett, K. Trieb, T. Eberl, S. Jindal, Q. Xu, G. Wick // Cell Stress Chaperones. – 1997. – Vol. 2, № 2. – P. 94–103.

82. Andrews, R. K. Molecular mechanisms of platelet adhesion and activation / R. K. Andrews, J. A. Lopez, M. C. Berndt // *Int J Biochem Cell Biol.* – 1997. – Vol. 29, № 1. – P. 91–105.
83. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients / Antithrombotic Trialists' Collaboration // *BMJ.* – 2002. – Vol. 324, № 7329. – P. 71–86.
84. Anyanwu, C. Platelets Pleiotropic Roles in Ischemic Stroke / C. Anyanwu, M. Hahn, M. Nath, J. Li, F. C. Barone, D. M. Rosenbaum, J. Zhou // *Austin J Cerebrovasc Dis & Stroke.* – 2016. – Vol. 3, № 2. – 1048 p.
85. Archer, S. L. Molecular identification of O₂ sensors and O₂-sensitive potassium channels in the pulmonary circulation / S. L. Archer, E. K. Weir, H. L. Reeve, E. Michelakis // *Adv Exp Med Biol.* – 2000. – Vol. 475. – P. 219–240.
86. Attila, M. Intracellular signalling during neutrophil recruitment / M. Attila, B. Walzog, C. A. Lowell // *Cardiovascular Research.* – 2015. – Vol. 107, № 3. – P. 373–385.
87. Augustin, H. G. Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes / H. G. Augustin, D. H. Kozian, R. C. Johnson // *Bioessays.* – 1994. – Vol. 16, № 12. – P. 901–906.
88. Baldus, S. Endothelial transcytosis of myeloperoxidase confers specificity to vascular ECM proteins as targets of tyrosine nitration / S. Baldus, J. P. Eiserich, A. Mani, L. Castro, M. Figueroa, P. Chumley, W. Ma, A. Tousson, C. R. White, D. C. Bullard, M. L. Brennan, A. J. Lusis, K. P. Moore, B. A. Freeman // *J Clin Invest.* – 2001. – Vol. 108, № 12. – P. 1759-1770.
89. Baldus, S. Myeloperoxidase enhances nitric oxide catabolism during myocardial ischemia and reperfusion / S. Baldus, Heitzer T., Eiserich J.P. et al. // *Free Radic Biol Med.* – 2004. – Vol. 37, № 6. – P. 902–911.
90. Ballou, S. P. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein / S. P. Ballou, G. Lozanski // *Cytokine.* – 1992. – Vol 4, № 5. – P. 361–368.

91. Banfi, B. A. Ca(2+)-activated NADPH oxidase in testis, spleen, and lymph nodes / B. Banfi, G. Molnar, A. Maturana, K. Steger, B. Hegedus, N. Demaurex, K. H. Krause // *J Biol Chem.* – 2001. – Vol 276, № 40. – P. 37594–37601.
92. Barnard, M. R. Effects of platelet binding on whole blood flow cytometry assays of monocyte and neutrophil procoagulant activity / M. R. Barnard, M. D. Linden, A. L. Frelinger 3rd, Y. Li, M. L. Fox, M. I. Furman, A. D. Michelson // *J Thromb Haemost.* – 2005. – Vol. 3, № 11. – P. 2563–2570.
93. Bevers, E. M. Phospholipid scramblase: an update / E. M. Bevers, P. L. Williamson // *FEBS Lett.* – 2010. – Vol. 584, № 13. – P. 2724–2730.
94. Bharadwaj, D. The major receptor for C-reactive protein on leukocytes is Fcγ receptor II / D. Bharadwaj, M. P. Stein, M. Volzer, C. Mold, T. W. Du Clos // *J Exp Med.* – 1999. – Vol. 190, № 4. – P. 585–590.
95. Bhatt, D. L. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy / D. L. Bhatt, E. J. Topol // *Nature Reviews.* – 2003. – Vol. 2, № 1. – P. 15–28.
96. Blanco, M. Platelets, inflammation, and atherothrombotic neurovascular disease: the role of endothelial dysfunction / M. Blanco, M. Rodríguez-Yáñez, T. Sobrino, R. Leira, J. Castillo // *Cerebrovasc Dis.* – 2005. – Vol. 20 (Suppl 2). – P. 32–39.
97. Bode-Boger, S. M. The l-arginine paradox: Importance of the l-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio / S. M. Bode-Boger, F. Scalera, L. J. Ignarro // *Pharmacol Ther.* – 2007. – Vol 114, № 3. – P. 295–306.
98. Breckwoldt, M. O. Tracking the inflammatory response in stroke in vivo by sensing the enzyme myeloperoxidase / M. O. Breckwoldt, J. W. Chen, L. Stangenberg, E. Aikawa, E. Rodriguez, S. Qiu, M A. Moskowitz, R. Weissleder // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2008. – Vol. 105, № 47. – P. 18584–18589.
99. Bressler, N. M. Concurrent studies of oxygen consumption and aggregation in stimulated human platelets / N. M. Bressler, M. J. Broekman, A. J. Marcus // *Blood.* – 1979. – Vol. 53, № 2. – P. 167–178.

100. 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, № 7. – P. 864–870.

101. Buchner, K. CD40 ligand is selectively expressed on CD4+T cells and platelets: implications for CD40-CD40L signalling in atherosclerosis / K. Buchner, V. Henn, M. Grafe, O. J. Boer, A. E. Becker, R. A. Kroczeck // *J Pathol*. – 2003. – Vol. 201, № 2. – P. 288–295.

102. Burch, J. W. Glutathione disulfide production during arachidonic acid oxygenation in human platelets / J. W. Burch, P. T. Burch // *Prostaglandins*. – 1990. – Vol. 39, № 2. – P. 123–134.

103. Campbell, C. L. Variability in response to aspirin: do we understand the clinical relevance? / C. L. Campbell, S. R. Steinhubl // *J ThrombHaemost*. – 2005. – Vol. 3, № 4. – P. 665–669.

104. Cardillo, C. Xanthine oxidase inhibition with oxypurinol improves endothelial vasodilator function in hypercholesterolemic but not in hypertensive patients / C. Cardillo, C. M. Kilcoyne, R. O. Cannon 3rd, A. A. Quyyumi, J. A. Panza // *Hypertension*. – 1997. – Vol. 30, № 1. – P. 57–63.

105. Carr, A. C. Myeloperoxidase binds to low-density lipoprotein: potential implications for atherosclerosis / A. C. Carr, M. C. Myzak, R. Stocker, M. R. McCall, B. Frei // *FEBS Lett*. – 2000. – Vol. 487, № 2. – P. 176–80.

106. Carter, A. M. Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke / A. M. Carter, A. J. Catto, M. W. Mansfield, J. M. Bamford, P. J. Grant // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38, № 6. – P. 1873–1880.

107. Cermak, J. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor / J. Cermak, N. S. Key, R. R. Bach, J. Balla, H. S. Jacob, G. M. Vercellotti // *Blood*. – 1993. – Vol. 82, № 2. – P. 513–520.

108. Chackalamannil, S. Potent non-peptide thrombin receptor antagonists / S. Chackalamannil, H. S. Ahn, Y. Xia, D. Doller, C. Foster // *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*. – 2003. – Vol. 1, № 1. – P. 37–45.

109. Chang, M. K. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: phosphorylcholine of oxidized phospholipids / M. K. Chang, C. J. Binder, M. Torzewski, J. L. Witztum // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2002. – Vol. 99, № 20. – P. 13043–13048.

110. Chen, R. Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes / R. Chen, B. Ovbiagele, W. Feng // *Am J. Med Sci*. – 2016. – Vol. 351, № 4. – P. 380–386.

