

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
УРГЕНЧСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

«УТВЕРЖДАЮ»

**Председатель научно-технического
совета министерства здравоохранения**

_____ **Ш.К. Атаджанов**

« ___ » _____ 2026 г

АВЕЗОВА САДОКАТ ЮЛДАШЕВНА

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФАРКТА

ГОЛОВНОГО МОЗГА

МОНОГРАФИЯ

УРГЕНЧ 2026

УДК 616.831-005 616-831-008.918

Автор: **Авезова С.Ю.**- PhD, старший преподаватель кафедры детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии Ургенчского государственного медицинского института

Рецензенты: **Ибрагимов Н.К.** – заведующий кафедрой Анестезиологии и реаниматологии Ташкентского государственного медицинского университета, доцент, DsC.
Сапаев О.К. – заведующий кафедрой Детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии Ургенчского государственного медицинского института, доцент, д.м.н.

Монография посвящена изучению роли тканевого калликреина и антиоксидантов в комплексной терапии инфаркта головного мозга. В работе представлены современные данные о патогенезе ишемического инсульта, механизмах микроциркуляторных и оксидативных нарушений, а также возможностях их фармакологической коррекции. Освещены эффекты тканевого калликреина на церебральную гемодинамику, микроциркуляцию и нейропротекцию, а также значение антиоксидантной терапии в снижении выраженности окислительного стресса и повреждения нейронов. Монография предназначена для анестезиологов-реаниматологов, врачей интенсивной терапии, экстренной неврологии, клинических ординаторов и магистров.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ОИМ- Острый инфаркт мозга

ОНМК- Острое нарушение мозгового кровообращения

ТИА – Транзиторная ишемическая атака

ССВО – Синдром системного воспалительного ответа

СДЭ – Синдром дисфункции эпителия

иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

АТФ - Аденозинтрифосфат

АФК- Активные формы кислорода

ККС- Калликреин- кининовая система

НУК – Мочевая каллидиногеназа

ВК- Брадикининовые рецепторы

ОРИТ- Отделение реанимации и интенсивной терапии

ЦНС- Центральная нервная система

ВЧД- Внутричерепное давление

САД- Среднее артериальное давление

ОПСС- Общее периферическое сосудистое сопротивление

NIHSS-Шкала тяжести инсульта национальных институтов здоровья

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ПАТОГЕНЕЗ ИНСУЛЬТА, ИШЕМИЧЕСКИЙ КАСКАД И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КАЛЛИДИНОГЕНАЗЫ.....	9
§1.1. Патофизиология ишемического инсульта и молекулярные механизмы.....	9
§1.2. Ишемический каскад.....	18
§1.3. Постишемическая воспалительная реакция	23
§1.4. Каллидиногеназа и её эффекты.....	30
§1.5. Тканевой калликреин и кинин-каликреиновая система.....	32
ГЛАВА II. ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МОЗГА.....	
§2.1. Клинико-неврологический осмотр.....	
§2.2. Инструментальные исследования больных	
§2.3. Лабораторные исследования.....	
ГЛАВА III. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ ИНСУЛЬТА.....	
ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МОЗГА. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ.	79
§4.1. Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика результатов стандартной терапии у больных с инфарктом мозга.....	
§4.2. Клинико-лабораторное и инструментальное обследование эффективности комбинированной терапии у больных с инфарктом мозга....	
ГЛАВА V. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ.....	121
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	129
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	13

ВВЕДЕНИЕ

Инфаркт мозга – является часто встречаемым недугом во всём мире, а инвалидизация от этого заболевания занимает первое место среди причин первичной инвалидизации¹. На сегодняшний день введение новых способов лечения, способствует успешности лечения инсульта и большей выживаемости пациентов. Наибольшей тяжестью характеризуются инсульты магистральных сосудов Виллизиева круга².

ОНМК – общепризнанный лидер наряду с коронарной патологией по инвалидности и летальности взрослого населения во всем мире [1, 6-7; 14, 1647-1652]. Острый ишемический инсульт (ОИИ) всегда обусловлен «резким снижением подачи крови и кислорода в ткани головного мозга» [3, 40-44]. И в настоящее время ОНМК – основная проблема здравоохранения стран мира, наряду с кардиоваскулярной патологией взрослого населения множества государств [51, 134-143].

Около трети больных, перенесших ОНМК, имеют ту или иную степень инвалидности, каждый пятый пациент остается лежачим больным и каждый пятый возвращается к прежней жизни и работе, что делает эту патологию крайне сложной для членов семьи больного и является одной из тяжелейших социально-экономических проблем государств [45, 459-480; 49, 10-33].

Инсульт — это общее понятие для состояний, при которых страдает головной мозг. Если имеется в виду ухудшение кровоснабжения органа из-за закупорки артерии, то имеет место ишемический инсульт, он же инфаркт мозга. Инфаркт мозга и ишемический инсульт — это синонимы. Так называют острое нарушение мозгового кровообращения, при котором из-за закупорки или сильного сужения артерии прекращается приток крови к участку мозга, что приводит к гибели (некрозу) его тканей [1; с. 38, 41; с.59-71].

1 Haupt M, Gerner ST, Bähr M, Doeppner TR. Neuroprotective Strategies for Ischemic Stroke-Future Perspectives. // Int J Mol Sci. 2023 - №24(5) – p.43-54.

2 Сидорова Ю.К. Даян Ю.М. Лебедев И.А. и др. Современные проблемы церебрального инсульта на этапах госпитализации по данным регионарного сосудистого центра Тюмени // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова 2019 - №2 - с.119-123

Около 80% ОНМК составляют ОИИ, при этом почти 95% из них, как и все транзиторные ишемические атаки (ТИА) обусловлены эмболией холестериновыми бляшками или тромбами на них, расположенных в экстракраниальных артериях [13, 35-41]. При этом следует помнить, что лишь 15% пациентов с ОНМК имеют в анамнезе четкую неврологическую картину ТИА [15, 23-24]. В последние годы частота ишемических инсультов стала превышать в 2–3 раза количество инфарктов миокарда. [52, 43-54; 60, 155-158].

Тактика лечения таких инсультов подразумевает urgentное нивелирование сосудистых окклюзий с максимальным восстановлением гемодинамики и заключается в инструментальном или фармакологическом удалении тромба. Одним из фармакологических средств, применяемых в этих случаях, служит активатор тканевой плазмы, исследуется и естественный фермент тканевого калликреина³.

Для пациентов, страдающих инфарктом мозга, улучшение цереброваскулярной перфузии такой, как тромболизис, расширение артериол и образование новых сосудов в области ишемической полутени остаётся хорошим вариантом для спасения повреждённой ткани и облегчения неврологического дефицита. Несмотря на то, что сегодня существует ряд препаратов и методов лечения данной патологии, поиск полного решения медикаментозного воздействия на этиопатогенез и снижение инвалидизации является одной из самых важных задач в современной реаниматологии и экстренной неврологии.

В России встречаемость новых случаев ОНМК колеблется в пределах 460-560 случаев на 100000 жителей, причем большая часть из них относятся к мегаполисам [9, 218-221; 10, 47-49], при этом 175 из них погибают в первый год после инсульта, треть – инвалидизируются и только 8% восстанавливаются почти полностью [8, 4-9].

³ Chen P, Luo M, Chen Y. et al Cost-effectiveness of edaaravone dextran versus human urinary kallidinogenase for acute ischemic stroke in China // Health Economics Review 2024 - №7 – p.31-36.

По данным ВОЗ, каждый год около 1,7 миллиона человек в США, Европе и Японии и около 15 миллионов человек во всём мире переносят инсульт, из которых 5 миллионов умирают и 5 миллионов остаются инвалидами [20, 1367-1373]. По данным в FDA в США почти 87% ОНМК - ОИИ [22, 1-14].

В Узбекистане ежегодная заболеваемость ОНМК составляет 0,9-1,5 на 1000 жителей, ежегодно регистрируется более 60 000 случаев инсульта, в Ташкенте – 1,5 на 1000 населения, в Ургенче – 1,43 случая на 1000 жителей (70,1% – ОИИ), инвалидность составляет 83,8%, госпитальная летальность – 17,3%, зачастую при вовлечении крупных сосудов Виллизиева круга [1, 12-18].

Инфаркт мозга вызывается гипертонией, диабетом, сердечными заболеваниями, возрастом, наследственностью и другими факторами риска.[2] Это приводит к стенозу и окклюзии просвета сосудов головного мозга, а также к снижению или прерыванию кровоснабжения нервных клеток головного мозга; таким образом появляется гипоксически-ишемический некроз. Воспаление на ранней стадии после инфаркта головного мозга является одним из важных механизмов повреждения нейронов в областях инфаркта и полутени [1,3]. Хотя смертность от инсульта снизилась во всем мире за последние два десятилетия, общее глобальное бремя инсульта велико и увеличивается из-за старения населения, особенно в развивающихся странах. [6,21]

Хотя было предложено несколько вариантов лечения ОИМ, оптимальный режим остается спорным [4] . Доступным в настоящее время клинически подтвержденным лечением инсульта является острый тромболизис и полезность этого подхода ограничивается необходимостью начать лечение в течение 4,5 часов после появления симптомов и риском возникновения церебрального кровоизлияния. Эти факторы ограничили количество пациентов с инсультом, получающих это лечение до <5%, даже в

тех регионах, где этот метод лечения легко доступен [8]. Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена в качестве стандартного лечения ОИИ все еще имеет хорошо известные ограничения. [6] Кроме того, исследования по лечению острой фазы инсульта в большинстве случаев не увенчались успехом, включая улучшение церебральной защиты и коллатерального кровообращения. Соответственно, альтернативные варианты лечения ОИИ остаются в центре внимания мировой медицины. [7,8,12]

Недавние данные убедительно установили, что достаточность коллатерального кровообращения является ключевым фактором, влияющим на вероятность успешной реперфузии и благоприятного исхода при традиционном лечении. [9,10] Агенты, увеличивающие коллатеральную перфузию в качестве дополнительной стратегии, были бы ценным активом в лечении пациентов с ОИИ. [7,8]

Комплексное применение мочевой каллидиногеназы и антиоксиданта эдаравона в комбинации со стандартной терапией больным с инфарктом мозга в остром периоде ишемического инсульта является этиопатогенетически обоснованным методом лечения для эффективного восстановления утраченных нервных функций⁴.

Особое внимание в настоящее время уделяется исследованиям, направленным на внедрение новых методов лечения и влияние этих методов на неврологический статус и клинические исходы у больных.

В стратегию развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы по семи приоритетным направлениям включены задачи, направленные на повышение качества предоставляемых населению квалифицированных медицинских услуг⁵. В соответствии с поставленными задачами, особое внимание следует

4 Dong Y, Qu J, Zhang Z, Wang C, Dong Q. Human urinary kallidinogenase in treating acute ischemic stroke patients: analyses of pooled data from a randomized double-blind placebo-controlled phase IIb and phase III clinical trial. // *Neurol Res.* - 2020 - №42(4) – p.286-290.

⁵Указ Президента РУз от 28.01.2022 г. № УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

уделить научным исследованиям, направленным на совершенствование методов лечения острых инсультов.

Данное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указом Президента Республики Узбекистан «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» за №УП-5590 от 7 декабря 2018 года, а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

ГЛАВА I. ПАТОГЕНЕЗ ИНСУЛЬТА, ИШЕМИЧЕСКИЙ КАСКАД И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КАЛЛИДИНОГЕНАЗЫ.

1.1. Патофизиология ишемического инсульта и молекулярные механизмы

В патогенезе инсульта огромную роль играют следующие универсальные механизмы гибели нервных клеток: глутаматная эксайтотоксичность, ССВО (синдром системного воспалительного ответа) и кислородный стресс [4, 4-7; 8, 4-9; 13, 35-41; 47, 6–245; 52, 43-54; 114, 1134-1140].

Эксайтотоксичностью называют патологию, обуславливающую повреждения и смерть нервных клеток, обусловленные нейромедиаторами, гиперактивирующим рецепторы NMDA-AMPA [40, 2220-2225]. Избыток в клетках Ca⁺ активирует секрецию фосфолипаз, эндонуклеаз, протеаз (кальпаины), которые обуславливают разрушение цитозольных структур, что приводит к апоптозу [23, 615–617]. Эксайтотоксинами нередко выступают эндогенные вещества, например, глутамат – один из основных нейромедиаторов [27, 665-675].

Мозговая ишемия при ОНМК или травмах обуславливает скопления глутамата и аспартата в областях глутаматэргических синапсов (реже в системном кровотоке) зачастую вызывают эксайтотоксические реакции в ходе ишемического каскада [35, 306-310; 38, 589-597].

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) – это «высокое напряжение организма, когда ответ на повреждение становится системным и представляет собой содружественную деятельность ЦНС, эндокринной системы и внутренних органов, направленную на сохранение гомео- и гемостаза» [39, 263-269]. Основой патогенеза ССВО является «генерализованная продукция провоспалительных цитокинов – TNF, IL-16, IL-6, IL-8, IL-10 и TGF- α » [124, 304-311]. Главными цитокинами в возникновении синдрома дисфункции эпителия (СДЭ) считают TNF- α и IL-6 [41, 344-354;].

Основой дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, формирующегося под влиянием триггеров, в существенной доле обусловлена наследственными факторами [43, 503-513]. Незначительная агрессия пускового механизма активности цитокинов зачастую обусловлена влиянием антагонистов, а весомое преобладание приводит к прогрессу патологии, увеличивая концентрацию белков-маркеров острой фазы, TNF- α и эндотоксина [3, 40-44; 7, 270-279; 46, 10-19].

Эти многогранные нарушения метаболизма вкупе называют окислительным (оксидативным) стрессом [46, 10-19; 47, 126–145], который характеризуется «активацией процессов липопероксидации с последующим изменением свойств биомембран и, как следствие, их дисфункцией» [46, 10-19].

ОИИ запускает сложный и сильно взаимосвязанный каскад клеточных и молекулярных реакций, включая эксайтотоксичность, перегрузку кальцием и окислительный стресс, которые быстро приводят к гибели клеток в центре зоны инфаркта [45, 459-480; 48, 271-276]. Более поздние события, такие как нейровоспаление и апоптоз, имеют отношение к гибели ишемической полутени [49, 10-33; 113, 1129–1148].

ОИИ вызывает необратимое поврежденное ишемического ядра и окружающие ткани, которые можно спасти [112, 403-408]. Термин «пенумбра» используется для обратимо поврежденной мозговой ткани вокруг ишемического ядра; который является фармакологической мишенью для лечения ОИИ наряду с максимально ранним спасением полутени [107, 226–232; 108, 11743–11748; 121, 31–39]. Пенумбра является главной мишенью в «терапевтическое окно» и в первые дни после развития инсульта [111, 564-569].

В ишемической полутени происходит целый каскад биохимических и молекулярных реакций: «приток Ca^{2+} в клетки, высвобождение возбуждающих аминокислот и активация рецепторов и управляемых ими ионных каналов в ходе биохимического каскада, приводят к повреждению тканей головного мозга» [51, 134-143].

Спустя весьма короткий промежуток времени от начала ишемии ткани головного мозга начинается ишемический каскад – «серия последовательных биохимических событий, которые приводят к распаду клеточных мембран и гибели нейронов ядре мозга и приводит к его инфаркту» [52, 43-54].

ОИИ начинается с выраженной очаговой гипоперфузии, что приводит к эксайтотоксичности и окислительному повреждению, что, в свою очередь, вызывает микрососудистые повреждения, дисфункцию гематоэнцефалического барьера и инициирует постишемическое воспаление [57, 259–264]. Все эти события усугубляют первоначальную травму и могут привести к необратимому повреждению головного мозга [53, 54-59].

Объем гибели клеток мозгового вещества обусловлен степенью и длительностью ишемии, пластичностью и восстановительным потенциалом мозга [54, 3-7].

§1.2. Ишемический каскад.

ОИИ всегда обуславливает резкое наступление гипо- или аперфузии определенной области вещества головного мозга, в зависимости от зон кровоснабжения проблемной артерии, сопровождается «эксайтотоксичностью, окислительным стрессом, повреждениями микроциркуляторного русла, дисфункцией гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и постишемическим асептическим воспалением, приводящим к гибели нейронов, глии и эндотелиальных клеток» [58, 82-88].

Остаточная гемоперфузия по коллатералям питающих артерий зон вещества мозга, приводящим к кровотоку около 30 мл/100 г/мин характеризуется замедлением прогресса ишемического каскада, так как клетки мозга могут выживать при 20-40% от нормальной гемодинамики часами с последующим полноценным функционированием с нормализацией перфузии [61, 125–131; 64, 1505-1510; 107, 226–232].

В центре инфаркта мозга клетки характеризуются аноксической деполяризацией, а в зоне полутени возможна реполяризация за счет

имеющейся внутренней энергии с обязательной деполяризацией при приросте концентрации межклеточного глутамата и K^+ . Эта смена позиций называется «периинфарктными деполяризациями», они обуславливают еще больший прирост концентрации глутамата и эксайтотоксические повреждения [69, 677–686].

Таким образом, тяжесть нарушения функциональности и объем гибели клеток вещества головного мозга вследствие его инфаркта определяется степенью и длительностью ишемии [54, 3-7; 68, 263–272; 76, 126–130].

Окислительный стресс (ОС) – это «состояние, возникающее при нарушении физиологического баланса между оксидантами и антиоксидантами в пользу первых с потенциальным повреждением организма, ишемической гибели клеток, включает образование АФК/реактивных форм азота посредством ингибирования митохондрий, перегрузки Ca^{2+} , реперфузионного повреждения и асептического воспаления» [78, 7–16].

При ОИИ концентрация АФК резко возрастает, что подтверждает важность этого медиатора тканевого повреждения [80, 341–346]. Ишемические состояния вещества головного мозга способствуют появлению супероксида O_2^- – первичного радикала для появления гидроксильного радикала OH^- [84, 199–208]. В свою очередь NO продуцирует из L-аргинина синтазы (NOS), возрастает концентрация NOS I типа в клетках мозга и III типа – в эндотелии сосудов при ОИИ, а несколько позже NOS типа II возрастает в глиии и инфильтрирующих нейтрофилах [82, 1433–1440], делая свободные радикалы основными терапевтическими мишенями при ОИИ [88, 314–322].

Описанные постишемические нейровоспалительные изменения приводят к дисфункции ГЭБ, отеку головного мозга и гибели нейронов [91, 1149–1158], превращая борьбу с этими состояниями приоритетными задачами лечащего ОИИ врача.

§1.3. Постишемическая воспалительная реакция .

Эксайтотоксичность и окислительный стресс, вызванные начальным ишемическим событием, активируют микроглию и астроциты, которые реагируют секрецией цитокинов, хемокинов и матриксных металлопротеаз (ММП) [92, 985-993]. Эти медиаторы воспаления приводят к усилению регуляции молекул клеточной адгезии на эндотелиальных клетках, что позволяет воспалительным клеткам крови, в основном нейтрофилам, проникать в ишемизированную область головного мозга [98, 867–873]. Сами нейтрофилы также секретируют цитокины, вызывающие дальнейшую активацию глиальных клеток [96, 84-92; 102, 221-229]. Все эти процессы приводят к гибели нейронов и усиливают повреждение ишемизированного мозга [103, 1229-1234].

Цитокины и воспаление головного мозга. Цитокины – это «группа малых гликопротеинов, секретируемых в ответ на антиген и первоначально считающиеся медиаторами для регуляции врожденной и адаптивной иммунной систем» [25, 111-117]. Доказано участие периферически появившихся цитокинов в мозговых инфарктах: моноциты, Т-лимфоциты, НК-клетки и полиморфноядерные лейкоциты и их цитокины усиливают воспаление головного мозга при ОНМК [20, 1367-1373].

Такие цитокины как IL-1 β и TNF- α усиливают ишемическое повреждение вещества головного мозга, а TGF- β и IL-10 обладают нейропротекторным действием [14, 1647–1652]. Повышенная продукция провоспалительных цитокинов и более низкие уровни противовоспалительного IL-10 связаны с более крупными инфарктами и худшим клиническим исходом [17, 594-601].

Повышенная экспрессия мРНК IL-1 β возникает в течение первых 15-30 минут после постоянной МСАО, а повышенная экспрессия белка IL-1 β возникает через несколько часов и остается повышенной до 4 дней [32, 2132-2136]. Доказана корреляция повышения уровня IL-1 β после ишемии с

утяжелением тяжести инфаркта мозга, при этом внутрижелудочковая инъекция рекомбинантного IL-1 β после МСАО увеличивает отек мозга, размер и число нейтрофилов в зоне ОНМК [36, 2852–2858; 95, 1731-1733].

Высокий уровень циркулирующего IL-1 β повышает уровень циркулирующего IL-6, другого хорошо известного цитокина, который активируется после церебральной ишемии [79, 497–502]. Более того, сывороточный уровень IL-6 коррелирует с объемом инфаркта головного мозга [76, 126–130] и является мощным предиктором раннего неврологического ухудшения [74, 1045–1050]. IL-20 индуцируется, когда IL-1 β модулирует p38 MAPK и путь NF- κ B. IL -20, в свою очередь, вызывает производство IL-6, а ингибирование IL-20 специфическим mAb значительно улучшало течение ОИИ у крыс после МСАО [52, 43-54; 70, 283–287].

В настоящее время изучается несколько подходов к управлению IL-1 при инсульте. IL -1 действует через мембранные рецепторы (IL-1R), которые могут быть заблокированы антагонистом рецепторов (IL-1RA). В рандомизированном исследовании острого инсульта IL-1RA легко преодолевал гематоэнцефалический барьер, был безопасен в использовании и, по-видимому, приносил некоторую пользу, особенно у пациентов с кортикальными инфарктами [55, 74–83].

IL-10 представляет собой цитокин, который продуцируется T-reg-клетками и, по-видимому, играет важную роль во время инсульта [55, 74–83]. Истощение Treg-клеток резко увеличивало отсроченное повреждение головного мозга и ухудшало функциональные результаты, а их отсутствие увеличивало постишемическую активацию резидентных и инвазивных воспалительных клеток, включая микроглию и T-клетки, основные источники церебрального TNF- α и IFN- γ соответственно [51, 134-143]. Также эти клетки предотвращают вторичный рост инфаркта, противодействуя избыточной продукции провоспалительных цитокинов и модулируя инвазию и/или активацию лимфоцитов и микроглии в ишемизированном мозге [96, 84-92].

При ОИИ были обнаружены повышенные концентрации IL-10 в спинномозговой жидкости, более того, у пациентов с низким уровнем IL-10 в плазме (<6 пг/мл) в первые часы после инсульта вероятность ухудшения неврологической симптоматики в течение 48 часов после инсульта в три раза выше [87, 123-128]. IL-10, по-видимому, также опосредует уменьшение размера инфаркта регуляторными T-клетками [30, 155–156].

Хемокины и воспаление головного мозга. Хемокины, например, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, представляют собой класс цитокинов, которые направляют миграцию переносимых кровью воспалительных клеток, таких как нейтрофилы и макрофаги, к источнику хемокина [29, 31-36]. Следовательно, они играют важную роль в клеточной коммуникации и привлечении воспалительных клеток. Считается, что экспрессия хемокинов, таких как MCP-1, макрофагальный воспалительный белок-1 α (MIP-1 α) и фрактанин после фокальной ишемии, оказывает пагубное действие, увеличивая инфильтрацию лейкоцитов [37, 286-290].

Было обнаружено, что уровень различных хемокинов увеличивается на животных моделях ишемии, а их ингибирование или дефицит связаны с уменьшением повреждения [79, 497–502]. Мыши без хемокинового рецептора CCR2 защищены от ишемически-реперфузионного повреждения [96, 84-92].

Молекулы клеточной адгезии. Появляется все больше доказательств того, что молекулы клеточной адгезии (САМ) играют важную роль в патофизиологии ОИИ [59, 59–109]. САМ активируются в первые дни после инсульта различными цитокинами и ответственны за адгезию и миграцию лейкоцитов. Лейкоциты двигаются по поверхности эндотелия и затем прикрепляются к эндотелиальным клеткам, взаимодействие между лейкоцитами и эндотелием сосудов опосредуется тремя основными группами САМ: селектинами, суперсемейством генов иммуноглобулинов и интегринами [45, 459-480]. Селектины, особенно E- и P-селектины, активируются и опосредуют свертывание и рекрутирование лейкоцитов на ранних стадиях ишемии [33, 413-417]. Среди членов семейства

иммуноглобулинов молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекула адгезии сосудистых клеток-1 были наиболее широко исследованы при церебральной ишемии. В течение нескольких часов после начала инсульта экспрессия ICAM-1 увеличивается при стимуляции цитокинами [67, 89–97].

