

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им.
Б.Н. ЕЛЬЦИНА**

Диссертационный совет Д.14.23.679

На правах рукописи

УДК 616.831-005.1-036.11:612.017:612.275.1

Чекеева Наргиза Токтогуловна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ОСТРЕЙШЕГО И ОСТРОГО ПЕРИОДОВ ИШЕМИЧЕСКОГО
ИНСУЛЬТА В УСЛОВИЯХ НИЗКОГОРЬЯ**

14.01.11- Нервные болезни

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н. Кулов Б.Б.

Бишкек, 2025

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И ИММУННО-ВЕГЕТАТИВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА (обзор литературы)	13
1.1 Эпидемиология и медико-социальная значимость цереброваскулярных заболеваний	13
1.2 Гетерогенность ишемического инсульта и его классификация	14
1.3 Молекулярные механизмы ишемии мозга	19
1.4 Клинико-иммунологические аспекты ишемического инсульта	22
1.5 Особенности вегетативной регуляции сердца при ишемическом инсульте	26
1.6 Особенности вегетативной регуляции и роль иммунокомпетентной системы при цереброваскулярной патологии, в условиях горной местности	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1 Характеристика клинических наблюдений, принципы формирования групп в исследовании.	33
2.2 Методы физикального и инструментального обследования больных ишемическим повреждением тканей головного мозга.	38
2.3 Лабораторные методы исследования и способы оценки иммунологического статуса больных с ишемией тканей головного мозга.	42
2.4 Методы статистической обработки результатов исследования	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	46
3.1 Оценка факторов риска возникновения инфаркта мозга у лиц постоянно проживающих в условиях низкогорья Кыргызской республики	46
3.2 Клинико-неврологические особенности ишемического инсульта в исследуемых подгруппах больных, и у больных с дисциркуляторной	57

энцефалопатией.

3.3 Состояние вегетативной регуляции в острейший и острый периоды ишемического инсульта в условиях низкогорья. 68

3.4 Особенности иммунного статуса в острейший и острый периоды ишемического инсульта у лиц, проживающих в низкогорной местности. 78

3.5 Корреляционный анализ показателей кардиоинтервалографии и иммунограммы у больных ишемическим инсультом 94

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ 110

ВЫВОДЫ 123

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 125

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 126

ПРИЛОЖЕНИЯ 152

ПЕРЕЧЕНЬ ДОПУСТИМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АФС – антифосфолипидный синдром
- ВСР – вариабельность сердечного ритма
- ВНС- вегетативная нервная система
- ДЭ- дисциркуляторная энцефалопатия
- ИКС-иммунокомпетентная система
- ИИ – ишемический инсульт
- ИЛ – интерлейкины
- ИН – индекс напряжения
- ИРИ – иммунорегуляторный индекс
- КБС - коронарная болезнь сердца
- КИГ – кардиоинтервалография
- КТ – компьютерная томография
- ЛПНП - липопротеины низкой плотности
- ЛПВП - липопротеины высокой плотности
- МРТ –магнитно-резонансная томография
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОХ - общий холестерин
- ПНМК – преходящее нарушение мозгового кровообращения
- ТГ - триглицериды
- ФНО-а – фактор некроза опухолей-альфа
- ЦТЭЛ- цитотоксический эффект лимфоцитов
- ЭКГ - электрокардиография
- СРБ- «С» реактивный белок
- CD- Cluster Designation (групповая метка)
- Ig –иммуноглобулин

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ишемический инсульт остаётся одной из актуальных медико-социальных проблем в мире, что обусловлено распространённостью инсульта среди населения, высоким уровнем смертности и инвалидизации [38,41,64,76,145]. Распространённость инсульта по данным популяционных регистров РФ не зависимо от возраста составляет 257,9 на 100 000 населения в год [41]. Повсеместно регистрируется рост случаев инфаркта мозга у лиц моложе 50-ти лет [2, 29, 41, 240]. В Кыргызской Республике средний показатель заболеваемости - 843,9 на 100 000 населения [93]. Среди всех инсультов доля ишемического достигает 80-92%, это связывают с распространённостью сердечно-сосудистых заболеваний и хронической ишемии мозга [41, 79, 150, 240]. Согласно классификации TOAST, различают атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный ишемические инсульты, отдельно рассматривают инфаркты мозга другой установленной и неустановленной этиологии [60, 65, 160]. Чаще встречаются атеротромботический, кардиоэмболический инсульты, а соотношение ишемического инсульта в каротидном и вертебробазилярном бассейнах, составляет 4:1, 5:1 [18,80,83,195,198]. Этиопатогенетический принцип лежит и в основе выбора тактики лечения, реабилитации больных после инсульта, профилактики острых нарушений мозгового кровообращения [1, 42, 44, 80, 83].

