Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации»

На правах рукописи

Михайлов Евгений Викторович

СОСТОЯНИЕ ВОЛЕМИЧЕСКОГО СТАТУСА, МОЗГОВОГО КРОВОТОКА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ КАК ПРЕДИКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

3.1.12 Анестезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель

доктор медицинских наук,

профессор И.Н. Пасечник

Москва 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……..4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……...10
1.1. Современные представления о патогенезе ишемического инсульта и предикторах его течения и исходов…….10
1.2. Волемический статус пациентов в остром периоде ишемического инсульта……..19
1.3. Состояние экстра- и интракраниального мозгового кровотока у пациентов в остром периоде ишемического инсульта……25
1.4. Лабораторные параметры тромбогенности сосудистого эндотелия как предикторы течения и исходов в остром периоде ишемического инсульта……..35
1.5. Методы оценки предикторов течения и исходов ишемического инсульта в остром периоде…….....42
1.5.1. Методы оценки волемического статуса пациентов…….42
1.5.2. Методы оценки параметров экстра- и интракраниального мозгового кровотока……50
1.5.3. Методы оценки тромбогенности сосудистого эндотелия……...55
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…….60
2.1. Дизайн исследования…….60
2.2. Клиническая характеристика пациентов……..62
2.3. Методы исследования……81
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……..97
3.1. Оценка волемического статуса у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде……...……...97
3.2. Оценка мозгового кровотока у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде…….115
3.3. Оценка тромбогенности сосудистого эндотелия у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде……..125
3.4. Факторный и регрессионный анализ……..136

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ……...143
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……160
ВЫВОДЫ……161
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……163
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ …… 164
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ...……166

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Инсульт представляет собой гетерогенное заболевание с множеством различных механизмов, неизменно приводящих к нарушению мозгового кровотока (МК) и, вследствие этого, гипоксии, с последующим повреждением ткани мозга [47, 140, 246].

Многочисленные исследования параметров МК в условиях ишемического повреждения мозга свидетельствуют о неоднозначности полученных результатов, что связано с типом ишемического инсульта (ИИ), временем оценки состояния кровотока в различных фазах болезни, возрастом и коморбидностью пациентов, иными факторами [66, 94, 95, 109, 121], что свидетельствует о важности изучения данного вопроса в отношении выявления прогностически наиболее значимых параметров МК.

Как известно, течение ИИ и его исход во многом определяется реперфузией и гемодинамическими параметрами, зависящими также от нарушений водно-электролитного состояния на фоне ишемического поражения головного мозга, особенно в острейшем периоде инсульта, поскольку развитие дефицита и/или перегрузка объемом отрицательно влияет на состояние МК [4, 41, 138]. Это определяет необходимость оценки и коррекции волемического статуса у данной категории пациентов [18, 295]. С учетом возможного нарушения ауторегуляции МК весьма целесообразным представляется и изучение взаимосвязи волемических изменений и состояния МК в острой фазе ИИ, сведения о которых в литературе практически отсутствуют.

В последние годы наблюдается повышенный интерес к изучению роли эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитии инфаркта мозга и связанного с ней ишемически-гипоксического каскада [86,123]. Наиболее изучаемыми являются лабораторные показатели, отражающие нарушения баланса между свертыванием крови и фибринолизом, которые способствуют протромботическому состоянию. К ним относятся Д-димер, активность фактора фон Виллебранда (ффВ) и

фибриноген [151, 229]. Также значимы маркеры воспаления, поскольку воспаление сосудистой стенки тесно коррелирует с активацией гемостаза и повышенным риском тромбообразования, особенно при атеросклерозе [116, 123, 250, 297]. Однако из-за многообразия механизмов развития и причин острого ишемического повреждения головного мозга, прогностическая роль отдельных лабораторных маркеров ЭД пока не определена, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований [69, 289, 303].

Таким образом, единого алгоритма, позволяющего анализировать одномоментно несколько диагностических маркеров в сочетании с наиболее важными демографическими и клиническими характеристиками, в настоящее время не найдено [15]. Вероятно, комплексное исследование состояния МК во взаимосвязи с волемическим статусом, параметрами ЭД, как предикторов течения ИИ в остром периоде, является весьма актуальным.

Цель исследования

Изучить влияние волемического статуса, параметров эндотелиальной дисфункции на состояние мозгового кровотока для определения предикторов течения в остром периоде ишемического инсульта.

Задачи исследования

1. Оценить волемический статус пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

2. Оценить состояние экстра- и интракраниального мозгового кровотока у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

3. Изучить параметры эндотелиальной дисфункции сосудистого эндотелия (фибриноген, Д-димер, активность фактора фон Виллебранда) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

4. Оценить неврологический статус пациентов, используя оценочные шкалы в остром периоде ишемического инсульта, в зависимости от мозгового кровотока, волемического статуса и параметров эндотелиальной дисфункции.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка состояния интракраниального кровотока в зависимости от волемического статуса и параметров ЭД у пациентов с ИИ в остром периоде для создания алгоритма прогнозирования исходов, в том числе при различных подтипах ИИ. Показано, что нарушение волемического статуса, увеличение тромбогенности сосудистой стенки на фоне воспалительных ее изменений, дислипидемии являются достоверными взаимосвязанными факторами ухудшения церебрального кровотока, влияющими на тяжесть неврологических повреждений у пациентов в остром периоде ИИ, и имеют предиктивный характер.

Впервые изучены отклонения волемического состояния в остром периоде в зависимости от подтипа ИИ; показана их закономерность для атеротромботического и кардиоэмболического, реже (30%) - лакунарного подтипов ИИ, когда превалирует состояние гиперволемии–гипонатриемии по исследуемым лабораторным (сывороточный уровень натрия и мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP) и инструментальным параметрам (конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), диаметр и степень коллабирования нижней полой вены (НПВ).

Впервые при разных подтипах ИИ (атеротромботического, кардиоэмболического, лакунарного и неизвестной этиологии) проведена оценка интракраниального МК по данным допплерографии, выявлены наиболее значимые параметры ухудшения МК и их динамика в остром периоде инсульта – рост индексов сосудистого сопротивления в пораженных и интактных артериях; изучены особенности МК во взаимосвязи с волемическим статусом пациентов. Статистически доказано влияние нарушений волемии на показатели интракраниального кровотока и их прогностическое значение.

Установлены отклонения тромбогенности сосудистого эндотелия на фоне воспалительных изменений стенки сосуда в остром периоде ИИ у большинства пациентов с ИИ, преимущественно с атеротромботическим и

кардиоэмболическим его подтипами. Впервые определено, что наиболее значимой в отношении прогнозирования клинического течения ИИ является оценка комплекса лабораторных показателей ЭД: Д-димера, С-реактивного белка (СРБ), общего холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и активности ффВ.

Впервые на основании факторного и регрессионного анализа комплекса изученных показателей волемического статуса, МК и ЭД построены модели прогнозирования течения ИИ в остром периоде, и в зависимости от подтипа инсульта - атеротромботического, кардиоэмболического, лакунарного и неизвестной этиологии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о том, что тяжесть течения и неблагоприятный исход ИИ взаимосвязаны с нарушением состояния волемического статуса, МК и ЭД и являются взаимоусугубляющими. Выявлены основные предикторы течения ИИ в остром периоде. Также определены модели прогнозирования исхода ИИ в зависимости от подтипа для точной оценки и своевременного лечения.

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы определена принципами доказательной медицины и организована в соответствии с поставленными целями и задачами. В дизайне исследования использован системный подход с применением клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов. Обзор научной литературы, посвященной теме исследования, проведен на основе изучения российских и зарубежных печатных источников информации.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах представленной работы – разработка дизайна и модели исследования, определение концептуального подхода к реализации диссертационной работы, теоретическая

обоснованность и значимость сути исследования, практическая реализация работы (включение пациентов в исследование, сбор первичного материала, анализ историй болезни, составление таблиц с расчетом статистических показателей, графическая обработка данных, представление результатов диссертационного исследования в виде докладов и научных статей и составление научных выводов и практических рекомендаций).

Положения, выносимые на защиту

1. Нарушения волемического статуса закономерны у пациентов в остром периоде ИИ, наиболее выражены при атеротромботическом и кардиоэмболическом вариантах ИИ, взаимосвязаны с тяжестью ИИ и неблагоприятным исходом.
2. Состояние интракраниального МК, по данным ультразвуковой оценки, у пациентов в зависимости от подтипа ИИ в остром периоде характеризуется преимущественным снижением скоростных показателей и ростом индексов сосудистого сопротивления в пораженных и интактных артериях.
3. В остром периоде ИИ у большинства пациентов наблюдается увеличение тромбогенности сосудистой стенки по лабораторным показателям уровня Д-димера, активности ффВ, СРБ и параметрам липидного спектра.
4. Нарушение волемического статуса, увеличение тромбогенности сосудистого эндотелия являются факторами, усугубляющими нарушения состояния МК и тяжесть неврологического дефицита у пациентов с ИИ в остром периоде.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования внедрены в деятельность Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации для своевременной диагностики нарушений волемического статуса, МК и тромбогенности сосудистого эндотелия и прогнозирования течения ИИ в остром периоде. Материалы исследования также

используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ при обучении ординаторов, аспирантов и врачей-специалистов курсов повышения квалификации.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов диссертации определяется достаточным объемом выборки пациентов, четкой постановкой цели и задач, использованием современных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, а также методов статистической обработки данных.

Работа апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ (протокол от 20.12.2024 № 12). Основные положения работы были доложены на Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 20-21 апреля 2023 г.), XVII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «РАДИОЛОГИЯ» (г. Москва, 30 мая-1 июня 2023 г.), XXXI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 15-18 апреля 2024 г.), XVIII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология» (г. Москва, 28-30 мая 2024 г.).

Публикации по теме диссертации

По материалам исследования опубликовано 8 научных работ, из них 4 статьи из списка ВАК Министерства образования и науки РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на 206 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 тематических глав, включающих материал, методы, результаты исследования, обсуждение результатов, а также выводы и практические рекомендации. Работа содержит 51 таблицу, 3 клинических примера. Список литературы включает 355 источника, из них 144 отечественных авторов и 211 - зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Инсульт представляет собой острое мультисистемное заболевание, включающее цереброваскулярную недостаточность тромботического или эмболического происхождения, вызывающую повреждение нейронов и активацию иммунной системы [15, 47]. Учитывая огромную распространенность в популяции, весьма часто неблагоприятный прогноз пациентов, перенесших острый ИИ, и в целом - колоссальное социально-экономическое значение этой патологии, дальнейшее изучение особенностей патогенеза и предикторов течения ИИ, несмотря на многочисленные исследования в этом направлении, представляется весьма целесообразным.

1.1. Современные представления о патогенезе ишемического инсульта и предикторах его течения и исходов

Среди всех нарушений мозгового кровообращения ИИ является самым распространенным и диагностируется в 75-80 % случаев [118, 121, 109].

Патогенез ИИ в настоящее время достаточно хорошо изучен.

В результате окклюзии мозговой артерии возникает гипоперфузия и фокальная церебральная ишемия. В центре зоны гипоперфузии находится ядро инфаркта (зона необратимо поврежденной ткани, некроза; скорость МК ниже 10 мл на 100 г в минуту), по периферии – зона ишемической полутени (пенумбра, потенциально жизнеспособная ткань; скорость МК снижена с 10 до 20 мл на 100 г в минуту) и доброкачественной олигемии (скорость МК снижена с 50 до 20 мл на 100 г в минуту) [50].

Окклюзия церебральной артерии приводит к дефициту кислорода, глюкозы, липидов, и как следствие, к некрозу паренхимы головного мозга. Каскад процессов, включающих эксайтотоксичность, окислительный стресс и воспаление, объясняет повреждение головного мозга, вызванное ишемией [268]. Ишемическое нейрональное повреждение вызывает значительный подъем уровня

глутамата, который приводит к избыточной активации NMDA-рецепторов (ионотропный рецептор глутамата) и массивному движению ионизированного кальция в клетки, вызывающего их гибель из-за нейротоксичности [284]. После процесса, вызванного ишемией-реперфузией, поврежденные нейроны и астроциты вырабатывают активные формы кислорода, этот же процесс истощает запас глутатиона, одного из самых жизненно важных антиоксидантов, который предотвращает повреждение ДНК посредством активных форм кислорода [347]. Значительно поврежденные клетки, даже в отсутствие микробов, вызывают воспаление, которое возникает после ишемически-реперфузионного повреждения [261, 215]. Окислительный стресс и запуск воспалительного процесса способствуют разрыву гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что позволяет активированным иммунным клеткам, переносимым кровью, таким как нейтрофилы и Т-клетки, достигать церебральной паренхимы и накапливаться в ишемизированной ткани [333].

После ишемического процесса микроглия в головном мозге активизируется благодаря подъему внеклеточный АТФ от деполяризации нейронов и глии, а также последующему высвобождению через поврежденные плазматические мембраны погибающих клеток [193]. Активированная микроглия выделяет провоспалительные агенты – цитокины [207]. Активация микроглии оказывает благотворное воздействие, поскольку она способствует выработке факторов роста, таких как нейротрофические факторы головного мозга, удалению мертвой ткани и последствий ишемии. Однако следует подчеркнуть, что высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α, активные формы кислорода и оксид азота, сопровождающие процесс активации микроглии, имеет и негативные последствия [259, 272, 216].

По мере гибели клеток и повреждения тканей головного мозга молекулярные сигналы опасности еще больше усиливают флогоз посредством еще большей активации микроглии и инфильтрации лейкоцитов, опережающей выработкой в ответ еще большего количества цитокинов с провоспалительным действием. Повышенная экспрессия цитокинов дополнительно способствует

экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках, что провоцирует дополнительное привлечение лейкоцитов из периферической крови [333]. Этот процесс, происходящий после ишемии, приводит к увеличению гибели нейронов, вызывая увеличение площади инфаркта и худший неврологический исход.

Следовательно, непосредственно после ИИ происходит как локальный, так и системный флогоз, который играет решающую роль на всех стадиях ишемического процесса, начиная с прекращения кровотока и заканчивая поздними регенеративными процессами, коррелирующими с восстановлением тканей, подвергшихся ишемии. Другими словами, нейровоспаление способствует дальнейшему повреждению, вызывая гибель клеток, но и одновременно активирует регенерацию.

За ИИ следует инфаркт мозга, в результате которого возникает некроз и апоптоз клеток. Все это приводит к воспалительной реакции, контролируемой выработкой активных форм кислорода, хемокинов и цитокинов. Этот процесс возникает на уровне микроциркуляции и включает несколько цитотипов: врожденные иммунные клетки (микроглия) и адаптивные иммунные клетки (лимфоциты), вызывающие смерть нейронов [259, 272, 216].

Интересна концепция патофизиологии острого ИИ, предложенная Пеплоу Ф. и соавт., которые рассматривают ход развития инсульта с точки зрения естественного изменения распределения воды [15]. Процесс развития инсульта разделен на 5 стадий: 1) ранняя сверхострая стадия (менее 6 ч, внутриклеточное пространство гипергидратировано, а внеклеточное пространство дегидратировано); 2) поздняя сверхострая стадия (6-24 ч, внутриклеточное и внеклеточное пространство гипергидратированы, в тканях мозга увеличивается содержание воды); 3) острая стадия (1-7 дней, вопрос изменения распределения воды в этот период сложен и еще полностью не изучен, общее содержание воды в ткани головного мозга достигает пика между вторыми и четвертыми сутками); 4) подострая стадия (1-3 недели, увеличено гипергидратированное внеклеточное пространство); 5) хроническая стадия (более 3 недель, отек проходит).

В настоящее время, согласно концепции дизрегуляции системы гемостаза, нарушения функциональных свойств сосудистой стенки, наряду со структурными изменениями церебрального сосудистого русла, являются патогенетическим фактором развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу [117]. Течение ОНМК всегда сопровождается уменьшением атромбогенности эндотелия сосудистой стенки, которая является мишенью для артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза [351].

Точное определение механизмов развития инсульта имеет решающее значение, поскольку именно от этого будет зависеть дальнейшее лечение.

Важно отметить, что насчитывается более 200 причин возникновения ИИ, что позволяет определять его как гетерогенное заболевание [280].

Существует несколько патогенетических классификаций ИИ (TOAST, SSS-TOAST, CCS, ASCOD, SPARKLE, CISS) [62]. Общепризнанной классификацией подтипов ИИ является классификация TOAST (Trial of Org in Acute Stroke Treatment), согласно которой выделяют пять патогенетических подтипов: 1) атеротромботический (вследствие атеросклероза крупных артерий); 2) кардиоэмболический; 3) лакунарный (вследствие окклюзии перфорантной артерии); 4) инсульт другой установленной этиологии и 5) инсульт неустановленной этиологии [146].

Исходя из приведенной выше классификации, основанной на патогенетических механизмах развития, можно сделать вывод, что причинами ИИ могут являться: кардиоцеребральная эмболия, атеросклероз сосудов головного мозга и окклюзия мелких сосудов. Во многом прогноз и тактика лечения ИИ определяется именно его патогенезом. Классификация инсульта является крайне важной, так как подходы к лечению во многом зависят от раннего установления патогенетического механизма.

Атеротромботический подтип. Атеротромботический инсульт – это инсульт в бассейне крупной экстра- или интракраниальной артерии, который сопровождается > 50% стенозом или окклюзией основной мозговой артерии (сонные или позвоночные) или ветви кортикальной артерии (передняя (ПМА),

средняя (СМА) или задняя (ЗМА) мозговые артерии) [146]. Соответственно, инсульт данного подтипа может развиваться на фоне экстракраниального, интракраниального атеросклероза или их сочетания.

Атеросклероз крупных артерий может вызвать инсульт посредством двух патофизиологических механизмов: гипоперфузии вследствие гемодинамически стенозированного сосуда или атероэмболии из-за разрыва бляшки или изъязвления с образованием тромбов и восходящей эмболией [102]. Ряд исследователей также выделяют такой механизм, как атероматоз перфорантов [160].

Однако угроза развития ОНМК по ишемическому типу зависит не только от степени стеноза артерии, но и от самого строения атеросклеротической бляшки. Выделены следующие гемодинамически значимые параметры бляшки: 1) величина (степень стеноза); 2) состояние поверхности (гладкая или с изъязвлениями); 3) гистологическая структура (наличие липидов и атероматозных масс, фиброз, геморрагии, обызвествления) [322, 33].

По сравнению с артериями основания мозга в мелких конвекситальных ветвях СМА, ПМА и ЗМА атеросклеротические бляшки можно обнаружить реже [342].

Основными факторами риска интракраниального атеросклероза являются следующие: АГ, пожилой возраст, сахарный диабет, метаболический синдром, азиатская национальность, сидячий образ жизни, курение [293, 161].

Кардиоэмболический подтип. Для кардиоэмболического инсульта характерен очаговый инфаркт вследствие патологии сердца, а не из-за изменений в сосудистой сети головного мозга [223]. Кардиоэмболический инсульт, как правило, является наиболее тяжелым подтипом ИИ, с низкой частотой отсутствия симптомов при выписке из больницы, высоким риском ранних и поздних рецидивов эмболии и высокой смертностью. Сердечные эмболы могут быть любого размера, но те, которые возникают из сердечных камер, часто являются большими и, следовательно, с большей вероятностью вызывают тяжелый инсульт, инвалидность и смерть [271, 245].

Эмболия от сердца к мозгу возникает в результате одного из трёх механизмов: закупорка кровеносного сосуда и образование тромба в увеличенной (или поражённой другим изменением структуры) левой сердечной камере (например, аневризма левого желудочка); высвобождение материала с аномальной поверхности клапана (например, кальцифическая дегенерация); и аномальный проход из венозного в артериальное кровообращение (парадоксальная эмболия) [343].

В качестве потенциальных источников эмболии может выступать ряд сердечных патологий. При этом риск эмболии неоднороден. Наиболее распространенными кардиоэмболическими состояниями высокого риска являются фибрилляция предсердий или трепетание предсердий, недавний инфаркт миокарда в анамнезе, механический протез клапана, дилатационная кардиомиопатия, митральный ревматический стеноз, синдром слабости синусового узла, тромб в левых камерах сердца. Кроме того, источниками кардиоэмболии могут служить инфекционный эндокардит, марантический эндокардит и миксома предсердий. Менее распространенными источниками (источниками среднего и низкого риска) кардиоэмболии являются закрытие открытого овального окна, аневризма межпредсердной перегородки, дефекты межпредсердной или желудочковой перегородки, кальцифический стеноз аорты и митральная кальцификация, застойная хроническая сердечная недостаточность (ХСН), региональная акинезия или аневризма левого желудочка без тромба, гипертрофическая кардиомиопатия, гипертрабекулярность/некомпактность левого желудочка, феномен спонтанного эхоконтрастирования в левом предсердии, атерома дуги аорты [226, 304].

Лакунарный подтип. Данный подтип ИИ представляет собой изолированный, глубинный и клинически значимый острый инфаркт головного мозга диаметром до 15-20 мм, расположенный в проекции базальных ганглиев или в стволе мозга (бассейн перфорантных артерий) [62]. Чаще всего лакунарный инсульт возникает в бассейне СМА, ПМА, базилярной артерии и ЗМА [158]. Патогенез лакунарного инсульта включает следующие процессы: липогиалиноз,

артериолосклероз и микроатероматоз, и как следствие, окклюзию перфорирующих (лентикулостриарных) и пенетрирующих артерий и артериол [298], что позволяет разделить данный подтип ИИ на две подгруппы: гипертонический и атеросклеротический.

В большинстве случаев образование лакун – это следствие гиалиноза мелких внутримозговых артерий или патология мелких церебральных артерий [72].

Главными факторами риска образования лакун в мозге являются пожилой возраст, АГ, сахарный диабет, нарушение проницаемости ГЭБ, ЭД [112]. Ряд исследователей делят факторы риска развития лакунарного инсульта на три группы: микроангиопатические, макроангиопатические и кардиоэмболические [9].

Инсульт другой установленной этиологии. Данный диагноз может быть поставлен пациентам с редкими причинами ИИ. Данный подтип чаще всего встречается у больных молодого возраста [189]. К редким причинам относятся невоспалительные артериопатии, воспалительные артериопатии, токсические артериопатии, гематологические заболевания. Основу составляет большая группа наследственных генетических заболеваний. Отдельного внимания заслуживает обзорная статья, посвященная генетическим причинам ИИ [183]. Генетические механизмы, способные вызвать инсульт, условно предлагается разделить на две группы: моногенные (вызванные «поломкой одного гена) и полигенные. К моногенным относятся: синдром CADASIL (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией), синдром CARASIL (характеризуется транзиторной ишемической атакой и мигренью), синдром MELAS (митохондриальное заболевание, включающее в себя митохондриальную энцефаломиопатию, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды, поражение эндокринных желез), серповидноклеточная анемия, синдром Элерса-Данлоса (наследственное заболевание соединительной ткани, характеризующееся тяжелыми артериальными и пищеварительными осложнениями), гомоцистинурия

(нарушение обмена метионина), синдром Гренблада-Страндберга (псевдоксантома эластичная, характеризуется поражением эластических волокон кожи, кровеносных сосудов и глаз), болезнь Фарби (прогрессирующая почечная и сердечная недостаточность, нейропатическая боль, инсульты, кожные и желудочно-кишечные симптомы), синдром Марфана (патология соединительной ткани), нарушения коллагена IV типа α1 и α2 (неврологическая симптоматика), кавернозные мальформации (каверномы) головного мозга, церебральная амилоидная ангиопатия.

В целом многие исследования подчеркивают важность ключевых характеристик геномики инсульта. Самая большая генетическая корреляция обнаружена с АГ и кардиологическими процессами. [249, 178, 171].

Инсульт неустановленной этиологии (криптогенный).

Исходя из критериев, предложенных классификацией TOAST, инсульт неустановленной этиологии имеет место быть в трех случаях: 1) при неполном диагностическом обследовании; 2) отсутствии причин, несмотря на полное обследование; 3) причина не может быть установлена, потому что наблюдается больше одной вероятной причины [257].

В настоящее время криптогенный инсульт определяют как нелакунарный инсульт без идентифицированных кардиогенных источников эмболии или окклюзирующего атеросклеротического поражения экстра- или интракраниальных артерий [157].

Особого внимания заслуживает клиническая концепция эмболического инсульта неопределенной причины – ESUS (Embolic stroke of undetermined source) [211].

Предложенные авторами диагностические критерии включают в себя:

- наличие нелакунарного инфаркта мозга;

- отсутствие экстра- или интракраниального стенозирующего атеросклероза более 50% артерий в зоне ишемии;

- отсутствие кардиогенных источников эмболии высокого риска;

- отсутствие других идентифицированных специфических причин инсульта: артериит, диссекция, мигрень/вазоспазм, злоупотребление наркотическими веществами и др.

Основными причинами криптогенного инсульта, согласно концепции ESUS, являются следующие: 1) кардиоэмболия на фоне источников низкого риска и пароксизмальной фибрилляции предсердий; 2) артериогенная эмболия на фоне уязвимых нестенозирующих атеросклеротических бляшек; 3) аортогенная эмболия на фоне атеромы дуги аорты или нисходящего отдела аорты; 4) парадоксальная эмболия на фоне открытого овального окна, дефекта межпредсердной перегородки или легочной артерио-венозной фистулы; 5) канцер-ассоциированная эмболия на фоне гиперкоагуляции, небактериального тромботического эндокардита и попадания опухолевых клеток.

Исследование группы авторов посвящено причинам и механизмам криптогенного инсульта [36, 63, 64, 65]. Авторами подробно рассмотрены аорто-артериальная эмболия, парадоксальная эмболия, антифосфолипидный синдром и рак, предсердная кардиопатия и скрытая фибрилляция предсердий.

Таким образом, согласно данным исследования, у пациентов с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения имеет место нарушение атромбогенного потенциала сосудистой стенки в виде снижения ее антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности, максимально выраженные в острейшем периоде ИИ. При атеротромботическом инсульте отмечается большая сохранность антиагрегационного, а у пациентов с лакунарным инсультом - фибринолитического потенциала сосудистой стенки. Атромбогенный потенциал у пациентов с кардиоэмболическим инсультом характеризуется нарушением всех его компонентов [39].

По мнению И.П. Амелиной, ключевое значение в острейшей фазе ишемических нарушений мозгового кровообращения имеет сосудистое воспаление [7], поскольку повышение концентрации провоспалительных медиаторов и маркеров ЭД является результатом единого процесса, в основе

которого лежит сосудистое воспаление, тесно сопряженное с активацией системы гемостаза и повышенным риском тромбообразования [6, 131].

Исследование О.А. Левашовой и соавт. посвящено оценке цитокинового профиля, СРБ и уровня глюкозы крови у больных с ИИ в остром периоде заболевания. Проведенное исследование показало, что тяжелая ишемия головного мозга сопровождается повышением концентрации уровня глюкозы в сыворотке крови, что может служить дополнительным критерием в оценке прогноза течения заболевания [69]. Совокупность полученных данных позволяет говорить о влиянии цитокинов на гомеостаз глюкозы.

Исходя из вышеизложенного, в качестве предикторов течения ИИ в остром периоде могут выступать: 1) гемодинамические показатели МК, 2) волемический статус, 3) параметры тромбогенности сосудистого эндотелия.

1.2. Волемический статус пациентов в остром периоде ишемического инсульта

Состояние волемического статуса, определяемое объемами внутрисосудистой и межклеточной жидкости, напрямую влияет на адекватное кровоснабжение всех органов, включая головной мозг. Нарушение регуляции водного и электролитного баланса, как правило, неизбежно при тяжелых состояниях и требует немедленной коррекции. Именно поэтому оценка волемического статуса имеет первостепенное значение в лечении пациентов, особенно в условиях интенсивной терапии. Распределение жидкости между сосудистым руслом и интерстициальным пространством регулируется коллоидно-осмотическим давлением, которое напрямую связано с разницей в концентрации белков и электролитов между этими компартментами. Следует учитывать, что, несмотря на условность границы для перемещения жидкости, именно градиент давления, создаваемый разной концентрацией основных электролитов и белков в плазме и тканевой жидкости, обеспечивает направленное движение жидкости из тканей в сосуды и обратно.

Осмолярность, в основном определяемая концентрацией натрия, легко изменяется и оказывает значительное влияние на перенос жидкости через капилляры. Для поддержания стабильности межклеточной жидкости в мозге существуют барьеры, отделяющие ее от других жидкостных компартментов центральной нервной системы: клеточный, ликвороэнцефалический барьеры и ГЭБ. Среди них ГЭБ имеет важнейшее значение, поскольку отделяет мозг от внутрисосудистого пространства, характеризующегося более высокой концентрацией чужеродных веществ.

Регуляция внеклеточного объема воды и натрия, как известно, осуществляется при участии трех систем: гипоталамуса, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и натрийуретических пептидов.

Для практического применения в большинстве клинических случаев можно ориентироваться на следующее распределение жидкости у взрослого человека в норме: внутриклеточная жидкость составляет около двух третей от общего объема, а внеклеточная – чуть больше одной трети [24].

Следует понимать, что динамика распределения жидкости между водными компартментами организма – процесс, который носит преимущественно непредсказуемый характер, особенно у пациентов реанимационных отделений. Важно отметить, что пик сосудистой проницаемости у большинства пациентов в критическом состоянии приходится на период с 3 по 7 сутки от момента манифестации патологического состояния [186].

Волемический статус, или волемия, часто рассматривается как эквивалент объема циркулирующей крови (ОЦК). Этот объем, составляющий у взрослого человека 6-8% (или 1/13) от массы тела, является фундаментальным параметром гемодинамики, напрямую влияющим на эффективность насосной функции сердца. Важно понимать, что ОЦК не является постоянной величиной и может изменяться под воздействием таких факторов, как масса тела, возраст, пол и наличие сопутствующих заболеваний.

Соотношение между объемом крови и объемом сосудистого русла имеет решающее значение для полноценного наполнения камер сердца и, как следствие,

для создания достаточного давления в аорте и легочной артерии [18]. При этом, различные патологические состояния могут оказывать существенное влияние на ОЦК.

Существует два аспекта волемии: абсолютная (расчетный объем крови в норме в организме) и относительная (степень наполнения сосудов кровью). Именно поэтому специалисты отказались от попыток измерить ОЦК непосредственно в клинических условиях. Вместо этого, определение волемического статуса осуществляется на основе всесторонней оценки совокупности клинических, лабораторных и инструментальных показателей [75].

Согласно историческим данным, в 1853 году Броуди и Раунтри установили три характерные формы отклонений, связанных с ОЦК: нормоволемию, гиповолемию и гиперволемию [91].

Нормоволемия характеризуется тем, что ОЦК находится в пределах физиологической нормы.

Гиповолемия определяется как снижение объема внутрисосудистой жидкости, что влечет за собой уменьшение сердечного выброса. Компенсаторно происходит спазм сосудов, приводящий к централизации кровообращения и ишемии периферических тканей. Дальнейшее снижение ударного объема без восполнения ОЦК усугубляет ишемические процессы в органах [18]. С одной стороны, наличие гиповолемии предполагает экстренную инфузию больших объемов жидкости для восстановления сердечного выброса и тканевой перфузии. С другой стороны, существует риск развития гиперволемии, которая у пациентов с сепсисом, внутрибрюшной гипертензией, острым повреждением почек и острым респираторным дистресс-синдромом может усугубить состояние, вплоть до летального исхода [302]. Согласно современным научным данным, избыточная инфузия жидкостей индуцирует повреждение эндотелиального гликокаликса, что приводит к развитию капиллярной утечки и интерстициального отека [46].

Гиперволемия – это патологическое увеличение ОЦК.

Физиологические процессы, связанные с перемещением жидкости через различные барьеры в организме, в значительной степени управляются

осмотическим давлением. Это давление создается разницей в концентрации растворенных частиц, в частности, ионов (катионов и анионов), которые проходят через клеточную мембрану [42]. Поэтому определение концентрации натрия в плазме является неотъемлемой частью оценки нарушений водного и электролитного баланса. Выделяют три основных состояния: гипернатриемию, когда уровень натрия в плазме превышает 145 ммоль/л; гипонатриемию, когда он ниже 135 ммоль/л; и нормальный уровень натрия [24, 84].

Исходя из вышеизложенного, можно предположить развитие следующих нарушений водно-электролитного баланса, характеризующихся различными комбинациями состояний ОЦК и концентрации натрия: 1) «гиперволемия-гипернатриемия», 2) «гиперволемия-нормальный уровень натрия», 3) «гиперволемия-гипонатриемия», 4) «гиповолемия-гипернатриемия», 5) «гиповолемия-нормальный уровень натрия», 6) «гиповолемия-гипонатриемия», 7) «нормоволемия-гипернатриемия», 8) «нормоволемия-гипонатриемия» [24, 40].

Поддержание оптимального волемического статуса и своевременная его коррекция – ключевой аспект терапии нарушений мозгового кровообращения. Причина в том, что как гиповолемия (недостаток жидкости), так и гиперволемия (избыток жидкости) негативно влияют на перфузию головного мозга.

В острейшей фазе инсульта часто наблюдаются системные нарушения водно-электролитного баланса [344].

Как известно, церебральная ишемия запускает каскад патологических процессов: нарушение энергетического обмена, накопление продуктов неполного окисления, возникающих при недостатке кислорода, дисфункция ионных каналов в мембранах клеток, повышение проницаемости ГЭБ. Повышенная проницаемость барьеров способствует перемещению жидкости в нейроны из межклеточного пространства, что, в свою очередь, вызывает вазогенный отек, с последующим увеличением объема мозга и повышением внутричерепного давления (ВЧД). Отек головного мозга возникает уже через несколько минут после начала ишемии, а его степень коррелирует с размером очага инфаркта [14].

Согласно данным исследований, нейрональное повреждение вначале (в первые минуты) вызывает цитотоксический отек, а затем, вследствие ЭД капилляров, развивается отек головного мозга с интерстициальным накоплением жидкости [276, 319, 320, 328].

В острейшем периоде инсульта, продолжающемся до пяти суток, наблюдаются самые существенные нарушения, напрямую связанные с ишемическим повреждением головного мозга [61, 133].

Клинически значимым признаком, проявляющимся уже в первые сутки после развития ИИ у всех пациентов независимо от исхода заболевания, является гипернатриемия (концентрация натрия в плазме крови выше 145 ммоль/л). Повышение концентрации натрия при возникновении отека головного мозга может способствовать оттоку жидкости из пораженного участка мозга, тем самым снижая ВЧД [40].

У выживших пациентов отмечается персистирующая гипернатриемия, сохраняющаяся до пяти суток. По истечении данного срока наблюдается спонтанное снижение концентрации натрия, достигающее верхней границы референсных значений к десятым суткам. Данный факт свидетельствует об эффективности адаптивных реакций организма [24].

У пациентов с неблагоприятным прогнозом наблюдается стойкое повышение внутричерепного давления и отек мозга. На фоне этого происходит нарастание концентрации натрия в крови и развитие гиперосмолярного синдрома. Данное состояние нивелирует эффективность проведения осмотической терапии и усугубляет относительную гиповолемию [84].

У пациентов с ИИ гипоосмолярные состояния ассоциируются с более высокой смертностью по сравнению с нормальной осмолярностью плазмы, но при этом смертность ниже, чем при гиперосмолярных состояниях. Гиповолемический синдром у пациентов с ИИ демонстрирует высокую летальность – 70±7.33%, в то время как при нормо- и гиперволемии этот показатель составляет 30±7.33%. Исследование 150 пациентов с ИИ в остром периоде (первые сутки) убедительно

подтвердило значимое влияние нарушений водно-электролитного баланса на исход заболевания [41].

Результаты исследования свидетельствуют о том, что гиперволемия является фактором, усугубляющим тяжесть состояния и снижающим выживаемость пациентов в отделениях интенсивной терапии. Было установлено, что пациенты с гиперволемией находились в более критическом состоянии, чем те, у кого этот синдром отсутствовал [34].

Клинически значимо, что пациенты с ИИ часто страдают от множественных коморбидных состояний, которые существенно влияют на волемический статус и могут играть ключевую роль в развитии его нарушений, в частности, гиперволемии.

Таким образом, гиперволемия может являться следствием ряда патологических состояний. Среди них выделяют: цирроз печени с асцитом застойную сердечную недостаточность, энтеропатию и нефротический синдром, связанные с потерей белка. Также гиперволемия может развиваться при чрезмерном введении жидкостей и натрия внутривенно или энтерально, а также при острой или хронической почечной недостаточности (ХПН) с олигурией. Гормональные нарушения, такие как гиперкортицизм и гиперальдостеронизм, также могут приводить к избытку жидкости. При этом, несмотря на общий избыток жидкости, «эффективный» объем крови внутри сосудов может быть повышен, нормален или снижен [34]. У пациентов в тяжелом состоянии с поврежденным эндотелием и повышенной проницаемостью капилляров, более 95% введенной жидкости может покидать сосудистое русло в течение 90 минут после инфузии [305].

Исследования выявили, что у подавляющего большинства пациентов с ИИ имеется сердечно-сосудистая патология. Анализ сердечной деятельности в первые 72 часа после инсульта показал, что нарушения сердечного ритма, такие как фибрилляция предсердий, наблюдались у 30.9% пациентов. Также были зафиксированы случаи тромбообразования в левом желудочке (4.4%) и развития острой коронарной недостаточности (13.2%), что коррелировало с ишемической

болезнью сердца, которая была диагностирована у 84% пациентов. Также у 4.4% были обнаружены пороки митрального клапана [66].

По мере развития ХСН происходит ухудшение функции внутренних органов из-за недостаточного кровоснабжения (гипоперфузии) и общего застоя [73]. Это существенно осложняет выбор стратегии лечения пациентов с ИИ при наличии ХСН.

Несмотря на то, что оценка волемического статуса играет ключевую роль в ведении пациентов с ИИ, исследований, посвященных данной теме, крайне мало.

В ходе исследования, оценивавшего волемический статус у пациентов с острыми цереброваскулярными заболеваниями, было установлено, что гиповолемия ассоциируется с коллапсом внутренней яремной вены и НПВ в диапазоне от 20% до 60%. Данные показатели были дополнительно подтверждены измерением осмолярности плазмы крови и центрального венозного давления (ЦВД) [142].

Согласно исследованиям В.И. Ершова и соавт., в острейшем периоде тяжелого ИИ прогностическое значение имеют показатели водно-электролитного баланса. Особое внимание уделяется гиперосмолярному гипернатриемическому синдрому [40, 41].

В практике интенсивной терапии волемический статус рассматривается как комплексный показатель, отражающий адекватное функционирование кислородтранспортной системы в соответствии потребностям тканей в кислороде. Восстановление кровотока в очаге ишемии является ключевым моментом в острой фазе ИИ. Точное и динамичное измерение волемического статуса служит фундаментом для целенаправленной терапии и прогнозирования исхода [79].

1.3. Состояние экстра- и интракраниального мозгового кровотока у пациентов в остром периоде ишемического инсульта

Инсульт представляет собой гетерогенное заболевание, причиной которого могут являться множество различных пусковых механизмов, но все они

неизменно приводят к нарушению МК с последующим повреждением тканей [15, 47, 140, 246].

Важнейшим механизмом, выполняющим защитную роль для мозгового кровообращения, является мощно развитая система коллатеральной циркуляции [5, 180, 201]. Шейно-мозговые коллатерали включают экстракраниальные и интракраниальные коллатеральные сосуды. Экстракраниальные коллатерали сами по себе содержат несколько анастомозов между ветвями внешней и внутренней сонных артерий. Особенно важны связи между базилярными церебральными артериями Виллизиева круга. Коллатеральное снабжение также может происходить через анастомозы между ветвями наружной сонной артерии и внутримозговым кровообращением, и на поверхности мозга имеется хорошо развитое сплетение анастомозов между сосудами головного мозга.

Однако, несмотря на эти дополнительные обходные пути кровотока, в головном мозге есть участки, особенно уязвимые для поражения в случае падения перфузионного давления. Это зоны на границах между ПМА и СМА, СМА и ЗМА и области внутренней пограничной зоны в лучистом венце головного мозга и полуовальном центре. Особенно уязвимыми для ишемии зонами являются также области, кровоснабжение которых осуществляется пенетрирующими или перфорантными артериями, кровоснабжающими белое вещество и ядро подкоркового серого вещества. Эти артерии являются конечными, и, следовательно, ишемия в их бассейне приводит к более быстрой гибели клеток [256, 349].

Очевидно, что по мере развития инсульта в результате нарушения кровотока нервная ткань быстро и необратимо отмирает. Достоверно подсчитано, что пациент теряет 1,9 млн нейронов в минуту при условии отсутствия лечения инсульта [308]. Эта взаимосвязь между временем и ишемией модулируется наличием коллатералей, которые замедляют рост зоны инфаркта и продлевают терапевтическое окно [218, 296].

Важно подчеркнуть, что стенки внутричерепных артерий тоньше остальных артерий организма. В медии отсутствуют эластические волокна, однако артерии

мышечного типа коры головного мозга имеют хорошо развитую эластичную оболочку [10].

В нормальных условиях МК обусловлен как церебральным перфузионным давлением, так и церебральным сосудистым сопротивлением. В свою очередь, церебральное сосудистое сопротивление определяется диаметром интракраниальных артерий, а также вязкостью крови. В обычных условиях существует прямая корреляция между МК и церебральным объемом крови, которые будут вместе как увеличиваться по мере расширения сосудов, так и уменьшаться по мере сужения сосудов. При ряде патологических состояний, в частности, при церебральной ишемии, эта взаимосвязь нарушается [256].

МК критически важен для функционирования и жизнеспособности мозга, поскольку перфузия крови отвечает за доставку кислорода, который необходим для нейронального окислительного метаболизма энергетических субстратов - преимущественно, глюкозы, а также кетоновых тел и лактата [13, 167]. Способность же нейронов к анаэробному метаболизму (в состоянии покоя до 92% аденозинтрифосфата в мозге является результатом окислительного метаболизма глюкозы) весьма ограничена. Поэтому как гипо-, так и гиперперфузия, являющиеся результатом ишемии, могут вызвать повреждение головного мозга с последующим разрушением ГЭБ [334].

МК относительно постоянен, несмотря на колебания артериального (АД) или ВЧД. Этот феномен получил название – ауторегуляция МК [190, 231]. Данный гомеостатический процесс позволяет МК оставаться в постоянном физиологическом диапазоне перфузионного давления – от 50 до 150 мм рт. ст. [168, 337]. Однако у пациентов с хронической гипертензией плато ауторегуляции может подниматься до более высоких значений [321]. Как и другие регулирующие МК механизмы, система ауторегуляции действует через изменение цереброваскулярного сопротивления, другими словами, через изменение тонуса (диаметра) мелких церебральных артерий и артериол [126].

Все механизмы ауторегуляции МК – метаболические, миогенные, периферические, нейрогенные - обеспечивают поддержание перфузии при

колебаниях системного АД в пределах от 50 до 170 мм рт.ст., при повышении венозного давления до 6-10 мм рт.ст. и давления цереброспинальной жидкости до 100 мм рт.ст. Следует отметить, что время стабилизации МК после изменений АД составляет примерно 45 с., при изменениях венозного давления и давления спинномозговой жидкости – до 20 с. Однако при выходе за пределы данного диапазона возникает срыв ауторегуляции, что наблюдается при ИИ: МК становится пассивно зависимым от системного АД, а внутричерепное давление становится напрямую зависимым от АД. [5, 13].

Во время острой фазы инсульта ишемия поражает эндотелий сосуда и гладкие мышцы, вызывая нарушение ауторегуляции МК. МК становится зависимым от колебаний АД [159, 195]. С клинической точки зрения, изменения АД в условиях нарушения ауторегуляции могут привести к геморрагической трансформации, отеку мозга или дальнейшему ишемическому повреждению головного мозга.

Изменение параметров ауторегуляции может быть вследствие дискоординации тонуса сосудов головного мозга по причине атеросклеротического поражения артерий. При этом, согласно результатам исследования Федина А.И. и соавт. 2011 г., более выраженные изменения ауторегуляции МК наблюдаются у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами внутренней сонной артерии (ВСА), а менее – с периферическим атеросклерозом [130].

Потеря церебральной ауторегуляции не только подвергает зону инсульта дальнейшему повреждению, но также влияет на контралатеральное полушарие. Это можно объяснить потерей межполушарных связей, что приводит к функциональному угнетению контралатеральной стороны в течении ИИ [349].

Важнейшим механизмом повреждения ткани мозга при ИИ также является реперфузионное повреждение, как результат реканализации сосуда, который был полностью расширен в ответ на уменьшение кровотока, дистального по отношению к тромбу. Это приводит к потере его способности к быстрому сужению для саморегуляции при увеличении кровотока и последующей

реканализации [165]. В связи с этим, реканализация в течение 6 часов с момента инсульта приводит к снижению риска интракраниального кровоизлияния [209, 264]. При этом, повышение МК, как и обогащение коллатерального кровообращения, могут играть важную роль в уменьшении размера зоны инфаркта мозга, и, вероятно, в предотвращении геморрагической трансформации ИИ [164, 286].

Ряд авторов подчеркивают важность АД как ключевого фактора, определяющего МК. Поэтому на состояние мозгового кровообращения существенно влияет АГ. Общеизвестно, что АГ уменьшает кровоток в головном мозге, одновременно вызывая важные адаптивные изменения кровеносных сосудов головного мозга: повышение жесткости сосудов и пульсового давления, липогиалиноз проникающих артерий и артериол, способствует развитию атеросклеротических бляшек в артериях головного мозга [166, 281].

Поражение головного мозга при АГ включает целый комплекс нарушений: извитость сонных и позвоночных артерий (ПА), стеноз сонных артерий, утолщение комплекса интима-медия, изменение цереброваскулярной реактивности. Чаще всего поражению подвержены интрацеребральные артерии диаметром 70-500 мкм и микроциркуляторное русло, реже – артерии белого вещества и еще реже – экстрацеребральные артерии и кора головного мозга [28]. В интрацеребральных артериях при АГ обнаруживается некроз миоцитов средней оболочки, причиной которого является длительный вазоспазм [49].

Отдельного внимания заслуживает влияние венозного компонента мозгового кровообращения, поскольку при длительной гипоперфузии развивается задержка венозного оттока или недостаточность. Соответственно, из сосудистого русла в ткани поступает вода, электролиты, различные белковые фракции, форменные элементы крови. Из-за нарушения центральной гемодинамики в деформированных венах депонируется от 1,5 до 3 л крови, что приводит к гиперволемии и дальнейшей перегрузке венозного русла [98].

Таким образом, важность определения состояния МК трудно переоценить, особенно в условиях острого ишемического повреждения мозга, в связи с чем

этому вопросу посвящены ряд исследований, хотя полученные данные не однозначны.

Так, в 2000 г. Г.И. Кунцевич и А.В. Бень оценили состояние магистральных артерий шеи, артерий Виллизиева круга, глубоких вен мозга у 68 больных с ИИ (в 92,6% - в бассейне СМА и в 7,4% - в ПМА) в остром периоде заболевания, первые 3 суток и на 21 сутки болезни. Всем пациентам проводили клиническое обследование с учетом неврологического статуса и исследования ликвора, дуплексное сканирование магистральных артерий шеи, транскраниальное дуплексное сканирование артерий Виллизиева круга, глубоких вен мозга, мониторирование кровотока в СМА, электрокардиографию (ЭКГ). Отмечено снижение скорости кровотока в СМА и ПМА и повышение периферического сопротивления на стороне инфаркта мозга в первые трое суток. По мнению авторов, величина скорости кровотока в артериях Виллизиева круга в остром периоде инсульта объективно отражает степень перестройки кровообращения в головном мозге [66].

Комплексное изучение изменений МК в острейшем периоде полушарных ИИ было проведено у 30 пациентов в возрасте от 33 до 75 лет с супратенториальным инсультом умеренной и тяжелой степени (по шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) в среднем - 11,5 баллов) в первые 24 часа от начала ИИ (Д.В. Сергеев и соавт., 2009 г.). Превалировал кардиоэмболический подтип ИИ в 57%, атеротромботический был у 40%, лакунарный – у 3%. Всем пациентам на фоне комплексного обследования проводились дуплексное сканирование магистральных артерий головы и транскраниальное дуплексное сканирование, перфузионная компьютерная томография (ПКТ) в 1-е, 3-и и 10-е сутки. Количественные данные включали церебральный объем крови, МК и среднее время прохождения крови. При ПКТ в 1-е сутки в соответствующем полушарии у 93% пациентов выявлены зоны снижения МК (снижение МК и церебрального объема крови, увеличение среднего времени прохождения крови). В целом, была выявлена четкая положительная корреляция между размером зоны сниженного МК и выраженностью исходного

неврологического дефицита, а также клиническим исходом заболевания. Следует отметить, что очаги снижения МК отсутствовали у 2 пациентов с наиболее легким инсультом (атеросклеротический и кардиоэмболический подтипы, тяжесть по шкале NIHSS – 5 и 6 баллов соответственно). На 3-е сутки отмечалось восстановление нарушенного МК еще у 3 пациентов (лакунарный, атеротромботический и кардиоэмболический подтипы). На 10-е сутки восстановление МК имело место у 30% пациентов. У 2 пациентов при кардиоэмболическом подтипе развилась геморрагическая трансформация. Интересно, что между группой пациентов, у которых к 10-м суткам происходило восстановление МК, и пациентами, у которых сохранялись изменения, не было выявлено значимых различий по исходной тяжести инсульта, по площади очага и зоны снижения церебрального объема крови, однако авторы отмечают, что в группе пациентов без очагов к 10-м суткам уменьшался размер зон сниженного МК и увеличенного среднего времени прохождения крови.

Авторы этого исследования пришли к следующим выводам: в зоне ишемии наблюдается снижение МК и церебрального объема крови. В то же время увеличивается среднее время прохождения крови, что указывает на срыв ауторегуляции МК в результате окклюзии сосуда. Зона «пенумбры» отличается от зоны «ядра» инфаркта по показателям МК и церебрального объема крови в 3,1 и 2,6 раза соответственно. Если в первые 24 часа снижение МК отмечается у всех пациентов, то на 3-и сутки – только у 83%, к 10-м суткам – у 70% [109].

В работе Л.А. Сысун и соавт., проведенной в 2011 году, оценивали гемодинамические показатели МК у 89 пациентов (в возрасте от 46 до 79 лет) с полушарным ИИ в бассейне СМА (91,2%) и в бассейне ПМА (8,8%) методом дуплексного сканирования магистральных артерий шеи и транскраниального триплексного сканирования артерий Виллизиева круга; мониторирование кровотока проводили в СМА, ПМА, ЗМА в первые трое суток от начала ИИ. Исследовались следующие гемодинамические параметры: максимальная систолическая скорость кровотока (Vs), диастолическая скорость кровотока (Vd), индекс пульсативности (PI), индекс периферического сопротивления (RI),

усредненная по времени максимальная скорость кровотока (TAMX). Авторы пришли к выводу, что на стороне ИИ в СМА снижаются показатели Vs, Vd и TAMX; в ПМА также зафиксировано снижение данных показателей, но в меньшей степени. Существенных изменений гемодинамики в ЗМА отмечено не было. На контралатеральной стороне параметры Vs, Vd и TAMX имели тенденцию к повышению, RI были близки к нормативным значениям. Важно подчеркнуть, что при летальном исходе (3,4% случаев) в первые трое суток в артериях Виллизиева круга диагностировано дальнейшее снижение величины кровотока в СМА и ПМА [121].

В 2011 г. Charles R. Wira и соавт. предприняли попытку оценить взаимосвязь между ФВ сердца и пиковой систолической скоростью. Было обследовано 58 пациентов в среднем возрасте 65 лет: 81,1% с острым ИИ, 18,9% - с транзиторной ишемической атакой, в течение 24 ч с момента дебюта неврологического дефицита. Всем больным были выполнены эхокардиография (ЭхоКГ) и транскраниальная допплерография (ТКДГ). Оценивались пиковая систолическая скорость в СМА, ПМА, ЗМА, ВСА, глазной артерии и ПА; PI – в СМА и ПА. Средний балл по шкале NIHSS составил - 10,77±7,29, среднее АД – 168,7±37,2 мм рт. ст, ЧСС – 83,6±16,7. У 24,1% пациентов были признаки систолической дисфункции (ФВ ЛЖ ниже 50%), у 75,8% - нормальная систолическая функция. Полученные авторами данные свидетельствуют о том, что МК во ВСА выше у пациентов при остром ИИ с сохраненной сократительной способностью желудочков сердца. Кроме того, отмечена тенденция к более высоким показателям МК у данной группы пациентов в СМА, ПМА, глазной артерии и ПА [345].

Ряд исследований А.Ю. Полушина и соавт. посвящены оценке особенностей МК в остром периоде ИИ. В 2013 году обследовано 62 пациента в возрасте от 22 до 86 лет в течение 24 ч от дебюта болезни. В целях разграничения значимости неврологического дефицита пациенты были распределены на 4 группы, сформированные на основании балльного значения по шкале NIHSS: 1 – легкая степень (0-4), 2 – средняя степень (5-15), 3 – среднетяжелая степень (16-20), 4 –

тяжелая степень (более 21 балла). Проводилась ультразвуковая допплерография с расчетом параметров МК по основным сосудистым магистралям в следующих точках - при поступлении, на 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки. Изучались Vs, Vd, TAMX, PI и RI в общих сонных артериях (ОСА), ВСА, ПА, СМА, ПМА, ЗМА.