У пациентов с ОИИ уровень растворимой молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) был выше по сравнению с пациентами без сердечно-сосудистых заболеваний, уровни sICAM-1 были значительно выше у умерших пациентов по сравнению с выжившими [66, 252–258]. Высокие уровни sICAM-1 при поступлении связаны с ранней смертью пациентов среднего возраста от ишемического инсульта, что позволяет предположить патогенную роль воспаления в развитии ишемического инсульта [70, 283–287].

Ряд исследований на животных показал, что после преходящей и постоянной фокальной ишемии инвазии нейтрофилов в головной мозг предшествует активация CAMs, особенно ICAM-1, P- и E-селектина. На животных моделях МСАО имеется достаточно доказательств того, что экспрессия CAMs связана с размером церебрального инфаркта. Таким образом, генетическая абляция CAM приводит к уменьшению размера инфаркта, что может быть воспроизведено при лечении антителами против CAM [73, 208–220].

Таким образом, ингибирование активации лейкоцитов и их инфильтрации в ишемизированную мозговую ткань является важной областью исследований в области нейропротекции. До сих пор лечение против CAM не было успешным у пациентов с острым ишемическим инсультом. Тем не менее, дальнейшие трансляционные исследования терапевтического воздействия CAM продолжаются.

Пространственно-временной профиль CAM до сих пор в значительной степени не решен, хотя они имеют решающее значение для эффективной противовоспалительной терапии. Дополнительные знания о пространственно-временном профиле CAM могут привести к успешному применению и

мониторингу перспективных стратегий противовоспалительного лечения после инсульта.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство протеолитических ферментов, ответственных за ремоделирование внеклеточного матрикса и способных разрушать все его составляющие. Экспрессия ММП во взрослом мозге очень низка или не обнаруживается, но многие ММП активируются в мозге в ответ на повреждение [62, 1539–1544].

Было показано, что нейроны, астроциты, микроглия и эндотелиальные клетки экспрессируют ММП после повреждения. Инсульт связан с двухфазным нарушением ГЭБ, что приводит к вазогенному отеку и кровоизлиянию, и экспериментальные исследования показали, что разрушение ГЭБ и кровоизлияние являются результатом экспрессии и активации ММП [35, 306-310].

Регуляторные Т-лимфоциты.

Тяжелая ишемия головного мозга также нарушает врожденные и адаптивные иммунные клетки, что приводит к системной иммунодепрессии, которая предрасполагает пациентов после инсульта к опасным для жизни инфекциям [37, 286-290]. Постишемические изменения в иммунной системе могут представлять собой полезную иммуномодулирующую адаптацию, предотвращающую аутоиммунные реакции против антигенов ЦНС после инсульта [123, 163-169].

Недавно было показано, что регуляторные Т-лимфоциты (Treg) играют важную роль в защите клеток в мышинной модели инсульта [115, 752-763]. Происходящие из тимуса CD4⁺, CD25⁺, Treg-клетки играют ключевую роль в контроле иммунных реакций в физиологических условиях и при различных системных и воспалительных заболеваниях ЦНС [110, 1009–1012]. Treg-клетки генерируются дендритными или антигенпрезентирующими клетками, экспрессирующими иммуносупрессивный медиатор индоламин 2,3-диоксигеназу, первый фермент кинуренинового пути, который расщепляет и превращает триптофан в кинуренин [107, 226–232]. Интерферон- γ и TNF- α ,

которые присутствуют на высоких уровнях в ишемическом мозге, индуцируют IDO в ответ на хроническую иммунную активацию, возможно, в микроглии [108, 11743–11748].

Постинсультное восстановление. Пациенты, перенесшие типичный острый ишемический инсульт крупных сосудов, теряют 120 миллионов нейронов каждый час. По сравнению с нормальной скоростью потери нейронов при старении, ишемический мозг будет стареть на 3,6 года за каждый час инсульта без лечения. Таким образом, неудивительно, что у большинства пациентов с инсультом проявляются определенные уровни двигательной слабости и сенсорных нарушений [89, 2773–2777].

Однако со временем у большинства из них наблюдается определенная степень функционального восстановления, что можно объяснить реорганизацией и пластичностью мозга. Пластичность мозга относится к способности мозга изменять свою структуру и функции в процессе развития, обучения и патологии. Например, в течение нескольких минут после ишемии наблюдаются быстрые изменения числа и длины дендритных шипиков нейронов в области полутени. Затем за первоначальной потерей следует восстановление синапсов дендритных шипов через несколько месяцев после первоначального инсульта, что является частью процесса функционального восстановления [36, 2852–2858].

Функциональные МРТ-исследования показали, что поврежденный мозг взрослого человека способен реорганизоваться, чтобы компенсировать двигательный дефицит [90, 123–125]. Основной механизм, лежащий в основе восстановления двигательных способностей, по-видимому, включает повышенную активность в ранее существовавших сетях. Исследования на экспериментальных моделях инсульта показывают, что очаговая церебральная ишемия способствует нейрогенезу в субвентрикулярной зоне (СВЗ) и субгранулярной зоне (СГЗ) зубчатой извилины и индуцирует миграцию нейробластов СВЗ к границе ишемии. Что еще более важно, индуцированный инсультом нейрогенез также недавно был продемонстрирован в головном

мозге взрослого человека, даже у пациентов преклонного возраста [63, 3576–3590].

Эти результаты породили надежду на нейро-восстановительное лечение инсульта, целью которого является манипулирование эндогенным нейрогенезом и, таким образом, усиление восстановления мозга.

Алгоритмы лечения и их недостатки. Лекарства, которые ограничивают отсроченные события травмы, имеют широкий терапевтический диапазон для защиты; однако повреждающие события ишемического каскада в конечном итоге будут преобладать, если реперфузия не будет достигнута в течение нескольких минут после ишемии. Комбинация тромболитиков с защитными препаратами может обеспечить многообещающую терапию при лечении инсульта. Ориентация на все компоненты нейроваскулярной единицы, а не только на нейрон, должна быть приоритетом в исследованиях инсульта. и агенты, которые блокируют множественные события каскада повреждений, с большей вероятностью обеспечивают церебропротекцию. Понимание того, когда мозг начинает переход от травмы к восстановлению, может иметь важное значение для терапии инсульта. Некоторые ишемические медиаторы играют двойную роль: с вредными острыми эффектами, но с полезными эффектами в фазе репарации; поэтому важно расширить экспериментальные исследования инсульта до анализа отдаленных результатов. В этом обзоре представлена критическая оценка многообещающих терапевтических стратегий при ишемическом инсульте, а также трансляционная точка зрения на то, как добиться успеха в разработке новых лекарственных средств для лечения церебральной ишемии.

§1.4. Каллидиногеназа и её эффекты.

Улучшение церебральной перфузии является хорошим вариантом для восстановления мозгового кровотока при ОИИ. Мочевая каллидиногеназа оказалась весьма эффективным подходом при лечении пациентов, перенесших

инсульт [23, 615–617] Мочевая каллидиногеназа (НУК), гликопротеин, выделяемый из мужской мочи, может регулировать систему калликреинкининов (ККС), продуцируя калликреин, способствуя ангиогенезу, усиливая перфузию головного мозга и подавляя воспалительную реакцию, что было доказано в исследованиях на животных [23, 615–617].

Примечательно, что фармакологические данные доказали, что НУК усиливает коллатеральное кровообращение, церебральный кровоток, ангиогенез и церебральную перфузию [29, 31-36].

Калликреин-кининовая система (ККС) представляет собой сложную эндогенную ферментную систему, принимающую участие в регуляции сердечных заболеваний, болезней почек, воспалений, рака и многих других заболеваний [30, 155–156].

Недавно было доказано, что он защищает от ишемического инсульта [31, 1356–1365]. НУК может выборочно расширять артериолы в ишемической области, усиливая ангиогенез и нейрогенез, увеличивая регионарный церебральный кровоток, подавляя апоптоз и воспаление, способствуя миграции глиальных клеток, а также улучшение неврологического дефицита после ОИИ [34, 1046–1048; 35, 306-310].

Было показано, что калликреин способствует неоваскуляризации через кинин-опосредованную активацию Akt-эндотелиального пути синтеза оксида азота, а также проявляет зависимость от фактора роста сосудистого эндотелия [36, 2852–2858].

НУК имеет характеристики железистой каллидиногеназы. Он может стимулировать образование каллидина в крови, и каллидин может далее расщепляться до брадикинина под действием кининазы [37, 286-290]. Брадикинин может стимулировать эндотелиальные клетки кровеносных сосудов к высвобождению NO, который может взаимодействовать с гемовой группой гуанилатциклазы (GC) в гладкомышечных клетках с образованием комплекса NO-гем-GC [49, 10-33].

Таким образом, GC активируется и вырабатывается большое количество клеточного цГМФ, что приводит к активации цГМФ-зависимой протеинкиназы [50, 134-143]. Происходит фосфорилирование кальций-зависимого белка, и содержание кальция в клетке снижается. Это приводит к ингибированию индуцированного кальцием фосфорилирования легкой цепи мышечного глобулина и расширению кровеносных сосудов [59, 155-158].

NO не только играет важную роль в определении силы растяжения кровеносных сосудов, но также участвует в других механизмах, участвующих в регуляции, таких как ингибирование адгезии отдельных ядерных лейкоцитов и тромбоцитов, пролиферация гладкой мускулатуры, проницаемость кровеносных сосудов и воспаление. Эти правила могут предотвратить судороги кровеносных сосудов и образование тромбов [64, 1730–1737].

Упомянутые выше механизмы позволяют предположить, что НУК можно использовать для терапии нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда, и полученные здесь результаты показывают, что НУК может лечить эти две формы ОКС, но также участвует в других механизмах, участвующих в регуляции, таких как ингибирование адгезии отдельных ядерных лейкоцитов и тромбоцитов, пролиферация гладких мышц, проникновение в кровеносные сосуды и воспаление [75, 126–130; 79, 341–346; 95, 84-92].

§1.5. Тканевой калликреин и калликреин-кининовая система

Калликреиновые белки этого семейства секретируются в виде проферментов, которые активируются посредством селективного протеолиза, при котором высвобождается зрелый фермент [97, 867–873].

Было показано, что посредством этих вторичных мессенджеров KKK1 и KKS осуществляют критическую регуляцию множества физиологических функций, включая поглощение глюкозы в крови, синтез гликогена, регуляцию артериального давления, сенсбилизацию инсулина посредством активации протеинкиназы β (АКТ) и антиоксидантный стресс. PGI₁ эндотелиальная

синтаза оксида азота (eNOS), все из которых могут способствовать защите клеток после ишемии [109, 1009–1012].

Главными таргетами GPCR KKS считают рецепторы брадикинина BK1 и BK2 [111, 403-408]. Также KLK1 запускает вторичные мессенджеры, полезные при ОИИ: «непосредственно поддерживают или улучшают кровоток и защищают клетки от повреждающих факторов стресса, часто присутствующих в течение нескольких часов и дней после инсульта» [114, 752-763] (рис 1.1).

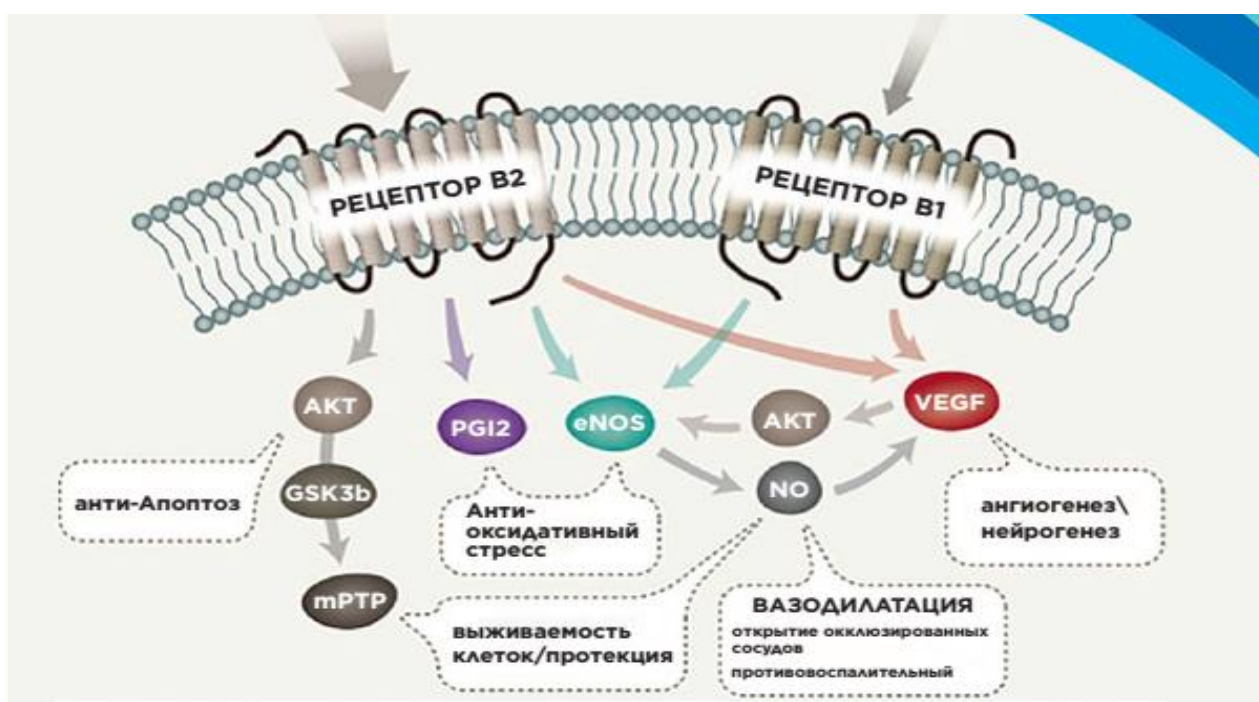


Рис. 1.1 Эффекты BK-рецепторов и вторичных мессенджеров

KKS регулирует «микрогемодинамику в сердечно-сосудистой ткани (включая капиллярные гладкомышечные и эндотелиальные клетки), почках, поджелудочной железе, слюнных железах и головном мозге» [120, 31–39].

Помимо этого, кинины и BK2R – одни из самых сильных активаторов эндотелия сосудов: «воздействуя на эндотелиальные клетки, вызывая высвобождение многочисленных сигнальных молекул, ингибирующих

агрегацию тромбоцитов в гладких мышцах и способствующих фибринолизу» [121, 595–600].

KKS один из основных регуляторов инициации и константы вазодилатации [122, 163-169]. Кинины «ингибируют высвобождение норадреналина из сосудистых симпатических нервных окончаний, тем самым уменьшая влияние сигналов симпатической нервной системы, которые вызывают вазоконстрикцию» [123, 304-311].

Zhu Н. С соавторами пришли к выводу, что «молекулярные действия KLK1 и BK, особенно после ишемии, позволяют предположить, что KLK1 оказывает как немедленное, так и длительное действие, которое может улучшить исходы после ОИИ» [124, 366–376] (рис. 1.2).



Рис. 1.2. Краткосрочная и долгосрочная активность применения KLK1 при ОИИ.

Терапия ОИИ KLK1 имеет моментальные и отложенные эффекты, так KLK1 активирует KKS с NO, усиливая региональную микрогемодинамику в области инфаркта мозга и восстанавливая нейроваскулярный потенциал, а через несколько суток после сосудистой катастрофы – восстанавливает ГЭБ с

помощью Treg-клеток, АКТ и VEGF угнетают процесс апоптоза клеток вещества мозга и способствуют ревазуляризации [79, 341–346].

Ингибиторы АПФ, применяемые для контроля АД в терапии гипертонии препятствуют распаду эндогенных кининов, что может быть применено в лечении ОИИ [95, 84-92]. Они демонстрировали противовоспалительную активность и участие в регуляции региональной микрогемодинамики, также «ослабляют воспаление и защищают от ишемического реперфузионного повреждения, имеют значение для физиологии и патологии центральной нервной системы и стратегий лечения ОНМК» [29, 31-36]. А низкие концентрации АПФ в сосудах почек обуславливают большую регуляцию их гемодинамики кининами [54, 74–83].

Кинины (ВК, ВК1R и ВК2R) способны усилить воспаление вещества мозга с гибелью нейронов [57, 82-88]. Лежащие в основе биохимические механизмы лечения на основе KLK1 в целом согласуются с гипотезой о том, что они возникают в результате активации рецепторов ВК, особенно ВК2R [58, 59–109].

Эффект генной терапии KLK1 блокировался антагонистом ВК2R, икатибантом, а в других случаях совокупность молекул вторичных мессенджеров, стимулируемых терапией KLK1, была такой же, как и вызванная активацией ВК-рецепторов в других системах, так, сигнальные молекулы, такие как АКТ и NO, были усилены генной терапией с помощью KLK1 [60, 125–131].

Известно, что эти системы являются важными мишенями для разработки новых методов лечения инсульта, особенно системы NO и NOS, помимо прямого воздействия на кровоток, лечение KLK1 может также способствовать механизмам, нормализующим реакцию иммунной системы на ОИИ [77, 7–16].

Становится ясно, что реакция иммунной системы на инсульт может быть неадекватной, способствуя повреждению тканей. Treg клетки, которые защищают от аутоиммунной атаки, по-видимому, значительно снижаются в течение нескольких часов и дней после инсульта, что позволяет

предположить, что регуляция иммунной системы нарушена после инсульта. Однако роль экспрессии Treg после инсульта, вероятно, сложна [76, 586-590].

Лечение KLK1 также может улучшить сложную неадекватную воспалительную реакцию после ОИИ. После ОИИ возникают различные типы воспалительных реакций, в том числе повышение уровня провоспалительных иммунных клеток и цитокинов [94, 1731-1733]. Доказана защитная роль лечения KLK1 на мышинных моделях ишемического/реперфузионного повреждения путем ослабления основного воспалительного ответа [105, 765-771].

Лечение переносом гена KLK1 привело к уменьшению церебральной макрофагальной/микроглиальной инфильтрации, а также к ингибированию уровней провоспалительного Toll-подобного рецептора (TLR)4 и ядерного фактора (NF)-κB, а также к активации противовоспалительного ядерного респираторного фактора что, вероятно, способствует нейропротекторным эффектам [74, 208–221].

Эти результаты предполагают, что уменьшение воспаления является еще одним механизмом, с помощью которого лечение KLK1 может быть полезным при патологии инсульта.

Следует понимать, что действие KLK1 более тонкое и сложное, чем прямая активация рецепторов ВК, вполне возможно, что добавление KLK1 в систему позволяет регулировать активацию рецепторов ВК более физиологическим и полезным образом [65, 252–258]. В целом, преобладание доклинических данных, подтверждающих подходы к стимуляции KLK1, поддерживает продолжение разработки и тестирования таких методов лечения у пациентов с ОИИ [58, 59–109].

На ранней стадии ОИИ ткани головного мозга в зоне инфаркта мозга испытывает метаболический ацидоз вследствие тяжелой гипоксической ишемии. Внутриклеточный кальций значительно перегружается, генерируя большое количество свободных кислородных радикалов. Считается, что

свободные радикалы кислорода являются основной физиологической и патологической основой ОИИ [48, 271-276].

Ишемически-реперфузионное повреждение возникло после ОИИ. Образуются липидо-растворимые радикалы, гидроксильные радикалы и токсичные свободные радикалы на основе супероксид-анионов, которые непосредственно вызывают окислительное повреждение внутриклеточных липидов, белков и нуклеиновых кислот и могут опосредовать ишемическую каскадную реакцию, вызывающую апоптоз и отек нейрональных клеток [26, 291-298].

Таким образом, ключом к лечению обширного ОИИ является улучшение ишемии, ингибирование и удаление свободных кислородных радикалов [55, 14-20].

Эдаравон – это новый тип антиоксиданта и поглотителя свободных радикалов. Он обладает мощным гидроксильным радикалом, способностью поглощать активные молекулы кислорода и эффектом блокады перекисного окисления липидов, он может ингибировать отек мозга и процесс повреждения тканей головного мозга, с которым он связан [29, 31-36]. Кроме того, он может эффективно снизить степень повреждения сосудистых эндотелиальных клеток ишемизированной области, улучшая толерантность нейрональных клеток к гипоксии, облегчая местный отек мозга и уменьшая риск инфаркта [59, 155-158].

Эдаравон оказывает ингибирующее действие на отсроченный апоптоз нейронов, что может эффективно защищать функциональную активность ЦНС пациентов. Проницаемость гематоэнцефалического барьера для эдаравона составляет ~ 60% [96, 10021-10025]. Его внутривенное введение может эффективно купировать цитотоксические свободные гидроксильные радикалы и ингибировать необратимое повреждение нуклеиновой кислоты и повреждение белка, опосредованное пероксильным радикалом [122, 163-169].

Резюме по главе

При развитии ОИИ запускаются сложнейшие патобиохимические реакции, так называемый «ишемический каскад», который при неблагоприятном течении заболевания или недостаточной его коррекции заканчивается необратимым повреждением мозга по механизмам некроза и апоптоза.

Понимание патофизиологии ишемии мозга крайне необходимо для выбора адекватной патогенетической стратегии лечения. Каждый этап ишемического каскада является мишенью проводимого терапевтического воздействия. Чем раньше прерывается каскад, тем эффективнее становится терапия.

Многоступенчатая картина ишемического каскада обуславливает необходимость комплексного подхода к лечению, который при адекватном осуществлении позволяет сохранить морфологическую целостность и функциональную активность клеток мозга.

Все указанное обеспечивает снижение летальности и уменьшение степени инвалидизации при тяжелых ОИИ.

До настоящего времени многие вопросы этиопатогенеза, диагностики, течения и прогноза ОИИ не нашли окончательного решения, являются дискуссионными и требуют проведения дальнейших исследований. Исключительное многообразие публикаций по данной проблеме является подтверждением указанного тезиса.

Известно, что у большинства больных (>90%) ОИИ имеет место артериальная гипертензия. До сих пор не решен вопрос надо ли снижать повышенное АД? Если да, то когда должна стартовать антигипертензивная терапия?, при каком уровне АД?, до каких пределов?, степень и направленность терапии на церебральный кровоток?

До настоящего времени отсутствуют чёткие указания на положительный эффект предлагаемых медикаментозных средств. Сложность ишемического

каскада делает маловероятной результативность любого средства, которое действует только на одно из его звеньев.

Все указанные нерешенные вопросы остаются без однозначных ответов. Кроме того, многие публикации по указанной проблеме весьма дискретны и порой противоречивы.

В связи с указанным до настоящего времени отсутствуют общепринятые протоколы лечения синдрома острого инфаркта мозга, что приводит к необходимости в:

1. Разработке эффективных методов лечения ОИИ, профилактики и лечения постинсультных когнитивных расстройств.
2. Разработке методик, максимально усиливающих эффекты клеточной терапии при ОИИ.
3. Выявлении предикторов неврологического восстановления при ОИИ
4. Более широком внедрении современных методов визуализации ОИИ.
5. Разработке и внедрении единого стандарта лечения ОИИ и ее профилактики.

Эдаравон и мочевая каллидиногеназа являются относительно новыми препаратами. Как поглотитель свободных радикалов, эдаравон может эффективно устранять свободные радикалы и ингибировать окисление клеток головного мозга и сосудистых эндотелиальных клеток.

Мочевая каллидиногеназа – это селективный цереброваскулярный расширитель, расслабляющий кровеносные сосуды и улучшает аэробный уровень мозговой ткани. Эдаравон в сочетании с мочевого каллидиногеназой действуют на многие стадии ишемического каскада при ИИ.

Однако мало что известно о влиянии комбинации эдаравона и мочевого каллидиногеназы на невростатус, очаг инфаркта мозга, его объем, гемодинамику, гемостаз, реологию, КОС и газы крови, что исключительно важно при оценке их эффективности и безопасности.

Таким образом, по ишемическому поражению мозга с очевидностью свидетельствует о том, что колоссальное количество работ, касающихся

изучения вопросов особенностей глутаматной эксайтотоксичности, ССВО и кислородного стресса, патологического апоптоза говорит о незавершенности процессов исследования, что, естественно, является стимулом дальнейшего проведения их для оптимизации лечения этой сложной патологии.

