

АО «Медицинский университет Астана»

УДК: 616.831-005.4

МПК: G01 N33/50

Тауганова Раушан Серекпаевна

**ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ТЯЖЕСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО
ИНСУЛЬТА С АКТИВНОСТЬЮ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ**

6М110100- Медицина

Диссертация на присуждение академической
степени магистра медицинских наук

Научный руководитель
д.м.н., профессор Жусупова А.С.

Официальный оппонент
к.м.н. Джумахаева А.С.

Астана, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	6
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ.....	7
ВВЕДЕНИЕ	9
1. ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ (обзор литературы)	12
1.1 Эпидемиология мозгового инсульта в мире.....	12
1.2 Эпидемиология инсульта в различных регионах Республики Казахстан.....	13
1.3 Факторы риска развития ишемического инсульта.....	14
1.4 Атеросклероз в патогенезе ишемического инсульта.....	17
1.5 Роль маркеров воспаления в развитии инсульта	20
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	25
2.1 Общий дизайн исследования	25
2.2 Общая характеристика клинического материала.....	26
2.3 Клинический неврологический метод	28
2.4 Лабораторный специфический метод	29
2.5 Статистический метод.....	29
2.6 Соответствие этическим требованиям клинического исследования.....	30
3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	31
3.1 Анализ эпидемиологических данных.....	31
3.2.1 Анализ факторов риска ишемического инсульта.....	33
3.2.2 Анализ клинических данных.....	34
3.3 Анализ воспалительной активности в острейшем периоде ишемического инсульта.....	36
3.4 Корреляционный анализ тяжести ишемического инсульта с активностью маркеров воспаления.....	40
3.5 Определение достоверности данных посредством критерия Краскела-Уоллиса.....	44
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	47
ВЫВОДЫ	50
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	51
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	52
ПРИЛОЖЕНИЯ (А, В)	62

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ «ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ».
Утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от «12» декабря 2013 года.

ГОСТ 7.1-84 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Инсульт – острое нарушение мозгового кровообращения, характеризующееся появлением общемозговых и/или очаговых неврологических симптомов, которые сохраняются более 24 часов или приводят к смерти больного в более ранние сроки.

Ишемический инсульт (ИИ) – острое нарушение мозгового кровообращения в результате внезапного ограничения притока крови к определенному участку головного мозга (вследствие закупорки питающих его артерий или резкого снижения системного артериального давления) с развитием очага некроза мозговой ткани (инфаркта мозга).

Фактор риска - аспект поведения или образа жизни, экспозиция условиями среды или врожденная или унаследованная особенность, которые, как известно из эпидемиологических данных, связаны с состоянием, относящимся к здоровью, которые считаются важными предотвратить. Термин ФР используется довольно свободно в любом из следующих значений:

1) Признак или экспозиция, связанная с повышенной вероятностью конкретного исхода, такого, как заболевание. Не обязательно причинный фактор. Маркер риска.

2) Признак или экспозиция, повышающая вероятность заболевания или иного конкретного исхода. Детерминанта.

3) Детерминант, которая может быть изменена вмешательством, таким образом, снижая вероятность возникновения заболевания или других конкретных исходов.

Эпидемиология - наука о распространении относящихся к здоровью (человека) состояний или событий в определенных популяциях и их детерминант, а также применение этих исследований в контроле над проблемами здоровья.

Заболеваемость - число новых случаев инсульта, возникших за определенный срок (год), рассчитанное на 1000 жителей.

Смертность - количество случаев инсульта, закончившихся летально (за год), рассчитанное на 1000 жителей.

Летальность - доля смертельных случаев инсульта относительно всех зарегистрированных случаев заболевания (в процентах)

Когортное исследование – это обсервационное исследование, в котором выделенную группу людей (когорту) наблюдают в течение некоторого времени. Исходы у испытуемых в разных подгруппах данной когорты, тех, кто подвергнулся или не подвергнулся (или подвергнулся в разной степени) лечению исследуемым препаратом сравниваются.

C-реактивный белок (англ. C-reactiveprotein, CRP) — белок плазмы крови, относящийся к группе белков острой фазы, концентрация которых повышается при воспалении.

Воспаление (лат. *inflammatio*) — выработанная в процессе эволюции защитно-приспособительная реакция организма, направленная на устранение воздействия патогенного раздражителя и восстановление целостности и функции повреждённой ткани или органа.

Корреляция (от лат. *correlatio* «соотношение, взаимосвязь») или корреляционная зависимость — статистическая взаимосвязь двух или более случайных величин (либо величин, которые можно с некоторой допустимой степенью точности считать таковыми).

Корреляционный анализ — метод обработки статистических данных, с помощью которого измеряется теснота связи между двумя или более переменными.

Коэффициент корреляции Спирмена (Spearmanrankcorrelationcoefficient) — мера линейной связи между случайными величинами. Корреляция Спирмена является ранговой, то есть для оценки силы связи используются не численные значения, а соответствующие им ранги.

Критерий Краскела-Уоллиса - это непараметрическая альтернатива одномерному (межгрупповому) дисперсионному анализу. Он используется для сравнения трех или более выборок, и проверяет нулевые гипотезы, согласно которым различные выборки были взяты из одного и того же распределения, или из распределений с одинаковыми медианами.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- CRP – C-reactive protein (С-реактивный белок)
HSCRP – high-sensitivity C-reactive protein (высокочувствительный С-реактивный белок)
NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale (Шкала инсульта Национального института здоровья)
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АФК - активные формы кислорода
БЦЗ – брахецефальная зона
ВМК – внутримозговое кровоизлияние
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИ – ишемический инсульт
ИЛ-18 – интерлейкин-18
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МИ – мозговой инсульт
ММП-9 - матриксная металлопротеиназа-9
НР – Helicobacter pylori
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОР – относительный риск
ОХ – общий холестерин
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
САК – субарахноидальное кровоизлияние
СД – сахарный диабет
СРБ – С-реактивный белок
ТГ - триглицериды
ТИА – транзиторная ишемическая атака
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
ФНО – фактор некроза опухоли
ФП – фибрилляция предсердий
ФР – фактор риска

СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица 1	Виды, методы, объем исследования.....	25
Таблица 2	Клинические данные, учитываемые в исследовании.....	27
Таблица 3	Таблица динамического наблюдения пациентов.....	27
Таблица 4	Интерпретация баллов NIHSS.....	28
Таблица 5	Распределение группы по возрастной классификации ВОЗ..	31
Таблица 6	Соотношение возраста, национальности и пола.....	32
Таблица 7	Распределение группы по факторам риска.....	33
Таблица 8	Процентное соотношение пациентов по степени тяжести ишемического инсульта.....	35
Таблица 9	Изменение среднего значения уровня лейкоцитов на 1, 3 и 7 сутки.....	36
Таблица 10	Изменение среднего значения уровня фибриногена на 1, 3 и 7 сутки.....	36
Таблица 11	Изменение среднего значения уровня СРБ на 1, 3 и 7 сутки....	37
Таблица 12	Динамика средних показателей маркеров воспалительной активности.....	37
Таблица 13	Соотношение средних значений уровня лейкоцитов и степени тяжести ишемического инсульта.....	38
Таблица 14	Соотношение средних значений уровня фибриногена и степени тяжести ишемического инсульта.....	38
Таблица 15	Соотношение средних значений уровня СРБ и степени тяжести ишемического инсульта.....	39
Таблица 16	Соотношение степени тяжести и средних значений маркеров воспалительной активности на 1,3 и 7 сутки.....	39
Таблица 17	Корреляционный анализ тяжести ишемического инсульта с уровнем лейкоцитов.....	40
Таблица 18	Корреляционный анализ тяжести ишемического инсульта с уровнем фибриногена.....	40
Таблица 19	Корреляционный анализ тяжести ишемического инсульта с уровнем СРБ.....	41
Таблица 20	Корреляционный анализ тяжести ишемического инсульта и активности воспаления.....	41
Таблица 21	Расчет медианы, межквартильного интервала и критерия Краскела-Уоллиса для уровня лейкоцитов.....	43
Таблица 22	Расчет медианы, межквартильного интервала и критерия Краскела-Уоллиса для уровня фибриногена.....	44
Таблица 23	Расчет медианы, межквартильного интервала и критерия Краскела-Уоллиса для уровня СРБ.....	45
Рисунок 1	Показатели смертности в странах Европы.....	13
Рисунок 2	Факторы риска возникновения инсульта.....	15
Рисунок 3	Распределение группы по половому признаку.....	31
Рисунок 4	Распределение группы по национальному признаку.....	32

Рисунок 5	Соотношение возраста и ФР.....	34
Рисунок 6	Распределение по вариантам ИИ.....	34
Рисунок 7	Изменение средних показателей баллов NIHSS.....	35
Рисунок 8	Соотношение ФР и степени тяжести ИИ.....	36
Рисунок 9	Соотношение средних показателей маркеров воспалительной активности.....	37
Рисунок 10	График линейной регрессии корреляции между уровнем лейкоцитов и NIHSS на 3 день госпитализации.....	42
Рисунок 11	График линейной регрессии корреляции между уровнем фибриногена и NIHSS.....	42
Рисунок 12	График линейной регрессии силы корреляции между СРБ и NIHSS на 1, 3 и 7 дни госпитализации.....	43

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Одним из актуальных и приоритетных проблем современной неврологии является ишемический инсульт, требующий дальнейшего изучения в связи со значительной распространенностью и высокой степенью инвалидизации.

Мозговой инсульт (МИ) занимает второе место среди причин смертности и является третьей по значимости причиной инвалидизации в мире [1].

В настоящее время инсульт объявлен глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения всего мира. Ежегодно около 17 миллионов человек страдают от инсульта, 70% из которых живут в странах с низким или средним уровнем доходов [2]. Прогнозируется, что смертность от инсульта к 2030 году достигнет 7,8 млн., если не будут предприняты единые общемировые меры по борьбе с МИ [3]. В Республике Казахстан (РК) МИ по распространенности занимает третье место, незначительно уступая инфаркту миокарда и злокачественным новообразованиям. По данным официальной статистики в 2015 году более 40 тысяч казахстанцев перенесли инсульт, из них 24% со смертельным исходом. Заболеваемость инсультом в различных регионах страны составляет от 2,5 до 3,7 случая на 1000 человек в год, а смертность от 100 до 180 случаев на 100 тыс. человек. МИ является главной причиной инвалидизации в РК и составляет 104,6 на 100 000 населения [4].

Атеротромбоз и атеротромбоэмболия являются причинами развития ишемического инсульта в 34-75% случаев [5, 6]. Возникновение сосудистых катастроф в разных бассейнах артериального русла связано с появлением нестабильных бляшек [7, 8].

В последние годы в мировой медицинской науке непрерывно возрастает интерес к исследованию роли факторов воспаления в патогенезе инсульта, а также прогнозированию риска первичных и вторичных цереброваскулярных катастроф по уровню воспалительных маркеров в различных популяциях.

Воспаление является одним из ключевых патофизиологических моментов церебральной ишемии, лежащей в основе развития ишемии. Возрастает количество данных о том, что вялотекущий воспалительный процесс, идентифицируемый, в частности, по повышению уровня С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена, является дополнительным фактором риска развития инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА). В свою очередь атеросклероз рассматривается как хроническая воспалительная патология сосудов [9,10], в развитии и прогрессировании которой может играть роль внутрисосудистое воспаление, вызванное различными факторами, в том числе и хроническими системными инфекциями [11, 12].

Острая гипоксия мозговой ткани сопровождается миграцией лейкоцитов в зону повреждения и активацией клеток микроглии [13]. СРБ, концентрация которого возрастает в крови больных уже в первые часы после острой церебральной ишемии, запускает активацию системы комплемента по

классическому пути, что также способствует развитию воспаления в ишемизированной зоне и увеличению размера инфаркта мозга [14, 15].

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют, что СРБ является независимым фактором высокого кардиоваскулярного риска, включая риск развития инфаркта миокарда, инсульта и внезапной сердечной смерти [16, 17, 18, 19, 20].

СРБ оказывается особенно привлекательным благодаря простоте выполнения теста, хотя не все исследователи признают наличие дополнительной пользы от его оценки. Дополнительные биомаркеры: адипонектин, растворимый лиганд CD40, ИЛ-18 и ММП-9 продемонстрировали свою диагностическую ценность только в научных исследованиях [21].

Учитывая вышеизложенное, изучение биомаркеров провоспалительной активности в остром периоде ишемического инсульта позволит совершенствовать диагностику и лечение ишемического инсульта.

Цель исследования: сравнительный анализ тяжести ишемического инсульта с биомаркерами провоспалительной активности.

Задачи исследования:

1. Изучить клиническую характеристику больных в остром периоде ишемического инсульта с определением степени тяжести по шкале NIHSS.
2. Изучить биомаркеры провоспалительной активности (лейкоциты, СРБ, фибриноген) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.
3. Проанализировать взаимосвязь степени тяжести ишемического инсульта с активностью провоспалительных биомаркеров.

Методы исследования:

- 1) Клинические методы:
 - а) неврологический статус;
 - б) международная шкала оценки степени тяжести ишемического инсульта NIHSS;
- 2) Лабораторно-инструментальные методы:
 - а) УЗДГ сосудов брахео-цефальной зоны для верификации стенозирующего или окклюзирующего процесса;
 - б) исследование уровня холестерина.
- 3) Специфические методы
 - а) определение активности биомаркеров воспаления – лейкоциты, СРБ, фибриноген.
- 4) Компьютерно-статистическая обработка данных посредством программы IBMSPSSStatistics 22.0.

Научная новизна результатов исследования впервые в Казахстане проведены исследования провоспалительных реакций крови в сравнительном аспекте со степенью тяжести ишемического инсульта.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что результаты исследования могут быть использованы для ранней диагностики воспалительных реакций и определения прогноза тяжести течения ишемического инсульта.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Острый период ишемического инсульта сопровождается нарастанием активности провоспалительных маркеров, наиболее активными из которых являются СРБ и фибриноген.
2. Имеется взаимосвязь между степенью тяжести ишемического инсульта и активностью провоспалительных маркеров.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 63 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственного исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 12 рисунками, 23 таблицами и 2 приложениями. Библиография включает 164 источника, из них 121 иностранных автора.

Апробация диссертации. Результаты исследований и основные положения диссертации были представлены и обсуждены на Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов 13-14 апреля 2017г. Астана; на заседании кафедры неврологии с курсом психиатрии и наркологии от 16 мая 2017г., протокол заседания №5а; на заседании научно-клинического семинара от 22 мая 2017г.

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 5 работ. 2 статьи: «Факторы риска развития ишемического инсульта», «Вестник» КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова №1, 2017г.; «Оценка влияния системного воспаления на уровень лептина у пациентов с осложнениями воспалительного характера при ишемическом инсульте», Научно-практический журнал «Валеология» №1, 2017г. 3 тезиса: Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов 14-15 апреля 2016г. Астана «Значение определения биомаркеров воспалительной активности в остром периоде ишемического инсульта». Международная научно-практическая конференция «Современная медицина: актуальные вопросы» г. Новосибирск, март 2017г. «Анализ изменения маркеров воспалительной активности у пациентов с ишемическим инсультом»; Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов 13-14 апреля 2017г. Астана «Оценка динамики показателей воспалительной активности и тяжести ишемического инсульта».

1 ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

1.1 Эпидемиология мозгового инсульта в мире

Церебральный инсульт продолжает оставаться важной медико-социальной проблемой в связи с его большой распространённостью и высокими уровнями инвалидизации и летальности [22, 23, 24, 25, 26]. На Всемирном конгрессе по проблемам инсульта в 2004г. инсульт объявлен «глобальной эпидемией», которая угрожает жизни и здоровью жителей всей планеты [27]. Ожидается рост смертности от инсульта до 7,8 млн. в 2030 г., если не будет предпринято никаких активных глобальных мер по борьбе с мозговым инсультом. Инсульт назван заболеванием – катастрофой в странах с низким уровнем жизни. В развитых странах инсульт – третий по частоте смерти, и уступает лишь сердечным заболеваниям и раку [28, 29].

Каждый год в Соединенных Штатах Америки инсультом заболевает более 1 млн. человек. В США инсульт занимает третье место среди причин смертности, ежегодно поражая 750 тыс. человек, 30% из которых погибают в течение первого года [30]. Согласно DALY (The disability-adjusted life year) среди населения Европы инсульт занимает второе место и составляет 6,8% из потерянных лет жизни, при этом болезнь Альцгеймера и другие виды постинсультной деменции занимают пятое место (3%) [31].

Низкий показатель заболеваемости регистрируется в странах скандинавского полуострова, Нидерландах, Швейцарии (0,38-0,48 случаев на 1000), тогда как максимальная заболеваемость в странах Восточной Европы [32, 33]. При возможном снижении заболеваемости инсультом в развитых странах Европы на 35%, в последующие 20 лет ожидается, что число больных инсультом к концу этого периода увеличится на 11%, в основном, за счет увеличения продолжительности жизни и роста числа населения старческого возраста [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41]. По данным территориально-популяционного регистра инсульта в России усредненный среднегодовой показатель заболеваемости инсультом в 2009 году составил 3,52 случая на 1000 населения и 3,28 случая на 1000 населения в 2010 году [42].

Средний показатель стандартизованного коэффициента смертности по 15 странам Европейского союза был 0,59 [43, 44]. Например, в скандинавских странах, Финляндия 0,64, Норвегия 0,55. В странах южной Европы Италия 0,59, Испания 0,55, Западной Европы: Швейцария 0,35, Франция 0,39. В мировой статистике Россия занимает второе место по смертности от инсульта, которая в 3-8 раз выше, чем в США, Франции и Швейцарии (0,96 на 1000 населения в год в 2010 году) [45, 46, 47, 48, 49].