Установлено, что при распределении больных с ИИ на основании исходного состояния по шкале NIHSS анализ скоростных параметров на экстракраниальном уровне не выявил значимых изменений. При анализе интракраниальных артерий выявлена тенденция в виде снижения линейных скоростей кровотока в СМА на 21-е сутки в группах 2-4. Наиболее значимые гемодинамические колебания отмечаются у пациентов с среднетяжелым и тяжелым инсультом. Снижение средней скорости кровотока ниже нормы является предиктором неблагоприятного исхода [93]. Ретроспективный анализ историй болезни показал, что значимой корреляции между факторами гемоконцентрации, скоростными параметрами СМА и тяжестью состояния пациентов нет. Авторы пришли к заключению, что улучшение состояния пациента происходит на средневысоких цифрах АД. Наблюдалась прямая корреляция между величиной АД и неврологическим статусом, начиная с 21-х суток заболевания.

В 2014 г. А.Ю. Полушин и И.А. Вознюк провели еще одно исследование, подтверждающее, что скорость МК является прогностическим маркером в остром периоде ИИ. Было обследовано 54 пациента в возрасте от 26 до 84 лет с ИИ в 46,3% случаев в бассейне левой СМА, в 33,3% - в правой СМА, в 20,4% - в вертебрально-базилярном бассейне, в первые 24 часа от дебюта ИИ. Были выполнены неврологическая оценка состояния, магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковая допплерография (при поступлении, на 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки) и дуплексное сканирование. Оценивались максимальная систолическая скорость, конечная диастолическая скорость, средняя скорость за сердечный цикл, усредненная за период средневзвешенная скорость. При полушарном инсульте было отмечено крайне длительное сохранение скоростей на экстракраниальном уровне. У пациентов с гемодинамически значимыми стенозами наблюдалось максимальное ускорение кровотока в артериях бассейна-

донора. При этом авторы отмечают, что параметры сосуда-донора могут использоваться в качестве маркера исхода в пораженном бассейне. При дальнейшем росте скорости либо отсутствии динамики в сочетании с выраженной тяжестью неврологического дефицита прогноз был крайне неблагоприятным [94].

По мнению авторов, таким образом, общий исход ИИ зависит от выраженности гипоперфузии (т.е. снижения линейной скорости кровотока) в дебюте заболевания в сосудах экстракраниального уровня. Для данной категории пациентов также характерно снижение линейной скорости кровотока в ПА к концу острого периода ИИ. Кроме того, авторы отмечают, что к пациентам старше 60 лет более применим анализ ультразвуковых индексов (индекс циркуляторного сопротивления, PI и систоло-диастолическое сопротивление), поскольку с возрастом меняются эластико-тонические свойства сосудов [27].

В связи с вышесказанным, в качестве прогностических маркеров исходов ИИ выделены степень насыщения кислородом тканей головного мозга, уровень АД и церебральная перфузия [200].

Таким образом, оценка состояния МК, как показателя системы ауторегуляции, является важнейшей частью курации пациентов с ИИ. Более того, в обзорной статье, посвященной значимости оценки МК указано, что ауторегуляция МК может быть использована в качестве прогностического маркера исхода инсульта, поскольку данные о состоянии ауторегуляции позволяют более эффективно управлять церебральными гемодинамическими показателями, что в конечном итоге помогает достичь лучших результатов лечения и избежать серьезных осложнений [107]. Однако, учитывая неоднозначность литературных данных о параметрах МК в условиях ишемического повреждения мозга, исследования в данном направлении представляются весьма актуальными и целесообразными.

1.4. Лабораторные параметры тромбогенности сосудистого эндотелия как предикторы течения и исходов в остром периоде ишемического инсульта

ЭД является одним из механизмов развития тромбоза, неоангиогенеза, внутрисосудистой активации тромбоцитов и ремоделирования сосудов. Все перечисленное играет важную роль в возникновении и прогрессировании цереброваскулярных заболеваний [20, 38, 199]. Течение острого ИИ всегда сопровождается уменьшением атромбогенных свойств эндотелия сосудистой стенки [48].

Клетки сосудистого эндотелия отличаются особой уязвимостью, поскольку находятся на границе между циркулирующей кровью и тканями и подвержены действию различных патогенных факторов, находящихся как в системном, так и в местном кровотоке [21]. ЭД представляет собой прогрессирующее нарушение структуры и функции эндотелия, характеризующееся дисбалансом между факторами, которые обеспечивают процессы регуляции тонуса сосудов и гемостаза: вазодилатирующими, атромбогенными, ангиопротективными с одной стороны и вазоконстрикторными, протромботическими, ангиопролиферативными с другой стороны [12, 32, 115].

Одним из самых универсальных и доступных методов оценки степени выраженности ЭД является лабораторная диагностика.

И.А. Гончар и соавт. предлагает классифицировать все известные биохимические маркеры инсульта на следующие подгруппы: нейроспецифические биомаркеры повреждения ткани центральной нервной системы (белок S100B, глиофибриллярный кислый белок, нейроспецифическая енолаза, N-метил-D-аспартат-рецепторные белки и их антитела, основной белок миелина, мозговой натрийуретический пептид), биомаркеры воспаления (СРБ, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, молекулы межклеточной адгезии 1 типа, матриксные металлопротеиназы, ассоциированный с беременностью протеин плазмы-А, неоптерин), биомаркеры липидного метаболизма (липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А-2, аполипротеины CI, CIII), гемостатические биомаркеры

(фибриноген, Д-димер, ффВ, растворимый гликопротеин V), другие биомаркеры (ДНК плазмы, белок митохондриальной дисфункции при болезни Паркинсона, нуклеозид дифосфат киназа, нейротрофический фактор роста типа В, асимметричный диметиларгинин, модифицированный ишемией альбумин, белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 4, гомоцистеин) [14].

По мнению Т.В. Степановой и соавт., все маркеры ЭД можно разделить на следующие подгруппы: факторы, отражающие нарушение вазомоторной функции эндотелия (продукты метаболизма оксида азота, асимметричный диметиларгинин, эндотелин-1, метаболиты арахидоновой кислоты); маркеры нарушения тромборезистентности эндотелия (ффВ, тромбомодулин); факторы, регулирующие ангиогенез (сосудистый эндотелиальный фактор роста, вазогибин-1); факторы, отражающие нарушение адгезии и барьерной функции эндотелия (молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1); факторы, повреждающие эндотелий (СРБ, гомоцистеин, 8-гидрокси-2`деоксигуанозин) [115].

В 2011 году F.J. Alvarez-Perez и соав. провели обследование 200 пациентов с ИИ. В течение 48 часов после поступления в больницу всем пациентам измеряли уровни фибриногена, Д-димера, СРБ и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Тяжесть неврологического дефицита оценивали по шкале NIHSS. У пациентов с кардиоэмболическим инсультом были повышены уровни Д-димера и фибриногена. У пациентов с атеротромботическим ИИ уровень фибриногена и СОЭ оказались выше нормы. Пациенты с лакунарными ИИ и инсультами неустановленной этиологии показали средние показатели указанных выше параметров. Следовательно, биохимический профиль может быть протромботическим у пациентов с кардиоэмболизмом и провоспалительным у пациентов с атеротромботическим инсультом. В то же время при лакунарных инсультах и инсультах неустановленной этиологии наблюдаются средние показатели [151].

Исследование Marieta Peycheva и соавт. 2021 г. подтверждает результаты, описанные выше. Обследованы 153 пациента, у которых определяли уровень фибриногена в плазме крови. У всех пациентов с ИИ зафиксировано значительное

повышение уровня фибриногена. У пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ и инсультом неустановленной этиологии фибриноген в плазме крови был значительно повышен. Однако не выявлено никакой значительной корреляции между уровнем фибриногена и неврологическим дефицитом [289].

В последнее десятилетие исследователи все чаще обращают свое внимание на воспалительный процесс в сосудистой стенке, который возникает задолго до острого периода сосудистых событий [250, 297]. Сосудистое воспаление всегда тесно сопряжено с активацией гемостаза и повышенным риском тромбообразования [102, 116, 202].

В 2020 г. О.А. Левашова и соавт. оценили цитокиновый профиль, СРБ и уровень глюкозы крови у больных с ИИ в остром периоде заболевания. В рамках исследования было обследовано 98 больных в первые сутки развития заболевания. Средний возраст пациентов составил 65±7,8 лет. Для стандартизации показателей неврологического дефицита использовали шкалу NIHSS. В зависимости от тяжести ИИ пациенты были разделены на две группы: 63 пациента с инсультом легкой и средней степени тяжести (до 14 баллов включительно), 35 пациентов с тяжелым инсультом (свыше 14 баллов). У всех больных определяли уровни ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, глюкозы и СРБ.

Повышение уровней ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови наблюдалось у пациентов второй группы. Анализ уровня СРБ у пациентов с ИИ показал достоверное повышение изучаемого показателя в группе с тяжелым течением заболевания. Концентрация глюкозы во второй группе пациентов была также статистически выше [69].

Исследование И.П. Амелиной 2021 г. посвящено аспектам сосудистого воспаления в острейшей фазе ишемических нарушений мозгового кровообращения. Было обследовано 78 пациентов, из них 39 пациентов с ИИ и 39 – с транзиторной ишемической атакой. Средний возраст – 62 года. Для исследования ЭД определяли концентрацию Д-димера, антигена ффВ, а также протеина С, плазминогена, антиплазмина. Для оценки иммунного воспаления

определяли нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин, ИЛ-1, ФНО-α. Исследование плазмы крови проводилось в 1-е сутки однократно.

В 68% случаев в процесс ИИ был вовлечен каротидный бассейн, а в 32% - вертебробазилярный. У пациентов в острейшей фазе сосудистого поражения мозга имеются признаки прогрессирующего сосудистого воспаления, что подтверждается повышением уровня Д-димера, фибриногена и нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина плазмы крови. Соответственно, указанные лабораторные параметры могут отражать прогрессирование острой ишемии мозга. Активность ффВ была снижена [7].

Следует отметить, что роль ффВ в адгезии и агрегации тромбоцитов особенно существенна в условиях воздействия высоких скоростей кровотока. Объясняется это тем, что сила тока крови существенно препятствует формированию гемостатической пробки. Известно, что ффВ имеет большое значение при формировании тромба в мелких сосудах. Таким образом, увеличение содержания ффВ в плазме крови, наряду с повышением фибриногена, можно рассматривать как основной предиктор гиперкоагуляции [23, 140, 141, 246].

В 2008 г. З.А. Суслина и соавт. предприняли попытку оценить функции эндотелия у пациентов с острым ИИ с помощью биохимических и ультразвуковых методов. Было проведено обследование 65 пациентов с первичным полушарным ИИ в возрасте от 33 до 86 лет в первые 48 часов с момента дебюта ИИ. Верификация диагноза и установление патогенетического подтипа проводились при помощи МРТ, ультразвукового дуплексного сканирования интра- и экстракраниальных артерий, ЭхоКГ, ЭКГ. Степень неврологического дефицита оценивали по шкале NIHSS в первые 48 часов, на 5-7-е сутки и 21-е сутки. Всем больным было проведено исследование крови в первые 48 часов, на 5-7-е сутки, 21-е сутки (общий анализ крови, уровень глюкозы, липидный профиль, электролиты плазмы крови) с акцентом на определении следующих гемостатических показателей: вязкость крови, агрегация тромбоцитов, гематокрит, фибриноген, международное нормализованное

отношение, протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время, ретракция кровяного сгустка, фибринолитическая активность плазмы крови, индекс фибринолиза, в том числе таких маркеров ЭД, как антитромбин III (АТ III), ффВ, тканевый активатор плазминогена. Сосудодвигательная функция эндотелия сосудов оценивалась с помощью ультразвуковой манжеточной пробы с исследованием эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии (измерялись диаметр и максимальная скорость кровотока в плечевой артерии до и после ее транзиторной окклюзии).

Кардиоэмболический подтип ИИ диагностировали у 24 пациентов, атеротромботический – у 21, лакунарный – у 20. В острейшем периоде ИИ снижена антикоагулянтная активность сосудистой стенки (низкие показатели АТ III) одновременно с повышением прокоагулянтной активности эндотелия (высокие показатели активности ффВ). При этом у пациентов с лакунарными ИИ отмечена тенденция к более низкой активности АТ III. Уровень ффВ при лакунарном подтипе был ниже. При исследовании динамики изменения маркеров ЭД в течение острого периода ИИ выявлена грубая диссоциация между секрецией про- и антикоагулянтных веществ эндотелием на протяжении 21 суток при всех подтипах ИИ. Авторы пришли к выводу, что стойкое и постепенное повышение ффВ к концу острого периода ИИ может свидетельствовать о прогрессирующем характере дисфункции эндотелия у пациентов с ИИ, а значит, служить маркером неблагоприятного исхода. Важно отметить, что при кардиоэмболическом подтипе ИИ отмечено постепенное нарастание концентрации ффВ. Пациенты с лакунарным ИИ имели самый низкий уровень ффВ. Выявлена прямая корреляционная связь уровня ффВ и тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS [119].

Как известно, Д-димер является прогностическим маркером у пациентов с ИИ. Его уровень в плазме крови тесно связан с размером поражения головного мозга и тяжестью инсульта, а также как краткосрочным, так и долгосрочным прогнозом [213, 243, 316, 351, 353]. Кроме того, уровень Д-димера указывает на этиологический механизм инсульта. Так, уровни Д-димера выше при

кардиоэмболическом инсульте, так как формируются сгустки, богатые фибрином. При инсультах, вызванных заболеваниями крупных артерий, при которых образуется тромб с большим количеством тромбоцитов или окклюзией мелких сосудов из-за липогиалиноза, подъем уровня Д-димера относительно незначителен. У пациентов с криптогенным инсультом Д-димер является самым точным прогностическим маркером раннего неврологического ухудшения, риска повторных инсультов, а также смертности [162, 212, 273, 282].

Исследование 2023 г. Ki-Woong Nam и соавт. посвящено аспектам клинического значения уровня Д-димера в остром периоде ИИ. Было обследовано 246 пациентов в течение 24 часов с дебюта инсульта. Изучали липидный спектр, уровень глюкозы, лейкоциты, СРБ. Уровень Д-димера измеряли как при поступлении, так и через 7 дней. Средний возраст пациентов составил 78 лет. Тяжесть неврологического дефицита определяли с помощью шкалы NIHSS. Уровни Д-димера, как при поступлении, так и на 7-е сутки, позитивно коррелируют с баллами по шкале NIHSS при поступлении, ранним неврологическим ухудшением. Уровень Д-димера при поступлении показал позитивную корреляцию с кардиоэмболическим подтипом ИИ и отрицательную корреляцию с инсультом, вызванным окклюзией мелких сосудов. Уровень Д-димера на 7-е сутки отрицательно коррелирует с инсультом, вызванным атеросклерозом крупных артерий. По мнению авторов, оценка уровня Д-димера может служить предиктором неблагоприятного исхода и развития осложнений [274].

Отдельного внимания заслуживает вопрос атеросклеротического поражения сосудов, поскольку является важнейшим фактором цереброваскулярной патологии. Как уже было описано выше, основными причинами ИИ являются атеротромбоз магистральных артерий или пенетрирующих артерий головного мозга и тромбоэмболия. При этом эмболом могут быть фрагменты атеросклеротической бляшки [303, 313].

На поверхности эндотелия расположены рецепторы к холестерину липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). При гиперхолестеринемии происходит

оседание на стенках сосудов атерогенных липопротеинов. Окисленные формы ЛПНП обладают прямым цитотоксическим действием и, соответственно, вызывают повреждение эндотелия [173, 174]. В связи с повреждением эндотелия и повышением эндотелиальной проницаемости гемостатические факторы присутствуют как в сформированных, так и в созревающих атеросклеротических бляшках. Все клетки в бляшке могут экспрессировать тромбиновые рецепторы и запускать коагуляционный каскад крови [28, 351].

Исследование Раздобурдиной Е.В. и соавт. посвящено исследованию изменений липидного спектра у пациентов с диагнозом «ОНМК». Было обследовано 106 пациентов в возрасте от 45 до 90 лет. У всех пациентов были определены концентрации холестерина, ЛПНП и ЛПВП. В 32% случаев изменений в обмене липидов не было зафиксировано, однако 46% пациентов имели повышение холестерина, у 14% больных отмечалось снижение холестерина. Следует подчеркнуть, что в 48% случаев отмечалось повышение ЛПНП [100].

В исследовании Jiang M. и соавт. 2022 г. было обследовано 2836 пациентов с острым ИИ (458 пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ, 2378 пациентов с другими подтипами ИИ). Предикторами атеротромботического ИИ, по мнению авторов, являются возраст, гипертензия и индекс триглицериды-глюкоза. Кроме того, авторы пришли к выводу, что высокий индекс триглицериды-глюкоза способствовал возникновению нестабильных атеросклеротических бляшек [224].

В 2023 г. Lin L. И соавт. оценили уровень липопротеина (a), состояние сонных артерий (толщину интима-медиа и наличие бляшек) у 75305 пациентов. Авторы пришли к выводу, что при повышении уровня липопротеина (a) повышается риск как увеличения толщины интима-медиа, так и появления бляшек. Кроме того, концентрация липопротеина (a) была выше у женщин и у пациентов более старшего возраста [242].

Таким образом, наибольший научный интерес представляют маркеры, связанные с изменениями соотношения «коагуляция/фибринолиз», которые

способствуют протромботическому статусу – фибриноген, Д-димер и ффВ. Д-димер служит инструментом для выявления активации свертывания крови, поскольку является продуктом деградации фибрина, входящего в состав тромбов. Как фибриноген, так и ффВ играют важную роль в гемодинамическом гомеостазе, участвуя в адгезии и агрегации тромбоцитов в местах повреждения сосудов. Исследования, посвященные изучению фибриногена при остром ИИ, показали большую тяжесть и ухудшение прогноза при более высоком уровне фибриногена. Говоря о ффВ, следует отметить, что его высвобождение из эндотелиальных клеток может привести к внезапному образованию тромбов. Клинически повышение ффВ может служить предиктором неблагоприятного исхода ИИ. СРБ является неспецифическим маркером системного воспаления, однако, как показывают исследования, он связан с тяжестью ИИ.

Таким образом, суммируя данные литературы по обсуждаемому вопросу, следует констатировать, что дальнейшее комплексное исследование МК, параметров волемического статуса и эндотелиальной дисфункции как предикторов течения острого ИИ, с оценкой и выявлением наиболее информативных параметров, очевидно, является весьма важным и актуальным.

1.5. Методы оценки предикторов течения и исходов ишемического инсульта в остром периоде

Известные средства диагностики ИИ не всегда эффективны, более того, многие из них крайне дорогостоящи и неудобны для применения в рутинной практике. Поэтому актуальной остается задача внедрения в клиническую практику наиболее доступных и информативных методов диагностики и прогнозирования тяжести и исходов ИИ у пациентов.

1.5.1. Методы оценки волемического статуса пациентов

Для оценки волемического статуса и предсказуемости ответа на инфузионную терапию у пациентов в критическом состоянии разработано

множество методов. Тем не менее, каждый из них имеет свои ограничения, что снижает его диагностическую ценность и удобство применения. Поиск идеального метода – неинвазивного, точного, безопасного и простого – для определения волемического статуса остается актуальной задачей, поскольку «золотой стандарт» пока не найден.

В 1832 году в журнале «Lancet» доктор Latta опубликовал статью «Злокачественная холера», представив первый в истории медицины метод оценки волемического статуса - тест с быстрой инфузионной нагрузкой, который используется и по сей день [237].

Для диагностики гиповолемии и гиперволемии в настоящее время используется следующая система классификации методов: клинические проявления, сбор анамнеза, факторы риска, физикальное обследование, гемодинамические параметры, применение диагностических тестов [25].

Клиническими признаками, которые могут свидетельствовать о гипо- или гиперволемии являются: слабость, тошнота, рвота, жажда, головокружение, спутанность сознания, олигурия и запоры. Для оценки состояния пациента при физикальном осмотре проверяют кожу и слизистые, скорость капиллярного наполнения, обращают внимание на яремные вены и нижние конечности, измеряют пульс и давление, проводят аускультацию легких и сердца. [25, 275].

Лабораторные исследования, как правило, демонстрируют вариабельность и в большинстве случаев являются неспецифичными для определенного состояния [15]. К рутинным и доступным методам лабораторной диагностики относятся: клинический анализ крови, по показателям которого можно судить о гемодилюции или гемоконцентрации; общий анализ мочи, позволяющий оценить содержание натрия и удельный вес мочи; а также определение уровня электролитов в крови (включая натрий), креатинина, мочевины, мочевой кислоты и лактата (молочной кислоты).

Диагностический потенциал натрийуретических пептидов, повышающихся в остром периоде инсульта, стал предметом пристального научного внимания в последние годы. К натрийуретическим пептидам относят мозговой (BNP) и

предсердный (ANP) гормоны, известные своим натрийуретическим, диуретическим и вазорелаксирующим действием [248, 277]. Мозговой натрийуретический пептид синтезируется в желудочках миокарда и мозговом веществе, а предсердный - в кардиомиоцитах предсердий [229, 287]. В течение последних двух десятилетий активно исследуется применение натрийуретических пептидов как диагностического теста при нарушении мозгового кровообращения [266, 309, 310, 311, 346]. Важно отметить, что при ИИ в миокарде предсердий и желудочков продуцируется повышенные количества обоих видов пептидов, а внесердечными источниками натрийуретических пептидов являются мозговая ткань и эндотелий сосудов [179].

Исследование японских ученых показало, что измерение уровня мозгового натрийуретического пептида в сочетании с кардиологическим обследованием позволяет с 95% точностью диагносцировать кардиоэмболический инсульт ($p<0,001$) [275]. Кроме того, определение уровня мозгового и предсердного натрийуретических пептидов в крови может быть использовано для исключения гиперволемии [196]. Так, уровень мозгового натрийуретического пептида менее 100 пг/мл обладает диагностической точностью для исключения гиперволемии. Однако при превышении этого порога точность показателя значительно снижается из-за его неспецифичности [3, 341].

В то время как мозговой натрийуретический пептид у пациентов с сердечной недостаточностью демонстрирует устойчивое повышение в течение нескольких дней после коррекции гиперволемии, предсердный натрийуретический пептид у диализных пациентов ведет себя иначе. Его уровень быстро меняется в зависимости от волемического статуса, оставаясь стабильно высоким при избытке жидкости и стремительно падая у пациентов с гиповолемией [314, 279].

Исследования указывают на значимость N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в диагностике гидростатического отека легких [56, 58, 247]. Более того, вместе с полом, возрастом, АГ и фибрилляцией предсердий, уровень NT-proBNP позволяет

с точностью до 80.6% определить тип инсульта (ишемический или геморрагический) в течение 6 часов после появления симптомов [176]. Несмотря на то, что натрийуретические пептиды указывают на наличие гиперволемии, их оценка не позволяет точно определить количественную перегрузку жидкостью.

Несмотря на то, что рентгенография грудной клетки применяется в рутинной клинической практике для оценки волемического статуса, ее результаты отличаются недостаточной чувствительностью к изменению волемического статуса и вариабельностью, а также не дают возможность оценить внесосудистую жидкость в легких [197, 307].

Определение волемического статуса осуществляется посредством измерения комплекса гемодинамических параметров. Эти показатели подразделяются на динамические и статические.

Среди динамических параметров выделяют вариабельность ударного объема, пульсового давления, систолического АД, индекс динамической артериальной эластичности и изменения верхней и нижней полой вены, индекс вариабельности плетизмограммы.

Статические параметры, включая давление окклюзии легочной артерии, ЦВД, КДО желудочков, время аортального кровотока, диаметр и степень коллабирования/растяжимости НПВ. Все приведенные статические маркеры еще в 2011 г. признаны ненадежными для прогноза восприимчивости к волемической нагрузке [254].

Все указанные инструментальные методы для оценки волемического статуса можно также разделить на неинвазивные и инвазивные.

Неинвазивные методы диагностики включают: биоимпедансометрию, технологию ReDS, ультразвуковое исследование (УЗИ) НПВ, внутренней яремной вены, легких, трансторакальную ЭхоКГ, систему неинвазивного гемодинамического мониторинга «ClearSight».

К основным инвазивным методам относятся: измерение давления окклюзии легочной артерии, определение ЦВД, трансэзофагеальную ЭхоКГ, анализ пульсовой волны с помощью монитора PICCOplus.

В числе методов оценки волемического статуса заслуживает внимания **биоимпедансометрия, или биоимпедансный анализ**. Его преимущества - высокая информативность и неинвазивность. Суть метода заключается в измерении сопротивления и разницы между водой внутри- и внеклеточной с помощью электрического тока для примерной оценки объема жидкости в организме [219].

Более перспективным и современным количественным подходом является **технология ReDS** (remote dielectric sensing, ReDS), которая для определения уровня жидкости в легких использует электромагнитную энергию [70, 147, 153, 154, 155, 169, 235, 336]. К сильным сторонам ReDS относятся безопасность, скорость получения данных и мобильность установки [70]. Однако, несмотря на эти достоинства, большинство врачей пока не имеют возможности использовать ее в своей рутинной работе.

УЗИ НПВ. УЗИ НПВ – это надежный и простой метод оценки волемического статуса, где диаметр и степень коллабирования НПВ служат маркерами волемии. Например, потеря 450 мл крови снижает диаметр НПВ до значения 0,5 см [244]. Метод используется в гемодиализе для определения сухого веса и объема ультрафильтрации [181, 232], а также включен в европейские рекомендации для оценки волемии при сердечной недостаточности [291]. Для диагностики венозного застоя у пациентов с ХСН и печеночной дисфункцией («сердечно-печеночный синдром») предложено УЗИ по протоколу VExUS [11]. Этот протокол, созданный для пациентов после кардиохирургических вмешательств, демонстрирует взаимосвязь между развитием острого повреждения почек и выраженностью венозного застоя [170]. Оценка по VExUS включает анализ характера венозного кровотока в печеночных и портальных венах и измерение диаметра НПВ.

Для оценки волемического статуса пациента используется измерение НПВ, которая в норме на вдохе коллабирует более чем на 50% [135]. Это позволяет сделать следующие выводы: при гиперволемии наблюдается увеличенный диаметр НПВ и коллапс на вдохе менее 50%; при признаках гиповолемии

отмечается уменьшенный диаметр НПВ и ее коллапс более чем 50%. Нормальным считается диаметр НПВ в пределах 1,5-2,5 см во время спонтанного дыхания пациента. Диаметр 1,5 см и менее вместе с коллапсом указывает на гиповолемию [128].

УЗИ внутренней яремной вены. Исследование базируется на том, что при гиповолемии внутренняя яремная вена демонстрирует значительное сжатие стенок во время вдоха – полное или 50% [114]. Таким образом, степень коллабирования вены служит индикатором волемического статуса. Для более точной диагностики рекомендуется одновременная оценка ФВ ЛЖ. При диаметре правой внутренней яремной вены менее 8 мм и левой - менее 6 мм можно говорить о наличии гиповолемии [87].

УЗИ легких. Исследование, как правило, проводится по протоколу BLUE (Bedside Lung Ultrasound in Emergency) [240], который помогает прикроватно оценить состояние легких у пациентов в экстренных ситуациях. Этот протокол включает оценку различных ультразвуковых паттернов, среди которых выделяется В-профиль, ассоциированный с отеком легких и характеризующийся диффузными множественными так называемыми В-линиями, со скольжением легкого. Появление В-линий достоверно указывает на отек легких, вызванный сердечной недостаточностью, и свидетельствует об избытке жидкости в организме. Следует заметить, что В-линии также могут наблюдаться при двусторонней пневмонии и остром респираторном дистресс-синдроме, например, при COVID-19 [220, 225, 290, 315]. Как само наличие В-линий, так и их количество, может указывать на степень избытка жидкости, а уменьшение их числа может говорить об успешном выведении избыточного объема [263]. В практике врача интенсивной терапии УЗИ легких - удобный способ диагностики пневмонии у пациентов с инсультом, так как может проводиться непосредственно у постели больного, учитывая высокую частоту этого осложнения [177].

ЭхоКГ. Трансторакальная ЭхоКГ - регулярно применяемый метод диагностики, позволяющий получить важные данные о волемическом статусе пациента. В частности, она дает возможность оценить объем ЛЖ и его

сократительную функцию - нормальную, гиперсократительную, пониженную или крайне пониженную [260]. Выявленная гиперсократимость ЛЖ может служить надежным признаком гиповолемии, тогда как снижение сократимости указывает на гиперволемию [275]. Наиболее востребованным показателем для оценки глобальной сократимости ЛЖ является ФВ, нормальные значения которой находятся в диапазоне 50-70% [135].

Для оценки волемического статуса также используется неинвазивная система гемодинамического мониторинга **«ClearSight»** [234]. Эта система, применяемая во время гемодиализа, каждые 30 минут в течение 4 часов анализирует ключевые гемодинамические параметры: пульс, среднее АД, сердечный индекс, индекс ударного объема и индекс системного сосудистого сопротивления. Такой анализ позволяет отслеживать кардиологические, вазореактивные и волемические изменения у пациентов.

Давление окклюзии легочной артерии. Данный показатель отражает давление в малом круге кровообращения, которое можно оценить неинвазивно, при проведении УЗИ легких (отсутствие диффузных сонографических В-линий предполагает, что окклюзионное давление менее 18 мм рт.ст.), или инвазивно, используя катетер в легочной артерии. Однако не приведены убедительные доказательства, что давление окклюзии легочной артерии является надежным предиктором ответа на инфузионную терапию [105, 233]. Инвазивное измерение этого параметра сопряжено с риском осложнений, таких как аритмии и вероятность повреждения легочной артерии [326]. Нормальные значения давления окклюзии легочной артерии находятся в пределах от 13 до 18 мм рт.ст. [241].

ЦВД. Измерение ЦВД сопряжено с инвазивным вмешательством – установкой центрального венозного катетера, что несет потенциальные инфекционные риски и ятрогенные осложнения. Хотя ЦВД активно исследуется как маркер волемии, научные данные убедительно свидетельствуют о его минимальной прогностической значимости. Причиной тому служит зависимость

этого показателя от множества факторов, что делает его интерпретацию крайне сложной задачей [35, 172, 194, 198, 227, 252, 253, 255, 285].

Трансэзофагеальная ЭхоКГ. Для более детальной визуализации задних отделов сердца, необходимых для оценки волемического статуса (показатели ударного объема и сердечного выброса), используется трансэзофагеальная ЭхоКГ [192]. Хотя современные максимально тонкие зонды облегчают процедуру, риск осложнений и травм по-прежнему существенен. Кроме того, применение седации и анальгезии во время исследования сопряжено с дополнительными рисками [318].

Анализ пульсовой волны с помощью монитора PICCOplus позволяет точно оценить ряд гемодинамических параметров в условиях установки центрального венозного и артериального катетеров: АД, сердечный выброс, индексы сопротивления легочных сосудов, ударный и сердечный индекс, вариабельность пульсового давления и ударного объема, глобальной фракции изгнания, индекса внутригрудного объема крови, индекса глобального КДО, индекса внесосудистой воды легких. Существуют альтернативные системы гемодинамического мониторинга (например, LiDCOplus, Volume View, ProAQT, Vigileo/FloRac [45]. Но использование данных методов ограниченно для применения в стационарах из-за инвазивности, дорогостоящих расходных материалов.

Чтобы понять, насколько эффективно пациент отреагирует на инфузионную терапию, применяются **тесты с преднагрузкой** (тест с пассивным подъемом ног и с инфузионной нагрузкой). Ключевая задача врача-реаниматолога – выяснить, произойдет ли значимое увеличение сердечного выброса после введения жидкости. Это позволяет разделить пациентов на две категории: тех, кто положительно реагирует на увеличение преднагрузки (респондеры), и тех, кто не демонстрирует такой реакции (нереспондеры).

Для определения чувствительности пациентов, дышащих самостоятельно, к инфузионной нагрузке применяется **тест с пассивным подъемом ног (PLR-test, тест Тебуля)** [325]. Механизм теста заключается в пассивном подъеме ног, что

приводит к перераспределению крови пациента и действует как эквивалент инфузии 300-500 мл раствора [265]. Ключевыми достоинствами этого подхода являются отсутствие рисков избыточного введения жидкости и его обратимость [18, 79].

Точная оценка волемического статуса у пациентов с острым ИИ крайне важна для определения тактики лечения. Кроме того, волемический дисбаланс может служить прогностическим маркером у пациентов с ОНМК по ишемическому типу. В настоящее время известны многочисленные методы оценки уровня волемии.

В нашем исследовании для определения волемического статуса пациентов с острым ИИ будут использованы следующие методы: анализ содержания мозгового натрийуретического пептида, в качестве инструментальных методов прикроватного мониторирования - ультразвуковые методики, позволяющие рассчитать кровенаполнение камер сердца и крупных сосудов (УЗИ НПВ и трансторакальная ЭхоКГ).

1.5.2. Методы оценки параметров экстра- и интракраниального мозгового кровотока

В настоящее время не существует единой общепринятой методики, позволяющей оценить состояние экстра- и интракраниального МК. Несмотря на это, разработано множество диагностических методов исследования сосудов головного мозга. Методы, позволяющие оценить гемодинамические параметры экстра- и интракраниального МК можно разделить на 4 подгруппы: методы нуклеарной (ядерной) медицины, компьютерная томография (КТ), МРТ, ультразвуковые методы. Указанные методы характеризуются различными техническими требованиями и доступностью в рутинной практике, точностью получаемых данных, временным и пространственным разрешением [180, 256].

Следует также упомянуть методы, которые используется в клинической практике редко или лишь косвенно отражают перфузию головного мозга и состояние МК: церебральная оксиметрия, яремная термодилюция, термодиффузионная флоуметрия, лазерная допплеровская флоуметрия, оптическая диффузионная спектроскопия, инфракрасная спектроскопия [206, 288, 331].

Методы ядерной медицины. К методам ядерной медицины относятся позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). Методы ядерной медицины основаны на использование радионуклидов в качестве индикаторов и томографическом подходе для воссоздания изображения. Соответственно, ПЭТ и ОФЭКТ отличаются друг от друга физическими характеристиками применяемых радионуклидов [256]. Существенным недостатком данных методов является облучение значительными дозами радиации.

КТ сосудов или КТ-ангиография отличается от обычной КТ тем, что для ее проведения требуется внутривенное введение контрастного вещества. Преимущества КТ-ангиографии – возможность отличать окклюзию крупных сосудов от мелких, локализовать тромб, визуализировать коллатеральное кровообращение [239, 267].

ПКТ. ПКТ включает последовательное получение стационарных срезов головного мозга при внутривенном введении болюса йодированного контрастного материала [239]. С помощью ПКТ можно получить следующие параметры: церебральный объем крови, церебральный кровоток и среднее время прохождения. Недостатками данного метода являются, во-первых, использование рентгеновского излучения и ограниченность зоны охвата головного мозга [108]. Средними значениями для серого вещества головного мозга считаются: церебральный кровоток 39-55 мл/100 г/мин (в интенсивно кровоснабжаемых зонах – 70-100 мл/100 г/мин), церебральный объем крови – 3-4 мл/100 г, среднее время прохождения – 2-4 с (не более 6 с). Средними значениями для белого

вещества считаются: церебральный кровоток – 30-35 мл/100 г/мин, церебральный объем крови – 2,2-2,8 мл/100 г, среднее время прохождения – 4-4,2 с [132, 350].

МРТ. Ключевое преимущество МРТ – высокая чувствительность к острому ИИ, что позволяет получить высококачественную ангиографическую и перфузионную визуализацию, очень точное анатомическое представление артериальной системы, а также оценить объем ядра инфаркта головного мозга [15, 185, 222, 312].

Ультразвуковые методы. Важно подчеркнуть, что на сегодняшний день на первом месте по точности, быстроте, удобству и воспроизводимости результатов исследования стоят ультразвуковые методы, к которым относятся ТКДГ, ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС), транзитно-временная флоуметрия [201]. Транзитно-временная флоуметрия является инвазивной и используется только в хирургии [306].

УЗДС. Данный метод позволяет оценивать структурные характеристики сосуда и бляшек. Визуализация в режиме яркости или в В-режиме позволяет увидеть также анатомические особенности стенок сосудов. Также в клинической практике применяется УЗИ с контрастным усилением [294, 327].

ТКДГ. ТКДГ впервые в качестве метода диагностики была предложена Aaslid более 40 лет назад - в 1982 г. [145]. Эффект Допплера основан на том, что низкочастотные ультразвуковые волны, излучаемые допплеровским датчиком, передаются через кости черепа и отражаются от красных кровяных клеток (эритроцитов), которые двигаются по кровеносным сосудам. Разница частот между передаваемыми и отраженными волнами, известная как «допплеровский сдвиг», прямо пропорциональна скорости потока крови. Частоту регистрируют как линейную скорость кровотока в исследуемых сосудах головного мозга [301].

Использование ТКДГ при диагностике сосудов головного мозга позволяет проводить измерения с точностью 90-95% [191]. ТКДГ предполагает размещение датчика с частотой излучения 2 МГц на так называемом «акустическом окне» (всего 4 «окна») - участке истончения пластинчатой части височной кости, для исследования сегментов СМА, ПМА, ЗМА, концевой части ВСА, а также

передних и задних соединительных артерий. Более того, с помощью указанного метода можно производить диагностику вены Розенталя и глубокой средней мозговой вены. Через трансорбитальное окно (глазница) исследуется каротидный сифон и глазная артерия. В подчелюстной области производится оценка каудальной части экстракраниальной ВСА. Сегмент ПА и базилярной артерии исследуется трансфораминально [187, 331].

Важно отметить, что ТКДГ в действительности не измеряет церебральный кровоток, а скорее дает измерения скорости кровотока либо в больших сосудах, либо в микроциркуляторном русле [330].

Преимущества данного метода исследования характеристик церебральной гемодинамики заключаются, в первую очередь, в полной неинвазивности, доступности в рутинной практике врача, относительной простоте в использовании, высокочувствительности, а также портативности самого оборудования, что делает возможным выполнять диагностику непосредственно у постели пациента [317, 335, 340].

К недостаткам и ограничениям ТКДГ можно отнести:

1) примерно у 10% пациентов может отсутствовать акустическое окно [323];

2) крайне оператор-зависимая техника. Необходимо тщательно следить за расположением датчика и глубиной расположения артерии [210, 262];

3) можно получить ложноположительные результаты, если ВСА расположена проксимальнее ЗМА. В таких случаях регистрируется критическое снижение линейной скорости кровотока при отличной компенсации кровотока в Виллизиевом круге [330].

4) зависимость от физиологических параметров (возраст, пол, вязкость крови, АД) [152, 238].

Применение ТКДГ позволяет оценить следующие гемодинамические показатели: Vs, Vd, TAMX, RI и PI. RI (индекс Пурсело) представляет собой отношение разности Vs и максимальной конечной Vd к Vs. PI (индекс Гослинга) – отношение разности максимальных Vs и Vd к TAMX [121]. Vd, как правило, составляет от 20 до 50% от Vs. PI – ниже 1,1 в артериях головного мозга. TAMX

составляет около 80 см/с для СМА, 70 см/с для ПМА, 60 см/с для ЗМА, 40 см/с для ВСА, базилярной и ПА и 20 см/с для глазной артерии [145, 148].

Важная особенность ТКДГ – возможность обнаруживать эпизоды церебральной эмболии. Регистрация твердых эмболов – серьезный признак ишемических осложнений, поскольку они могут быть фрагментами распадающейся атеросклеротической бляшки или тромботическими отложениями на ее поверхности [214, 317].

С помощью ТКДГ можно оценить степень стеноза/окклюзии, производя мониторинг скорости кровотока [205, 258]. При этом исследователи подчеркивают, что чувствительность и специфичность ТКДГ выше при исследовании кровообращения в ПМА [221]. Первоначальным изменением, вызванным стенозом, является значительный фокальный подъем Vs и TAMX в месте или сразу после точки стеноза. При стенозе более 50% средняя скорость составляет 100 см/с для СМА, 80 см/с для ПА/базилярной артерии. Индикатором стеноза 70% является средняя скорость выше, чем 120 см/с для СМА и 110 см/с для ПА/базилярной артерии [182, 203]. Вторичные изменения можно увидеть непосредственно после (ниже по кровотоку) и до стеноза (выше по кровотоку). Гипоперфузия является основным проявлением гемодинамически значимого стеноза ниже по кровотоку (меньше 50 см/с для Vs и меньше 30 см/с для TAMX). Снижение скорости и увеличение PI – основные проявления значительного стеноза выше по кровотоку [354].

Vs выше, чем 125 см/с во ВСА является индикатором наличия гемодинамически значимого стеноза во ВСА. При Vs в 230 см/с и Vd в 100 см/с можно определить стеноз в 70% [208, 339].

Считается также, что метод ТКДГ эффективен для подтверждения различных нейроваскулярных нарушений: серповидноклеточная васкулопатия, вазоспазм [349].

Важно отметить, что, согласно исследованию Aurore Rodrigues и соавт. 2021 г., использование метода УЗДС с цветовой допплерографией с усилением

контрастом позволяет лучше визуализировать все сосуды по сравнению с УЗДС без контраста [301].

M.D. Joshua Tobe и соавт. в исследовании 2016 г. пришли к выводу, что ТКДГ более чувствительна в определении право-левого сброса крови, чем трансэзофагеальная ЭхоКГ. Кроме того, ТКДГ может быть использована для выявления вероятности повторного инсульта/транзиторной ишемической атаки у пациентов с открытым овальным окном [329].

Таким образом, в остром периоде ИИ с помощью ТКДГ можно получить нейросонологические данные об окклюзии, реканализации и реперфузии. Сонографический статус СМА, полученный в течение 6 часов с момента инсульта, является независимым предиктором исхода. Согласно исследованию Allendoerfer и соавт. 2006 года, почти 88% пациентов с окклюзией главного ствола СМА умерли или стали инвалидами спустя 3 месяца после инсульта. 50% пациентов с окклюзией ветви и 63% с нормальным кровотоком в СМА имели благоприятный исход [150].

В нашем исследовании в качестве метода оценки состояния параметров экстра- и интракраниального МК выбраны именно ТКДГ и УЗДС.

1.5.3. Методы оценки тромбогенности сосудистого эндотелия

Лабораторные параметры тромбогенности включают в себя определение СРБ, фибриногена, Д-димера, ффВ, а также оценку липидного спектра.

СРБ. СРБ – белок острой фазы воспаления, ингибитор агрегации тромбоцитов. Классическими методами определения концентрации СРБ в плазме/сыворотке крови являются – радиальная иммунодиффузия, иммунотурбидиметрия и нефелометрия [22, 78].

Отдельного внимания заслуживает метод высокочувствительной иммунотурбидиметрии с латексным усилением, который в настоящее время используется в клинической практике. Нижний уровень СРБ определяется от 0,5

мг/л. [67, 76]. Несомненными преимуществами данного метода являются простота, специфичность, чувствительность, применимость в амбулаторных условиях, стандартизация (аттестован ВОЗ, имеются надежные контрольные материалы). Кроме того, результаты определения СРБ как в свежей, так и в замороженной плазмах практически не отличаются [77, 92, 137]. Референсные значения СРБ составляют – 0-5 мг/л [113].

Фибриноген. Фибриноген является как фактором свертывания крови, так и белком острой фазы воспаления, концентрация которого повышается в несколько раз во время воспаления. В клинической практике для определения фибриногена применяются следующие методы: весовой «суховоздушный» метод (гравиметрический метод по Р.А. Рутбергу), турбидиметрический метод, кинетический метод с использованием рептилазы, иммунологические методы, количественное определение фибриногена по методу Клаусса [68].

Как указывает В.С. Камышников, в современной лабораторно-диагностической практике применяется в основном количественное определение фибриногена по методу Клаусса [99]. Метод точен, прост в исполнении, определяет только активный фибриноген [51]. В норме концентрация фибриногена у взрослых составляет 2-4 г/л. [88].

Д-димер. Д-димер представляет собой фрагменты молекулы фибрина, образующиеся при его распаде под действием плазмина [31]. Концентрация Д-димера в сыворотке крови прямо пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина. С помощью данного показателя можно судить об интенсивности как процессов образования фибриновых сгустков, так и их лизиса [51].

В настоящее время для определения Д-димера используются следующие методы лабораторной диагностики: качественные и полуколичественные методы (методы латексной агглютинации и методы, основанные на агглютинации эритроцитов в цельной крови) и количественные методы (микропланшетный иммуноферментный анализ (ИФА), ИФА в сочетании с иммунофлюоресценцией, иммунохелилюминесценция, иммунотурбидиметрия). Определение Д-димера

можно проводить и в плазме, и в сыворотке крови, так как используемые в методиках моноклональные антитела не взаимодействуют с фибриногеном [30, 31, 124, 143]. Важно подчеркнуть, что оценка Д-димера не имеет международной стандартизации [283, 230]. В норме концентрация Д-димера составляет 33,5-727,5 мкг/л [88].

ффВ. ффВ представляет собой большой мультимерный гликопротеин, играющий важную роль в агрегации тромбоцитов и их адгезии к эндотелию, а при повреждении – к субэндотелиальным структурам кровеносных сосудов в условиях высоких скоростей сдвига жидкости [2, 134, 141, 229]. При лабораторной оценке антигена ффВ применяется ИФА и автоматизированный метод на основе турбидиметрической оценки латексных микросфер, покрытых антителами к ффВ [278].

В клинической практике используются следующие методы оценки функциональной активности ффВ: анализ ристоцетин-кофакторной активности; анализ связывания ффВ с рецепторами тромбоцитов (GPIb), инициируемого ристоцетином; анализ связывания ффВ с мутантным GPIb с усилением функции; анализ функционального состояния ффВ на основе связывания моноклональных антител; анализ мультимеров ффВ; анализ коллаген-связывающей функции ффВ [2]. Норма ффВ в плазме составляет 0,6-1,5 Е/мл х 1,0 или 60-150% нормальной активности [52].

Липидный спектр включает в себя оценку общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов, индекса атерогенности, соотношения общего холестерина к ЛПВП. Оценка данных параметров является рутинной [8, 37, 51], поскольку они весьма важны в практическом отношении.

1) Холестерин (общий холестерин) представляет собой вторичный одноатомный ароматический спирт, является важнейшим компонентом жирового обмена человеческого организма и выступает незаменимым компонентом клеточных мембран. Методы определения общего холестерина включают в себя химические (прямые и непрямые, с колориметрическим, турбидиметрическим,

флуориметрическим завершением), физико-химические (хроматографические, поляриметрические) и ферментные (энзимные). Оптимальным значением холестерина является его уровень менее 5,0 ммоль/л, умеренным повышенным – 5-6 ммоль/л, высоким – более 6 ммоль/л [101].

В крови циркулирует 4 типа липопротеинов: хиломикроны, ЛПОНП, ЛПНП (бета-холестерин), ЛПВП (альфа-холестерин). Они имеют разную относительную плотность, размеры, а также различаются содержанием в них холестерина, триглицеридов и апобелков. Стоит отметить, что ЛПНП являются наиболее атерогенными [37].

Определение фракции холестерина в составе ЛПНП и ЛПВП является одним из самых важнейших диагностических критериев фактора риска развития атеросклероза и его осложнений [292].

2) ЛПВП. В клинико-диагностической лаборатории для измерения ЛПВП применяются ферментативные методы (после осаждения преципитатов ЛПНП и ЛПОНП, которые образуются под влиянием осаждающих реагентов) [51, 125].

В настоящее время уровень ЛПВП ниже 0,91 ммоль/л рассматривается как показатель высокого риска ИБС, а уровень выше 1,56 ммоль/л играет защитную роль. Референсные значения уровня ЛПВП составляют: для возраста 30-39 лет – 0,78-1,81 ммоль/л для мужчин (0,78-2,07 ммоль/л для женщин), для возраста более 40 лет – 0,78-1,81 ммоль/л для мужчин (0,78-2,20 ммоль/л для женщин) [83].

3) ЛПНП. В лабораторной практике для определения ЛПНП пользуются расчетной формулой Фридвальда – ЛПНП = общий холестерин – (ЛПВП + ЛПОНП). Однако данный метод имеет множество существенных недостатков: он зависит от точности измерений всех составляющих, не позволяет оценивать ЛПНП при уровне триглицеридов выше 4,5 ммоль/л. [51]. Также используется прямой метод, в основе которого взаимодействие на первом этапе протективного реагента с ЛПНП и дальнейшая ферментативная реакция с образованием пропорционально окрашенного продукта реакции [53, 342]. Референсные значения составляют – 0-3,3 ммоль/л [113].

4) ЛПОНП. В клинико-диагностической лаборатории для исследования содержания ЛПОНП используется расчетный метод – показатель концентрации триглицеридов, выраженный в ммоль/л, делят на 2,2. Если же концентрация триглицеридов выражена в мг/дл, то делят на 5 [16, 51]. Референсные значения составляют – 0,13 – 1,63 ммоль/л [113].

5) Триглицериды являются производными глицерина и жирных кислот. Для оценки содержания триглицеридов используют химические и ферментативные методы. Оптимальный уровень триглицеридов составляет менее 1,77 ммоль/л [19, 54].

6) Индекс (коэффициент) атерогенности – показатель, отражающий баланс между уровнем атерогенных и антиатерогенных липидов. Наиболее простым и высокоинформативным показателем атерогенности является индекс атерогенности, предложенный А.Н. Климовым, который рассчитывается на основании определения общего холестерина и ЛПВП. Индекс атерогенности = (общий холестерин – ЛПВП)/ЛПВП [17, 71]. В норме индекс атерогенности не больше 3,0 у лиц от 30 до 40 лет, у лиц более 40 лет – не более 3,5 [53].

7) Соотношение общего холестерина к альфа-холестерину (ЛПВП) является одним из значимых предикторов развития целого ряда патологических состояний [157, 296, 352]. Чем выше уровень соотношения общего холестерина к ЛПВП, тем выше риск возникновения патологических состояний.

В норме соотношение общего холестерина к альфа холестерину составляет 4,94±1,03 [355].

В нашем исследовании при оценке параметров тромбогенности сосудистого эндотелия будут использованы следующие методы: СРБ – иммунотурбидиметрия; фибриноген – метод Клауса; Д-димер – иммунотурбидиметрия; ффВ – иммунотурбидиметрия; общий холестерин – колориметрический ферментативный; ЛПВП – колориметрический фотометрический; триглицериды – колориметрический фотометрический; ЛПНП и ЛПОНП, индекс атерогенности, соотношение общего холестерина к ЛПВП – расчетные методы.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ (протокол заседания от 25.10.2022 № 5/2022). Клиническая часть работы выполнялась на базе отделения реанимации и интенсивной терапии (нейрореанимации) ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ в период с 2020 по 2023 гг.

2.1. Дизайн исследования

В исследование включено 206 испытуемых: 186 пациентов с впервые диагностированным ИИ (из них – 51, обследованных проспективно, 135 – ретроспективно), которые соответствовали всем критериям включения, а также 20 практически здоровых лиц группы контроля (женщин – 11, мужчин – 9), не имеющих признаков воспаления, острых и хронических заболеваний и сопоставимых по основным антропометрическим параметрам с основной группой. Группа контроля была необходима для корректной оценки изучаемых лабораторных и инструментальных параметров в данном исследовании.

На первом этапе проведено проспективное обследование 51 пациента с ИИ в остром периоде (24 ч от дебюта неврологических симптомов), которые составили 1 группу.

На втором этапе проведен ретроспективный анализ 135 историй болезни пациентов с основным диагнозом ИИ с 2017 по 2021 гг., которые соответствовали всем критериям включения (2 группа).

Оценка состояния волемического статуса и лабораторных параметров тромбогенности сосудистого эндотелия проводились **исходно (в 1-е сутки в обеих группах)** и в динамике **(на 10-е сутки в 1-й группе)**. Мозговой кровоток оценивали только **в 1-й группе исходно и на 10-е сутки**.

Оценивали прогноз для жизни в период госпитализации в 1 группе, и в течение 1-2 лет (в долгосрочной перспективе) – во 2 группе на основании телефонного опроса и медицинской документации. Критерием неблагоприятного исхода являлся летальный случай.

Критериями включения в исследование явились: подтвержденный впервые диагностированный ИИ кардиоэмболического, атеротромботического и лакунарного генеза в каротидном или вертебро-базилярном бассейне (по критериям TOAST) менее 24 ч от начала развития заболевания, подтвержденный методом мультиспиральной КТ (МСКТ)/МРТ головного мозга.

Критерии не включения: геморрагический инсульт либо спонтанное субарахноидальное кровоизлияние, подтвержденные методами нейровизуализации (МСКТ/МРТ головного мозга); инфаркт головного мозга с геморрагическим пропитыванием; ОНМК в анамнезе; инфаркт миокарда в анамнезе давностью менее 1 года; эпилепсия; системные заболевания соединительной ткани; наличие в анамнезе онкологических, наследственно-дегенеративных, системных аутоиммунных, инфекционных, эндокринных заболеваний в стадии декомпенсации, иммунодепрессивных состояний, туберкулеза, алкогольной или наркотической зависимости; острые инфекционные заболевания (грипп, ОРВИ и др.), менее чем за 4 недели до исследования; декомпенсация сопутствующей соматической патологии; противопоказания для проведения МСКТ или МРТ головного мозга.

Критерии исключения: инфекционные осложнения, геморрагическое пропитывание ишемического очага (в момент госпитализации и в период наблюдения).