111. Chistiakov, D. A. The role of miR-126 in embryonic angiogenesis, adult vascular homeostasis, and vascular repair and its alterations in atherosclerotic disease / D. A. Chistiakov, A. N. Orekhov, Y. V. Bobryshev // *J Mol Cell Cardiol*. – 2016. – Vol. 97. – P. 47–55.

112. Cockcroft, J. R. β -blockade: benefits beyond blood pressure reduction? / J. R. Cockcroft, M. E. Pedersen // *J Clin Hypertens*. – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 112–120.

113. Cooke, J. P. Flow stimulates endothelial cells to release a nitrovasodilator that is potentiated by reduced thiol / J. P. Cooke, J. Stamler, N. Andon, P. F. Davies, G. McKinley, J. Loscalzo // *Am J Physiol*. – 1990. – Vol. 259, № 3. – P. 804–812.

114. Dajpratham, P. Walking function at 1-year after stroke rehabilitation: a multicenter study / P. Dajpratham // *J. Med. Assoc. Thai*. – 2014. – Vol. 97, № 1. – P. 107–112.

115. Daleke, D. L. Regulation of transbilayer plasma membrane phospholipid asymmetry / D. L. Daleke // *J Lipid Res*. – 2003. – Vol. 44, № 2. – P. 233–242.

116. Davis, S. M. Targeting Antioxidant Enzyme Expression as a Therapeutic Strategy for Ischemic Stroke / S. M. Davis, K. R. Pennypacker // *Neurochem Int*. – 2017. – Vol. 107. – P. 23–32.

117. De Sousa, C. N. S. Alpha-lipoic acid in the treatment of psychiatric and neurological disorders: a systematic review / C. N. S De Sousa, C. M. G. da Silva Leite, I. da Silva Medeiros, L. C. Vasconcelos, L. M. Cabral, C. F. V. Patrocínio, M. L. V. Patrocínio, F. Mouaffak, O. Kebir, D. Macedo, M. C. A. Patrocínio, S. M. M. Vasconcelos // *Metab. Brain Dis*. – 2019. – Vol. 34, № 1. – P. 39–52.

118. Delporte, C. Impact of myeloperoxidase-LDL interactions on enzyme activity and subsequent posttranslational oxidative modifications of apoB-100 / C. Delporte, K. Z. Boudjeltia, C. Noyon, P. G. Furtmüller, V. Nuyens, M. C. Slomianny, P. Madhoun, J. M. Desmet, P. Raynal, D. Dufour, C. N. Koyani, F. Reyé F, A. Rousseau, M. Vanhaeverbeek, J. Ducobu, J. C. Michalski, J. Nève, L. Vanhamme, C. Obinger, E. Malle, P. Van Antwerpen // *J Lipid Res.* – 2014. – Vol. 55, 4. – P. 747–57.

119. Dembińska-Kieć, A. Selectin-P-mediated adherence of platelets to neutrophils is regulated by prostanoids and nitric oxide / A. Dembińska-Kieć, A. Zmuda, O. Wenhryniewicz, J. Stachura, B.A. Peskar, R. J. Gryglewski // *Int J Tissue React.* – 1993. – Vol. 15, № 2. – P. 55–64.

120. Derosa, G. A review about biomarkers for the investigation of vascular function and impairment in diabetes mellitus / G. Derosa, P. Maffioli // *Vasc Health Risk Manag.* – 2016. – Vol. 12. – P. 415–419.

121. Devaraj, S. Binding and internalization of C-reactive protein by Fcγ receptors on human aortic endothelial cells mediates biological effects / S. Devaraj, T. W. Du Clos, I. Jialal // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. – Vol. 25, № 7. – P. 1359–1363.

122. Devaraj, S. Effect of C-reactive protein on chemokine expression in human aortic endothelial cells / S. Devaraj, P. R. Kumaresan, I. Jialal // *J Mol Cell Cardiol.* – 2004. – Vol. 36, № 3. – P. 405–410.

123. Di Napoli, M. Is plasma fibrinogen useful in evaluating ischemic stroke patients?: why, how, and when / M. Di Napoli, P. Singh // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40, № 5. – P. 1549–1452.

124. Diacovo, T. G. Platelet-mediated lymphocyte delivery to high endothelial venules / T. G. Diacovo, K. D. Puri, R. A. Warnock, T. A. Springer, U. H. von Andrian // *Science.* – 1996. – Vol. 273, № 5272. – P. 252–255.

125. Donnelly, R. Hypertension, matrix metalloproteinases and target organ damage / R. Donnelly, D. J. Collinson, G. Manning // *J Hypertens.* – 2003. – Vol. 21, № 9. – P. 1627–1630.

126. Duan, X. Detection of platelet microRNA expression in patients with diabetes mellitus with or without ischemic stroke / X. Duan, Q. Zhan, B. Song, S. Zeng, J. Zhou, Y. Long, J. Lu, Z. Li, M. Yuan, X. Chen, Q. Yang, J. Xia // *J Diabetes Complications*. – 2014. – Vol. 28, № 5. – P. 705–710.
127. Egbrink, M. G. Regulation of microvascular thromboembolism in vivo / M. G. Egbrink, M. A. Van Gestel, M. A. Broeders, G. J. Tangelder, J. M. Heemskerk, R. S. Reneman, D. W. Slaaf // *Microcirculation*. – 2005. – Vol. 12, № 3. – P. 287–300.
128. Eikelbloom, J. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients of high risk for cardiovascular events / J. Eikelbloom, J. Hirsh, J. Weitz, M. Johnston, Q. Yi, S. Yusuf // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, № 14. – P. 1650–1655.
129. Eiserich, J. P. Myeloperoxidase: a leukocyte-derived vascular NO oxidase / J. P. Eiserich, S. Baldus, M. L. Brennan, W. Ma, C. Zhang, A. Tousson, L. Castro, A. J. Lusis, W. M. Nauseef, C. R. White, B. A. Freeman BA. // *Science*. – 2002. – Vol. 296, № 5577. – P. 2391–2394.
130. Eisert, W. G. Dipyridamole / In “Platelets” Ed. A. D. Michelson // Elsevier Science. – 2002. – P. 803–815.
131. ENCORE Investigators. Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease: the ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function) / ENCORE Investigators // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 3. – P. 422–428.
132. Eulalio, A. Getting to the root of miRNA-mediated gene silencing / A. Eulalio, E. Huntzinger, E. Izaurralde // *Cell*. – 2008. – Vol. 132, № 1. – P. 9–14.
133. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // *Cerebrovasc Dis*. – 2008. – Vol. 25, № 5. – P. 457–507.
134. Everett, B. M. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) / B. M. Everett,

R. J. Glynn, J. G. MacFadyen, P. M. Ridker // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, № 1. – P. 143–150.

135. Fateh-Moghadam S. Hyperresponsiveness of platelets in ischemic stroke / S. Fateh-Moghadam, P. Htun, B. Tomandl, D. Sander, K. Stellos, T. Geisler, H. Langer, K. Walton, R. Handschu, C. Garlichs, W. G. Daniel, M. Gawaz // *Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 97, № 6. – P. 974–978.

136. Fathollahi, A. sICAM-1, sVCAM-1 and sE-Selectin Levels in Type 1 Diabetes / A. Fathollahi, A. Massoud, A. A. Amirzargar, B. Aghili, E. Nasli Esfahani, N. Rezaei // *Fetal and Pediatric Pathology*. – 2018. – Vol. 37, № 1. – P. 69–73.

137. Feigin, V. L. Global burden of stroke / V. L. Feigin, B. Norrving, G. A. Mensah // *Circulation Research*. – 2017. – Vol. 120, № 3. – P. 439–448.

138. Ferrario, C. Effect of angiotensin receptor blockade on endothelial function: focus on olmesartan medoxomil / C. Ferrario // *Vasc Health Risk Manag.* – 2009. – Vol. 5, № 1. – P. 301–314.