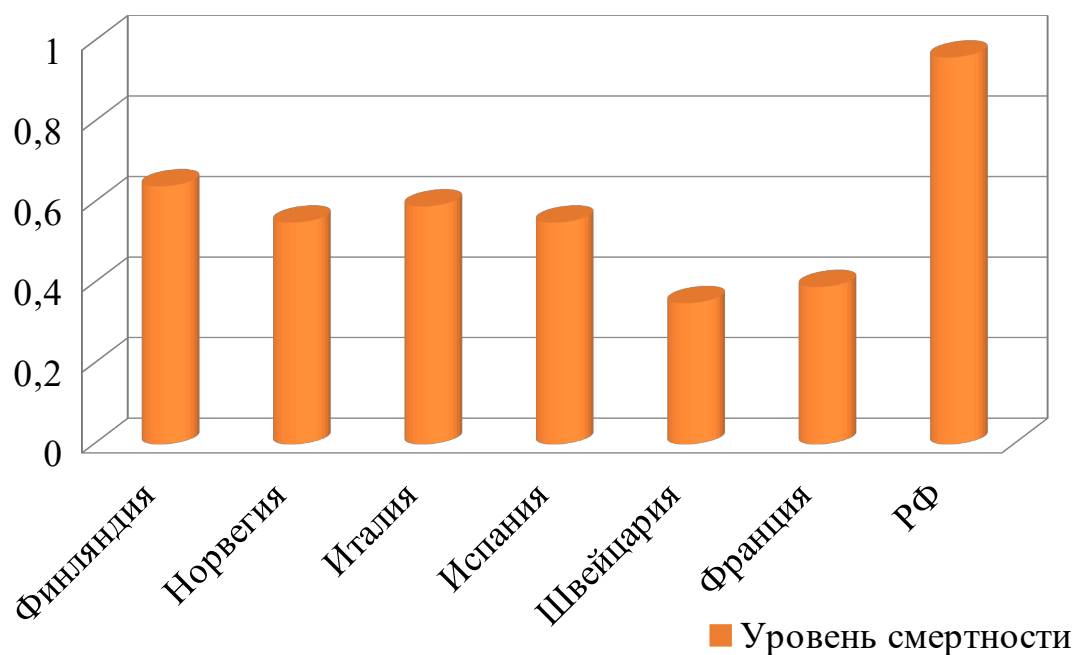


Рисунок 1 – Показатели смертности в странах Европы

1.2 Эпидемиология инсульта в различных регионах Республики Казахстан

В РК зарегистрировано 2 млн. человек, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, а это составляет 12% экономически активного населения страны. По смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди стран Содружества Независимых Государств Республика Казахстан находится на втором месте [50]. Заболеваемость от инсульта в разных регионах страны составляет от 2,5 до 3,7 случая на 1000 человек в год, а смертность от 100 до 180 случаев на 100 тыс. человек. По данным агентства РК на сегодняшний день в стране зарегистрировано 275 000 инвалидов после перенесенного инсульта [51].

Впервые «Регистр инсульта» был проведен в РК в г. Усть-Каменогорск в 2001г. Стандартизированные показатели заболеваемости инсультом составили 498 случаев на 100 000 населения у мужчин и 410 случаев на 100 000 населения у женщин. Уровень смертности при анализе первичных и повторных случаев инсульта составил 39,3 % для мужчин и 29,9 % для женщин. Стандартизированные показатели смертности от инсульта составили 98/100 000 и 65/100 000 среди мужчин и женщин соответственно. Наиболее часто из факторов риска встречались артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет [52].

В г. Шымкент установлен высокий уровень заболеваемости инсультами 291 на 100 000 населения, из них ишемические инсульты составили 74,9%, геморрагические – 25,2%. Смертность от инсультов в г. Шымкенте составила 194 на 100 000 человек. Были определены межэтнические различия – более высокие показатели обнаружены среди казахского населения. Основными факторами риска мозговых инсультов в популяции Шымкента являются

артериальная гипертензия, мерцательная аритмия, ишемическая болезнь сердца, гиподинамия [53].

Результаты выборочных исследований на примере регистра Павлодарской области 2001-2010гг. показывают высокую частоту ОНМК (1,3 случая на 1000 населения в год) в сравнении с 1,0 по Республике Казахстан, с тенденцией к росту (на 4,7-4,9 % в год) и преобладанием ишемического типа МИ [54]. По данным регистра инсульта Атырауской области в 2006 г, заболеваемость инсультом составила 2,7 на 1000 человек в год. Смертность от инсульта в Атырауской области составляет 1,1 на 1000 населения. Наиболее распространенным фактором риска у больных была артериальная гипертония (91,7%). На 2 месте по частоте стояли заболевания сердца (56,1%) (ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий), на 3 месте - сахарный диабет, составив 25,5% [55].

В Республике Казахстан проблема борьбы с ОНМК является одним из приоритетных направлений социальной политики. С целью усовершенствования медицинской помощи больным с инсультом был разработан проект по созданию региональных инсультных центров, который вошел в программу развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Казахстан» на 2011-2015 годах. Благодаря открытию сети региональных инсультных центров, разработки и реализация комплекса мероприятий по предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний и снижению смертности и инвалидности от инсультов и инфарктов миокарда на правительственном уровне позволило существенно улучшить эпидемиологическую ситуацию в стране. Несмотря на положительные тенденции изменения смертности, инсульт по-прежнему продолжает оставаться одной из основных проблем в нашей стране, в связи высокой заболеваемостью и инвалидностью. В нашей стране, из-за высоких показателей смертности населения от цереброваскулярных заболеваний, говорит о необходимости обращать все большее внимание ранней первичной профилактике этих заболеваний.

Успехи в борьбе с инсультом, достигнутые во многих странах [56, 57], стали возможными благодаря комплексному подходу, включающему как совершенствование диагностики, лечения и реабилитации МИ, так и активные мероприятия по первичной и вторичной профилактике. Профилактика инсульта - это комплекс мер, направленных на его предупреждение, путем определения и коррекция факторов риска его развития. Коррекция лишь одного фактора риска, например, артериальной гипертензии позволяет снизить заболеваемость первичным ишемическим инсультом на 30-40%. [58, 59, 60].

1.3 Факторы риска развития ишемического инсульта

Инсульт – острое нарушение мозгового кровообращения, характеризующееся появлением общемозговых и/или очаговых неврологических симптомов, которые сохраняются более 24 часов или приводят к смерти больного в более ранние сроки.

Среди всех видов инсульта преобладают ишемические поражения мозга. Ишемические инсульты составляют 70—85 % случаев, кровоизлияния в мозг — 20—25 % случаев, нетравматические субарахноидальные кровоизлияния — 5 % случаев.

Основные факторы риска инсульта разделяют на неконтролируемые и контролируемые. К неконтролируемым факторам риска относятся возраст, наследственную предрасположенность, пол. Среди контролируемых выделяют артериальную гипертензию, сахарный диабет, фибрилляцию предсердий и другие заболевания сердца, предшествующие транзиторные ишемические атаки (ТИА) и инсульт, курение, употребление алкоголя, дислипидемию, также применение оральных контрацептивов [61, 62, 63].



Рисунок 2 – Факторы риска возникновения инсульта

Особое место среди факторов риска занимает возраст. Риск развития инсульта повышается с возрастом. У больных в возрасте 65 лет и старше риск составляет 75,0%. Каждые десять лет после достижения возраста 55 лет вероятность развития МИ увеличивается примерно в 2 раза. Инсульт встречается чаще у мужчин, чем у женщин, но женщины чаще умирают от МИ [64, 65].

Наиболее важное место среди ФР занимает артериальная гипертензия, которая встречается у 92,5% больных, перенесших ишемический или геморрагический инсульт. В одном из самых масштабных исследований INTERSTROKE, проведенное в 22 странах мира, выявило что АГ - наиболее значимый ФР развития как ишемического, так и геморрагического инсульта (суммарный популяционный риск составил 90,3%) [66]. Результаты

многих исследований показывают, что при снижении диастолического АД на 5–6 мм рт. ст. и систолического АД 10–12 мм рт. ст. в течение 3–5 лет уменьшает риск развития МИ на 31,0%. Использование адекватной гипотензивной терапии снижает риск развития повторного инсульта [67].

Вторым среди ФР развития инсульта после артериальной гипертензии принято считать сахарный диабет [68, 69]. Общеизвестно, что повышение концентрации глюкозы в крови на фоне АГ увеличивает вероятность развития МИ и приводит к микроангиопатии, ускоренному развитию атеросклероза крупных сосудов. Относительный риск развития инсульта выше у лиц с сахарным диабетом типа 2 в 1,8-6,0 раз по сравнению с лицами, не страдающими диабетом. Риск смерти от инсульта среди пациентов с гипергликемией был в 2,8 раза выше по сравнению с пациентами без СД, при этом риск смерти от ишемического инсульта был выше в 3,8 раза, от САК в 1,1 раза и от ВМК - в 1,5 раза [70].

Мозговой инсульт является частым осложнением инфаркта миокарда, особенно осложненного тромбозом левого желудочка, и развивается у 3-12% этих больных [71, 72]. Результаты исследования EUROSTROKE показывают, что у лиц с инфарктом миокарда риск инсульта повышен в 3,1 раза [73]. По данным недавнего исследования, развитие инсульта в период стационарного лечения пациентов с инфарктом миокарда в 44% случаев заканчивалось смертью больного [74]. Вероятность эмболии более высока в течение периода активного образования тромба в первые 1-3 месяца, хотя ее риск остается значительным даже вне острой фазы у пациентов с продолжающейся миокардиальной дисфункцией, сердечной недостаточностью или ФП.

Еще одним значимым независимым фактором риска развития инсульта является фибрилляция предсердий, приводящая к повышению риска инсульта и тромбоэмболий в 5 раз [75]. Кардиоэмболический вариант мозгового инсульта ассоциируется с плохим восстановлением утраченных функций и высокой летальностью [76, 77]. Кроме того, ФП является фактором риска повторного инсульта и риска смерти в течение 30 дней после инсульта [78, 79]. Первичная профилактика антикоагулянтами, в частности варфарином, уменьшает риск развития инсульта приблизительно на 64,0% [80].

Ожирение и повышение индекса массы тела ≥ 25 кг/м² связано с увеличением частоты артериальной гипертензии и сахарного диабета. В мета-анализе, охватывающим 25 исследований, показано, что избыточная масса тела и ожирение связаны с прогрессирующим повышением риска развития ишемического инсульта вне зависимости от возраста, образа жизни и других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [81]. В недавнем исследовании, проведенном в Дании, которое длилось пять лет, с наблюдением 21884 пациентов, перенесших инсульт, установлено, что избыточный вес и ожирение связаны с лучшим прогнозом выживаемости после инсульта [82, 83]. Несмотря на то, что снижение массы тела приводит к снижению артериального давления, оно не влечет за собой уменьшения риска развития инсульта [84, 85]. У пациентов с ожирением развивается атерогенная дислипидемия. Опыт

применения статинов у больных с дислипидемией и разными сопутствующими заболеваниями, позволил добиться значительного снижения общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов при минимуме побочных проявлений[86, 87].

По данным Фремингемского исследования курение увеличивает риск развития ИИ в 2 раза, а субарахноидального кровоизлияния - в 3 раза. Степень риска зависит от интенсивности и длительности курения, и она уменьшается через 2-4 года после прекращения курения. Курение повышает уровень фибриногена и вязкость крови, увеличивая активность тромбоцитов, провоцирует развитие атеросклероза сонных и коронарных артерий, способствует повышению уровня артериального давления[88,89].

В систематическом анализе и мета-анализе показано, что злоупотребление алкоголем (> 60 г в день) увеличивает риск развития ишемического (ОР 1,69; 95% ДИ 1,34–2,15) и геморрагического (ОР 2,18; 95% ДИ 1,48–3,20) инсульта. При этом употребление алкоголя в малых дозах (<12 г в день) снижает риск развития ишемического инсульта (ОР 0,80 95% ДИ 0,67–0,96) [90].

По данным мета-анализа с включением 24 000 женщин репродуктивного возраста показано, что применение оральных контрацептивов увеличивает риск развития ишемического инсульта почти в 3 раза [91]. В систематизированном Кокрейновском обзоре выявлено, что заместительная гормональная терапия ассоциирована с увеличением риска инсульта (ОР 1,44; 95% ДИ 1,10–1,89). В рандомизированном контролируемом исследовании Women's Health Initiative, выявлено, что риск инсульта возрастает только у женщин, длительно применяющих оральные контрацептивы (> 5 лет; ОР 1,32; 95% ДИ 1,12–1,56) [92, 93, 94].

1.4 Атеросклероз в патогенезе ишемического инсульта

Атеросклероз – системное заболевание, основным проявлением которого является формирование в сосудах атеросклеротических бляшек с последующим нарушением кровоснабжения и дисфункцией органов [95].

В большинстве случаев атеросклерозом поражаются коронарные, церебральные, почечные, брыжеечные артерии и артерии конечностей. При этом существуют участки артерий, которые подвержены атеросклеротическим изменениям наиболее часто. Эту, так называемую селективность, связывают с особенностями локальной гемодинамики: неоднородностью кровотока (например, в местах бифуркации сосудов) или локально повышенной гемодинамической нагрузкой [96].

Еще одной характерной особенностью атеросклероза является волнообразность течения, которая возникает из-за неравномерного роста атеросклеротической бляшки и происходящими в ней изменений: периоды бессимптомного течения сменяются периодами бурных клинических проявлений, острого или хронического характера. Таким образом, клиническая

картина атеросклероза тесно связана с локализацией поражения и его характером.

Атеросклероз по сей день является заболеванием с неизвестной этиологией. Существует несколько теорий возникновения атеросклероза. Наиболее популярна модифицированная (обобщенная) теория, объединяющая теорию повреждения эндотелия сосудов с воспалительной теорией, основанной на обнаружении на каждой стадии атерогенеза признаков локального неспецифического воспаления. Дисфункция эндотелия может возникать по различным причинам, в большинстве случаев это факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Дислипидемия является важной, но не основной составляющей атерогенеза [97].

Традиционно патофизиология атеротромбоза тесно увязывается с липидной теорией [98], поскольку существует достаточно большой объем научных данных, подтверждающих наличие прямой связи между концентрацией в плазме крови общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), с одной стороны, и частотой кардиоваскулярных событий в популяции — с другой [99]. Понимание важной роли субинтимального накопления недоокисленных модифицированных липидов, тесно ассоциированное с генетически обусловленным дефектом трансмембранной регуляции их транспорта, в формировании атеромы существенным образом стимулировало прогресс клинической липидологии, который в конечном итоге обусловил успешное завершение целого ряда крупных эпидемиологических и рандомизированных клинических исследований (РКИ)[100]. Результаты последних привели к созданию программ первичной и вторичной профилактики возникновения кардиоваскулярных событий на основе достижения контроля над гипер - и дислипидемией[101]. В настоящее время выработаны и созданы клинические рекомендации, посвященные превенции и лечению нарушений липидного обмена у пациентов высокого кардиоваскулярного риска, в которых мониторинг концентраций в плазме крови ОХ, ХС ЛПНП, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), аполипопротеинов (апо В/апо А-I) рассматривается как неотъемлемая часть эффективной стратегии улучшения клинических исходов[102, 103, 104, 105, 106].

С другой стороны, на протяжении последних лет интерес исследователей стали привлекать процессы локального воспаления в области атеромы, инициируемые процессами модификации ХС ЛПНП. Последние рассматриваются в качестве одного из важнейших механизмов не только формирования атеромы, но и возникновения атеротромбоза [107]. Установлено, что многие факторы риска атеротромбоза, такие как артериальная гипертензия (АГ), курение, употребление алкоголя, сахарный диабет, ожирение, способны потенцировать накопление модифицированных молекул ХС ЛПНП и индуцировать локальный воспалительный процесс [108].

Как отмечал еще Рудольф Вирхов, иммунноопосредованный воспалительный ответ имеет самое прямое отношение к развитию и созреванию

атеросклеротической бляшки. В ходе формирования последней происходит миграция мононуклеарных лейкоцитов, тучных клеток и лимфоцитов в стенку сосуда – как мозгового, так и любого другого. В частности, стало известно, что формированию ранних атеросклеротических изменений в основных мозговых артериях, а также в мозговых артериях меньшего калибра, предшествует накопление макрофагов и Т-лимфоцитов в субэндотелиальном слое сосудистой стенки, сопровождающееся отложением модифицированных липидов [109].

Когда липопротеины низкой плотности (ЛПНП) накапливаются в стенке артерии, они окисляются и фагоцитируются макрофагами, в результате чего образуются так называемые пенистые клетки. Окисленные ЛПНП способны оказывать провоспалительные эффекты. Они проявляют хемотаксический эффект, а также стимулируют экспрессию макрофагального колониестимулирующего фактора и MCP-1, синтезируемых эндотелиоцитами. Также окисленные ЛПНП повышают синтез молекул адгезии на эндотелии, что способствует трансмиграции моноцитов в атероматозные участки сосудистой стенки [110].

Исходом атеросклеротического поражения артерии могут быть стеноз просвета сосуда или аневризма стенки артерии. На ранних стадиях стеноза бляшка растет вне просвета сосуда, не препятствуя кровотоку. Просвет уменьшается при величине бляшки, составляющей примерно 40% и более диаметра сосуда. При этом отмечается стабильное снижение кровотока, компенсируемое за счет иных механизмов.

При нагрузке, когда компенсаторных механизмов становится недостаточно, возникают клинические проявления стеноза: преходящая ишемия. Стойкая ишемия, приводящая к некрозу, возникает по двум причинам: вследствие полной окклюзии сосуда бляшкой и тромбоза сосуда в зоне бляшки. Некрозы, вызванные первой причиной, наблюдаются значительно реже, чем второй, поскольку длительная транзиторная ишемия, предшествовавшая окклюзии бляшкой, способствует развитию коллатерального кровообращения и смягчает последствия окклюзии. Иная картина наблюдается при развитии тромбоза в области бляшки.

Ведущая роль в развитии тромбоза принадлежит процессам, происходящим с самой бляшкой: ее изъязвлению или разрыву, запускающим процессы тромбообразования. Необходимо отметить, что размеры бляшки при этом не имеют значения. Тромбоз артерии может также развиваться на самых ранних стадиях атерогенеза, то есть при отсутствии бляшки как таковой. В этом случае процессы тромбообразования начинаются вследствие повреждения эндотелия. Причинами разрыва бляшки могут быть гемодинамические сдвиги, а также воспаление в области самой бляшки.

Склонность бляшки к разрыву неодинакова. Бляшки с тонкими фиброзными покрышками, высоким содержанием макрофагов и большим количеством атероматозных масс имеют большой риск разрыва и классифицируются как нестабильные бляшки. Бляшки с толстыми фиброзными покрышками, большим количеством межклеточного вещества, низким

содержанием атероматозных масс менее склонны к разрыву, и обозначаются как стабильные. Разграничение бляшек на стабильные и нестабильные имеет огромное клиническое значение, поскольку позволяет выявить пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых катастроф [111].

В настоящий момент выявить нестабильные бляшки можно при помощи визуальных методов (внутрисосудистого ультразвука), а также по косвенным признакам (увеличению концентрации в крови специальных маркеров). К сожалению, все существующие в настоящий момент методы диагностики бляшек, склонных к разрыву, не имеют широкого клинического распространения в основном за счет высокой стоимости исследований и недостаточной оснащенности лечебных учреждений необходимыми оборудованием и материалами.

Разрывы бляшек могут протекать и без образования тромба. Клинически данные процессы протекают бессимптомно или в виде затяжных приступов ишемии. Последующее рубцевание бляшек приводит к утолщению фиброзной покрышки и стиханию острых процессов до следующего разрыва [112, 113].