Всем включенным пациентам было проведено обследование согласно приказу Минздрава России от 15.11.2012 (в ред. от 21.02.2020) № 928н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» [96], клиническими рекомендациями от 2022 года «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» [50]. Пациентам были разъяснены цели и задачи исследования, после

этого ими заполнялись и подписывались бланки информированного согласия, строго оценивались критерии включения - не включения. Для каждого пациента была составлена индивидуальная регистрационная карта, в которой были собраны персональные данные, жалобы пациентов с занесением социально-демографических характеристик, анамнестических данных, отражены сопутствующие заболевания, история настоящего инсульта, результаты лабораторных и инструментальных исследований, оценка неврологического статуса, данные объективного осмотра, лечение.

2.2. Клиническая характеристика пациентов

Группа 1

Средний возраст 51 обследованного пациента составил 70 [63;77] лет.

Распределение пациентов по возрасту осуществлялось согласно рекомендациям ВОЗ [97], где число пациентов в молодом возрасте (18-44 года) составило 5 человек (9,8%), в среднем возрасте (45-59 лет) – 6 (11,8%), в пожилом (60-74 года) – 23 (45,1%) , старческом (75-90 лет) – 17 (33,3%) (таблица 1).

Таблица 1 - Распределение пациентов по возрастным категориям (n=51).

Показатель	**Значение (n=51)**	
Возраст, лет	N	%
18-44	5	9,8 %
45-59	6	11,8 %
60-74	23	45,1 %
75-90	17	33,3 %

Среди обследованных больных было 26 мужчин (50,9%) и 25 женщин (49,1%) - таблица 2.

Наличие у пациентов избыточной массы тела и ожирения определялось путем расчета индекса массы тела (ИМТ), вычисляемого как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Согласно классификации ВОЗ [104], у 14 пациентов (27,5%) была избыточная масса тела, у 19 (37,3%) – ожирение I степени, у 8 (20,5%) – ожирение II степени, у 1 (2,6%) – ожирение III степени (таблица 2). Средний ИМТ составил 30,1 [26;33,7] кг/м^2 (таблица 2).

Таблица 2 - Общая характеристика обследованных пациентов (n=51).

Показатель	**Значение (n=51)**
Возраст, лет, Me [Q25-Q75]	70 [63;77]
Мужской пол, n (%)	26 (50,9 %)
Женский пол, n (%)	25 (49,1%)
ИМТ, кг/м^2, Me [Q25-Q75]	30,1 [26;33,7]
Систолическое АД, мм рт.ст., Me [Q25-Q75]	140 [130;167]
Диастолическое АД, мм рт.ст., Me [Q25-Q75]	80 [80; 90]
Среднее АД, мм рт. ст., Me [Q25-Q75]	100 [93; 117]
Атеротромботический подтип ИИ, n (%)	14 (27,5%)
Кардиоэмболический подтип ИИ, n (%)	17 (33,3%)
Лакунарный подтип ИИ, n (%)	12 (23,5 %)
ИИ неустановленной этиологии, n (%)	8 (15,7%)
Стеноз брахиоцефальных артерий менее 50 %, n (%)	25 (49,1%)
Стеноз брахиоцефальных артерий более 50 %, n (%)	19 (37,3%)
Фоновые заболевания	
АГ, n (%)	49 (96,1%)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий различной степени выраженности, n (%)	44 (86,3%)
Дислипидемия, n (%)	11 (21,6%)
Вредные привычки (курение), n (%)	11 (21,6%)

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, ИИ – ишемический инсульт, АГ – артериальная гипертензия.

При проведении нейровизуализационного исследования подтверждался впервые выявленный ишемический характер нарушений мозгового кровообращения и наряду с методами клинических, лабораторных, инструментальных исследований определялся подтип ИИ в соответствии с критериями TOAST [146]. Согласно критериям TOAST, у 14 пациентов (27,5%) подтвержден атеротромботический подтип, у 17 (33,3%) – кардиоэмболический, у 12 (23,5%) – лакунарный, у 8 (15,7%) – неустановленной этиологии (таблица 2).

По локализации инсульта пациенты распределились следующим образом: в бассейне правой СМА инсульт перенесли 15 человек (29,4%), в бассейне левой СМА – 16 (31,4%), в бассейне левой ЗМА – 4 (7,8%), в бассейне правой ЗМА – 3 (5,9%), в бассейне основной артерии (ОА) – 8 (15,7%), в бассейне левой ПМА – 1 (2%), в бассейне левой ВСА – 2 (3,9%). У 2 человек ИИ был локализован в двух артериях: 1) левая и правая ЗМА; 2) правая ВСА и ОА (таблица 3). Полушарных инсультов не было зафиксировано в исследуемой группе пациентов.

Таблица 3 - Распределение пациентов по подтипу ИИ и локализации инсульта (n=51).

Подтип/ Локализация	**Правая СМА**	**Левая СМА**	**Левая ЗМА**	**Правая ЗМА**	**ОА**	**Левая ПМА**	**Левая ВСА**	**Левая ЗМА и правая ЗМА**	**Правая ВСА и ОА**
Атеро-тромбо-тический, n (%)	4 (7,8%)	5 (9,8%)		1 (2%)	4 (7,8%)				
Кардио-эмбо-лический, n (%)	7 (13,7%)	3 (5,9%)		2 (3,9%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)
Лакунарный, n (%)	3 (5,9%)	4 (7,8%)	3 (5,9%)		2 (3,9%)				
Неуста-новленной этиологии, n (%)	1 (2%)	4 (7,8%)	1 (2%)		1 (2%)		1 (2%)		

Примечания: СМА – средняя мозговая артерия, ЗМА – задняя мозговая артерия, ОА – основная артерия, ПМА – передняя мозговая артерия, ВСА – внутренняя сонная артерия.

У всех пациентов оценивалась выраженность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий по степени стеноза просвета сосуда атеросклеротической бляшкой согласно классификации ASCOD [156]. Число пациентов со стенозом магистральных артерий головы менее 50% составило 25 человек (49,1%), со стенозом более 50% - 19 (37,3%). У 7 пациентов (13,7%) кровоток по подключичным артериям и в брахиоцефальном стволе был магистральным неизмененным, гемодинамически значимых препятствий кровотоку и вариантов строения внечерепных отделов брахиоцефальных артерий не выявлено. Заключение о стенозе магистральных артерий основывалось на результатах УЗДС брахиоцефальных артерий (таблица 2).

Диагноз АГ устанавливался на основании анамнеза, предоставленной медицинской документации, регистрации повышенных цифр АД, суточного мониторирования. Наличие и степень АГ определялись в соответствии с рекомендациями Европейского общества артериальной гипертонии [101]. У подавляющего большинства обследованных больных (96,1%) наблюдалась АГ: у 9 пациентов (17,6%) – I степени, у 14 (27,5%) – II степени, у 26 (51%) – III степени (таблица 2).

Среднее АД рассчитывали по формуле: среднее АД = (систолическое АД (САД) – диастолическое АД (ДАД))/3 + ДАД [185]. Среднее АД составило – 100 мм рт. ст. [97;121] (таблица 2).

У 11 пациентов (21,6%) присутствовали вредные привычки в виде курения (таблица 2).

У обследованной группы пациентов было выявлено значительное количество коморбидных состояний (таблица 4). Превалировали: АГ разной степени (96,1%), атеросклероз брахиоцефальных артерий различной степени выраженности (86,3%), дислипидемия (21,6%). Сопутствующими заболеваниями являлись:

1) заболевания сердечно-сосудистой системы (НРС – 28 (54,9%), ИБС – 38 (74,5%), кардиомиопатия – 3 (5,9%), ХСН – 29 (56,9%), атеросклеротическая болезнь сердца, атеросклероз аорты, аортального клапана – 31 (60,8%);

2) заболевания сосудистой системы (варикозная болезнь нижних конечностей – 7 (13,7%), тромбоз вен нижних конечностей – 8 (15,7%), диабетическая макро и микроангиопатия – 2 (3,9%), атеросклероз артерий нижних конечностей – 6 (11,8%);

3) заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит – 8 (15,7%), желчекаменная болезнь – 4 (7,8%), хронический холецистит – 7 (13,7%), хронический геморрой – 4 (7,8%), хронический панкреатит – 2 (3,9%), хронический гастродуоденит – 1 (2%);

4) заболевания крови (анемия – 4 (7,8%);

5) эндокринные заболевания (сахарный диабет – 14 (27,5%);

6) заболевания дыхательной системы (хронический бронхит – 8 (15,7%), апноэ сна – 4 (7,8%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 1 (2%);

7) заболевания ЛОР-органов (хронический полисинусит – 1 (2%), хронический ринит – 1 (2%), хронический фарингит – 1 (2%), хронический отит – 1 (2%);

8) офтальмологические заболевания (ангиопатия сетчатки – 11 (21,6%), астигматизм – 2 (3,9%), катаракта – 11 (21,6%), глаукома – 4 (7,8%), блефарит – 1 (2%);

9) заболевания нервной системы (энцефалопатия – 10 (19,6%), полинейропатия – 2 (3,9%), болезнь Паркинсона – 1 (2%);

10) заболевания мочевыделительной системы, мочеполовой сферы (хронический простатит – 1 (2%), хроническая болезнь почек (ХБП) – 4 (7,8%), хронический цистит – 1 (2%), хронический пиелонефрит – 1 (2%), нефропатия – 1 (2%);

11) заболевания мышечно-суставного аппарата (коксартроз – 2 (3,9%), спондилоартроз – 1 (2%), остеоартроз – 1 (2%);

12) заболевания, связанные с нарушением обмена веществ (гиперурикемия (подагра) – 2 (3,9%), гипергомоцистеинемия – 1 (2%) (таблица 4).

Таблица 4 – Сопутствующие заболевания у обследованных пациентов (n=51).

Наименование болезни	Значение n (%)			
	Атеро-тромботический подтип ИИ (n=14)	Кардио-эмболический подтип ИИ (n=17)	Лакунарный подтип ИИ (n=12)	Неустановленной этиологии (n=8)
Заболевания сердечно-сосудистой системы				
НРС	5 (35,7%)	14 (82,3%)	7 (58,3%)	2 (25%)
ИБС	11 (78,6%)	13 (76,5%)	8 (66,7%)	6 (75%)
Кардиомиопатия	2 (14,3%)	1 (5,9%)		
ХСН	9 (64,3%)	9 (52,9%)	8 (66,7%)	3 (37,5%)
Атеросклеротическая болезнь сердца, атеросклероз аорты, аортального клапан	11 (78,6%)	9 (52,9%)	6 (50%)	5 (62,5%)
Заболевания сосудистой системы				
Варикозная болезнь нижних конечностей		4 (23,5%)	3 (25%)	
Тромбоз вен нижних конечностей	3 (21,4%)	3 (17,6%)		2 (25%)
Диабетическая макро и микроангиоапатия	2 (14,3%)			
Атеросклероз артерий нижних конечностей	2 (14,3%)	3 (17,6%)		1 (12,5%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта				

Хронический гастрит	2 (14,3%)	3 (17,6%)	3 (25%)	
Желчекаменная болезнь		1 (5,9%)	3 (25%)	
Хронический холецистит		4 (23,5%)	3 (25%)	
Хронический геморрой			3 (25%)	1 (12,5%)
Хронический панкреатит		2 (11,8%)		
Хронический гастродуоденит		1 (5,9%)		
Заболевания крови				
Анемия	2 (14,3%)	2 (11,8%)		
Эндокринные заболевания				
Сахарный диабет	6 (42,9%)	4 (23,5%)	1 (8,3%)	3 (37,5%)
Заболевания дыхательной системы				
Хронический бронхит	3 (21,4%)	4 (23,5%)		1 (12,5%)
Апноэ сна	1 (7,1%)	2 (11,8%)		1 (12,5%)
ХОБЛ		1 (5,9%)		
Заболевания ЛОР-органов				
Хронический полисинусит				1 (12,5%)
Хронический ринит				1 (12,5%)
Хронический фарингит				1 (12,5%)
Хронический отит		1 (5,9%)		
Офтальмологические заболевания				
Ангиопатия сетчатки	1 (7,1%)	6 (35,3%)	3 (25%)	1 (12,5%)
Астигматизм	1 (7,1%)			1 (12,5%)
Катаракта		3 (17,6%)	6 (50%)	2 (25%)
Глаукома		2 (11,8%)	2 (16,7%)	
Блефарит		1 (5,9%)		
Заболевания нервной системы				
Энцефалопатия	1 (7,1%)	6 (35,2%)	3 (25%)	
Полинейропатия	1 (7,1%)	1 (5,9%)		
Болезнь Паркинсона		1 (5,9%)		
Заболевания мочевыделительной системы, мочеполовой сферы				
Хронический простатит	1 (7,1%)			
ХБП		1 (5,9%)	1 (8,3%)	2 (25%)
Хронический цистит		1 (5,9%)		
Хронический пиелонефрит		1 (5,9%)		
Нефропатия		1 (5,9%)		
Заболевания мышечно-суставного аппарата				
Коксартроз	1 (7,1%)	1 (5,9%)		

Спондилоартроз				1 (12,5%)
Остеоартроз иной локализации				1 (12,5%)
Заболевания, связанные с нарушением обмена веществ				
Гиперурикемия (подагра)				2 (25%)
Гипергомоцистеинемия		1 (5,9%)		

Примечания: ИИ – ишемический инсульт, НРС – нарушение ритма сердца, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек.

Уровень неврологического дефицита оценивался в соответствии со шкалой NIHSS в 1-е сутки и 10-е сутки наблюдения. Согласно критериям Brott и соавт. [175], 0 баллов по шкале NIHSS соответствовали удовлетворительному состоянию, 1-4 баллов - легкий инсульт, 5-15 баллов – инсульт средней степени тяжести, 16-20 – состояние между среднетяжелым и тяжелым инсультом, 21-42 баллов – тяжелый инсульт. Таким образом, все пациенты были поделены на 5 групп. В 1-е сутки наблюдения, у 6 пациентов состояние было удовлетворительным (11,8%), у 24 – легкий инсульт (47%), у 18 – инсульт средней степени тяжести (35,3%), у 3 – тяжелый инсульт (5,9%). На 10-е сутки наблюдения у 18 больных состояние оценивалось как удовлетворительное (35,3%), у 20 – легкий инсульт (39,2%), у 11 – инсульт средней степени тяжести (21,5%), у 1 - состояние между среднетяжелым и тяжелым инсультом (2%), у 1 – тяжелый инсульт (2%) - таблица 5.

Таблица 5 - Уровень неврологического дефицита по шкале NIHSS в 1-е и на 10-е сутки наблюдения (согласно критериям Brott и соавт.) (n=51).

Шкала NIHSS	**Значение n (%)**			
Сумма баллов по шкале NIHSS	**Атеро-тромботический подтип ИИ (n=14)**	**Кардио-эмболический подтип ИИ (n=17)**	**Лакунарный подтип ИИ (n=12)**	**Неустановленной этиологии ИИ (n=8)**
1-е сутки				
0 (удовлетворитель-ное состояние)		1 (5,9%)	5 (41,7%)	
1-4 (легкий инсульт)	5 (35,7 %)	7 (41,2%)	7 (58,3%)	5 (62,5%)
5-15 (инсульт средней степени тяжести)	9 (62,3%)	6 (35,3%)		3 (37,5%)
16-20				

(состояние между среднетяжелым и тяжелым инсультом)				
21-42 (тяжелый инсульт)		3 (17,6%)		
10-е сутки				
0 (удовлетворитель-ное состояние)		4 (23,5%)	12 (100%)	2 (25%)
1-4 (легкий инсульт)	7 (50%)	8 (47,1%)		5 (62,5%)
5-15 (инсульт средней степени тяжести)	7 (50%)	4 (23,5%)		
16-20 (состояние между среднетяжелым и тяжелым инсультом)				1 (12,5%)
21-42 (тяжелый инсульт)		1 (5,9%)		

Примечания: ИИ – ишемический инсульт.

В соответствии с модифицированной шкалой Рэнкина, которая позволяет оценить степень инвалидизации после инсульта и включает пять степеней инвалидизации [74], все пациенты были поделены на 6 групп (включая группу без симптомов). В 1-е сутки у 2 пациентов (3,9%) не было симптомов по шкале Рэнкина, в первую группу вошли 3 (5,9%), во вторую – 12 (23,5%), в третью – 15 (29,4%), в четвертую – 16 (31,4%), в пятую – 3 (5,9%). На 10-е сутки пациенты распределились следующим образом: без симптомов – 15 пациентов (29,4%), первая группа – 5 (9,8%), вторая группа – 15 (29,4%), третья группа – 7 (13,7%), четвертая группа – 6 (11,8%), пятая группа – 3 (5,9%) - таблица 6.

Таблица 6 - Степень инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина в 1-е и на 10-е сутки наблюдения (n=51)

Шкала Рэнкина	**Значение n (%)**			
Сумма баллов по шкале Рэнкина	**Атеро-тромботический подтип ИИ (n=14)**	**Кардио-эмболический подтип ИИ (n=17)**	**Лакунарный подтип ИИ (n=12)**	**Неустановленной этиологии ИИ (n=8)**
1-е сутки				
0 (без симптомов)			2 (16,7%)	

1	2 (14,3%)		1 (8,3%)	
2	2 (14,3%)	1 (5,9%)	7 (58,3%)	1 (12,5%)
3	3 (21,4%)	8 (47,1%)	2 (16,7%)	2 (25%)
4	7 (50%)	5 (29,4%)		5 (62,5%)
5		3 (17,6%)		
10-е сутки				
0 (без симптомов)		2 (11,8%)	12 (100%)	1 (12,5%)
1		2 (11,8%)		3 (37,5%)
2	7 (50%)	7 (41,2%)		1 (12,5%)
3	3 (21,4%)	2 (11,8%)		2 (25%)
4	4 (28,6%)	2 (11,8%)		
5		2 (11,8%)		1 (12,5%)

Примечания: ИИ – ишемический инсульт.

Для клинической оценки мобильности пациентов использовался индекс Ривермид [60]. Все пациенты были поделены на 4 группы: 1) 0-1 – пациент обездвижен; 2) 1-3 – реабилитацию проводят в стационарах; 3) 4-7 - требуется амбулаторно-поликлиническая поддержка; 4) выше 8 – пациенты проходят реабилитацию в поликлинике амбулаторно. В 1-е сутки наблюдения в первую группу вошли 3 больных (5,9%), во вторую – 9 (17,6%), в третью – 17 (33,3%), четвертую – 22 (43,1%). На 10-е сутки наблюдения пациенты распределились следующим образом: первая группа – 4 (7,9%), вторая – 3 (5,9%), третья – 9 (17,6%), четвертая – 35 (68,6%) - таблица 7.

Таблица 7 - Клиническая оценка мобильности с помощью индекса Ривермид (n=51).

	Значение n (%)			
Индекс Ривермид	**Атеро-тромботический подтип ИИ (n=14)**	**Кардио-эмболический подтип ИИ (n=17)**	**Лакунарный подтип ИИ (n=12)**	**Неустановленной этиологии ИИ (n=8)**
1-е сутки				
0-1		3 (17,6%)		
1-3	2 (14,3%)	4 (23,5%)		3 (37,5%)
4-7	7 (50%)	5 (29,4%)	2 (16,7%)	3 (37,5%)
выше 8	5 (35,7%)	5 (29,4%)	10 (83,3%)	2 (25%)
10-е сутки				
0-1		3 (17,6%)		1 (12,5%)
1-3	2 (14,3%)	1 (5,9%)		
4-7	5 (35,7%)	3 (17,6%)		1 (12,5%)
выше 8	7 (50%)	10 (58,9%)	12 (100%)	6 (75%)

Примечания: ИИ – ишемический инсульт.

Терапия для всех пациентов была сопоставима с учетом клинических рекомендаций [50].

В качестве лечения 51 пациент (100%) получали антитромбоцитарную терапию (аспирин). Первичная нейропротекторная терапия (этилметилгидроксипиридина сукцинат), а также вторичная нейропротекторная терапия (магния сульфат) была назначена всем пациентам. Также всем пациентам проводилась коррекция водно-электролитных нарушений сбалансированными и электролитными растворами, антисекреторная терапия - ингибиторами протонной помпы. Антикоагулянтная терапия проводилась у 48 (94,1%), в большинстве случаев с использованием низкомолекулярных гепаринов под контролем антиХа активности. У 39 (76,5%) применялась гипотензивная терапия, в первые сутки с использованием альфа 1 адреноблокатора урапидила, спустя 24 ч от дебюта ОНМК использовалась плановая таблетированная терапия.

Антиаритмическая терапия потребовалась 41 (80,4%) участнику исследования, преимущественно с атеротромботическим подтипом ИИ. Поддержание нормальной респираторной функции и адекватной оксигенации крови с использованием низкопоточной оксигенотерапии через назальные канюли проводилось у 32 (62,7%) человек, 3 (5,9%) из которых проводилась механическая вентиляция легких. При гиперхолестеринемии использовалась гиполипидемическая терапия из группы статинов у 22 (43,1%) пациентов. Диуретическая терапия проводилась у 21 (41,2%) человек. Антипсихотическая терапия потребовалась в 17 (33,3%) случаях, проводилась преимущественно квентиапином. Показания к назначению гипогликемической терапии были у 10 (19,6%) пациентов. Необходимость обезболивания была связана с сопутствующей патологией у 4 (7,8%) человек. В трех случаях (5,9%) потребовалась вазопрессорная терапия норадреналином для поддержания церебрального перфузионного давления. Гепатопротекторная терапия назначалась в виду повышения трансаминаз у 6 (11,8%) человек. У пациентов с атеротромботическим инсультом показания не выявлены. Антибактериальная терапия проводилась перед инвазивным вмешательством в трех случаях тромбэмболэктомии. В одном

случае (2%) перед эндоваскулярным вмешательством проведен тромболизис рекомбинантным человеческим тканевым активатором плазминогена (актилизе). Один пациент получал плановую противопаркинсоническую терапию, антипиретическая терапия использовалась также в одном случае (по 2% соответственно) - таблица 8.

Таблица 8 - Лечение обследованных пациентов (n=51).

Терапия	**Подтип ИИ**				
	Атеротром-ботический (n=14)	Кардиоэм-болический (n=17)	Лакунар-ный (n=12)	Неуточ-ненный (n=8)	Общее количество (n=51)
Антитромбоцитарная	14 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	8 (100%)	51 (100%)
Нейропротекторная	14 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	8 (100%)	51 (100%)
Коррекция водно-электролитных нарушений	14 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	8 (100%)	51 (100%)
Антисекреторная	14 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	8 (100%)	51 (100%)
Антикоагулянтная	13 (92,9%)	17 (100%)	10 (83,3%)	8 (100%)	48 (94,1%)
Антиаритмическая	11 (78,6%)	17 (100%)	10 (83,3%)	3 (37,5%)	41 (80,4%)
Гипотензивная	11 (78,6%)	11 (64,7%)	12 (100%)	5 (62,5%)	39 (76,5%)
Респираторная (оксигенотерапия, ИВЛ)	10 (2ивл) 71,4%	11 (1ивл) 64,7%	6 (50%)	5 (62,5%)	32 (62,7%)
Гиполипидемическая	7 (50%)	7 (41,2%)	4 (33,3%)	4 (50%)	22 (43,1%)
Диуретическая	7 (50%)	8 (47%)	3 (25%)	3 (37,5%)	21 (41,2%)
Антипсихотическая	4 (28,6%)	10 (58,8%)	1 (8,3%)	2 (25%)	17 (33,3%)
Гипогликемическая	3 (21,4%)	4 (23,5%)	0	3 (37,5%)	10 (19,6%)
Гепатопротекторная	0	2 (11,8%)	3 (25%)	1 (12,5%)	6 (11,8%)
Обезболивание	0	3 (17,6%)	1 (8,3%)	0	4 (7,8%)
Тромбоаспирация	1 (7,1%)	1 (5,9%)	0	2 (25%)	4 (7,8%)
Вазопрессорная	2 (14,3%)	1 (5,9%)	0	0	3 (5,9%)
Антибактериальная (периоперационная профилактика)	2 (14,3%)	0	0	1 (12,5%)	3 (5,9%)
Тромболизис	0	0	0	1 (12,5%)	1 (2%)
Противопаркинсони-ческое	0	1 (5,9%)	0	0	1 (2%)
Антипиретическая	0	1 (5,9%)	0	0	1 (2%)

Примечания: ИИ – ишемический инсульт.

Группа 2

Выборка состояла из пациентов, проходивших лечение на базе отделения реанимации и интенсивной терапии (нейрореанимации) ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ. Группу 2 составили 135 пациентов, среди

которых 72 мужчины (53,3%) и 63 женщины (46,7%). Средний возраст – 72 года [65;80] – таблица 10.

Распределение пациентов по возрасту осуществлялось согласно рекомендациям ВОЗ: число пациентов с молодым возрастом составило 7 человек (5,2%), со средним возрастом – 8 (5,9%), с пожилым возрастом – 64 (47,4%), со старческим возрастом – 51 (37,8%), долгожителей – 5 (3,7%) (таблица 9).

Таблица 9 - Распределение пациентов по возрастным категориям (n=135).

Показатель	**Значение (n=135)**	
Возраст, лет	n	%
18-44	7	5,2%
45-59	8	5,9%
60-74	64	47,4%
75-90	51	37,8%
90+	5	3,7%

Таблица 10 - Общая характеристика 2 группы (n=135).

Показатель	**Значение (n=135)**
Возраст, лет, Me [Q25-Q75]	72 [65;80]
Мужской пол, n (%)	72 (53,3%)
Женский пол, n (%)	63 (46,7%)
ИМТ, кг/м^2, Me [Q25-Q75]	28 [25,7;32,7]
Систолическое АД, мм рт.ст., Me [Q25-Q75]	140 [130;156,3]
Диастолическое АД, мм рт.ст., Me [Q25-Q75]	80 [79,8;90]
Среднее АД, мм рт. ст., Me [Q25-Q75]	101 [93;110,5]
Атеротромботический подтип ИИ, n (%)	32 (23,7%)
Кардиоэмболический подтип ИИ, n (%)	39 (28,9%)
Лакунарный подтип ИИ, n (%)	40 (29,6%)
ИИ неустановленной этиологии, n (%)	24 (17,8%)
Стеноз брахиоцефальных артерий менее 50 %, n (%)	81 (60%)
Стеноз брахиоцефальных артерий более 50 %, n (%)	42 (31,1%)
Фоновые заболевания	
АГ, n (%)	120 (88,9%)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий различной степени выраженности, n (%)	123 (91,1%)
Дислипидемия, n (%)	27 (20%)

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, ИИ – ишемический инсульт, АГ – артериальная гипертензия.

Среди группы ретроспективного анализа избыточная масса тела определена у 41 пациента (30,4%), ожирение I степени - у 20 (14,8%), ожирение II степени – у 12 (8,9%), ожирение III степени – у 1 (0,7%). Средний ИМТ составил 28 [25,7;32,7] кг/м^2 (таблица 10).

Согласно критериям TOAST, атеротромботический подтип ИИ был у 32 пациентов (23,7%), кардиоэмболический – у 39 (28,9%), лакунарный – у 40 (29,6%), неустановленной этиологии – у 24 (17,8%) – таблица 10.

По локализации инсульта пациенты распределились следующим образом: правая СМА – 33 (27,3%), левая СМА – 40 (33%), левая ЗМА – 14 (11,6%), ОА – 25 (20,7%), правая ВСА – 1 (0,8%), левая ВСА – 3 (2,5%), правая ПМА – 1 (0,8%), левая ПМА – 1 (0,8%), правая ПА – 1 (0,8%), левая ПА – 2 (1,7%). У 14 пациентов ИИ был локализован в двух артериях: 1) левая ВСА и левая ЗМА; 2) левая СМА и левая ПМА; 3) правая ЗМА и левая ЗМА; 4) ОА и левая ЗМА; 5) левая СМА и левая ЗМА; 6) правая СМА и правая ЗМА; 7) правая СМА и правая ЗМА; 8) левая СМА и ОА; 9) правая СМА и левая СМА; 10) правая СМА и правая ЗМА; 11) ОА и левая ЗМА; 12) левая СМА и ОА; 13) ОА и левая СМА; 14) левая СМА и ОА (таблица 11, 12).

Таблица 11 - Распределение пациентов по подтипу ИИ и локализации инсульта (n=121).

Подтип/ Локализация	**правая СМА**	**левая СМА**	**левая ЗМА**	**ОА**	**правая ВСА**	**левая ВСА**	**правая ПМА**	**левая ПМА**	**правая ПА**	**левая ПА**
Атеротромботический	5 (4,1%)	14 (11,6%)	3 (2,5%)	4 (3,3%)	1 (0,8%)	2 (1,7%)				1 (0,8%)
Кардиоэмболический	10 (8,3%)	9 (7,4%)	5 (4,1%)	4 (3,3%)		1 (0,8%)		1 (0,8%)		1 (0,8%)
Лакунарный	11 (9,1%)	13 (10,7%)	3 (2,5%)	11 (9,1%)			1 (0,8%)			
Неустановленной этиологии	7 (5,8%)	4 (3,3%)	3 (2,5%)	6 (5%)					1 (0,8%)	

Примечания: СМА – средняя мозговая артерия, ЗМА – задняя мозговая артерия, ОА – основная артерия, ПМА – передняя мозговая артерия, ВСА – внутренняя сонная артерия, ПА – позвоночная артерия.

Таблица 12 – Распределение пациентов по подтипу ИИ и локализации инсульта (в двух артериях) (n=14).

Подтип/ локализация	**левая ВСА и левая ЗМА**	**левая СМА и левая ПМА**	**правая ЗМА и левая ЗМА**	**ОА и левая ЗМА**	**левая СМА и левая ЗМА**	**правая СМА и правая ЗМА**	**правая СМА и правая ЗМА**	**левая СМА и ОА**	**правая СМА и левая СМА**	**левая СМА и ОА**
Атеротромботический	1(7,1%)	1 (7,1%)								
Кардиоэболический			1 (7,1%)	1 (7,1%)	1 (7,1%)	3 (21,4%		1 (7,1%)	1 (7,1%)	
Лакунарный			1 (7,1%)							
Неустановленной этиологии										3 (21,4%)

Примечания: СМА – средняя мозговая артерия, ЗМА – задняя мозговая артерия, ОА – основная артерия, ПМА – передняя мозговая артерия, ВСА – внутренняя сонная артерия.

Число пациентов со стенозом магистральных артерий головы менее 50% составило 81 человек (60%), со стенозом более 50% - 42 (31,1%). У 12 пациентов (8,9%) кровоток по подключичным артериям и в брахиоцефальном стволе был магистральным неизмененным, гемодинамически значимых препятствий кровотоку и вариантов строения внечерепных отделов брахиоцефальных артерий не выявлено (таблица 10).

У подавляющего большинства обследованных больных (88,9%) наблюдалась АГ: у 12 (8,9%) – АГ I степени, у 44 (32,6%) – II степени, у 64 (47,4%) – III. Среднее АД составило 101 мм рт. ст. [93;110,5] – таблица 10.

Превалировали: АГ (88,9%), дислипидемия (20%), атеросклероз брахиоцефальных артерий различной степени выраженности (91,1%) – таблица 10.

Сопутствующими заболеваниями являлись:

1) заболевания сердечно-сосудистой системы (НРС – 70 (51,9%), ИБС – 88 (65,2%), кардиомиопатия – 1 (0,7%), ХСН – 36 (26,7%), атеросклеротическая болезнь сердца, атеросклероз аорты, аортального клапана – 54 (40%);

2) заболевания сосудистой системы (варикозная болезнь нижних конечностей – 10 (7,4%), тромбоз вен нижних конечностей – 2 (1,5%), диабетическая макро и микроангиопатия – 2 (1,5%), атеросклероз артерий нижних конечностей – 7 (5,2%);

3) заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит – 17 (12,6%), желчекаменная болезнь – 5 (3,7%), хронический холецистит – 6 (4,4%), хронический геморрой – 3 (2,2%), хронический панкреатит – 2 (1,5%), хронический гастродуоденит – 9 (6,7%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – 2 (1,5%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки вне обострения – 4 (3%), язвенная болезнь желудка вне обострения – 4 (3%), хронический колит – 1 (0,7%);

4) заболевания крови (анемия – 4 (3%), тромбоцитопения – 1 (0,7%);

5) эндокринные заболевания (сахарный диабет – 33 (24,4%);

6) заболевания дыхательной системы (хронический бронхит – 6 (4,4%), апноэ сна – 8 (5,9%), ХОБЛ – 6 (4,4%);

7) заболевания ЛОР-органов (хронический синусит – 1 (0,7%), хронический гайморит – 1 (0,7%), хронический фарингит – 1 (0,7%), хронический ларингит – 1 (0,7%);

8) офтальмологические заболевания (ангиопатия сетчатки – 13 (9,6%), астигматизм – 2 (1,5%), катаракта – 15 (11,1%), глаукома – 3 (2,2%), блефарит – 1 (0,7%);

9) заболевания нервной системы (энцефалопатия – 27 (20%), полинейропатия – 9 (6,7%), болезнь Паркинсона – 6 (4,4%), мигрень с аурой – 1 (0,7%), хроническая головная боль напряжения – 3 (2,2%);

10) заболевания мочевыделительной системы, мочеполовой сферы (хронический простатит – 7 (5,2%), ХБП – 15 (11,1%), ХПН – 1 (0,7%), мочекаменная болезнь (МКБ) – 6 (4,4%), цистит – 3 (2,2%), пиелонефрит – 7 (5,2%), нефропатия – 10 (7,4%);

11) заболевания мышечно-суставного аппарата (коксартроз – 2 (1,5%), спондилоартроз – 3 (2,2%), остеохондроз – 4 (3%), артроз – 1 (0,7%), гонартроз – 3 (2,2%);

12) заболевания, связанные с нарушением обмена веществ (гиперурикемия (подагра) – 18 (13,3%), гипергомоцистеинемия – 2 (1,5%) – таблица 13.

Таблица 13 – Сопутствующие заболевания у группы ретроспективного анализа (n=135).

Наименование болезни	**Значение n (%)**			
	Атеротромботический подтип ИИ (n=32)	Кардиоэмболический подтип ИИ (n=39)	Лакунарный подтип ИИ (n=40)	Неустановленной этиологии (n=24)
Заболевания сердечно-сосудистой системы				
НРС	12 (37,5%)	34 (87,2%)	13 (32,5%)	11 (45,8%)
ИБС	24 (75%)	29 (74,4%)	24 (60%)	11 (45,8%)
Кардиомиопатия	1 (3,1%)			
ХСН	10 (31,3%)	15 (38,5%)	5 (12,5%)	6 (25%)
Атеросклеротическая болезнь сердца, атеросклероз аорты, аортального клапан	17 (53,1)	18 (46,2%)	15 (37,5%)	4 (16,7%)

Заболевания сосудистой системы				
Варикозная болезнь нижних конечностей	3 (9,4%)	3 (7,7%)	2 (5%)	2 (8,3%)
Тромбоз вен нижних конечностей	1 (3,1%)			1 (4,2%)
Диабетическая макро и микроангиоапатия	1 (3,1%)	1 (2,6%)		
Атеросклероз артерий нижних конечностей	2 (6,3%)	3 (7,7%)	2 (5%)	
Заболевания желудочно-кишечного тракта				
Хронический гастрит	4 (12,5%)	5 (12,9%)	6 (15%)	2 (8,3%)
Желчекаменная болезнь		2 (5,1%)	3 (7,5%)	
Хронический холецистит		1 (2,6%)	3 (7,5%)	2 (8,3%)
Хронический геморрой		1 (2,6%)	1 (2,5%)	1 (4,2%)
Хронический панкреатит			1 (2,5%)	1 (4,2%)
Хронический гастродуоденит			7 (17,5%)	2 (8,3%)
ГЭРБ	1 (3,1%)	1 (2,6%)	1 (2,5%)	
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки вне обострения		2 (5,1%)	1 (2,5%)	1 (4,2%)
Язвенная болезнь желудка вне обострения		3 (7,7%)	1 (2,5%)	
Хронический колит				1 (4,2%)
Заболевания крови				
Анемия	1 (3,1%)		3 (7,5%)	
Тромбоцитопения			1 (2,5%)	
Эндокринные заболевания				
Сахарный диабет	8 (25%)	11 (28,2%)	12 (30%)	2 (8,3%)
Заболевания дыхательной системы				
Хронический бронхит	2 (6,3%)	2 (5,1%)	1 (2,5%)	1 (4,2%)
Апноэ сна	4 (12,5%)	1 (2,6%)	3 (7,5%)	
ХОБЛ	3 (9,4%)	1 (2,6%)	2 (5%)	
Заболевания ЛОР-органов				
Хронический синусит			1 (2,5%)	
Хронический гайморит				1 (4,2%)
Хронический фарингит	1 (3,1%)			
Хронический ларингит	1 (3,1%)			
Офтальмологические заболевания				
Ангиопатия сетчатки	2 (6,3%)	3 (7,7%)	6 (15%)	2 (8,3%)
Астигматизм			2 (5%)	
Катаракта	4 (12,5%)	4 (10,3%)	5 (12,5%)	2 (8,3%)
Глаукома	1 (3,1%)	1 (2,6%)		1 (4,2%)
Блефарит			1 (2,5%)	

Заболевания нервной системы				
Энцефалопатия	7 (21,9%)	13 (33,3%)	5 (12,5%)	2 (8,3%)
Полинейропатия	1 (3,1%)	5 (12,8%)	3 (7,5%)	
Болезнь Паркинсона	2 (6,3%)	2 (5,1%)	1 (2,5%)	1 (4,2%)
Мигрень с аурой				1 (4,2%)
Хроническая головная боль напряжения			1 (2,5%)	2 (8,3%)
Заболевания мочевыделительной системы, мочеполовой сферы				
Хронический простатит	1 (3,1%)	3 (7,7%)	2 (5%)	1 (4,2%)
ХБП	4 (12,5%)	5 (12,8%)	4 (10%)	2 (8,3%)
ХПН	1 (3,1%)			
МКБ	2 (6,3%)	1 (2,6%)	2 (5%)	1 (4,2%)
Хронический цистит		1 (2,6%)	1 (2,5%)	1 (4,2%)
Хронический пиелонефрит	3 (9,4%)	1 (2,6%)	3 (7,5%)	
Нефропатия	1 (3,1%)	5 (12,8%)	4 (10%)	
Заболевания мышечно-суставного аппарата				
Коксартроз		2 (5,1%)		
Спондилоартроз	1 (3,1%)		1 (2,5%)	1 (4,2%)
Остеохондроз	2 (6,3%)		2 (5%)	
Артроз		1 (2,6%)		
Гонартроз	1 (3,1%)		2 (5%)	
Заболевания, связанные с нарушением обмена веществ				
Гиперурикемия (подагра)	4 (12,5%)	3 (7,7%)	10 (25%)	1 (4,2%)
Гипергомоцистеинемия		1 (2,6%)	1 (2,5%)	

Примечания: ИИ – ишемический инсульт, НРС – нарушение ритма сердца, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек, ХПН – хроническая почечная недостаточность, МКБ – мочекаменная болезнь.

По шкале NIHSS в 1-е сутки наблюдения у 14 пациентов состояние было удовлетворительным (10,4%), у 72 – легкий инсульт (53,3%), у 37 – инсульт средней степени тяжести (27,5%), у 10 (7,4%) – состояние между среднетяжелым и тяжелым инсультом, у 2 – тяжелый инсульт (1,5%). На 10-е сутки наблюдения, у 39 больных состояние оценивалось как удовлетворительное (28,9%), у 57 – легкий инсульт (42,2%), у 33 – инсульт средней степени тяжести (24,4%), у 6 – тяжелый инсульт (4,4%) – таблица 14.

Таблица 14 - Уровень неврологического дефицита по шкале NIHSS в 1-е и на 10-е сутки наблюдения (согласно критериям Brott et) (n=135).

Сумма баллов по шкале NIHSS	**Атеро-тромботический подтип ИИ (n=32)**	**Кардио-эмболический подтип ИИ (n=39)**	**Лакунарный подтип ИИ (n=40)**	**Неустанов-ленной этиологии ИИ (n=24)**
1-е сутки				
0 (удовлетворительное состояние)	2 (6,3%)	5 (12,8%)	2 (5%)	5 (20,8%)
1-4 (легкий инсульт)	15 (46,9%)	16 (41,1%)	31 (77,5%)	10 (41,7%)
5-15 (инсульт средней степени тяжести)	11 (34,3%)	11 (28,2%)	7 (17,5%)	8 (33,3%)
16-20 (состояние между среднетяжелым и тяжелым инсультом)	4 (12,5%)	5 (12,8%)		1 (4,2%)
21-42 (тяжелый инсульт)		2 (5,1%)		
10-е сутки				
0 (удовлетворительное состояние)	7 (21,9%)	11 (28,2%)	13 (32,5%)	8 (33,3%)
1-4 (легкий инсульт)	15 (46,9%)	11 (28,2%)	23 (57,5%)	8 (33,3%)
5-15 (инсульт средней степени тяжести)	8 (25%)	13 (33,3%)	4 (10%)	8 (33,3%)
16-20 (состояние между среднетяжелым и тяжелым инсультом)				
21-42 (тяжелый инсульт)	2 (6,3%)	4 (10,2%)		

Примечания: ИИ – ишемический инсульт.

В соответствии с модифицированной шкалой Рэнкина в 1-е сутки в 1 группу вошли 5 пациентов (3,7%), во вторую – 7 (5,9%), в третью – 18 (13,3%), в четвертую – 91 (67,4%), в пятую – 14 (10,4%). На 10-е сутки у 16 пациентов (11,9%) не было симптомов, в первую группу вошли 29 пациентов (21,5%), во вторую – 23 (17%), в третью – 33 (24,4%), в четвертую – 26 (19,3%), в пятую – 8 (5,9%) – таблица 15.

Таблица 15 - Степень инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина в 1-е и на 10-е сутки наблюдения (n=135).

Сумма баллов по шкале Рэнкина	**Атеро-тромботический подтип ИИ (n=32)**	**Кардио-эмболический подтип ИИ (n=39)**	**Лакунарный подтип ИИ (n=40)**	**Неустанов-ленной этиологии ИИ (n=24)**
1-е сутки				
0 (без симптомов)				

1		1 (2,6%)	3 (7,5%)	1 (4,2%)
2		1 (2,6%)	3 (7,5%)	3 (12,5%)
3	3 (9,4%)	5 (12,8%)	7 (17,5%)	3 (12,5%)
4	25 (78,1%)	26 (66,7%)	26 (65%)	14 (58,3%)
5	4 (12,5%)	6 (15,4%)	1 (2,5%)	3 (12,5%)
10-е сутки				
0 (без симптомов)	2 (6,3%)	5 (12,8%)	4 (10%)	5 (20,8%)
1	5 (15,6%)	7 (17,9%)	12 (30%)	5 (20,8%)
2	9 (28,1%)	3 (7,7%)	6 (15%)	5 (20,8%)
3	8 (25%)	10 (25,6%)	12 (30%)	3 (12,5%)
4	5 (15,6%)	10 (25,6%)	6 (15%)	5 (20,8%)
5	3 (9,4%)	4 (10,3%)		1 (4,2%)

Примечания: ИИ – ишемический инсульт.

Согласно индексу Ривермид, в 1-е сутки наблюдения в первую группу вошли 6 пациентов (4,4%), во вторую – 36 (26,7%), в третью – 48 (35,6%), в четвертую – 45 (33,3%). На 10-е сутки наблюдения пациенты распределились следующим образом: первая группа – 6 (4,4%), вторая – 16 (11,9%), третья – 27 (20%), четвертая – 86 (63,7%) – таблица 16.

Таблица 16 - Клиническая оценка мобильности с помощью индекса Ривермид (n=135).

Индекс Ривермид	**Атеро-тромботический подтип ИИ (n=32)**	**Кардио-эмболический подтип ИИ (n=39)**	**Лакунарный подтип ИИ (n=40)**	**Неустанов-ленной этиологии ИИ (n=24)**
1-е сутки				
0-1	1 (3,1%)	4 (10,3%)		1 (4,2%)
1-3	11 (34,4%)	9 (23,1%)	10 (25%)	6 (25%)
4-7	13 (40,6%)	13 (33,3%)	10 (25%)	12 (50%)
выше 8	7 (21,9%)	13 (33,3%)	20 (50%)	5 (20,8%)
10-е сутки				
0-1	2 (6,3%)	4 (10,3%)		
1-3	5 (15,6%)	4 (10,3%)	2 (5%)	5 (20,8%)
4-7	7 (21,9%)	10 (25,6%)	8 (20%)	2 (8,3%)
выше 8	18 (56,3)	21 (53,8%)	30 (75%)	17 (70,8%)

Примечания: ИИ – ишемический инсульт.

Проводимая терапия была сопоставима с 1 группой.

Группу контроля составили 20 практически здоровых добровольцев в возрасте от 60 до 78 лет, из них – 9 мужчин (45%) и 11 женщин (55%). Критерием включения являлось отсутствие острых и хронических заболеваний, а также признаков воспаления. Лица контрольной группы были сопоставимы по возрасту

и полу с основной группой. Средний возраст составил 69,5 лет [61;74,8]. Средний ИМТ – 27,6 кг/м^2 [24,8;29]. Среднее САД составило 125 мм рт. ст. [120;130]. Среднее ДАД – 80 мм рт. ст. [71,3;80]. Среднее значение среднего АД – 93 мм рт. ст. [90;97] – таблица 17.

Таблица 17 - Характеристика контрольной группы (n=20).

Показатель	**Значение (n=20)**
Возраст, лет, Me [Q25-Q75)	69,5 [61;74,8]
Мужской пол, n (%)	9 (45 %)
Женский пол, n (%)	11 (55%)
ИМТ, кг/м^2, Me [Q25-Q75]	27,6 [24,8; 29]
Систолическое АД, мм рт.ст., Me [Q25-Q75]	125 [120; 130]
Диастолическое АД, мм рт.ст., Me [Q25-Q75]	80 [71,3; 80]
Среднее АД, мм рт.ст., Me [Q25-Q75]	93 [90; 97]

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление.

2.3. Методы исследования

При обследовании пациентов применялись клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы.

Сбор анамнеза заключался в определении ведущего заболевания (факторов риска), способствующего развитию ИИ. Выясняли наличие или отсутствие ОНМК в анамнезе, инфаркта миокарда в анамнезе давностью менее 1 года, эпилепсии, системных заболеваний соединительной ткани, онкологических, наследственно-дегенеративных, системных аутоиммунных, инфекционных, эндокринных заболеваний, иммунодепрессивных состояний, туберкулеза, алкогольной или наркотической зависимости, острых инфекционных заболеваний (грипп, ОРВИ и др.), менее чем за 4 недели до госпитализации, декомпенсации сопутствующей соматической патологии. Уточнялись данные о вредных привычках (курение, употребление алкоголя), применении оральных контрацептивов (у женщин), предшествующей медикаментозной терапии, длительности АГ (при наличии в анамнезе).

Оценка неврологического статуса включала в себя:

1) оценку сознания, неврологического дефицита и исходной тяжести инсульта на основании международной шкалы NIHSS [175] – таблица 18.

Таблица 18 – Оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS.

Шкала NIHSS	**Балл**	**Описание**
Уровень сознания	0	Ясное
	1	Оглушение
	2	Сопор
	3	Кома
Уровень сознания: Вопросы	0	Правильные ответы на оба вопроса
	1	Правильный ответ на один вопрос
	2	Неправильные ответы на оба вопроса
Сознание: выполнение команд	0	Выполняет обе команды правильно
	1	Выполняет одну команду правильно
	2	Обе команды выполняет неправильно
Движения глазных яблок	0	Норма
	1	Частичный паралич взора
	2	Тоническое отведение глазных яблок
Поля зрения	0	Норма
	1	Частичная гемианопсия
	2	Полная гемианопсия
	3	Билатеральная гемианопсия
Паралич лицевой мускулатуры	0	Норма
	1	Минимальный
	2	Частичный
	3	Полный
Движения в верхних конечностях (левая рука)	0	Конечность удерживается под углом 90 или 45 градусов в течение 10 секунд без малейшего опускания
	1	Конечность опускается в течение 10 секунд, но не касается постели или другой опоры
	2	Конечности не могут сохранять поднятое положение, но производят некоторое сопротивление силе тяжести
	3	Конечности падают без сопротивления силе тяжести, имеются минимальные движения
	4	Нет активных движений
Движения в верхних конечностях (правая рука)	0	Конечность удерживается под углом 90 или 45 градусов в течение 10 секунд без малейшего опускания
	1	Конечность опускается в течение 10 секунд, но не касается постели или другой опоры
	2	Конечности не могут сохранять поднятое положение, но производят некоторое сопротивление силе тяжести
	3	Конечности падают без сопротивления силе тяжести, имеются минимальные движения
	4	Нет активных движений
Движения в нижних конечностях (правая нога)	0	Конечность удерживается в течение 5 секунд под углом 30 градусов без малейшего опускания
	1	Конечность упускается в течение 5 секунд, но не касается постели или другой опоры

	2	Конечность не может сохранять поднятое положение, но производят некоторое сопротивление силе тяжести
	3	Конечность падает без сопротивления силе тяжести, но присутствуют минимальные движения
	4	Нет активных движений
Движения в нижних конечностях (левая нога	0	Конечность удерживается в течение 5 секунд под углом 30 градусов без малейшего опускания
	1	Конечность упускается в течение 5 секунд, но не касается постели или другой опоры
	2	Конечность не может сохранять поднятое положение, но производят некоторое сопротивление силе тяжести
	3	Конечность падает без сопротивления силе тяжести, но присутствуют минимальные движения
	4	Нет активных движений
Атаксия в конечностях	0	Нет
	1	Имеется в 1 конечности
	2	Имеется в 2 конечностях
Чувствительность	0	Нет чувствительных нарушений
	1	Умеренное снижение
	2	Сильная или полная потеря чувствительности
Афазия	0	Нет
	1	Легкая или умеренная
	2	Тяжелая
	3	Тотальная
Дизартрия	0	Норма
	1	Слабая или умеренная
	2	Сильная
Угнетение восприятия или невнимание	0	Отсутствие отклонений
	1	Угнетение реакции при одновременной стимуляции на стимулы одной из перечисленных модальностей (зрительные, тактильные, слуховые, пространственные)
	2	Выраженное одностороннее игнорирование или игнорирование стимулов более чем одной модальности

Максимальное количество баллов – 42. Отсутствие неврологического дефицита соответствует 0 баллов [50].

2) определение менингеального синдрома;

3) исследование функции черепно-мозговых нервов;

4) определение двигательных расстройств, рефлекторных нарушений, силы, тонуса мышц, патологических рефлексов;

5) определение чувствительности (поверхностной и глубокой);

6) тесты на координаторные расстройства;

7) оценку степени инвалидизации с применением модифицированной шкалы Рэнкина (таблица 19).

Таблица 19 – Модифицированная Шкала Рэнкина (Modified Rankin Scale).

Баллы	Описание
0	Симптомы отсутствуют
1	Несмотря на наличие симптомов заболевания, признаков инвалидизации нет; пациент может выполнять все привычные виды деятельности
2	Незначительная инвалидизация; пациент не способен выполнять привычную деятельность в полном объеме, но постоянная помощь в повседневной деятельности не требуется
3	Умеренная инвалидизация; требуется помощь в повседневной деятельности; пациент ходит самостоятельно
4	Выраженная инвалидизация; требуется помощь при ходьбе и в удовлетворении физиологических потребностей
5	Тяжелая инвалидизация; пациент прикован к постели, страдает недержанием мочи и кала; требуется постоянный уход
6	Пациент умер

Итого 0 – 6 [74].

8) оценка индекса мобильности Ривермид (таблица 20).

Таблица 20 – Индекс мобильности Ривермид (Rivermead mobility index).

№	Навык	Вопрос
0	Пациент обездвижен	Какие движения есть у пациента в течение дня?
1	Повороты в кровати	Можете ли вы повернуться со спины на бок без посторонней помощи?
2	Переход из положения лежа в положение сидя	Можете ли вы из положения лежа самостоятельно сесть на край постели?
3	Удержание равновесия в положении сидя	Можете ли вы сидеть на краю постели без поддержки в течение 10 секунд?
4	Переход из положения сидя в положение стоя	Можете ли вы встать (с любого стула) менее чем за 15 секунд и удерживаться в положении стоя около стула 15 секунд (с помощью рук или, если требуется с помощью вспомогательных средств)?
5	Стояние без поддержки	Наблюдают, как пациент без опоры простоит 10 секунд.
6	Перемещение	Можете ли вы переместиться с постели на стул и обратно без какой-либо помощи?
7	Ходьба по комнате, в том числе с помощью вспомогательных средств, если это необходимо	Можете ли вы пройти 10 метров, используя при необходимости вспомогательные средства, но без помощи постороннего лица?
8	Подъем по лестнице	Можете ли вы подняться по лестнице на один пролет без посторонней помощи?
9	Ходьба за пределами квартиры (по ровной поверхности)	Можете ли вы ходить за пределами квартиры, по тротуару без посторонней помощи?
10	Ходьба по комнате без применения вспомогательных средств	Можете ли вы пройти 10 метров в пределах квартиры без костыля, ортеза и без помощи другого лица?

11	Поднятие предметов с пола	Если вы уронили что-то на пол, можете ли вы пройти 5 метров, поднять предмет, который вы уронили, и вернуться обратно?
12	Ходьба за пределами квартиры (по неровной поверхности)	Можете ли вы без посторонней помощи ходить за пределами квартиры по неровной поверхности (трава, гравий, снег и т.п.)?
13	Прием ванны	Можете ли вы войти в ванну (душевую кабину) и выйти из нее без присмотра, вымыться самостоятельно?
14	Подъем и спуск на 4 ступени	Можете ли вы подняться на 4 ступени и спуститься обратно, не опираясь на перила, но, при необходимости, используя вспомогательные средства?
15	Бег	Можете ли вы пробежать 10 метров не прихрамывая, за 4 секунды (допускается быстрая ходьба)?