ГЛАВА II. ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МОЗГА.

§2.1. Клинико-неврологический осмотр

Всем пациентам при поступлении в отделение реанимации проводится первичный клинико-неврологический осмотр совместно с неврологом. Определяют уровень сознания и бодрствования, наличие очаговых и дислокационных симптомов.

Шкала оценки мышечной силы.

Для оценки степени нарушения мышечного тонуса пораженных конечностей применяется соответствующая шкала, которую приводим ниже. Данная система применима для диагностики мышц при любом состоянии. Для реабилитации без дополнительных приборов необходимо 3 и более баллов (таб 2.1).

Таблица 2.1

Пятибалльная шкала оценки мышечной силы.

Балл	Определение
5	Нормальная сила.
4	Способность поднимать конечность против небольшого сопротивления (движение с фиксацией до 5-ти секунд).
3	Способность поднимать конечность, но не против сопротивления (движение без фиксации).
2	Движения только в горизонтальной плоскости
1	Слабое сокращения мышц.
0	Движения отсутствуют.

Для оценки уровня бодрствования применяется шкала Глазго (ШКГ) – по речевой продукции, реакции на боль и открыванию глаз. Осмотр и оценку степени бодрствования повторяют через каждые 4-6 часов ниже приведены интерпретация полученных данных (таб.2.2).

Таблица 2.2.

Шкала комы Глазго

Время на заполнения теста: 1-2 мин. Позволяет оценить состояние любого пациента, независимо от уровня сознания или иных нарушений. Оценка состояния сознания проводится на основании суммирования баллов, полученных при проверке этих 3 клинических признаков, при этом учитывается лучшая из выявленных реакций.

Интерпретация полученных результатов шкала комы Глазго

- 15 баллов - сознание ясное.
- 14-13 баллов - умеренное оглушение.
- 12-11 баллов - глубокое оглушение.
- 10-8 баллов - сопор.
- 7-6 баллов - умеренная кома.
- 5-4 баллов - глубокая кома.
- 3 балла - запредельная кома, смерть мозга

Шкала комы Глазго

Признак	Оценка	Характер реакции
Открывание глаз	4	Самостоятельно
	3	По приказанию
	2	На болевое раздражение
	1	Отсутствует
Словесный ответ	5	Полностью адекватный (может назвать место, где он находится, день, дату, месяц), участвует в беседе
	4	Затрудненный (речь спутанная, дезориентирован, но говорит предложениями)
	3	Неправильный (отдельные слова, но не предложения)
	2	Невнятный, нечленораздельные звуки
	1	Отсутствует
Двигательная реакция	6	Полностью адекватная (полностью выполняет указания врача)
	5	Локализация боли (тянет руку к месту нанесения боли, т. е. защищает область болевого раздражения)
	4	Отдергивает в ответ на болевое раздражение, в частности, при надавливании на ногтевое ложе
	3	Сгибание руки или разгибание ног в ответ на болевое раздражение при надавливании на ногтевое ложе
	2	Разгибание в ответ на болевое раздражение при использовании предыдущего раздражителя
	1	Движения отсутствуют

Степень выраженности неврологической симптоматики оценивается по шкале инсульта (NIHSS) при поступлении и в процессе проводимой терапии инсульта. Для большей наглядности и приводим шкалу NIHSS (таб. 2.3).

ШКАЛА ТЯЖЕСТИ ИНСУЛЬТА НАЦИОНАЛЬНЫХ ИНСТИТУТОВ ЗДОРОВЬЯ США (NIHSS)

Признак	Балл	Описание	Комментарии	
1. Сознание	1А. Уровень бодрствования	0	Ясное	15 баллов по ШКГ
		1	Оглушение	13-14 баллов по ШКГ
		2	Сопор	10-12 баллов по ШКГ
		3	Кома	3-9 баллов по ШКГ
	1В. Ответы на два вопроса (какой сейчас месяц и возраст пациента)	0	Правильные ответы на оба вопроса	При афазии или угнетении сознания выставляется 2 балла.
		1	Правильный ответ на один вопрос	Дизартрия, языковой барьер и интубация при ясном сознании – 1 балл
		2	Неправильные ответы на оба вопроса	
	1С. Выполнение двух инструкций (открыть-закрыть глаза, сжать-разжать руку)	0	Выполняет обе команды правильно	
		1	Выполняет одну команду	Учитываются попытки выполнения команд в случае пареза или угнетения сознания
		2	Выполняет обе команды	
2. Движения глазных яблок	0	Норма или невозможность оценки	Исследуются движения глазных яблок только по горизонтали. В сознании оцениваются произвольные, в коме – окулоцефалические рефлексы	
	1	Частичный паралич взора		
	2	Фиксированная девизация глазных яблок		
3. Поля зрения	0	Нет нарушений		
	1	Частичная гемианопсия (квадрантная)		
	2	Полная гемианопсия		
	3	Билатеральная гемианопсия, включая слепоту любой причины или угнетение сознания		
4. Паралич лицевой мускулатуры	0	Нет		
	1	Легкий (сглаженность носогубной складки)		
	2	Умеренно выраженный (полный или почти полный парез нижней половины лица)		
	3	Полный (отсутствуют движения и верхней, и нижней половины лица и кома)		
5 А. Движения в руке на стороне пареза. Оценивается положение руки, поднятой на 90° сидя или на 45° в положении лежа, в течение 10 секунд	0	Рука не опускается (сила 5 баллов)		
	1	Больной вначале удерживает руку в заданном положении, затем рука начинает опускаться, не достигая опоры за 10 секунд (сила 4 балла)		
	2	Рука начинает падать сразу, достигая опоры за 10 секунд, но больной все же несколько удерживает ее против силы тяжести (сила 3 балла)		
	3	Рука сразу падает, больной совершенно не может преодолеть силу тяжести (сила 2 балла)		
	4	Нет активных движений (сила 0-1 балл)		
5 В. Движения в противоположной руке. Оценивается положение руки, поднятой на 90° сидя или на 45° в положении лежа, в течение 10 секунд	0	Рука не опускается (сила 5 баллов)		
	1	Больной вначале удерживает руку в заданном положении, затем рука начинает опускаться, не достигая опоры за 10 секунд (сила 4 балла)		
	2	Рука начинает падать сразу, достигая опоры за 10 секунд, но больной все же несколько удерживает ее против силы тяжести (сила 3 балла)		
	3	Рука сразу падает, больной совершенно не может преодолеть силу тяжести (сила 2 балла)		
	4	Нет активных движений (сила 0-1 балл)		

Баллы	Тяжесть инсульта
0	Нет симптомов инсульта
1-4	Легкой степени тяжести
5-15	Средней степени тяжести
16-20	Тяжелый инсульт
21-42	Крайне тяжелый инсульт

Для оценки степени нарушения когнитивных функций используется шкала МОСА. Применение этих шкал позволяет в цифровом режиме оценивать тяжесть течения заболевания, оценивать ее динамику, определять тактику терапии и ее коррекцию (рис 2.1).

Рис.2.1

МоСА – Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Monreal Cognitive Assessment)*

Имя: _____

Образование: _____

Дата рождения: _____

Пол: _____

Дата: _____

ЗРИТЕЛЬНО-КОНСТРУКТИВНЫЕ/ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЕ НАВЫКИ		Скопируйте куб			Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)			БАЛЛЫ			
					<input type="checkbox"/> Контур <input type="checkbox"/> Цифры <input type="checkbox"/> Стрелки			___/5			
НАЗЫВАНИЕ											___/3

ПАМЯТЬ	ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	нет баллов	
Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.	Попытка 1						
	Попытка 2						
ВНИМАНИЕ	Испытуемый должен повторить их в прямом порядке [] 2 1 8 5 4 Испытуемый должен повторить их в обратном порядке [] 7 4 2					___/2	
Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при ≥ 2 ошибок.	[] Ф Б А В М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б					___/1	
Серийное вычитание по 7 из 100	[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3	
4–5 правильных отв. – 3 балла; 2–3 правильных отв. – 2 балла; 1 правильный отв. – 1 балл; 0 правильных отв. – 0 баллов.							
РЕЧЬ	Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [] Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. []					___/2	
Беглость речи:	За одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л. [] _____ (N ≥ 11 слов)					___/1	
АБСТРАКЦИЯ	Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты [] поезд – велосипед [] часы – линейка					___/2	
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ	Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	ЛИЦО []	БАРХАТ []	ЦЕРКОВЬ []	ФИАЛКА []	КРАСНЫЙ []	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ	Подсказка категории						
	Множественный выбор						___/5
ОРИЕНТАЦИЯ	[] Дата	[] Месяц	[] Год	[] День недели	[] Место	[] Город	___/6
© Z. Nasreddine MD Version 7.1 www.mocatest.org						Норма 26/30	КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ ___/30
*http://www.mocatest.org/pdf_files/instructions/MoCA-InstructionsEnglish_2010.pdf						Перевод: Посохина О. В. Смирнова А. Ю.	

Проведено _____

www.nervuslimbas.lv

§2.2 Инструментальные методы исследования больных

Магнитно-резонансная томография головного мозга

Всем больным при поступлении в ОРИТ, а затем через каждые 3-6 суток (при необходимости чаще) выполняется МРТ головного мозга.

При сканировании мозга отмечается пониженная плотность ткани повреждённого пространства, гиперинтенсивность сигнала в зоне ишемии, пораженные области выглядят как зоны замедленного кровотока, имеются места отеков на задетых участках. Внутричерепная гипертензия рассматривается по степени распространения и выраженности отёка мозга:

- локальный отёк – выявляется в виде очага пониженной плотности
- перифокальный отёк выявляется, как правило, вокруг ишемического очага в виде участка пониженной плотности
- Для перерасчета объёма очага из показателя длины диаметра в см кубические сантиметры (см³) используется формула расчета объема сферы: $V = 4/3 PR$, где V - объём очага (сферы); P - математическая константа, равная 3,14; R - радиус очага .

Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗД)

Осуществляется дуплексное сканирование брахио-цефалических сосудов с цветным картированием кровотока для оценки структурных (сосудистых) и функциональных (кровоток) нарушений. УЗДС - метод «первой линии» для диагностики каротидного стеноза в связи с быстротой исследования, возможностью повторных исследований без вреда для пациентов , выявления наличия и степени стенозирования сонных артерий. Метод позволяет оценить скоростные характеристики потока крови, структуру атеросклеротической бляшки и потенциальную эмбологенность ее.

УЗДС нами выполнена у 74 больных, из которых 61 пациент являлся участником 2 группы.

§2.3. Лабораторные исследования

Всем больным при поступлении в ОРИТ в экстренном режиме, затем в динамике через трое суток выполнялись клинико-биохимические исследования. Определяется концентрация гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов, развернутая лейкоцитарная формула, уровень гематокрита, глюкозы, мочевины, креатинина, показатели гемостаза. Изучаются параметры КЩС и электролитов крови.

Для определения рН венозной крови и электролитов мы использовали анализатор RAPIDlab® 348 EX (рис 2.1).

Анализатор предназначен для определения уровней рН, рСО₂, рО₂, Na⁺, К⁺, Са⁺⁺ или Cl⁻ и Ht в гепаринизированных образцах крови.

Исследование основных показателей гемостаза - уровня фибриногена (по методу Клауса), международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени АЧТВ), антитромбина III проводились иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом коагулометре ACL 9000 (Instrumentation Laboratory, США)

Определение указанных лабораторных показателей считается необходимыми для контроля за состоянием пациентов и своевременного выявления осложнений.

§2.4. Ультразвуковая диагностика внутричерепного давления (ВЧД)

Для неинвазивного измерения ВЧД с определением М-эхо пульсации в третьем желудочке головного мозга у всех больных мы использовали

диагностический комплекс серии «Комплексмед 1.2» фирма (Экомед +, Россия). Эхоэнцефалография (эхоэнцефалоскопия) при полушарных инсультах, кроме измерения ВЧД, даёт возможность определить характер ОНМК (ишемия, геморрагия), оценить эффективность медикаментозного лечения и прогнозировать течение инсульта. Полушарные геморрагии чаще вызывают дислокации М - эхо в среднем 5 мм, в то время как инфаркт мозга либо не даёт смещения, либо оно не превышает 2,5 мм. Частое дискретное слежение за эхограммой больного с ОНМК имеет комплексное значение для неинвазивной оценки динамики гемо - и ликвороциркуляции повреждённого мозга

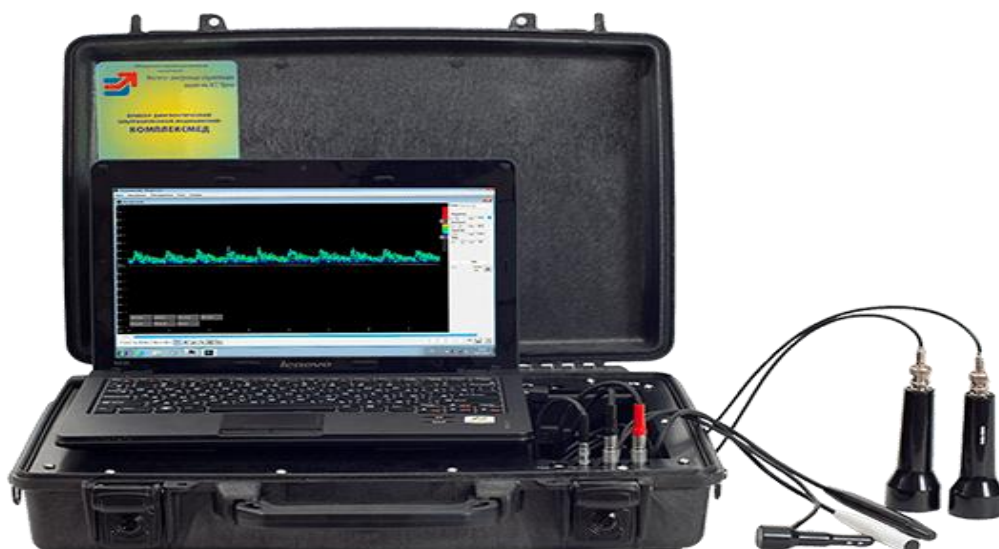


Рис.2.2. Ультразвуковой прибор Комплексмед 1.2

Принцип данного способа диагностики, называемого так же М-эхо, занимающее срединное положение по отношению к височным костям черепа. Основная цель ЭхоЭС- экспресс диагностика объёмных полушарных процессов. Метод позволяет получить косвенные диагностические признаки наличия/отсутствия одностороннего объёмного образования, а также состояние желудочковой системы и циркуляции ликвора.

При проведении ЭхоЭС регистрируются три наиболее типичных и повторяющихся сигнала. Первый сигнал- это отражение от костной пластинки

черепе, где установлен УЗ датчик, так называемый начальный комплекс (НК). Второй сигнал формируется за счёт отражения УЗ луча от срединных структур мозга. К ним относятся межполушарная щель, прозрачная перегородка, III желудочек и эпифиз. Общепринятым является обозначение всех перечисленных образований как Middle эхо- срединное эхо. Третий сигнал, регистрируемый по трассе УЗ луча, представлен внутренней поверхностью височной кости, противоположной расположению излучателя. Он назван конечным комплексом (КК).

Измерение пульсации М-Эхо. Расчёт амплитуды пульсации эхо сигнала классически (по И.А. Скорунскому) производится следующим образом: получив на экране изображение интересующего исследователя пульсирующего сигнала, например III желудочка, с помощью изменения силы прижатия, угла наклона находят такое расположение датчика на покровах головы, при котором амплитуда данного сигнала будет оптимальной. Регулируя мощность и усиление, находят такой их уровень, когда с увеличением этих параметров высота М-эхо комплекса перестаёт увеличиваться, хотя может расширяться его основание. Далее рисунок пульсирующего комплекса мысленно разделяют на проценты таким образом, чтобы 0% располагался на вершине пульса, а 100% у его основания (рис 2.2).

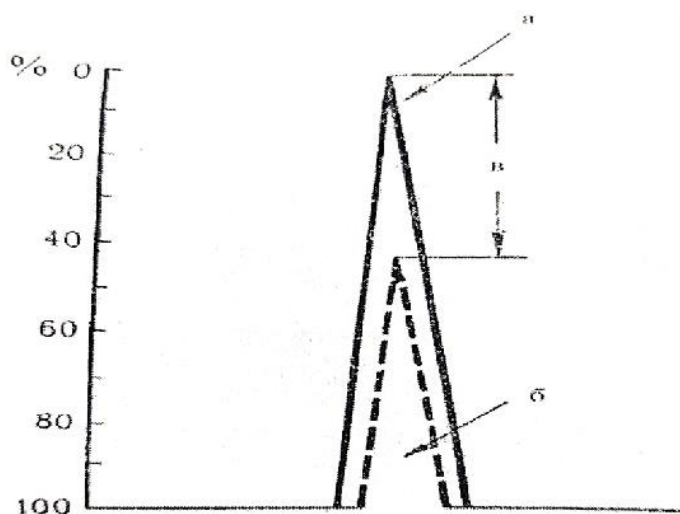


Рис. 2.2. Измерение пульсации по И.А. Скорунскому

А- амплитудное значение отраженного сигнала в систолу Б- то же в диастолу В-амплитуда пульсации в процентах.

В ультразвуковых комплексах серии «Комплексмед», как и в некоторых других современных ультразвуковых аппаратах имеется функция графической регистрации амплитуды пульсации отраженных сигналов. Для этого при эхолокации желудочка прибор переводят в режим параллельной записи пульсограммы; метку отсчета наводят на пульсирующий пик М-эхо, выделяя таким образом так называемый стробирующий импульс. В дальнейшем кривая пульсограммы обсчитывается автоматически или вручную путём установки горизонтальных меток на уровне верхних и нижних пульсационных пиков нескольких наиболее типичных комплексов.

Для М-эхо комплекса нормой считается Р (амплитуда пульсации) порядка 15-25% что соответствует нормальным значениям ВЧД (5-15 мм рт ст), эхопульсация в пределах 25-50% соответствует умеренной (16 -25 мм рт ст), а выше 60-70% - выраженной внутричерепной гипертензии (> 25 мм рт ст). В нормальных условиях объём пульсового изменения невелик и эхопульсация обычно не выходит за пределы 5-20% максимального значения эхосигнала. Таким образом, динамика эхопульсации при проградентном нарастании ВЧД может быть объяснена следующим образом. ЭхоЭС абсолютно безопасна для пациента, противопоказания к проведению Эхо ЭГ практически отсутствуют.

§2.5. Мониторинг жизненно важных органов

Для непрерывного отслеживания и предоставления информации о функций жизненно важных органов исследуемых больных, мы использовали реанимационно-хирургический монитор Mindray iMEC15 (SHENZHEN MINDRAY BIO-MEDICAL ELECTRONICS CO., LTD.CHINA)

Монитор измеряет следующие параметры пациента:

ЭКГ (3/5 отведений), частота дыхания, неинвазивное измерение кровяного давления, ЭКГ, частота сердечных сокращений, SPO₂.

Кроме вышеописанных показателей у каждого больного мы изучали показатели системной (А/Д, ЧСС, САД) и центральной (УИ, СИ, ОПСС, МОК, ЦВД) гемодинамики, ВЧД, ЦПД, уровень сахара в крови, показателей гемостаза (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, антитромбин III, Д-димер), осуществляли пульсоксиметрию (SpO₂).

ЧСС, САД, SpO₂ измерялись непрерывно с использованием реанимационно-хирургического монитора Mindray iMEC 15.

Значения среднего АД (САД) рассчитывали по формуле:

$$\text{САД, мм.рт.ст} = \frac{\text{АД сист} + 2 \text{АД диаст}}{3}$$

Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) рассчитывали по формуле:

$$\text{ОПСС} = \frac{\text{САД, мм. рт. ст} \times 80}{\text{МОК, л./мин}}$$

С целью получения достоверной информации о показателях центральной гемодинамики (ЦГ) мы использовали эхокардиографию (ЭхоКГ).

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

ЭхоКГ - неинвазивный метод ультразвукового исследования функции сердца. Он основан на регистрации отраженных импульсных сигналов ультразвука, генерируемых эхокардиографическим датчиком с частотой 1 - 10 МГц. Это высокоинформативный метод, дающий возможность определить ударный объем (УО) и фракцию выброса.

Ударный индекс (УИ) определяли по формуле

$УИ, \text{ мл} = УО, \text{ мл} : ППТ, \text{ м}^2$, где ППТ - площадь поверхности тела

Для расчета ППТ использовали формулу Костела на основе массы тела $ППТ, \text{ м}^2 = (4 \times М + 7) : (М + 90)$, где М - масса тела в кг

Описанные выше методы исследования позволили нам осуществлять клинико-инструментальный мониторинг всем пациентам с ИИ в острейшем периоде заболевания с целью объективного контроля за состоянием пациентов и дифференциального подхода к проводимой терапии на этапах исследования: при поступлении в стационар, на 3, 5, 7, 10 сутки пребывания в клинике.

Согласно качественной оценки ВЧД, получаемой нами при ультразвуковой ЭхоЭС как нормальное, умеренно повышенное и выраженное повышение ВЧД, мы переводили в цифровые выражения. этой градации, которые по данным Ropper A, Brown V (2005) соответственно составляют: 5-15 мм рт ст - норма, 16-25 мм рт ст - умеренное и > 25 - выраженное повышение ВЧД. По их же данным градация ЦПД: норма - 60-80 мм рт ст; 60-50 - умеренное и < 50 - выраженное снижение этого показателя. Для цифрового выражения и интерпретации полученных данных мы использовали максимальные значения представленных градаций.

Статистическую обработку материала проводили получением комбинационных таблиц, графиков и аналитических показателей: структуры (Р), средних величин (М) и их стандартных ошибок ($\pm m$), критериев Стьюдента (t) и критерий Фишера (F) с вычислением вероятности ошибки (p). При парном сравнении групп больных использовали непараметрический критерий Mann-Whitney U- test. Различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости $P < 0,05$.

ГЛАВА III. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ ИНСУЛЬТА.

Частота патогенетических подтипов ИИ согласно критериям TOAST [13, 35-41] у обследованных нами больных представлена в нижеследующей таблице.

Таблица 3.1

Частота подтипов ОИИ по TOAST (n=128)

ПОДТИП ИИ	Число больных n (%)
Атеротромботический	57 (44,5)
Кардиоэмболический	39 (30,5)
Лакунарный	11 (8,6)
Гемодинамический	5 (3,9)
Гемореологическая окклюзия	3 (2,3)
Неустановленной этиологии	13 (10,1)

Доминирующими подтипами ИИ у обследуемых нами больных были атеротромботический и кардиоэмболический инсульт. Для пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ весьма характерными были: возраст более 65 лет, наличие артериальной гипертензии, превышающей 160/95 мм рт ст, (89,4%), атеросклероза сосудов головного мозга (71,9%), сахарного диабета (33.3%), гиподинамии (92,9%). По данным КТ/МРТ имели место повреждения коры и/или субкортикальных инфарктных зон в размере от 3,2 до 5,5 см в диаметре (17,1 -27,0 см³), составив в среднем 4,6±0.6 см (49,6±2,1 см³). При дуплексом сканировании выявлялись ипсилатеральные стенозы сонной артерии и ее ветвей > 40%.

В развитии кардиоэмболического подтипа ИИ у наших больных ведущую роль играли мерцательная аритмия (пароксизмальная фибрилляция предсердий) неревматического генеза (74,3%), постинфарктный кардиосклероз (25,6%) и артериальная гипертония (30,7%), перенесенный инфаркт миокарда. 7 больным для верификации этого типа инсульта было

осуществлено 72 часовое холтеровское мониторирование. Возраст этой категории больных не превышал 60 лет. Как и в предыдущем подтипе поражались корковые и/или субкорковые зоны с размерами инфарктных очагов от 1,7 до 5,2 см в диаметре ($2,5 - 71,7 \text{ см}^3$), составив в среднем $3,9 \pm 0,6 \text{ см}$ ($30,9 \pm 3,1 \text{ см}^3$). У 12 больных этой группы имели место множественные очаги ишемии, размеры которых колебались от небольших лакунарных 1,4 - 1,8 см в диаметре ($1,43$ до $3,05 \text{ см}^3$) до крупных корковых поражений 3,4 - 5,7 см ($20,5 - 96,6 \text{ см}^3$).