1.5 Роль маркеров воспаления в развитии атеросклероза

Атеросклероз, ранее считавшийся типичной болезнью накопления липидов, на самом деле включает в себя постоянный воспалительный ответ. За последние двадцать лет, оценка роли воспаления при атеросклерозе разрослась. Значительные достижения в фундаментальной и экспериментальной науке осветили роль воспаления и основные клеточно-молекулярные механизмы, которые способствуют развитию атеросклероза [114]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что идеи, полученные от связи между воспалением и атеросклерозом, могут дать прогностическую информацию о значительной клинической пользы.

Последние достижения в области фундаментальной науки установили роль воспаления во всех стадиях роста атеросклеротической бляшки и, в конечном счете, тромботических осложнений атеросклероза. Эти новые результаты показывают связь между факторами риска и механизмами атерогенеза [115, 116]. Уровень маркеров воспаления может определять исходы у больных с острым коронарным синдромом, независимо от повреждения миокарда. Вялотекущее хроническое воспаление, определяемое уровнями С-реактивного белка, проспективно определяет риск атеросклеротических осложнений, совместно с традиционными факторами риска. Кроме того, некоторые методы лечения, которые уменьшают риск тромбоза коронарных артерий, также опосредованно способны ограничивать воспаление [117, 118]. В случае снижения липидов статинами, этот противовоспалительный эффект, как показывают результаты исследований, не коррелирует со снижением уровня липопротеидов низкой плотности [119, 120]. Эти новые идеи о роли воспаления в патогенезе атеросклероза не только углубляют понимание этого заболевания, но и имеют практическое клиническое применение в

стратификации риска и направленности терапии этого растущего бедствия мирового значения.

Многочисленные проспективные эпидемиологические исследования показали, что у здоровых людей в сыворотке крови СРБ предсказывает смертность от инфаркта миокарда, заболевания периферических сосудов застойная сердечная недостаточность, инсульт и аритмии, в том числе внезапной сердечной смерти [121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130]. Мета-анализ 14 проспективных долгосрочных исследований показали, что после коррекции на возраст, курение, сердечно-сосудистые факторы риска, а также показатели социально-экономического статуса, СРБ был тесно связан с ишемической болезнью сердца [131]. В этих исследованиях уровень СРБ не находились под влиянием *Helicobacter Pylori*, ВИЧ серопозитивностью, или *Chlamydia* Пневмококк иммуноглобулина (IgG) титры. Таким образом, эти данные подтверждают, СРБ может рассматриваться в качестве значимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, и маркера, не связанного с другими хроническими воспалительными состояниями, такими как хронические инфекции. Тем не менее, другие исследования показали, что уровень СРБ в сыворотке крови повышается при аутоиммунных заболеваниях и инфекциях [132]. Более недавние клинические исследования подвергают сомнению влияние СРБ на развитии сердечно-сосудистых событий. Авторы, после мета-анализа двадцати двух проспективных исследований, пришли к выводу, что СРБ является "относительно умеренным" предиктором ишемической болезни сердца [133]. На основе этих различных и сомнительных результатов, специфичность СРБ по отношению к сердечно-сосудистым заболеваниям представляется низкой и рекомендации относительно его клинического применения для прогнозирования острых сердечно-сосудистых событий требуют верификации. С другой стороны, связь между хроническими воспалительными заболеваниями (с высокими уровнями СРБ) и повышенным риском развития ишемической болезни сердца предполагает, что уровень СРБ может рассматривается в качестве факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а не маркера для их выявления [134].

Сывороточные уровни высокого СРБ находятся в нескольких воспалительных состояниях и не являются специфическими для атеросклероза. На основе этих до сих пор спорных доказательств, Американской ассоциации сердца и Центра по контролю и профилактике заболеваний рекомендуется использовать СРБ как маркер риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в отдельных случаях от 10% до 20% [135]. Эта подгруппа пациентов может извлечь выгоду из определения высокочувствительного HS-CRP, в основном потому, что врачи часто не уверены по поводу тактики ведения пациентов на промежуточном риске. В этом случае тест HS-CRP может склонить чашу весов, чтобы помочь врачу принять решение об умеренной или более интенсивной профилактике, а возможно и терапии. Тем не менее, использование HS-CRP также ограничено наличием других сопутствующих воспалительных заболеваний [136]. Таким образом, ответ на вопрос "есть ли смысл регулярного

определения уровня СРБ?" По-прежнему "это зависит" [137]. Дальнейшие исследования необходимы, чтобы лучше охарактеризовать роль СРБ в стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Помимо этого, возрастает количество данных о том, что вялотекущий воспалительный процесс, идентифицируемый в частности, по повышению СРБ и фибриногена, является дополнительным фактором риска развития инсульта или транзиторной ишемической атаки. На основе полученных знаний большой практический интерес представляет также разработка новых немедикаментозных методов лечения инсульта, базирующихся на противовоспалительном и иммуномодулирующем действии [138].

Другие острофазовые показатели, такие как фибриноген и ЦИАП, имеют существенно меньшую диагностическую ценность, чем СРБ. Адипонектин, в отличие от фибриногена и ЦИАП, имеет не столь вариабельную плазменную концентрацию и более пригоден для рутинного измерения. Другие реактанты, такие как ИЛ-1 и ИЛ-6, имеют очень короткий период полужизни, в связи с чем возникают серьезные проблемы для внедрения их мониторинга в клиническую практику. Растворимые VCAM-1 не обладают способностью прогнозировать риск возникновения серьезных кардиоваскулярных событий, например инфаркта миокарда, у здоровых мужчин (139). Тем не менее роль VCAM-1 как предиктора высокого сосудистого риска была продемонстрирована в экспериментальной модели (140, 141, 142, 143).

Воспаление активно вовлечено в процесс развития атеросклероза сосудов, лежащего в основе патогенеза подавляющего большинства случаев ишемических инсультов; воспаление и иммунные механизмы опосредуют вызванное инфекционными агентами повреждение сосудистой стенки. Кроме того, активация воспалительных процессов во время острой гипоксии мозговой ткани способствует расширению площади некроза.

Роль взаимодействия эндотелиоцитов и воспалительных клеток в патогенезе инсульта была подтверждена в экспериментах на трансгенных гипертензивных предрасположенных к инсульту крысах.

Результаты, полученные в экспериментах на животных, а также в клинических исследованиях, демонстрируют, что воспалительные и иммунные взаимодействия на внутренней поверхности капилляров мозга играют огромную роль в патогенезе ишемического повреждения мозговой ткани. Евтушенко

После артериальной окклюзии возрастает продукция макрофагами воспалительных цитокинов интерлейкина-1 (ИЛ-1) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), «заставляющих» эндотелиальные клетки усиленно экспрессировать молекулы адгезии, включая молекулу межклеточной адгезии 1-го типа, Р-селектин и Е-селектин, и способствующих прилипанию лейкоцитов к стенке сосуда и миграции их в ишемизированную ткань мозга [144]. Картину воспалительного ответа в остром периоде инсульта дополняет повышение в плазме крови концентрации ФН5- α – цитокина с ярко выраженными провоспалительными свойствами. [145]. СРБ, концентрация которого возрастает в крови больных уже

в первые часы после острой церебральной ишемии, запускает активацию системы комплемента по классическому пути, что также способствует развитию воспаления в ишемизированной зоне и увеличению размера ИМ. [146].

Преадипоциты человека во время дифференциации обладают способностью к продукции ИЛ-18, что подтверждает гипотезу об их участии в процессе формирования провоспалительной активации при ожирении и сахарном диабете. Обнаружено, что интенсивность высвобождения ИЛ-18 из адипоцитов у больных с ожирением более чем в 3 раза превышает уровень у здоровых лиц. (147). Повышение концентрации ИЛ-18 в плазме крови ассоциируется со значительным повышением риска декомпенсации сахарного диабета у мужчин и женщин в любом возрасте, причем это не зависит от наличия других традиционных ФР (148). Помимо этого, уровень ИЛ-18 в плазме крови ассоциирован с риском развития и количеством компонентов метаболического синдрома (149)

В настоящее время в клинической практике анализ содержания ИЛ-18 в плазме крови не рассматривается в качестве допустимого теста для скрининга атеросклероза артерий в общей популяции (150). Несмотря на это, его роль как ФР сердечно-сосудистых заболеваний продолжает активно изучаться. Так, в испытании AtheroGenestudy показано, что содержание ИЛ-18 в плазме крови имеет прямую корреляционную связь с риском наступления смерти у больных с установленным диагнозом ИБС (151). В этой группе больных концентрация ИЛ-18 на уровне верхнего квартиля сопровождалась трехкратным повышением сердечно-сосудистого риска по сравнению с первым квартилем. Более того, в исследовании PRIME (Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction) получены данные о существовании независимой взаимосвязи между концентрацией ИЛ-18 в плазме крови и риском будущих сердечно-сосудистых событий у лиц мужского пола среднего возраста (152). Эти данные свидетельствуют о принципиальной возможности детекции плазменного пула ИЛ-18 для получения дополнительной информации о величине сердечно-сосудистого риска в когортах пациентов без документированных сердечно-сосудистых заболеваний.

В многочисленных эпидемиологических и РКИ установлено, что концентрация фибриногена в плазме крови может отражать риск возникновения инфаркта миокарда и инсульта. Сопоставление прогностической ценности уровня СРБ и фибриногена показало преимущества первого в отношении величины прогнозирующей ценности возникновения любых сердечно-сосудистых событий. Между тем существует достаточно тесная корреляция между концентрациями в плазме крови СРБ и фибриногена в общей популяции, что дает основания использовать оба фактора для оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска (153)

При ИМ реперфузия ишемизированной ткани мозга (вследствие установления коллатерального кровообращения или реканализации) приводит к усиленному образованию активных форм кислорода (АФК) клетками мозга и

иммунными клетками.[154]. АФК стимулируют секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов, в результате чего повышается приток воспалительных клеток в зону повреждения. [155]. Последние также начинают высвобождать АФК, матриксные металлопротеиназы, оксид азота и другие соединения, опосредующие повреждение клеток, гематоэнцефалического барьера и внеклеточного матрикса.

Все эти процессы лежат в основе вторичного ишемического повреждения мозга, проявляющегося отеком мозга, постишемическим микрососудистым стазом и вазомоторным/гемодинамическим дефицитом. [156].

Следовательно, при ОНМК имеет место взаимосвязь воспалительных и иммунных реакций с традиционными ФР инсульта.

Холестерин является одним из факторов, активирующих моноциты (при атеросклерозе холестерин накапливается в моноцитах в процессе их превращения в тканевые макрофаги и затем в пенистые клетки); в ряде исследований была показана ассоциация гиперхолестеринемии с активацией воспалительных клеток и эндотелия сосудов[157].

По данным ряда срезовых исследований, существует взаимосвязь между некоторыми распространенными ФР сосудистых заболеваний (такими как сахарный диабет, курение, гиперлипидемия) и показателями воспаления – количеством лейкоцитов, концентрацией СРБ, уровнем фибриногена в крови[158,159].СРБ оказывается особенно привлекательным благодаря простоте выполнения теста, хотя не все исследователи признают наличие дополнительной пользы от его оценки. Дополнительные биомаркеры: адипонектин, растворимый лиганд CD40, ИЛ-18 и ММП-9 продемонстрировали свою диагностическую ценность только в научных исследованиях, хотя и могут вносить дополнительный вклад в глобальную оценку риска по Фремингемской шкале.

Таким образом, мы приходим к пониманию того, что механизм патогенного действия традиционных ФР инсульта в определенной степени связан с индукцией воспалительных и протромботических процессов в артериальном сосудистом русле, особенно у пациентов с атеросклерозом [160].

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общий дизайн исследования

Информационный поиск включает в себя 160 источников информации.

Данное исследование по дизайну является когортным продольным клиническим исследованием. В ходе исследования применены клинический, лабораторно-инструментальный и специфический лабораторный методы. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы IBMSPSSStatistics 22.0. Для статистической обработки полученных результатов применен корреляционный анализ с расчетом силы корреляционной связи при помощи коэффициента Спирмена.

Таблица 1 - Виды, методы, объем исследования

Вид исследования	Использованные методы	Объем исследования
Информационно-аналитический	Сбор и анализ литературных данных	160 литературных источников
Когортное продольное исследование	Клинические методы - неврологический осмотр с применением шкалы NIHSS Лабораторно-инструментальные методы – определение уровня холестерина, ЛПНП, КТ головного мозга, УЗИ артерий БЦЗ Специфические методы – определение уровня лейкоцитов, фибриногена, СРБ. Динамичное наблюдение за изменением показателей	30 больных с верифицированным ишемическим инсультом в острейшем периоде. ГКП на ПХВ «Городская больница №1» акимата г. Астана, отделение – консультный центр.
Статистический метод	Корреляционный анализ с расчётов коэффициента Спирмена с помощью программы IBMSPSSStatistics 22.0.	Результаты анализов 30 пациентов

2.2 Общая характеристика клинического материала

Настоящая работа выполнялась на базе отделения инсультный центр ГКП на ПХВ «Городская больница №1» акимата г. Астана в период с февраля по декабрь 2016 года. Были использованы результаты анализов и инструментального обследования. Исследование проводилась в несколько этапов.

Первый этап исследования заключался в наборе пациентов с ишемическим инсультом, определение факторов риска. Всем участникам в первые сутки госпитализации проводился неврологический осмотр с применением шкалы NIHSS, оценка степени тяжести ишемического инсульта, определение пороговых значений воспалительных маркеров (лейкоциты, фибриноген, СРБ), определение уровня холестерина.

Диагноз ишемический инсульт устанавливался при наличии гиподенсивного очага при проведении компьютерной томографии головного мозга, проводимой при поступлении и в динамике в течение суток от поступления, согласно протоколам диагностики и обследования.

На втором этапе исследования проводилось динамическое наблюдение за состоянием пациентов на третьи и седьмые сутки госпитализации. Это осуществлялось посредством повторного неврологического обследования с определением степени тяжести ишемического инсульта согласно шкале NIHSS, наблюдение за изменениями показателей воспалительной активности. За время госпитализации пациентам проводилось УЗДГ сосудов БЦЗ с целью подтверждения поражения атеросклеротическим процессом магистральных сосудов.

Критериями включения в исследование послужили: пациенты с ишемическим инсультом, верифицированным при помощи нейровизуализационных методик.

Критериями исключения из исследования стали:

1. больные с наличием онкологических заболеваний;
2. пациенты с активным воспалительным процессом;
3. геморрагический инсульт;
4. пациенты, подвергшиеся тромболитической терапии.

Третий этап исследования заключался в обработке полученных данных при помощи статистического метода. Были применены методы описательной статистики. Для выявления связи использовался корреляционный анализ с применением коэффициента корреляции Спирмена.

В первом разделе диссертации описаны факторы риска развития инсульта и их влияние на степень тяжести ишемического инсульта. Дизайн исследования – обсервационное когортное продольное исследование, в которое вошли 30 пациентов с первичным и повторным МИ, госпитализированных в инсультный центр в период с февраля по декабрь 2016 года. Для целей данного исследования использовалась следующая информация: пол, возраст, этническая принадлежность, артериальная гипертензия, мозговой инсульт в анамнезе,

фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет любого типа, тип инсульта и оценка неврологического статуса по шкале NIHSS.

Таблица 2 – Клинические данные, учитываемые в исследовании.

Неконтролируемые ФР	пол
	возраст
	национальность
Контролируемые ФР	артериальная гипертензия
	фибрилляция предсердий
	мозговой инсульт в анамнезе
	сахарный диабет любого типа
	ишемическая болезнь сердца
Клинические признаки	оценка неврологического статуса
	тип ишемического инсульта

Во втором разделе приводятся результаты динамического клинического и лабораторного наблюдения. Повторный осмотр с применением шкалы NIHSS и определение показателей воспалительной активности, таких как лейкоциты, фибриноген и СРБ, проводились на 3 и 7 сутки госпитализации.

Таблица 3 - Таблица динамического наблюдения пациентов

Показатель	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Лейкоциты	+	+	+
СРБ	+	+	+
Фибриноген	+	+	+
Холестерин	Однократно за время госпитализации		
NIHSS	+	+	+
УЗДГ БЦЗ	Однократно за время госпитализации		
КТ головного мозга	+	В динамике при необходимости	

Третий раздел диссертационной работы посвящен статистическому анализу полученных данных. Определение силы связи между тяжестью неврологических расстройств и маркеров воспалительной активности в острейшем периоде ишемического инсульта. Для этого были применены описательная статистика и корреляционный анализ. Для определения силы корреляционной связи использован коэффициент Спирмена. Полученные результаты были обработаны при помощи программы статистического анализа IBMSPSSStatistics 22.0.

2.3 Клинический неврологический метод

Все пациенты были подвергнуты неврологическому осмотру с применением NationalInstituteofHealthStrokeScale (приложение А).

Это шкала, разработанная Национальным институтом здоровья США для определения степени тяжести ишемического инсульта. Применяется для оценки неврологического статуса, локализации инсульта (в каротидном или вертебробазиллярном бассейне), дифференциальной диагностики и результатов лечения.

Шкала оценки тяжести инсульта состоит из 11 пунктов: уровень сознания, глазодвигательные реакции, зрение, парез лицевой мускулатуры, движение конечностей, атаксия в конечностях, чувствительность, речевые функции, дизартрия, угасание и отсутствие внимания (гемиигнорирование).

В каждом пункте описаны тесты для оценки неврологического дефицита. По каждому проведенному тесту выставляются баллы, и по сумме баллов определяется степень тяжести ишемического инсульта. Таким образом после проведения неврологического осмотра согласно шкале NIHSS при сумме баллов менее 8, расцениваются как неврологические расстройства легкой степени. Средней степени тяжести неврологического дефицита соответствует сумма от 9 до 15 баллов. Тяжелому неврологическому расстройству соответствует сумма баллов в диапазоне от 16 до 34, и баллы выше 34 являются эквивалентом крайне тяжелого неврологического дефицита, что соответствует коматозному состоянию, зачастую несовместимому с жизнью. [161]

Таблица 4 - Интерпретация баллов по шкале NIHSS.

Сумма баллов	Интерпретация
До 8 баллов	неврологические нарушения легкой степени
9-15	неврологические нарушения средней степени
16-34	тяжелые неврологические расстройства
Более 34	неврологические нарушения крайней степени тяжести (кома)

Суммарный балл по шкале позволяет оценить не только степень неврологических расстройств, но и ориентировочно определить прогноз заболевания. Так, при оценке менее 10 баллов вероятность благоприятного исхода через 1 год составляет 60–70 %, а при оценке более 20 баллов — 4–16 %. Кроме того, эта оценка имеет так же важное значение для планирования тромболитической терапии и контроля ее эффективности. Так, показанием для проведения тромболитической терапии является наличие неврологического дефицита (по разным данным более 3-5 баллов), предполагающего развитие инвалидизации. Тяжелый же неврологический дефицит (более 25 баллов по этой шкале) является противопоказанием к проведению тромболитической терапии и не

оказывает существенного влияния на исход заболевания.