139. Förstermann, U. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis / U. Förstermann, N. Xia, H. Li // *Circ Res.* – 2017. – Vol. 120, № 4. – P. 713–735.

140. Fridovich, I. Biological effects of the superoxide radical / I. Fridovich // *Arch Biochem Biophys*. – 1986. – Vol. 247, № 1. – P. 1–11.

141. Fuentes, E. NADPH oxidase 2 (NOX2): A key target of oxidative stress-mediated platelet activation and thrombosis / E. Fuentes, J. M. Gibbins, L. M. Holbrook, I. Palomo // *Trends Cardiovasc Med*. – 2018. – Vol. 28, № 7. – P. 429–434.

142. Furie, K. L. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / K. L. Furie, S. E. Kasner, R. J. Adams, G. W. Albers R. L., Bush, S. C. Fagan, J. L. Halperin, S. C. Johnston, I. Katzan, W. N. Kernan, P. H. Mitchell, B. Ovbiagele, Y. Y. Palesch, R. L. Sacco, L. H. Schwamm, S. Wassertheil-Smoller, T. N. Turan, D. Wentworth et al. // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42, № 1. – P. 227–276.

143. Furman, M. I. Circulating monocyte-platelet aggregates are an early marker of acute myocardial infarction / M. I. Furman, M. R. Barnard, L. A. Krueger, M. L. Fox, E. A. Shilale, D. M. Lessard, P. Marchese, A. L. Frelinger 3rd, R. J. Goldberg, A. D. Michelson // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – Vol. 38, № 4. – P. 1002–1006.

144. Gale, A. J. Current Understanding of Hemostasis / A. J. Gale // *Toxicol Pathol.* – 2011. – Vol. 39, № 1. – P. 273–280.

145. Ganz, P. Association of Osteopontin, Neopterin, and Myeloperoxidase With Stroke Risk in Patients With Prior Stroke or Transient Ischemic Attacks: Results of an Analysis of 13 Biomarkers From the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Trial / P. Ganz, P. Amarenco, L. B. Goldstein, H. Sillesen, W. Bao, G. M. Preston, K. M. A. Welch, SPARCL Steering Committee // *Stroke.* – 2017. – Vol. 48, № 12. – P. 3223–3231.

146. Geovanini, G. R. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates / G. R. Geovanini, P. Libby // *Clin Sci (Lond).* – 2018. – Vol. 132, № 12. – P. 1243–1252.

147. Ghasemzadeh, M. Intraplatelet reactive oxygen species (ROS) correlate with the shedding of adhesive receptors, microvesiculation and platelet adhesion to collagen during storage: Does endogenous ROS generation downregulate platelet adhesive function? / M. Ghasemzadeh, E. Hosseini, Z. O. Roudsari, P. Zadkhak // *Thromb Res.* – 2018. – Vol. 163 – P. 153–161.

148. Giovanni, D. Platelet Activation and Atherothrombosis / D. Giovanni, C. Patrono // *N. Engl J Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 2482–2494.

149. Gounopoulos, P. Antibodies to oxidized low density lipoprotein: Epidemiological studies and potential clinical applications in cardiovascular disease / P. Gounopoulos, E. Merki, L. F. Hansen, S. H. Choi, S. Tsimikas // *Minerva Cardioangiol.* – 2007. – Vol. 55, № 6. – P. 821–837.

150. Granger, D. N. Modulation of the inflammatory response in cardiovascular disease / D. N. Granger, T. Vowinkel, T. Petnehazy // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43, № 5. – P. 924–931.

151. Griendling, K. K. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells / K. K. Griendling, C. A. Minieri, J. D. Ollerenshaw, R. W. Alexander // *Circ Res.* – 1994. – Vol. 74, № 6. – P. 1141–1148.
152. Gross, P. L. New antithrombotic drugs / P. L. Gross, J. I. Weitz // *Clin Pharmacol Ther.* – 2009. – Vol. 86, № 2. – P. 139–146.
153. Hamilos, M. Interaction between platelets and endothelium: from pathophysiology to new therapeutic options / M. Hamilos, S. Petousis, F. Parthenakis // *Cardiovasc Diagn Ther.* – 2018. – Vol. 8, № 5. – P. 568–580.
154. Hankey, G.J. Aspirin resistance / G. J. Hankey, J. W. Eikelboom // *The Lancet.* – 2006. – Vol. 367, № 9510. – P. 606–617.
155. Hanson, E. Plasma levels of von Willebrand factor in the etiologic subtypes of ischemic stroke / E. Hanson, K. Jood, S. Karlsson, S. Nilsson, C. Blomstrand, C. Jern // *J Thromb Haemost.* – 2011. – Vol. 9, № 2. – P. 275–281.
156. Hara, Y. Brain plasticity and rehabilitation in stroke patients / Y. Hara // *J. Nippon. Med. Sch.* – 2015. – Vol. 82, № 1. – P. 4–13.
157. Hasan, N. Towards the identification of blood biomarkers for acute stroke in humans: a comprehensive systematic review / N. Hasan, P. McColgan, P. Bentley, R. J. Edwards, P. Sharma // *Br J Clin Pharmacol.* – 2012. – Vol. 74, № 2. – P. 230–240.
158. Hayon, Y. Platelet lysates stimulate angiogenesis, neurogenesis and neuroprotection after stroke / Y. Hayon, O. Dashevsky, E. Shai, D. Varon, R. R. Leker // *Thromb Haemost.* – 2013. – Vol. 110, № 2. – P. 323–330.
159. Hayon, Y. The role of platelets and their microparticles in rehabilitation of ischemic brain tissue / Y. Hayon, E. Shai, D. Varon, R. R. Leker // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* – 2012. – Vol. 11, № 7. – P. 921–925.
160. Hewitt, J. Diabetes and stroke prevention: a review / J. Hewitt, G. L. Castilla, M. C. Fernandez-Moreno, C. Sierra // *Stroke Res Treat.* – 2012. – Vol. 2012. – 673187.
161. Higashi, Y. Tetrahydrobiopterin enhances forearm vascular response to acetylcholine in both normotensive and hypertensive individuals / Y. Higashi, S. Sasaki,

K. Nakagawa, Y. Fukuda, H. Matsuura, T. Oshima, K. Chayama // *Am J Hypertens.* – 2002. – Vol. 15, № 4. – P. 326–332.

162. Hoffmeister, H. M. Activation of inflammatory pathways in acute coronary syndromes / H. M. Hoffmeister, S. Kozmaier // *Europ Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 650–656.

163. Ichijo, M. Elevated platelet microparticle levels after acute ischemic stroke with concurrent idiopathic thrombocytopenic purpura / M. Ichijo, S. Ishibashi, T. Ohkubo, S. Nomura, N. Sanjo, T. Yokota, et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2014. – Vol. 23, № 3. – P. 587–589.

164. Iesaki, T. Thiol oxidation activates a novel redox-regulated coronary vasodilator mechanism involving inhibition of Ca^{2+} influx / T. Iesaki, M. S. Wolin // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2000. – Vol. 20, № 11. – P. 2359–2365.

165. Italiano, J. E. Jr. Clinical relevance of microparticles from platelets and megakaryocytes / J. E. Jr. Italiano, A. T. Mairuhu, R. Flaumenhaft // *Curr Opin Hematol.* – 2010. – Vol. 17, № 6. – P. 578–584.

166. Jackson, S. P. The growing complexity of platelet aggregation / S. P. Jackson // *Blood.* – 2007. – Vol. 109, № 12. – P. 5087–5095.

167. Jang, Y. Cell adhesion molecules in coronary artery disease / Y. Jang, A. M. Lincoff, E. F. Plow, E. J. Topol // *J Am Coll Cardiol.* – 1994. – Vol. 24, № 7. – P. 1591–1601.