Оценка индекса мобильности Ривермид проводилась согласно общепринятым критериям [184].

Так, значение индекса может составлять от 0 до 15:

- 0-1 – пациент обездвижен;

- 1-3 – реабилитацию проводят в стационарах;

- 4-7 -требуется амбулаторно-поликлиническая поддержка;

- выше 8 – пациенты проходят реабилитацию в поликлинике амбулаторно.

Всем пациентам при поступлении в нейрореанимацию проводилось комплексное лабораторное исследование, включавшее общий анализ крови (число эритроцитов, содержание гемоглобина, общее число лейкоцитов, число эозинофилов, палочкоядерных лейкоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов, гематокрит, СОЭ), биохимический анализ крови (содержание глюкозы, общий билирубин, прямой билирубин, АСТ, АЛТ, мочевина, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, общий белок, КФК), коагулограмма (ПТВ, АЧТВ, МНО), общий анализ мочи, исследование на маркеры вирусных гепатитов В и С, сифилиса, антител к ВИЧ, ПЦР-тест на COVID-19. Оценка коагулограммы выполнялась на аппарате ACLTOP 500 (Instrumentation Laboratory, США), биохимический анализ крови – на аппарате AU480 (Beckman Coulter, США), общий анализ крови – на аппарате UniCel DxH 600 (Beckmann Coulter, США), общий анализ мочи – на аппарате IRISiChem VELOCITY ((Beckmann Coulter, США), исследование на маркеры вирусных

гепатитов В и С, сифилиса, антител к ВИЧ – на иммунохимическом аппарате Roche cobas e601 (Roche, Германия). ПЦР-тест на COVID-19 выполнялся на этапе экстракции на автоматической дозирующей станции MICROLAB STARLET (Hamilton, Швейцария), далее – на детектирующем амплификаторе «ДТлайт» («ДНК-Технология», Россия).

Забор крови у пациентов, включенных в исследование, проводили в первые 24 ч от начала заболевания. У лиц контрольной группы проводили взятие крови утром натощак спустя 12-14 ч после приема пищи из кубитальной вены. Кровь забирали в вакуумные пробирки, содержащие антикоагулянт, в качестве которого использовался 3,8% раствор цитрата натрия и Li-гепарина, и немедленно перемешивали. Соотношение крови и антикоагулянта – 9,0:1,0.

Исследования проводили либо непосредственно из свежеприготовленной плазмы, либо замораживали и хранили при температуре – 20º С. Гемолизированная плазма исключалась из исследований. Плазму размораживали однократно перед исследованием, повторная заморозка исключалась.

Плазму крови отделяли путем центрифугирования при 3000 об/мин в течение 10 мин, не позднее 2 ч после забора крови, путем погружения в медицинскую центрифугу ROTANTA 460 (производитель Hettich, Германия). Затем пробирки помещались в многофункциональный сортер AutoMate 2500 (Beckman Coulter, США) для сортировки по лабораторным анализаторам. На отсортированных пробирках лаборант вручную открывал крышки и помещал в аппарат с полностью автоматизированным процессом. Реактивы непосредственно устанавливались в анализатор.

Для оценки лабораторных параметров тромбогенности сосудистого эндотелия определяли следующие показатели: Д-димер, активность ффВ, фибриноген, СРБ, липидный спектр (контрольные данные всех исследуемых параметров приведены в таблице 21).

1) Определение Д-димера проводили на аппарате ACL TOP 750 (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реактивов D-Dimer HS 500 HemosIL (Instrumentation Laboratory, США) методом иммунотурбидиметрии.

Набор состоит из латексного реагента (3 флакона×4 мл лиофилизированной суспензии полистироловых латексных частиц, покрытых фрагментами мышиных моноклональных антител против Д-димера, содержащей буфер, бычий сывороточный альбумин, стабилизаторы и консервант), реакционного буфера (3 флакона×6 мл буфера Hepes с добавлением БСА, стабилизаторов и консерванта), Д-димер калибратор (2 флакона×1 мл лиофилизированного раствора частично очищенного Д-димера, полученного из человеческого фибрина расщеплением человеческим плазмином, с добавлением БСА, буфера, стабилизаторов и консерванта).

2) Определение активности ффВ проводили на аппарате ACL TOP 750 (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реактивов von Willebrand Factor Activity HemosIL (Instrumentation Laboratory, США) методом иммунотурбидиметрии. Набор состоит из латексного реагента (2 флакона×4,5 мл лиофилизированной суспензии полистироловых латексных частиц, покрытых очищенными анти-VWF мышиными моноклональными антителами против функциональных эпитолов VWF в буфере с добавлением БСА, стабилизаторов и консерванта, буфера (2 флакона×4,5 мл Трис буфера с добавлением БСА, стабилизаторов и консерванта).

3) Определение фибриногена проводили на аппарате ACL TOP 750 (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реактивов Fibrinogen-C XL HemosIL (Instrumentation Laboratory, США) методом Клаусса. Набор состоит из бычьего тромбина (10×5 мл флаконов лиофилизированного бычьего тромбина с содержанием бычьего альбумина, хлорида кальция, буфера и стабилизатора).

4) Исследование СРБ проводили на аппарате AU680 Chemistry Analyzer (Beckman Coulter, США) с использованием реактивов CRP (Beckman Coulter, США) методом иммунотурбидиметрии. Набор реактивов состоит из буферов R1 и R2 (трис-буфер, латексные частицы, покрытые анти-С-РБ антителами человека, консервант).

Исследование липидного спектра включало в себя оценку общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, индекса атерогенности, триглицеридов, ЛПОНП,

соотношения общего холестерина к ЛПВП. Осуществлялось взятие крови натощак из локтевой вены с последующим центрифугированием при скорости 3000 об/мин в течение 10 мин.

5) Исследование общего холестерина проводили на аппарате AU680 Chemistry Analyzer (Beckman Coulter, США) с использованием реактивов CHOLESTEROL (Beckman Coulter, США) методом колориметрическим ферментативным. Реакционная смесь состоит из фосфатного буфера, 4-аминоантипирина, фенола, холестеринэстеразы, холестериноксидазы, пероксидазы, консерванта.

6) Исследование ЛПВП проводили на аппарате AU680 Chemistry Analyzer (Beckman Coulter, США) с использованием реактивов HDL-CHOLESTEROL (Beckman Coulter, США) методом колориметрическим фотометрическим. Реакционная смесь состоит из антител к β-липопротеину человека, холестеринэстеразы, холестериноксидазы, пероксидазы, аскорбатоксидазы, буфера Гуда, N-этил-N-(2-гидрокси-3-сульфопропил)-3,5-диметокси-4-фторанилин(F-DAOS), 4-Аминоантипирина, консерванта, детергента.

7) Исследование триглицеридов проводили на аппарате AU680 Chemistry Analyzer (Beckman Coulter, США) с использованием реактивов TRICLYCERIDE (Beckman Coulter, США) методом колориметрическим фотометрическим. Реакционная смесь состоит из: буфер PIPES, Mg^{2+}, MADB, 4-аминоантипирин, АТФ, консервант, липазы, глицеролкиназа, пероксидаза, аскорбатоксидаза, глицерин-3-фосфатоксидаза.

При исследовании ЛПНП и ЛПОНП, индекса атерогенности, соотношения общего холестерина к ЛПВП использовали расчетный метод.

8) ЛПНП = общий холестерин – (ЛПВП + ЛПОНП).

9) ЛПОНП = триглицериды/2,2 (ммоль/л).

10) Индекс атерогенности = (общий холестерин – ЛПВП) / ЛПВП.

Таблица 21 – Лабораторные параметры в группе контроля (n=20).

Показатель	**Значение**	**Единицы измерения**
Д-димер, Me [Q25-Q75]	398,5 [186,5;510]	г/л
Активность ффВ, Me [Q25-Q75]	128,5 [85,1;172,9]	%
Фибриноген	3,7 [3,6;4,3]	г/л
СРБ, Me [Q25-Q75]	3 [2;5]	мг/л
Общий холестерин, Me [Q25-Q75]	4,5 [4;5]	ммоль/л
ЛПВП, Me [Q25-Q75]	1,9 [1,3;2,1]	ммоль/л
Триглицериды, Me [Q25-Q75]	1,1 [0,6;1,5]	ммоль/л
ЛПНП, Me [Q25-Q75]	2,2 [1,5;3]	ммоль/л
ЛПОНП, Me [Q25-Q75]	0,5 [0,3;0,7]	ммоль/л
Индекс атерогенности	1,4 [1;2,5]	
Соотношение общего холестерина к ЛПВП	2,4 [2,1;3,5]	
NT-ProBNP	254 [153,5;335]	пкг/мл
Натрий	140 [137;141,7]	ммоль/л

Примечания: ффВ – фактор фон Виллебранда, СРБ – С-реактивный белок, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности.

С целью лабораторной оценки волемического статуса пациентов оценивали следующие показатели: мозговой натрийуретический пептид NT-proBNP и натрий.

1) исследование мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP было проведено на аппарате е COBAS 411 (Hitachi High Technologies Corporation 24-14, Япония, уполномоченный представитель – Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием реактивов Elecsys proBNP II (Roche Diagnostics GmbH, Германия) методом электрохемилюминисценции. Кассета с реагентами состоит из 1 флакона×6,5 мл (микрочастицы, покрытые стрептавидином), 1 флакон×9 мл (анти-NT-proBNP-Ат~биотин), 1 флакон×9 мл (анти-NT-proBNP-Ат~$Ru(bpy)^{2+}{}_3$).

2) исследование натрия было проведено на аппарате AU680 Chemistry Analyzer (Beckman Coulter, США) с использованием реактивов ISE (Beckman Coulter, США) методом ионометрического определения с использованием ионоселективных электродов. Набор реактивов состоит из буфера (триэтаноламин, консерванты), среднего стандарта сыворотки, референсного раствора, низкого стандарта сыворотки, высокого стандарта сыворотки,

внутреннего референсного раствора (калия хлорид, серебра хлорид), контроля селективности Na+.

Среди инструментальных методов диагностики всем пациентам выполнялась МРТ головного мозга при поступлении с целью определения локализации, объема поражения, подтверждения ишемического характера инсульта, визуализации сосудов головного мозга, исключения кровоизлияний, геморрагического пропитывания, опухолей. МРТ выполнялось на магнитном томографе GE Signa Pioner (США) с напряженностью магнитного поля 3,0 Т., алгоритм сканирования протокола cito с включением диффузионно-взвешенных изображений (DWI), T2 FLAIR Cor (коронарная плоскость), T1 Sag (сагиттальная плоскость), T2 GRE, 3 D Tof MRA (ангиография интракраниальных артерий). При противопоказаниях назначалась КТ головного мозга на мультиспиральном 128-срезовом аппарате GE REVOLUTION GSI (США).

У пациентов-кандидатов на проведение эндоваскулярной терапии с давностью симптомов ИИ в пределах периода от 6 до 24 ч от момента эпизода ИИ проводилась КТ-ангиографии с ПКТ с помощью инъектора контрастного вещества для рентгеновского сканера Missouri (Ulrich Medical, Германия) и использованием йодсодержащего рентгенконтрастного вещества йогексол. Контрастное вещество вводилось в объеме 50 мл со скоростью введения 4,5 мл/сек.

При ПКТ вводилось 40 мл контрастного вещества со скоростью 4,5 мл/сек. Для обработки данных ПКТ применялась программа CTP4D (GE HealthCare).

В острейшей стадии начальные ишемические изменения определялись как области ограниченной диффузии с высоким уровнем МР-сигнала на диффузионно-взвешенных магнитно-резонансных томограммах (DWI), пониженной интенсивности – в режиме T1, с пониженным измеряемым коэффициентом диффузии (ADC). Дальнейшие изменения в течение часов визуализировались с помощью МРТ в режимах T2 и FLAIR. В режиме T2 GRE исключалось кровоизлияние. В режиме МР-ангиографии оценивалась проходимость интракраниальных артерий.

Локализация инфарктов мозга определялась по их расположению относительно бассейнов каротидной системы (бассейн ВСА и ее ветвей – СМА и ПМА), вертебро-базилярной системы (ПА, ОА, ЗМА).

Рентгенография органов грудной клетки проводилась на аппарате Siemens MOBILET XP Digital (Испания).

Измерение АД проводилось с использованием системы мониторинга пациента Philips MX800 (Германия).

ЭКГ выполнялась в 12 стандартных отведениях с использованием системы Easy ECG Mobile PRO для регистрации ЭКГ покоя на основании мобильного устройства ОС Android (Россия).

Для оценки состояния экстракраниального МК осуществлялось дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным допплеровским картированием кровотока по стандартной методике на аппарате Phillips CX50 (США) (датчик линейный L с частотой диапазона 5,0-12,0 МГц) с измерением толщины интима-медиа ОСА, линейной скорости ОСА, ВСА и ПА, диаметра ПА. Проводилась оценка хода магистральных артерий головы и наличия или отсутствия их извитости, состояния просвета сосудов с определением степени стеноза при наличии атеросклеротической бляшки [85, 89]. В качестве показателей МК в экстракраниальных артериях здоровых людей были взяты показатели контрольной группы (таблица 22).

Исследование сонных артерий выполнялось в горизонтальном положении больного на спине. Врач садился рядом (возможно расположение за головой больного) и осуществлял осторожную, но тщательную пальпацию сонных артерий: определял глубину залегания сонной артерии, ее подвижность, силу пульсации.

Исследование ПА выполнялось на уровне С1 позвонка – датчик устанавливался по заднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы на 2-3 см ниже сосцевидного отростка.

В ПА исследовались сегменты V0, V1 и V2.

Таблица 22 – Основные параметры кровотока в экстракраниальных артериях в группе контроля (n=20).

Показатель	Значение
Интима-медиа левой ОСА, мм, Me [Q25-Q75]	0,8 [0,7;1]
Интима-медиа правой ОСА, мм, Me [Q25-Q75]	0,8 [0,7;1]
ЛСК левой ОСА, см/с, Me [Q25-Q75]	85 [73;96]
ЛСК правой ОСА, см/с, Me [Q25-Q75]	84 [65;95,7]
ЛСК левой ВСА, см/с, Me [Q25-Q75]	69 [55,5;85]
ЛСК правой ВСА, см/с, Me [Q25-Q75]	69 [59,2;87,7]
ЛСК левой ПА, см/с, Me [Q25-Q75]	42 [39,2;45,5]
ЛСК правой ПА, см/с, Me [Q25-Q75]	40,5 [34,2;45,7]
Диаметр левой ПА, мм, Me [Q25-Q75]	3,4 [3,1;3,8]
Диаметр правой ПА, мм, Me [Q25-Q75]	3,2 [2,8;3,6]

Примечания: ЛСК – линейная скорость кровотока, ОСА – общая сонная артерия, ВСА – внутренняя сонная артерия, ПА – позвоночная артерия.

Для определения степени стеноза ВСА использовались методы ECST и NASCET [205]. Для деления на категории использовались следующие критерии:

- стенозы <50% просвета сосуда (пиковая систолическая скорость кровотока < 125 см/с, индекс ВСА/ОСА <2,0);

- стенозы 50-69% просвета сосуда (пиковая систолическая скорость кровотока 125-230 см/с, индекс ВСА/ОСА 2,0-4,0);

- стенозы ≥70% просвета сосуда (пиковая систолическая скорость кровотока ≥ 230 см/с, индекс ВСА/ОСА >4,0

- неполная окклюзия, вариабельные скорость кровотока и индекс ВСА/ОСА.

Индекс ВСА/ОСА – индекс соотношения пиковых скоростей ВСА/ОСА в фазу систолы.

На сегодняшний день не существует какой-либо классификационной системы стенозов ОСА и ПА. Зависимость диаметра и площади поперечного сечения, диаметра и скорости кровотока, критерии диагностики местных гемодинамических нарушений, характер пре- и постстенотических изменений

основаны примерно на тех же принципах, что и аналогичные параметры при стенозах ВСА [85].

При стенозе ПА >50-60% выявлялся феномен цветового искажения и расширения допплеровского спектра. Косвенные признаки выраженного стеноза проксимального сегмента >70-80% - наличие типичных постстенотических гемодинамических показателей.

Для оценки состояния интракраниального МК проводилось транскраниальное триплексное сканирование артерий Виллизиева круга (ТКДГ) с применением секторного датчика S5, работающего в частотном диапазоне 2,0-3,0 МГц на аппарате GE Vivid E95 (США). Исследовались следующие гемодинамические параметры: Vs, Vd, PI, RI, ТАМХ по ПМА, ЗМА и СМА, ПА с двух сторон, ОА, а также ЛСК в глубоких венах мозга (вены Розенталя) с двух сторон. Исследование проводилось одним сотрудником приблизительно в одно и то же время.

ТКДГ проводили из транстемпорального и трансокципитального доступов. Пациент находился в положении лежа на спине, лицо повернуто в сторону, противоположную исследуемой стороне. При исследовании из транстемпорального доступа датчик располагался в области наибольшего истончения чешуи височной кости – между наружным краем орбиты и ушной раковиной по линии, соответствующей верхнему краю скуловидного отростка. При сканировании через трансокципитальное окно датчик располагался в проекции большого затылочного отверстия. УЗ-луч направлялся кпереди и кверху для того, чтобы обеспечить его проникновение через большое затылочное отверстие.

Глубина сканирования составляла для СМА – 50-60 мм, для ПМА – 70-72 мм, для ЗМА – 60-65 мм, для ОА – 80-100 мм, для ПА – 60 мм. Исследовались сегмент М1 СМА, сегмент А1 ПМА, сегменты Р1, Р2 и Р3 ЗМА, трансфораминальный и транстемпоральный сегменты ОА, сегмент V4 ПА.

В качестве допплерографических показателей МК в интракраниальных артериях здоровых людей были взяты показатели контрольной группы (таблица 23).

Таблица 23 – Допплерографические показатели мозгового кровотока в интракраниальных артериях в группе контроля (n=20).

Артерия/Показатель	**Vs, см/с**	**Vd, см/с**	**PI**	**RI**	**TAMX, см/с**
Левая ПМА, Me [Q25-Q75]	71 [55,5;75,7]	31,5 [26,2;34]	0,9 [0,8;0,9]	0,6 [0,5;0,6]	48,5 [40;51,7]
Правая ПМА, Me [Q25-Q75]	69 [58,2;84,5]	29 [26;41,2]	0,8 [0,7;0,9]	0,5 [0,5;0,6]	45 [38;58,7]
Левая СМА, Me [Q25-Q75]	90,5 [70,7;100,5]	35 [32,2; 43,5]	0,9 [0,8;1]	0,6 [0,5;0,6]	58,5 [49; 64,2]
Правая СМА, Me [Q25-Q75]	93,5 [68,2;102,7]	39 [34,2;47,7]	0,8 [0,7;0,9]	0,5 [0,5;0,6]	61,5 [50;70]
Левая ЗМА, Me [Q25-Q75]	57,5 [51,5;63,5]	25 [23,5;29]	0,8 [0,7;0,9]	0,5 [0,5;0,6]	40 [35,2;44]
Правая ЗМА, Me [Q25-Q75]	57,5 [52;66]	24,5 [22,2;28,5]	0,8 [0,7;0,9]	0,6 [0,5;0,6]	39,5 [35;44]
ОА, Me [Q25-Q75]	51 [44,5;69,5]	22,5 [20,2;31]	0,8 [0,7;0,9]	0,6 [0,5;0,6]	36 [31;47,5]
Левая ПА, Me [Q25-Q75]	50 [40,2;58]	21 [17,2;28]	0,8 [0,7;0,9]	0,6 [0,5;0,6]	33 [26;41,2]
Правая ПА, Me [Q25-Q75]	47,5 [41;60]	22 [16,5;26]	0,8 [0,7;0,9]	0,5 [0,5;0,6]	33.5 [27,2;39,7]

Примечания: ПМА – передняя мозговая артерия, СМА – средняя мозговая артерия, ЗМА – задняя мозговая артерия, ОА – основная артерия, ПА – позвоночная артерия, Vs - максимальная систолическая скорость кровотока, Vd - диастолическая скорость кровотока, PI - индекс пульсативности Гослинга, RI - индекс периферического сопротивления Пурсело, TAMX - усредненная по времени максимальная скорость кровотока.

В группе контроля линейная скорость кровотока по венам Розенталя составила: слева - 12,5 [10,2;14] см/с, справа – 12,5 [11,2;15] см/с.

Для инструментальной оценки волемического статуса пациентов исследовали следующие диагностически значимые параметры: КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ, диаметр НПВ, степень коллабирования НПВ методом трансторакальной ЭхоКГ с применением секторного датчика S5 Phillips CX50 (США), работающего в диапазоне 1,0-5,0 МГц, на аппарате Phillips CX50 (США). Трансторакальное ЭхоКГ исследование проводили пациентам в отделении реанимации в положении на левом боку или на спине (в зависимости от тяжести состояния пациента).

Основные параметры были получены из парастернального, апикального (2-х, 4-х и 5-ти камерные позиции) и субкостального доступов. Все линейные и объемные измерения, оценку систолической и диастолической функции левого желудочка, а также измерение НПВ и степень ее коллабирования проводили в соответствии со стандартным ЭхоКГ протоколом, рекомендованным Американским обществом по ЭхоКГ и Европейской ассоциацией по сердечно-сосудистой визуализации [128, 133, 236]. В качестве показателей ЭхоКГ здоровых людей были взяты показатели контрольной группы.

Таблица 24 – Показатели ЭхоКГ в группе контроля (n=20).

Показатель	**Значение**	**Единицы измерения**
КДО ЛЖ, Me [Q25-Q75]	80,5 [62,2;102,7]	мл
ФВ ЛЖ, Me [Q25-Q75]	60 [55;60]	%
Диаметр НПВ, Me [Q25-Q75]	1,8 [1,8;2,1]	см
Степень коллабирования НПВ (на вдохе)	Более 50%	%

Примечания: КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, НПВ – нижняя полая вена.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics версия 27 (США), включая создание базы данных, автоматизированную проверку качества подготовки информации и статистический анализ. Характер распределения оценивали по критериям Шапиро-Уилка (при числе наблюдений менее 50), Колмогорова-Смирнова. Оценку различий для независимых групп осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни. При сравнении внутри группы (лабораторные данные на 1-е и 10-е сутки) применялся критерий Вилкоксона. Для сравнения групп по подтипу ИИ применялся метод Краскела-Уоллиса. Для анализа взаимосвязи применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (при распределении признака отличного от нормального (Гауссова) с оценкой силы по шкале Чеддока. Данные представлены в виде медианы и квантилей (25-го; 75-го): Me (Q_1; Q_3). Объем выборки рассчитывался по следующей формуле: $n=2*(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2/(d/SD)^2$, где n - численность выборки, α, β - ошибки первого и второго рода, Zα/2, Zβ - значения нормального распределения при соответствующих значениях

вероятности, d/SD – значения клинически значимой разности к среднеквадратическому отклонению. Мощность исследования - 80%, ошибка первого рода - 5%, $Z\alpha/2+Z\beta=1,98+0,84=2,8$. Минимально допустимое значение d/SD=1, минимальный объем каждой группы должен быть не менее 16 пациентов. С учетом деления основной группы на подтипы ИИ объем выборки был рассчитан так, что доля исследуемых с каждым подтипом ИИ в группе 1 и 2 составляла не менее 15%. Статистически значимыми различия считали при $p<0,05$. Для выявления наиболее значимых прогностических маркеров исхода ИИ использовали факторный и регрессионный анализ с построением регрессионных моделей.

Для оценки взаимосвязи и выявления наиболее важных предикторов течения и исходов ИИ в остром периоде был выполнен факторный анализ. Для этого была вычислена корреляционная матрица для всех переменных, участвующих в анализе, извлечение факторов осуществляли методом главных компонент и вращение факторов – методом «Варимакс» для создания упрощенной структуры. Извлечение факторов заключалось в выборе взаимодействующих переменных, чья взаимная корреляция обусловливает наибольшую долю общей дисперсии.

Регрессионная модель представлена в линейном виде.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Оценка волемического статуса у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде

Для оценки волемического статуса были использованы лабораторные (определение уровня натрия и NT-proBNP в сыворотке крови) и инструментальные (диагностически значимые параметры ЭхоКГ –КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ, диаметр НПВ, степень коллабирования НПВ (на вдохе) методы.

Оценка как лабораторных, так и инструментальных параметров, проводилась в целом у пациентов по группе, а также в подгруппах в зависимости от подтипа ИИ. Лабораторные параметры оценивали в 1-е сутки и 10-е сутки наблюдения, инструментальные параметры - только в 1-е сутки. Характеристика и данные клинического неврологического статуса **1 группы** для удобства представлены **в таблице 25**. Аналогичный анализ был проведен и в 2 группе.

Средний возраст обследованных пациентов 1 группы составил 70 [63;77] лет. Сравнение параметров в подгруппах ИИ показало, что пациенты с кардиоэмболическим подтипом ИИ оказались значимо старше, их средний возраст составил 81 [72,5;84,5] год, а пациенты с ИИ неустановленной этиологией - моложе, средний возраст – 62,5 [57;69,5] года ($p<0,05$). Пациенты в подгруппах чаще были сопоставимы по ИМТ и половому составу; лишь при атеротромботическом подтипе ИИ преобладали мужчины – 71,4%, а при лакунарном подтипе женщины – 66,7%. Средний ИМТ в 1 группе составил 30,1 [26;33,7] кг/м^2. При ИИ неустановленной этиологии ИМТ был достоверно выше – 32,2 кг/м^2, при лакунарном - достоверно ниже и составил 28,7 кг/м^2 ($p<0,05$) при сравнении в подгруппах.

САД достоверно оказалось выше у пациентов с ИИ в 1 группе в целом, чем в группе контроля (125 [120;130] мм рт.ст.), и составило 140 [130;167] мм рт.ст. При этом максимальное САД было зафиксировано в подгруппе с атеротромботическим подтипом – 160 [135;180] мм рт.ст., достоверно

минимальное в подгруппе с лакунарным подтипом – 135 [130;155] мм рт.ст. ($p<0,05$).

При сравнении с контролем (80 [71,3;80] мм рт. ст.) ДАД оказалось достоверно выше только в подгруппе с атеротромботическим подтипом ИИ – 90 [80;100] мм рт.ст. ($p<0,05$).

В 1 группе среднее АД было достоверно выше, чем в группе контроля (93 [90;97]), и составило 100 [93;117] мм рт.ст. Достоверно максимальное среднее АД зафиксировано в подгруппе с атеротромботическим подтипом – 117 [98;127] мм рт.ст., достоверно минимальное среднее АД в подгруппе с лакунарным подтипом – 98 [90,8;115] мм рт.ст. ($p<0,05$).

При сравнении с 1 группой оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS показала, что как в 1-е сутки наблюдения, так и на 10-е, пациенты с атеротромботическим подтипом ИИ были достоверно неврологически хуже - 8 [3,5;9,2] и 4 [2;7] баллов соответственно. Стоит отметить, что в подгруппе с лакунарным подтипом ИИ неврологический дефицит был выражен меньше всего и в 1-е сутки, на и 10-е сутки наблюдения: 1 [0;2] и 0 [0;0] баллов соответственно ($p<0,05$). Ожидаемо, при лакунарном подтипе пациенты достоверно были более мобильны, как в 1-е сутки наблюдения, так и на 10-е сутки – 14 [12;14] и 15 [13;15] баллов соответственно по индексу Ривермид. При этом достоверное снижение значения индекса Ривермид в 1-е сутки наблюдения было зафиксировано в подгруппе с ИИ неустановленной этиологии – 5,5 [1,2;10,7] баллов, достоверно минимальное значение на 10-е сутки - в подгруппе с кардиоэмболическим подтипом – 9 [3,2;12] баллов ($p<0,05$).

Степень функциональных нарушений по модифицированной шкале Рэнкина была достоверно ниже при лакунарном подтипе ИИ: 1-е сутки – 2 [1,2;2] балла, 10-е сутки – 0 [0;0] баллов при сравнении с 1 группой. В 1-е сутки максимальное значение по шкале Рэнкина оказалось у пациентов в подгруппе с ИИ неустановленной этиологии – 4 [3;4] балла, на 10-е сутки – в подгруппе с атеротромботическим подтипом – 2,5 [2;4] балла ($p<0,05$) – таблица 25.

Таблица 25 – Характеристика обследованных пациентов 1 группы в зависимости от типа ИИ (n=51)

Параметры	**Общее количество пациентов (n=51)**	**Подтипы ИИ**				**Группа контроля (n=20)**
		Атеро-тромбо-тический (n=14)	**Кардио-эмболи-ческий (n=17)**	**Лакунар-ный (n=12)**	**Неуста-новлен-ной этиологии (n=8)**	
Возраст, лет, Me [Q25-Q75]	70** [63;77]	68 [63,2;70]	81** * [72,5;84,5]	71 [44;85]	62,5** [57;69,5]	69,5 [61;74,8]
Мужской пол, n (%)	26 (50,9%)	10 (71,4%)	8 (47,1%)	4 (33,3%)	4 (50%)	9 (45%)
Женский пол, n (%)	25 (49,1%)	4 (28,6%)	9 (52,9%)	8 (66,7%)	4 (50%)	11 (55%)
ИМТ, кг/м^2, Me [Q25-Q75]	30,1* [26;33,7]	30,9* ** [30,4;34,2]	29 [26,4;31,1]	28,7** [25,6;29]	32,2 ** [28,5;37,2]	28,2 [26,7;30,1]
САД, мм рт.ст., Me [Q25-Q75]	140* [130;167]	160* [135;180]	140* [130;158,5]	135* [130;155]	135 [130;165]	125 [120;130]
ДАД, мм рт.ст., Me [Q25-Q75]	80 [80;90]	90* [80;100]	80 [72,5;90]	80 [72,5;87,5]	82,5** [80;90]	80 [71,3;80]
Среднее АД, мм рт.ст., Me [Q25-Q75]	100* [93;117]	117* [98;127]	100* [91,5;110,5]	98* [90,8;115]	101,5 [97;115]	93 [90;97]
Шкала NIHSS (1-е сутки), баллы, Me [Q25-Q75]	4 [2;9]	8** [3,5;9,2]	5 [2;10]	1** [0;2]	4** [2;9,7]	-
Шкала NIHSS (10-е сутки), баллы, Me [Q25-Q75]	2 [0;5]	4** [2;7]	3** [1,2;5]	0** [0;0]	1** [0,2;3,5]	-
Индекс Ривермид (1-е сутки), баллы, Me [Q25-Q75]	7 [4;12]	7** [4;11]	7** [2;8,5]	14** [12;14]	5,5** [1,2;10,7]	-
Индекс Ривермид (10-е сутки), баллы, Me [Q25-Q75]	13 [7;14]	10** [4;14]	9** [3,2;12]	15** [13;15]	14** [7,7;15]	-
Шкала Рэнкина (1-е сутки), баллы, Me [Q25-Q75]	3 [2;4]	3** [2;4]	3** [3;4]	2** [1,2;2]	4** [3;4]	-
Шкала Рэнкина (10-е сутки), баллы, Me [Q25-Q75]	2 [0,2;3]	2,5** [2;4]	2** [2;3,7]	0** [0;0]	1,5** [1;3]	-

Примечания: ИИ – ишемический инсульт, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АД – артериальное давление, NIHSS - шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale)

* - $p<0,05$ при сравнении больных с ИИ с группой контроля; ** - $p<0,05$ при внутригрупповом анализе среди больных с ИИ.

Лабораторные параметры оценки волемического статуса показали, что в 1-е сутки наблюдения суммарный уровень NT-proBNP оказался достоверно выше у пациентов с острым ИИ по сравнению с группой контроля – 876 [178;1693] пкг/мл

против 254 [153,5;335] пкг/мл. На 10-е сутки сравниваемый параметр не пришел в норму и составил 480,9 [97,9;1085,3] пкг/мл. Анализ показал, что наибольшие изменения отмечены у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ИИ, где зафиксирован самый высокий уровень NT-proBNP как в 1-е сутки, так и на 10-е сутки наблюдения – 1517 [1133,5;3128] и 1053 [615,8;2219,5] пгк/мл соответственно. Меньший уровень NT-proBNP, но также значимо превышающий контроль, зафиксирован в подгруппе с атеротромботическим подтипом в 1-е сутки (301,7 [204,2;662,7] пкг/мл и достигший нормы на 10-е сутки (142,6 [82,3;891,3] пкг/мл ($p<0,05$).

По суммарной оценке уровня NT-proBNP нарушения волемического статуса не отмечались в подгруппах с лакунарным подтипом и ИИ неустановленной этиологии как в 1-е сутки – 127,3 [84,5;876,5] и 215 [115,7;1017,5] пкг/мл соответственно, так и на 10-е сутки наблюдения – 102,9 [54,5;491] и 154,2 [111,7;508,9] пкг/мл соответственно ($p<0,05$) – таблица 26.

Как показал индивидуальный анализ, в подгруппе с атеротромботическим подтипом уровень NT-proBNP в 1-е сутки был повышен у 8 пациентов (57%), в подгруппе с кардиоэмболическим подтипом – у 17 (100%), в подгруппе с лакунарным подтипом – у 4 (33%), в подгруппе с ИИ неустановленной этиологии – у 3 (37,5%).

На 10-е сутки наблюдения уровень NT-proBNP был выше контроля в подгруппе с атеротромботическим инсультом – у 5 пациентов (36%), в подгруппе с кардиоэмболическим подтипом – у 17 (100%), в подгруппе с лакунарным подтипом – у 3 (30%), в подгруппе с ИИ неустановленной этиологии - у 2 (25%).

Средние значения натрия при поступлении в 1 группе достоверно отличались от контроля: 138 [136;139,5] ммоль/л против 140 [137;141,7] ммоль/л, достигнув нормы на 10-е сутки. Анализ по подгруппам ИИ показал достоверное снижение натрия при лакунарном подтипе (135 [134;137] ммоль/л при поступлении по сравнению со всей группой, подгруппами атеротромботического и кардиоэмболического подтипов: 138 [136;139,5], 139 [138;139,9] и 139 [137,5;139,5] ммоль/л соответственно ($p<0,05$).

В остальных подгруппах (атеротромботический, кардиоэмболический подтипы, ИИ неустановленной этиологии) как при поступлении, так и на 10-е сутки отличий от группы контроля зафиксировано не было (таблица 26).

При индивидуальном анализе по подгруппам были получены следующие результаты: уровень натрия при поступлении в подгруппе с атеротромботическим подтипом был ниже нормы у 11 пациентов (78,6%), выше нормы – у 3 (21,4%); в подгруппе с кардиоэмболическим подтипом ниже нормы – у 13 (76,5%), выше нормы – у 3 (17,6%); в подгруппе с лакунарным подтипом ниже нормы – у 11 (91,7%), выше нормы – у 1 (8,3%); в подгруппе с ИИ неустановленной этиологии ниже нормы – у 6 (75%), выше нормы – у 2 (25%).

На 10-е сутки уровень натрия в подгруппе с атеротромботическим подтипом был ниже нормы у 9 пациентов (64,3%), выше нормы – у 5 (35,7%); в подгруппе с кардиоэмболическим подтипом ниже нормы – у 3 (18,8%), выше нормы – у 9 (56,3%); в подгруппе с лакунарным подтипом ниже нормы – у 8 (80%), выше нормы – у 2 (20%); в подгруппе с ИИ неустановленной этиологии ниже нормы – у 3 (37,5%), выше нормы – у 4 (50%).

Таблица 26 – Лабораторные параметры оценки волемического статуса 1 группы (n=51).

Пациенты/ Параметры	**NT-proBNP, пкг/мл, Me [Q25-Q75]**		**Натрий, ммоль/л, Me [Q25-Q75]**	
	1-е сутки	**10-е сутки**	**1-е сутки**	**10-е сутки**
Общее количество пациентов (n=51)	876,5* [178;1693]	480,9* [97,9;1085,3]	138* [136;139,5]	140 [137,9;142]
Атеротромботический подтип ИИ (n=14)	301,7** [204,2;662,7]	142,6** [82,3;891,3]	139** [138;139,9]	139,6 [137,5;142,7]
Кардиоэмболический подтип ИИ (n=17)	1517* [1133,5;3128]	1053* [615,8; 2219,5]	139** [137,5;139,5]	140,9 [140;142]
Лакунарный подтип ИИ (n=12)	127,3** [84,5;876,5]	102,9** [54,5;491]	135* [134;137]	138 [136,8;139,4]
Неустановленной этиологии ИИ (n=8)	215,3** [115,7;1017,5]	154,2** [111,7;508,9]	136,5 [135,2;142]	140,5 [139,1;144,1]
Группа контроля (n=20)	254 [153,5;335]	254 [153,5;335]	140 [137;141,7]	140 [137;141,7]

Примечания: ИИ – ишемический инсульт. * - $p<0,05$ при сравнении больных с ИИ с группой контроля; ** - $p<0,05$ при внутригрупповом анализе среди больных с ИИ.

При проведении корреляционного анализа была отмечена достоверная корреляционная связь **между уровнем NT-proBNP в 1-е сутки наблюдения** и

1) возрастом (r=0,32, p<0,05), баллами по шкале Рэнкина (r=0,36, p<0,05) **1 группы**;
2) возрастом (r=0,37, p<0,05) у пациентов **с атеротромботическим подтипом** ИИ;
3) возрастом (r=0,37, p<0,05), САД (r=0,47, p<0,05), ДАД (r=0,43, p<0,05) у пациентов **с кардиоэмболическим подтипом**;
4) САД (r=0,67, p<0,05), ДАД (r=0,32, p<0,05), баллами по шкале NIHSS (r=0,34, p<0,05) **при лакунарном подтипе**;
5) баллами по шкале NIHSS (r=0,45, p<0,05), индексом Ривермид (r=-0,61, p<0,05) **при ИИ неустановленной этиологии**.

Далее был проведен корреляционный анализ **уровня натрия в 1-е сутки наблюдения**, который показал достоверную корреляционную взаимосвязь с

1) баллами по шкале Рэнкина (r=0,3, p<0,05) **всей 1 группы**;
2) САД (r=0,3, p<0,05), баллами по шкале NIHSS (r=-0,4, p<0,05) **при кардиоэмболическом подтипе**;
3) возрастом (r=0,6, p<0,05), САД (r=0,3, p<0,05), баллами по шкале Рэнкина (r=-0,3, p<0,05) **при лакунарном подтипе**.

Таким образом, нарушения волемического статуса по уровню NT-proBNP закономерны у пациентов с ИИ в остром периоде в 1-е сутки наблюдения и сохраняются на 10-е сутки лечения. Наибольшие изменения зафиксированы у пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами ИИ. Тенденция к нормализации по сравнению с поступлением наблюдается только при атеротромботическом подтипе, при кардиоэмболическом подтипе повышение сохраняется и на 10-е сутки. При лакунарном подтипе и ИИ неустановленной этиологии повышение как в 1-е сутки, так и на 10-е сутки, встречается у трети пациентов, хотя в целом данный параметр был в норме и в 1-е, и на 10-е сутки.

Изменение волемического статуса в виде гипонатриемии отмечается у пациентов с острым ИИ и в особенности у пациентов с лакунарным подтипом.

Корреляционный анализ свидетельствует о взаимосвязи возраста, клинических показателей тяжести неврологического повреждения и уровня АД с уровнем NT-proBNP. Корреляционная взаимосвязь уровня натрия была аналогичная.

Результаты оценки инструментальных параметров волемического статуса представлены в таблице 27.

При оценке в 1 группе значительные нарушения волемического статуса были зафиксированы по параметру ФВ ЛЖ (60% [51;60], который был ниже группы контроля (60% [55;60]) ($p<0,05$). При индивидуальном анализе у 24 пациентов (47%) выявлено снижение ФВ ЛЖ. Имелось значительное увеличение КДО ЛЖ (88 [68;134,5] мл), хотя степени достоверности этот параметр и не достиг.

Аналогичные изменения были получены в группе кардиоэмболического подтипа (увеличение КДО ЛЖ – 88 [73;140] мл, снижение ФВ ЛЖ – 55% [50;60]). Нарушения волемического статуса были максимальными и значимыми в подгруппе атеротромботического подтипа: КДО ЛЖ – 107,5 [77;141] мл, ФВ ЛЖ – 60% [58,7;61,2]. В этих же группах имелось достоверное снижение степени коллабирования НПВ. Значимые нарушения волемического статуса по изучаемым данным были и у подгруппы пациентов с лакунарным подтипом – имелось снижение диаметра НПВ и степени коллабирования НПВ (1,7 [1,7;1,8] см и 0,5 [0;1] соответственно). У пациентов с лакунарным подтипом отмечалось также уменьшение ФВ ЛЖ (53% [47,7;66]) ($p<0,05$).

В подгруппе ИИ неустановленной этиологии изменений как лабораторных, так и инструментальных параметров не зафиксировано (таблица 27).

При индивидуальном анализе по подгруппам были получены следующие результаты: КДО ЛЖ в подгруппе с атеротромботическим подтипом был выше нормы у 9 пациентов (64,3%); в подгруппе с кардиоэмболическим подтипом – у 9 (60%); в подгруппе с лакунарным подтипом – у 5 (41,7%), в подгруппе с ИИ неустановленной этиологией – у 3 (37,5%). ФВ ЛЖ в подгруппе с атеротромботическим подтипом была ниже нормы у 3 (21,4%), в подгруппе с

кардиоэмболическим подтипом – у 11 (64,7%), в подгруппе с лакунарным подтипом – у 7 (58,3%), в подгруппе с ИИ неустановленной этиологией – у 3 (37,5%). Диаметр НПВ в подгруппе с атеротромботическим подтипом был выше нормы у 5 (35,7%), ниже нормы – у 8 (57%); в подгруппе с кардиоэмболическим подтипом выше нормы – у 9 (53%), ниже нормы – у 5 (29,4%); в подгруппе с лакунарным подтипом выше нормы - у 2 (16,7%), ниже нормы – у 7 (58,3%); в подгруппе с ИИ неустановленной этиологией выше нормы – у 5 (71,4%), ниже нормы – у 2 (28,6%). Степень коллабирования НПВ в подгруппе с кардиоэмболическим подтипом была ниже 50% - у 4 (25%), в подгруппе с лакунарным подтипом – у 6 (50%), в подгруппе с ИИ неустановленной этиологией – у 1 (14,3%).

Таблица 27 – Инструментальные параметры (ЭхоКГ) оценки волемического статуса 1 группы (n=51).

Пациенты/ Параметры	**КДО ЛЖ, мл, Me [Q25-Q75]**	**ФВ ЛЖ, %, Me [Q25-Q75]**	**Диаметр НПВ, см, Me[Q25-Q75]**	**Степень коллабирования НПВ (на входе), %, Me [Q25-Q75]**
Общее количество пациентов (n=51)	88 [68;134,5]	60* [51;60]	1,8 [1,7;2]	1 [1;1]
Атеротромботический подтип ИИ (n=14)	107,5* [77;141]	60** [58,7;61,2]	1,7 [1,6;1,9]	1** [1;1]
Кардиоэмболический подтип ИИ (n=17)	88 [73;140]	55* [50;60]	1,9 [1,7;2]	1* [0,2;1]
Лакунарный подтип ИИ (n=12)	68 [64;100]	53 [47,7;66]	1,7* [1,7;1,8]	0,5* [0;1]
Неустановленной этиологии ИИ (n=8)	81 [68;155,2]	60 [39;60]	2 [1,5;2,3]	1 [1;1]
Группа контроля (n=20)	80,5 [62,2;102,7]	60 [55;60]	1,8 [1,8;2,1]	Более 50% 1 [1;1]

Примечания: ИИ – ишемический инсульт, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, НПВ – нижняя полая вена. * - $p<0,05$ при сравнении больных с ИИ с группой контроля; ** - $p<0,05$ при внутригрупповом анализе среди больных с ИИ.

При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная взаимосвязь связь между **КДО ЛЖ** и

1) возрастом ($r=0,48$, $p<0,05$), баллами по шкале NIHSS ($r=0,64$, $p<0,05$) у пациентов **с лакунарным подтипом ИИ**;

2) баллами по шкале NIHSS (r=0,3, p<0,05) при **ИИ неустановленной этиологии**.

Также отмечена достоверная корреляционная связь между **ФВ ЛЖ** и

1) САД (r=0,27, p<0,05) в **1 группе**;
2) возрастом (r=0,57, p<0,05) **при атеротромботическом подтипе**;
3) возрастом (r=-0,32, p<0,05), ДАД (r=0,44, p<0,05), баллами по шкале NIHSS (r=-0,51, p<0,05) **при лакунарном подтипе**;
4) возрастом (r=0,45, p<0,05), САД (r=0,79, p<0,05), ДАД (r=0,46, p<0,05), баллами по шкале NIHSS (r=-0,75, p<0,05), индексом Ривермид (r=0,33, p<0,05) **при ИИ неустановленной этиологии**.

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная взаимосвязь **между диаметром НПВ** и

1) возрастом (r=-0,58, p<0,05), САД (r=-0,44, p<0,05), баллами по шкале NIHSS (r=-0,76, p<0,05), баллами по шкале Рэнкина (r=-0,31, p<0,05) **при атеротромботическом подтипе;**
2) возрастом (r=0,3, p<0,05), баллами по шкале NIHSS (r=0,34, p<0,05), баллами по шкале Рэнкина (r=0,44, p<0,05) у пациентов **с кардиоэмболическим подтипом**;
3) возрастом (r=0,59, p<0,05), САД (r=0,41, p<0,05), баллами по шкале Рэнкина (r=-0,4, p<0,05) **при лакунарном подтипе**;
4) возрастом (r=0,63, p<0,05), САД (r=0,84, p<0,05), ДАД (r=0,58, p<0,05), баллами по шкале NIHSS (r=-0,87, p<0,05), баллами по шкале Рэнкина (r=-0,48, p<0,05) **при ИИ неустановленной этиологии**.

Как показал корреляционный анализ, выявлена достоверная взаимосвязь между **степенью коллабирования НПВ** и

1) возрастом (r=0,49, p<0,05), САД (r=-0,59, p<0,05), ДАД (r=-0,52, p<0,05), индексом Ривермид (r=-0,81, p<0,05) **при лакунарном подтипе**.

Таким образом, анализ инструментальных параметров оценки волемического статуса показал, что у пациентов с ИИ в остром периоде наблюдаются нарушения волемического статуса, главным образом, по

параметрам КДО ЛЖ и ФВ ЛЖ, преимущественно у пациентов в подгруппах кардиоэмболического и атеротромботического подтипов, где также наблюдаются нарушения степени коллабирования НПВ. При лакунарном подтипе выявлены изменение диаметра и степени коллабирования НПВ. При ИИ неустановленной этиологии данных изменений не зафиксировано, хотя при индивидуальном анализе имелись отдельные отклонения.

При анализе лабораторных и инструментальных параметров волемического статуса выявлены: 1) ожидаемая прямая корреляционная взаимосвязь уровня NT-proBNP с КДО ЛЖ ($r=0,28$, $p<0,05$) и диаметром НПВ ($r=0,26$, $p<0,05$) при поступлении; 2) обратная корреляционная связь с ФВ ЛЖ в 1-е сутки ($r=-0,41$, $p<0,05$). Имелась также прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем натрия и ФВ ЛЖ ($r=0,3$, $p<0,05$) и степенью коллабирования НПВ ($r=0,35$, $p<0,05$) при поступлении. Следует отметить, что наиболее высокая взаимосвязь по коэффициенту корреляции отмечается с ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ и диаметром НПВ.

Характеристика и данные клинического неврологического статуса **2 группы** представлена в **таблице 28**.

Средний возраст пациентов 2 группы составил 72 [65;80] года. Пациенты с кардиоэмболическим подтипом ИИ оказались достоверно значимо старше, их средний возраст составил 78 [70;81] лет, а пациенты с ИИ неустановленной этиологией оказались достоверно моложе, средний возраст – 67,5 [53,7;76,7] лет ($p<0,05$).

Пациенты в подгруппах были сопоставимы по половому составу и ИМТ. Средний ИМТ составил 28 [25,7;32,7] кг/м^2.

САД достоверно оказалось выше у пациентов с ИИ в 2 группе в целом, чем в группе контроля (125 [120;130], и составило 140 [130;156,3] мм рт.ст. При этом максимальное САД было зафиксировано в подгруппе с лакунарным подтипом – 142,5 [131,2;160] мм рт.ст., достоверно минимальное в подгруппе с кардиоэмболическим подтипом – 140 [130;150] мм рт.ст. ($p<0,05$).

При сравнении с контролем (80 [71,3;80]) ДАД оказалось достоверно выше в подгруппах с кардиоэмболическим и лакунарным подтипами – 80 [78;90] и 80 [80;90] мм рт.ст. соответственно ($p<0,05$).

В 2 группе среднее АД было достоверно выше, чем в группе контроля (94 [90;97,8]), составило 101 [93;110,5] мм рт.ст. Достоверно максимальное среднее АД зафиксировано в подгруппе с лакунарным подтипом – 104 [97,2;113] мм рт.ст. ($p<0,05$).

При сравнении с 2 группой оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS показала, что как в 1-е сутки наблюдения, так и на 10-е, пациенты с кардиоэмболическим подтипом ИИ были достоверно неврологически хуже - 4 [2;10] и 3 [0;8] баллов соответственно. Стоит отметить, что в подгруппе с лакунарным подтипом ИИ неврологический дефицит был выражен меньше всего и в 1-е сутки, на и 10-е сутки наблюдения: 3 [1;4] и 1 [0;3] баллов соответственно ($p<0,05$). Ожидаемо, при лакунарном подтипе пациенты достоверно были более мобильны, как в 1-е сутки наблюдения, так и на 10-е сутки – 7,5 [5,2;10] и 13,5 [8,2;14] баллов соответственно по индексу Ривермид ($p<0,05$). При этом достоверное снижение значения индекса Ривермид в 1-е сутки наблюдения было зафиксировано в подгруппе с атеротромботическим подтипом – 4,5 [3;7] баллов, достоверно минимальное значение на 10-е сутки - в подгруппе с кардиоэмболическим подтипом – 8 [4;14] баллов ($p<0,05$).

Степень функциональных нарушений по модифицированной шкале Рэнкина была достоверно ниже при лакунарном подтипе ИИ в 1-е сутки – 4 [3;4] при сравнении с 2 группой. В 1-е сутки максимальное значение по шкале Рэнкина оказалось у пациентов в подгруппе с атеротромботическим подтипом – 4 [4;4] балла ($p<0,05$). На 10-е сутки достоверно значимых различий при оценке по шкале Рэнкина не выявлено.

Таблица 28 – Характеристика 2 группы в зависимости от типа ИИ (n=135).

Параметры	**Общее количество пациентов (n=135)**	**Подтипы ИИ**				**Группа контроля (n=20)**
		Атеро-тромбо-тический (n=32)	**Кардио-эмболи-ческий (n=39)**	**Лакунар-ный (n=40)**	**Неуста-новленной этиологии (n=24)**	
Возраст, лет, Me [Q25-Q75]	72** [65;80]	71** [61;79]	78** [70;81]	72** [67,2;77]	67,5** [53,7;76,7]	69,5 [61;74,8]
Мужской пол, n (%)	72 (53,3%)	19 (59,4%)	17 (43,6%)	24 (60%)	12 (50%)	9 (45%)
Женский пол, n (%)	63 (46,7%)	13 (40,6%)	22 (56,4%)	16 (40%)	12 (50%)	11 (55%)
ИМТ, кг/м^2, Me [Q25-Q75]	28 [25,7;32,7]	28,1 [25,2;34,6]	27,6 [25,9;32,5]	28,7 [27;32,8]	26,8 [23,5;30,3]	28,2 [26,7;30,1]
САД, мм рт.ст., Me [Q25-Q75]	140* [130;156,3]	140 [130;155]	140* [130;150]	142,5** * [131,2;160]	140 [122,2;160]	125 [120;130]
ДАД, мм рт.ст., Me [Q25-Q75]	80 [79,8;90]	80 [70;90]	80* [78;90]	80* [80;90]	80 [70;97,5]	80 [71,3;80]
Среднее АД, мм рт.ст., Me [Q25-Q75]	101* [93;110,5]	100* [90,7;107]	100* [93;110]	104* [97,2;113]	100 [90,7;116]	94 [90;97,8]
Шкала NIHSS (1-е сутки), баллы, Me [Q25-Q75]	3 [2;7]	4 [2;8]	4** [2;10]	3** [1;4]	3,5 [1;8,7]	-
Шкала NIHSS (10-е сутки), баллы, Me [Q25-Q75]	2 [0;5]	2 [0,2;7,5]	3** [0;8]	1** [0;3]	2,5 [0;5]	-
Индекс Ривермид (1-е сутки), баллы, Me [Q25-Q75]	6 [3;10]	4,5** [3;7]	6 [3;10]	7,5** [5,2;10]	7 [1,5;7]	-
Индекс Ривермид (10-е сутки), баллы, Me [Q25-Q75]	10 [6;14]	9 [5,2;14]	8** [4;14]	13,5** [8,2;14]	10 [5,5;14]	-
Шкала Рэнкина (1-е сутки), баллы, Me [Q25-Q75]	4 [4;4]	4** [4;4]	4 [4;4]	4** [3;4]	4 [3,2;4]	-
Шкала Рэнкина (10-е сутки), баллы, Me [Q25-Q75]	2 [1;4]	2,5 [2;3,7]	3 [1;4]	2 [1;3]	2 [1;3,7]	-

Примечания: ИИ – ишемический инсульт, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, АД – артериальное давление, NIHSS - шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale). * - $p<0,05$ при сравнении больных с ИИ с группой контроля;
** - $p<0,05$ при внутригрупповом анализе среди больных с ИИ.