2.4 Лабораторный специфический метод

Во время исследования проводилось лабораторное обследование пациентов, включающее общеклинические и биохимические анализы крови, а также коагулограмму. Из проводимых лабораторных анализов учитывались показатели лейкоцитов, фибриногена, СРБ. Все исследования проводились при поступлении и в динамике на третьи и седьмые сутки нахождения в стационаре. Данные показатели были приняты как маркеры воспалительной активности и отражают интенсивность последней в острейшем периоде ишемического инсульта.

В многочисленных эпидемиологических исследованиях и РКИ установлено, что концентрация фибриногена в плазме крови может отражать риск возникновения инфаркта миокарда и инсульта. Сопоставление прогностической ценности уровня СРБ и фибриногена показало преимущества первого в отношении величины прогнозирующей ценности возникновения любых сердечно-сосудистых событий. По результатам многих клинических исследований другие провоспалительные маркеры (интерлейкины, матриксная металлопротеиназа-9, аденопектин) продемонстрировали свою диагностическую ценность лишь в научных исследованиях. При этом СРБ и фибриноген показывают свою диагностическую значимость при рутинном обследовании пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Холестерин и ЛПНП определялись как маркер наличия атеросклеротического процесса.

Все анализы проводились в клинической лаборатории ГКП на ПХВ «Городская больница №1» акимата г. Астана. Общеклинический анализ крови с определением уровня лейкоцитов проводился на автоматизированном гематологическом анализаторе SismexXP-300. С-реактивный белок и холестерин определялись при помощи анализатора автоматический клинической химии и иммунологии Siemens Dimension Xpand Plus. Определение содержания фибриногена проводилось весовым (гравиметрическим) методом по Рутберг Р.А.

2.5 Статистический метод

Из методов статистической обработки были использованы методы описательной статистики и корреляционный анализ с вычислением коэффициента Спирмена.

Описательная статистика – это один из разделов статистики, в рамках которого изучаются методы описания и представления данных. Позволяет обобщать первичные результаты, полученные при наблюдении или в эксперименте. Описательная статистика включает в себя сбор, обобщение и

представление данных. Также при статистическом анализе использованы такие показатели, как среднее значение. Данный метод используется для визуализации общего характера совокупности данных и насколько данные различны [162].

Корреляционный анализ – это метод статистической обработки данных, который позволяет определить взаимосвязь двух или более случайных величин. При этом корреляционная связь не является причинно-следственной связью, а лишь показывает силу взаимосвязи двух величин. Таким образом, значительная корреляция между двумя случайными величинами всегда является свидетельством существования некоторой статистической связи в данной выборке, но эта связь не обязательно должна наблюдаться для другой выборки и иметь причинно-следственный характер. В то же время, отсутствие корреляции между двумя величинами ещё не значит, что между ними нет никакой связи. Например, зависимость может иметь сложный нелинейный характер, который корреляция не выявляет [163]. Для расчёта степени корреляции был выбран коэффициент ранговой корреляции Спирмена, который отражает степень зависимости двух случайных признаков. Значение коэффициента меняется от -1 до $+1$. Нулевое значение будет означать, что признаки независимы [164].

Учитывая малую выборку, для определения достоверности различий определяемых показателей произведен расчет критерия Краскела-Уолиса.

2.6 Соответствие клинического исследования этическим требованиям

Данное исследование «Оценка взаимосвязи тяжести атеротромботического ишемического инсульта с активностью маркеров воспаления» было одобрено этическим комитетом АО «Медицинский университет Астана» (протокол №5 от 17 марта 2016 г). Со всеми пациентами была проведена личная беседа, а в случаях невозможности личной беседы, беседа проведена с ближайшими родственниками, в которой были изложены все аспекты проводимого исследования. Пациентам была предоставлена полная информация об изучаемом факторе, о необходимости и важности их участия в данном исследовании. Участие пациентов было добровольным и подтверждалось подписанием ими (или их родственниками) информированного согласия. [номер в список литературы и приложение Б информированное согласие]. Согласно этическим нормам и действующему законодательству РК каждый пациент имел право отказаться от участия на любом этапе проводимого исследования.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Анализ эпидемиологических данных

В исследовании приняли участие пациенты инсультного центра ГКП на ПХВ «Городская больница №1» акимата г. Астана с диагностированным при помощи компьютерной томографии ишемическим инсультом, находившиеся на стационарном лечении с марта по декабрь 2016г.

Общее число наблюдаемых пациентов составило 30 человек, из них 73,3% (22) мужчины, 26,6% (8) - женщины. Средний возраст в группе составил 62,2 года (среди мужчин – 59,1 лет, среди женщин – 70,7 лет) и колеблется в диапазоне от 32 до 83 лет.



Рисунок 3 – Распределение группы по половому признаку

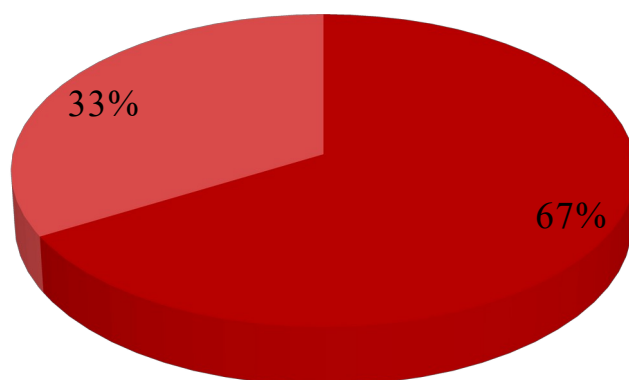
Согласно возрастной классификации Всемирной организации здравоохранения, группа разделилась следующим образом: молодой возраст до 44 лет – 3,3% (1), средний возраст от 45 до 60 лет – 39,9% (12), пожилой возраст от 61 до 75 лет – 43,3% (13), старческий возраст от 76 до 90 лет – 13,3% (4), долгожители более 90 лет – 0%.

Таблица 5 - Распределение по возрастной классификации ВОЗ

Возрастная категория	Возраст	Количество пациентов		Процентное соотношение (%)	
		мужчины	женщины	мужчины	женщины
Молодой возраст	до 44 лет	1	-	3,3(3)	-
Средний возраст	от 45 до 60 лет	10	1	33,3(3)	3,3(3)
Пожилой возраст	от 61 до 75 лет	11	3	36,6(6)	10
Старческий	от 76 до	-	4	0	13,3 (3)

возраст	90 лет				
Долгожители	более 90 лет	-	-	-	-
Всего		22	8	73,3	26,6 (6)

По национальному признаку подавляющим большинством в группе оказались представители монголоидной расы – 66,6%, европеоиды составляют 33,4%. Из них лица казахской национальности – 19 человек (мужчины – 14, женщины – 5), русские – 7 человек (5 мужчин, 2 женщины), представители других этнических групп – 4 человека (3 мужчин и 1 женщина).



■ монголоиды ■ европеоиды

Рисунок 4 – Распределение по национальному признаку

При соотношении возраста, пола и национальности расчеты показывают, что инсультом чаще заболевают в среднем (11 случаев) и пожилом возрасте (14 случаев из 30). Группа пациентов среднего возраста в преобладающем большинстве состоит из мужчин монголоидов (7 случаев). В пожилом возрастенаибольшее количество пациентов это лица мужского пола, принадлежащие к монголоидной расе – 6 случаев.

Таблица 6 - Соотношение возраста, национальности и пола

Возрастная категория	Возраст	Монголоиды		Европеоиды	
		мужчины	женщины	мужчины	женщины
Молодой возраст	до 44 лет	1	-	-	-
Средний возраст	от 45 до 60 лет	7	1	3	-
Пожилой	от 61 до 75	6	2	5	1

возраст	лет				
Старческий возраст	от 76 до 90 лет	-	2	-	2
Долгожители	более 90 лет	-	-	-	-
Всего		14	5	8	3

Таким образом, чаще заболевают ишемическим инсультом мужчины в среднем возрасте, принадлежащие к монголоидной расе. Больше заболевают инсультом люди пожилого возраста.

3.2.1 Анализ факторов риска развития ишемического инсульта

Согласно полученным данным у 96,6(6)% (29) пациентов имеются факторы риска. Из них артериальной гипертензией страдает 93,3%, дислипидемией 48%, атеросклерозом (по данным УЗДГ) 84%, сахарный диабет у 23,3%, нарушение сердечного ритма наблюдается у 13,3%, ишемическая болезнь сердца у 13,3% и 30% имеют в прошлом одно и более перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения. Причем, проведенный анализ факторов риска показывает, что 53,3% пациентов имеет более одного корригируемого фактора риска развития кардиоваскулярных заболеваний.

Таблица 7 – Распределение группы по факторам риска

Фактор риска	Количество пациентов	Процентное соотношение (%)
Артериальная гипертензия	28	93,3
Дислипидемия	12	48
Атеросклероз	21	84
Сахарный диабет	7	23,3
Нарушение сердечного ритма	4	13,3
Ишемическая болезнь сердца	4	13,3
ОНМК в прошлом	9	30
Более одного корригируемого ФР	16	53,3

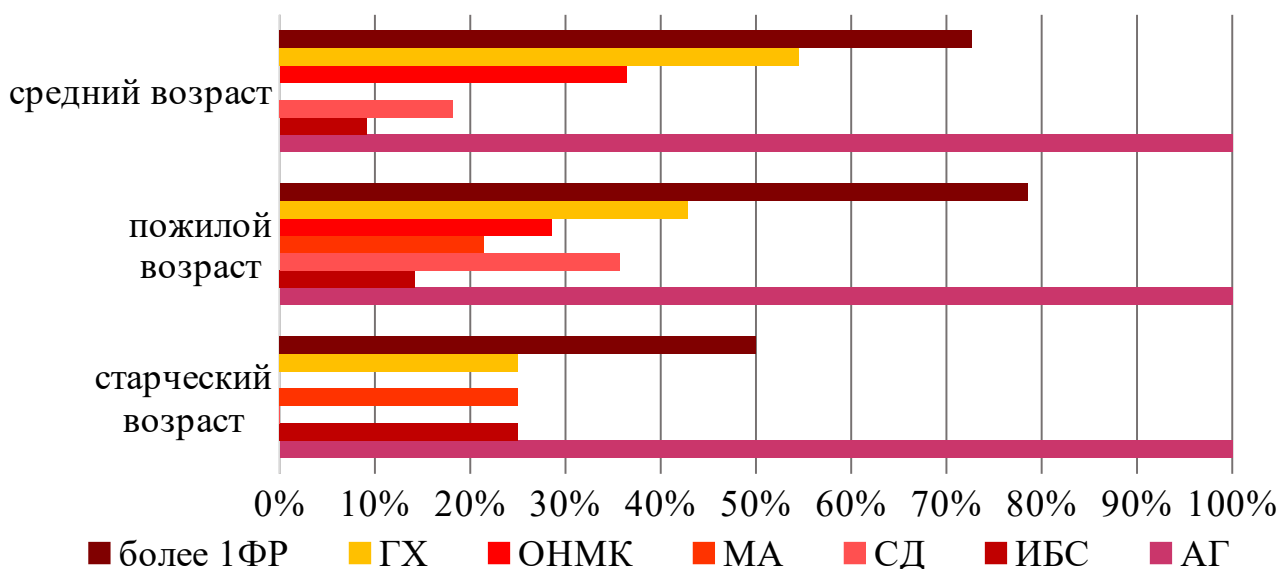


Рисунок 5 – Соотношение возраста и ФР

При анализе факторов риска относительно возраста, отмечается тенденция к нарастанию факторов риска у людей пожилого возраста, что подтверждает данные о том, что после 55 лет риск развития инсульта возрастает каждые 10 лет в два раза. Неутешительная картина складывается в отношении артериальной гипертензии, так как в наблюдаемой группе ею страдают 28 человек из 30, то есть 93,3%.

По типам ишемического инсульта группа разделилась следующим образом: атеротромботический вариант – 80%, кардиоэмболический вариант – 13,3(3)% оставшиеся 6,6(6)% отнесены в группу ишемического инсульта, развившегося по другим причинам.

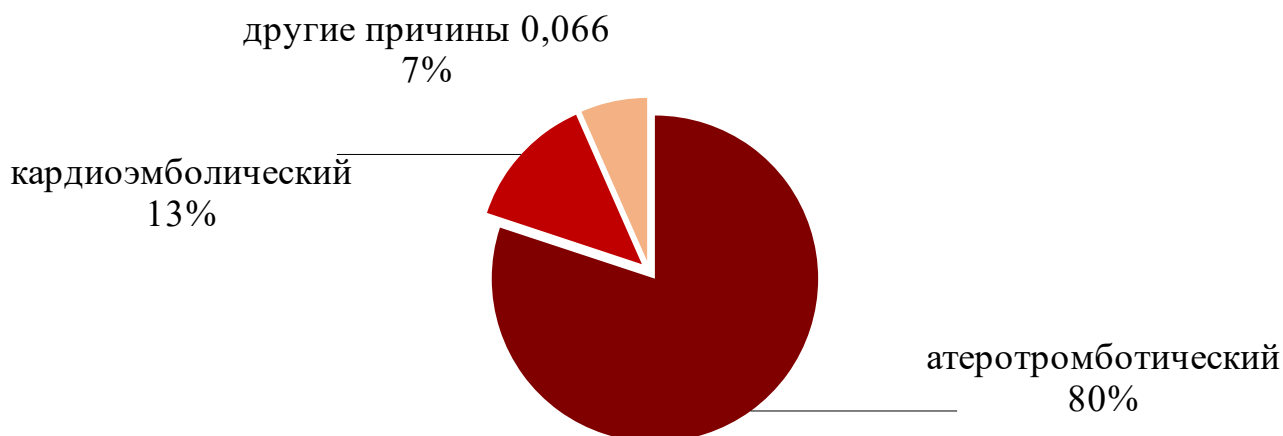


Рисунок 6 – Распределение по вариантам ИИ

2.2 Анализ клинических данных

Неврологический осмотр пациентов с применением шкалы NIHSS при поступлении показывает следующую картину: легкая степень 36,6(6)%, средняя – 36,6(6)%, тяжелые неврологические расстройства отмечались у 26,6(6)% пациентов. В динамике данные показатели изменялись в зависимости от состояния пациента, наблюдалась как положительная, так и отрицательная динамика. При повторном осмотре на третий день легкий неврологический дефицит выявлен у 40,7%, средний – 33,3(3)%, тяжелый – 25,9%. При завершающем неврологическом обследовании на седьмой день пребывания в стационаре, легкая степень ишемического инсульта выявлена у 46,1%, средняя – 26,9%, тяжелая – 26,9%.

Таблица 8 – Процентное соотношение пациентов по степени тяжести ишемического инсульта

Степень тяжести ишемического инсульта	легкая степень	средняя степень	тяжелая степень
	количество пациентов в процентном соотношении		
1 сутки	36,6%	36,6%	26,6%
3 сутки	40,7%	33,3%	25,9%
7 сутки	46,1%	26,9%	26,9%

Средние значения баллов NIHSS при первичном обследовании составляет $12,7 \pm 7,74$, при динамическом наблюдении на третий и седьмой день составили $12,03 \pm 7,82$ и $12,8 \pm 9,22$ соответственно.

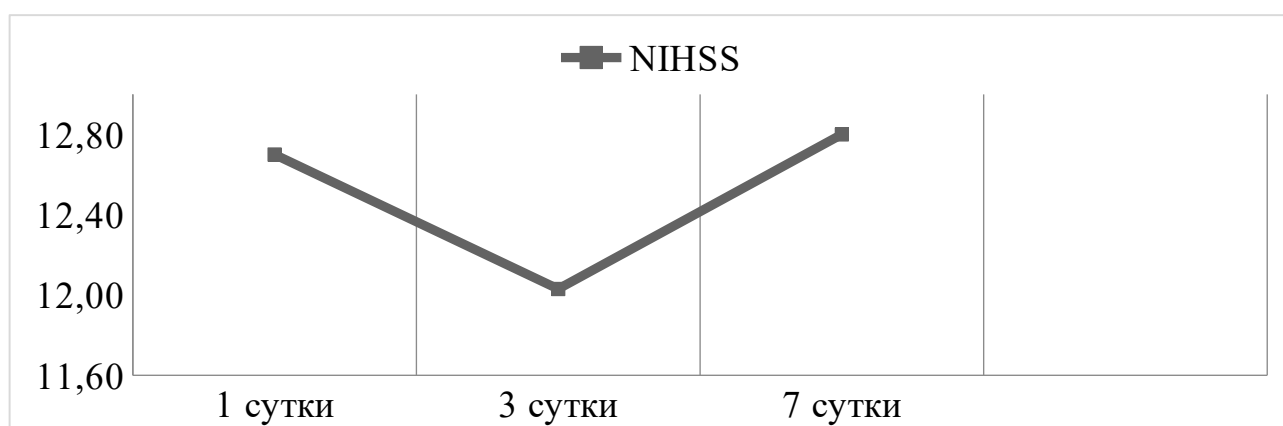


Рисунок 7 - Изменение средних показателей баллов NIHSS

При анализе влияния факторов риска на степень неврологических расстройств выясняется, что при средней степени ишемического инсульта у пациентов определяется большая распространенность факторов риска.