По данным нейровизуализационных методов исследования очаг ишемии возможно увидеть через 2 - 6 часов от момента начала инсульта, когда происходит необратимая гибель нейронов [3, 15, 77, 137, 204]. В зоне ишемии и перифокальной гипоксии развивается каскад биохимических реакций, сопровождающиеся вегетативными, иммунными сдвигами местного и системного характера. Клинико-морфологических изменений обусловлены скоростью уменьшения просвета приносящего сосуда и/или снижением объемной скорости кровотока [78, 105]. Препятствием току крови служат

тромбы, эмболы, соответственно развиваются атеротромботический, кардиоэмболический варианты инсульта [18, 33, 98, 210]. Уплотнение, утолщение стенок интракраниальных сосудов мелкого калибра может приводить к лакунарному варианту ишемического инсульта, что чаще возникает на фоне сахарного диабета, артериальной гипертензии, церебральной амилоидной ангиопатии [67, 109]. Обширные инфаркты головного мозга в каротидном и вертебробазиллярном бассейне, часто обусловлены системными гемодинамическими нарушениями в результате снижения минутного объема сердца, объема циркулирующей крови, объемной скорости кровотока в сонных, позвоночных артериях [18, 195, 198]. Отдельно рассматривают гемореологический тип ишемического инсульта причиной которого является повышенная активность коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [31, 32, 216], тромбирование приносящих мозговых сосудов при диссекции сосудистых стенок [19, 35, 210, 232].

Ишемически-гипоксическое повреждение нейронов обусловлено перекисным окислением липидных компараментов [53, 254], активируются фосфолипазы [63, 221], происходит осмотическое, механическое растяжение клеточных, внутриклеточных мембран, адсорбция на них полиэлектролитов и крупных белков [42, 48, 118]. Реакция иммунокомпетентной системы (ИКС) на повреждение мозговой ткани может стать адекватной и неадекватной [46, 49, 173]. Неадекватные реакции проявляются инфекционно-воспалительным, аутоиммунным осложнениям, на фоне которых замедляются процессы репарации ткани [74, 86, 139]. По данным Engel N., Meisel A. (2010 г.) при благоприятном течении ишемического инсульта высокая активность иммунокомпетентной постепенно снижается. При этом стойкая иммуносупрессия расценивается, как неблагоприятный признак. Другие авторы свидетельствуют, что иммуносупрессия в патогенезе острых нарушений мозгового кровообращения реализует срочные и относительно устойчивые, долговременные саногенетические механизмы [52, 200, 230]. Это проявляется снижением аутоиммунной агрессии в условиях повышенной проницаемости

гематоэнцефалического барьера [61, 95, 197, 199]. Поэтому вопросы значимости иммуносупрессии при острой ишемии остаются недостаточно изученными.

Известно, что течение, исход любого заболевания обусловлены вегетативным обеспечением патогенетических процессов, которые можно оценить с помощью анализ variability сердечного ритма (ВСР), методом кардиоинтервалографии [7, 12, 17]. Кардиоинтервалография простой, доступный метод для клинической практики. Позволяет оценить особенности эрготропной, трофотропной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных с различным типом инсульта [12, 72, 80, 244]. Доказано, что стойкая надсегментарная дисрегуляция сердечного ритма может явиться причиной осложнений инсульта [122,156]. Недостаточно изучены вазотопические особенности вегетативной регуляции при инсульте различной степени тяжести.

Особый интерес представляет вопросы взаимодействия вегетативной регуляции и иммунокомпетентной системы в норме и при ишемическом инсульте. Большая часть работ, посвященных исследованию иммунного статуса у больных с инсультом, найдены в европейских литературных источниках [52, 61, 95, 200, 245]. Эти исследования проводились в условиях равнинной местности. Климатические условия низкогорья отличаются более сухим и теплым климатом, атмосферное давление определяется ниже, уровень ультрафиолетового излучения выше, отличается состав воздуха и другие параметры среды. Жители равнины европеоидной расы и низкогорья монголоидной расы отличаются характером питания, наличием вредных привычек, образом жизни, антропометрическими параметрами [2, 20, 21]. На территории Кыргызской Республики, среди коренных жителей горной местности, проводилось ряд клинико-физиологических, патогенетических исследований сердечно-сосудистой, дыхательной, вегетативной, иммунной систем. Характерным явились патофизиологические гемоконцентрация, гиперкоагуляция и симпатизация сердечного ритма [14, 49, 58, 90, 92]. Однако, роль гемоконцентрации, гиперкоагуляции в развитии цереброваскулярной

патологии не доказана. Известно, что при хронической цереброваскулярной патологии симпатoadреналовая активация является предиктором инсульта [46, 56]. Найдены свидетельства о прямой связи симпатической активности и клеточного иммунного ответа. Возникает вопрос о роли вегетативной регуляции в формировании стадийности иммунного ответа при ишемическом инсульте [52, 61, 95, 128]. Также, остаются мало изученными особенности взаимодействия иммунной и вегетативной систем при ишемическом инсульте в различных сосудистых бассейнах у жителей низкогорья, проживающих на высоте 700-900 м. над уровнем моря.