168. Jia, L. Circulating miR-145 is associated with plasma high-sensitivity C-reactive protein in acute ischemic stroke patients / L. Jia, F. Hao, W. Wang, Y. Qu // *Cell Biochem Funct.* – 2015. – Vol. 33, № 5. – P. 314–319.

169. John, S. Recurrent Stroke while on Antiplatelet Therapy / S. John, I. Katzan // *Neurol Clin.* – 2015. – Vol. 33, № 2. – P. 475–489.

170. Johnson, S.G. Warfarin and antiplatelet combination use among commercially insured patients enrolled in an anticoagulation management service / S. G. Johnson, D. M. Witt, T. R. Eddy, T. Delate // *Chest.* – 2007. – Vol. 131, № 5. – P. 1500–1507.

171. Kamtchum-Tatuene, J. Blood Biomarkers for Stroke Diagnosis and Management / J. Kamtchum-Tatuene, G. C. Jickling // *Neuromolecular Med.* – 2019. – Vol. 21, № 4. – P. 344–368.

172. Kaplan, Z. S. The role of platelets in atherothrombosis / Z. S. Kaplan, S. P. Jackson // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 51–61.

173. Kernan, W. N. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / W. N. Kernan, B. Ovbiagele, H. R. Black, D. M. Bravata, M. I. Chimowitz, M. D. Ezekowitz, M. C. Fang, M. Fisher, K. L. Furie, D. V. Heck, S. C. Johnston, S. E. Kasner, S. J. Kittner, P. H. Mitchell, M. W. Rich, D. Richardson, L. H. Schwamm, J. A. Wilson et al. // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45, № 7. – P. 2160–2236.

174. Khreiss, T. Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells / T. Khreiss, L. József, L. A. Potempa, J. G. Filep // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, № 16. – P. 2016–2022.

175. Khreiss, T. Loss of pentameric symmetry in C-reactive protein induces interleukin-8 secretion through peroxynitrite signaling in human neutrophils / T. Khreiss, L. József, L. A. Potempa, J. G. Filep // *Circ Res.* – 2005. – Vol. 97, № 7. – P. 690–697.

176. Klinkhardt, U. Clopidogrel but not aspirin reduces P-selectin expression and formation of platelet-leukocyte aggregates in patients with atherosclerotic vascular disease / U. Klinkhardt, R. Bauersachs, J. Adams, J. Graff, E. Lindhoff-Last, S. Harder // *Clin Pharmacol Ther.* – 2003. – Vol. 73, № 3. – P. 232–241.

177. Kobayashi, S. Interaction of oxidative stress and inflammatory response in coronary plaque instability: important role of C-reactive protein / S. Kobayashi, N. Inoue, Y. Ohashi, M. Terashima, K. Matsui, T. Mori, H. Fujita, K. Awano, K. Kobayashi, H. Azumi, J. Ejiri, K. Hirata, S. Kawashima, Y. Hayashi, H. Yokozaki, H. Itoh, M. Yokoyama // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2003. – Vol. 23, № 8. – P. 1398–1404.

178. Koda, M. Effect of neutrophil adhesion on the size of aggregates formed by agonist-activated platelets / M. Koda, Y. Banno, T. Naganawa // *Platelets*. – 2005. – Vol. 16, № 8. – P. 482–491.
179. Kolodziej, A. R. Prognostic Role of Elevated Myeloperoxidase in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Systemic Review and Meta-Analysis / A. R. Kolodziej, M. A.-A., E. Elsayalhy, C. Campbell, K. M. Ziada, A. Abdel-Latif // *Mediators Inflamm.* – 2019. – Vol. 2019. – 2872607.
180. Krieglstein, C. F. Adhesion molecules and their role in vascular disease / C. F. Krieglstein, D. N. Granger // *Am J Hypertens.* – 2001. – Vol. 14, № 6. – P. 44–54.
181. Landry, P. Existence of a microRNA pathway in anucleate platelets / P. Landry, I. Plante, D. L. Ouellet, M. P. Perron, G. Rousseau, P. Provost // *Nat Struct Mol Biol.* – 2009. – Vol. 16, № 9. – P. 961–966.
182. Laursen, J. B. Endothelial regulation of vasomotion in apoE-deficient mice: implications for interactions between peroxynitrite and tetrahydrobiopterin / J. B. Laursen, M. Somers, S. Kurz, L. McCann, A. Warnholtz, B. A. Freeman, M. Tarpey, T. Fukui, D. G. Harrison // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103, № 9. – P. 1282–1288.
183. Leon, M. B. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting: Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators / M. B. Leon, D. S. Baim, J. J. Popma, P. C. Gordon, D. E. Cutlip, K. K. Ho, A. Giambartolomei, D. J. Diver, D. M. Lasorda, D. O. Williams, S. J. Pocock, R. E. Kuntz // *N Engl J Med.* – 1998. – Vol. 339, № 23. – P. 1665–1671.
184. Leventis, P. A. The distribution and function of phosphatidylserine in cellular membranes / P. A. Leventis, S. Grinstein // *Annu Rev Biophys.* – 2010. – Vol. 39. – P. 407–427.
185. Lin, R. C-reactive protein-induced expression of CD40-CD40L and the effect of lovastatin and fenofibrate on it in human vascular endothelial cells / R. Lin, J. Liu, W. Gan, G. Yang // *Biol Pharm Bull.* – 2004. – Vol. 27, № 10. – P. 1537–1543.
186. Lounsbury, K.M. Calcium signaling and oxidant stress in the vasculature / K. M. Lounsbury, Q. Hu, R. C. Ziegelstein // *Free Radic Biol Med.* – 2000. – Vol. 28, № 9. – P. 1362–1369.

187. Lubos, E. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis / E. Lubos, E. Diane, D. E. Handy, J. Loscalzo // *Front Biosci.* – 2009. – Vol. 13. – P. 5323–5344.
188. Lüscher, T. F. A randomized placebo-controlled study on the effect of nifedipine on coronary endothelial function and plaque formation in patients with coronary artery disease: the ENCORE II study / T. F. Lüscher, M. Pieper, M. Tendera, M. Vrolix, W. Rutsch, F. van den Branden, R. Gil, K. O. Bischoff, M. Haude, D. Fischer, T. Meinertz, T. Münzel // *Eur Heart J.* – 2009. – Vol. 30, № 13. – P. 1590–1597.
189. Marsche, G. Hypochlorite-modified high density lipoprotein, a high affinity ligand to scavenger receptor class B, type I, impairs high density lipoprotein-dependent selective lipid uptake and reverse cholesterol transport / G. Marsche, A. Hammer et al. // *J Biol Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 35. – P. 32172–32179.
190. Martin-Ventura, J. L. Oxidative Stress in Human Atherothrombosis: Sources, Markers and Therapeutic Targets / J. L. Martin-Ventura, R. Rodrigues-Diez, D. Martinez-Lopez, M. Salaces, L. M. Blanco-Colio, A. M. Briones // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 11. – P. 2315.
191. Marx, N. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis. Regulators of gene expression in vascular cells / N. Marx, H. Duez, J.-C. Fruchart, B. Staels // *Circ Res.* – 2004. – Vol. 94, № 9. – P. 1168–1178.
192. McCabe, J. Comparison of robotics, functional electrical stimulation and motor learning methods for treatment of persistent upper extremity dysfunction after stroke: a randomized controlled trial / J. McCabe, M. Monkiewicz, J. Holcomb, S. Pundik, J. J. Daly // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2015. – Vol. 96, № 6. – P. 981–990.
193. McManus, D. D. MicroRNAs in platelet function and cardiovascular disease / D. D. McManus, J. E. Freedman // *Nat Rev Cardiol.* – 2015. – Vol. 12, № 12. – P. 711–717.
194. Meneshian, A. The physiology of endothelial xanthine oxidase: from urate catabolism to reperfusion injury to inflammatory signal transduction / A. Meneshian, G. B. Bulkley // *Microcirculation.* – 2002. – Vol. 9, № 3. – P. 161–175.