Лабораторные параметры оценки волемического статуса показали, что при поступлении суммарный уровень NT-proBNP оказался достоверно выше у пациентов 2 группы по сравнению с группой контроля – 301,7 [107,1;792,2] пкг/мл против 254 [153,5;335] пкг/мл. При этом у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ИИ зафиксирован самый высокий уровень NT-

proBNP – 731 [324,1;1530] пкг/мл. Меньший уровень NT-proBNP, но также значимо превышающий контроль, зафиксирован в подгруппе с атеротромботическим подтипом – 305,6 [193,5;1090,8] пкг/мл. ($p<0,05$). При лакунарном подтипе и ИИ неустановленной этиологии достоверно значимых отличий от группы контроля не выявлено (таблица 29).

Как показал индивидуальный анализ, в подгруппе с атеротромботическим подтипом уровень NT-proBNP в 1-е сутки был повышен у 20 пациентов (62,5%), в подгруппе с кардиоэмболическим подтипом – у 31 (79,4%), в подгруппе с лакунарным подтипом – у 11 (27,5%), в подгруппе с ИИ неустановленной этиологии – у 13 (54,2%).

При оценке уровня натрия при поступлении достоверно значимых отличий как от группы контроля, так и в целом по 2 группе не выявлено (таблица 29).

При индивидуальном анализе по подгруппам были получены следующие результаты: уровень натрия при поступлении в подгруппе с атеротромботическим подтипом был ниже нормы у 12 пациентов (37,5%), выше нормы – у 17 (53,1%); в подгруппе с кардиоэмболическим подтипом ниже нормы – у 11 (28,2%), выше нормы – у 21 (53,8%); в подгруппе с лакунарным подтипом ниже нормы – у 15 (37,5%), выше нормы – у 19 (47,5%); в подгруппе с ИИ неустановленной этиологии ниже нормы – у 9 (37,5%), выше нормы – у 11 (45,8%).

Таблица 29 – Лабораторные параметры оценки волемического статуса 2 группы в 1-е сутки (n=135).

Пациенты/ Параметры	**NT-proBNP, пкг/мл, Me [Q25-Q75]**	**Натрий, ммоль/л, Me [Q25-Q75]**
Общее количество пациентов (n=135)	301,7* [107,1;792,2]	141 [138;143]
Атеротромботический подтип ИИ (n=32)	305,6* [193,5;1090,8]	141 [137,2;142,8]
Кардиоэмболический подтип ИИ (n=39)	731** * [324,1;1530]	141 [139;145]
Лакунарный подтип ИИ (n=40)	107,4** [81,9;294,8]	140,4 [138;143]
Неустановленной этиологии ИИ (n=24)	284,5** [86,5;693,3]	140 [138;143]
Группа контроля (n=20)	254 [153,5;335]	140 [137;141,7]

Примечания: ИИ – ишемический инсульт. * - $p<0,05$ при сравнении больных с ИИ с группой контроля; ** - $p<0,05$ при внутригрупповом анализе среди больных с ИИ.

Корреляционный анализ взаимосвязей лабораторных параметров оценки волемического статуса во 2 группе оказался аналогичным 1 группе.

Результаты оценки инструментальных параметров волемического статуса 2 группы представлены в таблице 30.

В 2 группе КДО ЛЖ был достоверно значимо выше, чем в группе контроля (80,5 [62,2;102,7] мл), и составил 103 [88,5;121] мл. При атеротромботическом, кардиоэмболическом и лакунарном подтипах ИИ КДО ЛЖ был также достоверно выше контроля: 109 [89,7;134,2], 100 [87;123] и 110 [94,5;126] мл соответственно ($p<0,05$).

При кардиоэмболическом подтипе ИИ ФВ ЛЖ была достоверно ниже, чем в группе контроля (60% [55;50]) - 55% [46;57] ($p<0,05$).

У пациентов с лакунарным подтипом ИИ диаметр НПВ достоверно был меньше, чем у группы контроля: 1,8 [1,6;2] см против 1,8 [1,8;2,1] см. Максимальный диаметр НПВ был зафиксирован при кардиоэмболическом подтипе - 2,1 [1,8;2,3] см ($p<0,05$).

Степень коллабирования НПВ сопоставима при всех подтипах ИИ. Среднее значение степени коллабирования НПВ составляет 1 [1;1] (таблица 30).

При индивидуальном анализе по подгруппам были получены следующие результаты: КДО ЛЖ в подгруппе с атеротроботическим подтипом был выше нормы у 12 пациентов (37,5%); в подгруппе с кардиоэмболическим подтипом – у 17 (43,6%); в подгруппе с лакунарным подтипом – у 16 (40%), в подгруппе с ИИ неустановленной этиологией – у 7 (29,2%). ФВ ЛЖ в подгруппе с атеротромботическим подтипом была ниже нормы у 13 (40,6%), в подгруппе с кардиоэмболическим подтипом – у 26 (66,7%), в подгруппе с лакунарным подтипом – у 10 (25%), в подгруппе с ИИ неустановленной этиологией – у 4 (16,7%). Диаметр НПВ в подгруппе с атеротромботическим подтипом был выше нормы у 6 (18,8%), ниже нормы – у 12 (37,5%); в подгруппе с кардиоэмболическим подтипом выше нормы – у 21 (53,8%), ниже нормы – у 7 (17,9%); в подгруппе с лакунарным подтипом выше нормы - у 12 (30%), ниже нормы – у 10 (25%); в подгруппе с ИИ неустановленной этиологией выше нормы

– у 10 (41,7%), ниже нормы – у 6 (25%). Степень коллабирования НПВ в подгруппе с атеротромботическим подтипом была ниже 50% - у 3 (9,4%), в подгруппе с кардиоэмболическим подтипом – у 9 (23,1%), в подгруппе с ИИ неустановленной этиологии – у 1 (4,2%).

Таблица 30 – Инструментальные параметры (ЭхоКГ) оценки волемического статуса 2 группы (n=135).

Пациенты/ Параметры	**КДО ЛЖ, мл, Me [Q25-Q75]**	**ФВ ЛЖ, %, Me [Q25-Q75]**	**Диаметр НПВ, см, Me [Q25-Q75]**	**Степень коллабирования НПВ (на входе), %, Me [Q25-Q75]**
Общее количество пациентов (n=135)	103* [88,5;121]	60** [51,5;60]	1,8** [1,6;2,2]	1** [1;1]
Атеротромботический подтип ИИ (n=32)	109* [89,7;134,2]	55 [50;60]	1,7 [1,5;2,2]	1 [1;1]
Кардиоэмболический подтип ИИ (n=39)	100* [87;123]	55* [46;57]	2,1** [1,8;2,3]	1** [0;1]
Лакунарный подтип ИИ (n=40)	110* [94,5; 126]	60** [55;60]	1,8* [1,6;2]	1** [1;1]
Неустановленной этиологии ИИ (n=24)	91** [76;117]	60** [58,7;60]	1,9 [1,7;2,1]	1 [1;1]
Группа контроля (n=20)	80,5 [62,2;102,7]	60 [55;60]	1,8 [1,8;2,1]	Более 50% 1 [1;1]

Примечания: ИИ – ишемический инсульт, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, НПВ – нижняя полая вена. * - $p<0,05$ при сравнении больных с ИИ с группой контроля; ** - $p<0,05$ при внутригрупповом анализе среди больных с ИИ.

Корреляционный анализ взаимосвязей инструментальных параметров оценки волемического статуса во 2 группе также был аналогичным 1 группе.

Таким образом, при анализе лабораторных и инструментальных параметров волемического статуса выявлены: 1) ожидаемая прямая корреляционная взаимосвязь уровня NT-proBNP с КДО ЛЖ ($r=0,31$, $p<0,05$) при атеротромботическом подтипе ИИ и диаметром НПВ у всей группы пациентов ($r=0,28$, $p<0,05$). Имелась также прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем натрия и степенью коллабирования НПВ ($r=0,36$, $p<0,05$) при ИИ неустановленной этиологии. Следует отметить, что наиболее высокая взаимосвязь по коэффициенту корреляции отмечается с КДО ЛЖ, диаметром НПВ и степенью коллабирования НПВ.

Клинический пример № 1

Больная А., 84 года, находилась на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (нейрореанимации) ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ с 15.06.2022 г. по 06.07.2022 г. (история болезни № 23655).

Клинический диагноз. Основной: *код по МКБ-10: I63.4 Ишемический инсульт в бассейне правой СМА от 15.06.2022 г. Кардиоэмболический подтип по TOAST.*

Сопутствующий: *ИБС. Стенокардия напряжения 2 ФК. Стенозирующий коронароатеросклероз. Баллонная ангиопластика и стентирование передней коронарной артерии (2015 г.), передней межжелудочковой ветви и огибающей ветви (2016 г.). НРС: пароксизмальная форма фибрилляции - трепетания предсердий, пароксизм 08.06.2022 г., 13.06.2022 г., тахисистолия. Электроимпульсная терапия 08.06.202 2г., 14.06.2022 г. с восстановлением синусового ритма. Гипертоническая болезнь III ст., АГ 3 ст., риск ССО 4. СН 2 А ст. Энцефалопатия сложного генеза II ст., с умеренным амнестическим синдромом, лобной дисбазией; атеросклероз и макроангиопатия брахиоцефальных артерий. Хронический обструктивный бронхит. ЖКБ: хронический калькулезный холецистит. Хронический гастродуоденит. МКБ: кисты почек. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Ангиопатия сетчатки. Хроническая нормохромная анемия средней степени тяжести.*

Жалобы *при поступлении: не предъявляет в связи с тяжестью состояния.*

Анамнез *настоящего заболевания: госпитализирована в ЦКБ по поводу фибрилляции предсердий в июне 2022 г., когда 14.06.2022 г. проведено восстановление ритма ЭИТ. 15.06.2022 г. в 16:25 упала в коридоре отделения, отмечено угнетение сознания до сопора-комы, левосторонний гемипарез. На МСКТ - картина изменений перфузии головного мозга соответствует ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой СМА, КТ-картина окклюзии просвета СМА справа от дистального отдела М1 сегмента.*

Из анамнеза жизни около 10 лет страдает АГ с максимальными цифрами САД до 170 мм рт.ст., с 2022 г. - фибрилляцией и трепетанием предсердий с частыми пароксизмами до 2-3 раз в год. Имеет отягощенный семейный анамнез – мать страдала АГ. Около 9-10 лет – ИБС, по поводу чего проводили баллонную ангиопластику и стентирование сосудов (2015 г.). Постоянно принимает эликвис 2,5 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки внутрь, аллапинин 2 5мг - по ½ таблетки 3 раза в сутки внутрь, престариум А 10 мг в сутки внутрь, диувер 2, 5мг 1 раз в сутки внутрь, верошпирон 25 мг в сутки внутрь, торвакард 20 мг в сутки внутрь, ситуационно - физиотенз 0,2 мг по 1 таблетке внутрь при повышении АД выше 160 мм рт.ст.

Объективно: *Общее состояние: тяжёлое. Положение: пассивное. Тип телосложения: астенический. Рост, см: 154. Вес, кг: 70. ИМТ: 29,52 кг/м^2. Температура тела, °С: 36.5.* ***Кожные покровы.*** *Цвет: обычной окраски. Высыпания: нет. Кровоизлияния: нет. Трофические изменения: нет. Влажность:*

умеренно влажные. Тургор: снижен. Видимые слизистые: обычной окраски. Периферические отёки: нет. ***Периферические лимфатические узлы.*** *Доступные пальпации: не пальпируются.* ***Опорно-двигательный аппарат.*** *Кости: без видимых изменений.* ***Система органов дыхания.*** *Дыхание через нос: свободное. Число дыханий 20 в минуту, SpO2-93% при дыхании атмосферным воздухом. Перкуторный звук: легочный. Дыхание при аускультации: везикулярное. Побочные дыхательные шумы: не выслушиваются. АД 150/70 мм рт.ст. ЧСС 68 в мин.* ***Мочевыделительная система.*** *Мочеиспускание: недержание мочи.* ***Нервная система.*** *Сознание: кома. На обращенную речь не реагирует. Шкала ком Глазго, баллы: 7-8. Менингеальные знаки: нет.* ***Черепные нервы. II пара (n. Opticus).*** *Поля зрения: оценке не доступны.* ***III (n. Oculomotorius), IV (n. Trochlearis), VI (n. Abducens).*** *Глазные щели: симметричные. Произвольные движения глаз: парез взора влево. Зрачки: симметричные, OD=OS. Фотореакции: прямая и содружественная сохранены.* ***V (n. Trigeminus).*** *Чувствительность на лице: болевая сохранена. Корнеальный рефлекс: сохранен.* ***VII (n. Facialis).*** *Мимическая мускулатура: симметричная.* ***VIII (n.vestibulocohlearis).*** *Нистагм: плавающие движения глазных яблок.* ***XII (n. Hypoglossus).*** *Язык: в полости рта. Объем активных произвольных движений: ограничен слева. Парезы: тетрапарез более выраженный слева. Сила в конечностях: снижена слева. Пассивные движения: в полном объеме. Сухожильные и периостальные рефлексы: D≤S. Патологические рефлексы: Бабинского с 2-х сторон. Чувствительность: болевая сохранена. Тазовые функции: не контролирует. NIHSS: 27 при поступлении (13 на 10-е сутки). Степень функциональной недееспособности по модифицированной шкале Рэнкина: 5 (5 на 10-е сутки). Индекс мобильности Ривермид: 1 (0 на 10-е сутки).*

ОАК*: лейкоциты - 10,40х10^9/л, эритроциты – 3,6х10^12/л, гемоглобин – 106,0 г/л, гематокрит – 33%, тромбоциты -173х10^9/л, палочкоядерные – 5%, сегментоядерные – 70%, лимфоциты – 15%, моноциты – 7%.* ***ОАМ:*** *соломенно-желтая, прозрачная, удельный вес <1005 мг/мл, белка нет, глюкоза – 0 ммоль/л, лейкоциты – 2-3 в поле зрения.* ***Биохимический анализ крови:*** *мочевина – 8,1 ммоль/л, креатинин – 103,5 мкмоль/л, АСТ – 21,9 МЕд/л, АЛТ – 15,4 МЕд/л, белок общий – 61,5 г/л, альбумин – 34,7 г/л, глюкоза – 8,33 ммоль/л.*

Лабораторные параметры волемического статуса*: NT-proBNP – 1396 пкг/мл при поступлении (повышен) и 2374 пкг/мл на 10-е сутки (повышен). Натрий – 136 ммоль/л при поступлении, 139 ммоль/л на 10-е сутки.*

Инструментальные параметры волемического статуса*: КДО ЛЖ – 72 мл, ФВ ЛЖ – 55% (снижена), диаметр НПВ – 2 см, степень коллабирования – более 50%.*

Лабораторные параметры тромбогенности сосудистого эндотелия: *Д-димер - 870 мкг/л при поступлении и 906 мкг/л на 10-е сутки (повышены), активность ффВ – 200,1% при поступлении (повышен), фибриноген – 2,66 г/л при поступлении и 3,8 г/л на 10-е сутки, СРБ – 10,3 мг/л при поступлении и 138,21 мг/л на 10-е сутки (повышен), общий холестерин – 4,22 ммоль/л, ЛПНП – 2,4*

ммоль/л, ЛПВП – 1,41 ммоль/л, индекс атерогенности – 1,99, триглицериды – 1 ммоль/л, ЛПОНП – 0,57 ммоль/л, соотношение общего холестерина к ЛПВП – 3.

ЭКГ: *Миграция водителя ритма по предсердиям с эпизодами синусовой брадиаритмии. ЧСС 44-49 уд. в минуту Отклонение электрической оси сердца влево. Замедление АВ-проводимости. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Удлинение электрической систолы желудочков.*

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: *интима-медиа лОСА – 1,2 мм (уплотнена), интима-медиа пОСА – 1,2 мм (уплотнена), ЛСК лОСА – 87 см/с, ЛСК пОСА – 65 см/с, ЛСК лВСА – 70 см/с, ЛСК пВСА – 54 см/с (снижена), ЛСК лПА – 60 см/с (повышена), ЛСК пПА – 53 см/с (повышена), диаметр лПА – 3,5 мм, диаметр пПА – 3,3 мм.*

Трансканиальное триплексное сканирование артерий Виллизиева круга: *При поступлении **СМА** Vs слева - 96 см/с (101 см/с на 10-е сутки); Vs справа - 179 см/с (109 см/с на 10-е сутки); TAMX слева - 43 см/с (53 см/с на 10-е сутки); TAMX справа - 102 см/с (52 см/с на 10-е сутки);Vd слева - 24 см/с (26 см/с на 10-е сутки); Vd справа - 58 см/с (23 см/с на 10-е сутки); PI слева - 1,67 (1,41 на 10-е сутки); PI справа - 1,20 (1,67 на 10-е сутки);RI слева - 0,75 (0,74 на 10-е сутки); RI справа - 0,68 (0,79 на 10-е сутки);**ПМА**: Vs слева - 97 см/с (91 см/с на 10-е сутки); Vs справа - 71 см/с (96 см/с на 10-е сутки); TAMX слева - 53 см/с (49 см/с на 10-е сутки); TAMX справа - 38 см/с (45 см/с на 10-е сутки); Vd слева - 31 см/с (27 см/с на 10-е сутки); Vd справа - 22 см/с (21 см/с на 10-е сутки); PI слева - 1,24 (1,3 на 10-е сутки); PI справа - 1,28 (1,69 на 10-е сутки);RI слева - 0,68 (0,70 на 10-е сутки); RI справа - 0,69 (0,78 на 10-е сутки); **ЗМА:** Vs слева - 47 см/с (63 см/с на 10-е сутки); Vs справа - 53 см/с (63 см/с на 10-е сутки); TAMX слева - 23 см/с (36 см/с на 10-е сутки); TAMX справа – 24 см/с (34 см/с на 10-е сутки); Vd слева - 14 см/с (17 см/с на 10-е сутки); Vd справа - 14 см/с (20 см/с на 10-е сутки); PI слева - 1,44 (1,28 на 10-е сутки); PI справа - 1,66 (1,28 на 10-е сутки); RI слева - 0,71 (0,72 на 10-е сутки); RI справа - 0,74 (0,68 на 10-е сутки); **ПА**: Vs слева - 38 см/с (39 см/с на 10-е сутки); Vs справа - 53 см/с (39 см/с на 10-е сутки); TAMX слева - 19 см/с (17 см/с на 10-е сутки); TAMX справа - 24 см/с (16 см/с на 10-е сутки); Vd слева - 8 см/с (9 см/с на 10-е сутки); Vd справа - 14 см/с (11 см/с на 10-е сутки); PI слева - 1,57 (1,76 на 10-е сутки); PI справа - 1,66 (1,20 на 10-е сутки); RI слева - 0,71 (0,81 на 10-е сутки); RI справа - 0,74 (0,63 на 10-е сутки). **ОА**: Vs - 62 см/с (33 см/с на 10-е сутки);TAMX - 30 см/с (21 см/с на 10-е сутки);Vd - 15 см/с (10 см/с на 10-е сутки); PI - 1,62 (1,14 на 10-е сутки); RI - 0,76 (0,66 на 10-е сутки);**Глубокие вены мозга (вены Розенталя)**: ЛСК слева - 8 см/с (11 см/с на 10-е сутки), справа – 25 см/с (17 см/с на 10-е сутки).*

Резюме: В данном клиническом случае у пациентки с длительным анамнезом АГ и ИБС наблюдается тяжелое течение ИИ кардиоэмболического генеза (кардиоэмболический подтип по критериям TOAST) на фоне сопутствующей кардиоваскулярной патологии. Обращает внимание прием низкой

(профилактической!) дозы оральных антикоагулянтов амбулаторно при часто рецидивирующих пароксизмах фибрилляции предсердий. При поступлении констатированы нарушения волемического статуса в остром периоде ИИ, главным образом, по резко повышенному уровню NT-proBNP (1396 пкг/мл) со значительным ростом на 10-е сутки (2374 пкг/мл), несмотря на проводимое лечение. Уровень натрия в крови при этом был в норме как при поступлении (136 ммоль/л), так и на 10-е сутки (139 ммоль/л). Инструментальные параметры волемического статуса также подтверждали его нарушения - сниженная ФВ ЛЖ, что в целом отражало и соответствовало ХСН на фоне АГ и ИБС. Транскраниальное триплексное сканирование артерий Виллизиева круга показало значительное увеличение скоростных параметров (Vs, Vd и TAMX) в пораженной артерии (правая СМА) в 1-е сутки с тенденцией к снижению на 10-е сутки. Индексы PI и RI были резко повышены при поступлении и показали значительный рост и на 10-е сутки. В интактной артерии не наблюдалось повышения скоростных параметров как при поступлении, так и на 10-е сутки. Однако индексы PI и RI также были резко повышены при поступлении и на 10-е сутки. Пациентке проводилась терапия согласно клиническим рекомендациям. Наблюдение проводилось в период стационарного лечения с ежедневной оценкой тяжести течения инсульта.

Нарушения волемического статуса в виде гиперволемии, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, длительная АГ осложнили течение ИИ и привели к летальному исходу на 28 сутки с момента дебюта заболевания.

3.2. Оценка мозгового кровотока у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде

Для оценки состояния интракраниального МК у пациентов с ИИ в остром периоде проводилось транскраниальное триплексное сканирование артерий Виллизиева круга (ТКДГ). Исследовались следующие гемодинамические параметры: Vs, Vd, PI, RI, TAMX по ПМА, ЗМА, СМА, ПА с двух сторон, ОА, а

также линейная скорость кровотока в глубоких венах мозга (вены Розенталя) с двух сторон. Данные допплерографические показатели оценивались только в 1 группе при поступлении и на 10-е сутки.

По сосудистой локализации инсульта у наших пациентов отмечено следующее распределение: в бассейне СМА инсульт имелся у 32 (62,7%), в ОА - 9 (17,6%), в ЗМА – 8 (15,7%), в ПМА – 1 (2%), во ВСА – 1 (2%). Полушарных инсультов в исследуемой группе пациентов зафиксировано не было.

Данные сравнительного анализа допплерографических показателей МК в пораженных и интактных артериях (в бассейнах СМА, ЗМА, ОА) при поступлении пациентов 1 группы с ИИ (в 1-е сутки) и на 10- е сутки представлены в таблице 31. Так, при поступлении в 1-е сутки имелось снижение всех скоростных показателей (Vs, Vd и TAMX) в пораженных и интактных сосудах бассейнов СМА, ЗМА и ОА. Полное прекращение кровотока не было зафиксировано ни в одном случае. При поступлении в 1–е сутки ИИ имелось ухудшение артериального кровотока по показателям Vs, TAMX и Vd в пораженных – ожидаемо и в большей степени, и в интактных сосудах бассейнов ЗМА и СМА, в ОА. Во всех пораженных и интактных сосудах бассейнов ЗМА и СМА, а также в ОА отмечалось значительное увеличение показателей сопротивления сосудистой стенки PI и RI при сравнении с контролем: статистической значимости рост показателя PI достиг в пораженных и интактных СМА и ЗМА, RI – в интактных СМА, пораженных и интактных ЗМА. Сопоставление полученных данных между соответствующими пораженными и интактными артериями обнаружило тенденцию к уменьшению сосудистых скоростных и нарастанию – параметров сопротивления во всех пораженных артериях, но без достоверности.

Через 10 дней скоростные показатели в пораженных и интактных артериях бассейна СМА при сравнении с таковыми в 1-е сутки остались практически неизменными, в ЗМА и ОА - скоростные параметры увеличились, в пораженных артериях бассейна ЗМА - практически до уровня контрольных значений. Параметры сосудистого сопротивления PI и RI имели тенденцию к уменьшению в

пораженных артериях бассейна СМА, практически неизменными оказались в пораженных ЗМА и ОА. В интактных артериях систем СМА и ЗМА отмечена тенденция к росту PI и RI (таблица 31).

Таблица 31 - Допплерографические показатели мозгового кровотока в пораженных и интактных артериях в динамике (n=49).

Пораженная/ интактная артерия (n=49)		**Vs**	**Vd**	**TAMX**	**PI**	**RI**
1-е сутки	СМА пораженная (n=32)	85,5 [63,5;126]	33 [19;52,75]	54,5 [36;86,25]	1,07* [0,81;1,14]	0,65 [0,56;0,67]
	СМА интактная (n=32)	99 [72;128]	34 [23,75;38]	59 [43;71]	1,09* [0,93;1,19]	0,65* [0,59;0,68]
10-е сутки	СМА пораженная (n=32)	84 [62;113,5]	31,5 [17,5;50]	54 [32,25;75,75]	0,98 [0,85;1,16]	0,61 [0,57;0,7]
	СМА интактная (n=32)	96 [71;108,5]	33 [23;39]	57 [44,75;73,25]	1,15* [0,86;1,26]	0,66* [0,57;0,72]
	СМА (группа контроля, n=20)	*90,5 [70,7;100,5]*	*35 [32,2;43,5]*	*58,5 [49;64,2]*	*0,9 [0,8;1]*	*0,6 [0,5;0,6]*
1-е сутки	ОА (n=9)	50 [0;80]	17,5 [0;38]	34,5 [0;58]	0,73 [0;0,95]	0,53 [0;0,6]
10-е сутки	ОА (n=9)	59 [0;92,5]	20 [0;40]	40,5 [0;61,5]	0,74 [0;1,13]	0,53 [0;0,65]
	ОА (группа контроля, n=20)	*51 [44,5;69,5]*	*22,5 [20,2;31]*	*36 [31;47,5]*	*0,8 [0,7;0,9]*	*0,6 [0,5;0,6]*
1-е сутки	ЗМА пораженная (n=8)	37* [33;47,75]	13* [12,75;21,25]	22,5* [22;33,25]	0,95* [0,88;1,04]	0,61* [0,58;0,64]
	ЗМА интактная (n=8)	39 [39;58]	15 [15;21,5]	25 [25;34,5]	0,97* [0,6;1,06]	0,62* [0,6;0,62]
10-е сутки	ЗМА пораженная (n=8)	54,5 [40,75;66]	20 [14;25]	36 [23,5;45]	0,96* [0,91;1,11]	0,63* [0,62;0,66]
	ЗМА интактная (n=8)	42* [42;47]	15* [15;18]	28 [28;31,5]	0,98* [0,95;0,98]	0,64* [0,62;0,64]
	ЗМА (группа контроля, n=20)	*57,5 [51,5;63,5]*	*25 [23,5;29]*	*40 [35,2;44]*	*0,8 [0,7;0,9]*	*0,5 [0,5;0,6]*

Примечания: СМА – средняя мозговая артерия, ЗМА – задняя мозговая артерия, ОА – основная артерия, Vs - максимальная систолическая скорость кровотока, Vd - диастолическая скорость кровотока, PI - индекс пульсативности Гослинга, RI - индекс периферического сопротивления Пурсело, TAMX - усредненная по времени максимальная скорость кровотока.

Данные представлены в виде Me (Q_1; Q_3). * - $p<0,05$ при сравнении больных с ИИ с группой контроля.

Мы также проанализировали показатели МК в пораженных и интактных артериях в зависимости от подтипа ИИ (таблицы 32, 33).

Таблица 32 - Допплерографические показатели мозгового кровотока в пораженных и интактных артериях в динамике в зависимости от подтипа ИИ (атеротромботический и кардиоэмболический подтипы) (n=29).

Показатели/ артерии	**Атеротромботический подтип (n=14)**		**Кардиоэмболический подтип (n=15)**		**Группа контроля (n=20)**
	1-е сутки	**10-сутки**	**1-е сутки**	**10-е сутки**	
Пораженная артерия					
Vs	125 [64;126]	115 [44;123]	57,5 [45,5;107,5]	84 [40,75;99,5]	90,5 [70,7;100,5]
Vd	44 [19;62]	53 [16;57]	27 [15;34,25]	24* [14,5;30,75]	35 [32,2;43,5]
TAMX	74 [36;86]	79 [24;84]	39,5 [28,25;87,5]	52 [23,5;54,75]	58,5 [49;64,2]
PI	0,75 [0,71;1,24]	0,84 [0,73;1,06]	1,09* [1;1,21]	1,07* [1,02;1,23]	0,9 [0,8;1]
RI	0,51 [0,49;0,7]	0,57 [0,5;0,62]	0,66* [0,62;0,69]	0,65* [0,61;0,73]	0,6 [0,5;0,6]
Интактная артерия					
Vs	102 [99;128]	100 [93;157]	76 [48,25;120,75]	91 [56,75;108,5]	90,5 [70,7;100,5]
Vd	37 [34;38]	34 [33;39]	23,5 [17,5;34,75]	24 [18,25;44,75]	35 [32,2;43,5]
TAMX	59 [59;71]	59 [55;88]	43 [30;69,25]	48,5 [35,75;71,5]	58,5 [49;64,2]
PI	1,08 [0,67;1,09]	1,06 [0,64;1,15]	1,15* [0,94;1,33]	1,2* [0,98;1,35]	0,9 [0,8;1]
RI	0,63 [0,48;0,65]	0,63 [0,47;0,67]	0,65* [0,6;0,74]	0,68* [0,63;0,74]	0,6 [0,5;0,6]

Примечания: СМА – средняя мозговая артерия, ЗМА – задняя мозговая артерия, ОА – основная артерия, Vs - максимальная систолическая скорость кровотока, Vd - диастолическая скорость кровотока, PI - индекс пульсативности Гослинга, RI - индекс периферического сопротивления Пурсело, TAMX - усредненная по времени максимальная скорость кровотока.
Данные представлены в виде Me (Q_1; Q_3). * - $p<0,05$ при сравнении больных с ИИ с группой контроля.

Таблица 33 - Допплерографические показатели мозгового кровотока в пораженных и интактных артериях в динамике в зависимости от подтипа ИИ (лакунарный подтип и ИИ неустановленной этиологии) (n=20).

Показатели/ артерии	**Лакунарный подтип (n=12)**		**ИИ неустановленной этиологии (n=8)**		**Группа контроля (n=20)**
	1-е сутки	**10-сутки**	**1-е сутки**	**10-е сутки**	
Пораженная артерия					
Vs	65,5 [38,5;80]	66 [62;83,75]	79 [53,5;144,25]	79,5 [51,5;91]	90,5 [70,7;100,5]
Vd	26 [14,5;38]	25 [16;40,25]	30 [21,75;58,5]	33 [18,75;36]	35 [32,2;43,5]

TAMX	42 [24,25;58]	45 [32;61,25]	48 [35,25;93,75]	51,5 [32,75;59,75]	58,5 [49;64,2]
PI	0,95 [0,81;1,1]	0,91 [0,73;1,4]	0,92 [0,89;1,09]	0,93 [0,88;1]	0,9 [0,8;1]
RI	0,61 [0,56;0,65]	0,60 [0,52;0,73]	0,63 [0,6;0,65]	0,61 [0,58;0,63]	0,6 [0,5;0,6]
Интактная артерия					
Vs	54 [39;77,25]	70 [42;70,75]	89 [67,5;103,75]	79 [49,75;95,5]	90,5 [70,7;100,5]
Vd	17* [15;33,75]	20* [15;29]	33,5 [27,5;40,25]	31,5 [20,25;39,75]	35 [32,2;43,5]
TAMX	32 [25;53]	40 [28;49]	56 [41,5;66,75]	56 [32,75;67,25]	58,5 [49;64,2]
PI	0,97 [0,86;1,16]	0,98 [0,8;1,26]	0,95 [0,94;1,01]	0,92 [0,86;0,94]	0,9 [0,8;1]
RI	0,62 [0,58;0,68]	0,64* [0,57;0,72]	0,6 [0,6;0,64]	0,59 [0,57;0,61]	0,6 [0,5;0,6]

Примечания: ИИ – ишемический инсульт, СМА – средняя мозговая артерия, ЗМА – задняя мозговая артерия, ОА – основная артерия, Vs - максимальная систолическая скорость кровотока, Vd - диастолическая скорость кровотока, PI - индекс пульсативности Гослинга, RI - индекс периферического сопротивления Пурсело, TAMX - усредненная по времени максимальная скорость кровотока.
Данные представлены в виде Me (Q_1; Q_3). * - $p<0,05$ при сравнении больных с ИИ с группой контроля.

У пациентов с атеротромботическим вариантом ИИ при поступлении отмечалось увеличение всех скоростных показателей и снижение индексов PI и RI в сравнении с контролем с пораженной стороны. В интактных артериях имелся рост Vs, индексов PI и RI.

У пациентов с кардиоэмболическим, лакунарным и подтипом неустановленного ИИ в первые сутки в сравнении с контролем в пораженных артериях отмечено снижение скоростных показателей и рост индексов PI и RI, наиболее выраженное при кардиоэмболическом варианте, где рост PI и RI был достоверным. В интактных артериях в сравнении с пораженными у пациентов с кардиоэмболическим и подтипом ИИ неустановленной этиологии скоростные показатели и индексы сопротивления сосудов оказались выше; при лакунарном варианте ИИ в интактных артериях скорости кровотока и индексы PI и RI были ниже, чем с пораженной стороны.

В динамике через 10 дней при атеротромботическом варианте ИИ отмечалось снижение Vs и увеличение Vd, а также индексов PI и RI, значения

которых приближались к контрольным с пораженной стороны; в интактных сосудах параметры практически не менялись. При кардиоэмболическом и лакунарном подтипах отмечалось увеличение скоростных показателей и легкая тенденция к снижению PI и RI в пораженных сосудах; в интактных – рост всех показателей. При подтипе неустановленной этиологии через 10 дней в пораженных сосудах кровоток почти не менялся, в интактных – все показатели имели тенденцию к снижению.

Проведенный корреляционный анализ обнаружил **у всей группы пациентов** с ИИ достоверную взаимосвязь между:

1) **пораженная артерия в 1-е сутки: PI** и баллами по шкале Рэнкина в 1-е сутки ($r=0,33$, $p<0,05$); **RI** и баллами по шкале Рэнкина в 1-е сутки ($r=0,31$, $p<0,05$).

При **атеротромботическом подтипе** зафиксирована достоверная взаимосвязь между:

1) **пораженная артерия в 1-е сутки: Vs** и индексом Ривермид в 1-е сутки ($r=-0,26$, $p<0,05$), баллами по шкале Рэнкина в 1-е сутки ($r=0,5$, $p<0,05$); **Vd** и баллами по шкале NIHSS в 1-е сутки ($r=0,25$, $p<0,05$), индексом Ривермид в 1-е сутки ($r=-0,29$, $p<0,05$), баллами по шкале Рэнкина в 1-е сутки ($r=0,52$, $p<0,05$).

При кардиоэмболическом подтипе ИИ выявлена достоверная корреляционная взаимосвязь между:

1) **пораженная артерия в 1-е сутки**: **PI** и возрастом ($r=0,45$, $p<0,05$), ИМТ ($r=-0,32$, $p<0,05$); **RI** и возрастом ($r=0,71$, $p<0,05$), ИМТ ($r=-0,3$, $p<0,05$).

Как показал корреляционный анализ, **при лакунарном подтипе ИИ** выявлена достоверная взаимосвязь между:

1) **пораженная артерия в 1-е сутки**: **Vs** и ДАД ($r=0,38$, $p<0,05$), баллами по шкале NIHSS в 1-е сутки ($r=-0,79$, $p<0,05$); **Vd** и ДАД ($r=0,38$, $p<0,05$), баллами по шкале NIHSS в 1-е сутки ($r=-0,79$, $p<0,05$); **TAMX** и ДАД ($r=0,38$, $p<0,05$), баллами по шкале NIHSS в 1-е сутки ($r=-0,79$); **PI** и возрастом ($r=0,94$, $p<0,05$), полом ($r=0,63$, $p<0,05$), САД ($r=-0,63$, $p<0,05$),

баллами по шкале NIHSS в 1-е сутки (r=0,64, p<0,05); **RI** и возрастом (r=0,94, p<0,05), полом (r=0,63, p<0,05), САД (r=-0,63, p<0,05), баллами по шкале NIHSS в 1-е сутки (r=0,64, p<0,05).

При ИИ неустановленной этиологии зафиксирована достоверная взаимосвязь между:

1) **пораженная артерия в 1-е сутки: Vs** и полом (r=0,78, p<0,05), САД (r=0,26, p<0,05); **Vd** и полом (r=0,78, p<0,05), САД (r=0,26, p<0,05); **TAMX** и полом (r=0,78, p<0,05), САД (r=0,26, p<0,05); **PI** и полом (r=-0,27, p<0,05), САД (r=0,82, p<0,05); **RI** и возрастом (r=0,95, p<0,05), полом (r=0,27, p<0,05), САД (r=0,54, p<0,05), ДАД (r=0,94, p<0,05).

Также был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи показателей МК и лабораторно-инструментальных параметров волемического статуса, как всей группы пациентов, так и в зависимости от подтипа ИИ. Корреляционный анализ выявил достоверные взаимосвязи показателей МК и волемического статуса пациента: скоростным параметром **Vd** и ФВ ЛЖ (r=0,3, p<0,05); **PI** с КДО ЛЖ (r=0,3, p<0,05) и ФВ ЛЖ (r=-0,38, p<0,05), а также степенью коллабирования НПВ (r=-0,39, p<0,05); **RI** с КДО ЛЖ (r=0,28, p<0,05), ФВ ЛЖ (r=-0,41, p<0,05) и степенью коллабирования НПВ (r=-0,39, p<0,05), уровнем натрия (r=-0,34, p<0,05) и NT-proBNP (r=0,26, p<0,05). Кроме того, зафиксирована умеренная взаимосвязь между индексами PI и RI и баллами по шкале Рэнкина в 1-е сутки (r=-0,33, p<0,05 и r=-0,31, p<0,05 соответственно). Полученные корреляции прослеживались как в 1-е, так и на 10-е сутки течения ИИ.

Клинический пример № 2

Больной С., 70 лет, находился на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (нейрореанимации) ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ с 26.10.2022 г. по 28.10.2022 г. (история болезни № 43451-22).

Клинический диагноз. Основной: *код по МКБ-10: I64 ИИ в бассейне левой СМА от 26.10.2022 г. Атеротромботический подтип по TOAST.*

Сопутствующий: *Гипертоническая болезнь III ст. Атеросклероз брахиоцефальной артерии. Окклюзия левой ВСА на всем протяжении. ИБС:*

Атеросклеротический кардиосклероз. Балонная вазодилатация и стентирование правой ВСА от 30.09.2020 г. Хронический бронхит. Пневмосклероз. Постскабиозный дерматит с экзематизацией в области спины и бедер.

***Жалобы** при поступлении: не предъявляет из-за речевых нарушений.*

***Анамнез** настоящего заболевания: 26.10.22 г. утром, со слов супруги, после пробуждения (около 9:00 утра) пациент перестал вступать в контакт, появилась спутанность, дезориентация. Была вызвана бригада СМП, доставлен в приемное отделение ЦКБ. Госпитализирован в отделение нейрореанимации для дообследования и лечения.*

Из анамнеза жизни: около 5 лет страдает АГ с максимальными цифрами САД до 180 мм рт.ст. Гипертоническая болезнь 3 ст., 3 ст. риск 4, ТЭЛА мелких ветвей от июля 2020 г. Оперативные вмешательства: балонная вазодилатация и стентирование правой ВСА от 30.09.2020 г. Постоянно принимает ксарелто 15 мг, розувастатин, бисопролол 2,5 мг. Имеет отягощенный семейный анамнез – мать страдала сердечно-сосудистыми заболеваниями.

***Объективно.** Общее состояние: средней тяжести. Тип телосложения: гиперстенический. Температура тела, °С: 36.5. Рост, см: 180. Вес, кг: 100. Расчёт ИМТ: 30,86. **Кожные покровы:** Цвет: обычной окраски. Высыпания: высыпания на коже живота, покраснения в области паха. Кровоизлияния: нет. Трофические изменения: нет. Влажность: сухие. Видимые слизистые: обычной окраски. Периферические отёки: нет. **Периферические лимфатические узлы:** Доступные пальпации: не изменены. **Опорно-двигательный аппарат:** Кости: не деформированы. Суставы: не деформированы. **Система органов дыхания:** Дыхание через нос: свободное. Число дыханий в минуту: 16. Пальпация грудной клетки: безболезненная. Дыхание при аускультации: везикулярное в отделах лёгких: во всех. Побочные дыхательные шумы: не выслушиваются. **Система органов кровообращения: Аускультация сердца:** Тоны сердца: приглушены. Шумы: не выслушиваются. Ритм: правильный. ЧСС: 74 в 1 минуту. АД на левой руке, мм рт.ст.: 135/80. **Система органов пищеварения:** Язык: розового цвета. Сосочковый слой: сохранен. Налёт, трещины, изъязвления: нет. Десны, мягкое и твёрдое небо и слизистые ротовой полости: розовой окраски. Живот: правильной формы. **Пальпация живота:** Живот: мягкий безболезненный во всех отделах. Расхождение прямых мышц живота: не выявляется. Грыжи брюшной стенки: не выявляются. Желчный пузырь: не пальпируется. Симптомы раздражения брюшины: отрицательные. **Мочевыделительная система:** Симптом поколачивания: отрицательный с обеих сторон. Почки: не пальпируются. Мочеиспускание: установлен мочевой катетер. **Нервная система:** Сознание: ясное. Шкала ком Глазго, баллы: 15. Когнитивные функции: оценка затруднена в связи с речевыми нарушениями (сенсомоторная афазия), инструкции выполняет избирательно. Речь: сенсомоторная афазия. Менингеальные знаки: нет. **Черепные нервы: I пара (n. olfactorius):** Обоняние: не исследовалось. **II пара (n. opticus):** Поля зрения: достоверно не оценить. **III (n. oculomotorius) IV (n. trochlearis), VI (n. abducens):** Глазные щели: симметричные. Произвольные движения глаз: в полном объеме. Зрачки: симметричные, OD=OS.*

Фотореакции: прямая и содружественная сохранены. ***V (n. trigeminus):*** *Чувствительность на лице: достоверно не оценить. Корнеальный рефлекс: сохранен.* ***VII (n. facialis):*** *Мимическая мускулатура: сглаженность носогубной складки справа.* ***VIII (n.vestibulocohlearis):*** *Слух: ориентировочно сохранен. Нистагм: не определяется.* ***IX (n.glossopharingeus), X (n. vagus):*** *Артикуляция, фонация и глотание: достоверно не оценить (сенсо-моторная афазия).* ***XII (n. hypoglossus):*** *Язык: девиация вправо. Парезы: правосторонняя спастическая гемиплегия. Сила в конечностях: в левых конечностях удовлетворительная. Пассивные движения: ограничены из-за развития сгибательной контрактуры в правой руке. Атрофии, фасцикуляции: нет. Сухожильные и периостальные рефлексы: D≥S. Патологические рефлексы: Симптом Бабинского (+) справа, рефлексы орального автоматизма (+), хватательный рефлекс справа. Тонус мышц в конечностях: Повышен по спастическому типу в правых конечностях. Координаторные пробы: ПНП выполняет с дисметрией левыми конечностями, правыми не выполняет из-за пареза. Поверхностная и глубокая чувствительность: достоверно не оценить. NIHSS: 13 баллов (7 на 10-е сутки). Степень функциональной недееспособности по модифицированной шкале Рэнкина: 3 (2 на 10-е сутки). Индекс мобильности Ривермид: 10 (13 на 10-е сутки).*

ОАК*: лейкоциты – 9,70х10^9/л, эритроциты –4,7х10^12/л, гемоглобин – 145,0 г/л, гематокрит –43%, тромбоциты - 253х10^9/л, палочкоядерные –3%, сегментоядерные – 63%, лимфоциты – 25%, моноциты – 8%.* ***ОАМ****: соломенная, прозрачная, удельный вес - 1021 мг/мл, белка нет, глюкоза – 0 ммоль/л, лейкоциты – 1-2 в поле зрения.* ***Биохимический анализ крови:*** *мочевина – 4,7 ммоль/л, креатинин – 81,1 мкмоль/л, АСТ – 18,6 МЕд/л, АЛТ – 23 МЕд/л, белок общий – 68,7 г/л, альбумин – 41 г/л, глюкоза – 5,94 ммоль/л.*

Лабораторные параметры волемического статуса*: NT-proBNP – 447,30 пкг/мл при поступлении (повышен) и 82,35 пкг/мл на 10-е сутки. Натрий – 139,5 ммоль/л при поступлении, 136,5 ммоль/л на 10-е сутки.*

Инструментальные параметры волемического статуса*: КДО ЛЖ – 77 мл, ФВ ЛЖ – 60%, диаметр НПВ – 1,8 см, степень коллабирования – более 50%.*

Лабораторные параметры тромбогенности сосудистого эндотелия: *Д-димер - 937 мкг/л при поступлении и 1089 мкг/л на 10-е сутки (повышены), активность ффВ – 182% при поступлении (повышен), фибриноген – 4,45 г/л при поступлении и 5,1 г/л на 10-е сутки (повышен), СРБ – 3,7 мг/л при поступлении и 16,14 мг/л на 10-е сутки (повышен), общий холестерин – 4,12 ммоль/л, ЛПНП – 2,4 ммоль/л , ЛПВП – 1,21 ммоль/л, индекс атерогенности – 2,40, триглицериды – 1,18 ммоль/л, ЛПОНП – 0,54 ммоль/л, соотношение общего холестерина к ЛПВП – 3,4.*

ЭКГ: *Ритм синусовый, регулярный. ЧСС 68 ударов в минуту. Неполная блокада АВ-блокада I степени. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.*

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: *Сосуды левой половины шеи для визуализации недоступны из-за наличия ЦВК и повязки.*

Интима-медиа пОСА – 0,9 мм, ЛСК пОСА – 56 см/с, ЛСК пВСА – 76 см/с, ЛСК пПА –48 см/с, диаметр пПА – 3,8 мм.

Трансканиальное триплексное сканирование артерий Виллизиева круга: *При поступлении **СМА**: Vs слева - 64 см/с (44 см/с на 10-е сутки); Vs справа - 99 см/с (100 см/с на 10-е сутки); TAMX слева - 36 см/с (24 см/с на 10-е сутки); TAMX справа - 59 см/с (59 см/с на 10-е сутки);Vd слева - 19 см/с (16 см/с на 10-е сутки); Vd справа - 34 см/с (33 см/с на 10-е сутки); PI слева - 1,24 (1,06 на 10-е сутки); PI справа - 1,09 (1,15 на 10-е сутки);RI слева - 0,7 (0,62 на 10-е сутки); RI справа - 0,65 (0,67 на 10-е сутки);**ПМА**: Vs слева - 88 см/с (82 см/с на 10-е сутки); Vs справа - 56 см/с (42 см/с на 10-е сутки); TAMX слева - 55 см/с (53 см/с на 10-е сутки); TAMX справа - 32 см/с (22 см/с на 10-е сутки); Vd слева - 30 см/с (30 см/с на 10-е сутки); Vd справа - 15 см/с (12 см/с на 10-е сутки); PI слева - 1,08 (0,99 на 10-е сутки); PI справа - 1,28 (1,4 на 10-е сутки);RI слева - 0,66 (0,63 на 10-е сутки); RI справа - 0,73 (0,73 на 10-е сутки); **ЗМА:** Vs слева - 78 см/с (64 см/с на 10-е сутки); Vs справа - 63 см/с (51 см/с на 10-е сутки); TAMX слева - 47 см/с (38 см/с на 10-е сутки); TAMX справа – 41 см/с (30 см/с на 10-е сутки); Vd слева - 26 см/с (22 см/с на 10-е сутки); Vd справа - 23 см/с (16 см/с на 10-е сутки); PI слева - 1,1 (1,13 на 10-е сутки); PI справа – 0,99 (1,13 на 10-е сутки); RI слева - 0,67 (0,66 на 10-е сутки); RI справа - 0,63 (0,68 на 10-е сутки); **ПА**: Vs слева - 87 см/с (71 см/с на 10-е сутки); Vs справа - 46 см/с (23 см/с на 10-е сутки); TAMX слева - 49 см/с (41 см/с на 10-е сутки); TAMX справа - 32 см/с (18 см/с на 10-е сутки); Vd слева - 52 см/с (24 см/с на 10-е сутки); Vd справа - 20 см/с (12 см/с на 10-е сутки); PI слева - 1,24 (1,15 на 10-е сутки); PI справа – 0,76 (0,63 на 10-е сутки); RI слева - 0,7 (0,66 на 10-е сутки); RI справа - 0,56 (0,49 на 10-е сутки). **ОА**: визуализировать не удалось из-за вынужденного положения пациентки; **Глубокие вены мозга (вены Розенталя)**: ЛСК слева - 7 см/с (6 см/с на 10-е сутки), справа – 13 см/с (11 см/с на 10-е сутки).*

Резюме: В данном клиническом случае у пациента с АГ и атеросклерозом в анамнезе наблюдается течение ИИ средней степени тяжести атеротромботического генеза (атеротромботический подтип по критериям TOAST). Транскраниальное триплексное сканирование артерий Виллизиева круга показало снижение скоростных параметров (Vs, Vd и TAMX) в пораженной артерии (левая СМА) в 1-е сутки с тенденцией к дальнейшему снижению на 10-е сутки. Индексы PI и RI были повышены при поступлении, однако показали снижение на 10-е сутки, при этом индекс RI достиг нормы. В интактной артерии скоростные параметры были в норме как в 1-е сутки, так и на 10-е сутки. Индекс PI был повышен как при поступлении, так и в динамике. При этом индекс RI был в норме.

При поступлении констатирован повышенный уровень NT-proBNP (447,80 пкг/мл), однако со значительным снижением на 10-е сутки (82,35 пкг/мл). Уровень натрия в крови при этом был в норме как при поступлении (139,5 ммоль/л), так и на 10-е сутки (136,5 ммоль/л). Инструментальные параметры волемического статуса подтверждали отсутствие нарушений волемического статуса.

Пациенту проводилась терапия согласно клиническим рекомендациям. Наблюдение проводилось в период стационарного лечения с ежедневной оценкой тяжести течения инсульта.

Снижение индексов PI и RI, а также скоростных параметров мозгового кровотока, отсутствие волемических нарушений способствовали благоприятному исходу ИИ, пациент был выписан на третьи сутки из отделения нейрореанимации, контроль тяжести инсульта проводился на 10-е сутки совместно с лабораторным и инструментальным исследованием. Из стационара пациент выписан на 23 сутки с неврологическим улучшением.

3.3. Оценка тромбогенности сосудистого эндотелия у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде

Оценка лабораторных параметров тромбогенности сосудистого эндотелия включала в себя определение следующих показателей: Д-димер, активность ффВ, фибриноген, СРБ, липидный спектр (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, индекс атерогенности, триглицериды, ЛПОНП, соотношение общего холестерина к ЛПВП).

Оценка лабораторных параметров проводилась в целом у пациентов по группе, а также в подгруппах в зависимости от подтипа ИИ. Д-димер, фибриноген, СРБ оценивали в 1-е сутки (в обеих группах) и 10-е сутки наблюдения (в 1 группе), активность ффВ и липидный спектр - только в 1-е сутки (в обеих группах).

Лабораторные параметры оценки тромбогенности сосудистого эндотелия показали, что **в 1 группе** в 1-е сутки наблюдения суммарный уровень Д-димера оказался достоверно выше у пациентов с острым ИИ по сравнению с группой контроля – 835 [554;1322] г/л против 398,5 [186,5;510] г/л, при этом максимальное значение данного показателя зафиксировано при кардиоэмболическом подтипе ИИ – 1521 [759;6558] г/л. Уровень Д-димера был также достоверно выше, чем в группе контроля, при атеротромботическом подтипе и ИИ неустановленной этиологии – 819 [412;937] г/л и 870 [702,8; 1640,3] г/л соответственно ($p<0,05$). При лакунарном подтипе уровень Д-димера также был выше, чем в группе контроля, хотя степени достоверности этот параметр и не достиг.

На 10-е сутки сравниваемый параметр не пришел в норму и составил 686 [464;1193,3] г/л. Анализ показал, что наибольшие изменения показателя на 10-е сутки отмечены у пациентов с атеротромботическим, кардиоэмболическим подтипами и ИИ неустановленной этиологией, где выявлен самый высокий уровень Д-димера – 1171,5 [681,3;5012,3] г/л ($p<0,05$). Тенденция к снижению уровня Д-Димера на 10-е сутки имелась только при кардиоэмболическом подтипе.

Активность ффВ оказалась достоверно выше только в подгруппе пациентов с кардиоэмболическим подтипом - 210,2 [153,9; 240,5] % ($p<0,05$).

Уровень фибриногена в целом по всей группе, а также в подгруппах, пациентов оказался в пределах нормы как в 1-е сутки, так и на 10-е сутки.

В 1-е сутки наблюдения повышения уровня СРБ не зафиксировано как в целом во всей группе, так и в подгруппах. Однако на 10-е сутки суммарный уровень СРБ был достоверно выше, чем в группе контроля, и составил 3,9 [2,3;16,1] мг/л. Достоверно максимальное значение зафиксировано при атеротромботическом подтипе – 6,2 [2,5;17,6] мг/л, достоверно минимальное - при лакунарном подтипе (2,3 [0,7;3,3] мг/л ($p<0,05$).