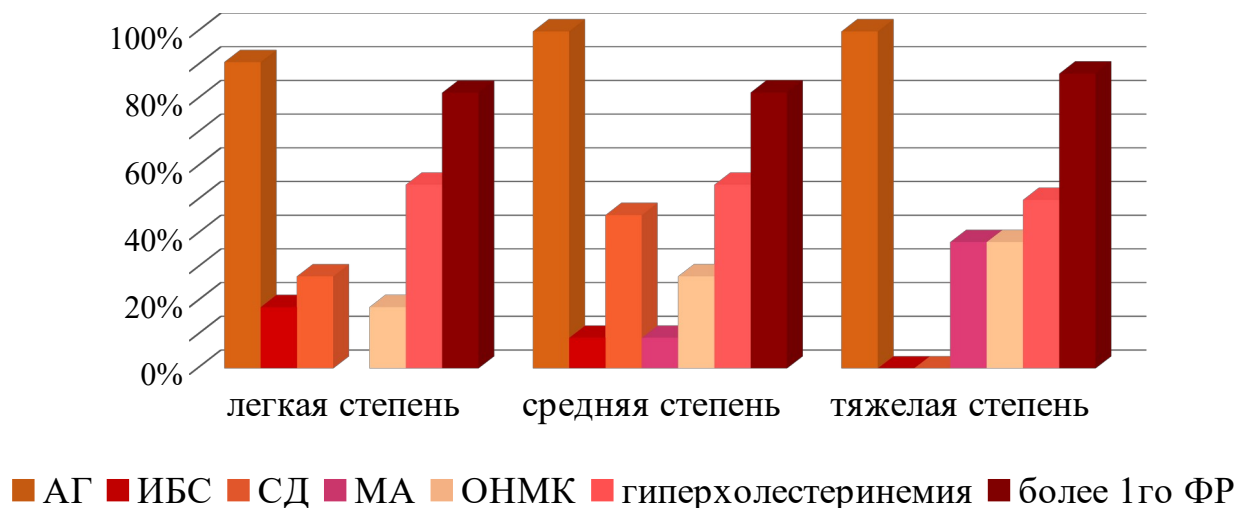


Рисунок 8 - Соотношение факторов риска и степени тяжести ишемического инсульта

При любой степени тяжести, самым распространенным фактором риска во всех группах является артериальная гипертензия. Также необходимо отметить, что большое количество больных имеют более одного факторов риска.

3.3 Анализ воспалительной активности в острейшем периоде ишемического инсульта

Средний показатель уровня лейкоцитов в первые, третьи и седьмые сутки госпитализации составил $9,18 \times 10^9/\text{л}$, $9,16 \times 10^9/\text{л}$ и $9,67 \times 10^9/\text{л}$ соответственно.

Таблица 9 – Изменение среднего значения уровня лейкоцитов на 1, 3 и 7 сутки.

Показатель	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Лейкоциты * $10^9/\text{л}$	$9,18 \pm 3,67$	$9,16 \pm 3,41$	$9,67 \pm 3,60$

Средние показания фибриногена в первые, третьи и седьмые госпитализации составили 3,98, 4,14 и 4,57 г/л, однако уровень выше нормы зарегистрирован у 36,6% исследуемых.

Таблица 10 – Изменение среднего значения уровня фибриногена на 1, 3 и 7 сутки.

Показатель	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Фибриноген г/л	3,98±1,15	4,14±1,12	4,57±1,55

Показатели СРБ колеблются в диапазоне от 0,1 до 30,1 мг/дл. Средний показатель СРБ при поступлении составил 2,15 мг/дл и повысился до 5,4 мг/дл на третий день и к седьмому дню наблюдения повысился до 5,85 мг/дл.

Таблица 11 – Изменение среднего значения уровня СРБ на 1, 3 и 7 сутки.

Показатель	1 сутки	3 сутки	7 сутки
СРБ, мг/дл	2,15±2,79	5,41±7,19	5,85±8,03

Таким образом, отмечается тенденция к повышению активности маркеров воспаления в остром периоде ишемического инсульта. Из определяемых показателей наиболее активно реагируют фибриноген и СРБ, показывая стабильное увеличение уровня по мере наблюдения. В отношении уровня лейкоцитов невозможно отследить четкую взаимосвязь без применения специальных статистических методов.

Таблица 12 – Динамика средних показателей маркеров воспалительной активности.

Показатель	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Лейкоциты	9,18±3,67	9,16±3,41	9,67±3,60
Фибриноген	3,98±1,15	4,14±1,12	4,57±1,55
СРБ	2,15±2,79	5,41±7,19	5,85±8,03

При построении диаграммы изменения средних показателей воспалительной активности видно, что все показатели увеличиваются за время наблюдения. Наиболее интенсивно реагирует СРБ, повышаясь стабильно при каждом измерении, в сравнении с другими учитываемыми показателями.

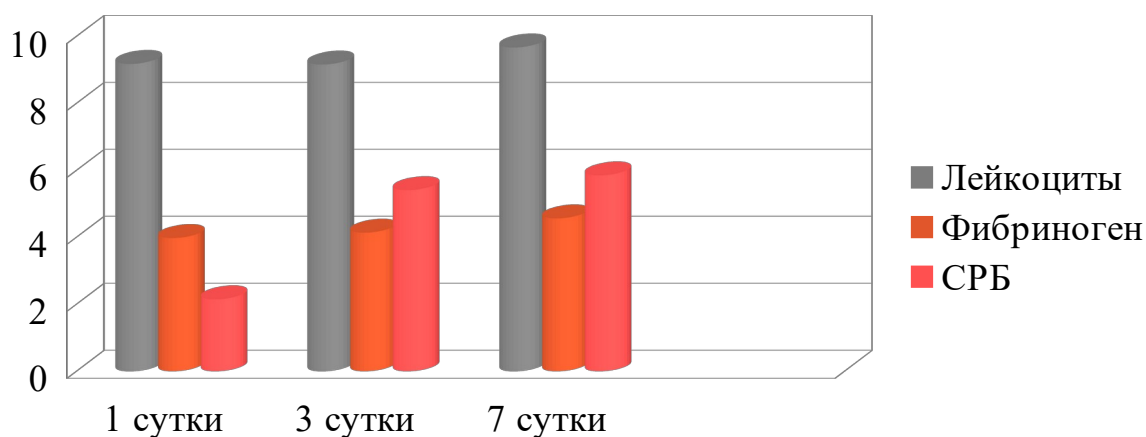


Рисунок 9 – Динамика средних показателей маркеров воспаления на 1, 3 и 7 сутки наблюдения

При разделении группы по степени тяжести неврологических расстройств и расчете средних значений наблюдается следующая картина.

Средний уровень лейкоцитов у пациентов с легким неврологическим дефектом (менее 8 баллов) составляет $8,06 \pm 2,3$, $8,5 \pm 1,68$ и $8,02 \pm 16,97 \cdot 10^9$ /л на 1, 3, 7 сутки наблюдения соответственно. В группе со средними неврологическими расстройствами показатели лейкоцитов находятся на уровне $8,63 \pm 3,4$, $9,76 \pm 5,67$ и $7,58 \pm 3,11 \cdot 10^9$ /л на 1,3 и 7 дни соответственно. У пациентов с тяжелой степенью инсульта – $9,8 \pm 2,6$, $10,9 \pm 1,62$ и $12,9 \pm 3,98 \cdot 10^9$ /л при определении в 1,3 и 7 сутки нахождения в стационаре соответственно.

Таблица 13 – Соотношение средних значений лейкоцитоза и степени тяжести ишемического инсульта.

Степень тяжести по шкале NIHSS	Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л		
	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Легкая	$8,06 \pm 2,3$	$8,5 \pm 1,68$	$8,02 \pm 16,97$
Средняя	$8,63 \pm 3,4$	$9,76 \pm 5,67$	$7,58 \pm 3,11$
Тяжелая	$9,8 \pm 2,6$	$10,9 \pm 1,62$	$12,9 \pm 3,98$

Средний уровень фибриноген у пациентов с легким неврологическим дефектом (менее 8 баллов) составляет $3,15 \pm 0,58$, $3,7 \pm 0,67$ и $3,47 \pm 0,45$ г/л на 1, 3, 7 сутки наблюдения соответственно. В группе со средними неврологическими расстройствами показатели лейкоцитов находятся на уровне $3,8 \pm 1,34$, $4,42 \pm 1,21$ и $4,14 \pm 0,81$ г/л на 1,3 и 7 дни соответственно. У пациентов с тяжелой степенью инсульта – $4,28 \pm 1,17$, $4,9 \pm 1,11$ и $6,04 \pm 1,77$ г/л при определении в 1,3 и 7 сутки нахождения в стационаре соответственно.

Таблица 14 – Соотношение средних значений уровня фибриногена и степени тяжести ишемического инсульта.

Степень тяжести по шкале NIHSS	Фибриноген, г/л		
	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Легкая	$3,15 \pm 0,58$	$3,7 \pm 0,67$	$3,47 \pm 0,45$
Средняя	$3,80 \pm 1,34$	$4,42 \pm 1,21$	$4,14 \pm 0,81$
Тяжелая	$4,28 \pm 1,17$	$4,9 \pm 1,11$	$6,04 \pm 1,77$

В отношении СРБ динамика средних значений у пациентов с легкой степенью ишемического инсульта в 1, 3 и 7 сутки составила $0,6 \pm 0,55$, $2,4 \pm 3,24$ и $3,3 \pm 6,61$ мг/дл соответственно. В группе со средними неврологическими расстройствами $2,03 \pm 2,52$, $5,9 \pm 7,26$ и $3,6 \pm 5,64$ мг/дл в 1, 3 и 7 дни пребывания в стационаре. И при тяжелой степени ишемического инсульта уровень СРБ

изменялся следующим образом: 1 сутки – $3,69 \pm 3,81$ мг/дл, 3 сутки – $13 \pm 10,29$ мг/дл, 7 сутки – $13,28 \pm 3,23$ мг/дл.

Таблица 15 – Соотношение средних значений уровня СРБ и степени тяжести ишемического инсульта.

Степень тяжести по шкале NIHSS	СРБ, мг/дл		
	1 сутки	3 сутки	7 суток
Легкая	$0,6 \pm 0,55$	$2,4 \pm 3,24$	$3,3 \pm 6,61$
Средняя	$2,03 \pm 2,52$	$5,9 \pm 7,26$	$3,6 \pm 5,64$
Тяжелая	$3,69 \pm 3,81$	$13 \pm 10,29$	$13,28 \pm 3,23$

Таким образом, обнаружено, что все маркеры воспаления проявляют большую активность при более тяжелом течении ишемического инсульта.

Таблица 16 – Соотношение степени тяжести и средних значений маркеров воспалительной активности на 1,3 и 7 сутки.

Степень тяжести	Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л			Фибриноген, г/л			СРБ, мг/дл		
	1 сут.	3 сут.	7 сут.	1 сут.	3 сут.	7 сут.	1 сут.	3 сут.	7 сут.
Легкая	8,06	8,5	8,02	3,15	3,7	3,47	0,6	2,4	3,3
Средняя	8,63	9,76	7,58	3,80	4,42	4,14	2,03	5,9	3,6
Тяжелая	9,8	10,9	12,9	4,28	4,9	6,04	3,69	13	13,28

Следовательно, при первичном обследовании уровень лейкоцитов повышен у пациентов с тяжелыми неврологическими расстройствами на 8,8 % выше нормы. При определении уровня лейкоцитов на третий день госпитализации повышение отмечается при средней и тяжелой степени тяжести на 8,4% и 21,1% соответственно. При обследовании на седьмой день пребывания в стационаре уровень лейкоцитов выше нормы отмечается у больных с тяжелой степенью ишемического инсульта на 43,3%.

Уровень фибриногена повышается у пациентов со средней степенью тяжести на третий и седьмой день на 10,5% и 3,5% соответственно. При тяжелой степени неврологических расстройств фибриноген повышается как при поступлении на 7%, так и при последующих определениях на третий и седьмой день на 22,5% и 51%.

У пациентов с невыраженным неврологическим дефектом СРБ при поступлении остается в пределах нормы. При этом в этой же группе пациентов

отмечается тенденция к повышению СРБ при проведении повторных анализов на третий и седьмой дни госпитализации в 1,6 и 2,6 раза соответственно. При средней степени тяжести инсульта СРБ при первичном обследовании повышен в 1,2 раза. На третий день СРБ увеличивается в 5,5 раз выше нормы и на седьмые сутки в 3 раза больше. У пациентов с тяжелой степенью ишемического инсульта СРБ в первый день госпитализации выше нормы в 3,5 раза, на третий день от исходного среднего значения он повышается еще в 3 раза, и к седьмому дню становится более чем в 10 раз выше нормальных значений СРБ.

3.4 Корреляционный анализ взаимосвязи тяжести ишемического инсульта с активностью маркеров воспаления

Для определения силы корреляционной связи использован коэффициент Спирмена. Сила корреляционной связи считается достоверной при значении p равном либо менее 0,005.

Степень корреляции между тяжестью ишемического инсульта, которую отражает сумма баллов по шкале NIHSS, и уровнем лейкоцитов выявлена слабая корреляционная связь 0,413 на третий день наблюдения.

Таблица 17- Корреляционный анализ тяжести ишемического инсульта с уровнем лейкоцитов

Показатель	К-т Спирмена (лейкоциты)	p	Степень корреляции
1 сутки	0,246	0,191	
3 сутки	0,413	0,032	слабая
7 сутки	0,169	0,420	

При расчете силы корреляционной связи между фибриногеном и тяжестью неврологических расстройств на третий день коэффициент Спирмена составил 0,394, а на седьмые сутки 0,724, что соответствует слабой и сильной силе связи соответственно.

Таблица 18- Корреляционный анализ тяжести ишемического инсульта с уровнем фибриногена

Показатель	К-т Спирмена (фибриноген)	p	Степень корреляции
1 сутки	0,186	0,324	
3 сутки	0,394	0,042	слабая
7 сутки	0,724	0,001	сильная

При расчете коэффициента Спирмена для СРБ и степени тяжести инсульта корреляционная связь обнаружена при всех трех исследованиях. При этом сила связи меняется, так, на первый день она составляет 0,420, на третий день – 0,520, и к седьмому дню связь снова ослабевает и равна 0,446.

Таблица 19– Корреляционный анализ тяжести ишемического инсульта с уровнем СРБ

	К-т Спирмена (СРБ)	р	Степень корреляции
1 сутки	0,420	0,021	слабая
3 сутки	0,520	0,005	средняя
7 сутки	0,446	0,033	слабая

Таким образом мы видим, что из корреляционная связь между тяжестью ишемического инсульта и маркерами воспаления больше проявляется у СРБ.

Таблица 20 – Корреляционный анализ тяжести ишемического инсульта и активности воспаления

	СРБ	р	Степень корреляции	Фибриноген	р	Степень корреляции	Лейкоциты	р	Степень корреляции
1 сутки	0,420	0,021	слабая	0,186	0,324		0,246	0,191	
3 сутки	0,520	0,005	средняя	0,394	0,042	слабая	0,413	0,032	слабая
7 сутки	0,446	0,033	слабая	0,724	0,001	сильная	0,169	0,420	

При построении графиков линейной регрессии для показателей, у которых выявлена достоверная корреляционная связь отмечается следующее. Каждый показатель в той или иной степени ассоциирует со степенью неврологических нарушений. На графике линейной регрессии между баллами NIHSS и уровнем лейкоцитов видно, что связь прямая, но при этом малый угол наклона, что говорит о слабой корреляционной связи.

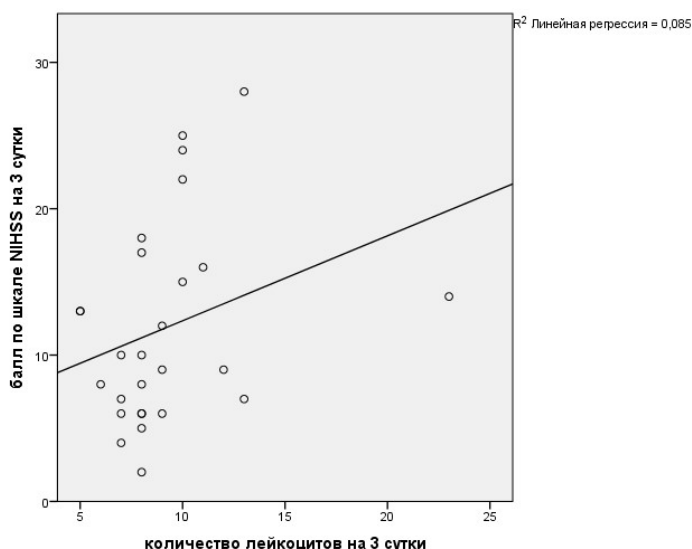


Рисунок 10 – График линейной регрессии силы корреляции между уровнем лейкоцитов и NIHSS на третий день госпитализации.

Между уровнем фибриногена и тяжестью ишемического инсульта выявлена слабая и сильная корреляция на третий и седьмой день пребывания в стационаре. При построении графиков линейной регрессии наблюдается увеличение угла наклона, что свидетельствует о более сильной связи между уровнем фибриногена и тяжестью ишемического инсульта.

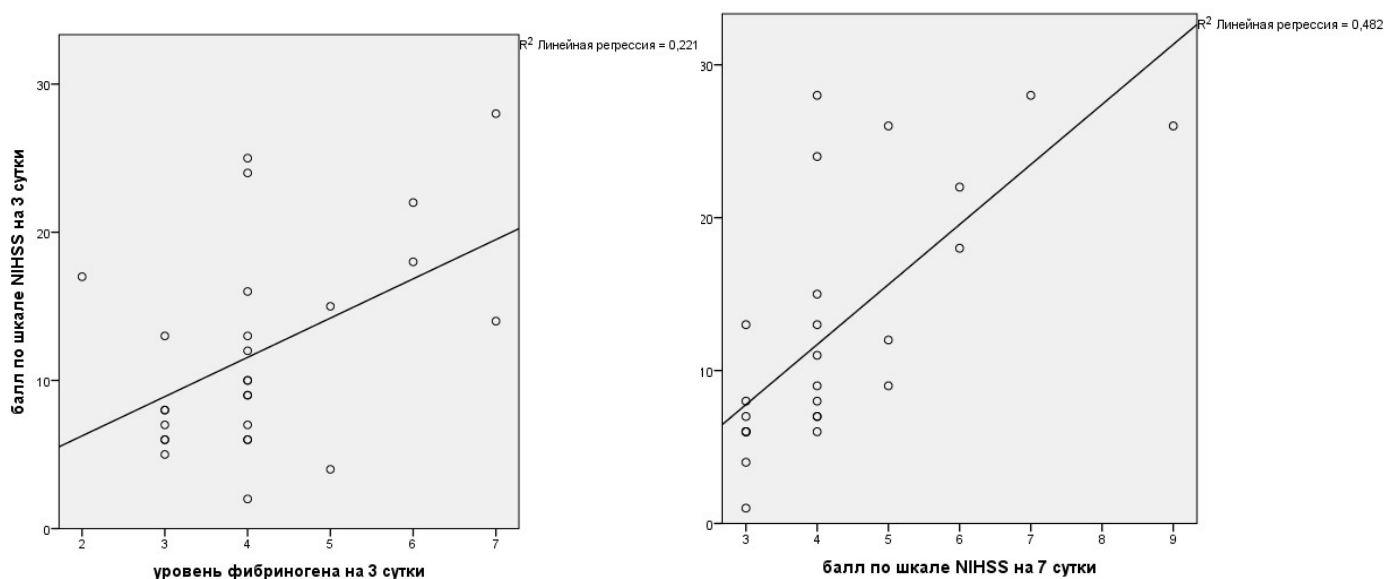


Рисунок 11 – График линейной регрессии корреляции между уровнем фибриногена и NIHSS.