Что касается лакунарного подтипа ИИ, то причина его развития во всех случаях была гипертоническая болезнь с АД, превышающем 160-170/100-110 мм рт ст. Наряду с указанным, среди ее этиологических причин выступали атеросклероз (18,1%) и сахарный диабет (9,1%). Возраст этих больных также не превышал 60 лет. По данным КТ/МРТ выявлялись глубокие субкортикальные очаги повреждения диаметром от 0,7 до 1,2 см ($0,9 \pm 0,2 \text{ см}$), до 5 - 7 см³.

У 4 (3,1%) пациентов с гемодинамическим подтипом ИИ причиной его развития являлся гипертонический криз, который возникал у них при АД от 160/100 до 210/115 мм рт ст. Этот подтип у всех пациентов сочетался с признаками стенокардии (загрудинные боли). У одного больного гемодинамический подтип инсульта развился на фоне значительного снижения АД при замене гипотензивного препарата. Величина очагов поражения мозга у этих больных был в пределах от 1,2 до 3,4 см в радиусе ($7,0 - 160 \text{ см}^3$), составив в среднем $2,4 \pm 0,8 \text{ см}$ ($56,4 \pm 2,0 \text{ см}^3$), затрагивая корковые и подкорковые зоны.

Подтип ИИ с гемореологической микроокклюзией возникал у больных без особой мозговой, кардиологической или гематологической патологии. У них нами были выявлены нарушения в системе гемостаза. У этих больных были обнаружены множественные мелкие очаги ишемии, объем которых менее 1 см в диаметре (2-3 см), которые располагались в глубоких подкорковых структурах мозга. Характерными для этого подтипа инсульта

были скудная неврологическая симптоматика со слабо выраженными очаговыми и общемозговыми симптомами при значительной активации коагулирующих свойств крови. Интересным было то обстоятельство, что в анамнезе у 2 больных из этой подгруппы был перенесенный накануне COVID.

В 10,1% случаев обнаружить причину ИИ и подтип его не представлялось возможным, хотя имели место у них умеренная артериальная гипертензия и прослеживалось влияние стрессовых ситуаций и физических нагрузок. Средний объем пораженного участка мозга у них составил $2,3 \pm 0,4$ см в диаметре ($8,28 \pm 0,3$ см³) с колебаниями от 1,9 до 2,8 см (3,6 - 11,4 см³), также располагаясь в корковых и подкорковых образованиях.

Атеротромботический инсульт (n = 57)

Возраст больных превышал 65 лет, составив в среднем $68,1 \pm 1,7$ лет. Больные поступали в клинику не позже 12 часов от первых проявлений болезни. Подавляющее число больных (64,9%) были доставлены в первые 4-6 часов. Уровень бодрствования не был нарушен у 14 больных (24,5%), у 34 пациентов (59,6%) отмечена сонливость и оглушение. 8 пациентов (14%) поступили в сопорозном состоянии, а у 1 больного (1,7%) было констатировано коматозное состояние.

Наиболее частыми жалобами были: головная боль (71,9%), слабость в пораженных конечностях (89,4%), расстройства речи (40,3%), спутанность сознания (38,5%).

Сопутствующими заболеваниями как факторы риска инсульта были: артериальная гипертензия (85,9%), атеросклероз (100%), сахарный диабет (21%), перенесенный инфаркт миокарда (8,7%), ИБС (15,8%). Имели место ожирение (19,3%) и курение (24,5%). Доминирующими факторами риска у них были атеросклероз и гипертоническая болезнь.

Таблица 3.2.

Выраженность неврологического дефицита у больных с атеротромботическими инсультом при поступлении (n = 57)

Показатели	АТ ИИ (n=57)	Всего (n=128)
ШКГ, баллы	9,9±0.6	10.49±0.95
Ясное сознание	14 (24.5%)	47 (36,7)
Оглушение	7 (12.3)	25 (19,5)
Сопор (сонливость)	35 (61,4%)	19 (14,8)
Кома	1 (1,7%)	4 (3,2)
Шкала NIHSS, баллы	13,62±0.71	10,46±1.08
Тяжелое (12-22) балла	11 (19.3)	33 (25.8)
Средней тяжести(7-11)	46 (80,7)	35 (74.2)
Объем очага, см ³	33,6±1,3	26.8±4.7
< 10	-	29 (22.6)
11 – 20	4 (7,1)	38 (29.7)
> 20	53 (92,9)	61 (47.7)
Шкала тонуса мышц	1,7±0.2	1.9±0.3

Представленные данные с очевидностью свидетельствуют о более тяжелом течении заболевания у больных АТ ИИ относительно общих усредненных данных, что выражается в статистически значимой ($p < 0,05$) тяжести ИИ по шкале NIHSS и объема очага инсульта. Несколько выше была у этой группы больных выраженность расстройств когнитивных функций по данным шкалы MoCA, составив в среднем $10,9 \pm 1,0$ баллов.

Согласно клинико-биохимическим показателям крови у больных с АТ ИИ имели место гемоконцентрация, более высокие показатели общего холестерина ($5,9 \pm 0.6$ ммоль/л), который оказался на 35% выше средней величины этого же показателя для всех обследованных больных.

Исключительно показательным было и то, что практически у всех больных с АТ ИИ объем очага превышал 30 см³. Выполненная нами доплерография сонных артерий (n= 47) у всех выявила наличие бляшек (твердые, мягкие, смешанные) различных размеров и стенозирование сосудов.

Показатели газов крови, КОС и электролитов свидетельствовали о несколько более выраженном комбинированном субкомпенсированном ацидозе с преимуществом метаболических изменений. РН составил $7,33 \pm 0,04$, $pCO_2 = 47,3 \pm 1,4$ мм рт ст, $pO_2 = 80,4 \pm 1,3$ мм рт ст, $BE = -7,7 \pm 1,2$ ммоль/л, а $HCO_3^- = 15,9 \pm 1,4$ ммоль/л. Снижение уровня бикарбоната объясняли его расходом на нейтрализацию ионов водорода.

Электролитный состав мало чем отличался от приводимых для 128 больных, исключение составили ионы Cl^- ($109,9 \pm 3,7$ ммоль/л), рост которых сочетался с метаболическим ацидозом.

Показатели гемостаза у больных с АТ ИИ не претерпевали выраженных изменений, но прослеживалась склонность к активации свертывающей системы крови. ПВ, МНО и АЧТВ были несколько заниженными (ПВ= $10,4 \pm 0,3$ с; МНО = $0,85 \pm 0,20$; АЧТВ= $23,9 \pm 2,3$ с), что указывало на повышенную коагуляционную активность. Уровень фибриноген практически не изменялся. Активность антитромбина III составил в среднем ($78,7 \pm 1,2\%$), а Д-димер ($537,1 \pm 12,1$ нг/мл) также указывали на повышенную коагуляционную активность.

Гемодинамические показатели при АТ ИИ изменялись в зависимости от тяжести инсульта, локализации поражения и состояния пациента, но ключевыми гемодинамическими изменениями были: повышение АД, СрАД, ОПСС, некоторое снижение разовой производительности сердца (УИ), тахикардия, за счет которой минутная производительность сердца (СИ) практически не изменялась и не отличалась относительно усредненных показателей гемодинамики, приведенное для 128 больных, что нашло свое отражение в нижеследующей таблице.

Таблица 3.3**Гемодинамические параметры у больных с АТ ИИ (n = 57)**

Показатели	АТ ИИ (n=57)	Всего (n=128)
САД, мм рт ст	169,9±3.7	162.6±6.3
ДАД, мм рт ст	90.1±3.2	86.1±4.4
Ср АД, мм рт ст	116.7±4.1	111.6±5.7
ЧСС, уд/мин	90.2±5.3	88.6±6.2
УИ, мл/м ²	32.5±1.3	34.7±1.9
СИ, л/мин/м ²	2.93±0.14	2,93±0.17
ОПСС, дин/с/см ⁻⁵	1761.5±19.0	1684,5±31.4
ЦВД, см вод ст	5.2±0.7	4.1±3.2

Основными проявлениями гемодинамических изменений у больных с атеротромботическим инсультом являлись: артериальная гипертония, тахикардия, снижение разовой производительности сердца и повышение тонуса резистивных сосудов (ОПСС). Все указанные изменения нами трактовали как стрессовая реакция организма на инсульт, компенсаторная реакция, направленная на поддержание мозговой перфузии и результат гемоконцентрации, что, безусловно, находило свое отражение в проводимой терапии.

Кардио-эмболический ишемический инсульт (КЭ ИИ) (n=39)

Возраст больных с КЭ ИИ был в пределах 38 - 56 лет, составив в среднем 51,4±7.6 лет. Все больные поступали в клинику не позже 8 часов (3-8 часов). Симптомы инсульта развивались остро, без каких-либо предвестников. Уровень бодрствования был нарушен практически у всех больных от оглушенности до коматозного состояния.

Основными триггерами в развитии КЭ ИИ являлись: расстройство ритма (фибрилляция предсердий) в 30,4% случаев, постинфарктный кардиосклероз (25,6%), артериальная гипертония (30,7%).

Степень неврологических расстройств больных КЭ ИИ мы анализировали в сравнении с АТ ИИ.

Таблица 3.4

Показатели неврологического дефицита у больных с кардиоэмболическим инсультом (n= 39)

Показатели	КЭ ИИ (n=39)	АТ ИИ (n=57)	P
ШКГ, баллы	9,1±0.4	9.9±0.6	> 0,05
Сознание ясное	2 (5.1 %)	14 (24.5%)	
Оглушение	11 (28.2%)	7 (12.3%)	
Сопор (сонливость)	25 (64,1%)	35 (61,4%)	
Кома	3 (7.7%)	1 (1.7%)	
Тяжесть по шкале NIHSS	15.71±0.60	13.62±0.71	< 0,05
Тяжелое (12-22 б)	20 (51.3%)	11 (19.8%)	
Ср тяж (7-11 баллов)	19 (48.7%)	46 (80.7%)	
Объем очага, см ³	31.4±1.1	33.6±1.3	> 0,05
< 10, см ³	2 (5.1 %)	-	
11 - 20, см ³	9 (23.1%)	4. (7.1%)	
> 20, см ³	28 (71.8%)	53 (92.9%)	
Оценка силы мышц, баллы	1.5±0.3	1.7±0.2	> 0,05
Баллы шкалы MoCA	10.4±0.9	10.9±1.0	> 0,05

По представленным данным становится заметным, что у больных с КЭ ИИ клиника протекает более тяжелее нежели у пациентов с АТ ИИ, о чем свидетельствуют показатели уровня нарушения сознания, данные NIHSS, а также значительный объем очага ишемии, хотя оценка мышечной силы и степень расстройств когнитивных функций особо не отличались. У тех двух больных, у которых размер очага был < 10 см³ это были множественные очаги поражения в различных участках мозга.

Таблица 3.5

Клинико-лабораторные показатели больных с КЭ ИИ и АТ ИИ

Показатели	КЭ ИИ (n=39)	АТ ИИ (n=57)
Нв, г/л	14,3±2.7	14,7±1.3
Эритроциты,10/12	4,4±0.6	4.5±0.7
Лейкоциты, 10/9	9.7±0.3	8.9±0.6
Тромбоциты,10/9	329.4±7.8	311.4±32.2
Глюкоза, ммоль/л	5.4±0.9	5.7±1.0
Нт, %	43.2±2.4	44.3±1.9
ПВ, сек	10.1±0.4	10.4±0.3
МНО	0.86±0.31	0.85±0.20
АЧТВ, сек	22.7±1.1	23,9±1.0
РН	7.30±0.03	7.33±0.03
pO ² , мм рт ст	80.1±1.5	80.4±1.3
pCO ² , мм рт ст	49.0±1.2	47.3±1.4
BE, ммоль/л	- 10.6±1.4	- 7.7±1.2
K ⁺ , ммоль/л	3.3±0.4	3.6±0.4
Na ⁺ , ммоль/л	135,2±2.1	132.7±4.3
Mg ²⁺ , ммоль/л	1.4±0.2	1.6±0.4
Cl ⁻ , ммоль/л	104.7±4.1	109.9±1.7

Основными жалобами этих больных при поступлении являлись: слабость, выраженная с одной стороны, потеря координации и равновесия, нарушения речи, зрения, реже больные отмечали головную боль и головокружение.

Нами не отмечено особой разницы между показателями обеих подтипов ИИ. И у больных с КЭ ИИ имеют место гемоконцентрация, склонность к активации системы гемостаза. Статистически значимым был более

выраженный ацидоз у больных с КЭ ИИ ($p < 0,05$), который оставался субкомпенсированным.

Значительно выраженными были изменения со стороны системной и центральной геодинамики у больных с КЭ ИИ. Приводим их данные и для сравнения аналогичные показатели при АТ ИИ

Таблица 3.6

Показатели гемодинамики у больных с КЭ ИИ и АТ ИИ

Показатели	КЭ ИИ (n=39)	АТ ИИ (n= 57)	P
САД, мм рт ст	156,8±2.2	169.9±3.7	< 0,05
ДАД, мм рт ст	82.4±4.0	90.1±3.2	> 0,05
СрАД, мм рт ст	107,2±2.7	116.7±4.1	< 0,05
ЧСС, уд/мин	86,4± 4.1	90.2±5.3	> 0,05
УИ, мл/м ²	28,9±0.7	32.5±1.3	< 0,05
СИ, л/мин/м ²	2.49±0.09	2.93±0.14	< 0,05
ОПСС,дин/с/сек ⁻⁵	1893,1±23.0	1761.5±19.0	< 0,05
ЦВД, см Н ₂ О	9.7±0.8	5.2±0.7	< 0,05.

У пациентов с КЭ ИИ имеет место артериальная гипертония (с преимущественным подъемом САД), тахикардия, сочетающаяся часто с аритмией. Артериальная гипертония поддерживается повышенными значениями СрАД (на 14,9%) и ОПСС (на 26,2%).

Низкие показатели минутной (СИ) производительности сердца свидетельствуют о гипокинетическом режиме кровообращения, что подчеркивало важность мониторинга геодинамики и осуществлении адекватной симптоматической терапии. Все указанные изменения гемодинамики у больных с КЭ ИИ были более выражены в сравнении с аналогичными показателями у больных с АТ ИИ.

Интересным было то обстоятельство, что у этих больных несмотря на имеющуюся миокардиальную недостаточность, гиподинамический режим

кровообращения, ОПСС было достаточно высоким, увеличивая постнагрузку на левый желудочек сердца, значения ЦВД были в пределах физиологической нормы. Это позволило увеличить инфузионную нагрузку, которая, снизив гемоконцентрацию, способствовало снижению и ОПСС.

Что касается пациентов с остальными патогенетическими подтипами инсульта, то характерными показателями для них были: возраст превышал 60 лет, более поздние сроки поступления в стационар (>12 часов от начала инсульта).

Для всех остальных подтипов, за исключением гемодинамического инсульта, были характерными повышенное АД при поступлении с ростом СрАД и ОПСС, уровня глюкозы в крови (в пределах 7-9 ммоль/л), повышенная активность свертывающей системы крови (особенно у пациентов с гемореологическим окклюзионным инсультом). У всех имел место субкомпенсированный ацидоз с показателями рН в пределах 7,33-7,34 и без особых электролитных расстройств.

Гемодинамические параметры их укладывались в рамки эукинетического режима кровообращения.

Для пациентов с гемодинамическим инсультом (ГД ИИ) (характерными признаками были: возраст более 65 лет, относительно раннее поступление в клинику (не позднее 6 часов), отсутствие артериальной гипертензии (АД было у них при поступлении в пределах 115/60 - 95/ 50 мм рт ст). УИ, составив у этих пациентов $27,3 \pm 2.6$ мл/м², несмотря на тахикардию (ЧСС= $91,5 \pm 5.1$), сказался на показателе СИ ($24,9 \pm 0.20$ л/мин/м²), что указывало на гиподинамический режим кровообращения. Отмечалось снижение показателей СрАД ($72,8 \pm 4.6$ мм рт ст) и ОПСС ($1285,6 \pm 14.2$ дин/с/см⁻⁵), что приводило к снижению разовой и минутной производительности сердца на 30-40%. Тонус резистивных сосудов все же оставался несколько превышающим физиологическую норму, по-видимому, как компенсаторная реакция в ответ на миокардиальную недостаточность. Это, естественно, становилось объектом оказываемой терапии.

У пациентов с ГД ИИ отмечались более выраженные расстройства КОС со снижением рН до $7,29 \pm 0,04$.

Показатели гемостаза у всех больных с оставшимися подтипами инсульта также свидетельствовали об активации его. Средние значения Д-димера у них составлял $527,4 \pm 9,7$ нг/мл.

На КТ/МРТ отмечались признаки гипоперфузии, диффузные изменения в белом веществе головного мозга. Средние значения баллов NIHSS у этих пациентов составили $17,0 \pm 1,4$, что указывало на тяжелую степень неврологических расстройств, а показатели MoCA, составив в среднем $11,7 \pm 0,3$ баллов указывали на значительные нарушения когнитивных функций.

Особенностями гемореологического инсульта у обследованных нами больных являлись показатели гемостаза. На фоне практически неизменных показателей протромбинового времени ($10,2 \pm 0,3$ сек), МНО ($0,84 \pm 0,03$) и АЧТВ ($27,2 \pm 3,6$ сек), видимо связанных с приемом антикоагулянтов), отмечены повышенные уровни фибриногена ($5,3 \pm 0,4$ г/л) и Д-димер ($546,8 \pm 9,4$ нг/мл), что свидетельствует о повышенной склонности к тромбообразованию и фибринолизу. Указанные изменения гемостаза происходили на фоне повышенных значений гематокрита ($49,1 \pm 2,2\%$) и Hb ($14,2 \pm 1,3$ г/л), указывающих на гемоконцентрацию (гиповолемию).

Довольно высокой была у этих больных и выраженность неврологических расстройств. Средний балл по шкале NIHSS составил у них $13,8 \pm 1,2$ с выраженностью расстройств когнитивных функций по шкале MoCA $10,1 \pm 0,7$

Резюмируя изложенные в данном разделе работы полученные нами результаты, можно констатировать, что ОИИ без учета его патогенетических подтипов, как правило, характеризуется острым началом, артериальной гипертензией с повышенными значениями СрАД и ОПСС, тахикардией, гемоконцентрацией с завышенными показателями Hb и Ht, расстройствами метаболизма, приводящих к ацидозу, активацией системы гемостаза, способствующей тромбообразованию, расстройствами системной и

центральной гемодинамики, умеренным повышением ВЧД, выраженным неврологическим дефицитом и нарушением когнитивных функций.

Указанные отклонения диктовали необходимость строгого мониторинга соответствующих показателей и адекватной коррекции происходящих нарушений. Подробное изучение патогенетических подтипов ИИ демонстрировали характерные особенности каждого из них, что учитывалось нами в плане диагностики и терапии.

Столь подробное изучение характера исходных нарушений у обследованных больных с острым ишемическим инсультом без и с учетом подтипов его нами предпринято с целью дальнейшего осмысленного подхода к динамике этих изменений в процессе проводимой терапии и возможности глубже разобраться в причинно-следственных отношениях, связанных с происходящими изменениями.

Полученные данные указали нам на гипотетическую целесообразность комбинированного использования мочевой каллидиногеназы (Калген 0.15 PNA) и антиоксиданта Эдаравон в комплексной терапии острого ишемического инсульта в связи с полиморфным положительным воздействием их на целый ряд патогенетических звеньев развития этого заболевания.

ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МОЗГА. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ.

В своих исследованиях мы изучали эффективность мочевой каллидиногеназы (Калген 0.15 PNA) у больных с учётом предлагаемого окна лечения до 48 часов после первых признаков симптомов острого ишемического инсульта. Препарат мы растворяли в 100 мл 0.9% натрия хлорида, вводили капельно, медленно в течении 50 минут, один раз в день. Курс лечения от 7 до 10 дней. Во время лечения всем больным мы рекомендовали не принимать препараты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), так как при применении мочевой каллидиногеназы (Калген 0.15 PNA) в комбинации с иАПФ может возникнуть синэргический гипотензивный эффект. Мочевая каллидиногеназа не оказывал гипотензивного эффекта в сочетании с другими антигипертензивными препаратами. Во время инфузии препарата ЧСС, САД, SpO₂ измеряли непрерывно с использованием реанимационно-хирургического монитора mindray iMEC15. У 3 больных исследуемой группы отмечались побочные эффекты в виде тошноты, поноса и снижение АД, которые имели индивидуальный характер и купировались самостоятельно без медикаментозного воздействия после снижения скорости вводимого препарата. Всем больным для оценки невростатуса и тяжести неврологических дефицитов, совместно с невропатологом мы применяли шкалу NIHSS. При оценке строго следовали разделам шкалы, регистрировали баллы в каждом из подразделов по очереди. У 5 больных исследуемой группы были тяжёлые неврологические нарушения (13-14 балл) а у остальных больных наблюдалась неврологические нарушения средней и лёгкой степени которые улучшались в динамике на фоне проводимой терапии.

§4.1. КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ.

Целью исследования в данном разделе работы явилось изучение невростатуса поступивших в стационар пациентов с ИИ, оценка состояния и степени расстройств органов и систем жизнеобеспечения и их динамику в процессе осуществления стандартной терапии, соответствующей рекомендациям АНА/ASA (контрольная группа).

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 62 пациентов с ОНМК по ишемическому типу (контрольная группа), получавших стационарное лечение в Хорезмском филиале РНЦЭМП в период с октября 2020 по декабрь 2023 года с инфарктом мозга в возрасте от 50 до 88 лет (средний возраст $61.3 \pm 4,7$), нарушением сознания (6-12 баллов по шкале Глазго).

В представленной ниже таблице отражены исходные демографические и клинические характеристики.

Таблица 4.1

Демографическая и клиническая характеристика пациентов контрольной группы (n=62)

Данные о пациентах		Количество пациентов	
		Абс.	%
Возраст, лет		$61,3 \pm 4,7$	
Пол	Мужчины	49	79.03%
	Женщины	13	20.97%
Вес, кг		$78,6 \pm 4.6$	
Уровень бодрости	ШКГ	10.67 ± 0.41	

Выраженность неврологического дефицита	Шкала NIHSS	10.26 ± 0,61	
Данные МРТ(расположение ишемического очага)	В бассейне СМА справа	32	51.6%
	В бассейне СМА слева	28	45.1%
	Вертебро-базиляр - ном бассейне	2	3.3%
Пятибалльная шкала оценки мышечной силы	1.8 ± 0.2	62	100%

Из представленных данных видно, что в этой группе возраст пациентов превышал 60 лет, преимущественно мужчины, выраженность инсульта по данным ШКГ и NIHSS была в пределах средней тяжести. Очаг ишемии по данным КТ/МРТ в 96,7% располагался в бассейне СМА. Что касается оценки мышечной силы в конечностях пораженной стороны, то тонус мышц был ослаблен настолько, что больной не мог оторвать их от постели. Отмечены и нарушения когнитивных функций, включающих внимание, память, речь исполнительные и моторные функции, уровень которых по шкале MoCA был в пределах 8 - 15 баллов, составив в среднем $13,8 \pm 1,2$ баллов.

**Показатели невротатуса больных контрольной группы при
поступлении (n = 62)**

Показатели	Значения
ШКГ, баллы	10,67 ± 0.41
Сознание не нарушено	21 (33.9%)
Оглушенность	32 (51.6%)
Сопор (сонливость)	7 (11,3%)
Кома	2 (3.2%)
Тяжесть по NIHSS, баллы	10.26 ± 0.61
Тяжелое (12-22 балла)	16 (25.8%)
Средней тяжести (7-11 б)	47 (75,8%)
Шкала MoCA, баллы	13.8 ± 1.2
Оценка мышечной силы, б	1.7 ± 0.2

Усредненные значения по ШКГ указывают, что у больных при поступлении уровень сознания был на пограничной ступени между оглушением и сопором. Согласно шкале NIHSS выраженность инсульта была на уровне средней тяжести, но имели место значительные когнитивные расстройства согласно данным шкалы MoCA. Был резко нарушен мышечный тонус конечностей на стороне поражения.

Характер сопутствующей патологии, как фактор риска развития ИИ приведен ниже.