195. Mohazzab, K. M. NADH oxidoreductase is a major source of superoxide anion in bovine coronary artery endothelium / K. M. Mohazzab, P. M. Kaminski, M. S. Wolin // *Am J Physiol.* – 1994. – Vol. 266, № 6. – P. 2568–2572.

196. Myers, D. D. P-selectin and leukocyte microparticles are associated with venous thrombogenesis / D. D. Myers, A. E. Hawley, D. M. Farris, S. K. Wroblewski, P. Thanaporn, R. G. Schaub, D. D. Wagner, A. Kumar, T. W. Wakefield // *J Vasc Surg.* – 2003. – Vol. 38, № 5. – P. 1075–1089.

197. Nakamura, T. Effects of dipyridamole and aspirin on shear-induced platelet aggregation in whole blood and platelet-rich plasma / T. Nakamura, S. Uchiyama, M. Yamazaki, M. Iwata // *Cerebrovasc. Dis.* – 2002. – Vol. 14, № 3–4. – P. 234–238.

198. Neergaard-Petersen, S. The Influence of Haemoglobin A1c Levels on Platelet Aggregation and Platelet Turnover in Patients with Coronary Artery Disease Treated with Aspirin / S. Neergaard-Petersen, A. M. Hvas, E. L. Grove, S. B. Larsen, S. Gregersen, S. D. Kristensen // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 7. – e0132629.

199. Nielsen, H. H. Acute Neurofilament Light Chain Plasma Levels Correlate With Stroke Severity and Clinical Outcome in Ischemic Stroke Patients / H. H. Nielsen, C. B. Soares, S. S. Høgedal, J. S. Madsen, R. B. Hansen, A. A. Christensen, C. Madsen, B. H. Clausen, L. H. Frich, M. Degn, C. Sibbersen, K. L. Lambertsen // *Front Neurol.* – 2020. – Vol 11. – 448.

200. Nuzkowski, A. Hypochlorite-modified low density lipoprotein inhibits nitric oxide synthesis in endothelial cells via an intracellular dislocalization of endothelial nitric-oxide synthase / A. Nuzkowski, R. Gräbner, G. Marsche, A. Unbehaun, E. Malle, R. Heller // *J Biol Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 17. – P. 14212–14221.

201. Obydenny, S. I. Dynamics of calcium spiking, mitochondrial collapse and phosphatidylserine exposure in platelet subpopulations during activation / S. I. Obydenny, A. N. Sveshnikova, F. I. Ataulakhanov, M. A. Panteleev // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2016. – Vol. 14, № 9. – P. 1867–1881.

202. Oishi, Y. Circulating adhesion molecules and severity of coronary atherosclerosis / Y. Oishi, T. Wakatsuki, A. Nishikado, T. Oki, S. Ito *Circulating*

adhesion molecules and severity of coronary atherosclerosis // *Coronary Artery Disease*. – 2000. – Vol. 11, № 1. – P. 77–81.

203. Paffen, E. C-reactive protein does not directly induce tissue factor in human monocytes / E. Paffen, H. L. Vos, R. M. Bertina // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2004. – Vol. 24, № 5. – P. 975–981.

204. Patarroyo Aponte, M. M. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Antagonists in Atherosclerosis Prevention / M. M. Patarroyo Aponte, G. S. Francis // *Curr Cardiol Rep*. – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 433–442.

205. Patsouros, N. Aspirin resistance as possible risk factor in stroke occurrence / N. Patsouros, P. Laboux, B. Chatelain, C. Chatelain // *Cerebrovascular Diseases*. – 2003. – № 16 (Suppl. 4). – P. 82–83.

206. Pearlstein, D. P. Role of mitochondrial oxidant generation in endothelial cell responses to hypoxia / D. P. Pearlstein, M. H. Ali, P. T. Mungai, K. L. Hynes, B. L. Gewertz, P. T. Schumacker // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2002. – Vol. 22. – P. 566–573.

207. Prasad, K. C-reactive protein increases oxygen radical generation by neutrophils / K. Prasad // *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. – 2004. – Vol. 9, № 3. – P. 203–209.

208. Pundik, S. Recovery of post stroke proximal arm function, driven by complex neuroplastic bilateral brain activation patterns and predicted by baseline motor dysfunction severity / S. Pundik, J. P. McCabe, K. Hrovat, A. E. Fredrickson, K. Tatsuoka, I. J. Feng, J. J. Daly // *Front. Hum. Neurosci*. – 2015. – Vol. 9. – P. 1–13.

209. Radenkovic, M. Angiotensin receptor blockers & endothelial dysfunction: Possible correlation & therapeutic implications / M. Radenkovic, M. Stojanović, I. M. Nešić, M. Prostran // *Indian J Med Res*. – 2016. – Vol. 144, № 2. – P. 154–168.

210. Rallidis, L. S. Elevated soluble intercellular adhesion molecule-1 levels are associated with poor short-term prognosis in middle-aged patients with acute ischaemic stroke / L. S. Rallidis, M. G. Zolindaki, M. Vikelis, et al. // *Int J Cardiol*. – 2009. – Vol. 132, № 2. – P. 216–220.

211. Richard, N. M. Haemodynamic disorders, Thromboembolic disease and Shock / In: Robbins and Cotran Pathologic basis of disease; V. Kumar, A. K. Abbas, N. Fausto, editors // USA. Pennsylvania: Elsevier Publications. – 2004. – P. 126–127.

212. Rinder, H. M. Neutrophil but not monocyte activation inhibits P-selectin-mediated platelet adhesion / H. M. Rinder, J. L. Tracey, C. S. Rinder, D. Leitenberg, B. R. Smith // *Thromb Haemost.* – 1994. – Vol. 72, № 5. – P. 750–756.

213. Rivera, F. J. Beyond Clotting: A Role of Platelets in CNS Repair? / F. J. Rivera, I. Kazanis, C. Ghevaert, L. Aigne // *Front Cell Neurosci.* – 2016. – Vol. 9. – P. 511.

214. Rossi, A. Carotid atherosclerotic plaque instability in patients with acute myocardial infarction / A. Rossi, L. Franceschini, M. Fusaro, M. Cicoira, A. A. Eleas, G. Golia, S. Bonapace, F. Santini, G. Sangiorgi, P. Zardini, C. Vassanelli // *Int J Cardiol.* – 2006. – Vol. 111, № 2. – P. 263–266.

215. Ruggeri, Z. M. Platelet adhesion under flow / Z. M. Ruggeri // *Microcirculation.* – 2009. – Vol. 16, № 1. – P. 58–83.

216. Ruggeri, Z. M. Adhesion mechanisms in platelet function / Z. M. Ruggeri, G. L. Mendolicchio // *Circ Res.* – 2007. – Vol. 100, № 12. – P. 1673–1685.

217. Ruggeri, Z. M. Platelets in atherothrombosis / Z. M. Ruggeri // *Nat Med.* – 2002. – Vol. 8, № 11. – P. 1227–1234.

218. Sacco, R. L. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke / R. L. Sacco, H. C. Diener, S. Yusuf et al. // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359, № 12. – P. 1238–1251.

219. Sacco, R. L. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline / R. L. Sacco, R. Adams, G. Albers, M. J. Alberts, O. Benavente, K. Furie, L. B. Goldstein, P. Gorelick, J. Halperin, R. Harbaugh, S. C. Johnston, I. Katzan, M. Kelly-Hayes, E. J. Kenton, M.

Marks, L. H. Schwamm, T. Tomsick et al. // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37, № 2. – P. 577–617.

220. Schmidtke, D. W. Direct observation of membrane tethers formed during neutrophil attachment to platelets or P-selectin under physiological flow / D. W. Schmidtke, S. L. Diamond // *J Cell Biol.* – 2000. – Vol. 149, № 3. – P. 719–730.