Уровень общего холестерина был выше в целом в группе и составил 4,5 [3,6;5,8] ммоль/л. Общий холестерин оказался достоверно значимо выше при атеротромботическом подтипе – 6 [4,7;6,9] ммоль/л ($p<0,05$).

Суммарный уровень ЛПНП был достоверно выше, чем в группе контроля – 2,7 [2,1;3,9] ммоль/л (p<0,05), при этом достоверно максимальное значение выявлено при атеротромботическом подтипе – 4,2 [2,6;4,6] ммоль/л (p<0,05).

Уровень ЛПВП был достоверно ниже группы контроля как в целом по группе - (1,2 [1;1,6] ммоль/л, так и при атеротромботическом, кардиоэмболическом подтипах и ИИ неустановленной этиологии – 1,2 [1;1,3] ммоль/л, 1,3 [1,1;1,6] ммоль/л и 1,3 [0,9;1,4] ммоль/л соответственно (p<0,05).

Индекс атерогенности был достоверно выше у всей группы пациентов – 2,4 [1,6;3,9], а также при атеротромботическом подтипе и ИИ неустановленной этиологии – 4,7 [2,9;5,3] и 3,3 [2,1;3,8] соответственно (p<0,05).

Уровень триглицеридов оказался достоверно выше у всей группы пациентов (1,2 [0,8;2] ммоль/л, а также при атеротромботическом подтипе – 2,2 [1,4;2,4] ммоль/л (p<0,05).

ЛПОНП были достоверно выше в целом по группе, а также при атеротромботическом подтипе – 0,5 [0,4;0,9] и 1 [0,6;1,1] ммоль/л соответственно (p<0,05).

Соотношение общего холестерина к ЛПВП было также достоверно выше у всей группы пациентов, а также при атеротромботическом подтипе – 3,4 [2,6;4,9] и 5,7 [3,9;6,3] соответственно (p<0,05) - таблица 34.

Таблица 34 – Лабораторные параметры оценки тромбогенности сосудистого эндотелия (n=51).

Лабораторные параметры	**Общее количество пациентов (n=51)**	**Подтипы ИИ**				**Группа контроля (n=20)**
		Атеро-тромботи-ческий (n=14)	**Кардио-эмболи-ческий (n=17)**	**Лаку-нарный (n=12)**	**Неустано-вленной этиологии (n=8)**	
Д-димер, г/л, Me [Q25-Q75] (1-е сутки)	835* ** [554;1322]	819* ** [412;937]	1521** * [759;6558]	536,5** [277;1141]	870* [702,8;1640,3]	398,5 [186,5;510]
Д-димер, г/л, Me [Q25-Q75] (10-е сутки)	686* ** [464;1193,3]	987* ** [456,3; 1089]	882,5** * [570,5; 1962]	449** [297;522]	1171,5** * [681,3; 5012,3]	398,5 [186,5;510]
Активность ффВ, %, Me [Q25-Q75]	162,7** [112;210,2]	152,8 [112;182]	210,2** * [153,9; 240,5]	151,4 [87,5; 172,7]	140,4 [94;222,9]	128,5 [85,1;172,9]
Фибриноген, г/л, Me [Q25-Q75] (1-е сутки)	3,8** [3,5;4,4]	4,2** [4;4,5]	3,6 [3,3;4,2]	3,5** [3,5;3,6]	4,3 [3,3;5,6]	3,7 [3,6;4,3]

Фибриноген, г/л, Me [Q25-Q75] (10-е сутки)	4 [3,7;4,3]	4,1 [3,6;4,8]	3,8 [3,6;4,1]	4,3 [3,8;4,4]	4 [3,8;4,3]	3,7 [3,6;4,3]
СРБ, мг/л, Me [Q25-Q75] (1-е сутки)	4,6 [1,8; 10,3]	6,6 [3,7;10,8]	5,7 [2,1;10,5]	0,6 [0,5;9,3]	2,8 [1,9;34,4]	3 [2;5]
СРБ, мг/л, Me [Q25-Q75] (10-е сутки)	3,9* ** [2,3;16,1]	6,2* ** [2,5;17,6]	8,4** [4,1;21,7]	2,3** * [0,7;3,3]	6,6 [2,2;66,6]	3 [2,5]
Общий холестерин, ммоль/л, Me [Q25-Q75]	4,5* ** [3,6;5,8]	6* [4,7;6,9]	4,2** [3,6;5,2]	3,1** [2,9;4,5]	4,4** [3,5;5,6]	4,5 [4;5]
ЛПНП, ммоль/л, Me [Q25-Q75]	2,7* ** [2,1;3,9]	4,2* [2,6;4,6]	2,4** [1,8;3,3]	2,1** [1,4;2,9]	2,5** [1,7;4]	2,2 [1,5;3]
ЛПВП, ммоль/л, Me [Q25-Q75]	1,2* ** [1;1,6]	1,2* ** [1;1,3]	1,3* [1,1;1,6]	1,9** [1,2;2]	1,3* [0,9;1,4]	1,9 [1,3;2,1]
Индекс атерогенности	2,4* ** [1,6;3,9]	4,7* ** [2,9;5,3]	2,4** [1,9;2,9]	1,4** [1,4;1,6]	3,3** * [2,1;3,8]	1,4 [1;2,5]
Триглицериды, ммоль/л, Me [Q25-Q75]	1,2* ** [0,8;2]	2,2* ** [1,4;2,4]	0,9** [0,8;1,3]	0,8** [0,6;1,2]	1,3** [0,7;1,9]	1,1 [0,6;1,5]
ЛПОНП, ммоль/л, Me [Q25-Q75]	0,5* ** [0,4;0,9]	1* ** [0,6;1,1]	0,4** [0,3;0,6]	0,4** [0,3;0,5]	0,6** [0,3;0,9]	0,5 [0,3;0,7]
Соотношение общего холестерина к ЛПВП	3,4* ** [2,6;4.9]	5,7* ** [3,9;6,3]	3,4** [3;4]	2,4** [2,4;2,6]	4,3** [3,1;4,8]	2,4 [2,1;3,5]

Примечания: ИИ – ишемический инсульт, ффВ – активность фактора фон Виллебранда, СРБ – С-реактивный белок, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности. * - $p<0,05$ при сравнении больных с ИИ с группой контроля; ** - $p<0,05$ при внутригрупповом анализе среди больных с ИИ.

Проведенный корреляционный анализ выявил достоверную взаимосвязь между **уровнем Д-димера в 1-е сутки наблюдения** и

1) возрастом ($r=0,92$, $p<0,05$), ИМТ ($r=0,43$, $p<0,05$), баллами по шкале NIHSS в 1-е сутки ($r=0,52$, $p<0,05$), баллами по шкале Рэнкина в 1-е сутки ($r=0,39$, $p<0,05$) **при атеротромботическом подтипе**;
2) возрастом ($r=0,35$, $p<0,05$), САД ($r=0,3$, $p<0,05$), ДАД ($r=0,25$, $p<0,05$), индексом Ривермид в 1-е сутки ($r=-0,36$, $p<0,05$) **при кардиоэмболическом подтипе**;
3) ДАД ($r=0,32$, $p<0,05$), баллами по шкале NIHSS в 1-е сутки ($r=0,27$, $p<0,05$) **при лакунарном подтипе**;

4) САД (r=-0,43, p<0,05), баллами по шкале NIHSS в 1-е сутки (r=0,59, p<0,05) **при ИИ неустановленной этиологии**.

При проведении корреляционного анализа прослеживалась достоверная взаимосвязь между **активностью ффВ** и

1) возрастом (r=0,68, p<0,05), ИМТ (r=0,29, p<0,05), баллами по шкале NIHSS в 1-е сутки (r=0,78, p<0,05) при **атеротромботическом подтипе**;
2) индексом Ривермид в 1-е сутки (r=-0,32, p<0,05), баллами по шкале Рэнкина в 1-е сутки (r=0,33, p<0,05) **при кардиоэмболическом подтипе**;
3) САД (r=0,54, p<0,05), ДАД (r=0,33, p<0,05) **при лакунарном подтипе**;
4) САД (r=-0,58, p<0,05), ДАД (r=-0,3, p<0,05), баллами по шкале NIHSS в 1-е сутки (r=0,3, p<0,05) **при ИИ неустановленной этиологии**.

Кроме того, зафиксирована достоверная взаимосвязь между **уровнем СРБ при поступлении** и

1) САД (r=0,28, p<0,05), баллами по шкале NIHSS в 1-е сутки (r=0,55, p<0,05), индексом Ривермид в 1-е сутки (r=-0,41, p<0,05), баллами по шкале Рэнкина в 1-е сутки (r=0,44, p<0,05) **при кардиоэмболическом подтипе**;
2) возрастом (r=0,9, p<0,05), ИМТ (r=0,65, p<0,05), ДАД (r=-0,76, p<0,05), баллами по шкале NIHSS в 1-е сутки (r=0,62, p<0,05) **при лакунарном подтипе**;
3) САД (r=-0,37, p<0,05), ДАД (r=-0,25, p<0,05), баллами по шкале NIHSS в 1-е сутки (r=0,43, p<0,05) **при ИИ неустановленной этиологии**.

Как показал корреляционный анализ, выявлена достоверная взаимосвязь между **уровнем общего холестерина** и

1) САД (r=0,65, p<0,05), ДАД (r=0,7, p<0,05) **при атеротромботическом подтипе**;
2) САД (r=-0,6, p<0,05), индексом Ривермид в 1-е сутки (r=-0,58, p<0,05), баллами по шкале Рэнкина в 1-е сутки (r=0,83, p<0,05) **при лакунарном подтипе**;

3) возрастом (r=0,6, p<0,05), САД (r=0,8, p<0,05), ДАД (r=0,9, p<0,05) **при ИИ неустановленной этиологии**.

Проведенный корреляционный анализ зафиксировал достоверную взаимосвязь между **ЛПНП** и

1) САД (r=0,44, p<0,05), ДАД (r=0,53, p<0,05) **при атеротромботическом подтипе**;
2) САД (r=0,47, p<0,05), ДАД (r=0,4, p<0,05) **при кардиоэмболическом подтипе**;
3) ДАД (r=0,76, p<0,05) **при лакунарном подтипе**;
4) возрастом (r=0,6, p<0,05), САД (r=0,8, p<0,05), ДАД (r=0,9, p<0,05), баллами по шкале Рэнкина в 1-е сутки (r=-0,26, p<0,05) **при ИИ неустановленной этиологии**.

Выявлена достоверная взаимосвязь между **ЛПВП** и

1) баллами по шкале Рэнкина в 1-е сутки (r=-0,81, p<0,05) **при атеротромботическом подтипе**;
2) САД (r=0,32, p<0,05) **при кардиоэмболическом подтипе**;
3) возрастом (r=-0,72, p<0,05), ИМТ (r=-0,54, p<0,05), ДАД (r=0,62, p<0,05), баллами по шкале NIHSS в 1-е сутки (r=-0,36, p<0,05) **при лакунарном подтипе**;
4) ИМТ (r=-0,32, p<0,05), САД (r=0,61, p<0,05), ДАД (r=0,35, p<0,05) **при ИИ неустановленной этиологии**.

Проведенный корреляционный анализ выявил достоверную взаимосвязь между **индексом атерогенности** и

1) САД (r=0,36, p<0,05), ДАД (r=0,57, p<0,05) **при атеротромботическом подтипе**;
2) ДАД (r=0,32, p<0,05) **при кардиоэмболическом подтипе**;
3) САД (r=0,26, p<0,05), ДАД (r=0,43, p<0,05) **при лакунарном подтипе**;
4) ИМТ (r=0,38, p<0,05) **при ИИ неустановленной этиологии**.

Выявлена достоверная взаимосвязь между **триглицеридами** и

1) индексом Ривермид в 1-е сутки (r=-0,28, p<0,05) **у всей 1 группы пациентов;**
2) САД (r=0,3, p<0,05), ДАД (r=0,4, p<0,05) **при атеротромботическом подтипе**;
3) возрастом (r=0,52, p<0,05), ИМТ (r=0,94, p<0,05), САД (r=0,34, p<0,05), баллами по шкале NIHSS в 1-е сутки (r=0,84, p<0,05), **при лакунарном подтипе**;
4) ИМТ (r=0,67, p<0,05), САД (r=-0,61, p<0,05), ДАД (r=-0,65, p<0,05), баллами по шкале NIHSS в 1-е сутки (r=0,36, p<0,05), индексом Ривермид в 1-е сутки (r=-0,37, p<0,05) **при ИИ неустановленной этиологии**.

Кроме того, зафиксирована достоверная взаимосвязь между **ЛПОНП** и

1) индексом Ривермид в 1-е сутки (r=-0,26, p<0,05) **у всей 1 группы пациентов;**
2) САД (r=0,3, p<0,05), ДАД (r=0,4, p<0,05) **при атеротромботическом подтипе**;
3) САД (r=0,26, p<0,05) **при кардиоэмболическом подтипе**;
4) возрастом (r=0,52, p<0,05), ИМТ (r=0,94, p<0,05), САД (r=0,34, p<0,05), баллами по шкале NIHSS в 1-е сутки (r=0,84, p<0,05) **при лакунарном подтипе**;
5) ИМТ (r=0,67, p<0,05), САД (r=-0,61, p<0,05), ДАД (r=0,65, p<0,05), баллами по шкале NIHSS в 1-е сутки (r=0,36, p<0,05), индексом Ривермид в 1-е сутки (r=-0,37, p<0,05) **при ИИ неустановленной этиологии**.

Проведенный корреляционный анализ выявил достоверную взаимосвязь между **соотношением общего холестерина к ЛПВП** и

1) САД (r=0,36, p<0,05), ДАД (r=0,57, p<0,05) **при атеротромботическом подтипе**;
2) ДАД (r=0,33, p<0,05) **при кардиомболическом подтипе**;
3) САД (r=0,41, p<0,05), ДАД (r=0,68, p<0,05) **при лакунарном подтипе**;
4) ИМТ (r=0,31, p<0,05) **при ИИ неустановленной этиологии**.

Лабораторные параметры оценки тромбогенности сосудистого эндотелия 2 группы были аналогичны 1 группе, равно как и корреляционный анализ (таблица 35).

Таблица 35 – Лабораторные параметры оценки тромбогенности сосудистого эндотелия (n=135).

Лабораторные параметры	**Общее количество пациентов (n=135)**	**Подтипы ИИ**				**Группа контроля (n=20)**
		Атеротромботический (n=32)	**Кардиоэмболический (n=39)**	**Лакунарный (n=40)**	**Неустановленной этиологии (n=24)**	
Д-димер, г/л, Me [Q25-Q75] (1-е сутки)	790* ** [370;3266]	692* ** [445;5342]	1776* ** [796;5678]	403** [325;750,3]	1250* ** [262;14335]	398,5 [186,5;510]
Активность ффВ, %, Me [Q25-Q75]	175,3** [129,7; 210,4]	158,7** [104,6; 191,5]	201,6** * [167,3; 240,7]	169,3** [113,9; 183,2]	211,6** * [107,5; 228,3]	128,5 [85,1; 172,9]
Фибриноген, г/л, Me [Q25-Q75] (1-е сутки)	3,5** [2,8;4,3]	3,9** [3,5;4,4]	3,5** [2,9;4,6]	3,5** * [2,5;4,4]	3,1** * [2,5;4,1]	3,7 [3,6;4,3]
СРБ, мг/л, Me [Q25-Q75] (1-е сутки)	5 [2,9;17,1]	7,2 [2;15,4]	4,7 [2,3;19,6]	5 [3,3;22,3]	4,5 [3,4;7,2]	3 [2;5]
Общий холестерин, ммоль/л, Me [Q25-Q75]	4,8* ** [4,1;5,9]	5,6* ** [4,3;7,4]	4,6** [4;5,5]	4,7** [4,1;5,5]	4,9 [4,1;5,9]	4,5 [4;5]
ЛПНП, ммоль/л, Me [Q25-Q75]	3* [2,3;3,9]	3,2* [2,2;4,6]	2,7 [2,3;3,5]	2,8 [2,1;3,5]	2,9* [2,1;3,5]	2,2 [1,5;3]
ЛПВП, ммоль/л, Me [Q25-Q75]	1,2* [1;1,5]	1,1* ** [0,9;1,3]	1,3** [1;1,9]	1,1** * [1;1,3]	1,1* [1;1,5]	1,9 [1,3;2,1]
Индекс атерогенности	3,5* [2,5;4,3]	3,7* ** [2,9;5]	2,9** * [2,5;4]	3,4* [2,1;4,7]	3,9** * [2,7;5,2]	1,4 [1;2,5]
Триглицериды, ммоль/л, Me [Q25-Q75]	1,4* ** [1,1;1,9]	1,8* ** [1,2;2,9]	1,2** [1;1,4]	1,5** * [1;1,9]	1,3 [1,2;1,8]	1,1 [0,6;1,5]
ЛПОНП, ммоль/л, Me [Q25-Q75]	0,5* ** [0,4;0,7]	0,7* ** [0,5;0,9]	0,5** [0,4;0,7]	0,5** [0,4;0,7]	0,6** [0,5;0,6]	0,5 [0,3;0,7]
Соотношение общего холестерина ЛПВП	3,9* ** [3,3;5]	5* ** [4,2;6,5]	3,8** * [3,4;5]	3,5** [2,3;4,3]	4** * [3,4;5,1]	2,4 [2,1;3,5]

Примечания: ИИ – ишемический инсульт, ффВ – активность фактора фон Виллебранда, СРБ – С-реактивный белок, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности. * - $p<0,05$ при сравнении больных с ИИ с группой контроля; ** - $p<0,05$ при внутригрупповом анализе среди больных с ИИ.

Клинический пример № 3

Больная Т., 90 лет, находилась на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (нейрореанимация) ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ с 21.11.2022 г. по 02.01.2023 г. (история болезни № 47223-22-6719).

Клинический диагноз. Основной: *ИИ в бассейне правой СМА от 21.11.2022 г. Кардиоэмболический подтип по TOAST.*

Сопутствующий: *Гипертоническая болезнь III ст. АГ 3 ст., риск ССО 3. ИБС: Стенокардия напряжения 2 ФК. Трепетание предсердий неизвестной давности. Сахарный диабет 2 типа.*

Жалобы *при поступлении: не предъявляет в связи с тяжестью состояния.*

Анамнез *настоящего заболевания: со слов врача СМП, пациентка проживает одна. Последний контакт с родственниками по телефону 20 ноября вечером. 21 ноября утром при попытке дозвониться не отвечала, родственники приехали в квартиру, обнаружили больную лежащей на полу на левом боку. Вызвали бригаду СМП, зафиксировано АД 200/100 мм рт.ст., трепетание предсердий, левосторонний гемипарез. Пациентка госпитализирована в отделение нейрореанимации.*

Из анамнеза жизни: со слов родственников страдает сахарным диабетом второго типа около 25 лет, постоянно принимает галвус 50 мг. Гипертоническая болезнь около 30 лет, принимает моксонидин 0,4 мг, амлодипин 5мг, розувастатин 10 мг, валсартан 80 мг 2р/с, омез 20 мг.

Эпидемиологический анамнез: Вакцина от COVID: нет.

Аллергологический анамнез: со слов родственников не отягощен.

Постоянно принимает: галвус 50 мг, моксонидин 0,4 мг, амлодипин 5 мг, розувастатин 10 мг, валсартан 80 мг 2 р/с, омез 20 мг.

Объективно: *Общее состояние: тяжелое. Пониженного питания Положение: пассивное.* ***Кожные покровы:*** *Цвет: бледный. Гиперемия и отек левой руки. Кровоизлияния: мацерация кожи височной области слева 3х3 см. Тургор: снижен. Периферические отёки: отечность левой руки.* ***Система органов кровообращения: Аускультация сердца:*** *Ритм: неправильный. ЧСС: 90 в 1 минуту. АД на правой руке, мм рт.ст.: 175/100.* ***Мочевыделительная система:*** *Мочеиспускание: установлен мочевой катетер.* ***Нервная система:*** *Сознание: глубокое оглушение - сопор. Шкала ком Глазго, баллы: 10. Ориентировка в пространстве, времени, личности: не оценивались. Когнитивные функции: не оценивались. Речь: мутизм. Эмоциональный фон: ровный. Менингеальные знаки: нет.* ***Черепные нервы: II пара (n. opticus):*** *Поля зрения: не оценивались.* ***III (n. oculomotorius) IV (n. trochlearis), VI (n. abducens):*** *Глазные щели: симметричные. Произвольные движения глаз: отклонение глазных яблок вправо. Зрачки: симметричные, OD=OS. Фотореакции: прямая и содружественная сохранены.* ***V (n. trigeminus):*** *Чувствительность на лице: болевая сохранена.* ***VII (n. facialis):*** *Мимическая мускулатура: симметричная.*

VIII (n.vestibulocohlearis): *Слух: не оценивался. Нистагм: не определяется.* ***IX (n.glossopharingeus), X (n. vagus):*** *Артикуляция, фонация и глотание: не оценивались.* ***XI (n. accessorius):*** *Сила трапецевидной и грудино-ключично-сосцевидной мышцы: поворот головы вправо.* ***XII (n. hypoglossus):*** *Язык: в полости рта. Объем активных произвольных движений: ограничен слева. Парезы: левосторонний гемипарез до 1-2 б, более выраженный в руке. Сила в конечностях: снижена слева. Пассивные движения: в полном объеме. Сухожильные и периостальные рефлексы: D<S. Патологические рефлексы: Бабинского слева. Тонус мышц в конечностях: несколько повышен в левых конечностях. Координация движений: не оценивались. Чувствительность: достоверной оценке не доступна. Болевая сохранена. Тазовые функции: не контролирует. NIHSS: 23 балла (37 на 10-е сутки). Степень функциональной недееспособности по модифицированной шкале Рэнкина: 5 (5 на 10-е сутки). Индекс мобильности Ривермид: 0 (0 на 10-е сутки).*

ОАК*: лейкоциты - 13,70х10^9/л, эритроциты – 4,4х10^12/л, гемоглобин – 137,0 г/л, гематокрит – 41%, тромбоциты - 223х10^9/л, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 83%, лимфоциты – 8,0%, моноциты – 5,0%.* ***ОАМ:*** *красная, средне-мутная, удельный вес 1042 мг/мл, белок – 2690 мг/л, глюкоза – 6,4 ммоль/л, лейкоциты – 10-20 в поле зрения.* ***Биохимический анализ крови:*** *мочевина – 6,42 ммоль/л, креатинин – 76,3 мкмоль/л, АСТ – 74,9 МЕд/л, АЛТ – 25,6 МЕд/л, белок общий – 76,6 г/л, альбумин – 42,7 г/л, глюкоза – 13,9 ммоль/л.*

Лабораторные параметры волемического статуса*: NT-proBNP – 2548 пкг/мл при поступлении (повышен) и 990,2 пкг/мл на 10-е сутки (повышен). Натрий – 139 ммоль/л при поступлении, 131 ммоль/л на 10-е сутки (снижен).*

Инструментальные параметры волемического статуса*: КДО ЛЖ – 73 мл, ФВ ЛЖ – 50% (снижена), диаметр НПВ – 1,9 см, степень коллабирования – более 50%.*

Лабораторные параметры тромбогенности сосудистого эндотелия: *Д-димер - 13580 мкг/л при поступлении и 2017 мкг/л на 10-е сутки (повышены), активность ффВ – 342,7% при поступлении (повышен), фибриноген – 4,47 г/л при поступлении (повышен) и 4,3 г/л на 10-е сутки, СРБ – 10,51 мг/л при поступлении и 22,9 мг/л на 10-е сутки (повышены), общий холестерин – 4,48 ммоль/л, ЛПНП – 2,4 ммоль/л , ЛПВП – 1,73 ммоль/л, индекс атерогенности – 1,59, триглицериды – 0,75 ммоль/л, ЛПОНП – 0,34 ммоль/л, соотношение общего холестерина к ЛПВП – 2,6.*

ЭКГ: *Фибрилляция предсердий. ЧСС 88 уд. в минуту. Горизонтальное положение электрической оси сердца.*

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: *интима-медиа пОСА – 1,2 мм (уплотнена), слева сонные и позвоночная артерии для визуализации не доступны из-за наличия катетера левой половины шеи. ЛСК пОСА – 65 см/с, ЛСК пВСА – 50 см/с (снижена), ЛСК пПА – 25 см/с, диаметр пПА – 3,2 мм.*

Трансканиальное триплексное сканирование артерий Виллизиева круга: *При поступлении* ***СМА*** *Vs слева - 38 см/с (71 см/с на 10-е сутки); Vs справа - 53*

*см/с (99 см/с на 10-е сутки); TAMX слева - 20 см/с (38 см/с на 10-е сутки); TAMX справа - 35 см/с (57 см/с на 10-е сутки);Vd слева - 12 см/с (18 см/с на 10-е сутки); Vd справа - 16 см/с (25 см/с на 10-е сутки); PI слева – 1,34 (1,34 на 10-е сутки); PI справа - 1,06 (1,3 на 10-е сутки);RI слева - 0,69 (0,74 на 10-е сутки); RI справа - 0,67 (0,75 на 10-е сутки);**ПМА**: Vs слева - 47 см/с (70 см/с на 10-е сутки); Vs справа - 50 см/с (47 см/с на 10-е сутки); TAMX слева - 31 см/с (38 см/с на 10-е сутки); TAMX справа - 31 см/с (26 см/с на 10-е сутки); Vd слева - 14 см/с (20 см/с на 10-е сутки); Vd справа - 14 см/с (14 см/с на 10-е сутки); PI слева - 1,09 (1,34 на 10-е сутки); PI справа - 1,19 (1,26 на 10-е сутки);RI слева - 0,70 (0,71 на 10-е сутки); RI справа - 0,73 (0,71 на 10-е сутки); **ЗМА:** Vs слева - 46 см/с (41 см/с на 10-е сутки); Vs справа - 62 см/с (55 см/с на 10-е сутки); TAMX слева - 29 см/с (23 см/с на 10-е сутки); TAMX справа – 39 см/с (33 см/с на 10-е сутки); Vd слева - 12 см/с (12 см/с на 10-е сутки); Vd справа - 20 см/с (14 см/с на 10-е сутки); PI слева - 1,18 (1,21 на 10-е сутки); PI справа - 1,06 (1,28 на 10-е сутки); RI слева - 0,74 (0,7 на 10-е сутки); RI справа - 0,67 (0,75 на 10-е сутки); **ПА**: Vs слева - 27 см/с (40 см/с на 10-е сутки); Vs справа - 26 см/с (30 см/с на 10-е сутки); TAMX слева - 17 см/с (25 см/с на 10-е сутки); TAMX справа - 17 см/с (17 см/с на 10-е сутки); Vd слева - 8 см/с (12 см/с на 10-е сутки); Vd справа - 9 см/с (8 см/с на 10-е сутки); PI слева - 1,11 (1,12 на 10-е сутки); PI справа – 0,99 (1,3 на 10-е сутки); RI слева - 0,71 (0,69 на 10-е сутки); RI справа - 0,66 (0,75 на 10-е сутки). **ОА**: визуализировать основную артерию не удается из-за вынужденного положения пациентки. **Глубокие вены мозга (вены Розенталя)**: ЛСК слева - 9 см/с (22 см/с на 10-е сутки), справа – 11 см/с (20 см/с на 10-е сутки).*

Резюме: В данном клиническом случае у пациентки с длительным анамнезом АГ, ИБС, сахарного диабета наблюдается тяжелое течение ИИ кардиоэмболического генеза (кардиоэмболический подтип по критериям TOAST) на фоне сопутствующей кардиоваскулярной патологии.

При поступлении констатированы нарушения волемического статуса в остром периоде ИИ, главным образом, по резко повышенному уровню NT-proBNP (2548 пкг/мл) с тенденцией к снижению на 10-е сутки (990,2 пкг/мл), однако данный показатель так и не достиг нормы. Уровень натрия в крови при этом был в норме при поступлении (139 ммоль/л) со снижением ниже нормы на 10-е сутки (131 ммоль/л). Инструментальные параметры волемического статуса также подтверждали его нарушения - сниженная ФВ ЛЖ (50%), что в целом отражало и соответствовало ХСН на фоне АГ и ИБС. Транскраниальное триплексное сканирование артерий Виллизиева круга показало значительное снижение скоростных параметров (Vs, Vd и TAMX) в пораженной артерии

(правая СМА) в 1-е сутки с тенденцией к повышению на 10-е сутки. Индексы PI и RI были повышены при поступлении и показали рост и на 10-е сутки. В интактной артерии скоростные параметры также были снижены и показали незначительный рост на 10-е сутки наблюдения. При поступлении индексы PI и RI были повышены при поступлении, не пришли в норму на 10-е сутки.

Лабораторные параметры, отражающие тромбогенность сосудистого эндотелия, такие, как Д-димер, активность ффВ, фибриноген и СРБ, были резко повышены в 1-е сутки наблюдения, так и на 10-е сутки, за исключением фибриногена, который нормализовался к 10-м суткам наблюдения. Показатели липидного спектра были в пределах нормы.

Пациентке проводилась терапия согласно клиническим рекомендациям. Наблюдение проводилось в период стационарного лечения с ежедневной оценкой тяжести течения инсульта.

Нарушения волемического статуса в виде гиперволемии, ЭД, а также сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, длительная АГ, сахарный диабет, осложнили течение ИИ и привели к летальному исходу на 13-е сутки с момента дебюта заболевания.

3.4. Факторный и регрессионный анализ

По результатам факторного анализа после вращения было выделено 10 факторов (таблица 36), в структуру каждого из которых с высокими факторными нагрузками вошли как клинические параметры неврологического статуса пациентов, так и показатели, отражающие состояние волемического статуса, мозгового кровотока и тромбогенности сосудистого эндотелия.

Таблица 36 – Сумма квадратов нагрузок по факторам.

Номер фактора	**Базовый параметр**	**Сумма квадратов нагрузок**
1	общий холестерин	7,122
2	среднее АД	4,521
3	Vs в пораженной артерии	3,833
4	баллы по шкале NIHSS	3,296

5	TAMX в интактной артерии	2,821
6	RI в пораженной артерии	2,737
7	PI в интактной артерии	2,072
8	КДО ЛЖ	2,007
9	СРБ	1,580
10	ЛПВП	1,281

Примечания: АД – артериальное давление, Vs - максимальная систолическая скорость кровотока, NIHSS - шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale), TAMX - усредненная по времени максимальная скорость кровотока, RI - индекс периферического сопротивления Пурсело, PI - индекс пульсативности Гослинга, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, СРБ – С-реактивный белой, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Как видно из таблицы 36, в факторе 1 базовым параметром являлся общий холестерин со значением факторной нагрузки по модулю – 0,94. Важнейшими факторами, помимо базового, – триглицериды, индекс атерогенности, ЛПОНП и соотношение общего холестерина к ЛПВП – явились ЛПНП (таблица 37).

Таблица 37 – Объединение по фактору 1 (общий холестерин).

Номер	**Название параметра**	**Нагрузка**
1	Общий холестерин	0,935
2	Триглицериды	0,905
3	Индекс атерогенности	0,904
4	ЛПОНП	0,903
5	Соотношение общего холестерина к ЛПВП	0,903
6	ЛПНП	0,898

Примечания: ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

В факторе 2 базовым параметром было определено среднее АД с максимальной нагрузкой по модулю – 0,97 (таблица 38).

Таблица 38 – Объединение по фактору 2 (среднее АД).

Номер	**Название параметра**	**Нагрузка**
1	Среднее АД	0,967
2	ДАД	0,965
3	САД	0,862
4	Возраст	-0,418
5	Диаметр НПВ	-0,523

Примечания: АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, НПВ – нижняя полая вена.

В факторе 3 базовым параметром была определена Vs в пораженной артерии с максимальной нагрузкой – 0,95. Важнейшими взаимовлияющими факторами, явились, таким образом, Vd и TAMX в пораженной артерии (таблица 39).

Таблица 39 – Объединение по фактору 3 (Vs в пораженной артерии).

Номер	Название параметра	Нагрузка
1	Vs в пораженной артерии	0,951
2	Vd в пораженной артерии	0,926
3	TAMX в пораженной артерии	0,924

Примечания: Vs - максимальная систолическая скорость кровотока, Vd - диастолическая скорость кровотока, TAMX - усредненная по времени максимальная скорость кровотока.

В факторе 4 базовым параметром были определены баллы по шкале NIHSS с максимальной факторной нагрузкой по модулю – 0,83. При этом влияющими факторами на клинический параметр неврологического статуса явились возраст, индекс Ривермид, баллы по шкале Рэнкина, уровни Д-димера, NT-proBNP и активность ффВ (таблица 40**)**.

Таблица 40 – Объединение по фактору 4 (баллы по шкале NIHSS).

Номер	Название параметра	Нагрузка
1	Баллы по шкале NIHSS	0,829
2	Индекс Ривермид	0,782
3	Баллы по шкале Рэнкина	0,744
4	Д-димер	0,564
5	Возраст	0,498
6	NT-proBNP	0,412
7	Активность ффВ	0,458

Примечания: NIHSS - шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale), ффВ – фактор фон Виллебранда.

В факторе 5 базовым параметром была определена TAMX в интактной артерии с максимальной нагрузкой по модулю – 0,97. Факторами, влияющими на TAMX в интактной артерии, явились Vd и Vs в интактной артерии (таблица 41).

Таблица 41 – Объединение по фактору 5 (TAMX в интактной артерии).

Номер	Название параметра	Нагрузка
1	TAMX в интактной артерии	0,970
2	Vd в интактной артерии	0,968
3	Vs в интактной артерии	0,933

Примечания: Vd - диастолическая скорость кровотока, Vs - максимальная систолическая скорость кровотока.

В факторе 6 базовым параметром был определен RI в пораженной артерии с максимальной нагрузкой по модулю – 0,88 (таблица 42).

Таблица 42 – Объединение по фактору 6 (RI в пораженной артерии).

Номер	Название параметра	Нагрузка
1	RI в пораженной артерии	0,884
2	PI в пораженной артерии	0,873
3	NT-proBNP	0,451

Примечания: RI - индекс периферического сопротивления Пурсело, PI - индекс пульсативности Гослинга.

В факторе 7 базовым параметром был определен PI в интактной артерии с максимальной нагрузкой по модулю – 0,93. Важнейшими взаимовлияющими факторами явились RI в интактной артерии и уровень Д-димера (таблица 43).

Таблица 43 – Объединение по фактору 7 (PI в интактной артерии).

Номер	Название параметра	Нагрузка
1	PI в интактной артерии	0,930
2	RI в интактной артерии	0,910
3	Д-димер	-0,476

Примечания: PI - индекс пульсативности Гослинга, RI - индекс периферического сопротивления Пурсело.

В факторе 8 базовым параметром был определен КДО ЛЖ с максимальной нагрузкой – 0,89 (таблица 44).

Таблица 44 – Объединение по фактору 8 (КДО ЛЖ).

Номер	Название параметра	Нагрузка
1	КДО ЛЖ	0,885
2	ФВ ЛЖ	-0,829
3	Пол	0,601
4	Диаметр НПВ	0,548

Примечания: КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, НПВ – нижняя полая вена.

В факторе 9 базовым параметром был определен СРБ с максимальной нагрузкой по модулю – 0,86 (таблица 45).

Таблица 45 – Объединение по фактору 9 (СРБ).

Номер	Название параметра	Нагрузка
1	СРБ	0,856
2	Фибриноген	0,817
3	Активность ффВ	0,584

Примечания: СРБ – С-реактивный белок, ффВ – фактор фон Виллебранда.

В факторе 10 базовым параметром были определены ЛПВП с максимальной нагрузкой по модулю - -0,63. Важнейшими взаимовлияющими факторами явились уровень натрия, степень коллабирования НПВ, ИМТ и пол (таблица 46).

Таблица 46 – Объединение по фактору 10 (ЛПВП).

Номер	Название параметра	Нагрузка
1	ЛПВП	-0,629
2	Натрий	0,603
3	Степень коллабирования НПВ	0,504
4	ИМТ	0,456
5	Пол	0,580

Примечания: ЛПВП – липопротеины высокой плотности, НПВ – нижняя полая вена, ИМТ – индекс массы тела.

Далее на основании полученных данных проведен регрессионный анализ с целью получения регрессионного уравнения для описания исхода как для всей группы в целом, так и в зависимости от подтипа. Модели исхода для ИИ в остром периоде представлены в таблицах 47, 48, 49, 50, 51.

Таблица 47 – Модель исхода для ИИ в остром периоде.

Номер	Название	Вклад в модель	Уравнение
1	Vd в интактной артерии	0,2324	y=-0,0003x
2	TAMX в интактной артерии	0,2247	y=-0,0238x
3	Vs в интактной артерии	0,2058	y=0,0091x
4	TAMX в пораженной артерии	0,1594	y=-0,0044x
5	Активность ффВ	0,1102	y=-0,0007x
6	СРБ	0,0672	y=-0,0067x

Примечания: Vd - диастолическая скорость кровотока, TAMX - усредненная по времени максимальная скорость кровотока, Vs - максимальная систолическая скорость кровотока, ффВ – фактор фон Виллебранда, СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 48 – Модель исхода атеротромботического подтипа ИИ в остром периоде.

Номер	Название	Вклад в модель	Уравнение
1	Баллы по шкале Рэнкина	0,2173	y=-0,0626x
2	Индекс Ривермид	0,2103	y=0,1508x
3	Степень коллабирования НПВ	0,1966	y=0,0001x
4	ЛПОНП	0,181	y=0,0001x
5	Соотношение общего холестерина к ЛПВП	0,1729	y=0,0001x
6	Активность ффВ	0,1381	y=0,0041x
7	ЛПВП	0,1274	y=0,8394x
8	Диаметр НПВ	0,1237	y=-2,1837x

9	Д-димер	0,174	y=-0,0008x
10	ФВ ЛЖ	0,144	y=-0,0799x
11	RI в интактной артерии	0,1196	y=0,0001x
12	Vs в интактной артерии	0,1163	y=0,0001x

Примечания: НПВ – нижняя полая вена, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ффВ – фактор фон Виллебранда, ФВ ЛЖ – фракция выброса, RI - индекс периферического сопротивления Пурсело, Vs - максимальная систолическая скорость кровотока.

Таблица 49 – Модель исхода кардиоэмболического подтипа ИИ в остром периоде.

Номер	Название	Вклад в модель	Уравнение
1	PI в интактной артерии	0,1204	y=-1,3831x
2	RI в интактной артерии	0,0897	y=-7,614x
3	Баллы по шкале NIHSS	0,0829	y=-0,0408x
4	Индекс атерогенности	0,0793	y=0,1556x
5	Активность ффВ	0,0772	y=-0,0041x
6	Vs в пораженной артерии	0,0771	y=0,0483x
7	Степень коллабирования НПВ	0,0706	y=-0,3224x
8	Индекс Ривермид	0,0701	y=-0,0389x
9	Д-димер	0,0684	y=0,0001x
10	Соотношение общего холестерина к ЛПВП	0,0673	y=-0,5071x
11	TAMX в пораженной артерии	0,0669	y=-0,081x
12	Баллы по шкале Рэнкина	0,0659	y=0,2795x
13	Vd в пораженной артерии	0,0642	y=-0,001x

Примечания: PI - индекс пульсативности Гослинга, RI - индекс периферического сопротивления Пурсело, NIHSS - шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale), ффВ – фактор фон Виллебранда, Vs - максимальная систолическая скорость кровотока, НПВ – нижняя полая вена, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, TAMX - усредненная по времени максимальная скорость кровотока, Vd - диастолическая скорость кровотока.

Таблица 50 – Модель исхода лакунарного подтипа ИИ в остром периоде.

Номер	Название	Вклад в модель	Уравнение
1	Возраст	0,0859	y=-0,0016x
2	Баллы по шкале NIHSS	0,0849	y=0,0001x
3	ИМТ	0,0739	y=0,0415x
4	Соотношение общего холестерина к ЛПВП	0,0712	y=0,0001x
5	ЛПНП	0,0673	y=0,0001x
6	ЛПОНП	0,0671	y=0,0001x
7	Триглицериды	0,067	y=0,0001x
8	RI в интактной артерии	0,0659	y=0,0001x
9	Соотношение общего холестерина к ЛПВП	0,0712	y=0,0001x
10	Индекс атерогенности	0,0623	y=0,0001x

11	Vd в интактной артерии	0,0619	y=-0,1013x
12	Vd в пораженной артерии	0,0583	y=0,0001x
13	ФВ ЛЖ	0,049	y=-0,002x
14	TAMX в пораженной артерии	0,0468	y=-0,0199x
15	TAMX в интактной артерии	0,0391	y=0,0625x
16	Натрий	0,0345	y=0,0001x

Примечания: NIHSS - шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale), ИМТ – индекс массы тела, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, RI - индекс периферического сопротивления Пурсело, Vd - диастолическая скорость кровотока, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, TAMX - усредненная по времени максимальная скорость кровотока,

Таблица 51 – Модель исхода ИИ неустановленной этиологии в остром периоде.

Номер	**Название**	**Вклад в модель**	**Уравнение**
1	PI в интактной артерии	0,0861	y=0,0001x
2	Индекс атерогенности	0,086	y=0,0001x
3	PI в пораженной артерии	0,0837	y=0,0001x
4	СРБ	0,0836	y=-0,0075x
5	Соотношение общего холестерина к ЛПВП	0,0698	y=0,1628x
6	ЛПВП	0,0641	y=0,0001x
7	Среднее АД	0,0616	y=-0,0052x
8	RI в интактной артерии	0,0585	y=0,0001x
9	Индекс Ривермид	0,0564	y=0,0104x
10	RI в пораженной артерии	0,0562	y=0,0001x
11	Натрий	0,0546	y=-0,0251x
12	Диаметр НПВ	0,0503	y=0,0001x
13	Триглицериды	0,0503	y=0,0001x
14	Vs в интактной артерии	0,0487	y=0,0021x
15	Баллы по шкале Рэнкина	0,0453	y=0,0001x
16	Д-димер	0,0447	y=-0,0002x

Примечания: PI - индекс пульсативности Гослинга, СРБ – С-реактивный белок, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, АД – артериальное давление, RI - индекс периферического сопротивления Пурсело, НПВ – нижняя полая вена.

Таким образом, для каждого из показателей определен вклад в модель и посчитано регрессионное уравнение, объясняющее исход за счет каждого конкретного показателя.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ИИ представляет собой острое мультисистемное заболевание, включающее цереброваскулярную недостаточность тромботического или эмболического происхождения, вызывающую повреждение нейронов и активацию иммунной системы. В настоящее время ИИ по-прежнему остается важнейшей социально-экономической и медицинской проблемой [47, 55].

Наиболее важным фактором, определяющим течение и прогноз ИИ, является степень поражения экстра- и интракраниальных артерий, что свидетельствует о важности оценки МК в дебюте инсульта. Однако однозначного суждения о наибольшей информативности параметров МК при неинвазивной его оценке пока не существует [66, 94, 95, 109, 121]. Определена четкая взаимосвязь состояния мозгового кровообращения с изменениями функционального состояния сосудистого эндотелия [269], хотя вопрос прогностической роли определения различных лабораторных маркеров ЭД также остается открытым.

Так, показана важность оценки, в частности, мозгового натрийуретического пептида у пациентов с острым ИИ, как одного из регуляторов ОЦК при объемной перегрузке, его взаимосвязь с МК [127, 196, 324]. Тем не менее, несмотря на данные ряда исследователей о важности влияния уровня волемии на течение инсульта, практически не изучена взаимосвязь волемического статуса и МК при ИИ [4, 40, 41, 45, 138].

Таким образом, несмотря на значительное количество исследований, посвященных оценке, течению и прогнозу инсульта, единого алгоритма, позволяющего анализировать одномоментно несколько диагностических маркеров в сочетании с наиболее важными демографическими и клиническими характеристиками, что является ключевым моментом прогнозирования этой тяжелой патологии, в настоящее время не найдено [15].

В связи с вышеизложенным целью исследования явилось изучение влияния волемического статуса, параметров ЭД на состояние МК для определения предикторов течения в остром периоде ИИ.

На базе отделения нейрореанимации ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ проведено проспективное и ретроспективное одноцентровое исследование нарушений волемического статуса, МК и ЭД у пациентов с ИИ в остром периоде. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол заседания от 25.10.2022 № 5/2022). У пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

На первом этапе проведено проспективное обследование 51 пациента, которые составили 1 группу, с ИИ в среднем возрасте 70 [63;77] лет; у 14 из них (27,5%) имелся атеротромботический подтип ИИ, у 17 (33,3%) – кардиоэмболический, у 12 (23,5%) – лакунарный ИИ, у 8 (15,7%) – неустановленной этиологии (по критериям TOAST).

По сосудистой локализации инсульта у пациентов 1 группы отмечено следующее распределение: в бассейне СМА инсульт имелся у 32 (62,7%), в ОА - 9 (17,6%), в ЗМА – 8 (15,7%), в ПМА – 1 (2%), во ВСА – 1 (2%). Полушарных инсультов в исследуемой группе пациентов зафиксировано не было.

На втором этапе проведен ретроспективный анализ 135 историй болезни пациентов с основным диагнозом ИИ с 2017 по 2021 гг., которые соответствовали всем критериям включения (2 группа). В 2 группу вошли 135 больных, обследованных ретроспективно, в среднем возрасте 72 [65;80] года: атеротромботический подтип ИИ был в 32 случаях (23,7%), кардиоэмболический – в 39 (28,9%), лакунарный – в 40 (29,6%), неустановленной этиологии – в 24 (17,8%). По локализации инсульта пациенты распределились следующим образом: СМА – 73 (54,1%), ЗМА – 14 (10,3%), ОА – 25 (18,5%), ВСА – 4 (3%), ПМА – 2 (1,5%), ПА – 3 (2,2%). У 14 пациентов (10,4%) ИИ был локализован в двух артериях: 1) левая ВСА и левая ЗМА; 2) левая СМА и левая ПМА; 3) правая ЗМА и левая ЗМА; 4) ОА и левая ЗМА; 5) левая СМА и левая ЗМА; 6) правая СМА и правая ЗМА; 7) правая СМА и правая ЗМА; 8) левая СМА и ОА; 9) правая СМА и левая СМА; 10) правая СМА и правая ЗМА; 11) ОА и левая ЗМА; 12) левая СМА и ОА; 13) ОА и левая СМА; 14) левая СМА и ОА.

Группу контроля составили 20 практически здоровых добровольцев в возрасте от 60 до 78 лет, из них – 9 мужчин (45%) и 11 женщин (55%). Критерием включения являлось отсутствие острых и хронических заболеваний, а также признаков воспаления. Лица контрольной группы были сопоставимы по основным антропометрическим параметрам с основной группой.

Критериями включения в исследование явились: подтвержденный впервые диагностированный ИИ кардиоэмболического, атеротромботического и лакунарного генеза в каротидном или вертебро-базилярном бассейне (по критериям TOAST) менее 24 ч от начала развития заболевания, подтвержденный методом МСКТ/МРТ головного мозга.

Критерии не включения: геморрагический инсульт либо спонтанное субарахноидальное кровоизлияние, подтвержденные методами нейровизуализации (МСКТ/МРТ головного мозга); инфаркт головного мозга с геморрагическим пропитыванием; ОНМК в анамнезе; инфаркт миокарда в анамнезе давностью менее 1 года; эпилепсия; системные заболевания соединительной ткани; наличие в анамнезе онкологических, наследственно-дегенеративных, системных аутоиммунных, инфекционных, эндокринных заболеваний в стадии декомпенсации, иммунодепрессивных состояний, туберкулеза, алкогольной или наркотической зависимости; острые инфекционные заболевания (грипп, ОРВИ и др.), менее чем за 4 недели до исследования; декомпенсация сопутствующей соматической патологии; противопоказания для проведения МСКТ или МРТ головного мозга.

Клиническое течение ИИ оценивали в 1-е и 10-е сутки по общепринятым шкалам: NIHSS, индексу мобильности Ривермид, модифицированной шкале Рэнкина. Все пациенты получали антитромбоцитарную, нейропротекторную, антисекреторную терапию, коррекцию водно-электролитных нарушений, по показаниям - антикоагулянтную, гипотензивную, антиаритмическую терапию.

У всех пациентов оценивалась выраженность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий по степени стеноза просвета сосуда атеросклеротической бляшкой согласно классификации ASCOD [156]. Число

пациентов со стенозом магистральных артерий головы менее 50% составило 25 человек (49,1%), со стенозом более 50% - 19 (37,3%). У 7 пациентов (13,7%) кровоток по подключичным артериям и в брахиоцефальном стволе был магистральным неизмененным, гемодинамически значимых препятствий кровотоку и вариантов строения внечерепных отделов брахиоцефальных артерий не выявлено. Заключение о стенозе магистральных артерий основывалось на результатах УЗДС брахиоцефальных артерий.

У обследованной группы пациентов было выявлено значительное количество коморбидных состояний. Превалировали: АГ разной степени (96,1%), атеросклероз брахиоцефальных артерий различной степени выраженности (86,3%), дислипидемия (21,6%). Сопутствующими заболеваниями являлись: заболевания сердечно-сосудистой системы – 45 (88,2%); заболевания желудочно-кишечного тракта – 26 (51%); заболевания крови - 4 (7,8%); эндокринные заболевания - 14 (27,5%); заболевания дыхательной системы – 13 (25,5%); заболевания ЛОР-органов – 4 (7,8%); офтальмологические заболевания – 29 (56,9%); заболевания нервной системы – 13 (25,5%); заболевания мочевыделительной системы – 8 (15,7%); заболевания мышечно-суставного аппарата – 4 (7,8%); заболевания, связанные с нарушением обмена веществ – 3 (5,9%). По вариантам и степени коморбидности пациенты 2 группы были сопоставимы с пациентами 1 группы.

В 1-е сутки наблюдения у 6 пациентов 1 группы состояние было удовлетворительным (11,8%), у 24 – легкий инсульт (47%), у 18 – инсульт средней степени тяжести (35,3%), у 3 – тяжелый инсульт (5,9%). На 10-е сутки наблюдения у 18 больных состояние оценивалось как удовлетворительное (35,3%), у 20 – легкий инсульт (39,2%), у 11 – инсульт средней степени тяжести (21,5%), у 1 – состояние между среднетяжелым и тяжелым инсультом (2%), у 1 – тяжелый инсульт (2%) (по шкале NIHSS).

По шкале NIHSS в 1-е сутки наблюдения у 14 пациентов 2 группы состояние было удовлетворительным (10,4%), у 72 – легкий инсульт (53,3%), у 37 – инсульт средней степени тяжести (27,5%), у 10 (7,4%) – состояние между

среднетяжелым и тяжелым инсультом (8,1%), у 2 – тяжелый инсульт (1,5%). На 10-е сутки наблюдения у 39 больных состояние оценивалось как удовлетворительное (28,9%), у 57 – легкий инсульт (42,2%), у 33 – инсульт средней степени тяжести (24,4%), у 6 – тяжелый инсульт (4,4%).

При обследовании пациентов применялись клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы.

Оценка состояния волемического статуса и лабораторных параметров тромбогенности сосудистого эндотелия проводилась **исходно (в 1-е сутки в обеих группах)** и в динамике **(на 10-е сутки в 1-й группе)**. Мозговой кровоток оценивали только **в 1-й группе исходно и на 10-е сутки**. Оценивали прогноз для жизни в период госпитализации в 1 группе, и в течение 1-2 лет (в долгосрочной перспективе) – во 2 группе на основании телефонного опроса и медицинской документации. Критерием неблагоприятного исхода являлся летальный случай.

Всем пациентам при поступлении в нейрореанимацию проводилось **комплексное лабораторное исследование**, включавшее общепринятые лабораторные показатели. С целью лабораторной оценки **волемического статуса** пациентов оценивали следующие показатели: сывороточный уровень NT-proBNP (на аппарате е COBAS 411, Япония) с использованием реактивов Elecsys proBNP II (Roche Diagnostics GmbH, Германия) методом электрохемилюминисценции и содержание натрия (на аппарате AU680 Chemistry Analyzer, США) с использованием реактивов ISE (Beckman Coulter, США) методом ионометрического определения в 1-е (в обеих группах) и 10-е сутки (в 1 группе). Для инструментальной оценки отклонений волемического статуса при поступлении исследовали параметры: КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ, диаметр НПВ, степень коллабирования НПВ методом трансторакальной ЭхоКГ с применением секторного датчика S5 Phillips CX50 (США) на аппарате Phillips CX50 (США) в соответствии со стандартным ЭхоКГ протоколом [233].

Для оценки состояния экстракраниального МК осуществлялось дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным допплеровским картированием кровотока по стандартной методике на аппарате Phillips CX50

(США) (датчик линейный L с частотой диапазона 5,0-12,0 МГц) с измерением толщины интима-медиа ОСА, линейной скорости ОСА, ВСА и ПА, диаметра ПА. Проводилась оценка хода магистральных артерий головы и наличия или отсутствия их извитости, состояния просвета сосудов с определением степени стеноза при наличии атеросклеротической бляшки [85, 89]. **Для оценки состояния интракраниального МК** исследовались следующие гемодинамические параметры: Vs, Vd, PI, RI, ТАМХ по ПМА, ЗМА, СМА, ПА с двух сторон, ОА, а также линейная скорость кровотока в глубоких венах мозга (вены Розенталя) с двух сторон с помощью ТКДГ.