Таблица 4.3**Сопутствующая патология, зарегистрированная при поступлении (62)**

Признаки	Данные (n%)
Гипертоническая болезнь	57 (91,9)
Атеросклероз	38 (61,3)
Сахарный диабет	17 (27,4)
ИБС	24 (38,7)
Мерцательная аритмия	13 (20,9)
Перенесенный инфаркт миокарда	11 (17,7)
Ожирение	23 (37)
Курение	19 (30,6)
Стресс	10 (16,1)

Из таблицы следует, что среди сопутствующей патологии доминировали гипертоническая болезнь и атеросклероз. Немногим им уступали по частоте встречаемости кардиальная патология, ожирение и сахарный диабет.

На представленной таблице 3.2 отражены данные клинико-биохимического исследования крови больных контрольной группы при поступлении .

Таблица 4.4**Показатели клинико-биохимического исследования крови при поступлении (n=62)**

Показатели	Значения
Эритроциты, 10^{12} /л	$4,48 \pm 0,07$
Гемоглобин, г/л	$15,1 \pm 2,2$
Лейкоциты, 10^9 /л	$8,2 \pm 0,8$

Глюкоза, ммоль/л	5,8 ± 1.5
Общий холестерин, ммоль/л	5.3 ± 0.9
Гематокрит, %	45,4 ± 1,9

Приведенные значения НВ, Нt и эритроцитов свидетельствуют о гемоконцентрации из-за которой все остальные показатели были приближены к своим максимальным параметрам, а показатели глюкозы и холестерина даже несколько превышали их.

Приводим и показатели гемостаза у этой группы больных при поступлении.

Таблица 4.5

Показатели системы гемостаза при поступлении (n=62)

Показатели	Значения
Протромбиновое время, сек	9,9 ± 1.9
АЧТВ, сек	23.8 ± 3.3
МНО	0.82 ± 0.19
Фибриноген, г/л	3,7 ± 0.3
Антитромбин III. %	77,8 ± 5.7
Д-димеры, нг/мл	529.4 ± 16.5

Представленные данные, свидетельствуют о укорочении тромбоцитарного времени, повышении значения фибриногена и снижении АЧТВ, что говорит об активации свёртывающей системы крови и повышенной склонности к тромбообразованию, на что указывают и Д-димер.

Следующая таблица демонстрирует состояние КОС, газов крови и электролитов при поступлении в стационар

Таблица 4.6

Показатели КОС, газов и электролитов крови при поступлении (n= 62)

Показатели	Значения
PH	7,34 ± 0.02
pO ₂ , мм рт ст	80.2 ± 2.1
pCO ₂ , мм рт ст	45.0 ± 3.4
BE, ммоль/л	- 4.9 ± 1.4
Na ⁺ . Ммоль/л	134.2 ± 3.3
K ⁺ , ммоль/л	3.6 ± 0.5
Ca ⁺⁺ , ммоль/л	2.2 ± 0.3
Mg ⁺⁺ , ммоль/л	1.4 ± 0.2
Cl ⁻ , ммоль/л	103.3 ± 4.7
SpO ₂ , %	93.0 ± 2.4

Исходя из приведенных в таблице данных у больных умеренная гипоксия, субкомпенсированный метаболический ацидоз без особых электролитных расстройств.

На следующей таблице приведены изменения системной и центральной гемодинамики при поступлении

Таблица 4.7.

Показатели системной и центральной гемодинамики при поступлении (n=62)

Показатели	Значения
САД, мм.рт.ст	160.8 ± 6.8

ДАД, мм.рт.ст	82,9 ± 4,2
СрАД, мм.рт.ст	108,8 ± 4,9
ЧСС, в минуту	85.7 ± 5.7
ЦВД, см. вод. ст.	3,4 ± 1.3
УИ, мл/м ²	36.5 ± 1,6
СИ, л/м ²	3.13 ± 0,19
ОПСС, дин×с× см ⁻⁵	1554.2 ± 33,6

Усредненные данные изучаемых показателей свидетельствуют о том, что у больных этой группы при поступлении имели место артериальная гипертензия с преимущественным повышением систолического давления. Средние значения показателей СрАД и ОПСС были выше физиологических значений, что указывало на повышение тонуса резистивных сосудов. Повышение ОПСС составило 6,9 % от должных значений ОПСС в этот период (1500 дин×с× см⁻⁵). Повышение СрАД и ОПСС у исследуемых нами больных мы рассматривали как компенсаторную реакцию на снижение перфузии мозга за счет активизации симпатической нервной, вызванной стрессом и повреждением мозга. Определенную роль при этом играет и сопутствующая гипертоническая болезнь.

Что касалось ВЧД и ЦВД, то у пациентов этой группы имело место умеренное повышение ВЧД в пределах 16 - 20 мм рт ст и соответствующее снижение ЦВД до пределов 50-60 мм рт ст.

Анализируя все вышесказанное, мы пришли к выводу, что доминирующие изменения при ИИ в остром периоде касаются неврологического статуса, системной, центральной и церебральной гемодинамик, гемостаза, холестерина, КОС и газов крови. В связи с указанным мы сочли возможным

для исключения повторов излагать в последующем результаты мониторинга только этих показателей на этапах терапии больных.

Таблица 4.8

Клинико - лабораторные показатели на этапах стандартной терапии (n = 62)

Показатели	При поступлении	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
НВ, г/л	15,1 ± 0.7	13.6 ± 1.0	13.7 ± 0.9	12.3 ± 0.5	12.4 ± 0.6 *
Эритроциты, 10 ¹² /л	4.48 ± 0.07	4.37 ± 0.1,1	4.34 ± 0.08	3.89 0± 0,06 *	3.91 ±0.11 *
Ht, %	45.4 ± 2.9	44.9 ± 2.6	40.8 ± 2.0	37.0 ± 1.1	37.1 ± 0.8 *
Глюкоза, ммоль/л	5.8 ± 1.5	5.5 ± 1.2	5.2 ± 0.7	5.3 ± 0.7	5.3 ± 0.9
Холестерин, ммоль/л	5.3 ± 0.7	5.4 ± 0.6	5.4 ± 0.8	5.2 ± 0.5	5.3 ± 0.6

Примечание: * - P < 0,05 относительно данных при поступлении

Согласно приведенным данным осуществляемая стандартная терапия приводила к снижению гемоконцентрации, о чем свидетельствуют показатели НВ и количества эритроцитов. Снижение этих показателей происходило постепенно. Так, статистически значимо эти показатели достигали своих рабочих цифр к 7 суткам (P < 0,05 в обоих случаях). Об этом же свидетельствовал Ht. К 7 суткам происходило достоверное снижение НВ и Ht относительно данных при поступлении на 18,6% и 18,5% соответственно. Эритроцитоз к 7 суткам снизился на 13,2%. Все это указывало на улучшение реологических свойств крови к 7 суткам и купирование имевшей место гемоконцентрации, что должно было способствовать улучшению мозгового кровообращения. Что касается показателей глюкозы и общего холестерина, то несмотря на проводимую корригирующую терапию, они на всем протяжении оставались выше нормальных значений.

Показатели КОС, газов крови на этапах стандартной терапии (n=62)

Показатели	При поступлении	3 сутки	5 сутки	7сутки	10 сутки
РН	7,34 ± 0.02	7.32 ± 0.02	7.33 ± 0.01	7.34 ± 0.01	7.37 ± 0.01*
BE, ммоль/л	- 4.9 ± 1.4	-7.2 ± 0.9	-5.5 ± 1.0	-4.1 ± 0.7	-2.1 ± 0.5*
pO ₂ , мм рт ст	80.2 ± 2.1	79.0 ± 2.1	82.2 ± 1.6	85.3 ± 1.3*	91.0 ± 1.4*
pCO ₂ ,мм рт ст	45.0 ± 3.4	47.2 ± 2.4	43.7 ± 0.9	43.4 ± 1.1	42.7 ± 1.0
SpO ₂ , %	93.0 ± 2.4	91.4 ± 1.9	92.6 ± 1.8	92.4 ± 1.3	93.3 ± 1.0

Примечание: * - p < 0,05 относительно первого этапа исследования

Согласно приведенным данным показатели КОС и газовый состав крови претерпевали изменения в процессе проводимой стандартной терапии. РН до 7 суток включительно свидетельствовал о субкомпенсированном ацидозе, нормализуясь статистически достоверно лишь к 10 суткам. Согласно показателям BE и pCO₂ ацидоз имел характер комбинированного (3 сутки), а с 5 суток становился метаболическим. Несмотря на проводимую оксигенотерапию парциальное напряжение O₂ на всех этапах исследования оставалось ниже физиологических значений, а pCO₂ нормализовалось лишь к 5 суткам.

Резюмируя, можно отметить, что в остром периоде ИИ происходят значительные изменения со стороны КОС и газов крови, степень которых под воздействием стандартной терапии постепенно снижается, нормализуясь, а порой (pO₂) и нет к 10 суткам.

Таблица 4.10

Показатели гемостаза на этапах стандартной терапии (n=62)

Показатели	При поступлении	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
ПВ, сек	9,9 ± 1,9	10,1 ± 0.8	10.4 ± 0.9	10.3 ± 1.0	10.6 ± 0.7
АЧТВ, сек	23.8 ± 3.3	22.4 ± 2.1	22.9 ± 2.3	23.4 ± 1.7	24.2 ± 2.0
МНО	0.88 ± 0.19	0.84 ± 0.17	0.86 ± 0.09	0.85 ± 0.07	0.88 ± 0.06
Фибриноген, г/л	3.7 ± 0.3	3.9 ± 0.2	3.6 ± 0.2	3.7 ± 0.3	3.3 ± 0.4
Антитромбин Ш, %	77.8 ± 5.7	76.9 ± 4.2	78.4 ± 3.3	79.8 ± 3.0	82.4 ± 2.4
Д-димер, нг/мл	529.4 ± 16.5	528.8 ± 11.6	519.0 ± 8.4	504.1 ± 8.1	491.3 ± 7.6*

Примечание: * - P < 0,05 относительно данных при поступлении

При анализе приведенных в таблице данных не трудно заметить, что практически все изучаемые параметры гемостаза, за исключением МНО и фибриногена почти на всех этапах демонстрировали повышение активности свертывающей системы крови несмотря на осуществляемую антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами. Все изучаемые показатели демонстрировали лишь тенденцию к улучшению. Показатель Д-димер с 7 суток снижался на 4,8% относительно первого этапа исследования, приближаясь и достигая к 10 суткам статистически значимого снижения (на 7,2%) и достижения нормальных значений. Такое настойчивое повышение активности гемостаза требовало продолжения антикоагулянтной терапии и спустя 10 суток.

Таблица 4.11

**Показатели системной и центральной геодинамики на этапах
стандартной терапии (n=62)**

ПОКАЗАТЕЛИ	ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ	3 СУТКИ	5 СУТКИ	7 СУТКИ	10 СУТКИ
САД, мм рт ст	160,8 ± 6.8	163.5 ± 5.3	154.0 ± 3.7	149.4 ± 3.0	142.4 ± 3.1 *
ДАД, мм рт ст	82.9 ± 4.2	84.4 ± 3.2	81.7 ± 3.0	80.6 ± 3.1	81.0 ± 3.2
СрАД, мм рт ст	108.8 ± 4.9	110.7 ± 4.3	105.8 ± 3.0	103.5 ± 3.5	101.4 ± 2.4
ЧСС, в мин.	85.7 ± 5.4	87.7 ± 3.3	86.3 ± 2.9	82.1 ± 3.0	81.3 ± 2.2
УИ, мл/м2	36.5 ± 1.3	34.4 ± 1.3	35.8 ± 1.1	38.6 ± 1.3	37.9 ± 1.5
СИ, л/мин/м2	3.13 ± 0.19	3.01 ± 0.08	3.09 ± 0.08	3.17 ± 0.07	3.08 ± 0.04
ОПСС, дин/с/см-5	1554.2 ± 33.6	1591.2 ± 19.4	1546.1 ± 20.3	1495.0 ± 21.3 *	1448.5 ± 20.7 *
ЦВД, см вод ст	3.4 ± 1.3	4.7 ± 0.9	4.9 ± 0.6	5.8 ± 0.6 *	6.7 ± 0.5 *

Примечание: * - P < 0,05 относительно данных при поступлении

Анализируя приведенные данные, можно отметить, что относительно значимые изменения геодинамики касаются только САД, ОПСС и ЦВД, которые нормализуются лишь к 7-10 суткам. Остальные параметры отражают лишь тенденцию к улучшению их, достигая нормальных физиологических значений лишь к 10 суткам. Это происходило на фоне применения больными гипотензивных препаратов. Приведенные данные с наглядностью показывают медленное снижение ОПСС в динамике, намечаемое только с 5 суток на 1,6%, на 7 и 10 сутки оно снизилось относительно исходных показателей на 7.7% и 6.9 % соответственно.

Очень медленно и незначительно происходило повышение разовой производительности сердца. Что касается показателя СИ, то он не претерпевал

каких-либо значимых изменений на этапах исследования за счет тахикардии. Необходимо отметить довольно продолжительное время (до 7 суток) повышение тонуса резистивных сосудов.

Что касается показателей церебральной гемодинамики, то исходные значения ВЧД, укладывающиеся в рамки умеренного повышения (в пределах 16-20 мм рт ст), сохранялись в указанном режиме до 7 суток и лишь к 10 суткам были констатированы их нормальные значения. У 12 больных(19,3%) этой группы и на 10 сутки ВЧД оставалось умеренно повышенным. В связи с указанным и показатели ЦПД оставались заниженными (в пределах 50-60 мм рт ст) до 10 суток. Эти результаты согласуются с динамикой СрАД и ОПСС, которые практически на всех этапах исследования оказывались повышенными, направленные, как мы указывали выше, на поддержание мозговой перфузии.

Таблица 4.12

Динамика невротатуса у больных ИИ на этапах исследования (n=62)

Показатели	При поступлении	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
ШКГ, баллы	10,67 ± 0.41	10.54 ± 0.23	11.04 ± 0.21	12.60 ± 0.32 *	14.12 ± 0.20*
NIHSS, баллы	10.26 ± 0.61	10.86 ± 0.42	10.01 ± 0.32	9.67 ± 0.23	8.01 ± 0.20 *
MoCA, баллы	13.5 ± 0.7	13.7 ± 1.3	13.8 ± 1.4	15.9 ± 1.2 *	18.37 ± 1.3 *

Примечание: * - P < 0,05 относительно данных при поступлении.

Уровень сознания к 5 суткам улучшался на 3,4% переходил в степень оглушения и лишь к 10 суткам он приближался к ясному. Рост показателей уровня сознания на 10 сутки относительно 1 этапа составил 32,3%. Параллельно стандартная терапия приводила к облегчению тяжести течения заболевания. К 10 суткам тяжесть течения заболевания по шкале NIHSS

переходит в легкую степень. Балльность к 10 суткам снизилась на 22% относительно данных при поступлении ($p < 0,05$).

Степень расстройств когнитивных функций значительно улучшаются с 7 суток, но даже к 10 суткам они продолжают иметь место. Рост баллов по шкале MoCA к 7 и 10 суткам относительно данных при поступлении составил 17,7 и 35,5 соответственно. Шкала MoCA продемонстрировала то, что несмотря на статистически значимое повышение балльности к 7 суткам на 17,7% , к 10 суткам исследования нарушения когнитивных расстройств продолжали иметь место.

Таблица 4.13

Динамика мышечной силы на этапах стандартной терапии

Дни наблюдения	При поступлении	3 е сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
Мышечная сила (балл)	1.4 ± 0.8	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.4	1.7 ± 0.2	2.0 ± 0.3

Согласно данным шкалы оценки мышечной силы тонус мышц конечностей на стороне поражения в течении всех этапов исследования практически не менялся, к 10 суткам, оставаясь на уровне двух баллов, движения возможны были только в горизонтальной плоскости.

Весьма интересной оказалась и динамика изменений объема очага в процессе стандартной терапии. Он совершенно не менялся. В начале исследования средние значения его составили $22,4 \pm 1,5$ см³, а 10 суткам он равнялся $22,3 \pm 2.4$ см³.

Необходимо отметить то обстоятельство, что если показатели невротатуса в остром периоде инсульта (24-72 часа) на 3 сутки в большинстве

своим оказывались даже несколько хуже чем при поступлении, то уже с 5 суток отмечалась некоторая тенденция к улучшению, чего мы не видим в отношении динамики объёма ишемического очага. Надо полагать, что снижение неврологического дефицита у больных в подостром периоде течения инсульта (от 72 часов) у наших больных был связан с проводимой терапией, а не изменением объёма очага.

Больные контрольной группы которые получали стандартное лечение находились в ОРИТ 7-10 дней. Параллельно с процессом лечения проводилась восстановительная терапия позволяющая быстрее вернуться к привычной жизни. После перевода из ОРИТ в неврологическое отделение больные ещё наблюдались в течении двух-трёх недель. Почти у всех пациентов сохранялся частичный паралич, снижение внимания, потеря навыков мелкой моторики а у некоторых нарушение мимики, речи, координации, ухудшение памяти и даже депрессия.

В процессе стандартной терапии у пациентов этой группы в первые 10 суток от поступления в клинику нами были зарегистрированы следующие осложнения: церебральный отек с повышением ВЧД до выраженных значений у 11 больных (17,7%), пневмония у 6 больных (9,6%), у 17 больных (27,4%) - эпизоды артериальной гипертензии, судороги - у 5 больных (8,0%), дисфагия - 4 больных у (6,4%), инфекция мочевых путей (цистит, пиелонефрит) у 3 больных (4,8%). У одного больного (1,6%) при переводе из ОРИТ был обнаружен дистальный тромбоз глубоких вен голени. Еще у одного пациента имели место значительные нарушения сердечного ритма (мерцательная аритмия) , купированная неоднократно.

Легальность в подостром периоде ИИ (на 9 сутки после поступления) зарегистрирована у одного больного (1,6%) на 9 сутки после поступления от ТЭЛА .

РЕЗЮМЕ

Стандартная терапия в проведенных нами на этапах исследования приводила к устранению исходной (при поступлении) гемоконцентрации, снижала выраженность комбинированного субкомпенсированного ацидоза и активации системы гемостаза, значительно улучшала показатели системной и центральной гемодинамики. Все указанные изменения наступали у наших больных лишь в подостром периоде, тогда как в остром периоде (до 3 суток) все они мало отличались от аналогичных показателей при поступлении и даже были несколько хуже. Таковой же была динамика невротатуса. Объем же очага в наших исследованиях практически не претерпевал каких-либо изменений, при том, что неврологический дефицит к 10 суткам сокращался, что не было связано с изменениями объема поражения мозга, а происходило исключительно за счет проводимой стандартной терапии.

§4.2. КЛИНИКО - ЛАБОРАТОРНОЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МОЗГА.

Целью исследования в данном разделе явилась оценка эффективности комбинированной терапии каллидиногеназы (Калген 0,15 PNA) и эдаравона у пациентов с ишемическим инсультом путем проведения клинико-лабораторного и инструментального обследования.

Основной гипотезой нашего исследования в данном разделе являлось: комбинированное применение каллидиногеназы и эдаравона в ранних сроках после ишемического инсульта более эффективно в улучшении неврологических исходов по сравнению только со стандартной терапией. Мы пытались изучить влияние данной комбинации препаратов на клинические показатели, включая степень тяжести инсульта, объёма очага поражения, скорость восстановления неврологических функций, а также оценить ее влияние на лабораторно-инструментальные показатели для оптимизации лечебного процесса и улучшения терапии данного заболевания.

Основную группу составили 66 больных ишемическим инсультом, у которых изучалась эффективность указанной комбинированной, сочетанной со стандартной терапией, находившихся на лечении в Хорезмском филиале РНЦЭМП и в ОРИТ клиники Ургенчского филиала ТМА в период с октября 2020 по декабрь 2022 года в возрасте от 58 до 88 лет с нарушением сознания и наличием ишемического очага по МРТ при поступлении.

В представленной ниже таблице отражены исходные демографические и клинические характеристики основной группы, где для сравнения приводим и соответствующие данные контрольной группы.

Таблица 4.2.1

Общая характеристика больных по группам

Показатели		Лечебные группы	
		Контрольная группа (n=62)	Исследуемая группа (n=66)
Возраст, лет		61,7 ± 4,4	65,9 ± 6,6
Вес, кг		78,6 ± 4.6	82.4 ± 6.1
Мужчины, n%		49 (79.03%)	52 (78.80%)
Женщины, n %		13 (20.67%).	14 (21.20 %)
ШКГ n %	15-10	46 (74.19 %)	48 (72.7%)
	9-7	16 (25.81%)	18 (27.3%)

Из представленных данных не трудно заметить, что обе группы больных были сопоставимы.

Таблица 4.2.2

Показатели невротатуса больных основной группы при поступлении (n=66), где для сравнения приводим данные контрольной группы.

Показатели	Контрольная группа	Основная группа	P
ШКГ, баллы	10,67 ± 0.41	10.31 ± 0.54	> 0.05
Сознание не нарушено	26 (39,3%)	26 (39.4%)	
Оглушенность	26 (39.3%)	13 (19.7%)	
Сопор (сонливость)	12 (18,2%)	10 (15.1%)	
Кома	2 (3.2%)	2 (3.0 %)	
Тяжесть по NIHSS, баллы	10.26 ± 0.61	10.66 ± 0.47	> 0,05
Тяжелое (12-22 балла)	15 (24.2%)	18 (27.3%)	

Средней тяжести (7-11 баллов)	47 (75,8%)	48 (72,7%)	
Шкала MoCA, баллы	13,8 ± 1,2	15,2 ± 0,6	< 0,05
Оценка мышечной силы, баллы	1,7 ± 0,2	1,5 ± 0,4	> 0,05

Из представленных данных не трудно заметить, что изменения в невростатусе у больных в группах были практически идентичными, за исключением более выраженных когнитивных расстройств в основной группе

Характер сопутствующей патологии, как фактор риска развития ИИ в основной группе указан ниже, где для сравнения приводим данные контрольной группы

Таблица 4.2.3

Признаки	Контрольная группа (n%)	Основная группа (n %)
Гипертоническая болезнь	57 (91,9)	56 (84,8%)
Атеросклероз	38 (61,3)	39 (59,1%)
Сахарный диабет	17 (27,4)	15 (22,7%)
ИБС	24 (38,7)	28 (42,4%)
Мерцательная аритмия	13 (20,9)	16 (24,2%)
Перенесенный инфаркт миокарда	11 (17,7)	10 (15,1%)
Ожирение	23 (37)	25 (37,8%)
Курение	19 (30,6)	26 (39,4%)
Стресс	10 (16,1)	7 (10,6%)

Сопутствующая патология, зарегистрированная при поступлении (n=66)

И по данным сопутствующей патологии группы были репрезентативными.

На представленной таблице IV.4 отражены данные клинико-биохимического исследования крови больных основной группы при поступлении, где для сравнения приводим данные и контрольной группы .

Таблица 4.2.4

Показатели клинико-биохимического исследования крови при поступлении (n=66)

Показатели	Контрольная гр.	Основная гр.
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,48 ± 0,07	4.72 ± 0.13
Гемоглобин, г/л	15,1 ± 2.2	14,7 ± 2.6
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,2 ± 0,8	9.2 ± 1.2
Глюкоза, ммоль/л	5,8 ± 1.5	5.6 ± 1.6
Общий холестерин, ммоль/л	5.3 ± 0.9	4.5 ± 0.7
Гематокрит, %	45,4 ± 2,9	47.1 ± 3.5

Приведенные значения НВ, Нt, эритроцитов и в этой группе свидетельствуют о гемоконцентрации, из-за которой все остальные показатели были приближены к своим максимальным параметрам, а показатели глюкозы даже несколько превышали их. Однако статистически значимой разницы указанных параметров по группам нет, что также подчеркивает рандомизацию их.

Таблица 4.2.5

Показатели системы гемостаза при поступлении (n=66)

Показатели	Контрольная группа	Основная группа
Протромбиновое время, сек	9,9 ± 1.9	10,5 ± 2.4

АЧТВ, сек	23.8 ± 3.3	24.8 ± 4.1
МНО	0.82 ± 0.19	0.77 ± 0.23
Фибриноген, г/л	3,7 ± 0.3	3.9 ± 1.0
Антитромбин III. %	77,8 ± 5.7	79.0 ± 5.5
Д-димеры, нг/мл	529.4 ± 16.5	533,4 ± 18.7

И в этой группе больных имеют место некоторое укорочение ПВ, снижение АЧТВ, что говорит о тенденции к активации коагуляционных факторов свёртывающей системы крови и повышенной склонности к тромбообразованию, на что указывает и Д-димер. Статистической разницы в указанных показателях по группам нет.