221. Schulman, S. Antithrombotic drugs in coronary artery disease: Risk benefit ratio and bleeding / S. Schulman, F. A. Spencer // *J Thromb Haemost.* – 2010. – Vol. 8, № 4. – P. 641–650.

222. Schwedler, S. B. Native C-reactive protein induces endothelial dysfunction in ApoE^{-/-} mice: implications for iNOS and reactive oxygen species / S. B. Schwedler, P. J. Kuhlencordt, P. P. Ponnuswamy, G. Hatiboglu, T. Quaschnig, J. Widder, C. Wanner, L. A. Potempa, J. Galle // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 195, № 2. – e76–84.

223. Schwertz, H. Signal-dependent splicing of tissue factor pre-mRNA modulates the thrombogenicity of human platelets / H. Schwertz, N. D. Tolley, J. M. Foulks, M. M. Denis, B. W. Risenmay, M. Buerke, R. E. Tilley, M. T. Rondina, E. M. Harris, L. W. Kraiss, N. Mackman, G. A. Zimmerman, A. S. Weyrich // *J Exp Med.* – 2006. – Vol. 203, № 11. – P. 2433–2440.

224. Shahin, Y. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on endothelial dysfunction: a meta-analysis of randomised controlled trials / Y. Shahin, J. A. Khan, N. Samuel, I. Chetter // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 216, № 1. – P. 7–16.

225. Sharma, H. L. Drugs affecting coagulation, fibrinolysis and platelet functions / H. L. Sharma, K. K. Sharma // *Principles of pharmacology*. – 1st ed. – Hyderabad: Paras medical publishers. – 2007. – 639 p.

226. Shigenaga, M. K. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging / M. K. Shigenaga, T. M. Hagen, B. N. Ames // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1994. – Vol. 91, № 23. – P. 10771–10778.

227. Shultz, P. J. Endogenously synthesized nitric oxide prevents endotoxin-induced glomerular thrombosis / P. J. Shultz, L. Raij // *J Clin Invest*. – 1992. – Vol. 90, № 5. – P. 1718–1725.

228. Sibbing, D. Antithrombotic therapy for acute coronary syndrome: Past, present and future / D. Sibbing, D. J. Angiolillo, K. Huber // *Thromb Haemost.* – 2017. – Vol. 117, № 7. – P. 1240–1248.
229. Singh, U. Human C-reactive protein promotes oxidized low density lipoprotein uptake and matrix metalloproteinase-9 release in Wistar rats / U. Singh, M. R. Dasu, P. G. Yancey, A. Afify, S. Devaraj, I Jialal // *J Lipid Res.* – 2008. – Vol. 49, № 5. – P. 1015–1023.
230. Smyth, S. S. Regulation of vascular integrins / S. S. Smyth, C. C. Joneckis, L. V. Parise // *Blood.* – 1993. – Vol. 81, № 11. – P. 2827–2843.
231. Sotgiu, S. Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia / S. Sotgiu, B. Zanda, B. Marchetti, M. L. Fois, G. Arru, G. M. Pes, F. S. Salaris, A. Arru, A. Pirisi, G. Rosati // *Eur. J. Neurol.* – 2006. – Vol. 13, № 5. – P. 505–513.
232. Steg, P. G. On behalf of the REACH Registry Investigators / P. G. Steg et al. // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297, № 11. – P. 1197–1206.
233. Suzuki, J. Calcium-dependent phospholipid scrambling by TMEM16F / J. Suzuki, M. Umeda, P. J. Sims, S. Nagata // *Nature.* – 2010. – Vol. 468, № 7325. – P. 834–838.
234. Szmitko, P. E. Endothelial progenitors cells: new hope for a broken heart / P. E. Szmitko, P. W. M. Fedak, R. D. Weisel, D. J. Stewart, M. J. Kutryk, S. Verma // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, № 24. – P. 3093–3100.
235. Tabrizi, R. The effects of statin use on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / R. Tabrizi, O. R. Tamtaji, N. Mirhosseini, K. B. Lankarani, M. Akbari, E. Dadgostar, A. Borhani-Haghighi, P. Peymani, F. Ahmadizar, Z. Asemi // *Pharmacological Research.* – 2019. – Vol. 141. – P. 85–103.
236. Taylor, F. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease / F. Taylor, M. D. Huffman, A. F. Macedo, T. H. M. Moore, M. Burke, G. D. Smith, K. Ward, S. Ebrahim // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 1. – CD004816.

237. Thompson, D. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine / D. Thompson, M. B. Pepys, S.P. Wood // *Structure*. – 1999. – Vol. 7, № 2. – P. 169–177.

238. Thukkani, A. K. Identification of α -chloro fatty aldehydes and unsaturated lysophosphatidylcholine molecular species in human atherosclerotic lesions / A. K. Thukkani, J. McHowat, F. F. Hsu, M. L. Brennan, S. L. Hazen, D. A. Ford // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, № 25. – P. 3128–3133.

239. Toblli, J. E. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility / J. E. Toblli, F. DiGennaro, J. F. Giani, F. P. Dominici // *Vasc Health Risk Manag*. – 2012. – Vol. 8. – P. 151–160.

240. Tóth, N. K. Elevated factor VIII and von Willebrand factor levels predict unfavorable outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis / N. K. Tóth, E. G. Székely, K. R. Czuriga-Kovács, F. Sarkady, O. Nagy, L. I. Láncki, E. Berényi, K. Fekete, I. Fekete, L. Csiba, Z. Bagoly // *Front Neurol*. – 2018. – Vol. 8. – P. 721.

241. Touyz, R. M. Expression of a functionally active gp91phox-containing neutrophil-type NAD(P)H oxidase in smooth muscle cells from human resistance arteries: regulation by angiotensin II / R. M. Touyz, X. Chen, F. Tabet, G. Yao, G. He, M. T. Quinn, P. J. Pagano, E. L. Schiffrin // *Circ Res*. – 2002. – Vol. 90, № 11. – P. 1205–1213.

242. Trachtman, H. Nitric oxide and superoxide in rat mesangial cells: modulation by C-reactive protein / H. Trachtman, S. Futterweit, C. Arzberger, J. Bod, J. Goldschmiedt, H. Gorman, K. Reddy, N. Franki, P. C. Singhal // *Pediatr Nephrol*. – 2006. – Vol. 21, № 5. – P. 619–626.

243. Ushio-Fukai, M. Novel role of gp91(phox)-containing NAD(P)H oxidase in vascular endothelial growth factor-induced signaling and angiogenesis / M. Ushio-Fukai, Y. Tang, T. Fukai, S. I. Dikalov, Y. Ma, M. Fujimoto, M. T. Quinn, P. J. Pagano, C. Johnson, R. W. Alexander // *Circ Res*. – 2002. – Vol. 91, № 12. – P. 1160–1167.