Цель исследования: изучение клинико-иммунологических, вегетативных параметров и их связей у больных первичным ишемическим инсультом в острейший, острый периоды, жителей низкогорья. Для уточнения патогенеза, тяжести заболевания.

Задачи исследования:

1. Определить состояние вегетативной регуляции сердечного ритма, методом кардиоинтервалографии, при ишемическом инсульте в острейший, острый периоды, в зависимости от бассейна ишемии и тяжести заболевания.

2. Описать особенности иммунограммы при ишемическом инсульте в острейший, острый периоды в зависимости от бассейна ишемии и тяжести заболевания.

3. Провести корреляционный анализ показателей кардиоинтервалографии и иммунограммы в подгруппах больных ишемическим инсультом.

Научная новизна полученных результатов

Впервые, в Кыргызской Республике проведено исследование клинико-иммунологических показателей и вегетативной регуляции у больных первичным ишемическим инсультом (когортное, проспективное). Показано, что для иммунологического анализа наиболее информативны показатели клеточного иммунитета: CD4+, CD8+, CD3+, CD16+, CD19+ клетки, гуморального: интерлейкины 1 β , 4, 8, ФНО- α , С-реактивный белок и ЦТЭЛ. Описаны иммунограммы больных в острейший, острый периоды инсульта.

Обнаружены изменения variability сердечного ритма (метаболические, нейрогуморальные, корковые влияния на ритм сердца), показаны особенности взаимодействия иммунной и вегетативной нервной систем в острейший, острый периоды ишемического инсульта, в зависимости от бассейна ишемии и тяжести заболевания.

Практическая значимость полученных результатов

Кардиоинтервалографии и иммунограмма становятся дополнительными методами исследования при ишемическом инсульте в специализированном отделении. Полученные результаты исследования вегетативной регуляции и иммунограммы при ишемическом инсульте в зависимости от бассейна поражения и тяжести заболевания у жителей низкогорья, можно учитывать при ведении данных больных и для прогноза заболевания.

Комплексное иммуновегетативное исследование при ишемическом инсульте, имеет научную, практическую значимость, позволяет углубить знания о патогенезе, течении, тяжести заболевания и прогнозировать его осложнения.

Экономическая значимость полученных результатов

В клинической практике, описанные иммуновегетативные изменения при впервые возникшем ишемическом инсульте, предполагают новые возможности в оказании медицинской помощи этим больным, что требует продолжения исследований в этом направлении.

Метод кардиоинтервалографии внедрен в качестве дополнительного метода исследования при ишемическом инсульте, на базе отделения ангионеврологии ГКБ №1 г. Бишкек. Это портативный девайс, который может использоваться у постели больного, отличается низкой стоимостью и быстротой диагностики.

Предложенная иммунограмма информативна для оценки периода и тяжести ишемического инсульта. Ее недостатком является дороговизна, но в перспективе следует учитывать значимость полученных результатов исследования. Выявленные иммуновегетативные закономерности при

первичном ишемическом инсульте позволят целенаправленно определять часть показателей иммунограммы, что значительно снизит стоимость исследования.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. По данным кардиоинтервалографии при первичном ишемическом инсульте в острейшем периоде преобладают нейрогуморальные влияния на ритм сердца, значительно больше, чем при дисциркуляторной энцефалопатии ($p < 0,05$); при ишемии в левом полушарии и в вертебробазиллярном бассейне за счет парасимпатического спектра и напряжения регуляции, при ишемии в правом полушарии - симпатического. При инсульте легкой степени несколько выше парасимпатические волны и растет ИН, при инсульте средней тяжести – симпатические, ИН растет меньше, при инсульте тяжелой степени - парасимпатические, ИН не растет ($p < 0,05$). У умерших больных выражена ваготония и сравнительно высокий ИН ($p < 0,05$). В остром периоде у всех больных нарастают влияния противоположного отдела вегетативной нервной системы. Высокая нейрогуморальная активность сохраняется при среднетяжелом инсульте и растет при локализации очага ишемии в левом полушарии и стволе мозга ($p < 0,05$).

Следовательно, метод кардиоинтервалографии с анализом вариабельности сердечного ритма информативен и может использоваться для оценки уровня вегетативной регуляции сердечного ритма, энергетической достаточности и адаптационных возможностей организма при ишемическом инсульте.

2. Описанные иммунологические особенности при первичном ишемическом инсульте, отражают характер и динамику иммунной реакции на стресс (инсульт), в условиях низкогорной местности. Иммунограмма включает показатели клеточного иммунитета CD4+, CD8+, CD3+, CD16+, CD19+ лимфоциты, гуморального: интерлейкины 1 β , 4, 8, ФНО- α , С-реактивный белок и ЦТЭЛ.