Следующая таблица демонстрирует состояние КОС и газы крови при поступлении в стационар.

Таблица 4.2.6

Показатели КОС, газов крови при поступлении (n= 66)

Показатели	Контрольная группа	Основная группа
PH	7,34 ± 0.02	7.32 ± 0.03
pO ₂ , мм рт ст	80.2 ± 2.1	78.2 ± 2.7
pCO ₂ , мм рт ст	45.0 ± 3.4	49.0 ± 4.0
BE, ммоль/л	- 4.9 ± 1.4	- 6.9 ± 2.0
SpO ₂ , %	93.0 ± 2.4	92,6 ± 3.1

Исходя из приведенных данных у больных основной группы при поступлении имели место умеренная гипоксия и субкомпенсированный комбинированный ацидоз, несколько более выраженный, чем в контрольной группе.

На следующей таблице приведены изменения системной и центральной гемодинамики при поступлении.

Таблица 4.2.7

**Показатели системной и центральной гемодинамики при поступлении
(n=66)**

Показатели	Контрольная группа	Основная группа
САД, мм.рт.ст	160.8 ± 6.8	164,4 ± 5.8
ДАД, мм.рт.ст	82,9 ± 4,2	89,3 ± 4.6
СрАД, мм.рт.ст	108,8 ± 4,9	114,3 ± 6.5
ЧСС, в минуту	85.7 ± 5.7	83.5 ± 3.1
ЦВД, см. вод. ст.	3,4 ± 1.3	4.8 ± 1.1
УИ, мл/м ²	36.5 ± 1,6	35, 3 ± 2.2
СИ, л/м ²	3.13 ± 0,19	2,95 ± 0.15
ОПСС, дин×с× см ⁻⁵	1554.2 ± 33,6	1725,3 ± 29.2*

Примечание: * - P > 0,05

У больных этой группы при поступлении имела место артериальная гипертензия. Средние значения всех показателей за исключением ОПСС практически не отличались по группам. ОПСС в основной группе был выше должных значений на 13,7% и на 11,5% (P < 0,05) и превышал этот показатель в контрольной группе. Что касалось ВЧД и ЦВД, то по нашим качественным показателям имело место умеренное повышение ВЧД в пределах 16 - 20 мм рт ст., мы рассматривали как результат отека мозга, или масс-эффекта ишемического очага, что сказывалось на ЦВД, которое было в пределах 50 - 60 мм рт ст., также свидетельствующего об умеренном снижении этого показателя.

В дальнейшем мы приводим динамику изменений изучаемых показателей в процессе комбинированной терапии.

Таблица 4.2.8

**Клинико-лабораторные показатели на этапах комбинированной терапии
(n=66)**

Показатели	При поступлении	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
Эритроциты 10 ¹² /л	4,73 ± 0.13	3.97 ± 0.08 *	3.84 ± 0.07 *	3.87 ± 0.10 *	3.91 ± 0.08*
НВ, г/л	14.7 ± 2.6	12.3 ± 1.4	11.6 ± 1.1	11.9 ± 1.3	12.2 ± 1.2
Нт, %	47.1 ± 3.5	37.2 ± 2.3 *	35.3 ± 1.9 *	35.9 ± 1.7 *	37.7 ± 2.1 *
Глюкоза, ммоль/л	5.6 ± 1.6	5.2 ± 1.1	5.3 ± 0.7	4.9 ± 1.4	5.0 ± 0.9
Холестерин, ммоль/л	47.1 ± 3.5	46.6 ± 2.4	46.0 ± 1.8	45.7 ± 2.0	45.2 ± 1.3

Примечание: * - P < 0,05 относительно данных при поступлении

Представленные данные с очевидностью демонстрируют о значительном улучшении реологических свойств крови под воздействием указанной комбинированной терапии. Буквально с 3 суток происходит статистически значимое снижение (на 18,9%) показателей количества эритроцитов в крови и (на 25,1%) у гематокрита и держатся дальше на всех этапах исследования. Показатели НВ намечали четкую тенденцию к снижению уже с 3 суток (на 21,1%), подтверждая улучшение реологии крови. Эти данные мы объясняли тем, что оба препарата на фоне стандартной терапии имеют потенциал улучшения реологических параметров крови, так как каллидиногеназа улучшает микроциркуляцию посредством вазодилатации и снижением вязкости крови, а эдаравон, снижая окислительный стресс, положительно сказывается на вязкости крови и эластичности эритроцитов (ARVO Journals).

Что касается показателей глюкозы и общего холестерина, то они не претерпевали значительных изменений на этапах исследования. Но все же

просматривается тенденция к их некоторому снижению, что мы так же частично относили к действию препаратов. Известно, что оба эти препарата не оказывают прямого действия на уровни глюкозы и холестерина. Они, улучшая микроциркуляцию и снижая оксидативный стресс, могут опосредованно влиять на метаболические процессы.

Таблица 4.2.9.

**Показатели КОС и газов крови на этапах комби нирваной терапии
(n=66)**

Показатели	При поступлении	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
РН	7,32 ± 0.03	7,34 ± 0.02	7.36 ± 0.02	7.37± 0.01*	7.37 ± 0.01*
pO ₂ , мм рт ст	78.2 ± 2.7	83.3 ± 1.9	85.4 ± 2.0*	88.4 ± 3.1*	90.8 ± 1.2*
pCO ₂ , мм рт ст	49.0 ± 4.0	46.7 ± 3.1	42.6 ± 1.4*	40.2 ± 1.0*	41.4 ± 1,8*
BE, ммоль/л	- 6.9 ± 2.0	- 4.7 ± 1.1	- 2.1 ± 0.7*	- 1.7 ± 0.5*	- 1.2 ± 0.6*
SpO ₂ , %	92.6 ± 3.0	94.0 ± 2.1	95.3 ± 1.3	94.4 ± 2.2	96.1 ± 1.7

Примечание: ; - P < 0,05 относительно данных при поступлении

Приведенные данные с большой очевидностью свидетельствуют о положительном влиянии комбинированной терапии на указанные показатели. Уже с 3 суток происходят значительные улучшения как на показатели КОС, так и газы крови. РН на 5 сутки нормализуется. Первые трое суток имел место субкомпенсированный комбинированный ацидоз. С 5 суток буферная емкость нормализуется, снижаясь на 30,4% относительно данных при поступлении (P < 0,05).

Парциальное давление O₂ на 3 сутки повысилось на 6,5% (P > 0,05), а на 7 и 10 сутки - на 13,0 и 13,5% (P < 0,05 в обоих случаях) соответственно относительно данных при поступлении. pCO₂ достоверно нормализуется на 5 сутки, снижаясь на 13,1% относительно данных при поступлении. Данные

пульсоксиметрии уже с 3 суток наметили четкую тенденцию к повышению, достигнув к 10 суткам 3,8 %.

Анализируя представленные данные и, пытаясь разобраться в причинно-следственных механизмах происходящих явлений, мы полагаем, что несмотря на отсутствие прямого воздействия применяемых препаратов на КОС и газы крови, нельзя недооценивать их роль в происходящем. Влияние их опосредованное - через улучшение микроциркуляции и доставки кислорода к тканям, что приводит к активизации обменных процессов и более эффективному использованию кислорода и выведению CO₂. Уменьшение оксидативного стресса может способствовать нормализации КОС и газов крови (Li S, Xiong F, Zhang X et al.,2015). Нельзя преуменьшать и роль стандартной терапии,

Изменения показателей гемостаза в процессе комбинированной терапии показаны в нижеследующей таблице.

Таблица 4.2.10

Показатели гемостаза на этапах комбинированной терапии (n=66)

Показатели	При поступлении	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
ПВ, сек	10,5 ± 2.4	10,8 ± 1.3	11.6 ± 0.9	11.4 ± 1.1	11.9 ± 1.3
АЧТВ, сек	24.8 ± 4.1	25.0 ± 1.1	25.2 ± 1.3	27.6 ± 0.8	28.7 ± 0.7
МНО	0.77 ± 0.23	0.79 ± 0.11	0.83 ± 0.10	0.87 ± 0.08	0.88 ± 0.09
Фибриноген, г/л	3.9 ± 1.0	4.1 ± 0.7	3.8 ± 0.9	4.0 ± 0.6	4.4 ± 0.6
Антитромбин III, %	79.0 ± 5.5	78.5 ± 2.2	82.4 ± 1.7	87.9 ± 1.3*	90.2 ± 2.3*
Д-димер, нг/мл	533.4 ± 18.7	528.3 ± 11.2	492.3 ± 9.9*	470.6 ± 7.2*	467.3 ± 8.4*

Примечание: * - P < 0,05 относительно этапа при поступлении

Представленные данные констатируют улучшение всех изучаемых параметров гемостаза практически с 3 суток. Нормализация показателей

наступает уже на 5 сутки. Статистически значимые изменения отмечены в показателях антитромбин III и Д-димер. Значения антитромбин III на 7 и 10 сутки исследования выросли на 11,2 и 14,1%, а Д-димер снизились на 8,8 и 12,4% соответственно.

Воздействие каллидиногеназы и эдаравона на гемостаз - важный факт, особенно в контексте их комбинированного применения при ИИ. Мы считаем, что эти результаты связаны воздействием указанных препаратов на сосудистую систему в целом (вазодилатация, улучшение микроциркуляции и эндотелиальной функции), оксидативный стресс и воспаление. Эдаравон уменьшает воспалительные реакции при которых происходит активация коагуляционной системы, а это может снижать риск тромбообразования и поддерживать нормальный гемостаз. Резюмируя указанное, можно с уверенностью сказать, что оба препарата опосредованно оказывают позитивное влияние на гемостаз при ИИ, снижая риск тромбозов и улучшая микроциркуляцию. Каждый из них воздействует на разные механизмы системы гемостаз, что делает их весьма полезными при комбинированном использовании.

Представленная ниже таблица демонстрирует изменения в системной и центральной гемодинамике, происходящие на этапах комбинированной терапии.

Таблица 4.2.11

**Показатели системы кровообращения на этапах комбинированной
терапии больных с ИИ (n=66)**

Показатели	При поступлени и	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
САД, мм рт ст	164,4 ± 5.8	144.7 ± 2.6*	140.3 ± 3.0*	139.6 ± 2.7*	141.1 ± 2.4*
ДАД, мм рт ст	89.3 ± 4.6	83.7 ± 2.2	81.4 ± 2.1	79.7 ± 2.4*	79.0 ± 2.0*
СрАД, мм ртст	114.3 ± 6.5	104.0 ± 3.7	101.7 ± 2.8	99.6 ± 2.2*	99.7 ± 2,1*
ЧСС, мин	83.5 ± 3.1	78.1 ± 1.9	77.4 ± 3.0	75.9 ± 2.7	76.3 ± 2.3
УИ, мл/м2	35.3 ± 2.2	36.8 ± 1.4	38.0 ± 1.7	38.3 ± 1.6	38.4 ± 1.3
СИ, л/мин/м2	2.95 ± 0.15	2.87 ± 0.06	2.94 ± 0.09	2.91 ± 0.11	2.93 ± 0.08
ОПСС, дин/с/м-5	1725.2 ± 29.2	1600.1 ± 17.7*	1535.1 ± 19.3^	1532.3 ± 18.4^	1484.9 ± 16.3^
ЦВД, см Н2О	4.8 ± 1.1	6.3 ± 0.7	5.9 ± 1.0	6.8 ± 0.9	7.5 ± 0.8*

Примечание: * P < 0,05; ^ -P < 0,03 относительно данных при поступлении

Представленные данные демонстрируют выраженное действие комбинированной терапии на показатели системы кровообращения. Эти изменения наступают прямо с самого начала их применения. На 3 сутки снижаются показатели САД и ДАД на 12% и 6,3 % соответственно, причем преимущественно и достоверно снижается САД. Параллельно снижается и ЧСС, которая на 3 сутки оказывалась на 5,9% реже предыдущих данных, продолжая оставаться на этих же значениях до последнего этапа исследования.

СрАД на 3 сутки снижалось на 9,1%, достигнув достоверного снижения до нормальных цифр на 10 сутки (на 14,0%).

Что касается показателя ОПСС, то уже к 3 суткам оно статистически значимо (P < 0,05%) снизилось на 7,3%, оставаясь еще повышенным. Оно

нормализовалось лишь к 10 суткам исследования, оставаясь на верхних субнормальных значениях. Это говорит о том, что в целом ОПСС снижается, но тонус резистивных сосудов сохраняется до 10 суток, предохраняя, на наш взгляд, развитие коллаптоидных реакций.

Интересным было то обстоятельство, что указанная степень снижения АД, СрАД и ЧСС не оказывало негативного влияния на показатели разовой и минутной производительности сердца. Так УИ с 3 суток наметил тенденцию к увеличению и к 10 суткам это увеличение достигло 8,8%. Значения СИ не претерпевали каких-либо серьезных изменений, они оставались на прежних цифрах, но при менее выраженной тахикардии. Увеличивались и показатели ЦВД, свидетельствуя об улучшении венозного возврата крови к сердцу.

Необходимо отметить тот факт, что каллидиногеназа и эдаравон приводят к указанным изменениям гемодинамики, воздействуя не опосредованно, а непосредственно на систему кровообращения, вызывая вазодилатацию, снижение сосудистого сопротивления, поддержку нормального кровотока.

Указанные эффекты со стороны системы кровообращения, вызванные комбинированным воздействием препаратов, у 57 больных (86,3%) этой группы отпала необходимость в приеме гипотензивных средств на протяжении всего исследования.

Что касается цереброваскулярных показателей, то м-эхопульсация до 5 суток констатировала умеренное повышение ВЧД (в пределах 6-12 мм рт ст) с умеренным снижением ЦПД (в пределах 60-50 мм рт ст). С 5 суток и до 10 суток регистрировалась нормализация этих показателей.

Ниже приводим динамику изменений невротатуса на этапах исследования больных основной группы.

Таблица 4.2.12

Динамика невротатуса на этапах комбинированного лечения больных ИИ (n=66)

Показатели	При поступлении	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
ШКГ, баллы	10,31 ± 0.54	10,89 ± 0.23	11.40 ± 0.25	13.06 ± 0.31*	14.45 ± 0.24^
NIHSS, баллы	10.66 ± 0.47	10.02 ± 0.29	9.27 ± 0.11	8.12 ± 0.13*	6.56 ± 0.11^
MoCA, баллы	15.2 ± 0.4	16.5 ± 0.5	18.1 ± 0.5*	18.7 ± 0.4*	19.9 ± 0.6^
Мышечная сила, баллы	1,5 ± 0.4	1.6 ± 0.3	2.3 ± 0.4	2.8 ± 0.2*	3.1 ± 0.4*

Примечание: ^ - $P < 0,05$; * - $P < 0,03$ относительно данных при поступлении

Представленные данные свидетельствуют о значительном влиянии комбинированной терапии на течение и тяжесть ишемического инсульта.

Практически с 3 суток по всем шкалам происходит улучшение показателей. По ШКГ с 3 суток нарастает уровень сознания и к 7-10 суткам, возрастая на 26,6% и 40,1% соответственно относительно данных при поступлении практически нормализуется.

Что касается неврологического дефицита и тяжести инсульта, характеризующихся NIHSS, уже с 3 суток намечается четкая тенденция к снижению баллов тяжести течения, доходя к 7-10 суткам на 24% и 29,1% соответственно, переходит в легкую степень.

Улучшение микроциркуляции и снижение оксидативного стресса способствовали улучшению когнитивных функций у наших больных, что отразилось в повышении баллов по MoCA к 10 суткам на 30,9%.

Уже с 3 суток отмечается тенденция к снижению спастичности и улучшению тонуса мышц пораженных конечностей, повышаясь к 7-10 суткам на 86,6% и 240% соответственно, что выражалось в самостоятельном подъеме конечностей.

Все указанное выше находило отражение и в общем состоянии больных,

которые значительно стабилизировались к 4 - 6 суткам, что позволяло нам приступать к вертикализации пациентов с целью предупреждения осложнений, связанных с длительной иммобилизацией и улучшения общего функционального состояния их.

Весьма интересные данные мы получили при изучении объёма очага инфаркта на этапах комбинированного лечения. Если при поступлении по данным МРТ исследования объём очага инфаркта составляла 26.4 ± 2.9 см³, то уже с 5 суток наметилась тенденция к его уменьшению. К 10 суткам объём очага составлял $22,1 \pm 1.9$ см³, то есть снизился на 16,3% ($P > 0.05$). Наши данные весьма созвучны с данными Т. Yamashita, К. Abe (2024), которые так же отмечают наиболее выраженные изменения размеров очага ишемии под действием каллидиногеназы и эдаравона у пациентов с ИИ в течение первых 24 -72 часов (клинико-экспериментальное исследование).

При осуществлении комбинированной терапии ишемического инсульта в течении сроков исследования нами были зарегистрированы следующие осложнения: повышение ВЧД до высокой степени у 2 больных (3%), что было связано с артериальной гипотонией после введения КАЛГЕНА (у больных с гемодинамическим подтипом инсульта, связанной с нарушением скорости введения препарата), которая была купирована вазопрессорами. У 2 (3,0%) больных имела место пневмония, у 3 (4,5%) - цистит и незначительная почечная дисфункция, аритмии - 3 (4,5%), дисфагия - у 4 больных (6,0%), депрессия у 2 больных (3,0%), почечная дисфункция, проявившаяся к 9 суткам исследования с повышением показателей азотистых шлаков в крови - у 1 больного (1,5%), что было нами связано с препаратом эдаравон.

Прекращение его введения быстро нормализовало указанные показатели. Летальных случаев в этой группе и тромботических осложнений не зарегистрировано.

Резюме

Анализируя динамику изменений изучаемых показателей в процессе стандартной терапии в комбинации с каллидиногеназой (калгеном) и эдаравоном больных ишемическим инсультом в остром периоде основной группы, мы пришли к выводу, что она демонстрирует значительное улучшение клинико-лабораторных и инструментальных данных по сравнению со стандартной терапией. Наше исследование продемонстрировало, что эта комбинация быстрее (с 3 суток) и более эффективно улучшает неврологические функции, уменьшает тяжесть течения, объем инфаркта, снижает риск ближайших и долгосрочных осложнений, способствуя ранней (4 - 6 сутки) вертикализации больных. Каллидиногеназа, улучшая микроциркуляцию и эдаравон, благодаря своим антиоксидантным свойствам, по-видимости, создают синергетический эффект, который приводит к более быстрому восстановлению и лучшему прогнозу для пациентов в остром периоде инсульта.

ГЛАВА V. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ .

Цель этого раздела - сравнить эффективность стандартной и комбинированной терапии (каллидиногеназа + эдаравон) при лечении ишемического инсульта в остром периоде.

Методы: пациенты были разделены на две репрезентативные рандомизированные группы:

- **Контрольная группа** (ретроспективное исследование) принимала стандартную терапию по рекомендациям АНА/ASA (n=62)
- **Основная группа** (проспективное исследование) принимала комбинированную терапию - добавление каллидиногеназы и эдаравона к стандартной терапии.

Параметры оценки и сравнения ключевых показателей двух групп:

1. Реология крови (НВ, Нt, количество эритроцитов).
2. КОС и газы крови (рН, ВЕ, р02, рСО2).
3. Гемостаз: оценка коагуляционных параметров (ПВ, АЧТВ, Д-димер).
4. Гемодинамика: измерение САД, СрАД, ЧСС, УИ, СИ, ОПСС.
5. Неврологический статус: оценка по шкалам ШКГ, NIHSS, MoCA, Оценки мышечной силы (тонуса) и по объёму очага инфаркта.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для наглядного сравнения ключевых результатов изучаемых показателей по группам мы использовали нижеследующий формат.

Таблица 4.1

Сравнение реологических показателей крови

Показатели	Стандартная терапия (n=62)	Комбинированная терапия (n= 66)
Гемоглобин г/л		
- при поступлении	15,1 ± 0.7	14.7 ± 2.6
- 3 сутки	13.6 ± 1.0	12.3 ± 1.4
- 5 сутки		
- 7 сутки	13.7 ± 0.9	11.9 ± 1.3
- 10 сутки	12.4 ± 0.6	12.2 ± 1.2
Гематокрит, %		
- при поступлении	45.4 ± 2.9	47.1 ± 3.5
- 3 сутки	44.9 ± 2.6	37.2 ± 2.3*
- 7 сутки	40.8 ± 2.0	35.9 ± 1.7*
- 10 сутки	37.1 ± 0.8	37.7 ± 2.1
Эритроциты, 10 ¹² /л		
- при поступлении	4.48 ± 0.07	4.73 ± 0.13
- 3 сутки	4.37 ± 0.11	3.97 ± 0.08
- 5 сутки		
- 7 сутки	4.34 ± 0.08	3.87 ± 0.10
- 10 сутки	3.91 ± 0.11	3.91 ± 0.08

Примечание: * - P < 0,05

Надо полагать, что полученное нами значительное улучшение реологических свойств крови, начиная с 3 суток комбинированной терапии способствует улучшению доставки кислорода и питательных веществ в ишемизированные участки мозга.

Таблица 4.2

Сравнение показателей КОС и газов крови

РН		
- при поступлении	7,34 ± 0.02	7.32 ± 0.03
- 3 сутки	7.32 ± 0.02	7.34 ± 0.02
- 5 сутки	7.33 ± 0.01	7.36 ± 0.02
- 7 сутки	7.34 ± 0.01	7.37 ± 0.01*
- 10 сутки	7.37 ± 0.01	7.37 ± 0.01
BE, ммоль/л		
При поступлении	- 4.9 ± 1.4	- 6.9 ± 2.0
- 3 сутки	- 7.2 ± 0.9	- 4.7 ± 1.1*
- 5 сутки	- 5.5 ± 1.0	- 2.1 ± 0.7*
- 7 сутки	- 4.1 ± 0.7	- 1.7 ± 0.5*
- 10 сутки	- 2.1 ± 0.5	- 1.2 ± 0.6
pO ₂ , мм рт ст		
- при поступлении	80.2 ± 2.1	78.2 ± 2.7
- 3 сутки	79.0 ± 2.1	83.3 ± 1.9
- 5 сутки	82.2 ± 1.6	85.4 ± 2.0
- 7 сутки	85.3 ± 1.3	88.4 ± 3.1
- 10 сутки	91.0 ± 1.4	90.8 ± 1.2
pCO ₂ , мм рт ст		
- при поступлении	45.0 ± 3.4	49.0 ± 4.0
- 3 сутки	47.2 ± 2.4	46.7 ± 3.1
- 5 сутки	43.7 ± 0.9	42.6 ± 1.4
- 7 сутки	43.4 ± 1.1	40.2 ± 1.0*
- 10 сутки	42.7 ± 1.0	41.4 ± 1.8

Примечание: * - P < 0,05

Вазодилатация, улучшение текучести крови (устранение гемоконцентрации), снижение окислительного стресса у пациентов основной группы улучшают метаболические процессы в организме, что и находит свое отражение в улучшении показателей КОС и газового состава крови (купирование комбинированного ацидоза и проявлений гипоксии).

Таблица 4. 3

Сравнение показателей гемостаза

ПОКАЗАТЕЛИ	Стандартная терапия (n=62)	Комбинированная терапия (n=66)
Протромбиновое время, сек.		
- при поступлении	9,9 ± 1.9	10.5 ± 2.4
- 3 сутки	10.1 ± 0.8	10.8 ± 1.3
-5 сутки	10.4 ± 0.9	11.6 ± 0.9
- 7 сутки	10.3 ± 1.0	11.4 ± 1.1
- 10 сутки	10.6 ± 0.7	11.9 ± 1.3
АЧТВ, сек		
- при поступлении	23.8 ± 3.3	24.8 ± 4.1
- 3 сутки	22.4 ± 2.1	25.0 ± 1.1
- 5 сутки	22.9 ± 2.3	25.2 ± 1.3
- 7 сутки	23.4 ± 1.7	27.6 ± 0.8*
- 10 сутки	24.2 ± 2.0	28.7 ± 0.78*
Д - димер, нг/мл		
- при поступлении	529.4 ± 16.5	533.4 ± 18.7
- 3 сутки	528.8 ± 11.6	528.3 ± 11.2
- 5 сутки	519.0 ± 8.4	492.3 ± 9.9*
- 7 сутки	504.1 ± 8.1	470.6 ± 7.2*
- 10 сутки	491.3 ± 7.6	467.3 ± 8.4*

Примечание: * - P < 0,05

Снижение коагуляционной активности, о чем наглядно свидетельствуют значения Д-димер с 5 суток и АЧТВ с 7 суток комбинированной терапии, способствует снижению риска тромбообразования, что мы и наблюдали у пациентов основной группы.