Для оценки **лабораторных параметров тромбогенности сосудистого эндотелия** определяли следующие показатели: Д-димер, активность ффВ, фибриноген, СРБ, липидный спектр (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, индекс атерогенности, триглицериды, ЛПОНП, соотношение общего холестерина к ЛПВП). Определение Д-димера, активности ффВ и фибриногена проводили на аппарате ACL TOP 750 (Instrumentation Laboratory, США) с использованием коммерческих реактивов (Instrumentation Laboratory, США) методом иммунотурбидиметрии.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics версия 27 (США). Характер распределения оценивали по критериям Шапиро-Уилка (при числе наблюдений менее 50), Колмогорова-Смирнова. Оценку различий для независимых групп осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни. При сравнении внутри группы (лабораторные данные на 1-е и 10-е сутки) применялся критерий Вилкоксона. Для сравнения групп по подтипу ИИ применялся метод Краскела-Уоллиса. Для анализа взаимосвязи применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (при распределении признака отличного от нормального (Гауссова) с оценкой силы по шкале Чеддока. Данные представлены в виде медианы и квантилей (25-го; 75-го): Me (Q_1; Q_3). Объем выборки рассчитывался по следующей формуле: $n=2^* (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2/(d/SD)^2$, где n - численность выборки, α, β-ошибки первого и второго рода, Zα/2, Zβ - значения нормального распределения

при соответствующих значениях вероятности, d/SD – значения клинически значимой разности к среднеквадратическому отклонению. Мощность исследования - 80%, ошибка первого рода - 5%, $Z\alpha/2+Z\beta=1,98+0,84=2,8$. Минимально допустимое значение d/SD=1, минимальный объем каждой группы должен быть не менее 16 пациентов. С учетом деления основной группы на подтипы ИИ объем выборки был рассчитан так, что доля исследуемых с каждым подтипом ИИ в группе 1 и 2 составляла не менее 15%. Статистически значимыми различия считали при $p<0,05$. Для выявления наиболее значимых прогностических маркеров исхода ИИ использовали факторный и регрессионный анализ с построением регрессионных моделей.

Результаты оценки **волемического статуса** по уровню NT-proBNP показали, что в 1-е и 10-е сутки наблюдения средний уровень NT-proBNP оказался достоверно выше у пациентов с острым ИИ по сравнению с группой контроля, с тенденцией к снижению на 10-е сутки. Наибольшие значения показателя отмечены у пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами ИИ.

Ранее в литературе также было определено закономерное повышение NT-proBNP в остром периоде у пациентов с ИИ, что позволяет констатировать гиперволемию, хотя и без оценки ее степени [58, 59, 324]. Согласно полученным нами результатам, достоверно повышенные уровни NT-proBNP были выявлены у пациентов при наиболее тяжелых подтипах ИИ – кардиоэмболическом и атеротромботическом. Патогенез гиперсекреции NT-proBNP, очевидно, связан с наличием ХСН, отмечавшейся у наших пациентов в среднем от трети до половины случаев. Общеизвестно, что нарушение сократительной способности миокарда и, как следствие, рост постнагрузки, очевидно, приводят к усилению синтеза NT-proBNP, что и отражает закономерное, в условиях ХСН, предшествующее нарушение волемии [139]. Данное суждение четко подтверждает превалирование кардиоваскулярной коморбидности именно при обсуждаемых тяжелых подтипах ИИ - кардиоэмболическом и атеротромботическом. Максимальное повышение показателя NT-proBNP

отмечалось в 1-е сутки и, как правило, сохранялось на 10-е сутки лечения с динамикой снижения, что совпадает с литературными данными, и очевидно, отражает роль NT-proBNP, как интегративного показателя состояния пациента [106].

При лакунарном подтипе и ИИ неустановленной этиологии нарушения волемического статуса при суммарной оценке по уровню NT-proBNP практически не отмечались, хотя умеренное повышение показателя отмечены в единичных случаях - у 4 (33%) и 11 (27,5%), в подгруппе с ИИ неустановленной этиологии – у 13 (54,2%) и 3 (37,5%) в 1 и 2 группах (соответственно). Данные результаты, очевидно, отражают конкретные ситуации, связанные с наличием кардиоваскулярной коморбидности у пациентов с измененным содержанием NT-proBNP. У пациентов без ХСН нарушение волемии по изучаемому показателю, ожидаемо, не было.

Уровень натрия оказался достоверно сниженным при суммарной оценке, и в подгруппах лакунарного и кардиоэмболического подтипов ИИ при поступлении, хотя в части случаев (около трети) отмечались повышенные и нормальные его значения.

«Таким образом, чаще мы констатировали состояние «гиперволемии-гипонатриемии» на основании динамики лабораторных критериев, преимущественно при атеротромботическом, кардиоэмболическом, в трети случаев - лакунарном ИИ» [80].

Однако около трети пациентов имели значительное снижение NT-proBNP менее 100 пкг/мл, что, очевидно, отражает состояние гиповолемии, вероятно, вследствие нарушения регуляции сосудистого тонуса на фоне ИИ, предшествующей гипотензивной терапии [56, 57]. «Практически важно отметить, что содержание как NT-proBNP, так и натрия, значимо коррелируют и отражают тяжесть неврологического статуса пациента и его динамику, что подтверждалось проведенным корреляционным анализом с оценкой по шкалам NIHSS, Ривермид, Рэнкина» [80].

Инструментальная оценка состояния волемии свидетельствовала о нарушении волемического статуса у обследованных пациентов по достоверно сниженному параметру ФВ ЛЖ в 1 группе, отмечалось также увеличение КДО ЛЖ, значимое – во 2 группе. Наиболее выраженными изменения этих параметров были ожидаемо у пациентов с кардиоэмболическим, атеротромботическим и лакунарным (во 2 группе) подтипами ИИ. В этих же подгруппах (в 1 группе) имелось увеличение степени коллабирования НПВ более 50% у 18 (35%) пациентов: при этом у 9 – со снижением КДО менее 80,5 мл и уровня NT-proBNP менее 100 пкг/мл, еще у 9 – только со снижением уровня NT-proBNP менее 100 пкг/мл.

Рост КДО ЛЖ и снижение ФВ ЛЖ, главным образом, у пациентов с кардиоэмболическим, атеротромботическим и лакунарным подтипами ИИ при снижении коллабирования НПВ также указывает на гиперволемию, как результат наличия ХСН, и согласуется с ростом NT-proBNP [260]. У трети пациентов в этих же подгруппах (в 1 группе) увеличение степени коллабирования НПВ более 50% в сочетании со снижением КДО менее 80,5 мл и уровня NT-proBNP менее 100 пкг/мл, либо – только с аналогичным снижением значения NT-proBNP, свидетельствует о гиповолемии [80]. Интересно, что еще у трети пациентов на фоне увеличения степени коллабирования НПВ более 50%, как критерия гиповолемии, содержание NT-proBNP было значительно повышенным, что подтверждает его неспецифичность [3].

При проведении корреляционного анализа как в группах, так и раздельно по подтипам ИИ, выявлены многочисленные достоверные заметной и высокой силы взаимосвязи между всеми изучаемыми инструментальными показателями волемического статуса (КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ, диаметром НПВ, степенью коллабирования НПВ) с возрастом пациента, шкалами - NIHSS, индексом Ривермид, и уровнем САД. Значение ФВ ЛЖ значимо коррелировало с уровнем ДАД, диаметр НПВ - со шкалой Рэнкина. Имелись ожидаемые корреляционные взаимосвязи между лабораторными и инструментальными показателями волемического статуса: уровня NT-proBNP с КДО ЛЖ ($r=0,28$, $p<0,05$) и

диаметром НПВ (r=0,26, p<0,05), с ФВ ЛЖ (r=-0,41, p<0,05); уровня натрия и ФВ ЛЖ (r=0,3, p<0,05), степенью коллабирования НПВ (r=0,35, p<0,05). Очевидно, таким образом, на основании корреляционного анализа следует констатировать ассоциативность изучаемых лабораторных и инструментальных показателей: уровня NT-proBNP с КДО ЛЖ, диаметром НПВ, ФВ ЛЖ; содержания натрия с ФВ ЛЖ и степенью коллабирования НПВ.

При оценке жизненного исхода ИИ у наших пациентов были получены данные о количестве летальных исходов в 1 группе - в ближайшем, 10-дневном периоде болезни, а в ретроспективной группе - в долгосрочной перспективе (в течение 1-2 лет). Как правило, во всех случаях летальных исходов (3 из 51- 5,8%) в 10-е дневные сроки от начала ИИ диагностированы тяжелые нарушения волемического статуса – с гиперволемией (2) и гиповолемией (1). Во 2 группе закономерно большее число летальных исходов отмечено у пациентов с наиболее тяжелыми атеротромботическим (20 - 62,5%) и кардиоэмболическим (18 - 46,2%) подтипами ИИ, при этом абсолютное большинство - более 75% из них изначально в остром периоде ИИ имели выраженные нарушения волемии. С другой стороны, наибольшее число выживших пациентов не имели изменений волемического статуса при проведенных оценках. Этот факт, очевидно, подтверждает клиническую информативность оцененных лабораторных и инструментальных параметров для определения волемических нарушений, а также значимость их исследования для дальнейшего прогноза у пациентов, перенесших ИИ.

Таким образом, весьма информативными для определения волемического статуса пациента являются лабораторные (сывороточный уровень натрия и мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP) и инструментальные показатели ЭхоКГ (КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ, диаметр и степень коллабирования на вдохе НПВ), четко взаимосвязанные с клиническим течением и тяжестью ИИ.

Анализ допплерографических показателей МК при поступлении в группе пациентов с ИИ в целом (в 1-е сутки) свидетельствовал о снижении всех скоростных показателей (Vs, Vd и TAMX) в пораженных и интактных сосудах бассейнов ЗМА и СМА, в ОА. Полное прекращение кровотока не было получено

ни в одном случае. «Ухудшение артериального кровотока по показателям Vs, TAMX, Vd в пораженных – ожидаемо и в большей степени, и в интактных сосудах бассейнов ЗМА и СМА, в ОА, вероятно, отражает как возникшую ишемию, так и структурные изменения артерий на фоне кардиоваскулярной коморбидности, особенно в случаях предшествующей АГ, вызывающей значимые нарушения эластичности сосудов» [81, 200]. В то же время полученное снижение скоростных показателей в недостоверной степени, кроме бассейна ЗМА, возможно, также отражает изменения эластико-тонических свойств сосудов, с тенденцией к уменьшению этих параметров у пациентов старше 60 лет [27]. Тем не менее, в нашем исследовании корреляции параметров МК и АД не выявлено.

«Через 10 дней скоростные показатели в пораженных и интактных артериях бассейна СМА, при сравнении с таковыми в 1-е сутки, остались практически неизменными, в ЗМА и ОА - скоростные параметры увеличились, в пораженных артериях бассейна ЗМА - практически до уровня контрольных значений» [81]. Сопоставляя полученные результаты определения скоростей кровотока по исследуемым артериям с ранее представленными литературными данными, следует констатировать, что наши оценки согласуются с таковыми в единичных работах [6, 121]. В то же время в других исследованиях [24, 94] изменений скоростных параметров кровотока не было, что, вероятно, может быть обусловлено разными методическими подходами, категориями пациентов в отношении возраста, генеза ИИ, коморбидности.

Во всех пораженных и интактных сосудах бассейнов ЗМА и СМА, а также в ОА отмечалось значительное увеличение показателей сопротивления сосудистой стенки PI и RI при сравнении с контролем: статистической достоверности рост показателя PI достиг в пораженных и интактных СМА и ЗМА, RI – в интактных СМА, пораженных и интактных ЗМА. Сопоставление полученных данных между соответствующими пораженными и интактными артериями обнаружило тенденцию к уменьшению сосудистых скоростных и нарастанию – параметров сопротивления во всех пораженных артериях, но без достоверности. Через 10 дней параметры сосудистого сопротивления PI и RI имели тенденцию к

уменьшению в пораженных артериях бассейна СМА, практически неизменными оказались в пораженных ЗМА и ОА. В интактных артериях систем СМА и ЗМА отмечена тенденция к росту PI и RI.

Рост показателей резистентности оцениваемых артериальных сосудов по индексам PI и RI представляется очень важным. Согласно общепринятому мнению, индексы PI и RI являются независимыми от техники выполнения исследования (угла инсонации), дают более точные и надежные данные [85, 149]. «Как и в ранее проведенных исследованиях [26, 27, 121], в артериях бассейнов ЗМА и СМА, в ОА мы констатировали значительное увеличение показателей сопротивления сосудистой стенки PI и RI при сравнении с контролем, причем как в пораженных, так и интактных артериях, что является закономерным и компенсаторным ввиду того, что при ИИ возрастает цереброваскулярная резистентность, возникает сосудистый спазм, происходит срыв ауторегуляции МК [15, 200, 256] и его снижение» [81].

Анализ показателей МК в пораженных и интактных артериях в зависимости от подтипа ИИ показал, что у пациентов с атеротромботическим вариантом ИИ при поступлении отмечалось увеличение всех скоростных показателей и снижение индексов PI и RI в сравнении с контролем с пораженной стороны, что, очевидно, отражает выраженные нарушения тонуса сосудистой стенки на фоне предшествующих структурных изменений [200, 256]. В интактных артериях аналогично имелся рост Vs**,** хотя и менее выраженный, а также индексов PI и RI. У пациентов с кардиоэмболическим, лакунарным и подтипом неустановленного ИИ в первые сутки в сравнении с контролем в пораженных артериях отмечено снижение скоростных показателей и рост индексов PI и RI, наиболее выраженное при кардиоэмболическом варианте, где рост PI и RI был достоверным. В интактных артериях в сравнении с пораженными у пациентов с кардиоэмболическим подтипом и ИИ неустановленной этиологии скоростные показатели и индексы сопротивления сосудов оказались выше, очевидно, компенсаторно; при лакунарном варианте ИИ в интактных артериях скорости кровотока и индексы PI и RI были ниже, чем с пораженной стороны.

В динамике через 10 дней при атеротромботическом варианте ИИ отмечалось снижение Vs и увеличение Vd, а также индексов PI и RI, значения которых приближались к контрольным с пораженной стороны; в интактных сосудах параметры практически не менялись. При кардиоэмболическом и лакунарном подтипах отмечалось увеличение скоростных показателей и легкая тенденция к снижению PI и RI в пораженных сосудах; в интактных – рост всех показателей. При подтипе неустановленной этиологии через 10 дней в пораженных сосудах кровоток почти не менялся, в интактных – все показатели имели тенденцию к снижению. Таким образом, динамика изучаемых показателей свидетельствовала только о тенденции к нормализации кровотока в сроки 10-дневного лечения, в том числе за счет изменения тонуса сосудистой стенки [121], и не во всех случаях.

Проведенный корреляционный анализ обнаружил четкую взаимосвязь увеличения резистивности сосудистой стенки с клиническим статусом пациента: индексами PI и RI в пораженной артерии и баллами по шкале Рэнкина. При атеротромботическом и кардиоэмболическом подтипах зафиксирована достоверная взаимосвязь также между значениями по клиническим шкалам Рэнкина и Ривермид, NIHSS - с систолической, NIHSS – и с диастолической скоростью кровотока в пораженной артерии при поступлении; при кардиоэмболическом подтипе ИИ состояние параметров кровотока было также обратно взаимосвязано с ИМТ и прямо – с возрастом пациента, что указывает на роль структурных изменений сосудистой стенки, обусловленных увеличением возраста и наличием ожирения [27]. При лакунарном и ИИ неустановленной этиологии имелись значимые корреляции также и с САД, ДАД, полом пациента.

Корреляционный анализ выявил достоверные взаимосвязи показателей МК и волемического статуса пациента: скоростным параметром Vd и ФВ ЛЖ ($r=0,3$, $p<0,05$); PI с КДО ЛЖ ($r=0,3$, $p<0,05$) и ФВ ЛЖ ($r=-0,38$, $p<0,05$), а также степенью коллабирования НПВ ($r=-0,39$, $p<0,05$); RI с КДО ЛЖ ($r=0,28$, $p<0,05$), ФВ ЛЖ ($r=-0,41$, $p<0,05$) и степенью коллабирования НПВ ($r=-0,39$, $p<0,05$), уровнем натрия ($r=-0,34$, $p<0,05$) и NT-proBNP ($r=0,26$, $p<0,05$). Кроме того, зафиксирована

умеренная взаимосвязь между индексами PI и RI и баллами по шкале Рэнкина в 1-е сутки ($r=-0,33$, $p<0,05$ и $r=-0,31$, $p<0,05$ соответственно). Полученные корреляции прослеживались как в 1-е, так и на 10-е сутки течения ИИ. «Анализ вышеуказанных корреляций приводит к очевидному суждению о том, что ухудшение МК при значительном росте сосудистого сопротивления ассоциируется с нарушениями волемии, которые согласно полученным результатам динамики лабораторно-инструментальных параметров и литературным данным [24, 41] наиболее часто соответствуют состоянию гиперволемии. Очевидно, что нарушения МК и волемического статуса являются взаимоусугубляющими, что подтверждалось достоверной взаимосвязью показателей сосудистого сопротивления с уровнем натрия, NT-proBNP, ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ, степенью коллабирования НПВ. Ранее было показано, что индекс PI достоверно значимо коррелирует с ВЧД, и отражает взаимосвязь между церебральным перфузионным давлением и ВЧД» [81, 149].

Полученные нами данные позволяют также констатировать, что предшествующие гемодинамические и волемические изменения у пациентов с кардиоваскулярной патологией и ХСН, в первую очередь, затрагивают состояние церебральной перфузии [296]. Эти факты подтверждаются также и динамикой МК через 10 дней, свидетельствующей об улучшении скоростных параметров при тенденции в целом к падению повышенного сосудистого сопротивления в условиях нормализации волемического и клинического статуса пациента.

Определение лабораторных параметров тромбогенности сосудистого эндотелия проводилось в целом у пациентов по группе, а также в подгруппах в зависимости от подтипа ИИ. Уровни Д-димера, фибриногена, СРБ оценивали в 1-е сутки и 10-е сутки наблюдения, активность ффВ и липидный спектр - только в 1-е сутки.

«При поступлении (в 1-е сутки) в 1 группе отмечали ожидаемое уменьшение атромбогенных свойств эндотелия сосудистой стенки по показателям уровня Д-димера, активности ффВ, главным образом, у пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами ИИ, что согласуется с

литературными данными и, очевидно, связано с наличием протромботического профиля у пациентов с кардиоэмболизмом и провоспалительного - у пациентов с атеротромботическим инсультом [151, 274, 289].

Д-димер как при поступлении, так и в динамике на 10-е сутки оказался достоверно выше у пациентов с острым ИИ, преимущественно у пациентов с кардиоэмболическим и атеротромботическим подтипами, ИИ неустановленной этиологии, и сохранялся на протяжении периода наблюдения (10 суток), отражая протромбогенный потенциал сосудистой стенки и в динамике. Стоит отметить, что зафиксировано достоверное повышение уровня Д-димера при ИИ неустановленной этиологии с тенденцией к повышению на 10-е сутки наблюдения, что, согласно исследованиям, является самым точным прогностическим маркером раннего неврологического ухудшения, риска повторных инсультов, а также смертности [162, 212, 266, 273, 282].

Другой параметр тромбогенности сосуда - активность ффВ - был повышен при всех подтипах ИИ, отражая выраженную «настроенность» сосудистой стенки в отношении тромбообразования; достоверно выше показатель был при кардиоэмболическом подтипе, что может указывать, в том числе, и на этиологический механизм инсульта, поскольку увеличение содержания этого показателя в плазме крови можно рассматривать как основной предиктор гиперкоагуляции [23, 140, 141, 246].

Одновременно в 1-е сутки наблюдения отмечалось повышение уровня СРБ как в целом во всей группе, так и в подгруппах кардиоэмболического и атеротромботического ИИ. Однако на 10-е сутки суммарный уровень СРБ и в подгруппе атеротромботического ИИ снижался, в остальных подгруппах наблюдался его рост, при кардиоэмболическом и лакунарном – значимый.

Наше суждение о роли повышенной тромбогенности сосудистой стенки, как важнейшего патогенетического фактора развития церебральной болезни мозга, подтверждалось выявленной взаимосвязью между уровнем Д-димера, активностью ффВ при поступлении и уровнем АД.

Обсуждая полученный результат увеличения показателя СРБ, хотя и в разной степени при подтипах ИИ, можно констатировать воспалительные изменения сосудистой стенки, что подтверждает ключевое значение в острейшей фазе ишемических нарушений мозгового кровообращения сосудистого воспаления [7], и, как следствие, рост тромбогенности по динамике показателей Д-димера и активности ффВ в нашем исследовании.

Интересно, что у всех обследованных пациентов не выявлено превышение значения фибриногена, как при поступлении, так и в динамике, возможно, вследствие его не специфичности. Кроме того, не зафиксировано корреляционных связей фибриногена с клиническими шкалами неврологического дефицита, что в целом согласуется с литературными данными [289].

Показатели липидного спектра, ожидаемо, были достоверно выше при атеротромботическом подтипе, равно как и в целом по группе, отражая закономерную дислипидемию, являющуюся основой атеросклероза сосудов и предшествующую ИИ [28, 172, 173, 224, 242, 351].

Практически важно, что параметры ЭД - Д-димер, активность ффВ, СРБ и липидный спектр имели достоверные корреляции с возрастом, АД, клиническими шкалами неврологического дефицита» [82].

Лабораторные параметры оценки тромбогенности сосудистого эндотелия 2 группы были аналогичны 1 группе, как и корреляционный анализ.

Таким образом, отклонения тромбогенности сосудистого эндотелия на фоне воспалительных изменений стенки сосуда в остром периоде ИИ встречаются у большинства пациентов с ИИ, преимущественно с атеротромботическим и кардиоэмболическим его подтипами.

По результатам факторного анализа были выделены следующие факторы, в структуру каждого из которых с высокими факторными нагрузками вошли как клинические параметры неврологического статуса пациентов, так и показатели, отражающие состояние волемического статуса, МК и тромбогенности сосудистого эндотелия: баллы по шкале NIHSS, Рэнкина, индекс Ривермид; NT-proBNP, натрий, КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ, диаметр и степень коллабирования НПВ; Vs,

Vd, TAMX, PI и RI в пораженной и интактной артериях; показатели липидного спектра, СРБ, Д-димер, активность ффВ.

Далее на основании полученных данных проведен **регрессионный анализ** для описания исхода как для всей группы в целом, так и в зависимости от подтипа.

Модель исхода для ИИ в остром периоде включает в себя следующие показатели: все скоростные показатели в интактной артерии, TAMX в пораженной артерии, СРБ, активность ффВ.

При атеротромботическом подтипе влияют на исход следующие показатели: баллы по шкале Рэнкина, индекс Ривермид; ФВ ЛЖ, диаметр и степень коллабирования НПВ; Vs и Ri в интактной артерии; Д-димер, активность ффВ, ЛПВП, ЛПОНП, соотношение общего холестерина к ЛПВП.

При кардиоэмболическом подтипе – баллы по шкале NIHSS, Рэнкина, индекс Ривермид; степень коллабирования НПВ; Vs, Vd и TAMX в пораженной артерии, PI и RI в интактной артерии; Д-димер, активность ффВ, индекс атерогенности, соотношение общего холестерина к ЛПВП.

При лакунарном подтипе – возраст, ИМТ, баллы по шкале NIHSS; натрий, ФВ ЛЖ; Vd и TAMX в пораженной артерии, Vd, TAMX, PI и RI в интактной артерии; ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды, индекс атерогенности, соотношение общего холестерина к ЛПВП.

При ИИ неустановленной этиологии – среднее АД, индекс Ривермид, баллы по шкале Рэнкина; натрий, диаметр НПВ; PI и RI в пораженной артерии, Vs, PI и RI в интактной артерии; Д-димер, СРБ, ЛПВП, триглицериды, индекс атерогенности, соотношение общего холестерина к ЛПВП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подытоживая результаты проведенного нами исследования, мы можем утверждать, что нарушения волемического статуса и тромбогенности сосудистого эндотелия на фоне воспалительных его изменений, во-первых, достоверно взаимосвязаны, а во-вторых, ухудшают интракраниальный кровоток у пациентов с ИИ в остром периоде, оказывая влияние на тяжесть неврологического дефицита, и, как следствие, на исход. Результаты нашего исследования подтверждают предиктивный характер указанных выше факторов.

Впервые проведена оценка отклонений волемии в остром периоде ИИ в зависимости от подтипа ИИ. Доказана достоверная информативность для определения волемического статуса пациента лабораторных: сывороточный уровень натрия и мозгового натрийуретического пептида NT-pro-BNP, и инструментальных показателей ЭхоКГ – КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ, диаметр и степень коллабирования на вдохе НПВ, четко взаимосвязанных с клиническим течением и тяжестью ишемического инсульта.

В рамках нашего исследования также проведена допплерографическая оценка интракраниального МК при разных подтипах ИИ, изучены особенности МК во взаимосвязи с волемическим статутом пациентов с острым ИИ.

Установлено, что нарушения тромбогенности сосудистого эндотелия на фоне воспаления стенки сосуда встречаются у большинства пациентов с ИИ в остром периоде. При этом наиболее значимыми в отношении прогнозирования течения и исхода ИИ являются следующие лабораторные показатели ЭД: уровень Д-димера, СРБ, общего холестерина, ЛПВП и активности ффВ.

Полученные нами модели прогнозирования течения и исхода ИИ в остром периоде, в том числе и в зависимости от подтипа, позволяют проводить как точную оценку, так и своевременное лечение.

ВЫВОДЫ

1. Нарушение волемического статуса, увеличение тромбогенности сосудистой стенки на фоне воспалительных ее изменений и дислипидемии являются важнейшими факторами ухудшения церебрального кровотока, взаимосвязанного с тяжестью неврологических повреждений у пациентов в остром периоде ИИ и имеют предиктивный характер течения болезни.

2. Отклонения волемического состояния закономерны у большинства пациентов в остром периоде ИИ; наиболее характерны для атеротромботического и кардиоэмболического, реже - лакунарного подтипов ИИ, превалирует состояние «гиперволемии – гипонатриемии» по параметрам сывороточного уровня натрия и мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP, показателей ЭхоКГ – КДО ЛЖ и ФВ ЛЖ, диаметра и степени коллабирования НПВ. Нарушения волемии взаимосвязаны с тяжестью ИИ и являются фактором неблагоприятного жизненного прогноза.

3. Состояние интракраниального МК по допплерографической оценке у пациентов при разных подтипах ИИ в остром периоде характеризуется снижением скоростных (Vs, Vd и TAMX) и значительным ростом показателей сопротивления сосудистой стенки (PI и RI) в ЗМА, СМА и ОА. У части пациентов с атеротромботическим вариантом ИИ возможно увеличение скоростных и снижение резистивных показателей МК на фоне предшествующих структурных изменений сосудистой стенки.

4. ЭД в остром периоде ИИ проявляется у большинства пациентов увеличением тромбогенности сосудистого эндотелия по показателям Д-димера и активности ффВ на фоне воспалительных изменений стенки

сосуда (по уровню СРБ) и дислипидемии, преимущественно при атеротромботическом и кардиоэмболическом подтипах ИИ.

5. Тяжесть и прогноз клинического течения ИИ в остром периоде, согласно результатам факторного и регрессионного анализа, определяются состоянием интракраниального МК: допплерографическими скоростными показателями при росте индексов сосудистого сопротивления в пораженных и интактных артериях, на фоне влияния изменений волемии (увеличение КДО ЛЖ и уровня NT-pro-BNP) и показателей ЭД – воспаления (СРБ) и тромбогенности сосудистой стенки (активность ффВ, Д-димер). Нормализация скоростных параметров МК при тенденции к падению повышенного сосудистого сопротивления в условиях нормализации волемического статуса ассоциируется с клиническим улучшением течения ИИ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение состояния волемии является необходимым у пациентов с ИИ в остром периоде (при поступлении и в динамике на 10-е сутки). Для оценки волемического статуса рекомендуется определение лабораторных: сывороточного уровня натрия и мозгового натрийуретического пептида NT-pro-BNP, и инструментальных показателей: ЭхоКГ – КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ, диаметр и степень коллабирования на вдохе НПВ.

2. Для определения состояния интракраниального МК необходима оценка скоростных (Vs, Vd и TAMX) и показателей сопротивления сосудистой стенки (PI и RI) как в пораженных, так и интактных мозговых артериях.

3. Оценка феномена ЭД при ИИ наиболее целесообразна на основании комплексной оценки показателей – СРБ, активности ффВ, Д-димера, параметров липидного спектра.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АТ III - антитромбин III

ВСА - внутренняя сонная артерия

ВЧД – внутричерепное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ЗМА – задняя мозговая артерия

ИИ – ишемический инсульт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ - индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка

КТ – компьютерная томография

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

МК – мозговой кровоток

МКБ – мочекаменная болезнь

МРТ - магнитно-резонансная томография

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

НПВ – нижняя полая вена

НРС – нарушение ритма сердца

ОА – основная артерия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОСА - общая сонная артерия

ОФЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПА – позвоночная артерия

ПКТ - перфузионная компьютерная томография

ПМА – передняя мозговая артерия

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

САД – систолическое артериальное давление

СМА – средняя мозговая артерия

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ - С-реактивный белок

ТКДГ - транскраниальная допплерография

УЗДС - ультразвуковое дуплексное сканирование

УЗИ - ультразвуковое исследование

ффВ - фактор фон Виллебранда

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВД - центральное венозное давление

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭКГ - электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

NIHSS - шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США

PI - индекс пульсативности Гослинга

RI - индекс периферического сопротивления Пурсело

TAMX - усредненная по времени максимальная скорость кровотока

Vd - диастолическая скорость кровотока

Vs - максимальная систолическая скорость кровотока

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авидзба, А.Р. Гемодинамика и реперфузионная терапия при ишемическом инсульте: друзья или враги? / А.Р. Авидзба, В.А. Саскин, М.Ю. Киров // Анестезиология и реаниматология. - 2024. - № 2. - С.91-96.
2. Автаева, Ю.Н. Роль фактора фон Виллебранда в патологии гемостаза / Ю.Н. Автаева, И.С. Мельников, С.А. Васильев, З.А. Габбасов // Атеротромбоз. – 2022. - № 12 (2). - С.79-102.
3. Аксельрод, Б.А. Влияние волемического статуса на концентрацию предсердного натрийуретического пептида у кардиохирургических пациентов / Б.А. Аксельрод, А.В. Губко, О.В. Дымова и соавт. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2023. – Т.16. - № 1. – С. 32–38.
4. Алашеев, А.М. Эффективность применения Мексидола в комбинации с реваскуляризацией головного мозга в терапии ишемического инсульта / А.М. Алашеев, Е.В. Ланцова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124. - № 3 (вып. 2). - С.67–74.
5. Александрова, Е.В. Ауторегуляция мозгового кровотока при тяжелом диффузном аксональном повреждении головного мозга: роль нейроанатомических факторов / Е.В. Александрова, А.В. Ошоров, А.А. Сычев и соавт. // Вопросы нейрохирургии. - 2018. - № 3. С. 5–14.
6. Амелина, И.П. Окислительный стресс и воспаление как звенья одной цепи у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями / И.П. Амелина, Э.Ю. Соловьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. - № 119 (4). - С. 106-114.
7. Амелина И.П. Сосудистое воспаление в острейшей фазе ишемических нарушений мозгового кровообращения: дис. … канд. мед. наук: 14.01.22 / Амелина Инна Павловна. – М., 2021. – 181 с.
8. Анализы. Полный справочник / М.Б. Ингерлейб. – М.: АСТ, 2011. – 414 с.

9. Анацкая, Л.Н. Лакунарные инфаркты мозга: патогенез и клинические особенности / Л.Н. Анацкая, Н.И. Нечипуренко // Медицинские новости. - 2012. - № 1. – С.6 – 12.
10. Асланиди, И.П. Современные возможности исследования мозгового кровообращения и уровня церебральной перфузии у больных с окклюзирующими поражениями брахиоцефальных артерий / И.П. Асланиди, Л.И. Пышкина, Т.Н. Сергуладзе // Вестник РГМУ. - 2012. - № 4. - С. 32-37.
11. Асланова, Р.Ш. Роль ультразвуковой оценки венозного печеночного застоя (VExUS) у пациента с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и сердечно-печеночным синдромом / Р.Ш. Асланова, Ж.Д. Кобалава, А.Ф. Сафарова и соавт. // Клин фармакол. тер. – 2021. - №30 (3). – С. 76-80.
12. Афонасьева, Т.Н. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики / Т.Н. Афонасьева // Здоровье и образование в XXI веке. - 2016. - № 18(11). – С. 101–104.
13. Бабиянц, А.Я. Мозговое кровообращение: физиологические аспекты и современные методы исследования / А.Я. Бабиянц, Я.А. Хананашвили // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2018. - № 3. – С. 46-54.
14. Биохимические предикторы и маркеры инфаркта головного мозга / И.А. Гончар, Ю.И. Степанова, И.С. Прудывус. - Минск: БелМАПО, 2013. – 512 с.
15. Биомаркеры инсульта / Ф.В. Пеплоу, Б. Мартинес, С.А. Дамбинова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 512 с.
16. Березин, А.Е. Биологические маркеры в диагностике, прогнозировании и оценке эффективности терапии сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной контрактильной функцией / А.Е. Березин // Сердечная недостаточность. – 2015. - № 2. – С. 16-27.
17. Биохимические анализы в клинике: Справочник / В.М. Лифшиц, В.И. Сидельникова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 303 с.

18. Бобовник, С.В. Периоперационная инфузионная терапия у взрослых / С.В. Бобовник, Е.С. Горобец, И.Б. Заболотских и соавт. // Анестезиология и реаниматология. - 2021. - № 4. – С. 17–33.
19. Бойцов, С.А. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, А.А. Аншелес и соавт. // Russian Journal of Cardiology. – 2023. – Т. 28. - № 5. – С.119-249.
20. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Междунар. мед. журн. – 2001. - № 3. – С. 202-208.
21. Васина, Л.В. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) / Л.В. Васина, Т.Д. Власов, Н.Н. Петрищев // Артериальная Гипертензия. – 2017. - № 23 (2). – С. 88-102.
22. Вельков, В.В. С-реактивный белок – структура, функция, методы определения, клиническая значимость / В.В. Вельков // Лабораторная медицина. – 2006. - № 8. – С. 1-7.
23. Вериго, Я.И. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца / Я.И. Вериго, И.В. Демко, М.М. Петрова и соавт. // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. - № 5. – С. 23-28.
24. Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации / И.А. Савин, А.С. Горячев. - М.: НИИ Нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко, 2015. – 332 с.
25. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс / У. Хейнц, М. Горн. – М.: Бином, 2015. – 359 с.
26. Вознюк, И.А. Количественная оценка ультразвуковых параметров мозгового кровотока (значение и норма) / И.А. Вознюк, А.Ю. Полушин, Е.А. Степанов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2013. - Т.12. - № 4. - С.30-40.
27. Вознюк, И.А. Ультразвуковая допплерография при острой церебральной ишемии / И.А. Вознюк, А.Ю. Полушин, А.С. Белясник и соавт. // Эффективная фармакология. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск

«Мысли, знания и опыт ведущих ученых-неврологов Санкт-Петербурга». – 2017. - № 19. - С.20-24.

28. Волошин, П.В. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции / П.В. Волошин, В.А. Малахов, А.Н. Завгородняя // Межд. неврол. журнал. – 2007. - № 2 (12). С. 15-20.
29. Гавриленко, А.В. Профилактика ишемического инсульта у больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий / А.В. Гавриленко, А.В. Куклин, Н.Н. Аль-Юсеф // Вестник РАН. - 2020. - Т.90. - № 12. - С. 1141-1145.
30. Герасименко, В.А. Оценка концентрации Д-димера в клинико-лабораторной практике / В.А. Герасименко, Н.А. Оганесян // Справочник заведующего КДЛ. - 2011. - № 5. - С. 47–53.
31. Гильманов, А.Ж. D-димер: Что? Как? У кого? С какой целью? / А.Ж. Гильманов // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. - № 31(6). - С. 38-46.
32. Гоженко, А.И. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета. Сообщение I. Эндотелиальная дисфункция: этиология, патогенез и методы диагностики / А.И. Гоженко, А.С. Кузнецова, Е.С. Кузнецова и соавт. // Эндокринология. – 2017. - № 22(2). – С. 171–181.
33. Гулевская, Т.С. Морфологическая структура атеросклеротических бляшек синуса внутренней сонной артерии и их ультразвуковая характеристика / Т.С. Гулевская, В.А. Моргунов, П.Л. Ануфриев и соавт. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2004. - № 4. – С. 68-77.
34. Дац, А.В. Влияние гиперволемии на тяжесть состояния, органные повреждения и выживаемость пациентов отделений интенсивной терапии / А.В. Дац, В.И. Горбачев, И.Я. Гаскин и соавт. // Политравма. – 2012. - № 2. – С. 31-34.

35. Дац, А.В. Перегрузка жидкостью: причины, диагностика, осложнения, течение / А.В. Дац, В.И. Горбачев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12. - № 3. – С.65-73.
36. Демин, Д.А. Криптогенный инсульт. Часть 3: предсердная кардиопатия и скрытая фибрилляция предсердий / Д.А. Демин, А.А. Кулеш, С.Н. Янишевский и соавт. // Медицинский совет. – 2022. - № 16 (21). – С. 8-18.
37. Диагностика неотложных состояний. Руководство / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 736 с.
38. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция: Сборник / Н.Н. Петрищева - СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 181 с.
39. Домашенко М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта: дис. … канд. мед. наук: 14.00.13 / Максим Алексеевич Домашенко. М., 2006. – 131 с.
40. Ершов, В.И. Гиповолемическая гипернатриемия в дебюте тяжелого ишемического инсульта как предиктор неблагоприятного исхода / В.И. Ершов, А.Н. Чирков // Клиника нервных и психических заболеваний. – 2016. - № 6. – С.10-13.
41. Ершов, В.И. Математическое моделирование ишемического инсульта / В.И. Ершов, А.Н. Чирков, А.П. Гончар-Зайкин и соавт. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т.11. - № 4. – С. 38–43.
42. Задворнов, А.А. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 1) / А.А. Задворнов, А.В. Голомидов, Е.В. Григорьев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т.14. - № 3. – С. 44-50.
43. Захарова, Е.М. Современные представления о цереброваскулярных заболеваниях / Е.М. Захарова // Медицинский альманах. – 2010. - № 2 (11). - С. 42-47.
44. Иванов, Е.В. Механизмы развития острого ишемического повреждения головного мозга: клинические и экспериментальные возможности его

коррекции / Е.В. Иванов, С.А. Гаврилова, В.Б. Кошелев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2021. – Т. 20. - № 2. - С.5–19.

45. Ильина, Я.Ю. Прогнозирование ответа на инфузионную нагрузку: современные подходы и перспективы / Я.Ю. Ильина, В.В. Кузьков, Е.В. Фот // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. - № 14 (3). – С. 25-34.
46. Инвазивный мониторинг гемодинамики / В.В. Кузьков, М.Ю. Киров. - Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2008. – 242 с.
47. Инсульт: пошаговая инструкция / М.А. Пирадов, М.Ю. Максимова, М.М. Танашян. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 288 с.
48. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия / З.А. Суслина, М.М. Танашян, В.Г. Ионова. - М.: Медицинская книга, 2005.
49. Кистенев, Б.А. Варианты нарушений мозгового кровообращения при артериальной гипертонии / Б.А. Кистенев, М.Ю. Максимова, В.В. Брюхов // Клинический разбор. – 2007. - Том 1. - № 3. - С. 49-55.
50. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» [Электронный ресурс]. - Режим доступа: https://base.garant.ru/402708054.
51. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований / В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2023. – 720 с.
52. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам / Г.Б. Алан. - М.: Лабора, 2013. – 1279 с.
53. Клиническая лабораторная диагностика / Н.Г. Плехова, Е.В. Просекова, С.В. Зиновьев. – Владивосток: Медицина ДВ, 2020. – 163 с.
54. Клиническая лабораторная диагностика / В.В. Долгов. – М.: ФГБОУ ДПО ЗМАНПО, 2016. – 668 с.

55. Клочихина, О.А. Анализ среднемноголетней заболеваемости и смертности от инсульта в регионах Российской Федерации, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом / О.А. Клочихина, В.В. Шпрах, Л.В. Стаховская, Е.А. Полунина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. - № 120(12-2). – С. 37-41.
56. Козлов, И.А. Повышенный уровень натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) как фактор риска у кардиохирургических больных / И.А. Козлов, И.Е. Харламова // Общая реаниматология. – 2010. - № 1. – С. 49-55.
57. Козлов, И.А. Оценка биомаркера напряжения миокарда NT-proBNP в реальной клинической практике / И.А. Козлов, Д.А. Соколов // Общая реаниматология. – 2023. - № 19 (1). – С. 4-12.
58. Комаров, С.А. Взаимосвязь показателя NT-proBNP с изменениями гемодинамики и выраженностью отека легких при комплексных вмешательствах на клапанах сердца / С.А. Комаров, А.И. Лёнкин, В.И. Захаров // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013. - № 3. – С.18-24.
59. Комаров, С.А. Оценка взаимосвязи биомаркера NT-proBNP с показателями гемодинамики и внесосудистой воды легких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом / С.А. Комаров, М.Ю. Киров // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. - № 12(5). – С. 31-35.
60. Кощеева, Л.А. Оценка эффективности реабилитации пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, по данным госпитального регистра / Л.А. Кощеева, Д.Л. Жукова, Е.Л. Березина и соавт. // Вестник медицинского института «Реавиз». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2021. - № 2(50). – С. 62-70.
61. Кулеш, А.А. Связь между интегральной оценкой магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов, клиническим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта /

А.А. Кулеш, Н.А. Кайлева, Н.Х. Горст // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. - №10 (1). – С. 24-31.

62. Кулеш, А.А. Патогенетические механизмы ишемического инсульта: от верификации до вторичной профилактики / А.А. Кулеш, Д.А. Демин, О.И. Виноградов // Consilium Medicum. - 2021. - № 23(11). – С. 792–799.
63. Кулеш, А.А. Криптогенный инсульт. Часть 1: аорто-артериальная эмболия / А.А. Кулеш, Д.А. Демин, О.И. Виноградов // Медицинский совет. – 2021. - № 4.- С. 78-87.
64. Кулеш А.А. Криптогенный инсульт. Часть 2: парадоксальная эмболия / А.А. Кулеш, Д.А. Демин, А.В. Белопасова и соавт. // Медицинский совет. – 2021. - № 19. С. 16-33.
65. Кулеш, А.А. Криптогенный инсульт. Часть 4: антифосфолипидный синдром и рак / А.А. Кулеш, А.В. Белопасова, Д.А. Демин и соавт. // Медицинский совет. – 2023. № 17 (10). – С. 21-31.
66. Кунцевич, Г.И. Клиническое значение комплексного ультразвукового исследования сердечно-сосудистой системы в остром периоде ишемического инсульта / Г.И. Кунцевич, А.В. Бень // Ультразвуковая диагностика. – 2000. - № 4. – С.42-48.
67. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков / В.В. Долгов, О.П. Шевченко. – М.: РМАНО, 2002. – 67 с.
68. Лабораторные методы исследования системы свертывания крови: Методические рекомендации / И.Н. Бокарев, А.М. Доронина, Т.В. Козлова. – М.: АТГПСС им. А.Шмидта-Б.А.Кудряшова, 2011. – 15 с.
69. Левашова, О.А. Оценка цитокинового профиля С-реактивного белка и уровня глюкозы крови у больных с ишемическим инсультом в остром периоде заболевания / О.А. Левашова, Е.А. Орлова, И.Г. Золкорняев и соавт. // Медицинские науки. Патологическая физиология. – 2020. - № 3 (55). – С. 133-143.
70. Лясникова, Е.А. Менеджмент больных с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации: горизонты и реалии второй

декады XXI века / Е.А. Лясникова, П.А. Федотов, М.А. Трукшина // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. - № 9. – С. 88-96.

71. Маковеева, Е.А. Индекс атерогенности как интегральный показатель поражения органа мишени (сердца) при гипертонической болезни [Электронный ресурс] / Е.А. Маковеева // Universum: медицина и фармакология. - 2013. - № 1 (1). – Режим доступа: https://7universum.com/ru/med/archive/item/322.
72. Максимова, М.Ю. Лакунарный инсульт / М.Ю. Максимова, Т.С. Гулевская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. - № 119 (8, вып. 2). – С.13-27.
73. Мареев, В.Ю. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев и соавт. // Кардиология. – 2018. - № 58(6S). – С.8-158.
74. Мельникова, Е.В. Модифицированная шкала Рэнкина – универсальный инструмент оценки независимости и инвалидизации пациентов в медицинской реабилитации / Е.В. Мельников, А.А. Шмонин, М.Н. Мальцева и соавт. // Consilium Medicum. – 2017. - № 19 (2.1). – С. 8-13.
75. Методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Принципы периоперационной инфузионной терапии у взрослых пациентов. – 2018. – 57 с.
76. Методические аспекты определения индивидуальных белков / В.В. Долгов, К.А. Щетинович, Т.И. Лукичева, И.В. Прудник. – М.: Лабсистемс, 2004. – 68 с.
77. Методические аспекты определения индивидуальных белков / В.В. Долгов, К.А. Щетинович, Т.И. Лукичева Т.И. и соавт. – М.: Лабсистемс, 2010. – 150 с.
78. Минаев, С.В. С-реактивный белок – главный маркер динамики течения острых воспалительных процессов в клинических условиях / С.В. Минаев,

А.В. Исаева, А.Н. Обедин и соавт. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. - № 2. – С. 95-99.

79. Михайлов, Е.В. Состояние проблемы оценки волемического статуса у пациентов в остром периоде ишемического инсульта / Е.В. Михайлов, И.Н. Пасечник, Г.В. Корочкина, О.Г. Рафаэлова, Д.С. Курильченко // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2024. - № 1. – С. 117-126.
80. Михайлов, Е.В. Оценка волемического статуса у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде / Е.В. Михайлов, И.Н. Пасечник, Г.В. Корочкина // Анестезиология и реаниматология. – 2024. - № 5. – С. 64-71.
81. Михайлов, Е.В. Взаимосвязь состояния мозгового кровотока и волемического статуса у пациентов в остром периоде ишемического инсульта / Е.В. Михайлов, И.Н. Пасечник, Г.В. Корочкина // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - № 21 (5). – 2024. – С. 50-57.
82. Михайлов, Е.В. Оценка тромбогенности сосудистого эндотелия у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде / Е.В. Михайлов, И.Н. Пасечник, О.П. Барановская, Г.С. Гривко // Вестник Авиценны. – 2025. - № 27 (1). – С. 33-45.
83. Назаренко, Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. – М.: Медицина, 2005. – 544 с.
84. Нейрореанимационный этап лечения ишемических инсультов / С.В. Астраков, И.Г. Сергеева, А.А. Тулупов. – Новосибирск: Новосиб. гос. ун-т, 2015. – 60 с.
85. Нейросонология и нейровизуализация при инсульте / Хосе М. Вальдуэза, Стефан Й. Шрайбер, Йенс-Эрик Рёль, Рандольф Клингебиль. - М.: МЕДпресс-информ, 2022. – 608 с.
86. Неотложные состояния в неврологии / Л.В. Стаховская. – М.: МЕДпресс-информ, 2021. - 240 с.

87. Нигматуллина, А.Р. Влияние изменения положения тела человека на величину диаметра внутренних яремных вен / А.Р. Нигматуллина, А.А. Касаткин // Фундаментальные исследования. – 2015. - № 1. – С. 120-123.
88. Норма в лабораторной медицине: справочник / В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 336 с.
89. Основы ультразвукового исследования сосудистых заболеваний / В.П. Куликов. – М.: Издательский дом Видар М., 2015. – 392 с.
90. Ошоров, А.В. Мониторинг церебрального перфузионного давления в интенсивной терапии (обзор литературы) / А.В. Ошоров, А.С. Горячев, К.А. Попугаев и соавт. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013 – Т.10. - № 2. – С.52-59.
91. Патофизиология системы крови и гемостаза / Н.Е. Максимович, Д.А. Маслаков, К.А. Эйсмонт и соавт. - Гродно: УО «ГрГМУ», 2010. – 344 с.
92. Пащенко, В.Н. Диагностическая роль С-реактивного белка в современной клинической практике / В.Н. Пащенко, С.В. Гирин // Биологическая терапия, 2010. - № 1. – С.10-14.
93. Полушин, А.Ю. Тяжесть инсульта как критерий продленного мониторинга мозгового кровотока в остром периоде ишемического инсульта / А.Ю. Полушин, М.М. Одинак, И.А. Вознюк и соавт. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2013. - № 4 (44). – С. 34-40.
94. Полушин, А.Ю. Скорость мозгового кровотока – прогностический маркер и цель мониторинга при острой церебральной ишемии / А.Ю. Полушин, И.А. Вознюк // Medline.ru. – 2014. – Т.15. - № 1. – С.175-184.
95. Полушин, А.Ю. Продленный допплерографический мониторинг мозгового кровотока при разных подтипах ишемического инсульта / А.Ю. Полушин, М.М. Одинак, И.А. Вознюк, С.Н. Янишевский // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. -2015. - Т.9. - № 3. - С. 26-33.
96. Приказ Минздрава РФ от 15.11.2012 (в ред. от 21.02.2020) № 928н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми

нарушениями мозгового кровообращения» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/Cons_doc_LAW_143427/.

97. Приказ Роспотребнадзора от 07.07.2020 № 379 «Об утверждении обучающих (просветительских) программ по вопросам здорового питания» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/Cons_doc_LAW_369924/.
98. Путилина, М.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения / М.В. Путилина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. - № 9. - С. 124-128.
99. Работа на автоматическом коагулометре Roche STA Compact реагентами торговой марки «Ренам». Методическое руководство / А.Л. Берковский, Е.В. Сергеева, Р.С. Кишинец и соавт. – М., 2016. – 54 с.
100. Раздобурдина, Е.В. Изменения липидного спектра у пациентов «МБЛПУ № 2 г. Новокузнецк» с диагнозом острое нарушение мозгового кровообращения / Е.В. Раздобурдина, С.В. Шехтман, Н.Н. Володина // Клинические и диагностические особенности ведения пациентов, относящихся к контингенту особого внимания. - 2015. - С. 54-56.
101. Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике // Российский кардиологический журнал. -2022. № 27(7). – С. 191-288.
102. Романенко, А.В. Сосудистое воспаление в основе развития атеротромботического инсульта / А.В. Романенко, И.П. Амелина, Э.Ю. Соловьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. - № 121 (8 вып. 2). – С. 22-29.
103. Роненсон, А.М. Оценка волемического статуса в послеродовом периоде: пилотное проспективное когортное исследование / А.М. Роненсон, Е.М. Шифман, А.В. Куликов // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2021. № 3. С. 88–97.

104. Самородская, И.В. Актуальные вопросы классификации ожирения / И.В. Самородская, Е.В. Болотова, С.А. Бойцов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. - № 14 (4). С. 103-110.
105. Самохвалов, И.М. Особенности мониторирования гемодинамики у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой / И.М. Самохвалов, С.В. Гаврилин, Д.П. Мешаков и соавт. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12. - № 3. – С. 34-40.
106. Седов, Д.С. NT-proBNP и сердечно-сосудистые события у пациентов на программном гемодиализе / Д.С. Седов, Э.А. Федотов, А.П. Ребров // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2019. - № 4(7). – С. 18–23.
107. Семенютин, В.Б. Информативность показателей церебральной гемодинамики при оценке системы ликворообращения у больных с гидроцефалией / В.Б. Семенютин, В.А. Алиев, В.П. Берснев и соавт. // Нейрохирургия. - 2013. - № 2. - С. 64-71.
108. Сергеев, Д.В. Методика перфузионной компьютерной томографии в диагностике острого ишемического инсульта / Д.В. Сергеев, А.Н. Лаврентьева, М.В. Кротенкова // Технологии. - 2008. – Т.2. - № 3. - С. 30-37.
109. Сергеев, Д.В. Мозговой кровоток в острейшем периоде полушарного ишемического инсульта: клинический и КТ-перфузионный анализ / Д.В. Сергеев, М.В. Кротенкова, М.А. Пирадов // Клиническая неврология. – 2009. – Т.3 - № 4. – С.19-28.
110. Смертина Е.Г. Система гемостаза в остром и восстановительном периодах ишемических инсультов: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.13, 03.00.04 / Смертина Елена Геннадьевна. - М., 2009.- 29 с.
111. Соловьева, Э.Ю. Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению / Э.Ю. Соловьева, И.П. Амелина // Медицинский совет. - 2020. - № 2. - С. 16-24.
112. Сорокоумов, В.А. Атеросклероз внутричерепных артерий: причины ишемического инсульта, диагностика и лечение / В.А. Сорокоумов, А.В.

Савелло // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. - № 2 (спецвыпуск). – С. 50-55.

113. Справочник по медицинским исследованиям. Helixbook / Демидюк Д.И. – М.: Практическая медицина. – 2016. – 1320 с.
114. Старостин, Д.О. Роль ультразвука в оценке волемического статуса пациентов в критических состояниях / Д.О. Старостин, А.Н. Кузовлев // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2018. - № 4. – С.42-50.
115. Степанова, Т.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) / Т.В. Степанова, А.Н. Иванов, Н.Е. Терешкина и соавт. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. - № 64 (1). – С. 34-41.
116. Стрельникова, М.В., Синеглазова А.В. Взаимосвязь воспаления и окислительного стресса с тяжестью острого коронарного синдрома у мужчин / М.В. Стрельникова, А.В. Синеглазова // Современные проблемы науки и образования. – 2020. - № 3. - Режим доступа: https://doi.org/10.17513/spno.29803.
117. Суслина, З.А. Концепция дизрегуляции гемостаза как универсального фактора патогенеза ишемического инсульта / З.А. Суслина, М.М. Танашян, В.Г. Ионова // Материалы IX всероссийского съезда неврологов. - 2006. - С.489.
118. Суслина, З.А. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. - № 1 (2). – С. 22-28.
119. Суслина, З.А. Дисфункция эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения / З.А. Суслина, М.М. Танашян, М.А. Домашенко и соавт. // Клиническая неврология. – 2008. – Т.2. - № 1. С. 4 - 11.