В 1-е и на 10-е сутки ишемического инсульта характерна иммуносупрессия CD3+, CD4+, CD8+клеток, у выживших больных показатели ниже контроля в 1,5-3 раза, а при летальном исходе в 3-6 раз ($p < 0,05$). В острейшем периоде

инсульта ИЛ1 β , ИЛ4, ИЛ8, ЦТЭЛ увеличиваются в 2,4 - 8 раз, ФНО- α в 14 раз, СРБ в 50 раз относительно контроля. На 10-е сутки ИЛ1 β , ИЛ8, ФНО- α , ЦТЭЛ снижаются в 1,5-2 раза, СРБ в 20 раз, а ИЛ4 увеличивается в 2 раза, относительно 1-х суток. На 10-е сутки иммуносупрессия по всем показателям сильнее при ишемии в правом полушарии сравнительно с левополушарными инфарктами ($p < 0,05$). На 10-е сутки иммуносупрессия по всем показателям сильнее при ишемии в правом полушарии, по уровню CD19+, CD4+ клеток при инсультах в вертебробазиллярном бассейне, сравнительно с левополушарными инфарктами ($p < 0,05$). В обоих периодах инфарктов в вертебробазиллярном бассейне ИЛ8, ФНО- α выше, чем при правополушарных ($p < 0,05$). Другие показатели иммунограммы в зависимости от локализации очага ишемии различаются мало ($p > 0,05$).

В обоих периодах ишемического инсульта легкой степени CD3+, CD4+, CD8+ клетки снижаются в 1,5-2 раза, а CD16+ определяется выше контроля, при этом в остром периоде ИЛ4 выше, а СРБ меньше, чем при среднетяжелом инсульте ($p < 0,05$). В острейшем периоде тяжелого инсульта количество CD3+ клеток снижается в 6 раз, CD4+, CD19+ в 3 раза, CD16+, CD8+ в 1,5 раза относительно группы контроля ($p < 0,05$), также показатели CD3+, CD16+, CD19+, ИЛ1 β в 1,5 - 2 ниже, чем при инсульте средней тяжести, а значения CD3+, CD4+, CD16+, CD19+, ИЛ1 β в 1,5 - 3 раза меньше, чем при легком инсульте. При тяжелом инсульте в 1-е сутки ИЛ-1 β , ФНО- α нарастают меньше, чем в других подгруппах ($p < 0,05$).

3. Значимые корреляции показателей кардиоинтервалограммы и иммунограммы ($p < 0,01$, $p < 0,05$), свидетельствует о сохранности реципрокной работы вегетативной и иммунной систем в течение ишемического инсульта. При ишемическом инсульте доказана зависимость симпатической регуляции и клеточного иммунитета, парасимпатических спектральных волн и гуморального ответа. Количество значимых корреляций больше в острейшем периоде ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии справа ($57 \pm 4,5\%$) и в вертебробазиллярном бассейне ($41 \pm 3,5\%$), меньше в бассейне

средней мозговой артерии слева ($21 \pm 2,3\%$), ($p < 0,05$). В остром периоде ишемии в левом полушарии растет сила r-связей исследуемых показателей, при ишемии в стволе количество значимых корреляций уменьшается в 2 - 2,5 раза. При легком течении инсульта количество корреляций достигает 24%, это в 5 раз больше, чем при инсульте средней тяжести в 1-е, 10-е сутки и при тяжелом течении в 1-е сутки заболевания. Таким образом, выраженную иммуносупрессию CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ клеток, низкий рост ИЛ1 β , ФНО-а с высокой парасимпатической активностью и ИН в острейшем периоде инсульта можно считать неблагоприятным признаком.

Личный вклад соискателя

Автором лично проведено исследование, выполнен анализ литературных данных. Соискатель самостоятельно провела клиническое, лабораторное и функциональное обследование больных с первичным ишемическим инсультом, сформировала группы, выделила подгруппы обследуемых, провела статистическую обработку, обобщение и описание полученных результатов. На основании полученных результатов соискатель дала сведения о состоянии иммунной, вегетативной систем в острых периодах инсульта, обосновала дополнение к плану диагностических исследований и оптимизации лечебно-профилактических мероприятий при данной патологии.

Апробация результатов исследования.

Материалы работы были представлены на: научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы клинической, экспериментальной неврологии, нейрофизиологии» с устным докладом (г. Алматы, 2018); XXIII Всемирном Конгрессе по неврологии с постерным докладом (г. Киото, 2017); Международной научной конференции «Проблемы и вызовы фундаментальной медицины в XXI веке» с устным докладом (г. Бишкек, 2017); заседании Кыргызского Научно-Медицинского общества неврологов г. Бишкек с устным докладом (г. Бишкек, 2019); ежегодной конференции «Нейрофизиологические чтения» посвящённой памяти проф.