Таблица 4. 4

Сравнение гемодинамических показателей по группам

Показатели	Стандартная терапия (n=62)	Комбинированная терапия (n=66)
АД систолическое, мм рт ст		
При поступлении	160,8 ± 6.8	164.4 ± 5.8
- 3 сутки	163.5 ± 5.3	144.7 ± 2.6*
- 5 сутки	154.0 ± 3.7	140.3 ± 3.0*
- 7 сутки	149.4 ± 3.0	139.6 ± 2.7*
- 10 сутки	142.4 ± 3.1	141.1 ± 2.4
Среднее АД, мм рт ст		
- при поступлении	108.8 ± 4.4	114.3 ± 6.5
- 3 сутки	110.7 ± 4.3	104.0 ± 3.7
- 5 сутки	105.8 ± 3.0	101.7 ± 2.8
- 7 сутки	103.5 ± 3.5	99.6 ± 2.2
- 10 сутки	101.4 ± 2.4	99.7 ± 2.1
ЧСС, мин		
- при поступлении	85.7 ± 5.4	83.5 ± 3.1
- 3 сутки	87.7 ± 3.3	80.1 ± 1.9*
- 5 сутки	86.3 ± 2.9	77.4 ± 3.0*
- 7 сутки	82.1 ± 3.0	74.9 ± 2.7*
- 10 сутки	81.3 ± 2.2	76.3 ± 2.3
ОПСС, дин/с/см-5		
- при поступлении	1554.2 ± 33.6	1725.2 ± 29.2*

Показатели	Стандартная терапия (n=62)	Комбинированная терапия (n=66)
- 3 сутки	1591.2 ± 19.4	1600.1 ± 17.7
- 5 сутки	1546.1 ± 20.3	1535.1 ± 19.3
- 7 сутки	1494.0 ± 21.3	1532.3 ± 18.4
- 10 сутки	1448.5 ± 20.7	1484.9 ± 16.3
Ударный индекс, мл/м²		
- при поступлении	36,5 ± 1.3	35.3 ± 2.2
- 3 сутки	34.4 ± 1.3	36.8 ± 1.4
- 5 сутки	35.8 ± 1.1	39.5 ± 1.3*
- 7 сутки	37.6 ± 1.3	38.3 ± 1.6
- 10 сутки	37.9 ± 1.5	39.4 ± 1.3
Сердечный индекс, л/мин/м²		
При поступлении	3,12 ± 0.19	2.95 ± 0.15
- 3 сутки	3.01 ± 0.08	2.94 ± 0.06
- 5 сутки	3.09 ± 0.07	3.05 ± 0.09
- 7 сутки	3.08 ± 0.08	2.87 ± 0.11
- 10 сутки	3.08 ± 0.04	3.00 ± 0.07

Примечание: * - P < 0,05

Группа комбинированной терапии показала дозированное снижение и стабилизацию АД и ЧСС с первых же дней исследования, что отразилось на показателях ОПСС, СрАД и привело к статистически значимому увеличению разовой производительности сердца на 5 сутки. Что касается показателя СИ, то он находился на удовлетворительных значениях и не отличался от таковых контрольной группы, но при отсутствии тахикардии. Все указанное безусловно способствует лучшей перфузии тканей мозга.

Таблица 4.5

**Сравнение неврологического статуса по шкалам и объёму очага
инфаркта по группам**

ШКГ, баллы		
При поступлении	10.67 ± 0.41	10,31 ± 0.54
- 3 сутки	10.54 ± 0.21	10.89 ± 0.23
- 5 сутки	11.04 ± 0.21	12.66 ± 0.25*
- 7 сутки	12.60 ± 0.24	13.36 ± 0.21*
- 10 сутки	14.12 ± 0.20	14.45 ± 0.24
NIHSS, баллы		
-при поступлении	10.26 ± 0.61	10.66 ± 0.47
- 3 сутки	10.86 ± 0.42	10.02 ± 0.34
- 5 сутки	10.01 ± 0.32	9.27 ± 0.11*
- 7 сутки	9.67 ± 0.23	8.12 ± 0.13*
- 10 сутки	8.01 ± 0.20	6.56 ± 0.10*
MoCA, баллы		
-при поступлении	13.5 ± 0.7	15.2 ± 0.4*
- 3 сутки	13.7 ± 1.3	16.5 ± 0.5*
- 5 сутки	13.8 ± 1.4	18.1 ± 0.5*
- 7 сутки	15.9 ± 1.2	18.7 ± 0.4*
- 10 сутки	18.4 ± 1.3	19.9 ± 0.6
Мышечный тонус, баллы		
При поступлении	1.4 ± 0.8	1,5 ± 0.4
- 3 сутки	1.5 ± 0.3	1.6 ± 0.3
- 5 сутки	1.5 ± 0.4	2.3 ± 0.4
- 7 сутки	1.7 ± 0.2	2.8 ± 0.2*
- 10 сутки	2.0 ± 0.3	3.6 ± 0.4*

Объём инфаркта, см ³		
-при поступлении	22.4 ± 1,5	26.4 ± 2.9
- 3 сутки	21.6 ± 2.8	25.3 ± 2.0
- 5 сутки	22.5 ± 1.0	23.9 ± 1.9
- 7 сутки	21.9 ± 1.9	22.5 ± 1.2
- 10 сутки	22.3 ± 1.3	22.1 ± 1.7

Примечание: * - P < 0,05

Достоверное снижение баллов ШКГ и NIHSS, начиная с 5 суток указывает на более значимое и раннее уменьшение неврологических дефицитов и улучшение функционального состояния пациентов основной группы. Столь же статистически значимое снижение показателей MoCA с первых же этапов исследования относительно контрольной группы свидетельствует о лучшем регрессе когнитивных функций.

С 7 суток у пациентов основной группы значительно улучшается тонус мышц поврежденных конечностей.

При оценке эффективности комбинированной терапии каллидиногеназой и эдаравоном мы наблюдали четкую тенденцию к уменьшению объёма очага инфаркта, хотя статистически значимых различий не было достигнуто. Это может свидетельствовать о потенциальной пользе данной терапии и требует дальнейших исследований с большими выборками для для подтверждения полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все больные получали стандартную, комплексную, интенсивную, терапию соответствующей международным рекомендациям по лечению ишемического инсульта (AHA/ ASA), включая антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины), антиоксиданты, нейропротекторы, детоксикационную, седатирующую и симптоматическую терапию. Больные исследуемой группы помимо базисной терапии получали Калген 0.15 PNA (мочевая каллидиногеназа) не позднее 42 часов от начала первых признаков инсульта, один раз в день в разведении с физиологическим раствором внутривенно, капельно, медленно в течение 7-14 дней.

Инфузионная – детоксикационная терапия больным исследуемой группы проводилась применением антиоксиданта Эдаравон 1.5 мг/мл - 20 мл в разведении на физиологическом растворе внутривенно капельно в течение 30 минут. У больных с сахарным диабетом для поддержания гликемии на уровне 8-10 ммоль/л с учётом рабочих значений уровня глюкозы в крови мы использовали инсулин. С целью антикоагулянтной терапии мы применяли низкомолекулярные гепарины - клексан из расчёта 1.5 мг/кг массы тела 1 раз/сут.

Пациенты были госпитализированы в разное время после появления первых признаков инсульта и имели ту или иную степень нарушения сознания. В среднем время поступления после первых признаков инсульта составило от 4 до 27 часов (в среднем $11,3 \pm 3,4$ часов).

После оценки уровня сознания всем пациентам осуществлялась МРТ/КТ головы для верификации диагноза и уточнения расположения очага поражения мозга. В исследование были включены только пациенты с инфарктом мозга.

Нами проведен интенсивный динамический мониторинг больных с сильными нарушениями сознания, прогрессом неврологического дефицита,

кардиореспираторными патологиями, который заключался в постоянном проведении ЭКГ и контролем за дыханием в первые 2 суток после поступления.

Прирост АД при ОИИ нами воспринимался как «компенсаторный механизм, направленный на увеличение церебрального перфузионного давления и обеспечение по коллатералям оксигенированной кровью зоны ишемической полутени» [86, 758-762]. Поэтому при коррекции гемодинамики у больных с высоким АД мы избегали резкого снижения и целевая редукция была 15% в сутки (примерно на 5–10 мм рт. ст. в час в первые 4 часа, а затем на 5–10 мм рт. ст. за каждые 4 часа).

Всем больным ОГ, во время лечения мочевой каллидиногеназой мы рекомендовали не принимать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), так как при применении мочевой каллидиногеназы (Калген 0.15 PNA) в комбинации с иАПФ может возникнуть синергитический гипотензивный эффект.

В соответствии со стандартом ведения пациентов с ОИИ «инсуффляция кислородом не рекомендована пациентам при сатурации кислорода в крови выше 94%, а в случае снижения SpO_2 – применяют ингаляцию кислорода через носовые канюли 2 л в минуту (при сатурации >93%) или 3 л в минуту (при сатурации \leq 93%) в течение 72 часов» [15, 41-42].

Усредненные данные изучаемых показателей свидетельствуют о том, что у больных КГ при поступлении имели место артериальная гипертензия с преимущественным повышением систолического давления. Средние значения показателей СрАД и ОПСС были выше физиологических значений, что указывало на повышение тонуса резистивных сосудов. Повышение ОПСС составило 6,9 % от должных значений ОПСС в этот период ($1500 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$).

Повышение СрАД и ОПСС у исследуемых нами больных мы рассматривали как компенсаторную реакцию на снижение перфузии мозга за счет активизации симпатической нервной, вызванной стрессом и повреждением мозга. Определенную роль при этом играет и сопутствующая гипертоническая болезнь.

Что касалось ВЧД и ЦПД, то у пациентов ОГ имело место умеренное повышение ВЧД в пределах 16-20 мм рт ст и соответствующее снижение ЦПД до пределов 50-60 мм рт ст.

Анализируя все вышесказанное, мы пришли к выводу, что доминирующие изменения при ОИИ касаются неврологического статуса, системной, центральной и церебральной гемодинамик, гемостаза, холестерина, КОС и газов крови. В связи с указанным мы сочли возможным для исключения повторов излагать в последующем результаты мониторинга только этих показателей на этапах терапии больных.

На фоне проводимой стандартной терапии, на 3 сутки ОПСС снизилось на 2,49%, на 5 сутки 12,2%, на 7 сутки 23,3%, а на 10 сутки снижение отмечается на 30,9% от исходных данных, но при этом остаётся выше нормальных показателей.

Для точного мониторинга изменений ОПСС в динамике мы приводим рис 3.1.

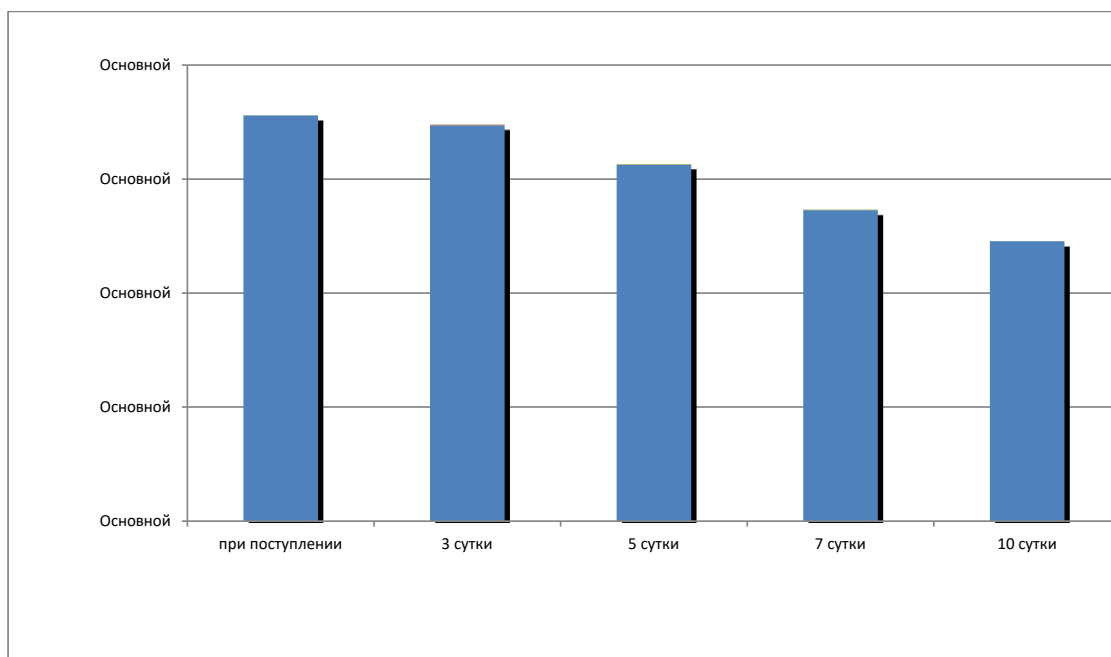


Рис 1. Динамика ОПСС на фоне стандартной терапии (n=62).

Практически у всех больных КГ наблюдались оглушение или сопорозное состояние, лишь у 2 больных отмечалась кома, а имеющиеся неврологические нарушения начинают восстанавливаться на 5 сутки.

Снижение суммарных баллов в динамике с очевидностью показывали медленное восстановление когнитивных функций.

В динамике отмечалось медленное восстановление мышечного тонуса, у многих больных движения восстановились только в горизонтальной плоскости на 10 сутки наблюдения.

Больные КГ (стандартное лечение) находились в ОРИТ в среднем 7 ± 3 дней. После перевода из ОРИТ в отделение ещё наблюдались в течении две-три недели. Почти у всех больных сохранялся частичный паралич, снижение внимания, потеря навыков мелкой моторики, а у некоторых нарушение мимики, речи, координации, ухудшение памяти и даже депрессия.

У больных ОГ повышение ОПСС составило 78 % от должных значений ОПСС в этот период ($1500 \text{ дин}\times\text{с}\times\text{см}^{-5}$) Анализируя полученные данные можно говорить о значительном снижении ОПСС на фоне проводимой терапии уже к 3 сутки на 17,5%, на 5 сутки 32,6%, на 7 сутки ОПСС снизилось до нормальных значений снижением на 39,6% и на 10 сутки на 43,4% от исходных показателей.

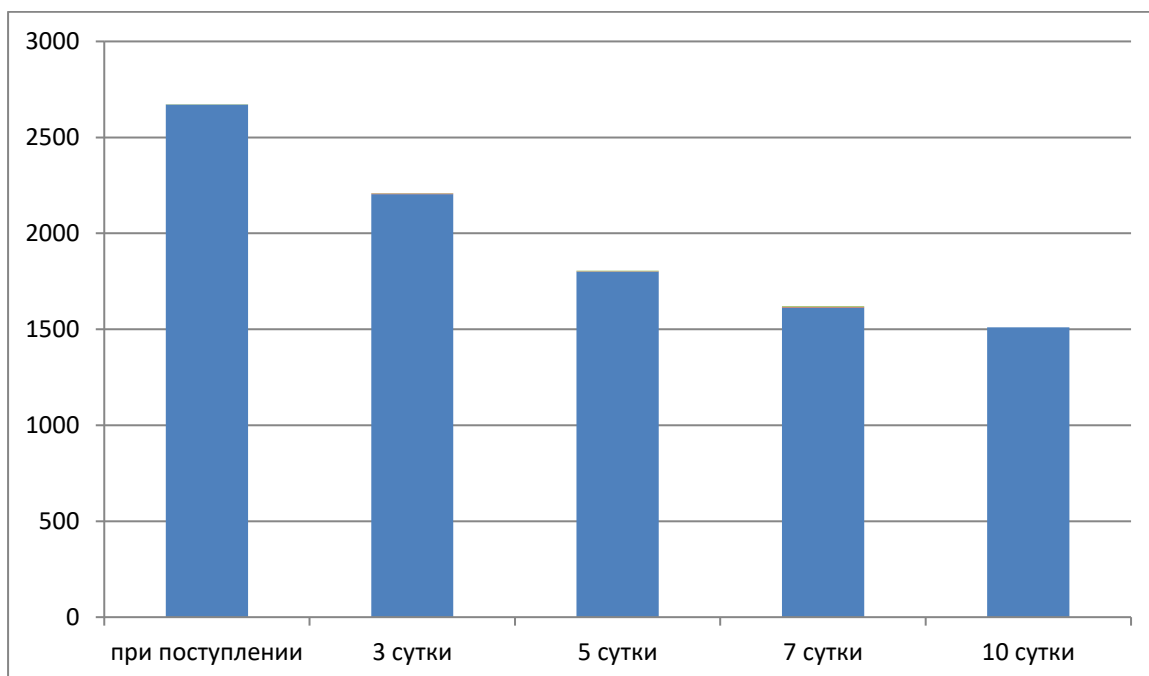


Рис 2. Динамика ОПСС на фоне комбинированной терапии (n=66)

При изучении показателей гемостаза установлено, что мочевиная каллидиногеназа в комплексной терапии уменьшая концентрацию плазменного фибриногена на 48,1% и ПТИ на 15,4%, давая прирост АЧВТ на 21,9%, т.е. существенно нормализует гемостатические параметры.

На фоне интенсивной терапии мочевиной каллидиногеназой уменьшилось ВЧД на 3 сутки на 30,4%, на 5 сутки – на 60,8%, а через 7 суток ВЧД нормализовалось.

Существенно быстрее улучшался мышечный тонус на 5-7 сутки лечения. Только у 5 больных сохранился частичный гемипарез так как очаг поражения был очень огромным.

Больные ОГ находились в ОРИТ в среднем 5 ± 2 дней.

Комбинированная терапия в остром периоде ишемического инсульта продемонстрировала значительное улучшение неврологического статуса по сравнению со стандартной терапией. По всем шкалам с 3 по 10 сутки исследования констатировано улучшение показателей: уровня сознания - на 40,1%, регресса неврологического дефицита и тяжести течения - на 29,1%, когнитивных функций - на 30,9%, тонуса мышц конечностей на стороне поражения - на 206,6%.

Комбинированная терапия способствовала дозированному снижению и стабилизации АД и урежению ЧСС с первых же дней исследования, что отразилось на показателях ОПСС, СрАД и привело к статистически значимому увеличению разовой производительности сердца на 5 сутки (на 8,8%). СИ находился на удовлетворительных значениях (2,95 - 3,05 л/мин/м²) и не отличался от таковых контрольной группы, но при отсутствии тахикардии. Все указанное, безусловно, способствует лучшей перфузии тканей мозга.

Пациенты, получавшие комбинированную терапию, продемонстрировали лучшие показатели содержания кислорода (на 4,3% выше) и углекислого газа (на 3,0% ниже) в крови, что свидетельствует о более

эффективной оксигенации тканей. Вазодилатация, улучшение текучести крови (устранение гемоконцентрации), снижение окислительного стресса у пациентов основной группы улучшают метаболические процессы в организме, что и находит свое отражение в улучшении показателей КОС и газового состава крови (купирование комбинированного ацидоза и проявлений гипоксии).

Комбинированная терапия показала значительное превосходство над стандартной терапией по всем исследуемым показателям в остром периоде ИИ. Пациенты, получавшие комбинированное лечение, имели лучшие клинические исходы в остром периоде, что проявлялось в улучшении неврологического статуса, стабилизации гемодинамических параметров, оптимизации гемостаза, улучшении реологии, КОС и газов крови.

Выявленная зависимость между изменениями в неврологическом статусе, гемодинамике, гемостазе, реологии, газов крови, указывает на комплексное и взаимосвязанное воздействие комбинированной терапии на клинические исходы у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде. Эти данные подчеркивают важность системного подхода к лечению.

Комбинированная терапия способствовала значительному снижению таких осложнений, как прогрессирование неврологического дефицита, эпизодов артериальной гипертензии, аритмий, привела к уменьшению случаев тромбообразования и связанных с ними осложнений, что важно для предотвращения дальнейших ишемических событий. Это может быть связано с более эффективным восстановлением мозгового кровообращения и защитой нервных клеток.

Исследование показало, что комбинированная терапия в остром периоде ишемического инсульта является безопасной и контролируемой (более эффективно контролируется состояние пациентов и своевременно корректируется терапия). По сравнению со стандартным лечением,

комбинированный подход продемонстрировал следующие преимущества: снижение частоты осложнений, стабильность гемодинамических параметров, оптимизация гемостаза, управляемость и мониторинг.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. После проведения МРТ головного мозга и подтверждения наличия ишемического очага, начать инфузию мочевого каллидиногеназы (Калген) в дозе 0.015 КЕ калликреиновых единиц) не позже 42 часов от начала первых признаков инсульта, один раз в день в разведении с физиологическим раствором внутривенно, капельно, медленно в течение 10 - 14 дней. Эдаравон вводится внутривенно в дозе 30 мг дважды в день (утром и вечером) в течение 14-15 суток, не позднее 24 часов от дебюта инсульта.
2. Во время инфузии мочевого каллидиногеназы необходим тщательный мониторинг показателей гемодинамики, гемостаза, реологии и газов крови.
3. Мониторинг оценки сознания, тяжести неврологического дефицита и течения заболевания, когнитивных расстройств и мышечного тонуса конечностей на пораженной стороне при комбинированной терапии оценивать по шкалам ШКГ, NIHSS, MoCA и шкале оценки мышечной силы.
4. Для получения более выраженного этиопатогенетического эффекта лечения ишемического инсульта в остром периоде, целесообразно мочевую каллидиногеназу применить в комбинации с антиоксидантом эдаравон на основе стандартной терапии по рекомендации АНА/ASA.
5. При осуществлении комбинированной терапии (каллидиногеназа + эдаравон) необходимо включение регулярного мониторинга объёма инфарктного очага для оценки эффективности проводимой терапии.

6. Рекомендуется проведение дальнейших исследований, направленных на уточнение дозировок и режимов комбинированной терапии, что может способствовать усилению эффекта уменьшения очага инфаркта мозга.
7. Рекомендуется внедрение комбинированной терапии в клиническую практику для лечения ишемического инсульта в остром периоде с целью улучшения неврологических исходов и уменьшения риска ближайших и отдаленных осложнений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аваков В.Е., Каримова Д.Ф. с соавт. Дифференциально-диагностические таблицы, нормограммы, формулы и расчёты, используемые в практике интенсивной терапии и реанимации. - Ташкент – 1992. 68с.
2. Лайпанова Л.Р. Реперфузионная терапия ишемического инсульта // Фарматека – 2020 - №3 – с.50-54
3. Орлов С.В., Домашенко М.А., и др. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом на фоне метаболического синдрома // Клиническая медицина – 2007 - №1 – с.40-44.
4. Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и инсульт // Неврология – 2001 - №6 – с.4-7.
5. Романенко А.В., Соловьева Э.Ю. Патогенетические и терапевтические аспекты кардиоэмболического инсульта // Журнал неврологии и психологии – 2021 - №121(3) – с.165-172.
6. Сидорова Ю.К. Даян Ю.М. Лебедев И.А. и др. Современные проблемы церебрального инсульта на этапах госпитализации по данным регионарного сосудистого центра Тюмени // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова 2019 - №2 - с.119-123
7. Силина Е.В., Румянцева С.А. и соавторы Проблемы свёртывающей системы крови и тромбоемболические осложнения в остром периоде инсульта // Альманах клинической медицины – 2016 - №44(3) – с.270-279
8. Симоненко В.Б., Широхов Е.А. Гемодинамический инсульт // Клиническая медицина - 1999 - № 6 - с.4-9.
9. Суслина З.А., Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение // Consilium medicum – 2001 - Т.3, №5 - с. 218-221.
10. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.- Медицинская книга, 2005. 248с.
11. Шаблина А.А., Танащян М.М. и др. Изменение показателей гемостаза при ишемическом инсульте: роль хронической гипергликемии // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2017 - №1 - с.13-17
12. Шнайдер Н.А, Никулина С.Ю. Инсульт. Церебральные осложнения артериальной гипертонии. - Учебное пособие. Ростов-на-Дону 2007г. 320с.
13. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. // Stroke. 1993 - №24(1) – p.35-41.