Коэффициент Спирмена показывает корреляцию показаний СРБ и тяжести неврологического дефицита при всех трех обследованиях. При построении графика линейной регрессии в данном случае отражает полученные результаты: угол наклона меняется в зависимости от силы корреляции.

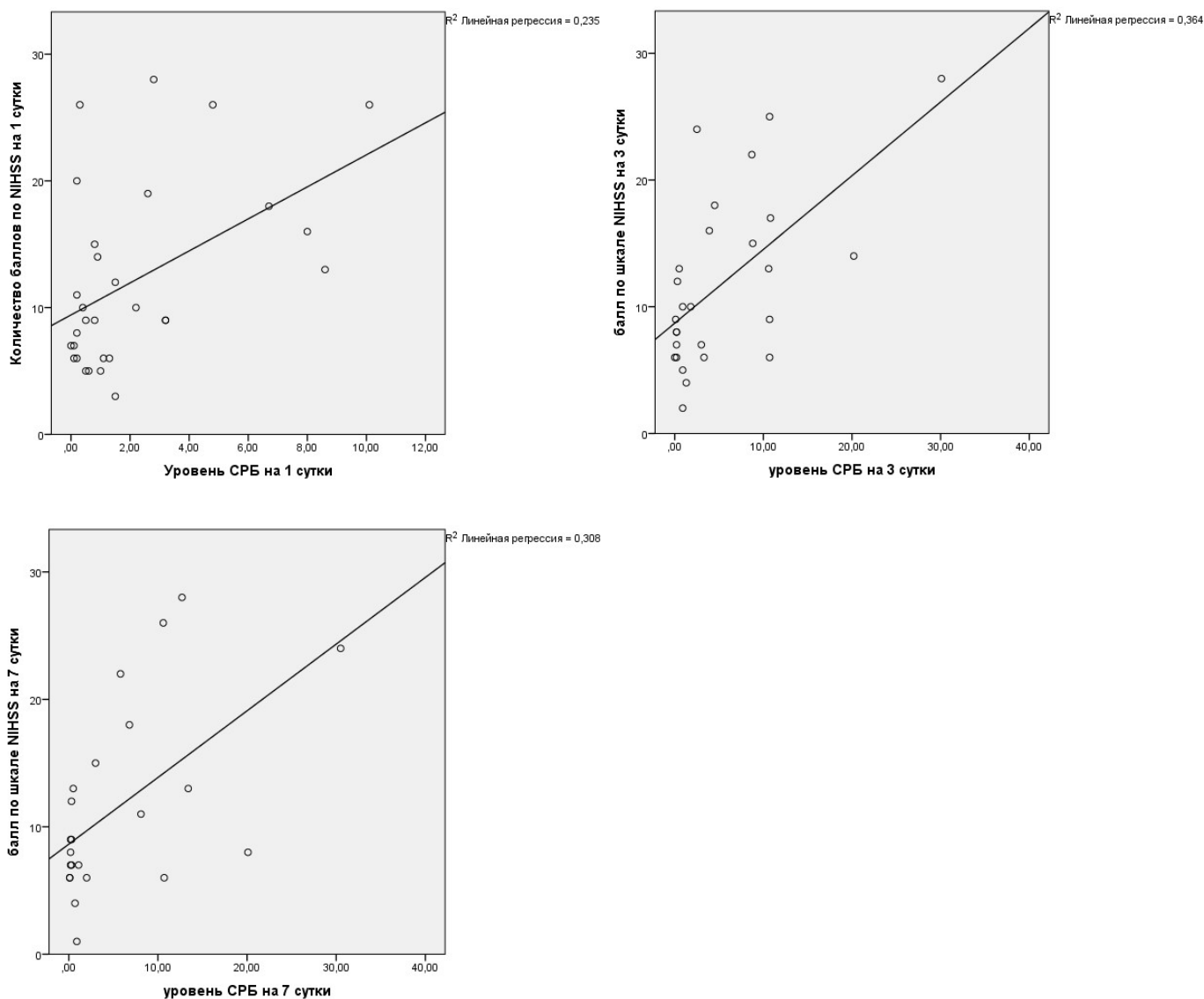


Рисунок 12 – График линейной регрессии силы корреляции между СРБ и NIHSS на 1, 3 и 7 сутки.

При статистической обработке полученных данных с применением корреляционного анализа с расчетов коэффициента Спирмена при p равном либо менее 0,05 связь будет считаться достоверной. Расчёт показателей показывает, что корреляционная связь между тяжестью ишемического инсульта и уровнем СРБ при первичном обследовании на первые сутки госпитализации будет слабой. При этом при повторном определении уровня СРБ на третьи наблюдается усиление связи, и связь снова ослабевает к седьмому дню.

Таким образом, согласно полученным расчётам, четко ассоциируется тяжесть ишемического инсульта с уровнем фибриногена и СРБ.

3.5 Определение достоверности данных посредством критерия Краскела-Уоллиса

С учетом малой выборки и распределения данных, отличного от нормального, описание средних величин проведено с указанием медианы (Me) и межквартильного интервала (IQR). При обнаружении в исследуемых группах различий, для количественных данных использовался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

При расчете медианы уровня лейкоцитов в группах тяжести ишемического инсульта наблюдается неоднородность изменений показателей. При этом при расчете критерия Краскела-Уоллиса достоверность выявлена лишь на седьмой день.

Таблица 21– Расчет медианы, межквартильного интервала и критерия Краскела-Уоллиса для уровня лейкоцитов.

Степень тяжести	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Достоверность различий между группами (коэффициент Краскела-Уоллиса)
1 сутки	8,09 (Me=8,00; IQR=3)	8,55 (Me=7,00; IQR=5)	11,5 (Me=11,00; IQR=6)	$p=0,151$
3 сутки	8,09 (Me=8,00; IQR=1)	10,00 (Me=9,00; IQR=6)	9,75 (Me=10,00; IQR=3)	$p=0,138$
7 сутки	13,6 (Me=8,00; IQR=3)	7,50 (Me=7,00; IQR=2)	13,00 (Me=14,00; IQR=8)	$p=0,009$

При обработки показателей фибриногена наблюдается стабильное увеличение медианы у пациентов с тяжелой степенью ишемического инсульта. При легкой и средней степени неврологических расстройств изменение уровня фибриногена незначительно и нестабильно, так показатели повышаются к третьему дню, и снова снижаются к седьмому. При этом критерий Краскела-Уоллиса показывает, что различия достоверны лишь на седьмой день наблюдения.

Таблица 22– Расчет медианы, межквартильного интервала и критерия Краскела-Уоллиса для уровня фибриногена.

Степень тяжести	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Достоверность различий между группами (коэффициент Краскела-Уоллиса)
1 сутки	3,27 (Ме=3,00; IQR=1)	4,27 (Ме=4,00; IQR=2)	4,13 (Ме=4,00; IQR=2)	p=0,154
3 сутки	3,55 (Ме=3,00; IQR=1)	4,38 (Ме=4,00; IQR=1)	4,63 (Ме=4,00; IQR=3)	p=0,087
7 сутки	3,30 (Ме=3,00; IQR=1)	4,13 (Ме=4,00; IQR=1)	5,86 (Ме=6,00; IQR=3)	p=0,001

Интересная картина складывается в отношении СРБ. При расчете медианы наблюдается значительное увеличение при тяжелой степени инсульта. При этом при любой степени тяжести инсульта каждый раз отмечается тенденция к росту уровня СРБ. Критерий достоверности на 1, 3 и 7 день наблюдения составил 0,019, 0,025 и 0,023 соответственно, что менее 0,05 и подтверждает, что эти расчеты достоверны.

Таблица 23– Расчет медианы, межквартильного интервала и критерия Краскела-Уоллиса для уровня СРБ.

Степень тяжести	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Достоверность различий между группами (коэффициент Краскела-Уоллиса)
1 сутки	0,6 (Ме=0,5; IQR=1)	2,0 (Ме=0,9; IQR=2,7)	4,4 (Ме=3,8; IQR=6,8)	p=0,019
3 сутки	1,9 (Ме=0,9; IQR=2,8)	6,5 (Ме=4,8; IQR=10,3)	9,1 (Ме=6,6; IQR=7,3)	p=0,025
7 сутки	1,6 (Ме=0,5; IQR=1,2)	5,7 (Ме=1,7; IQR=11,8)	13,3 (Ме=10,6; IQR=15,3)	p=0,023

Таким образом, можно утверждать, что из определяемых показателей наибольшую активность показывает СРБ. При этом корреляционную связь между степенью тяжести инсульта и уровнем СРБ в остром периоде можно считать достоверной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема мозгового инсульта нашла широкое отражение в Государственной программе развития здравоохранения на 2011-2015 гг. «Саламатты Казахстан», в которой снижение смертности и инвалидизации населения от ОНМК вынесено в число приоритетных задач, а в качестве путей достижения данного результата обозначены усиление профилактических мероприятий, скрининговых исследований, совершенствование диагностики, лечения и реабилитации.

В настоящее время МИ является одной из самых распространённых причин смертности и инвалидности населения Казахстана. По данным официальной статистики в Республике ежегодно случается более 40 тысяч инсультов. Ежегодно 15,5 тысячи казахстанцев умирают от инсульта.

Ишемический инсульт является серьёзной медико-социальной проблемой в связи с глубокой и длительной инвалидизацией, а также с социальной дезадаптацией пациентов, которые обусловлены в большинстве случаев двигательными нарушениями. В Республике Казахстан (РК) МИ по распространённости занимает третье место, незначительно уступая инфаркту миокарда и злокачественным новообразованиям. По данным официальной статистики в 2015 году более 40 тысяч казахстанцев перенесли инсульт, из них 24% со смертельным исходом. В последние годы в мировой медицинской науке возрастает количество данных о том, что вялотекущий воспалительный процесс, идентифицируемый, в частности, по повышению уровня С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена, является дополнительным фактором риска развития инсульта или транзиторной ишемической атаки. В свою очередь атеросклероз рассматривается как хроническая воспалительная патология сосудов, в развитии и прогрессировании которой может играть роль внутрисосудистое воспаление, вызванное различными факторами, в том числе и хроническими системными инфекциями. Изучение биомаркеров провоспалительной активности в остром периоде ишемического инсульта позволит совершенствовать диагностику и лечение ишемического инсульта, что приведет к снижению заболеваемости, инвалидизации и смертности населения.

На первом этапе исследования была набрана группа больных с клинически и нейровизуализационно верифицированным диагнозом ишемический инсульт. Все пациенты были ознакомлены с ходом клинического исследования. С каждым больным и родственниками (при необходимости) проведена беседа, взято информированное согласие. Проведен сбор анамнеза на наличие факторов риска ишемического инсульта – артериальная гипертензия, сахарный диабет, мерцательная аритмия, наличие в прошлом инсультов или транзиторных ишемических атак. Всем участникам в первые сутки госпитализации проводился неврологический осмотр с применением шкалы NIHSS, оценка степени тяжести ишемического инсульта, определение пороговых значений воспалительных маркеров (лейкоциты, фибриноген, СРБ).

Общее число наблюдаемых пациентов составило 30 человек. Заболевшими ишемическом инсультом преимущественно были мужчины. Возрастная категория пациентов находилась в диапазоне от 31 года до 83 лет. Наибольшая заболеваемость отмечена среди лиц пожилого возраста. Средний возраст составил 62 года, что соответствует пожилому возрасту. По национальному признаку подавляющим большинством в группе оказались представители монголоидной расы – 66,6%, европеоиды составляют 33,4%.

Неутешительная картина складывается в отношении факторов риска развития инсульта, так как наличие их выявлено практически у всех больных. В наблюдаемой группе чаще всего среди факторов риска встречалась артериальная гипертензия. Более чем у половины пациентов обнаружено не менее двух факторов риска. Эти данные говорят о недобросовестном отношении пациентов к собственному здоровью, либо об их неосведомленности в отношении осложнений имеющих у них заболеваний, приводящих к возникновению инсульта.

Гиперхолестеринемия наблюдается у 48% больных. По данным ультразвуковой доплерографии артерий брахиоцефальной зоны у всех пациентов имеются атеросклеротические изменения интимы артерий. Атеротромботический вариант ишемического инсульта диагностирован у 80% больных, что подтверждает мировую статистику.

На втором этапе исследования проводилось динамическое наблюдение за состоянием пациентов на третьи и седьмые сутки госпитализации. Это осуществлялось посредством повторного неврологического обследования с определением степени тяжести ишемического инсульта согласно шкале NIHSS, наблюдение за изменениями показателей воспалительной активности. За время госпитализации пациентам проводилось УЗДГ сосудов БЦЗ с целью подтверждения поражения магистральных сосудов атеросклеротическим процессом.

Неврологический осмотр пациентов с применением шкалы NIHSS при поступлении показывает следующую картину: легкая степень 36,6(6)%, средняя – 36,6(6)%, тяжелые неврологические расстройства отмечались у 26,6(6)% пациентов. В динамике данные показатели изменялись в зависимости от состояния пациента, наблюдалась как положительная, так и отрицательная динамика. При повторном осмотре на третий день легкий неврологический дефицит выявлен у 40,7%, средний – 33,3(3)%, тяжелый – 25,9%. При завершающем неврологическом обследовании на седьмой день пребывания в стационаре, легкая степень ишемического инсульта выявлена у 46,1%, средняя – 26,9%, тяжелая – 26,9%.

Третий этап исследования заключался в обработке полученных данных при помощи статистического метода. Были применены методы описательной статистики. Для выявления связи между тяжестью ишемического инсульта и интенсивностью воспалительных реакций использовался корреляционный анализ с применением коэффициента корреляции Спирмена. Расчет критерия Краскела-Уоллиса использован с целью верификации достоверности

полученных данных. Статистический анализ проведен при помощи программы статистической обработки данных IBMSPSSStatistics 22.0.

При статистической обработке полученных данных с применением корреляционного анализа с расчетов коэффициента Спирмена приравном либо менее 0,05 связь будет считаться достоверной. Расчёт показателей показывает, что корреляционная связь между тяжестью ишемического инсульта и уровнем СРБ при первичном обследовании на первые сутки госпитализации будет слабой. При этом при повторном определении уровня СРБ на третьи наблюдается усиление связи, и связь снова ослабевает к седьмому дню.

При расчете коэффициента Спирмена для СРБ и степени тяжести инсульта корреляционная связь обнаружена при всех трех обследованиях. При этом сила связи меняется, так на первый день она составляет 0,420, на третий день – 0,520, и к седьмому дню связь снова ослабевает и равно 0,446.

В отношении корреляции между фибриногеном и тяжестью ишемического инсульта на первый день связь не определяется, но при динамическом наблюдении происходит рост коэффициента Спирмена, и связь становится слабой. Помимо этого при определении уровня фибриногена на седьмые сутки и проводимых расчетах устанавливается сильная связь между тяжестью ишемического инсульта и уровнем фибриногена.

При расчете силы корреляционной связи между фибриногеном и тяжестью неврологических расстройств на третий день коэффициент Спирмена составил 0,394, а на седьмые сутки 0,724, что соответствует слабой и сильной силе связи соответственно.

В отношении показателей лейкоцитоза и его связи с тяжестью ишемического инсульта связь либо не прослеживается, либо остаётся слабой. Степень корреляции между тяжестью ишемического инсульта, которую отражает сумма баллов по шкале NIHSS, и уровнем лейкоцитов выявлена слабая корреляционная связь 0,413 на третий день наблюдения.

Таким образом, четко ассоциируется тяжесть ишемического инсульта с уровнем фибриногена и СРБ.

Анализ динамики изменения показателей маркеров провоспалительной активности (лейкоциты, фибриноген, СРБ) показывают увеличение показателей при динамическом наблюдении на 7 день у больных с тяжелыми неврологическими расстройствами.

Полученные данные показывают, что в острейшем периоде ишемического инсульта наблюдается повышение активности маркеров воспаления. Также, согласно проведенным расчетам, имеется связь между тяжестью ишемического инсульта и уровнем воспалительной активности.

ВЫВОДЫ

1. По данным исследования чаще заболевают ишемическим инсультом мужчины (73,3%) монголоидной расы (66,6%), преимущественного среднего возраста (59,1 лет). В 80% случаев встречается атеротромботический вариант ишемического инсульта. 53,3% пациентов имеют несколько факторов риска и предрасположены к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. В клиническом исследовании пациенты с легкой (36,6%) и средней (36,6%) степенью тяжести преобладают над тяжелой (26,6%) степенью неврологических расстройств на 10%.

2. В остром периоде ишемического инсульта отмечается активность провоспалительных маркеров с тенденцией к повышению к седьмому дню у пациентов с тяжелой степенью ишемического инсульта. Наибольшую активность проявляют фибриноген и СРБ. Уровень фибриногена, при тяжелой степени неврологических расстройств, повышается как при поступлении на 7%, так и при последующих определениях на третий и седьмой день на 22,5% и 51%. У пациентов с тяжелой степенью ишемического инсульта СРБ в первый день госпитализации выше нормы в 3,5 раза, на третий день от исходного среднего значения он повышается еще в 3 раза, и к седьмому дню становится более чем в 13 раз выше нормальных значений СРБ.

3. Проведенный анализ показывает среднюю и слабую корреляционную связь между тяжестью ишемического инсульта и СРБ (0,52 и 0,446 при $p=0,05$). Сильная корреляционная связь отмечена между тяжестью инсульта и фибриногеном на седьмые сутки госпитализации (0,724 при $p=0,05$).