Лупинской З.А. (г. Бишкек, 2023); 75- Ежегодном конгрессе Американской Академии Неврологии с постерным докладом (г.Бостон, 2023)

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 7 в специализированных научных изданиях, рекомендованных к публикации основных результатов диссертационных работ (в редакции постановлений президиума ВАК Кыргызской Республики от 25 декабря 2014 г. № 163, от 1 марта 2018 г. № 035)

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена в соответствии с требованиями ВАК КР и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, раздела собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов. Список литературы включает 259 источников, в том числе 93 русскоязычных, 166 на иностранном языке. Работа изложена на 164 страницах включает 33 таблицы, 8 приложений и иллюстрирована 17 рисунками.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И ИММУННО-ВЕГЕТАТИВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

(обзор литературы)

1.1. Эпидемиология и медико-социальная значимость цереброваскулярных заболеваний

В настоящее время острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из ведущих медико-социальных проблем в мире. В большинстве стран острые нарушения мозгового кровообращения занимают второе или третье место в структуре смертности, после ишемической болезни сердца, злокачественных новообразований и лидируют среди причин утраты трудоспособности среди населения [20, 26, 155, 239]. В мире насчитывается около 9 млн человек, перенесших инсульт, а ежегодно данное заболевание регистрируется более, чем у 16 млн. и в среднем 4,5 млн человек в мире умирают от инсульта ежегодно [20, 240]. Около трети больных с инсультом умирают в течение первого месяца после дебюта заболевания, половина – в течение первого года. При этом, показатель смертности от инсульта в мире составляет 88,4 на 100 000 населения в год, в Российской Федерации 1,17 - 1,19 на 1000 населения [20,27,41,76]. При этом, вернуться к прежней работе может каждый десятый больной с инсультом [11,136]. Приведённые цифры отражают высокие экономические потери, связанные с медицинским обеспечением данных больных [222]. В США, прямые затраты на лечение, медикосоциальную реабилитацию и не прямые расходы на одного больного инсультом составляют до 73 тыс. долларов в год [150, 175].

Современные крупные исследования и анализ популяционных регистров демонстрируют заболеваемость всеми формами инсульта в мире в среднем независимо от возраста 257,9 на 100 000 населения в год. Этот показатель

определяется выше в развивающихся странах, чем в развитых - 281,2 и 217,26 на 100 000 соответственно [75, 150, 169, 182]. Заболеваемость у лиц младше 75 лет составляя 168,7 на 100000 населения, у лиц старше 75 лет - 3113,0 на 100000 человек [248]. В Российской Федерации распространенность инсульта составляя 0,15 на 1000 у лиц в возрасте 30-39 лет и 27,7 на 1000 у лиц старше 70 лет. Заболевшие инсультом до 50 лет, составляют 14-20% [21, 29, 38, 75]. При этом показатель заболеваемости всеми формами инсульта в 2001-2003 годах составил 3,48 на 1000 населения, в 2009 году – 3,51 на 1000 населения, среди основных факторов риска выделяют сердечно-сосудистые заболевания и хроническую цереброваскулярную патологию [20, 41, 76]. Высокую распространенность цереброваскулярной патологии отмечают и зарубежные исследователи [105, 227, 239]. Ряд авторов подчеркивают, что у мужчин на 30-40% чаще, чем у женщин инсульт развивается в молодом и среднем возрасте [77, 146, 158, 182].

В Кыргызской Республике за период с 2002 по 2017 годы темп прироста числа заболевших инсультом составил 1,3%, средний показатель заболеваемости - 843,9 на 100000 населения. В структуре острых нарушение мозгового кровообращения удельный вес ишемического инсульта 60,8%. Чаще всего инсульт регистрируется среди городского населения, у лиц старше 70 лет. В последнее время отмечен рост заболеваемости среди лиц молодого и среднего возраста [2], у мужчин выше, чем у женщин [93]. Возможно, это связано с региональными медико-стратегическими особенностями выявления и ведения больных с цереброваскулярной патологией. Также, следует учитывать факторы риска инсульта, специфичные в условиях горной местности.

1.2. Гетерогенность ишемического инсульта и его классификация

Инсульт представляет собой клинический синдром, обусловленный патологией сосудов, сердца, крови или их дезрегуляцией. Признание концепции патогенетической гетерогенности ишемических нарушений мозгового кровообращения имеет огромное практическое значение, поскольку

только при выяснении причины и патогенетического механизма развития острого цереброваскулярного эпизода становится возможным проведение адекватной терапии и вторичной профилактики [83, 114, 116]. Патология сердца, артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет составляют подавляющее большинство причин ишемического инсульта (ИИ), при этом признание роли других, более редких факторов, может играть принципиальное значение в тактике ведения этих больных [32, 34, 64, 149, 164, 212].