120. Суслина, З.А. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения / З.А. Суслина, М.М. Танашян, О.В. Лагода // Атеротромбоз. — 2009. — №2 (вып. 3). — С. 60-67.
121. Сысун, Л.А. Церебральная гемодинамика при ишемическом инсульте по данным транскраниальной допплерографии / Л.А. Сысун, Р.Я. Абдуллаев, Е.А. Ковалева // Международный медицинский журнал. – 2011. - № 2. – С. 6-9.
122. Сычев, А.А. Оценка гемодинамического профиля пациентов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы / А.А. Сычев, И.А. Савин, А.И. Баранич и соавт. // Анестезиология и реаниматология. – 2023. - № 3. - С.32–36.
123. Танашян, М.М. Метаболические маркеры цереброваскулярной патологии / М.М. Танашян, К.В. Антонова, Н.Е. Спрышков, А.А. Панина // Терапия. – 2024. - № 5. – С. 84-95.
124. Тарасова, Л.Н. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Л.Н. Тарасова, Д.М. Зубаиров // Казанский медицинский журнал. - 2001. - Т. 82. - №5. - С. 413-414.
125. Творогова, М.Г. Выбор метода для определения концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности / М.Г. Творогова // Лабораторная медицина. – 2002. - № 5. – С. 89-91.
126. Транскраниальная допплерография в нейрохирургии / Б.В. Гайдар. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – 281 с.
127. Тюрин, И.Н. Миокардиальный биомаркер NT-proBNP у больных с пульмоногенным сепсисом и септическим шоком / И.Н. Тюрин, Д.Н. Проценко, И.А. Козлов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. - № 5 (19). – С. 28-39.
128. УЗИ в отделении интенсивной терапии / К. Киллу, С. Далчевски, В. Коба. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 143 с.
129. Упрямова, Е.Ю. Динамика уровня NT-proBNP плазмы при самопроизвольных родах в зависимости от режима эпидуральной

анальгезии (проспективное одноцентровое рандомизированное сравнительное клиническое исследование) / Е.Ю. Упрямова, Е.М. Шифман, В.И. Краснопольский, А.М. Овезов // Анестезиология и реаниматология. – 2022. - № 2. С. 33–40.

130. Федин, А.И. Корреляции показателя мозгового кровотока и функций сосудистого эндотелия при атеросклерозе церебральных артерий / А.И. Федин, Е.П. Старых, А.С. Парфенов и соавт. // Вестник РГМУ. – 2012. - № 4. – С. 27-31.
131. Федин, А.И. Обзор клинических рекомендаций лечения и профилактики ишемического инсульта / А.И. Федин, К.Р. Бадалян // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. - 2019. - № 119 (8). - С. 95-100.
132. Филимонова, А.М. Оценка церебральной гемодинамики методом компьютерно-томографической перфузии у пациентов с повреждением головного мозга с исходом в низкий уровень сознания / А.М. Филимонова, Ш.Х. Саидов, М.В. Петрова и соавт. // Трудный пациент. - 2018. – Т. 16. - № 12. - С. 12-15.
133. Филимонова, П.А. Внутрибольничный инсульт у пациентов после кардиохирургических операций и инвазивных вмешательств на сердце / П.А. Филимонова, Л.И. Волкова, А.М. Алашеев и соавт. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2017. - № 9 (4). - С. 38-45.
134. Филиппова, О.И. Методы исследования функциональной активности тромбоцитов (обзор литературы) / О.И. Филиппова, А.В. Колосков, А.А. Столица // Medline.ru. – 2012. - № 2 (13). – С. 493-514.
135. Фокусированная эхокардиография в мониторинге угрожающих жизни состояний: Учебное пособие. / О.А. Махарин, М.Н. Моргунов, Н.Ю. Неласов, Е.А. Лебедева. – Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ, 2021. – 100 с.

136. Хамидова, З.М. Цереброваскулярная патология: гемореологические и генетические факторы прогрессирования: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.11 / Хамидова Заира Магомедовна. — М., 2012. — 29 с.
137. Хоролец, Е.В. Диагностическая значимость С-реактивного белка в генезе патологии сердечно-сосудистой системы / Е.В. Хоролец, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, П.А. Бекетов // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2013. - № 1. – С. 23-28.
138. Хромачева, Н.О. Целенаправленная дегидратационная терапия при сепсисе и остром респираторном дистресс-синдроме под контролем волюметрического мониторинга гемодинамики / Н.О. Хромачева, Е.В. Фот, В.В. Кузьков, М.Ю. Киров // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т.16. - № 6. - С. 6-15.
139. Чаулин, А.М. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью / А.М. Чаулин, Д.В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25(S4). – С. 55-61.
140. Черваев, А.А., Механизмы нейрососудистого сопряжения / А.А. Черваев, М.Г. Буцких, М.М. Галагудза // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. - Т. 22. - № 2. – С. 67–73.
141. Чернова, Е.В. Фактор Виллебранда / Е.В. Чернова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. - №4 (10). – С. 73-80.
142. Чечулин, А.Д. Оценка волемического статуса пациентов с острыми цереброваскулярными болезнями / А.Д. Чечулин // Актуальные вопросы современной медицины. Материалы VI международной научно-практической конференции прикаспийских государств. – Астрахань: АГМУ. – 2022. – С. 101-108.
143. Шайкенова, Л.Б. Методы лабораторного исследования D-димера / Л.Б. Шайкенова // Вестник Казахского национального университета. – 2013. - № 1(4). – С. 304-305.

144. Шойбонов, Б.Б. Простой способ определения фибриногена и оценка его функциональности / Б.Б. Шойбонов, О.М. Драпкина, Т.П. Баронец и соавт. // Патогенез. – 2020. - № 18(1). – С. 74-81.
145. Aaslid, R. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries / R. Aaslid, T.M. Markwalder, H. Nornes // J. Neurosurg. – 1982. - № 57. – P. 769-774.
146. Adams, Jr H.P. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / Jr H.P. Adams, B.H. Bendixen, L.J. Kappelle et al. // Stroke. – 1993. - # 24 (1). – P. 35-41.
147. Abraham, W.T. Primary results of the sensible medical innovations lung fluid status monitor allows reducing readmission rate of heart failure patients (SMILE) trial / W.T. Abraham, S.D. Anker, D. Burkhoff et al. // J Card Fail. – 2019. – V. 25. - № 11. – P.938.
148. Alexandrov, A.V. Practice standards for transcranial Doppler (TCD) ultrasound: part I-test performance / A.V. Alexandrov, M.A. Sloan, L.K. Wong et al. // J. Neuroimaging. – 2007. - № 17. – P. 11-18.
149. Allam, M.M. Evaluation of cerebrovascular hemodynamics in patients with idiopathic intracranial hypertension using transcranial Doppler / M.M. Allam, A.A. Hatem, S.M. Ahmed et al. // The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. – 2020. - № 56. – P. 119.
150. Allendoerfer, J. Prognostic relevance of ultra-early doppler sonography in acute ischaemic stroke: a prospective multicenter study / J. Allendoerfer, M. Goertler, G.M. von Reutern // Lancet Neurol. – 2006. - № 5. – P. 835-840.
151. Alvarez-Perez, F. J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke / F.J. Alvarez-Perez, M. Castelo-Branco, J. Alvarez-Sabin // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2011. - № 82 (9). – P. 986-992.

152. Alwatban, M.R. Effects of age and sex on middle cerebral artery blood velocity and flow pulsatility index across the adult lifespan / M.R. Alwatban, S.E. Aaron, C.S. Kaufman, J.N. Barnes, P.J. Brassard // Appl Physiol. – 2021. - №130 (6). – P. 1675-1683.

153. Amir, O. A novel approach to monitoring pulmonary congestion in heart failure: initial animal and clinical experiences using remote dielectric sensing technology / O. Amir, D. Rappaport, B. Zafrir, W.T. Abraham // Congest Heart Fail. – 2013. - № 19 (3). – P. 149-155.

154. Amir, O. Validation of remote dielectric sensing (ReDS^{tm}) technology for quantification of lung fluid status: Comparison to high resolution chest computed tomography in patients with and without acute heart failure / O. Amir, Z.S. Azzam, T. Gaspar et al. // Int J Cardiol. – 2016. - № 221. – P. 841-846.

155. Amir, O. Evaluation of remote dielectric sensing (ReDS) technology-guided therapy for decreasing heart failure re-hospitalizations / O. Amir, T. Ben-Gal, J.M. Weinstein et al. // Int J Cardiol. – 2017. - № 240. – P. 279-284.

156. Amarenco, P. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping) / P. Amarenco, J. Bogousslavsky, L.R. Caplan et al. // Cerebrovasc Dis. – 2013. - № 36(1). – P. 1-5.

157. Arauz, A. Comparison of functional outcome and stroke recurrence in patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) vs. cardioembolic stroke patients / A. Arauz, E. Morelos, J. Colín et al // PLoS One. – 2016. - № 11 (11). – P. e0166091.

158. Arboix, A. Advancements in understanding the mechanisms of symptomatic lacunar ischemic stroke: translation of knowledge to prevention strategies / A. Arboix, L. Blanco-Rojas, J.L. Marti-Vilalta // Expert Rev Neurother. – 2014. - № 14 (3). – P. 261-276.

159. Aries, M.J. Cerebral autoregulation in stroke: a review of transcranial Doppler studies / M.J. Aries, J.W. Elting, J. De Keyser et al // Stroke. – 2010. - № 41 (11). – P. 2697-2704.

160. Asencio-Barrientos, C.N. Total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio, high-density lipoprotein triglycerides/colesterol with hepatic fat infiltration grade in non-alcoholic fat liver / C.N. Asencio-Barrientos, E. López, M.I.S. Mejía-Loza et al. // Annals of Hepatology. - 2020. - № 19. – P. 11-12.
161. Banerjee, C. Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries / C. Banerjee, M.I. Chimowitz // Circ Res. – 2017. - № 120(3). – P. 502-513.
162. Bang, O.Y. Investigators O-CS. Cancer-related stroke: an emerging subtype of ischemic stroke with unique pathomechanisms / O.Y. Bang, J.W. Chung, M.J. Lee et al. // J stroke. – 2020. - № 22(1). – P.1-10.
163. Barow, E. 24-hour blood pressure variability and treatment effect of intravenous alteplase in acute ischaemic stroke / E. Barow, F. Boutitie, B. Cheng et al. // European Stroke Journal. – 2021. - № 6(2). – P. 168-175.
164. Bardutzky, J. Characterizing tissue fate after transient cerebral ischemia of varying duration using quantitative diffusion and perfusion imaging / J. Bardutzky, Q. Shen, N. Henninger et al. // Stroke. – 2007. - № 38 (4). – P. 1336-1344.
165. Badruddin, A. Neurocritical care of a reperfused brain / A. Badruddin, M.A. Taqi, M.G. Abraham, D. Dani, O.O. Zaidat // Curr Neurol Neurosci Rep. – 2011. - № 11 (1). – P.104-110.
166. Benjo A. Pulse Pressure Is an Age-Independent Predictor of Stroke Development After Cardiac Surgery / A. Benjo, R.E. Thompson, D. Fine et al. // Hypertension. – 2007. - № 50. – P. 630-635.
167. Bélanger, M. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation / M. Bélanger, I. Allaman, P.J. Magistretti // Cell Metab. – 2011. - № 14(6). – P. 724-738.
168. Bellapart, J. Transcranial Doppler assessment of cerebral autoregulation / J. Bellapart, J.F. Fraser // Ultrasound Med Biol. – 2009. - № 35 (6). – P. 883-893.

169. Bensimhon, D. The use of the reds noninvasive lung fluid monitoring system to assess readiness for discharge in patients hospitalized with acute heart failure: a pilot study / D. Bensimhon, S.A. Alali, L. Curran et al. // Heart and Lung. – 2021. - № 50. – P. 59-64.

170. Beaubien-Souligny, W. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system / W. Beaubien-Souligny, P. Rola, K. Haycock et al // Ultrasound J. – 2020. - № 12. – P.16.

171. Bernhardt, J. Advances in Stroke 2017 / J. Bernhardt, R.D. Zorowitz, K. Becker et al. // Stroke. – 2018. - № 49. – P. 174–199.

172. Boldt, J. Volume replacement strategies on intensive care units: results from a postal survey / J. Boldt, M. Lenz, B. Kumle, M. Papsdorf // Intensive Care Med. – 1998. - № 24. – P. 147-151.

173. Bonetti, P.O. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk / P.O. Bonetti, L.O. Lerman, A. Lerman // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2003. - 23(2). – P. 168-175.

174. Boyle, J.J. Macrophage Activation in Atherosclerosis: Pathogenesis and Pharmacology of Plaque Rupture / J.J. Boyle // Current Vascular Pharmacology. – 2005. - № 3. – P. 63-68.

175. Brott, T. Measurements of acute cerebral infarction—a clinical examination scale / T. Brott, H.P. Adams, C.P. Olinger et al. // Stroke. – 1989. - № 20. – P. 864–870.

176. Bustamante, A. Blood biomarkers for the early diagnosis of stroke: the Stroke-Chip Study / A. Bustamante, E. López-Cancio, S. Pich // Stroke. – 2017. – V.48. – P.2419-2425.

177. Busti, C. Ultrasound in the diagnosis of stroke-associated pneumonia / C. Busti, G. Agnelli, M. Duranti et al. // Internal and Emergency Medicine. - 2012. - № 9. – P. 173-178.

178. Cai, H. Genetic correlations and causal inferences in ischemic stroke / H. Cai, B. Cai, Z. Liu et al // J. Neurol. – 2020. - № 267. – P. 1980–1990.

179. Casco, V.H. Natriuretic peptide system gene expression in human coronary arteries / V.H. Casco, J.P. Veinot, M.L.K. de Bold et al. // J Histochem Cytochem. — 2002. — Vol. 50. — № 6. — P. 799-809.
180. Cerebral blood flow: mechanisms of ischemia, diagnosis and therapy / M.R. Pinsky. - Germany: Springer, 2002. - P. 308.
181. Cheriex, E.C. Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of 'dry weight' in haemodialysis patients / E.C. Cheriex, K.M. Leunissen, J.H. Janssen et al. // Nephrol Dial Transplant. – 1989. - № 4. – P. 563-568.
182. Chimowitz, M.I. SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis / M.I. Chimowitz, M.J. Lynn, C.P. Derdeyn et al // N Engl J Med. – 2011. - № 365(11). – P. 993-1003.
183. Ciarambino, T. Stroke and Etiopathogenesis: What Is Known? / T. Ciarambino, P. Crispino, E. Mastrolorenzo et al. // Genes (Basel). – 2022. - № 13 (978).
184. Collen, F.M. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment / F.M. Collen, D.T. Wade, C.F. Robb, C.M. Bradshaw // International Disability Studies. – 1991. - № 13 (2). – P. 50-54.
185. Copen, W.A. In patients with suspected acute stroke, CT-perfusion-based cerebral blood flow maps cannot substitute for DWI in measuring the ischemic core / W.A. Copen, A.J. Yoo, N.S. Rost et al. // PLoS One. - 2017. - Vol. 12. - № 11. - P. e0188891.
186. Cordemans, C. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment / C. Cordemans, I. De laet, N. Van Redenmortel et al. // Ann Intensive Care. – 2012. - № 2. – Suppl 1. – S.15.
187. Couture, E.J. Transcranial Doppler monitoring guided by cranial two-dimensional ultrasonography / E.J. Couture, G. Desjardins, A.Y. Denault // Can J Anaesth. – 2017. - № 64(8). – P. 885-887.
188. Critical Care Nephrology / C. Ronco, R. Bellomo, John A. Kellum, R. Zaccaria. – Amsterdam: Elsevier, 2017. - P. 1412.

189. Cucchiara, B. Treatment of “Other” Stroke Etiologies / B. Cucchiara, S. Kasner // In: Stroke. Pathophisiology, Diagnosis, and Management Book. – Amsterdam: Elsevier, 2022. – P. 852-868.
190. Czosnyka, M. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links / M. Czosnyka, K. Brady, M. Reinhard et al. // Neurocrit Care. – 2009. - № 10(3). – P. 373-386.
191. D'Andrea, A. Transcranial Doppler ultrasonography: From methodology to major clinical applications / A. D'Andrea, M. Conte, M. Cavallaro et al. // World J Cardiol. – 2016. - № 8(7). – P. 383-400.
192. Dark, P.M. The validity of trans-esophageal Doppler ultrasonography as a measure of cardiac output in critically ill adults / P.M. Dark, M. Singer // Intensive Care Med. – 2004. - № 30 (11). – P. 2060-2066.
193. Davalos, D. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo / D. Davalos, J. Grutzendler, G.Yang et al. // Nat. Neurosci. – 2005. - № 8 (6). – P. 752–758.
194. De Backer, D. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions / D. De Backer, J.-L. Vincent // Critical Care. – 2018. - № 22 (1). – P. 43.
195. del Zoppo, G.J. Advances in the vascular pathophysiology of ischemic stroke / G.J. del Zoppo, J.M. Hallenbeck // Thromb Res. – 2000. - № 98 (3). – P. 73-81.
196. Elhassan, M.G. The conundrum of volume status assessment: revisiting current and future tools available for physicians at the bedside / M.G. Elhassan, C.W. Peter, A. Curiel // Cureus. – 2021. - № 13(5). – P. e15253.
197. Ely, E.W. Radiologic determination of intravascular volume status using portable, digital chest radiography: a prospective investigation in 100 patients / E.W. Ely, A.C. Smith, C. Chiles // Crit Care Med. – 2001. - № 29 (8). – P. 1502-1512.
198. Eskesen, T.G. Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness / T.G.

Eskesen, M. Wetterslev, A. Perner // Intensive Care Med. – 2016. - № 42 (3). – P. 324-332.

199. Esper, R.J. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / R.J. Esper, R.A. Nordaby, J.O. Vinarino et al. // Cardiovascular Diabetology. – 2006. - № 5. – A.4.
200. Fan, J.-L. Integrative cerebral blood flow regulation in ischemic stroke / J.-L. Fan, P. Brassard, C.A. Richards et al. // Journal of cerebral blood flow and metabolism. – 2022. – V. 42. - № 3. – P. 387-403.
201. Fantini, S. Cerebral blood flow and autoregutation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods / S. Fantini, A. Sassaroli, K.T. Tgavalekos, J. Kornbluth // Neurophoton. – 2016. - № 3 (3). – P. 031411.
202. Favate, A.S. Epidemiology of Ischemic Stroke / A.S. Favate, D.S. Younger // Neurologic clinics. – 2016. - № 34 (4). – P. 967-980.
203. Feldmann, E. Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) Trial Investigators. The Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) trial / E. Feldmann, J.L. Wilterdink, A. Kosinski et al. // Neurology. – 2007. - № 68(24). – P. 2099-2106.
204. Ferguson, G.G. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients / G.G. Ferguson, M. Eliasziw, H.W. Barr et al. // Stroke. – 1999. - № 30(9). – P. 1751-1758.
205. Finnsdóttir, H. The applications of transcranial Doppler in ischemic stroke / H. Finnsdóttir, I. Szegedi, L. Oláh, L. Csiba // Ideggyogy Sz. – 2020. - № 73(11-12). – P. 367-378.
206. Fredriksson, I. Laser doppler flowmetry – a theoretical framework [Электронный ресурс] / I. Fredriksson, C. Fors, J. Johansson // Department of Biological Engineering. Linkoping University. – 2007. – Режим доступа: www. Imt.liu.se/ldf/ldfmain.html.

207. Geissmann, F. Unravelling mononuclear phagocyte heterogeneity / F. Geissmann, S. Gordon, D.A. Hume et al. // Nat. Rev. Immunol. – 2010. - № 10. – P. 453–460.
208. Grant, E.G. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis-society of radiologists in ultrasound consensus conference / E.G. Grant, C.B. Benson, G.L. Moneta et al. // Radiology. – 2003. - № 229. – P. 340-346.
209. Hacke, W. Assosiation of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials / W. Hacke, G. Donnan, C. Fieschi et al. // Lancet. – 2004. - № 363 (9411). – P. 768-774.
210. Hakimi, R. Neuro-ultrasonography / R. Hakimi, A.V. Alexandrov, Z. Garami // Neurol Clin. – 2020. - № 38(1). – P. 215-229.
211. Hart, R.G. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct / R.G. Hart, H.C. Diener, S.B. Coutts et al. // Lancet Neurol. – 2014. - № 13 (4). – P. 429-438.
212. Hirano, K. Study of hemostatic biomarkers in acute ischemic stroke by clinical subtype / K. Hirano, S. Takashima, N. Dougu et al. // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2012. - № 21(5). – P. 404–410.
213. Hsu, P.-J. High plasma D-dimer indicates unfavorable outcome of acute ischemic stroke patients receiving intravenous thrombolysis / P.-J. Hsu, C.-H. Chen, S.-J. Yeh et al. // Cerebrovasc Dis. – 2016. - № 42(1–2). – P. 117–121.
214. Huibers, A. Mechanism of procedural stroke following carotid endarterectomy or carotid artery stenting within the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial / A. Huibers, D. Calvet, F. Kennedy et al. // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2015. - № 50 (3). – P. 281-288.
215. Iadecola, C. The immunology of stroke: From mechanisms to translation / C. Iadecola, J. Anrather // Nat. Med. – 2011. - № 17. – P. 796–808.
216. Ip, C.W. Neuroinflammation by Cytotoxic T-Lymphocytes Impairs Retrograde Axonal Transport in an Oligodendrocyte Mutant Mouse / C.W. Ip, A. Kroner, J. Groh et al // PLoS ONE. – 2012. - № 7 (8). – A. e42554.

217. Gąsecki, D. Blood pressure in acute ischemic stroke: challenges in trial interpretation and clinical management: position of the ESH Working Group on Hypertension and the Brain / D. Gąsecki, A. Coca, P. Cunha P et al. // Journal of Hypertension. – 2018. - № 36(6). – P. 1212-1221.
218. Gomez, C.R. Time is brain: the stroke theory of relativity / C.R. Gomez // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2018. - № 27. – P. 2214-2227.
219. Jaffrin, M.Y. Body fluid volumes measurements by impedance: a review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods / M.Y. Jaffrin, H. Morel // Med Eng Phys. – 2008. - № 30. – P.1257-1269.
220. Jambrik, Z. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water / Z. Jambrik, S. Monti, E. Picano et al. // Am J Cardiol. – 2004. - № 93. – P. 1265-1270.
221. Jaiswal S.K. Accuracy of Transcranial Doppler Ultrasound Compared with Magnetic Resonance Angiography in the Diagnosis of Intracranial Artery Stenosis / S.K. Jaiswal, Y. Fu-Ling, L. Gu et al. // J Neurosci Rural Pract. – 2019. - № 10(3). – P. 400-404.
222. Jauch, E.C. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / E.C. Jauch, J.L. Saver, H.P. Jr Adams et al. // Stroke. - 2013. - Vol. 44. - № 3. - P. 870-947.
223. Jeong, H.-G. Classification of cardioembolic stroke based on a deep neural network using chest radiographs / H.-G. Jeong, B.J. Kim, T. Kim T. et al. // EBioMedicine. – 2021. - № 69. – A.103466.
224. Jiang, M. Association between the Triglyceride-Glucose Index and the Risk of Large Artery Atherosclerotic Stroke / M. Jiang, H. Wu, H. Zhang et al. // Int J Clin Pract. – 2022. – V. 2022. - №1. – A. 5191581.

225. Kameda, T. Point-of-care lung ultrasound for the assessment of pneumonia: a narrative review in the COVID-19 era / T. Kameda, Y. Mizuma, H. Taniguchi et al. // J Med Ultrason. – 2021. - № 48 (1). – P. 31-43.
226. Kamel, H. Cardioembolic stroke / H. Kamel, J.S. Healey // Circulation Research. – V. 120. - № 3. P. 514-526.
227. Kastrup, M. Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey / M. Kastrup, A. Markewitz, C. Spies et al. / /Acta Anaes Scand. – 2007. - № 51 (3). – P. 347-358.
228. Karthikeyan, G. A pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies / G. Karthikeyan, R.A. Moncur, O. Levine et al. // J Am Coll Cardiol. — 2009. — Vol. 54 (17). — P. 1599-1606.
229. Kawecki, C. Von Willebrand factor and inflammation / C. Kawecki, P.J. Lenting, C.V. Denis // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2017. - № 15 (7). – P. 1285-1294.
230. Keeling, D.M. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging / D.M. Keeling, I.J. Mackie, A. Moody, H.G. Watson // Br J Haematol. – 2004. - № 124(1). – P. 15-25.
231. Koehler, R.C. Astrocytes and the regulation of cerebral blood flow / R.C. Koehler, R.J. Roman, D.R. Harder // Trends Neurosci. – 2009. - № 32(3). – P. 160-169.
232. Koratala, A. Point-of-care ultrasonography for objective volume management in end-stage renal disease / A. Koratala, G. Chamarthi, A. Kazory // Blood Purif. – 2020. - № 49 (1-2). – P.132-136.

233. Kumar, A. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects / A. Kumar, R. Anel, E. Bunnell et al. // Crit Care Med. – 2004. - № 32 (3). – P. 691-699.

234. Lai, C.-J. Detecting volemic, cardiac, and autonomic responses from hypervolemia to normovolemia via non-invasive ClearSight hemodynamic monitoring during hemodialysis: an observational investigation / C.-J. Lai, C.-C. Shih, H.-H. Huang et al. // Front. Physiol. – 2022. – Vol. 13. – A. 775631.

235. Lala, A. Early use of remote dielectric sensing after hospitalization to reduce heart failure readmissions / A. Lala, M.H. Barghash, G. Giustino et al. // ESC Heart Fail. – 2021. - № 8 (2). – P. 1047-1054.

236. Lang, R.M. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi et al. // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. - № 28. – P. 1-19.

237. Latta, T. Malignant cholera: documents, communicated by the central board of health, London, relative to the treatment of cholera by the copious injection of aqueous and saline fluid into the veins / T. Lata // Lancet. – 1832. – V. 18. - № 457. – P. 272-280.

238. Lefferts, W.K. Age, sex, and the vascular contributors to cerebral pulsatility and pulsatile damping / W.K. Lefferts, J.P. DeBlois, J.A. Augustine et al. // J Appl physiol. – 2020. - № 129. – P. 1092-1101.

239. Lev, M.H. CT angiography in the rapid triage of patients with hyperacute stroke to intraarterial thrombolysis: accuracy in the detection of large vessel thrombus / M.H. Lev, J. Farkas, V.R. Rodriguez et al. // J. Comput. Assist Tomogr. – 2001. - № 25. – P. 520-528.

240. Lichtenstein, D.A. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol / D.A. Lichtenstein, G.A. Mezière // Chest. – 2008. - № 134 (1). – P.117-125.

241. Lichtenstein, D. A. A-lines and B-lines: lung ultrasound as a bedside tool for predicting pulmonary artery occlusion pressure in the critically ill / D.A. Lichtenstein, G.A. Mezière, J.F. Lagoueyte // Chest. – 2009. - № 136 (4). – P. 1014–1020.

242. Lin L. Lipoprotein(a) distribution and its association with carotid arteriopathy in the Chinese population / L. Lin, K.Q. Deng, Z. Chen et al. // Atherosclerosis. – 2023. - № 372. – P. 1-9.

243. Liu, Y. Combined prognostic significance of D-dimer level and platelet count in acute ischemic stroke / Y. Liu, F. Li, H. Sun et al. // Thromb Res. – 2020. - № 194. – P. 142–149.

244. Lyon, M. Sonographic measurement of the inferior vena cava as a marker of blood loss / M. Lyon, M. Blaivas, L. Brannam // Am J Emerg Med. – 2005. – № 23 (1). – P.45-50.

245. MacDougall, N.J. Secondary prevention of stroke / N.J. MacDougall, S. Amarasinghe, K.W. Muir // Expert Review of Cardiovascular Therapy. – 2009. - № 7(9). – P. 1103-1115.

246. Maida, C.D. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches / C.D. Maida, R.L. Norrito, M. Daidone et al. // International Journal of Molecular Sciences. - 2020. - № 21. – P. 6454.

247. Maisel, A.S. Breathing not properly 10 years later: what we have learned and what we still need to learn / A.S. Maisel, L.B. Daniels // J.Coll Cardiol. – 2012. – V.60. - № 4. – P. 277-282.

248. Mäkikallio, A.M. Natriuretic peptides and mortality after stroke / A.M. Mäkikallio, T.H. Mäkikallio, J.T. Korpelainen // Stroke. — 2005. — № 36 (5). — P. 1016–1020.

249. Malik, R. Multiancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes / R. Malik, G. Chauhan, M. Traylor et al. // Nat. Genet. – 2018. - № 50. – P. 524–537.

250. Malone, K. Immunomodulatory Therapeutic Strategies in Stroke / K. Malone, S. Amu, A.C. Moore, C. Waeber // Frontiers in Pharmacology. – 2019. - № 10. – P. 630.
251. Mancia, G. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) / G. Mancia, R. Kreutz, M. Brunström et al. // J Hypertens. – 2023. - № 41(12). – P. 1874-2071.
252. Marik, P.E. Non-invasive hemodynamic monitoring in the intensive care unit / P.E. Marik, M. Baram // Crit Care Clin. – 2007. - № 23 (3). – P.383-400.
253. Marik, P.E. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares / P.E. Marik, M. Baram, B. Vahid // Chest. – 2008. - № 134 (1). – P. 172-178.
254. Marik, P.E. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy / P.E. Marik, X. Monnet, J.L. Teboul // Ann Intensive Care. – 2011. - № 1. – P.1
255. Marik, P.E. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense / P.E. Marik, R. Cavallazzi // Crit Care Med. – 2013. - № 41 (7). – P. 1774-1781.
256. Markus, H.S. Cerebral perfusion and stroke / H.S. Markus // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2004. - № 75. – P. 353–361.
257. Marnane, M. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study / M. Marnane, C.A. Duggan, O.C. Sheehan et al. // Stroke. – 2010. - № 41(8). – P.1579-1586.
258. Mattioni, A. Transcranial Doppler sonography for detecting stenosis or occlusion of intracranial arteries in people with acute ischaemic stroke / A. Mattioni, S. Cenciarelli, P. Eusebi et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2020. - № 2. – P. CD010722.

259. Mayer, A. Cyanobacterial Microcystis aeruginosa Lipopolysaccharide Elicits Release of Superoxide Anion, Thromboxane B2, Cytokines, Chemokines, and Matrix Metalloproteinase-9 by Rat Microglia / A. Mayer, J.A. Clifford, M. Aldulescu et al. // Toxicol. Sci. – 2011. - № 121. – P. 63–72.
260. McLean, A.S. Echocardiography in shock management / A.S. McLean // Crit Care. – 2016. - № 20. – P. 275.
261. Mishra, M. Neuroinflammation after acute ischemic stroke: A volcano hard to contain / M. Mishra, V.S. Hedna // Chin. J. Contemp. Neurol. Neurosurg. - 2013. - № 13. – P. 964.
262. Moehring, M.A. Power M-mode Doppler (PMD) for observing cerebral blood flow and tracking emboli / M.A. Moehring, M.P. Spencer // Ultrasound Med Biol. – 2002. - № 28(1). – P. 49-57.
263. Mohammad, W.H. Chest ultrasound as a new tool for assessment of volume status in hemodialysis patients / W.H. Mohammad, A.B. Elden, M.F. Abdelghary // Saudi J Kidney Dis Transpl. – 2020. - № 31. – P. 805-813.
264. Molina, C.A.Recanalization and reperfusion therapies for acute ischemic stroke / C.A. Molina, J. Alvarez-Sabin // Cerebrovasc Dis. – 2009. – Vol. 27. - № 1. – P. 162-167. Carotid Stenosis and Risk of Stroke / M.L. Mono, A. Karameshev, J. Slotboom et al. // Cerebrovasc Dis. – 2012. - № 34 (5-6). – P. 343-350.
265. Monnet, X. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis / X. Monnet, P. Marik, J.-L. Teboul // Intens. Care Med. – 2016. – № 42 (12) – P. 1935-1947.
266. Montaner, J. A panel of biomarkers including caspase-3 and D-dimer may differentiate acute stroke from stroke-mimicking conditions in the emergency department / J. Montaner, M. Mendioroz, M. Ribó et al. // J Intern Med. — 2011. — Vol. 270. - № 2. - P. 166-174.
267. Mortimer, A.M. Neuroimaging in dementia: a practical guide / A.M. Mortimer, M. Likeman, T.T. Lewis // Pract Neurol. – 2013. - № 13(2). – P. 92-103.

268. Moskowitz, M.A. The science of stroke: Mechanisms in search of treatments / M.A. Moskowitz, E.H. Lo, C. Iadecola // Neuron. – 2010. - № 67. – P. 181–198.

269. Mudau, M. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis / M. Mudau, A. Genis, A. Lochner, H. Strijdom // Cardiovasc J Afr. – 2012. - № 23(4). – P. 222-31.

270. Muller, L. An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 min can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study / L. Muller, M. Toumi, P.J. Bousquet P.J. et al. // Anesthesiology. – 2011. – Vol. 115. – № 3. - P. 541-547.

271. Murtagh, B. Cardioembolic stroke / B. Murtagh, R.W. Smalling // Curr Atheroscler Rep. – 2006. - № 8(4). – P. 310-316.

272. Na, K.-S. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia / K.-S. Na, H.-Y. Jung, Y.-K. Kim // Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2014. - № 48. – P. 277–286.

273. Nam, K.W. Predictors of 30-day mortality and the risk of recurrent systemic thromboembolism in cancer patients suffering acute ischemic stroke / K.W. Nam, C.K. Kim, T.J. Kim et al. // PLoS ONE. – 2017. - № 12(3). -A. e0172793.

274. Nam, K.W. Clinical significance of D-dimer levels during acute period in ischemic stroke / K.W. Nam, H.M. Kwon, Y.S. Lee // Thromb J. – 2023. - № 21(1). – P. 55.

275. Naya, T. Brain natriuretic peptide as a surrogate marker for cardioembolic stroke with paroxysmal atrial fibrillation / T. Naya, K. Yukiiri, N. Hosomi et al. // Cerebrovasc Dis. — 2008. — Vol. 26. - № 4. — P. 434-440.

276. Nag, S. Review: molecular pathogenesis of blood-brain barrier breakdown in acute brain injury / S. Nag, A. Kapadia, D.J. Stewart // Neuropathology and Applied Neurobiology. – 2011. - № 9 (37). – P. 3-23.

277. Newaz, M. Natriuretic and renoprotective effect of chronic oral neutral endopeptidase inhibition in acute renal failure / M. Newaz, Z. Yousefipour, A. Oyekan. // Renal failure. — 2010. — Vol. 32. - № 3. — P. 384-390.
278. Ng, C.J. von Willebrand Disease: Diagnostic Strategies and Treatment Options / C.J. Ng, J. Di Paola // Pediatr Clin North Am. – 2018. - № 65 (3). – P. 527-541.
279. Norman, J.A. Degradation of brain natriuretic peptide by neutral endopeptidase: species specific sites of proteolysis determined by mass spectrometry / J.A. Norman, D. Little, M. Bolgar, G.Di Donato // Biochem Biophys Res Commun. – 1991. – № 175 (1). – P. 22-30.
280. Nouh, A. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practise / A. Nouh, M. Hussain, T. Mehta, S. Yaghi // Frontiers in Neurology. – 2016. - № 7. – P. 37.
281. O'Callaghan, C.J. Hypertension - the difficult decisions / C.J. O'Callaghan, M.Y. Goh, P. Rong // Aust Fam Physician. – 2013. - № 42(6). – P. 376-379.
282. Ohara, T. The emerging value of serum D-dimer measurement in the work-up and management of ischemic stroke / T. Ohara, M. Farhoudi, O.Y. Bang et al. // Int J Stroke. – 2020. - № 15(2). – P. 122–131.
283. Olson, J. D. D-dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays, and Clinical Applications / J.D. Olson // Advances in clinical chemistry. - 2015. – Vol.69. – P. 1-46.
284. Orrenius, S. Regulation of cell death: The calcium–apoptosis link / S. Orrenius, B. Zhivotovsky, P. Nicotera // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2003. - № 4. – P. 552–565.
285. Osman, D. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge / D. Osman, C. Ridel, P. Ray et al. // Crit Care Med. – 2007. - № 35 (1). – P. 64-68.
286. Pandey, A.S. Cerebral collateral circulation: integral to defining clinical outcome in acute cerebral ischemia / A.S. Pandey, B.G. Thompson, J.J.

Gemmete, N. Chaudhary // World Neurosurg. – 2012. - № 77 (2). – P. 240-242.

287. Pandit, K. Natriuretic peptides: Diagnostic and therapeutic use / K. Pandit, P. Mukhopadhyay, S. Ghosh, S. Chowdhury // Indian J Endocrinol Metab. — 2011. — Vol. 15. - № 4. — P. 345-353.
288. Pedrini, L. Is near-infrared spectroscopy a reliable method to evaluate clamping ischemia during carotid surgery? / L. Pedrini, F. Magnoni, L. Sensi et al. // Stroke Res. Treat. - 2012. - Vol. 2012. - P. 156975.
289. Peycheva, M. The role of fibrinogen in acute ischemic stroke / M. Peycheva, T. Deneva, Z. Zahariev // Neurologia I Neurochirurgia Polska. – 2020. - № 55 (1). – P. 74-80.
290. Picano, E. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water / E. Picano, F. Frassi, E. Agricola // J Am Soc Echocardiogr. – 2006. - № 19. – P. 356-363.
291. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker et al. // Eur J Heart Fail. – 2016. - № 18 (8). – P.891-975.
292. Provan, Drew (ed.). Oxford Handbook of Clinical and Laboratory Investigation [Электронный ресурс] / Drew Provan // 4 edn Oxford Medical Handbooks. – 2018. – Режим доступа: https://doi.org/10.1093/med/ 9780198 766537.001.0001.
293. Qureshi, A.I. Intracranial atherosclerosis / A.I. Qureshi, L.R. Caplan // Lancet. – 2014. - № 383(9921). – P.984-998.
294. Rafailidis, V. Vascular ultrasound, the potential of integration of multiparametric ultrasound into routine clinical practice / V. Rafailidis, P.S. Sidhu // Ultrasound (Leeds, England). – 2018. - № 26(3). – P. 136-144.

295. Rass, V. The effect of the volemic status on brain oxygenation in patients with subarachnoid hemorrhage: a bi-center cohort study / V. Rass, E.G. Bogossian, B.-A. Ianosi et al. // Annals of Intensive Care. – 2021. - № 11. – P. 176.
296. Rao, V.L. Collateral status contributes to differences between observed and predicted 24-h infarct volumes in DEFUSE 3 / V.L. Rao, M. Mlynash, S. Christensen et al. // J Cereb Blood Flow Metab. – 2020. - № 40. – P. 1966-1974.
297. Rayasam, A. Immune responses in stroke: how the immune system contributes to damage and healing after stroke and how this knowledge could be translated to better cures? / A. Rayasam, M. Hsu, J.A. Kijak et al. // Immunology. – 2018. - № 154(3). – P. 363-376.
298. Regenhardt, R.W. Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review / R.W. Regenhardt, A.S. Das, E.H. Lo, L.R. Caplan // JAMA Neurol. – 2018. - № 75(10). – P. 1273-1281.
299. Ren, X.Y. Total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio is a significant predictor of nonalcoholic fatty liver: Jinchang cohort study / X.Y. Ren, D. Shi, J. Ding J et al. // Lipids Health Dis. – 2019. - № 18(1). – P. 47.
300. Robba, C. Brain ultrasonography: Methodology, basic and advanced principles and clinical applications. a narrative review / C. Robba, A. Goffi, T. Geeraerts et al. Intensive Care Med. – 2019. - № 45. – P. 913–927.
301. Rodrigues, A. Comparison Between Transcranial Color-Coded Duplex Doppler and Contrast Enhanced Transcranial Color-Coded Duplex Doppler After Subarachnoid Aneurysmal Hemorrhage / A. Rodrigues, V. Tarazona, A. Ladoux et al. // Neurocrit Care. – 2022. - № 36(1). – P. 82-88.
302. Rosenberg, A.L. Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort / A.L. Rosenberg, R.E. Dechert, P.K. Park et al. // J. Intensive Care Med. – 2009. - № 24(1). - P. 35–46.

303. Rosario, M. Update on Biomarkers Associated with Large-Artery Atherosclerosis Stroke / M. Rosario, A.C. Fonseca // Biomolecules. – 2023. - № 13 (8). – P. 1251.
304. Sacchetti, D. C. Cardioembolic Stroke: Mechanisms and Therapeutics / D.C. Sacchetti, K.L. Furie, S. Yaghi // Semin Neurol. – 2017. - № 37(3). – P. 326-338.
305. Sanchez, M. Comparison of fluid compartments and fluid responsiveness in septic and non-septic patients / M. Sanchez, M. Jimenez-Lendinez, M. Cidoncha et al. // Anaesth. Intensive Care. – 2011. - № 39 (6). – P. 1022-1029.
306. Sanderson, M.L. Guidelines for the use of ultrasonic non-invasive metering techniques / M.L. Sanderson, H. Yeung // Flow Mes. Instrum. – 2002. - № 13. – P. 125-142.
307. Saugel, B. Physical examination, central venous pressure, and chest radiography for the prediction of transpulmonary thermodilution-derived hemodynamic parameters in critically ill patients: A prospective trial / B. Saugel, S. Ringmaier, K. Holzapfer et al. // J Crit Care. – 2011. - № 26. – P. 402-410.
308. Saver, J. L. Time is brain – quantified / J.L. Saver // Stroke. – 2006. - № 37(1). – P. 263-266.
309. Shibazaki, K. Differences in Brain Natriuretic Peptide Value between Transient Ischemic Attack and Stroke Patients with Atrial Fibrillation / K. Shibazaki, K. Kimura, Y. Iguchi et al. // Eur Neurol. — 2011. — Vol. 66. - № 5. — P. 271-276.
310. Shibazaki, K. Plasma brain natriuretic peptide can be a biological marker to distinguish cardioembolic stroke from other stroke types in acute ischemic stroke / K. Shibazaki, K. Kimura, Y. Iguchi et al. // Intern Med. — 2009. — Vol. 48. - № 5. — P. 259-264.
311. Shimizu, H. High plasma brain natriuretic polypeptide level as a marker of risk for thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation / H.

Shimizu, Y. Murakami, S. Inoue et al. // Stroke. — 2002. — Vol. 33. — № 4. P. 1005–1010.

312. Simonsen, C.Z. Sensitivity of diffusion and perfusionweighted imaging for diagnosing acute ischemic stroke is 97,5% / C.Z. Simonsen, M.H. Madsen, M.L. Schmitz et al. // Stroke. - 2015. - Vol. 46. - № 1. - P. 98-101.
313. Siniscalchi, A. Biomarkers in Unstable Carotid Plaque: Physiopathology and Prediction / A. Siniscalchi, S. Murphy, C. Gray et al. // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. – 2022. - № 20. – P. 13–19.
314. Sivalingam, M. The role of natriuretic peptides in volume assessment and mortality prediction in Haemodialysis patients / M. Sivalingam, E. Vilar, S. Mathavakkannan, K. Farrington // BMC Nephrol. – 2015. – № 16. – P. 218.
315. Soldati, G. The use of lung ultrasound images for the differential diagnosis of pulmonary and cardiac interstitial pathology / G. Soldati, M. Demi // J. Ultrasound. – 2017. – Vol. 20. - № 2. – P.91-96.
316. Soomro, A.Y. The current role and future prospects of D-dimer biomarker / A.Y. Soomro, A. Guerchicoff, D.J. Nichols et al. // European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy. – 2016. – Vol. 2. - № 3. – P. 175–184.
317. Spence, J. D. Transcranial doppler monitoring for microemboli: A marker of a high-risk carotid plaque / J.D. Spence // Semin. Vasc. Surg. – Vol. 30. - № 1. – P. 62–66.
318. Stec, S. First experience with microprobe transoesophageal echocardiography in non-sedated adults undergoing atrial fibrillation ablation: feasibility study and comparison with intracardiac echocardiography / S. Stec, B. Zaborska, M. Sikora-Frac et al. // Europace. – 2011. - № 13 (1). – P.51-56.
319. Stokum, J.A. Molecular pathophysiology of celebral edema / J.A. Stokum, V. Gerzanich, J.M. Simard // Journal Blood Flow Metabolism. – 2016. - № 3 (36). – P. 513-538.
320. Stokum, J.A. Mechanisms of astrocyte-mediated cerebral edema / J.A. Stokum, D.B. Kurland, V. Gerzanich, J.M. Simard // Neurochemical Research. - 2015. - № 2 (40). – P. 317-328.

321. Strandgaard, S. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension / S. Strandgaard, J. Olesen, E. Skinhoj, N.A. Lassen // Br Med J. - 1973. - № 1(5852). – P. 507-510.

322. Stroke: Practical Management, 3rd ed / C. Warlow, G. Rinkel, G.J. Hankey et al. - Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2008. – 1008 p.

323. Suri, M.F.K. Estimated prevalence of acoustic cranial windows and intracranial stenosis in the US elderly population: ultrasound screening in adults for intracranial disease study / M.F.K. Suri, A.L. Georgiadis, N. Tariq et al. // Neuroepidemiology. – 2011. - № 37 (1). – P. 64-71.

324. Sultana, S.A. Association between N-terminal Pro- Brain Natriuretic Peptide and Acute Ischemic Stroke in Male Patients. / S.A. Sultana, M.R. Huq, M.A. Malek et al. // Journal of Advances in Medicine and Medical Research. – 2023. – Vol. 18. - № 35. – P. 1-8.

325. Teboul, J.L. Prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneous breathing activity / J.L. Teboul, X. Monnet // Curr. Opin. Crit. Care. – 2008. - № 14. – P. 334-349.

326. Techniques and minimally invasive monitoring in intensive care medicine / R.S. Irwin, J.M. Rippe, A. Lisbon, S.O. Heard - New York: Lipincott Williams and Wilkins, 2012. – 135 p.

327. Ten Kate, G.L. Current status and future developments of contrast-enhanced ultrasound of carotid atherosclerosis / G.L. Ten Kate, S.C. van den Oord, E.J. Sijbrands et al. // J Vasc Surg. – 2013. - № 57(2). – P. 539-546.

328. Thrane, A.S. Drowning stars: reassing the role of astrocytes in brain edema / A.S. Thrane, V. Rangroo Thrane, M. Nedergaard // Trends in Neuroscience. – 2014. - № 11 (37). – P. 620-628.

329. Tobe, J. Transcranial Doppler is complementary to echocardiography for detection and risk stratification of patent foramen ovale / J. Tobe, C. Bogiatzi, C. Munoz et al. // Canadian Journal of Cardiology. – 2016. - № 32 (8). – P. 986.e9-986.e16.

330. Topcuoglu, M.A. Transcranial Doppler ultrasound in neurovascular diseases: diagnostic and therapeutic aspects / M.A. Topcuoglu // J. Neurochem. – 2012. – Vol. 123. - № 2. – P. 39-51.

331. Torricelli, A. Time domain functional NIRS imaging for human brain mapping / A. Torricelli, D. Contini, A. Pifferi et al. // NeuroImage. – 2014. - № 85. – P. 28-50.

332. Troyer, A. Major carotid plaque surface irregularities correlate with neurologic symptoms / A. Troyer, D. Saloner, X.M. Pan et al. // J Vasc Surg. – 2002. - № 35 (4). – P. 741-747.

333. Tuttolomondo, A. Inflammation and Inflammatory Cell Recruitment in Acute Cerebrovascular Diseases / A. Tuttolomondo, C. Maida, A. Pinto // Curr. Immunol. Rev. – 2015. - № 11. – P. 24–32.

334. Tzeng, Y. C. Fundamental relationships between blood pressure and cerebral blood flow in humans / Y.C. Tzeng, B.A. MacRae, P.N. Ainslie, G.S. Chan // J Appl Physiol. – 2014. - № 117(9). – P. 1037-1048.

335. Udesh, R. Transcranial doppler monitoring in carotid endarterectomy: A systematic review and meta-analysis / R. Udesh, P. Natarajan, K. Thiagarajan et al. // J. Ultrasound Med. – 2017. - № 36. – P. 621–630.

336. Uriel, N. Relationship between noninvasive assessment of lung fluid volume and invasively measured cardiac hemodynamics / N. Uriel, G. Sayer, T. Imamura // J Am Heart Assoc. – 2018. - № 7. – A. e009175.

337. van Beek, A.H. Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly / A.H. van Beek, J.A. Claassen, M.G. Rikkert, R.W. Jansen // J Cereb Blood Flow Metab. – 2008. - № 28 (6). – P. 1071-1085.

338. Vinnakota, S. The Importance of Natriuretic Peptides in Cardiometabolic Diseases / S. Vinnakota, H.H. Chen // Journal of the Endocrine Society. – 2020. – Vol. 4. - № 6. – A. bvaa52.

339. von Reutern, G.M. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods / G.M. von Reutern, M.W. Goertler, N.M. Bornstein et al. // Stroke. – 2012. - № 43. – P. 916-921.

340. Wan, Y. Application of transcranial Doppler in cerebrovascular diseases / Y. Wan, X. Teng, S. Li, Y. Yang // Front. Aging Neurosci. – 2022. - № 14. – P. 1035086.

341. Wang, C.S. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? / C.S. Wang, J.M. FitzGerald, M. Schulzer et al. // JAMA. – 2005. – № 294 (15). – P. 1944-1956.

342. Warnick, G.R. Standardization of measurements for cholesterol, triglycerides, and major lipoproteins / G.R. Warnick, M.M. Kimberly, P.P. Waymack et al. // Laboratornaya sluzhba. – 2021. - № 10 (3). – P. 43.

343. Weir, N.U. An update on cardioembolic stroke / N.U. Weir // Postgraduate Medical Journal. – 2008. – Vol. 84. - № 989. – P. 133–142.

344. Widimsky, P. What is new in ischemic stroke? / P. Widimsky // Dialogues in Cardiovascular Medicine. – 2017. - № 22(3). – P. 25-26.

345. Wira, C.R. 3rd. Cardiac complications in acute ischemic stroke / C.R. 3rd Wira, E. Rivers, C. Martinez-Capolino et al. // West J Emerg Med. – 2011. - № 12(4). – P. 414-420.

346. Whiteley, W. Blood markers and poor outcome after acute cerebrovascular disease: A prospective cohort study / W. Whiteley, A. Rumley, N. Sattar // J Neurol Neurosurg Psychiatry. — 2010. — Vol. 81. - № 11. — P. e70.

347. Won, S.J. Assessment at the Single-Cell Level Identifies Neuronal Glutathione Depletion as Both a Cause and Effect of Ischemia-Reperfusion Oxidative Stress / S.J. Won, J.-E. Kim, G.F. Cittolin-Santos, R.A. Swanson // J. Neurosci. – 2015. - № 35. – P. 7143–7152.

348. Wood, M.D. The Use of Near-Infrared Spectroscopy and/or Transcranial Doppler as Non-Invasive Markers of Cerebral Perfusion in Adult Sepsis Patients With Delirium: A Systematic Review / M.D. Wood, J.G. Boyd, N. Wood et al. // J Intensive Care Med. – 2022. - № 37(3). – P. 408-422.

349. Yadollahikhales, G. Flow Augmentation in Acute Ischemic Stroke / G. Yadollahikhales, A. Borhani-Haghighi, M. Torabi-Nami M. et al. // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2016. - № 22 (1). – P. 42-51.
350. Yamauchi, H. Silent cortical neuronal damage in atherosclerotic disease of the major cerebral arteries / H. Yamauchi, R. Nishii R, T. Higashi et al. // J Cereb Blood Flow Metab. – 2011. - № 31. – P. 953-961.
351. Yang, Z. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis / Z. Yang, X.F. Ming // Clin. Med. Res. – 2006. - № 1. – P. 53-65.
352. Yang, X.Y. Plasma D-dimer predicts short-term poor outcome after acute ischemic stroke / X.Y. Yang, S. Gao, J. Ding J et al. // PLoS ONE. -2014. - № 9(2). – P. e89756.
353. Zhang, J. Prognostic role of early D-dimer level in patients with acute ischemic stroke / J. Zhang, L. Liu, J. Tao et al. // PLoS ONE. – 2019. - № 14(2). – A. e0211458.
354. Zhao, L. Velocity criteria for intracranial stenosis revisited: an international multicenter study of transcranial Doppler and digital subtraction angiography / L. Zhao, K. Barlinn, V.K. Sharma et al. // Stroke. – 2011. - № 42(12). – P. 3429-3434.
355. Zhou, D. The effect of total cholesterol/high-density lipoprotein choresterol ratio on mortality risk in the general population / D. Zhou, X. Liu, K. Lo et al. // Frontiers in Endocrinology. – 2022. - № 13. – P. 1012383.