4. Чем тяжелее тяжесть неврологических расстройств по шкале NIHSS, тем выше активность провоспалительных маркеров, что свидетельствует об увеличении зоны ишемии с формированием некроза в острейшем периоде ишемического инсульта связанное с активацией воспалительного процесса и усугублением острой гипоксии мозговой ткани

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В остром периоде ишемического инсульта рекомендовано определение уровня провоспалительных маркеров.
2. Степень повышения воспалительных маркеров может свидетельствовать о тяжести ишемического инсульта и использоваться для определения прогноза течения заболевания.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // The Lancet. - 2012. - №380. - С. 2095–2128.
2. Feigin V.L, Forouzanfar M.H, Krishnamurthi R Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // The Lancet. - 2014. - №383. - С. 245–255.
3. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world // The Lancet Neurology. - 2007. - №6. - С. 182-187.
4. Жусупова А.С. Инсульт – глобальная проблема отечественной неврологии // Человек и Лекарство. - 2011.- № 3. - С. 6-9/
5. Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста // Журн. неврологии и психиатрии. — 2003. — 103, 9. — 8-9.
6. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных / Ворлоу Ч.П., Денис М.С., Ван Гейн Ж. и др. / Под ред. А.А. Скоромца, В.А. Сорокоумова. — СПб.: Политехника, 1998.
7. Калло И.Дж., Эдварде В.Д., Шварц Р.С. Механизмы и клинические проявления разрывов атеросклеротических бляшек // Междунар. журн. мед.практики. — 2000. — 5. — 17-27.
8. Nandalur K.R., Baskurt E., Hagspiel K.D. et al. Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT // Am. J. Roentgenol. — 2005. — 184, 1. — 295-298.
9. Meng C.Q. // Curr. Top. Med. Chem.— 2006.— Vol.6, №2.— P.93–102.
10. Ross R. // N. Engl. J. Med.— 1999.— Vol.340.— P.115–126.
11. Mallika V., Goswami B., Rajappa M. // Angiology.— 2007.— Vol.58, №5.— P.513–522.
12. Reiss A.B., Glass A.D. // J. Investig. Med.— 2006.— Vol.54, №3.— P.123–131.
13. Zheng Z., Yenari M.A. // Neurol. Res.— 2004.— Vol.26.— P.884–892.
14. Айвазян В.А., Бояджян А.С., Манукян Л.А. и др. // Инсульт: Приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – № 1. – С. 57–60.
15. Rodriguez-Ybceez M., Castillo J. // Curr. Opin. Neurol.— 2008.— Vol.21, №3.— P.353–357.
16. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. // The New England Journal of Medicine. - 2000. - №12. - С. 836– 843
17. Kuller LH¹, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol. 1996 Sep 15;144(6):537-47.
18. Ridker PM¹, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men.// N Engl J Med. 1997 Apr 3;336(14):973-9.

19. Pai, J.K., Pischon, T., Ma, J., et al. (2004) Inflammatory Markers and the Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women. *New England Journal of Medicine*, 351, 2599-2610.
20. Koenig W., Löwel H., Baumert J., Meisinger C. (2004) C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation*, 109(11): 1349–1353.
21. Визир В.А., Березин А.Е. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке кардиоваскулярного риска № 2(76) III - IV 2010 г. :Украинский медицинский журнал
22. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001: 328.
23. Иванова Г.Е., Шкловский В.М., Петрова Е.А. и соавт. Принципы организации ранней реабилитации больных с инсультом. Качество жизни. Медицина, 2006, 2 (13): 62-70.
24. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Реабилитация после инсульта. *Русск. мед.журн.*, 2003, 11 (25): 1390-
25. Leipert J. Pharmacotherapy in restorative neurology. *Curr. Opin. Neurol.*, 2008, 21: 639-43.
26. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nature Rev. Neurosci.*, 2009, 10:861-72.
27. Скворцова В. И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта // *Врач.* - 2004. - № 6.
28. Кулебрас А. Инсульт – острое заболевание, которое можно предотвратить // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.Корсакова* -2007. - Спец. вып.- С. 74-76.
29. Хаким А.М. Перемены в системе помощи при инсульте: канадский опыт // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.Корсакова* -2007. - Спец. вып. - С. 129-132.
30. Alberts M.J. Ischemic stroke. // *Cerebrovascular Diseases*, 2002. -Vol. 13.- (suppl 1). - P. 12-16.
31. Knopman D.S. Dementia and Cerebrovascular Disease // *Mayo Clinic Proceedings.* - 2006. - Vol. 81, №2. - P.223–230.
32. Hajat C. Ethnic Differences in Risk Factors for Ischemic Stroke: A European Case-Control Study// *Stroke.* -2004. -Vol. 35. - P.1562-1567.
33. European stroke initiative recommendations, 2004 <http://www.eso-stroke.org>.
34. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга. - М.: МЕД пресс-информ, 2009.
35. Парфенов В.А. Ишемический инсульт. - М.: МИА, 2012. - С. 312.
36. Гусев Е.И. Эпидемиология инсульта в России. Геморрагический инсульт.- М.: Мастер-класс, 2004. - С. 4–8.

37. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии им. С. Корсакова. Инсульт (приложение к журналу). - 2003. - № 9. - С. 3–5.
38. European Stroke Initiative: European stroke initiative recommendations for stroke management. European stroke council, european neurological society and european federation of neurological societies // Cerebrovasc Dis. - 2000. -№10. - P. 350-351.
39. Виленский Б.С. Развитие ангионеврологии в России // Неврологический журнал. -2004.- № 4.- С. 53–56.
40. Feigin V.L. et al. Global and regional burden of stroke during 1990—2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. -2013. - Vol. 6736, №13.-P.61953-61954.
41. Epstein L. Mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Israel 1969-1978 // Stroke. -1982. - №13. - P.570– 573.
42. Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009 – 2010) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. -2013. - Вып. 5. - С.4–10.
43. Hajat C. Ethnic Differences in Risk Factors for Ischemic Stroke: A European Case-Control Study// Stroke. -2004. -Vol. 35. - P.1562-1567.
44. Patients with Calcification of the Aortic Valve with or Without Stenosis // Stroke.-1996. -Vol.27, № 5. – P. 847-851.
45. Пинчук Е.А. Анализ ситуации по цереброваскулярной патологии в Екатеринбурге за 2001–2002 гг. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. -2003.-№ 9 - С. 121.
46. Белкин А.А. Организация помощи больным с острыми нарушением мозгового кровообращения в крупном промышленном центре // Неотложная терапия. Инсульт. - 2003. - № 3–4. – С. 61–64.
47. Бродерик Дж. П. Лечение инсульта в 2025 г.: распространенность в популяции, достижения и трудности (лекция, посвященная памяти Уильяма М.Фейнберга) // Ж. Stroke: российское издание. -2004.- № 3. – С. 69–77.
48. Varlamova T., Zhukovski G., Chazova L., Britov A. Monitoring of Major Cardiovascular Diseases in Moscow, USSR // Acta.Med.Scand. -1988.-№728. -P.73-78.
49. Ворлоу Ч.П. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. -СПб.: Политехника, 1998. – 629 с.
50. Абсеитова С.Р. Современное состояние проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Южно-Казахстанской области // Материалы 111 съезда врачей и провизоров Республики Казахстан. -2007. -Т. 1, Ч. 1.- С. 21-23.
51. Жусупова А.С. Инсульт – глобальная проблема отечественной неврологии // Журнал Человек и Лекарство – Казахстан. - 2011.- № 3. - С.6-9.
52. Омарова А.А. Эпидемиологическое исследование инсульта и его факторов риска в открытой популяции г. Усть-Каменогорск: автореф. ... дисс. канд.мед.наук: 14.00.13. - Новосибирск: НГМУ, 2004. - 13 с.

53. Пазылбеков Т.Т. Клинико-эпидемиологические особенности мозгового инсульта в городской популяции (на примере г.Шымкента): автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.13. – Алматы: КНМА им.С.Асфендинова, 2007. – 19 с.
54. Бекбосынов А.Ж. Клинико-эпидемиологические аспекты ишемического инсульта в Павлодарской области и его хирургическое и комплексное лечение: автореф. ... дисс. док.мед. наук: 14.00.13. -Бишкек: КГМА им.И.Ахунбаева, 2014. -15 с.
55. Ли Е.Ю. Эпидемиология мозгового инсульта в Атырауской области. Медико-генетическое прогнозирование: автореф. ... канд. мед.наук: 14.00.13. – Алматы: КНМА им.С.Асфендинова, 2009. – 18 с.
56. Change in stroke incidence, mortality, case fatality, severity and risk factors in Oxford shire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study) // *Lancet*. - 2004. - Vol. 363. - P. 1925–1933.
57. Towfighi A. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead // *Stroke*. -2011. - Vol. 42. - P. 2351–2355.
58. Хаким А.М. Перемены в системе помощи при инсульте: канадский опыт// *Журнал неврологии и психиатрии им. С. Корсакова*. -2007. - Спец. вып. - С.129-132.
59. Радд Э.Г. Национальная стратегия улучшения госпитальной помощи пациентам с острым инсультом на примере Великобритании // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. Корсакова*. -2007. - Спец. вып. - С.347-151.
60. Грейди Б.О. Развитие и реализация комплексной системы помощи при инсульте. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.Корсакова*. -2007. - Спец. вып. - С.133-136.
61. Цукурова Л.А., Бурса Ю.А. Факторы риска, первичная и вторичная профилактика острых нарушений мозгового кровообращения // *Русский Медицинский журнал: приложение «Неврология»*. - 2012. - № 10. - С. 494-498.
62. Freitas G.R. de, Bogousslavsky J. Primary stroke prevention // *European journal of neurology*. -2001. - №8. - P.1-15.
63. Elkind M.S., Sacco R.L. Stroke risk Factors and stroke prevention. // *Semin.Neurol*. - 1998. - Vol. 18. - P. 429-440.
64. Truelsen T., Piechowski-Jóźwiak B., Bonita R, Mathers C., Bogousslavsky J., Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data // *Eur J Neurol*. -2006. - Vol.13. - P. 581–598.
65. Heuschmann P.U., Grieve A.P.,Toschke A.M, Rudd A.G., Wolfe C.D. Ethnic group disparities in 10-year trends in stroke incidence and vascular risk factors: the South London Stroke Register (SLSR) // *Stroke*. -2008. - Vol.9, №3. - P.2204–2210.
66. O'Donnell M., Xavier D., LiuL.et al. Risk factors for ischaemic and intracerebralhaemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE Study): a case-control study Reference // *Lancet*.-2010. -Vol. 376. - P.112-123.

67. Sierra C., Coca A. High blood pressure, alcohol, and cardiovascular risk // Eur. Society of Hypertension Scient. Newsletter. -2011. - Vol. 12, №39. - P.177-189
68. Bejot Y., Giroud M. Stroke in diabetic patients. // Diabetes Metab. - 2010. - Vol 36. - P.84-87.
69. Tuttolomondo A., Pinto A., Salemi G., et al. Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: differences, subtype distribution and outcome. // NutrMetab Cardio vasc Dis. -2008. – Vol.18, №2.-P. 152–157.
70. Ярек-Мартынова, И.Р. Мозговая гемодинамика и церебральный перфузионный резерв у больных сахарным диабетом 1-го типа// Журнал неврологии и психиатрии им. С. Корсакова. Инсульт. - 2012. -Вып. 2. - С.43–48.
71. Hart. B., R.G. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // Ann Intern Med. – 2007. – Vol. 146. – P.857–867.
72. Виберс Д., Фейгин В., Браун Р. Инсульт: клиническое руководство/ пер. с англ.- Изд.2-е, испр. и дополн. — М.: БИНОМ, 2005.-608 с.
73. 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 // Stroke. -2006. -№ 37. - P. 577-617.
74. Albaker O., Zubaid M., Alsheikh-Ali A.A. et al. Gulf RACE Investigators. Early stroke following acute myocardial infarction: incidence, predictors and outcome in six Middle-Eastern countries // Cerebrovasc Dis. - 2001. - Vol.32. - P.471-482.
75. Friberg L. Hammar N. Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. // Eur Heart J. - 2010. - 31. - P. 967–997.
76. Jorgensen H. S., Nakayama H., Reith J. et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study // Stroke. -1996. -Vol. 27. - P. 1765–1769.
77. Kannel W. B., Abbott R. D., Savage D. D., Wolf P.A., Abbott R. D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // Stroke. -1991. -Vol 22. - P.983-988.
78. Kaarisalo M.M., Immonen-Räihä P.I, Martilla R.J. et al. Atrial Fibrillation and Stroke. Mortality and Causes of Death after the First Acute Ischemic Stroke //Stroke. - 1997. - Vol.28, № 4. – P. 311-315.
79. Truelsen I., Prescott E., Gronback M. Trends in Stroke Incidence: The Copenhagen City Heart Study // Stroke. - 1997. - Vol.28, № 10. -P. 1903-1907.
80. Парфенов В.А. Факторы риска и патогенетические подтипы ишемического инсульта // Атеротромбоз. – 2012. – №1 (12). – С. 16-25.
81. Страззулло П., Д’Эллиа Л., Каирелла Г., Гарбагнати Ф., Каппуцио Ф.П, Скальфи Л. Избыточная масса тела и заболеваемость инсультом: мета-анализ проспективных исследований с участием 2 миллионов человек // Stroke. -2010. - №4.- С. 15-25.

82. Doehner W., Schenkel J., Anker S.D., Springer J., Audebert H.J. Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPiS trial // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34(4). – P.268-277.
83. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Sullivan L., Parise H., Kannel W.B. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. // *Arch Intern Med.* -2002. - Vol. 9, №162 (16). - P.1867-1872.
84. Neter J., Stam B., Kok F., Grobbee D., Geleijnse J. Influence of weight reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Hypertension.* -2003. - Vol. 42. - P. 878-884.
85. Curioni C., Andre C., Veras R. Weight reduction for primary prevention of stroke in adults with overweight or obesity // *Cochrane Database Syst. Rev.* -2006.
86. Лугинова З.Г. Возможность стабилизации атеросклероза в сонных артериях при терапии статинами // *CardioСоматика.* -2015. – № 1. – С. 36-45.
87. Драпкина О.М. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов // *Врач.* – 2012. – № 9. – С. 5-8.
88. Wolf D.A., D'Agostino R.B., Kannel W.B. et al. Cigarette Smoking as a Risk Factor for Stroke: the Framingham Study // *JAMA.* - 1994. - Vol.298. – P. 789-794.
89. Haheim L.L., Holme I., Leren P. Smoking Habits and Risk of Fatal Stroke: 18 Years Follow-up of the Oslo Study // *Stroke.* - 1997. - Vol.28, № 5. – P.195-211.
90. Paul E Ronksley, Susan E Brien, Barbara J Turner et al. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis // *BMJ.* -2011.-P.342.
91. Gillum L.A. Mamidipudi S.K., Johnston S.C. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a metaanalysis // *JAMA.* – 2000. – Vol.284. - P.72–78.
92. Gabriel S., Carmona L., Roque M., Sanchez G., Bonfill X. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women // *Cochrane Database Syst. Rev.* -2005.
93. Brunner R., Gass M., Aragaki A., Hays J., Granek I., Woods N., Mason E., Brzyski R., Ockene J., Assaf A., LaCroix A., Matthews K., Wallace R. Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: Results from the women's health initiative randomized clinical trial // *Arch. Intern. Med.* -2005. - Vol. 165. - P.1976-1986.
94. Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E., Wu L., Barad D., Barnabei V.M., Ko M., La Croix A.Z., Margolis K.L., Stefanick M.L. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause // *JAMA.* -2007. – Vol. 297. - P.1465-1477.
95. Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E., Wu L., Barad D., Barnabei V.M., Ko M., La Croix A.Z., Margolis K.L., Stefanick M.L. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause // *JAMA.* -2007. – Vol. 297. - P.1465-1477.

96. «Кардиология в ежедневной практике», под редакцией , 2009г., 439 стр / КиладзеЕ.С., Под ред. Шумакова Д.В. - М: ЭКСМО, 2009. - 1708 с.
97. Libby P., Aikawa M., Schonbeck U. Cholesterol and atherosclerosis // *BiochimicaetBiophysicaActa*. - 2000. - №1529. - С. 299–309.
98. Glass C.K., Witztum J.L. Atherosclerosis: the road ahead // *Cell*. - 2001. - №4. - С. 503–516.
99. Libby P., Aikawa M., Schonbeck U. Cholesterol and atherosclerosis // *BiochimicaetBiophysicaActa*. - 2000. - №1529. - С. 299–309.
100. Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications // *Journal of Clinical Investigation*. - 2002. - №7. - С. 905-911.
101. P. Libby Changing concepts of atherogenesis// *Journal of internal medicine*. 2000. - №247, - P. 349–358.
102. Castelli W. Lipoproteins and cardiovascular disease: biological basis and epidemiological studies // *Value in Health*. – 1998. - №1. - P. 105–109)
103. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part I. // *Journal of Lipid Research*. - 2004. - №9. - С. 1583–1593.
104. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part II: the early evidence linking hypercholesterolemia to coronary disease in humans. // *Journal of Lipid Research*. – 2005 - №2. – С. 179– 190.
105. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis: an interpretive history of the cholesterol controversy, part III: mechanistically defining the role of hyperlipidemia. // *Journal of Lipid Research*. – 2005 - №10. – С. 2037–2051.
106. Steinberg D. The pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part IV: the 1984 coronary primary prevention trial ends it — almost. // *Journal of Lipid Research*. – 2006 - №1. – С. 1-14.
107. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: the discovery of the statins and the end of the controversy. // *Journal of Lipid Research*. – 2006 - №7. – С. 1339–1351.
108. Glass C.K., Witztum J.L. Atherosclerosis: the road ahead // *Cell*. - 2001. - №4. - С. 503–516.
109. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // *Nature*. - 2002. - №420. - С. 868-874.
110. Rudd J.H., Warburton E.A., Fryer T.D., Jones H.A., et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.//*Circulation*. – 2002 – Vol. 23. – P. 2708-2711.
111. Jenny N.S., Brown E.R., Detrano R. Associations of inflammatory markers with coronary artery calcification: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.// *Atherosclerosis*. -2010. – Vol. 209 (1). – P. 226-229.

112. Серов В.В., Пальцев М.А., Ганзен Т.Н. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии - Серов В.В.// 1997г. «Медицина», Москва с. 275-292.
113. Jacobson T.A. Lipoprotein(a), cardiovascular disease, and contemporary management.// Mayo Clinic Proceedings Journal. – 2013. – Vol. 88(11). – P.1294-1311.
114. Santos-Gallego C.G., Picatoste B., Badimón J.J. Pathophysiology of acute coronary syndrome.// Current Atherosclerosis Reports. – 2014. – Vol. 16(4). – P. 401.
115. Lindner J.R., Contrast ultrasound molecular imaging of inflammation in cardiovascular disease.// Cardiovascular Research. – 2009. - №84(2). – P. 182-189.
116. Partyka Ł., Hartwich J., Kieć-Wilk B. Is atherosclerosis an autoimmunological process?// "Przegląd Lekarski" Journal. - 2001.- №58(12). – P. 1067-1070.
117. Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction.// The New England Journal of Medicine 1984. – Vol. 311(8) – P. 501-505.
118. Singh P., Emami H., Subramanian S., Maurovich-Horvat P. Coronary Plaque Morphology and the Anti-Inflammatory Impact of Atorvastatin: A Multicenter 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomographic/Computed Tomographic Study.// Circulation: Cardiovascular Imaging – 2016. - №9(12).
119. Wakabayashi K., Nozue T., Yamamoto S. Efficacy of Statin Therapy in Inducing Coronary Plaque Regression in Patients with Low Baseline Cholesterol Levels.// Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. - 2016. - №23(9). P.1055-1066.
120. Zhao Q. Inflammation, autoimmunity, and atherosclerosis.// Discovery Medicine. – 2009. - №8(40). – P. 7-12.
121. Denes A., Thornton P., Rothwell N.J., Allan S.M., Inflammation and brain injury: acute cerebral ischaemia, peripheral and central inflammation.// Brain, Behavior, and Immunity. – 2010. - №24(5). – P. 708-723.
122. Ridker P.M., Buring J.E., Shih J., et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women.// Circulation. – 1998. - №98. – P.731–733.
123. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D., et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy.// New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 352/ - P/ 20–28.
124. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men.// New England Journal of Medicine. – 1997. – Vol. 336/ - P. 973–976.
125. Ridker P.M., Danielson E., Rifai N., Glynn R.J. for the Val-MARC Investigators. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein. Primary report of the Val-MARC trial.// Hypertension. – 2006/ - Vol. 48/ - P. 73–79.
126. Boekholdt S.M. Hack C.E. Sandhu M.S. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and

women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003 // *Atherosclerosis*. - 2006 . - №187. - C. 415-422.

127. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. // *Circulation*. - 2003. - №108. - C. 2317–2322.

128. Vasani RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. // *Circulation*. - 2003. - №107. - C. 1486–1491.

129. Gussekloo J, Schaap MC, Frölich M, et al. C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. - 2000. - №20. - C. 1047–1051.

130. Albert C.M., Ma J., Rifai N., et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death // *Circulation*. - 2002. - №105. - C. 2595–2599.

131. Danesh J., Whincup P., Walker M. et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. // *BMJ*. - 2000. - №321. - C. 199–204.

132. Mendall M.A., Strachan D.P., Butland B.K. et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men // *European Heart Journal* . - 2000. - №21. - C. 1584-1590.

133. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M. et al C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease.// *New England Journal of Medicine*. - 2004. – Vol. 350(14). – P. 1387-1397.

134. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107(3). – P. 499-511.

135. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M. et al C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease.// *New England Journal of Medicine*. - 2004. – Vol. 350(14). – P. 1387-1397.

136. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107(3). – P. 499-511.

137. Ben-Yehuda O. High-sensitivity C-reactive protein in every chart? The use of biomarkers in individual patients. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2007. - №49(21). – P. 2139-2141.

138. Purroy F, Montaner J, Molina C.A, Delgado P. C-reactive protein predicts further ischemic events in transient ischemic attack patients.//*ActaNeurologicaScandinavica*. – 2007. - №115(1). – P. 60-66.

139. deLemos J.A., Hennekens C.H., Ridker P.M. (2000) Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 36(2): 423–426.
140. Li H., Cybulsky M.I., Gimbrone M.A. Jr, Libby P. (1993a) Atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler. Thromb.*, 13(2): 197–204.
141. Gerszten R.E., Luscinskas F.W., Ding H.T. et al. (1996) Adhesion of memory lymphocytes to vascular cell adhesion molecule-1-transduced human vascular endothelial cells under simulated physiological flow conditions in vitro. *Circ. Res.*, 79(6): 1205–1215.
142. Gerszten R.E., Lim Y.C., Ding H.T. et al. (1998) Adhesion of monocytes to vascular cell adhesion molecule-1-transduced human endothelial cells: implications for atherogenesis. *Circ. Res.*, 82(8): 871–878.
143. Kawakami A., Aikawa M., Alcaide P. et al. (2006) Apolipoprotein CIII induces expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells and increases adhesion of monocytic cells. *Circulation*, 114(7): 681–687.
144. Huang W., Chen Q. W., Lei H. et al. // *Zhonghua. Xin. XuGuan. Bing. Za. Zhi.*– 2006.– Vol.34, №8.– P.718–721.
145. Schroeksnadel K., Frick B., Winkler C. et al. // *Curr. Vasc. Pharmacol.*– 2006.– Vol.4, №3.– P.205–213.
146. Rodriguez-Ybcez M., Castillo J. // *Curr. Opin. Neurol.*– 2008.– Vol.21, №3.– P.353–357.
147. Skurk T., Kolb H., Muller-Scholze S. et al. (2005) The proatherogenic cytokine interleukin-18 is secreted by human adipocytes. *Eur. J. Endocrinol.*, 152(6): 863–868.).
148. Thorand B., Kolb H., Baumert J. et al. (2005) Elevated levels of interleukin-18 predict the development of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg Study, 1984–2002. *Diabetes*, 54(10): 2932–2938.).
149. Hung J., McQuillan B.M., Chapman C.M. et al. (2005) Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25(6): 1268–1273.).
150. Chapman C.M., McQuillan B.M., Beilby J.P. et al. (2006) Interleukin-18 levels are not associated with subclinical carotid atherosclerosis in a community population. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). *Atherosclerosis*, 189(2): 414–419..
151. Blankenberg S., Tiret L., Bickel C. et al. (2002) Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation*, 106(1): 24–30.
152. Blankenberg S., Luc G., Ducimetiere P. et al. (2003a) Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation*, 108(20): 2453–2459.

153. Mora S., Rifai N., Buring J.E., Ridker P.M. (2006) Additive value of immunoassay-measured fibrinogen and high-sensitivity C-reactive protein levels for predicting incident cardiovascular events. *Circulation*, 114(5): 381–387.
154. Doyle K.P., Simon R.P., Stenzel-Poore M.P. // *Neuropharmacology*. – 2008. – Jan 25.
155. Murphy S., Gibson C.L. // *Biochem. Soc. Trans.*– 2007.– Vol.35, Pt5.– P.1133–1137.
156. Wong C.H., Crack P.J. // *Curr. Med. Chem.*– 2008.– Vol.15, №1.– P.1–14.
157. Lefler D.J., Granger D.N. Monocyte rolling in early atherogenesis: vital role in lesion development // *Circ. Res.*– 1999.– Vol.84.– P.1353–1355.
158. Alvarez-Perez F.J.,Castelo-Branco M., Alvarez-Sabin 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. [Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry](#). – 2011. - №82(9). – P.986-992.
159. Kannel W. B., Wolf P.A., Castelli W.P. Fibrinogen and Risk of Cardiovascular Disease: The Framingham Study // *The Journal of the American Medical Association*. – 1987. - №258(9). – P. 1183-1186.
160. Mega J.L., Morrow D.A., Cannon C.P. Cholesterol, C-reactive protein, and cerebrovascular events following intensive and moderate statin therapy.//*Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2006. - №22(1). - №71-76.
161. Brott T., Adams H.P., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction- a clinical examination scale // *Stroke*. -1989. - №20. - P.864-870).
162. Елисева И.И., Юзбашев М.М. *Общая теория статистики: Учебник / Под ред. И.И. Елисеевой. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Финансы и статистика, 2004. — с.228-229.*
163. *Общая теория статистики: Учебник / Под ред. Р. А. Шмойловой. — 3-е издание, переработанное. — Москва: Финансы и Статистика, 2002. — С. 272.*
164. Гмурман В. Е. *Теория вероятностей и математическая статистика: Учебное пособие для вузов. — 10-е издание, стереотипное. — Москва: Высшая школа, 2004. — С. 176*
165. ПРИЛОЖЕНИЕ А. Шкала NIHStrokeScale
166. ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Шкала NIHStrokeScale

Проводите обследование в указанной последовательности. Записывайте полученную оценку по каждому пункту сразу после проведения каждого этапа. Не возвращайтесь назад и не изменяйте оценку. Следуйте методике обследования, описанной в каждом пункте. Оценка должна отражать то, что пациент выполняет, а не мнение врача о том, что пациент может выполнить. При проведении обследования исследователь должен быстро работать и записывать ответы. Исключением являются пункты, в которых не разрешается помогать пациенту (пациента повторно просят выполнить какое-либо действие).

Инструкции	Характеристика	Сумма
1а. Уровень сознания Исследователь должен выбрать ответ, даже если полная оценка невозможна вследствие интубации трахеи, языкового барьера, оротрахеальной травмы или повязки и т.д. 3 балла выставляется только при полном отсутствии движений (кроме рефлекторных) в ответ на болевую стимуляцию	0 = бодрствует, активно реагирует 1 = не бодрствует, но можно разбудить минимальным воздействием, чтобы ответить на вопрос, выполнить инструкцию или отреагировать иным образом. 2 = без сознания, требуются повторные стимулы или болевые раздражения, чтобы вызвать двигательную реакцию (не стереотипную) 3 = Реакция проявляется только рефлекторными или автоматическими движениями или полностью отсутствует, атония, арефлексия	
1в. Ответы на вопросы Пациента спрашивают, какой сейчас месяц, и его/её возраст. Ответы должны быть точными – частичные или близкие не принимаются. Больные с афазией или в сопоре, не понимающие вопрос, оцениваются в 2 балла. Больные, не способные говорить из-за интубации, оротрахеальной травмы, тяжёлой дизартрии, языкового барьера	0 = правильный ответ на оба вопроса 1 = правильный ответ на один вопрос 2 = ни одного правильного ответа	

или из-за других причин, кроме афазии, получают 1 балл.		
1с. Выполнение команд Пациента просят открыть и закрыть глаза и затем сжать и разжать здоровую руку. Если проба с рукой невозможна, заменить другой односложной командой.	0 = выполняет оба задания правильно 1 = правильно выполняет одно задание 2 = не выполняет ни одно задание	
2. Глазодвигательные реакции Исследуются только горизонтальные движения глаз. Оцениваются произвольные или рефлекторные (окулоцефалические) движения глазных яблок, но калорическая проба не проводится.	0 = норма 1 = частичный парез взора. Такая оценка ставится при наличии глазодвигательных нарушений со стороны одного или обоих глаз, но при отсутствии вынужденной девиации или полного паралича взора 2 = вынужденная девиация глазных яблок или полный паралич взора, не преодолимые окулоцефалическими реакциями	
3. Зрение Поля зрения (верхние и нижние квадранты) исследуются с применением счёта пальцев или визуальной угрозы (если необходимо).	0 — нет ограничения зрения 1 = частичная гемианопсия 2 = полная гемианопсия 3 = билатеральная гемианопсия (включая корковую слепоту)	
4. Парез лицевой мускулатуры Попросите больного (или объясните мимикой) показать зубы, улыбнуться и закрыть глаза. У больных, находящихся без сознания и слабо реагирующих оценивается симметричность гримасы в ответ на болевые раздражения.	0 = нормальные симметричные движения 1 = лёгкий парез (сглажена носогубная складка, асимметрия улыбки) 2 = Частичный парез (полный или близкий к полному парез нижней половины лица) 3 = Полный паралич (отсутствуют движения мускулатуры верхней и нижней части лица)	
5 и 6. Движения конечностей	0 = рука не опускается;	

<p>Конечности располагают в заданной позиции: рука разогнута на 90° (в положении сидя) или 45° (в положении лёжа), нога - на 30° (всегда лёжа на спине). Учитывается пассивное опускание руки в течение 10 сек. и ноги в течение 5 сек.</p>	<p>удерживается на 90° (или 45°) все 10 сек. 1 = рука удерживается на 90° (или 45°), но медленно опускается до 10 сек., не достигая кровати или другой опоры. 2 = Некоторое усилие против гравитации; рука не может достичь или удержаться в позиции 90° (45°), опускается на кровать, но с сопротивлением силе тяжести. 3 = нет сопротивления гравитации, конечность падает. 4 = нет движений 9 = ампутация, поражение сустава; объяснение: 5 а = левая рука 5б = правая рука</p>	
	<p>0 = нога не опускается; удерживается на 30° в течение 5 сек. 1 = нога удерживается на 30°, но медленно опускается до 5 сек, не достигая кровати. 2 = Некоторое усилие против гравитации; нога опускается на кровать до 5 сек, но имеется сопротивление силе тяжести. 3 = нет сопротивления гравитации, нога сразу падает на кровать. 4 = нет движений 9 = ампутация, поражение сустава; объяснение: 6а = левая нога 6б = правая нога</p>	
<p>7. Атаксия в конечностях Данный пункт отражает одностороннее поражение мозжечка. Пациент выполняет задание с открытыми глазами. При дефектах зрения исследование проводится в</p>	<p>0 = атаксия отсутствует 1 = атаксия в одной конечности 2 = атаксия в 2-х конечностях При наличии атаксии, атаксия в: Правой руке 1 = Да 0 = Нет 9 = ампутация, поражение</p>	

<p>сохранном поле зрения. Пальце-носо-пальцевая и пяточно-коленная пробы проводятся с 2-х сторон; атаксия учитывается только если ее выраженность превосходит возможное влияние мышечной слабости. Атаксия оценивается как «отсутствующая» у пациентов, не понимающих инструкцию или с пlegией конечностей.</p>	<p>сустава, объяснить: левой руке 1 = Да 0 = Нет 9 = ампутация, поражение сустава, объяснить: правой ноге 1 = Да 0 = Нет 9 = ампутация, поражение сустава, объяснить: левой ноге 1 = Да 0 = Нет 9 = ампутация, поражение сустава, объяснить.</p>	
<p>8. Чувствительность Исследуются ощущение или гримаса в ответ на укол иглой; у больных с афазией или слабо реагирующих - отдёргивание от болевого раздражителя.</p>	<p>0 = нормальная, нет снижения чувствительности 1 = снижение чувствительности от лёгкого до умеренного; больной чувствует уколы менее остро или тупо на поражённой стороне; или имеется потеря поверхностной болевой чувствительности на уколы, но пациент ощущает их как прикосновения. 2 = Тяжёлая или полная потеря чувствительности, больной не ощущает прикосновения к лицу, рукам и ногам.</p>	
<p>9. Речевая функция Большая часть информации о понимании обращённой речи получено на предыдущих этапах обследования. Пациента просят описать, что происходит на представленной картинке, назвать предложенные на картинке предметы и прочитать указанный список предложений.</p>	<p>0 = нет афазии, норма 1 = лёгкая или умеренная афазия; некоторое явное снижение плавности и беглости речи или лёгкости понимания без существенного ограничения возможности выразить мысль или формы выражения. 2 = Тяжёлая афазия; всё общение состоит из фрагментарных выражений. 3 = отсутствие произвольной речи, полная афазия; устное общение или понимание на слух невозможны.</p>	
<p>10. Дизартрия</p>	<p>0 = норма</p>	

<p>Пациента без явных нарушений просят прочесть или повторить слова из предъявленного списка.</p>	<p>1 = легкая или умеренная; больной смазаннопроизносит по крайней мере несколько слов и, в худшем случае, может быть понят с некоторым трудом. 2 = выраженная; речь больного настолько смазанна, что становится непонятной при отсутствии дисфазии; или молчание/ анартрия. 9 = интубация или другой физический барьер; объяснить:</p>	
<p>11. Угасание и отсутствие внимания (ранее игнорирование) Достаточная информация для определения игнорирования может быть получена во время предшествующего обследования. При наличии у больного выраженной потери зрения, препятствующей одновременной двойной зрительной стимуляции, но нормальной реакции на тактильные раздражения, оценка соответствует норме. У больного с афазией, если создается впечатление о восприятии обеих сторон, оценка нормальная.</p>	<p>0 = норма 1 = отсутствие зрительного, тактильного, слухового, пространственного или личностного внимания или угасание при одновременной билатеральной стимуляции в одной из сенсорных модальностей. 2 = Глубокое игнорирование половины тела или гемиигнорирование более одного вида чувствительности; не узнаёт свою руку или ориентируется только в одной половине пространства.</p>	

Подсчет баллов

При подсчете баллов следующие цифры не должны включаться в общую оценку:

- В пункте 7 (атаксия конечностей) коды (обозначения) пораженной стороны (правая и/или левая рука и нога; 1=да, 0 = нет, 9 = невозможно оценить)

- Все значения «9»

Сумма баллов _____

Дата обследования _____

Время обследования _____

Имя специалиста _____

Подпись специалиста _____

Приложение 1. Иллюстрация для описания больным в ходе обследования согласно NIHSS



Приложение 2. Иллюстрация для оценки называния предметов.



Приложение 3. Предложения для оценки афазии

Ты знаешь как

Спуститься с неба на землю.

Я вернулся с работы домой.

Возле обеденного стола в столовой комнате.

Они слышали его выступление по радио вчера вечером.

Приложение 4. Слова для выявления дизартрии

Мама

Тип-топ

Нефть

Танкист и таксист

Оркестр

Футболист

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Информированное согласие на участие в клиническом исследовании

Руководитель исследования: Жусупова А.С.

Ответственный исследователь: Таутанова Р.С.

Для решения поставленных перед исследователем задач необходимо:

1. Провести ультразвуковую доплерографию сосудов брахиоцефальной зоны
2. Провести компьютерную томографию головного мозга
3. Провести забор крови с последующим определением необходимых показателей.

Пациент вправе отказаться от предложенных исследований.

Критериями прерывания участия отдельных участников исследования является отсутствие информированного согласия

Лечение пациент получает в полном объеме согласно клиническому протоколу.

Вся полученная информация строго конфиденциальна и разглашению не подлежит.

Дополнительную информацию о ходе исследования пациент может получить по телефону: +77057646416

Письменное согласие пациента на проведение перечисленных выше исследований

Я, _____, проживающий
по адресу _____
тел. _____

ИИН _____ выдано _____ осведомлен
врачом-исследователем Таутановой Р.С. о характере планируемого
клинического исследования __УЗДГ сосудов БЦЗ, КТ головного мозга,
анализы крови

Я получил письменную и устную информацию о целях, задачах, характере предстоящего клинического исследования.

Имел возможность обсудить с исследователем все интересующие меня вопросы и получить разъяснения по ним.

Добровольно соглашаюсь принять участие в клиническом исследовании, извещен, что имею право отказаться или в любой момент прекратить участие в данном исследовании, не объясняя причин своего решения.

Согласен выполнять инструкции, добросовестно сотрудничать с врачом-исследователем и немедленно сообщать ему о любого рода нарушениях со стороны моего здоровья, изменениях моего самочувствия.

Согласен с тем, что информация, полученная в ходе клинического исследования, будет использоваться в научных целях.

Извещен, что если моему здоровью будет причинен ущерб, связанный с моим участием в клиническом исследовании, исследователь гарантирует мне компенсацию. Сумма или условия компенсации могут быть пересмотрены в случае моей вины в возникновении ухудшения здоровья.

Получил подписанный и датированный экземпляр информированного согласия участника исследования на участие в клиническом исследовании.

На трёх (3) страницах.

Подпись участника исследования _____ дата _____

Подтверждаю, что подробно объяснил цель, возможный риск клинического испытания участнику

исследования _____

Подпись

ответственного исследователя _____

Дата _____

Подтверждаю, что мною засвидетельствовано объяснение, данное врачом-исследователем участнику исследования, и факт подписания информированного согласия.

Ф.И.О.

независимого свидетеля _____

Подпись

Независимого свидетеля _____ дата _____

Подпись

Руководителя исследования _____ дата _____