Согласно классификации TOAST (от англ. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment), выделяют патогенетические подтипы ИИ: атеротромботический, чаще возникает при патологии крупных сосудов, кардиоэмболический, лакунарный, когда в патологический процесс вовлекаются более мелкие сосуды [96,196]. Отдельно выделяют категорию инсульт другой установленной и не установленной этиологии – криптогенные. К инсульту с установленной этиологией относятся гемодинамический и гемореологический подтипы (классификации TOAST). Имеются также и другие классификации ишемического инсульта, применяемые в основном при проведении клинических исследований [23, 60, 160, 201, 223].

Распространённость различных патогенетических типов ИИ в различных странах различается. Возможно, это обусловлено экономическими, климатогеографическими, этническими факторами, а также регионарными особенностями протоколов исследования и ведения данных больных. В европейской популяции часто встречающимися подтипами ишемического инсульта считаются атеротромботический и кардиоэмболический [21, 83, 161, 201, 223]. Так, по данным различных регистров, в структуре инсультов кардиоэмболические составляют 22 - 39%, атеротромботические – от 42 до 32% [68, 96, 206, 219, 250]. По данным НИИ неврологии РАМН (Москва) распространённость подтипов ИИ следующая: атеротромботический составляет 34%, кардиоэмболический – 22%, лакунарный – 22%, гемодинамический – 15% и гемореологические инсульты по типу микро-окклюзии встречаются у 7% больных. По данным Q. Lang и соавт. (2013), в китайской популяции наиболее

распространённым подтипом ИИ считается лакунарный - 37% и атеротромботический - 32%, реже встречается кардиоэмболический инсульт - 21,8%, инсульты другой установленной этиологии, криптогенные составляют около 4,5%.

Атеросклероз, как ведущий фактор риска острой ишемии, приводит к атеротромбозу артерии, артерио-артериальной эмболии с закупоркой дистально расположенного сосуда [81, 105, 127, 161, 193]. Так, у 50% больных ишемическим инсультом, обнаруживают стеноз сосудов брахиоцефального ствола, атеросклеротическую окклюзию крупной экстра- или интракраниальной артерии на стороне поражённого полушария [123, 160, 164, 201]. Нередко при атеротромботическом инсульте в анамнезе имеются преходящие нарушения мозгового кровотока в бассейне поражённого сосуда, клинические проявления церебрального атеросклероза, ишемической болезни сердца, перемежающейся хромоты, нефропатии, ретинопатии и другие проявления атеросклероза [65, 165, 233, 252].

Кардиогенная эмболия считается второй по значимости причиной ишемического инсульта в большинстве стран, часто обусловлена патологией клапанов, камер сердца. Признание роли патологии сердца в развитии ИИ стало возможным после внедрения в клиническую практику трансторакальной эхокардиографии [80, 163, 218]. Общепринято деление источников кардиогенной эмболии по степени риска. Высокий риск эмболии представляют механические клапаны сердца, мерцательная аритмия, острый инфаркт миокарда в течение 4 недель от его возникновения, миксома левого предсердия, инфекционный, асептический эндокардиты, митральный стеноз, дилатационная кардиомиопатия, синдром слабости синусового узла, тромбоз левых полостей сердца. Другая кардиальная патология относятся к малым источникам кардиоэмболии [88, 99, 107, 133]. Следует отметить, что большинство кардиальных причин эмболии высокого риска, контролируемы и встречаются относительно редко. Например, миксома левого предсердия занимает от 2 до 6% в структуре причин кардиоэмболических инсультов [97, 174, 211].

Кардиоэмболический инсульт в 50% случаев развивается в следствие фибрилляции предсердий [88,98]. Однако, при неклапанной фибрилляции предсердий, риск развития кардиоэмболии больше зависит от таких факторов риска, как возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность и др. [68, 102, 131, 148, 176, 192, 198, 237, 238]. Кардиоэмболический инсульт протекает с внезапным началом во время активного бодрствования, с выраженным неврологическим дефицитом в дебюте заболевания. Чаще поражается бассейн средней мозговой артерии. В анамнезе характерны тромбозы других органов, и асимптомные инфаркты в различных сосудистых бассейнах по данным нейровизуализации [83, 134, 186].

Патогенетической основой лакунарных инсультов является микроангиопатия на фоне артериальной гипертензии, сахарного диабета, амилоидоза [22, 100, 103, 109, 164, 256]. Страдают интрацеребральные сосуды микроциркуляции диаметром менее 500 мкм, в стенке сосудов происходит гиалиноз, плазморрагии, фибриноидный некроз, что приводит к гипертоническим стенозам, облитерации артерий [25, 77, 214]. Характерная локализация лакунарных инфарктов в области кровоснабжения перфорантных артерий. Эти артерии не имеют значимых анастомозов и обладают низкими возможностями коллатерального кровотока [103]. Клинически наблюдаются, так называемые, лакунарные синдромы. Нейровизуализация выявляет очаги ишемии диаметром до 15 мм, преимущественно в глубинных структурах полушарий мозга, реже области ствола [22, 83, 132, 211].