14. Adams R.J., Albers, G., Alberts, M. J., Benavente, O. American Stroke Association (2008). Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. // *Stroke* – 2008 - №39, - p.1647–1652.
15. AHA 2015 (ASA. Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients with acute ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association // *American Stroke Association Stroke*, 2015, 46p.
16. Ariturk, Z., Islamoglu, Y., Gündüz, E., Yavuz, C. Effect of hypoglycemic drugs on aspirin resistance in patients with diabetes mellitus. // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* - 2012. - №16, - p.617–621.
17. Azrad M, Zeineh N, Weizman A, Veenman L. The TSPO Ligands 2-Cl-MGV-1, MGV-1, and PK11195 Differentially Suppress the Inflammatory Response of BV-2 Microglial Cell to LPS. // *Int J Mol Sci*. 2019 - №20(3) – p.594-601.
18. Bazzano, L. A., Gu, D., Reynolds, K., Wu, X. Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. // *Annals of Neurology*, - 2007 - №62, - p.569–578.
19. Bergström, L., Irewall, A. L., Söderström, L., Ögren, J. One-year incidence, time trends, and predictors of recurrent ischemic stroke in Sweden from 1998 to 2010. // *Stroke*, - 2017 - №48(8) – p.2046–2051.
20. Berkhemer O.A., Fransen P.S., Beumer D. et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke // *New England* 2015 - v.121 №6, - p.1367-1373
21. Bhat M, Pouliot M, Couture R, Vaucher E. The kallikrein-kinin system in diabetic retinopathy. // *Prog Drug Res*. – 2014 - №69 – p.111–143.
22. Branin M., Olsen T.S. et al. Organization of stroke care: education, referral, emergency management and imaging, stroke units and rehabilitation // *Cerebrovascular diseases* - 2004, - Vol.17, №2, - p.1-14.
23. Cai J. Clinical trial of urinary kallidinogenase injection combined with aspirin enteric-coated tablets in the treatment of Huang et al. 9 massive cerebral infarctions. // *Chin J Clin Pharmacol* – 2018 - №34 - p.615–617.
24. Cekanaviciute E, Fathali N, Doyle KP, Williams AM. Astrocytic transforming growth factor-beta signaling reduces subacute neuroinflammation after stroke in mice. // *Glia* – 2014 - №62 – p.1227–40.
25. Ceravolo GS, Montezano AC, Jordão MT, Akamine EH. et al. An interaction of renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems contributes to vascular hypertrophy in angiotensin II-induced hypertension: in vivo and in vitro studies. // *PLoS One*. - 2014 - №9(11) – p.111-117.

26. Chao J, Chao L. Kallikrein-kinin in stroke, cardiovascular and renal disease. // *Exp Physiol*. 2005 - №90(3) – p.291-298.
27. Chao J., Bledsoe G., Yin H., Chao L. The tissue kallikrein-kinin system protects against cardiovascular and renal diseases and ischemic stroke independently of blood pressure reduction. // *Biological Chemistry*, - 2006. - №387, - p. 665-675
28. Chao, J., Chao, L. Experimental therapy with tissue kallikrein against cerebral ischemia. // *Frontiers in Bioscience*, - 2006. - №11, - p.1323–1327.
29. Chen P, Luo M, Chen Y. et al Cost-effectiveness of edaravone dextran versus human urinary kallidinogenase for acute ischemic stroke in China // *Health Economics Review* 2024 - №7 – p.31-36.
30. Chen W, Shen Y and Jiang H. Efficacy and safety evaluation of urinary kallidinogenase injection for acute cerebral infarction. // *North Pharm* – 2019 - №16 – p.155–156.
31. Chen Z.B., Huang D.Q., Niu F.N., Zhang X. Human urinary kallidinogenase suppresses cerebral inflammation in experimental stroke and downregulates nuclear factor-kappa // *B. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, - 2010 - №30(7) – p.1356–1365.
32. Cherion P, Hankey Y.J., Eikelboom J.W. Endotelial and platelet activation in acute ischemic stroke and it's etiological subtypes // *Stroke* - 2003, - Vol.34, - p.2132-2136
33. Conway D.S., Herringa J, Kuip V.D. et al Atrial fibrillation and the prothrombotic state in the elderly. The Rotterdam study. // *Stroke*, 2003, - Vol.34, - p.413-417.
34. Dai S, Yan W, Liu Y, et al. Efficacy and security of urinary kallidinogenase in treatment of acute cerebral infarction and effects on nerve function. // *Chin J Gen Pract* – 2019 - №17 – p.1046–1048.
35. Ding D. et al. A multicenter, randomized, double-blinded and placebo-controlled study of acute brain infarction treated by human urinary kallidinogenase. // *Chinese Journal of Neurology* – 2007 - №40 – p.306-310.
36. Dong TF, Lv HX, Niu XL, Gui YK. et al. Effect of urinary kallidinogenase on transforming growth factor-beta1 and high-sensitivity C-reactive protein expression in rat focal cerebral ischemic injury. // *Med Sci Monit*. – 2016 - №22 – p.2852–2858.
37. Dong Y, Qu J, Zhang Z, Wang C, Dong Q. Human urinary kallidinogenase in treating acute ischemic stroke patients: analyses of pooled data from a randomized double-blind placebo-controlled phase IIb and phase III clinical trial. // *Neurol Res*. - 2020 - №42(4) – p.286-290.

38. Emanuela C, Madeddu P. Human tissue kallikrein: a new bullet for the treatment of ischemia. // *Curr Pharm Des.* – 2003 - №9(7) – p.589-97.
39. Ernest E., Weihmayr, T., Schmid, M., Bumann, M. and Matrai, A. Cardiovascular risk factors and hemorheology. Physical fitness, stress and obesity. *Atherosclerosis*, 1986 - №56 – p.263-269
40. Fagan SC, Hess DC, Hohndel EJ, Pollock DM, Ergul A. Targets for vascular protection after acute ischemic stroke. // *Stroke.* - 2004 - №35(9) – p.2220-2225
41. Fan D, Li J, Zheng B, Hua L, Zuo Z. Enriched Environment Attenuates Surgery-Induced Impairment of Learning, Memory, and Neurogenesis Possibly by Preserving BDNF Expression. // *Mol Neurobiol.* 2016 - №53(1) – p.344-354.
42. Fang WL, Zhao DQ, Wang F, Li M, Fan SN, Liao W, Zheng YQ, Liao SW, Xiao SH, Luan P, Liu J. Neurotrophin® alleviates hippocampal neuron damage through a HIF-1 α /MAPK pathway. // *CNS Neurosci Ther.* 2017 - №23(5) – p.428-437.
43. Feldstein CA. Lowering blood pressure to prevent stroke recurrence: a systematic review of long-term randomized trials. // *J Am Soc Hypertens.* 2014 - №8(7) – p.503-13.
44. Fukuhara J, Noda K, Murata M, Namba S. et al. Tissue kallikrein attenuates choroidal neovascularization via cleavage of vascular endothelial growth factor. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2013 - №54 – p.274–279.
45. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. // *Lancet Neurol.* 2019 - №18(5) – p.459-480.
46. Geyik S, Altunısık E, Neyal AM, Taysi S. Oxidative stress and DNA damage in patients with migraine. // *J Headache Pain.* – 2016 - №17 - p.10-19.
47. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: A report from the American Heart Association. // *Circulation,* - 2013 - №127 – p.6–245.
48. Göbel K, Asaridou CM, Merker M, Eichler S. et al. Plasma kallikrein modulates immune cell trafficking during neuroinflammation via PAR2 and bradykinin release. // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019 - №116(1) – p.271-276.
49. Han D, Chen X, Li D, Liu S, Lyu Y, Feng J. Human Urinary Kallidinogenase decreases recurrence risk and promotes good recovery. // *Brain Behav.* 2018 - №8 – p.10-33.
50. Han L, Li J, Chen Y, Zhang M, Qian L, Chen Y, Wu Z, Xu Y, Li J. Human Urinary Kallidinogenase Promotes Angiogenesis and Cerebral Perfusion in Experimental Stroke. // *PLoS One.* - 2015 - №10(7) – p.134-143.

51. Haupt M, Gerner ST, Bähr M, Doeppner TR. Neuroprotective Strategies for Ischemic Stroke-Future Perspectives. // *Int J Mol Sci.* 2023 - №24(5) – p.43-54.
52. Heinrich J., Balleas R., Schulte H., et al Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: result of the PROCAM study in healthy men. // *Arteriosclerosis, Thromb,* 1994 - №14 – p. 54-59.
53. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0* // The Cochrane Collaboration, 2011. 46p.
54. Igc R. Four decades of ocular renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems (1977-2017). // *Exp Eye Res.* – 2017 - №166 – p.74–83.
55. Jain S, Silberstein SD. Invited Commentary on Preventive Anti-Migraine Therapy (PAMT). // *Curr Treat Options Neurol.* - 2019 - №21(4) – p.14-20.
56. Jia Q., Liu L.P., Wang Y.J. Stroke in China. // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology,* - 2010 - №37 - p. 259–264.
57. Kataoka S., Horose Y., Hori A. et al Antination of thrombosis and fibrinolysis following brain infarction. // *J.Neurology* 2000, - №181,suppl 1-2, - p.82-88
58. Katori M, Majima M. Renal (tissue) kallikrein-kinin system in the kidney and novel potential drugs for salt-sensitive hypertension. // *Prog Drug Res.* – 2014 - №69 – p.59–109.
59. Ke J, Jing M. Analysis of treatment effect of urinary kallidinogenase combined with edaravone on massive cerebral infarction. // *Biomed Rep.* - 2016 - №5(2) – p.155-158.
60. Kidoya H, Takakura, N. Biology of the apelin-APJ axis in vascular formation. // *J Biochem.* – 2012 - №152 – p.125–131.
61. Kubo M., Kiyohara Y., Ninomiya T., Tanizaki Y. Decreasing incidence of lacunar vs other types of cerebral infarction in a Japanese population. // *Neurology* – 2006 - №66 – p.1539–1544.
62. L. Liu, R. Zhang, K. Liu et al. Tissue kallikrein alleviates glutamate-induced neurotoxicity by activating ERK1 // *Journal of Neuroscience Research,* 2009 - vol. 87, №16, - p. 3576–3590.
63. Li C, ZhaO GF, He QY, Wu YZ, Wang TS, Teng JF. Study on the clinical efficacy of Human Urinary Kallikrein in the treatment of acute cerebral infarction according to TOAST classification. // *Pak J Pharm Sci.* 2015 - №28(4 Suppl) – p.1505-1510.
64. Li J, Chen Y, Zhang X, Zhang B. Human urinary kallidinogenase improves outcome of stroke patients by shortening mean transit time of perfusion magnetic resonance imaging. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2015 - №24 – p.1730–1737.

65. Li P., Kondo T., Numaguchi Y., Kobayashi, K. Role of bradykinin, nitric oxide, and angiotensinII type 2 receptor in imidaprilinduced angiogenesis. // *Hypertension*, - 2008 - №51 – p.252–258.
66. Ling L., Hou Q., Xing S., Yu J. Exogenous kallikrein enhances neurogenesis and angiogenesis in the subventricular zone and the peri-infarction region and improves neurological function after focal cortical infarction in hypertensive rats. // *Brain Research*, 2008 - №1206 – p.89–97.
67. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R., Lane D.A. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The euro heart survey on atrial fibrillation. // *Chest*, - 2010 - №137 – p. 263– 272.
68. Liu F. D., Shen X. L., Zhao R., Tao X.X. Pulse pressure as an independent predictor of stroke: A systematic review and a meta-analysis. // *Clinical Research in Cardiology*, - 2016 - №105 – p.677–686.
69. Liu L, Liu H, Yang F, Chen G. et al. Tissue kallikrein protects cortical neurons against hypoxia/reoxygenation injury via the ERK1/2 pathway. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2011 - №407 – p.283–287.
70. Liu L, Zhang R, Liu K, Zhou H. et al. Tissue kallikrein protects cortical neurons against in vitro ischemia-acidosis/reperfusioninduced injury through the ERK1/2 pathway. // *Exp Neurol.* – 2019 - №219 – p.453–465.
71. Liu W, Yang Y, Liu Y, Lu X. et al. Exogenous kallikrein protects against diabetic nephropathy. // *Kidney Int.* – 2016 - № 90 – p.1023–1036.
72. Liu Y, Lu Z, Cui M, Yang Q. Tissue kallikrein protects SH-SY5Y neuronal cells against oxygen and glucose deprivation-induced injury through bradykinin B2 receptor-dependent regulation of autophagy induction. // *J Neurochem.* – 2016 - №139 – p.208–220.
73. Lu R., Shen Q., Yang L., Li M., Effects of kallikrein gene transfer on penumbral microvascular proliferation and regional cerebral blood flow following cerebral ischemia/reperfusion injury. // *Neural Regeneration Research*, - 2008, - №3, - p.1045–1050.
74. Madeddu P., Emanuelli C., El-Dahr S. Mechanisms of disease: The tissue kallikrein-kinin system in hypertension and vascular remodeling. // *Nature Clinical Practice Nephrology* – 2007 - №3 – p.208–221.
75. Miao J, Deng F, Zhang Y, Xie HY. Exogenous human urinary kallidinogenase increases cerebral blood flow in patients with acute ischemic stroke. // *Neurosciences* – 2016 - №21 – p.126–30.
76. Mohan C.E. Regulatory, policy and quality update for venous thrombo embolism and stroke in United States hospitals // *Thromb* – 2012 - №130(4) – p.586-590

77. Murray SR, Chao J, Lin FK, Chao L. Kallikrein multigene families and the regulation of their expression. // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 1990 - №15(Suppl. 6) – p.7–16
78. Nagano H., Suzuki T., Hayashi M., Asano M. Effect of a human urinary kininogenase (SK-827) on cerebral microcirculation after glass bead-induced cerebral embolism in rabbits. // *In Vivo,* - 1992 - №6 – p.497–502.
79. Ni J, Qu J, Yao M, Zhang Z, Zhong X, Cui L. Re-evaluate the Efficacy and Safety of Human Urinary Kallidinogenase (RESK): protocol for an openlabel, single-arm, multicenter phase IV trial for the treatment of acute ischemic stroke in Chinese patients. // *Transl Stroke Res.* – 2017 - №8 – p.341–346.
80. Pathak M, Wong SS, Dreveny I, Emsley J. Structure of plasma and tissue kallikreins. // *Thromb Haemost.* – 2013 - №110 – p.423–433.
81. Perilli V., Aceto P., Modesti C., Ciocchetti P. Low values of left ventricular ejection time in the post-anhepatic phase may be associated with the occurrence of primary graft dysfunction after orthotopic liver transplantation: Results of a single centre case-control study. // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences,* - 2012 - №16 – p.1433–1440.
82. Potier L, Waeckel L, Richer C, Roussel R. Tissue kallikrein, blood pressure regulation, and hypertension: insight from genetic kallikrein deficiency. // *Biol Chem.* – 2013 - №394 – p.329–333.
83. Prasad V., Kaplan R.M., Passman R.S. New frontiers for stroke prevention in atrial fibrillation. // *Cerebrovascular Disease,* - 2012 - №33 – p.199–208.
84. Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine // *Seminars in Immunopathology,* 2018 - vol.40, №3, - p.301–314.
85. Rhaleb N.E., Yang X.P., Carretero O.A. The kallikrein-kinin system as a regulator of cardiovascular and renal function. // *Comprehensive Physiology,* 2011 - №1 - p.971–993.
86. Ropper A, Samuels M.A., Klein J.P. Principles of Neurology. - 2019, 1664 p.
87. Rother J., Crijns H. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: The role of new antiarrhythmic and antithrombotic drugs. // *Cerebrovascular Disease,* - 2010 - №30 – p.314–322.
88. Sahan M., Sebe A., Acikalin A., Akpınar O. Acute-phase reactants and cytokines in ischemic stroke: Do they have any relationship with short-term mortality? // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences,* 2008 - №17, - p.2773–2777.
89. Savica V, Calo LA, Santoro D, Monardo P. Urine therapy through the centuries. // *J Nephrol.* – 2011 - №24 (Suppl. 17) – p.123–125.

90. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., Wedel H. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomized controlled trial. // *Lancet*, 2003 - №361 – p.1149–1158.
91. Shehzad A, Islam SU, Ahn EM, Lee YM, Lee YS. Decursinol angelate inhibits PGE2-induced survival of the human leukemia HL-60 cell line via regulation of the EP2 receptor and NFκB pathway. // *Cancer Biol Ther*. 2016 - №17(9) – p.985-93.
92. Shi R, Zhang R, Yang F, Lin M. et al. Tissue kallikrein prevents restenosis after stenting of severe atherosclerotic stenosis of the middle cerebral artery: a randomized controlled trial. // *Medicine* – 2016 - № 95 – p.280-289
93. Siegler J.E. III, Galetta S. Editors' note: gray matter volume modifications in migraine: a cross-sectional and longitudinal study // *Neurology*, - 2019 - vol.92, - №12, - p.586-594.
94. Skat E., Stein P.D. et al Venous thromboembolism in patients with ischemic and hemorrhagic stroke // *American Journal of Cardiology* – 2015 - №96 (12) – p.1731-1733
95. Song J, Lyu Y, Wang M, Zhang J. Treatment of Human Urinary Kallidinogenase Combined with Maixuekang Capsule Promotes Good Functional Outcome in Ischemic Stroke. // *Front Physiol*. - 2018 - №9 – p.84-92.
96. Song L, Xiong F, Zhang XJ, Liu WY, Zhao Y, Feng W. Effect of edaravone on serum SP-A and arterial blood gas in patients with lobectomy. // *Int J Clin Exp Med*. 2015 – №8(6) – p.10021-10025.
97. Song X, Han L, Liu, Y. Remodeling of motor cortex function in acute cerebral infarction patients following human urinary kallidinogenase: a functional magnetic resonance imaging evaluation after 6 months. // *Neural Regen Res*. – 2012 - №7 – p.867–873.
98. Stone O.A., Richer C., Emanuelli C., van Weel, V. Critical role of tissue kallikrein in vessel formation and maturation: Implications for therapeutic revascularization. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2009 - №29 – p.657–664.
99. Su J, Tang Y, Zhou H, Liu L, Dong Q. Tissue kallikrein protects neurons from hypoxia/reoxygenation-induced cell injury through Homer1b/c. // *Cell Signal*. 2012 - №24(11) – p.2205-2215.
100. Tassorelli C, De Icco R. Getting closer to a cure for migraine. // *Nat Rev Neurol*. 2019 - №15(2) – p.64-65.
101. The Lancet Neurology. Complicated decisions on new migraine-prevention therapies. // *Lancet Neurol*. 2019 - №18(3) – p.221-229.

102. Tien YT, Chang MH, Lee YS, Liaw YF, Chen PL. Pulse Blood Pressure Correlates with Late Outcome in Acute Ischemic Stroke without Significant Culprit Artery Stenosis. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 - №25(5) – p.1229-1234
103. Tousoulis D., Papageorgion N., et al Diabetes mellitus - associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches. // *Journal American Coll Cardiology* – 2013 -№62(1), - p.667-676.
104. Turpie A.Y., Hull R.D., Schellong S.M. et al. EXCLAIM Investigators. Venous thromboembolism risk in ischemic stroke patients receiving extended-duration enoxiparin prophylaxis: results from EXCLAM study // *Stroke*, 2013 - №44(4) – p.249-251
105. Tziomalos K, Giampatzis V, Bouziana SD, Spanou M. Elevated diastolic but not systolic blood pressure increases mortality risk in hypertensive but not normotensive patients with acute ischemic stroke. // *Am J Hypertens.* - 2015 - №28(6) – p.765-771.
106. Tziomalos, K., Giampatzis, V., Bouziana, S.D., Spanou, M. et al. Treatment with Clopidogrel Prior to Acute Non-Cardioembolic Ischemic Stroke Attenuates Stroke Severity. // *Cerebrovasc Dis* – 2016 - №41(5-6) – p.226–232.
107. Wang HR, Chen M, Wang FL, et al. Comparison of therapeutic effect of recombinant tissue plasminogen activator by treatment time after onset of acute ischemic stroke. // *Sci Rep* – 2015 - №5 – p.11743–11748.
108. Wang YD, Lu RY, Huang XX, Yuan F. et al. Human tissue kallikrein promoted activation of the ipsilesional sensorimotor cortex after acute cerebral infarction. // *Eur Neurol.* – 2011 - №65 – p.208–214.
109. Wang YX, Chen Y, Zhang CH, Li CH. et al. Study on the effect of urinary kallidinogenase after thrombolytic treatment for acute cerebral infarction. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2015 - №19 – p.1009–1012
110. Wang Z., Li J., Wang C., Yao X. Gender differences in 1-year clinical characteristics and outcomes after stroke: Results from the China national stroke registry. // *PLoS One*, 2013 - №8(2) – p.564-569.
111. Wei Z, Lyu Y, Yang X, Chen X, Zhong P, Wu D. Therapeutic values of human urinary kallidinogenase on cerebrovascular diseases. // *Front Neurol.* - 2018 - №9 – p.403-408.
112. Whalley ET, Figueroa CD, Gera L, Bhoola, KD. Discovery and therapeutic potential of kinin receptor antagonists. // *Expert Opin Drug Discov.* – 2012 - №7 – p.1129–1148.
113. Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. // *Lancet.* 2001 – №358(9288) – p.1134-1140.

114. Wu D., Lyu Y., Zhong P., Liu F., Liu X. Human urinary kallidinogenase promotes good recovery in ischemic stroke patients with level 3 hypertension. // *Brain and Behavior*, - 2017 - №7(8) – p.752-763.
115. Xia C.F., Yin H., Yao Y.Y., Borlongan C.V. Kallikrein protects against ischemic stroke by inhibiting apoptosis and inflammation and promoting angiogenesis and neurogenesis. // *Human Gene Therapy*, - 2016. - №17, - p.206–219.
116. Yang J, Su J, Wan F, Yang N. Tissue kallikrein protects against ischemic stroke by suppressing TLR4/NF- κ B and activating Nrf2 signaling pathway in rats. // *Exp Ther Med*. 2017 - №14(2) – p.1163-1170.
117. Yousef GM, Chang A, Scorilas A, Diamandis, EP. Genomic organization of the human kallikrein gene family on chromosome 19q13.3-q13.4. // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2000 - №276 – p.125–133.
118. Yousef GM, Diamandis EP. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. // *Endocr Rev*. – 2001 - №22 – p.184–204.
119. Zhang Q, Ding H, Yan J, Wang W. et al. Plasma tissue kallikrein level is negatively associated with incident and recurrent stroke: a multicenter case-control study in China. // *Ann Neurol*. – 2011 - №70 – p.265–273.
120. Zhang, C., Tao, W., Liu, M., & Wang, D. Efficacy and safety of human urinary kallidinogenase injection for acute ischemic stroke: A systematic review. // *Journal of Evidence-Based Medicine*, - 2012 - №5 – p.31–39.
121. Zhao L, Zhao Y, Wan Q, Zhang H. Urinary kallidinogenase for the treatment of cerebral arterial stenosis. // *Drug Des Devel Ther*. – 2015 - №9 – p.595–600.
122. Zhao ZY, Luan P, Huang SX, Xiao SH. Edaravone protects HT22 neurons from H₂O₂-induced apoptosis by inhibiting the MAPK signaling pathway. // *CNS Neurosci Ther*. - 2013 - №19(3) – p.163-169.
123. Zheng Y, Zhu G, He J, Wang G. Icaritin targets Nrf2 signaling to inhibit microglia-mediated neuroinflammation. // *Int Immunopharmacol*. - 2019 - №73 – p.304-311.
124. Zhu H, Gui Q, Hui X, Wang X. et al. TGF-beta1/Smad3 signaling pathway suppresses cell apoptosis in cerebral ischemic stroke rats. // *Med Sci Monit*. – 2017 - №23 – p.366–376.
125. Zhu Z., Zhou A, Yu X. et al Potential regulatory role of calsequestrin in platelet Ca (+2) homeostasis and its association with platelet hyperactivity in diabetes mellitus. // *J. Thromb and Haemostasis* – 2012 - №10 (1) – p.102-104.