244. Venugopal, S. K. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells / S. K. Venugopal, S. Devaraj, I. Yuhanna, P. Shaul, I. Jialal // *Circulation*. – 2002 – Vol. 106, № 12. – P. 1439–1441.
245. Wang, J. M. C-Reactive protein-induced endothelial microparticle generation in HUVECs is related to BH4-dependent NO formation / J. M. Wang, Y. Wang, J. Y. Huang, Z. Yang, L. Chen, L. C. Wang, A. L. Tang, Z. F. Lou, J. Tao // *J Vasc Res*. – 2007. – Vol. 44, № 3. – P. 241–248.
246. Wang, J. Y. Association of soluble intercellular adhesion molecule 1 with neurological deterioration of ischemic stroke: the Chongqing Stroke Study / J. Y. Wang, D. H. Zhou, J. Li, M. Zhang, J. Deng, C. Gao, J. Li, Y. Lian, M. Chen et al. // *Cerebrovasc Dis*. – 2006. – Vol. 21, № 1–2. – P. 67–73.
247. Wang, Q. Effect of C-reactive protein on gene expression in vascular endothelial cells / Q. Wang, X. Zhu, Q. Xu, X. Ding, Y. E. Chen, Q. Song // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2005. – Vol. 288, № 4. – P. 1539–1545.
248. Wagner, D. D. Platelets in inflammation and thrombosis / D. D. Wagner, P. C. Burger // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2003. – Vol. 23, № 12. – P. 2131–2137.
249. Wendelboe, A. M. Global Burden of Thrombosis / A. M. Wendelboe, G. E. Raskob // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118, №9 – P.1340–1347.
250. Weyrich, A. S. Dipyridamole selectively inhibits inflammatory gene expression in platelet-monocyte aggregates / A. S. Weyrich, M. M. Denis, J. R. Kuhlmann-Eyre, E. D. Spencer, D. A. Dixon, G. K. Marathe, T. M. McIntyre, G. A. Zimmerman, S. M. Prescott // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, № 5. – P. 633–642.
251. 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, D. J. Webb, J. Wardlaw // *Cerebrovasc Dis*. – 2014. – Vol. 37, № 1. – P. 64–75.
252. Wolin, M. S. Interactions of oxidants with vascular signaling systems / M. S. Wolin // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2000. – Vol. 20, № 6. – P. 1430–1442.

253. Wu, C. Y. Effects of mirror therapy on motor and sensory recovery in chronic stroke: a randomized controlled trial / C. Y. Wu, P. C. Huang, Y. T. Chen, C. K. Lin, H. W. Yang // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2013. – Vol. 94, № 6. – P. 1023–1030.

254. Yang, J. The biology of P-selectin glycoprotein ligand-1: its role as a selectin counterreceptor in leukocyte-endothelial and leukocyte-platelet interaction / J. Yang, B. C. Furie, B. Furie // *Thromb Haemost.* – 1999. – Vol. 81, № 1. – P. 1–7.

255. Yang, Z. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis / Z. Yang, X. F. Ming // *Clin Med Res.* – 2006. – Vol. 4, № 1. – P. 53–65.

256. Ying, Z. Lipoic acid effects on established atherosclerosis / Z. Ying, N. Kherada, B. Farrar, T. Kampfrath, Y. Chung, O. Simonetti, J. Deiuliis, R. Desikan, B. Khan, F. Villamena, Q. Sun, S. Parthasarathy, S. Rajagopalan // *Life Sci.* – 2010. – Vol. 86, № 3–4. – P. 95–102.

257. Zane, S. K. The Role of Platelets in Atherothrombosi / Kaplan S. Zane, Shaun P. Jackson // *Hematology.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 51–61.

258. Zhang, Q. Pleiotropic use of Statins as non-lipid-lowering drugs / Q. Zhang, J. Dong, Z. Yu // *Int J Biol Sci.* – 2020. – Vol. 16, № 14. – P. 2704–2711.

259. Zhang, W. J. Dietary alpha-lipoic acid supplementation inhibits atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient and apolipoprotein E/low-density lipoprotein receptor-deficient mice / W. J. Zhang, K. E. Bird, T. S. McMillen, R. C. LeBoeuf, T. M. Hagen, B. Frei // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, № 3. – P. 421–428.

260. Zou, M. H. Oxidation of the zinc-thiolate complex and uncoupling of endothelial nitric oxide synthase by peroxynitrite / M. H. Zou, C. Shi, R. A. Cohen // *J Clin Invest.* – 2002. – Vol. 109, № 6. – P. 817–826.

261. Zuo, F.-T. The effectiveness and safety of dual antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease with intracranial and extracranial arteriostenosis in Chinese Patients: A randomized and controlled trail / F.-T. Zuo, H. Liu, H.-J. Wu, N. Su, J.-Q. Liu, A.-Q. Dong // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol. 96, № 1. – e5497.

262. Zwaka, T. P. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis / T. P. Zwaka, V. Hombach, J. Torzewski // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103, № 9. – P. 1194–1197.

263. Zyryanov, A. The contributions of the arcuate fasciculus segments to language processing: Evidence from brain tumor patients / A. Zyryanov, V. Zelenkova, S. Malyutina, E. Stupina, V. Karpychev, E. Gordeyeva, V. Zhirnova, A. Artemova, V. Tolkacheva, A. Zuev, N. Pedyash, O. Bronov, D. Kopachev, I. Pronin, O. Dragoy // *The Russian Journal of Cognitive Science*. – 2019. – Vol. 6, № 1. – P. 25–37.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Классификация патогенетических подтипов ишемического инсульта TOAST [Adams H.P. et al., 1993]

Патогенетический подтип ишемического инсульта	Основные характеристики
Атеросклеротическое поражение крупных (внечерепных и внутричерепных) артерий (атеротромботический подтип)	Стеноз более половины диаметра или закупорка артерии, наличие инфаркта более 1,5 см в диаметре в коре или подкорковом веществе больших полушарий, мозжечке либо в стволе головного мозга, отсутствие источников кардиальной эмболии и изменений при обследованиях, указывающих на другую причину
Кардиальная эмболия (кардиоэмболический инсульт)	Наличие источников высокого риска кардиальной эмболии: механический клапан сердца, митральный стеноз с мерцательной аритмией, мерцательная аритмия в сочетании с другими изменениями, тромб в ушке левого предсердия, синдром слабости синусового узла, недавний (менее 4 недель) инфаркт миокарда, тромб в левом желудочке, кардиомиопатия, участок акинезии левого желудочка, миксома сердца, инфекционный эндокардит Наличие источников среднего риска: пролапс митрального клапана, кальцификация кольца митрального клапана, митральный стеноз без мерцательной аритмии, изолированная мерцательная аритмия, турбулентный кровоток в левом предсердии, аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно (отверстие), биологический протез митрального клапана, небактериальный тромботический эндокардит, сердечная недостаточность, участок гипокинезии левого желудочка, инфаркт миокарда в период от 4 недель до 6 месяцев
Закупорка мелких церебральных артерий (лакунарный инфаркт)	Один из синдромов лакунарного инсульта, отсутствие синдромов поражения коры полушарий головного мозга, наличие диабета или артериальной гипертонии, наличие небольшого до 1,5 см в диаметре очага поражения, расположенного субкортикально или в стволе головного мозга, или отсутствие изменений при КТ или МРТ головного мозга, отсутствие данных за существенное атеросклеротическое поражение крупных церебральных артерий и кардиальную эмболию
Другие уточненные причины ишемического инсульта	Расслоение артерии или другая васкулопатия, гиперкоагуляционное состояние, отсутствие данных за существенное атеросклеротическое поражение крупных церебральных артерий и кардиальную эмболию
Инсульт неясной причины	Наличие нескольких возможных причин или отсутствие причины инсульта при полном обследовании либо неполное обследование пациента

Приложение Б

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [Nasreddine et al., 2004]

ИМЯ _____
 Образование _____ Дата рождения _____
 ПОЛ _____ ДАТА _____

<p>Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки</p> <p>Нарисуйте ЧАСЫ (десять минут двенадцатого) (3балла)</p>		<p>Баллы</p> <p>___/5</p>																		
<p>Перерисуйте куб</p>		<p>[] [] [] Контур Цифры Стрелки</p>																		
<p>НАЗЫВАНИЕ</p>		<p>___/3</p>																		
<p>ПАМЯТЬ Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>ЛИЦО</td> <td>БАРХАТ</td> <td>ЦЕРКОВЬ</td> <td>ФИАЛКА</td> <td>КРАСНЫЙ</td> </tr> <tr> <td>Попытка 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Попытка 2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	Попытка 1						Попытка 2						<p>нет баллов</p>
	ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ															
Попытка 1																				
Попытка 2																				
<p>ВНИМАНИЕ Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [] 2 1 8 5 4 Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [] 7 4 2</p>		<p>___/2</p>																		
<p>Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок. [] Ф Б А В М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б</p>		<p>___/1</p>																		
<p>Серийное вычитание по 7 из 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4–5 правильных ответа: 3 балла; 2–3 правильных ответа: 2 балла; 1 правильный ответ: 1 балл; 0 правильных ответов: 0 баллов</p>		<p>___/3</p>																		
<p>РЕЧЬ Повторите:</p>		<p>___/2</p>																		

Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. []							
Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. []							
Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное [] _____ (N ≥ 11 слов)							___/1
количество слов, начинающихся на букву Л							
АБСТРАКЦИЯ							
Что общего между словами, [] поезд – велосипед [] часы – линейка							___/2
например, банан–яблоко = фрукты							
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ	Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	ЛИЦО []	БАРХАТ []	ЦЕРКОВЬ []	ФИАЛКА []	КРАСНЫЙ []	___/5
	Дополнительно по желанию Подсказка категории						Баллы только за слова БЕЗ подсказки
	Множественный выбор						
ОРИЕНТАЦИЯ	[] Дата [] Месяц [] Год [] День [] Место [] Город недели						___/6
КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ Добавить 1 балл, если образование ≤ 12					Норма 26 / 30		___/30

Приложение В
Модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin Scale, MRS)

Балл	Интерпретация
0	Нет симптомов
1	Отсутствие существенных нарушений при наличии симптомов болезни: способен выполнять все обычные повседневные обязанности
2	Легкая инвалидизация: не способен выполнять некоторые прежние обязанности, но справляется с собственными делами без посторонней помощи
3	Умеренная инвалидизация: потребность в некоторой помощи, но способен ходить без посторонней помощи
4	Тяжелая инвалидизация: не способен ходить без посторонней помощи, не способен справляться со своими физиологическими потребностями без посторонней помощи
5	Грубое нарушение жизнедеятельности: прикован к постели, недержание мочи и кала, потребность в постоянной помощи медицинского персонала
6	Смерть пациента

Приложение Г
Индекс мобильности Ривермид (Rivermead Mobility Index)

№	Навык	Оценка
1	Поворот в постели	Может повернуться со спины на бок без помощи
2	Переход в положение сидя	Может самостоятельно сесть на край постели
3	Равновесие сидя	Может сидеть более 10 секунд на краю постели
4	Самостоятельное вставание	Может встать с любого стула менее чем за 15 секунд и стоять более 15 секунд (можно с помощью)
5	Самостоятельное стояние	Сам стоит более 10 секунд без опоры
6	Перемещение	Сам, может и с пассивной опорой, перемещается с кровати на стул и обратно
7	Ходьба по комнате	Сам, не возбраняются приспособления (ходунки, ортезы и т.д.), может пройти более 10 метров
8	Подъем по лестнице	Без посторонней помощи может преодолеть лестничный пролет
9	Ходьба вне квартиры	Может ходить по тротуару без посторонней помощи
10	Ходьба по комнате без пособий	Может пройти более 10 метров в квартире без каких-либо пособий
11	Поднятие предметов с пола	Может пройти более 5 метров, поднять предмет и вернуться
12	Ходьба вне квартиры по пересеченной местности	Может сам ходить по траве, гравию
13	Прием ванны	Самостоятельно может зайти в ванну (душевую), помыться и выйти
14	Подъем и спуск на 4 ступени	Может без пособий (в том числе перил) подняться на 4 ступени и спуститься
15	Бег	Может пробежать более 10 метров не прихрамывая за 4 секунды (можно быстрой ходьбой)

Приложение Д

Шкала инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) [Brott T., Adams H.P., 1989]

Признак	Балл	Описание
Сознание: уровень бодрствования	0	Ясное
	1	Оглушение (заторможен, сонлив, но реагирует даже на незначительный стимул – команду, вопрос)
	2	Сопор (требует повторной, сильной или болезненной стимуляции для того, чтобы совершить движение или стать на время доступным контакту)
	3	Кома (речевому контакту не доступен, отвечает на раздражения лишь рефлекторными двигательными или вегетативными реакциями)
Сознание: ответы на вопросы. Просят больного назвать месяц года и свой возраст	0	Правильные ответы на оба вопроса
	1	Правильный ответ на один вопрос
	2	Неправильные ответы на оба вопроса
Сознание: выполнение инструкций. Просят больного открыть и закрыть глаза, сжать пальцы в кулак и	0	Выполняет одну команду правильно
	1	Выполняет обе команды правильно
	2	Обе команды выполняет неправильно
Движения глазных яблок	0	Норма
	1	Частичный паралич взора (но нет фиксированной)
	2	Фиксированная девиация глазных яблок
Поля зрения (исследуют с помощью движений пальцами, которые исследователь выполняет одновременно с обеих сторон)	0	Нет нарушений
	1	Частичная гемианопсия
	2	Полная гемианопсия
	3	Билатеральная гемианопсия
Паралич лицевой мускулатуры	0	Нет
	1	Легкий
	2	Умеренно выраженный
	3	Полный
Движения в руке на стороне пареза. Руку просят удерживать в течение 10 секунд в положении сгибания 90° в плечевом суставе, если больной сидит, и в положении сгибания 45°, если больной лежит	0	Рука не опускается
	1	Больной вначале удерживает руку в заданном положении, затем рука начинает опускаться
	2	Рука начинает падать сразу, но больной все же несколько удерживает ее против силы тяжести
	3	Рука сразу падает, больной совершенно не может преодолеть силу тяжести
	4	Нет активных движений
Движения в противоположной руке (стволовой инсульт). То же задание, что и в предыдущем пункте	0	Рука не опускается
	1	Больной вначале удерживает руку в заданном положении, затем рука начинает опускаться
	2	Рука начинает падать сразу, но больной все же несколько удерживает ее против силы тяжести

	3	Рука сразу падает, больной совершенно не может преодолеть силу тяжести
	4	Нет активных движений
Движения в ноге на стороне пареза. Больного, лежащего на спине, просят удержать в течение 5 секунд ногу, поднятую (согнутую в тазобедренном суставе) под углом 30°	0	Нога в течение 5 с не опускается
	1	Больной вначале удерживает ногу в заданном положении, затем нога начинает опускаться
	2	Нога начинает падать сразу, но больной все же несколько удерживает
	3	Нога сразу падает, больной совершенно не может преодолеть силу тяжести
	4	Нет активных движений
Движения в противоположной ноге (стволовой инсульт). То же задание, что и в предыдущем пункте	0	Нога в течение 5 с не опускается
	1	Больной вначале удерживает ногу в заданном положении, затем нога начинает опускаться
	2	Нога начинает падать сразу, но больной все же несколько удерживает
	3	Нога сразу падает, больной совершенно не может преодолеть силу тяжести
	4	Нет активных движений
Атаксия в конечности. Пальце-носовая и пяточно-коленная пробы (атаксия оценивается в баллах лишь в том случае, когда она непропорциональна степени пареза; при полном параличе кодируется буквой «Н»*)	0	Нет
	1	Имеется или в верхней, или в нижней конечности
	2	Имеется и в верхней, и в нижней конечности
Чувствительность. Исследуется с помощью булавки, учитываются только нарушения по гемитипу	0	Норма
	1	Незначительно снижена
	2	Значительно снижена
Синдром отрицания	0	Нет
	1	Частичный
	2	Полный
Дизартрия	0	Нормальная артикуляция
	1	Легкая или умеренная дизартрия
	2	Невнятная речь
Афазия. Оценивается по речевым ответам пациента в процессе его обследования	0	Нет
	1	Легкая или умеренная афазия
	2	Выраженная афазия
	3	Мутизм

Примечание: * – если признак не поддается тестированию вследствие иного неврологического дефицита, вместо балла ставится буква «Н»; если признак не определяется по иной причине, вместо балла ставится буква «Х».