Гемодинамические инсульты, также обусловлены патологией экстра- или интракраниальных артерий и развиваются на фоне снижения артериального давления или уменьшение минутного объема сердечного выброса. Сосудистой патологией могут быть стенозирующие, атеросклеротические процессы с деформацией сосудистой стенки, аномалии сосуда в виде гипоплазии, патологической извитости. Данный механизм развития инсульта, зарубежные авторы называют сосудистой мозговой недостаточностью [118, 119, 195].

Наиболее частыми кардиогенными причинами гемодинамического инсульта являются без болевая ишемия миокарда, фибрилляция предсердий, синдром слабости синусового узла, острый инфаркт миокарда, а также различные нарушения ритма сердца, такие как желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада II-III степени и другие [80]. Характерным для данного патогенетического подтипа ишемического инсульта является локализация очагов в зонах смежного кровообращения [119, 126].

Важной причиной инсульта также являются коагулопатии различной этиологии. Достаточно изучен антифосфолипидный синдром (АФС), как фактор развития ишемического инсульта. В его основе лежит тромбоз церебральных артерий *in situ* вследствие выработки патогенетически значимых антифосфолипидных антител [129, 216]. Чаше, нарушения мозгового кровообращения при АФС развивается вследствие кардиогенной эмболии [65,78,178]. Риска инсульта растет на фоне полицитемии, серповидно-клеточной анемии и других гематологических заболеваниях [117,249]. К коагулопатическому синдрому могут приводить различные церебральные васкулиты (васкулопатии), как первичные по типу изолированных ангиитов, так и возникающий в рамках системных, диффузных заболеваний соединительной ткани и при инфекционных заболеваниях: менингovasкулярный сифилис, васкулопатия при туберкулезе, боррелиозе, постветряночный васкулит и другие [65, 154]. Следует отметить, что роль наследственных тромбофилий, в частности мутации Лейдена V фактора, мутация протромбина G20210A, дефицита протеинов C, S и антитромбина III, гипергомоцистеинемия в развитии ишемического инсульта до сих пор не является окончательно установленной [129].

В настоящее время актуальны вопросы изучения диссекция церебральных сосудов, приводящей к острой ишемии мозговой ткани. Диссекция церебральных сосудов представляет собой патологический процесс, характеризующийся проникновением крови из просвета артерии в её стенку через разрыв интимы [35]. По данным популяционных исследований, частота

диссекций экстракраниальных артерий составляет 2-3 случая на 100 000 населения в год [37, 185]. Обсуждается два основных механизма развития ИИ при диссекций: 1) гемодинамический механизм, обусловленный окклюзирующе-стенозирующим процессом вследствие формирования интрамуральной гематомы; 2) артерио-артериальная эмболия тромботическими массами, сформированными в интрамуральной гематоме [35, 232].

Следует отметить особенности развития ишемического инсульта у лиц молодого возраста (моложе 45 лет). В данной возрастной группе в структуре причин ишемического инсульта на первое место выходят относительно редкие заболевания и синдромы [64,80,85]. По данным Л.А. Добрыниной (2013), ведущую роль среди причин ишемического инсульта занимают: диссекция церебральных артерий - 28%, кардиоэмболия - 12%, АФС, особенно у женщин, связанный с патологией репродуктивной деятельности - 11%, эссенциальная артериальная гипертензия - 7%, коагулопатии различного генеза (6%), системные воспалительные заболевания, артерииты - 5%.

1.3. Молекулярные механизмы ишемии мозга

Механизмы реакции мозговой ткани на ишемию установлены в экспериментальных исследованиях [42, 164, 226]. При острой ишемии дефицит мозгового кровотока составляет от 50%, что составляет 50-55 мл в минуту на 100 г вещества мозга. Одной из первых реакций, возникающей при этом, является снижение синтеза белка вследствие рассредоточения рибосом. Дальнейшее снижение мозгового кровотока до 70-80%, равное 30-35 мл крови в минуту на 100 г вещества мозга, приводит к активации процессов анаэробного гликолиза, накоплению лактата, развитию лактат-ацидоза и ранних стадий цитотоксического отёка. При снижении кровотока до 20 мл на 100 г в минуту резко снижается синтез АТФ, происходит нарушение ионных градиентов, что приводит к выбросу из ишемизированных клеток возбуждающих аминокислот и развитию эксайтотоксичности. Необратимое повреждение клеток, основным критерием которого является аноксическая деполяризация клеточной мембраны,

происходит при уровне мозгового кровотока 10-15 мл на 100 г в минуту [3, 142, 159, 164].

Поскольку ишемия головного мозга, возникающая в результате закупорки одной из церебральных артерий, представляет собой процесс, развёрнутый во времени и пространстве, различные участки мозга оказываются в неодинаковых условиях. Зона мозгового вещества с наиболее выраженным снижением кровотока, до 5-10 мл на 100 г в минуту, оказывается необратимо повреждённой уже в первые минуты развития фокальной ишемии и формирует, так называемое, «ядро» инфаркта мозга. В течение первых часов указанная зона необратимого повреждения окружена ишемизированной, но ещё жизнеспособной мозговой тканью, формирующей зону ишемической «полутени» или пенумбры [65, 147, 228, 236]. За счёт этой зоны в дальнейшем, в случае сохранения снижения церебральной перфузии, может происходить расширение области необратимого повреждения, «доформирование» инфаркта мозга. С другой стороны, именно клетки области пенумбры являются основной мишенью для основных направлений специфической терапии ИИ – реперфузии и нейропротекции [68, 101, 241]

В случае реперфузии в ишемизированной зоне на первом этапе развивается так называемая «роскошная» перфузия или пост ишемическая гиперемия, обусловленная усилением кровотока в области пенумбры вследствие активного включения коллатералей, уменьшения вязкости крови и высвобождения из ишемизированной ткани вазоактивных и провоспалительных метаболитов [53, 104, 259]. Стадия постишемической гиперемии сменяется через некоторое время постишемической гипоперфузией, известной также, как феномен неполного восстановления кровотока (not-reflow phenomenon). Основной его причиной является выделение ишемизированной тканью и активированной микроглией метаболитов, вызывающих увеличение вязкости крови, усиление внутрисосудистого свёртывания крови. Кроме того, развивающийся в области пенумбры отёк приводит к сдавлению сосудов микроциркуляторного русла. На этом этапе большое значение имеют изменения центральной гемодинамики,

поскольку возможности ауторегуляции мозгового кровотока в области пенумбры резко ограничены [159, 164].

В большом количестве экспериментальных исследований, выполненных преимущественно с использованием животных моделей острой фокальной ишемии мозга, установлены основные механизмы гибели нервных клеток в условиях ишемии [23, 140, 204]. Наиболее хорошо изучены 6 основных механизмов: эксайтотоксичность, митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс, воспаление, апоптоз, периинфарктная деполяризация [53, 111, 254]. Указанные механизмы имеют различное значение на разных этапах развития ишемического каскада, что определяет дифференцированный подход к использованию медикаментозной терапии в различные сроки ИИ [68, 128, 241, 246, 251].

Основным следствием тяжелой ишемии вещества головного мозга является снижение синтеза АТФ и развитие энергетической недостаточности, что приводит к нарушению функционирования трансмембранных белков-переносчиков, высвобождению из клеток возбуждающих аминокислот и снижению их обратного захвата [87,180]. Глутамат, действуя на собственные специфические NMDA- и AMPA-рецепторы, приводит к увеличению входа ионов кальция в клетку, что сопровождается активацией Ca^{2+} -зависимых протеаз и фософлипаз, разрушающих внутриклеточные белки и мембраны [221]. Нарушение ионного баланса также сопровождается усилением входа натрия и воды в нервные клетки, приводящее к формированию цитотоксического отека [118]. В связи с чем, в первые часы ишемии использование нейропротекции является приоритетным [153]. Накопление кальция в митохондриях приводит к развитию митохондриальной дисфункции и образованию большого количества активных форм кислорода, непосредственно повреждающих внутриклеточные белки, нуклеиновые кислоты и липиды [254]. Основным источником активных форм кислорода при ишемии мозга является процесс окисления арахидоновой кислоты циклооксигеназой и липооксигеназой, а также синтез оксида азота NO-снтазой, активируемой кальций-зависимым кальмодулином [224]. Большое

значение также имеет опосредованный ишемией апоптоз, обусловленный увеличением экспрессии ряда соответствующих генов [88, 204]. Важным фактором гибели клеток пенумбры является также распространяющаяся периинфарктная деполяризация или корковая депрессия Лаео, впервые описанная у животных.

1.4. Клинико-иммунологические аспекты ишемического инсульта

Воспалительный, иммунный ответ начинается в первые минуты после развития фокальной ишемии мозга, когда вследствие гипоксии, ацидоза, уменьшения напряжения и продукции активных форм кислорода происходит активация системы комплемента, эндотелиальных клеток и тромбоцитов [112, 124, 137, 181]. На первых этапах ишемии, активация иммунной системы тесно связана с нарушением микроциркуляции [168]. Повреждение эндотелия в ядре инфаркта приводит к уменьшению выработки оксида азота, который является не только вазодилататором, но и ингибитором агрегации тромбоцитов и активации лейкоцитов [32,49,129,217]. Следствием повреждения эндотелия является функциональная окклюзия сосудов микроциркуляторного русла, дополнительно поддерживаемая изменением состояния перицитов. Оксидативный стресс и выработка провоспалительных цитокинов, а также матриксных металлопротеиназ приводят к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, следствием чего является проникновение в ткань мозга лейкоцитов, отёк периваскулярного пространства, что ещё больше нарушает процессы микроциркуляции [28, 59, 141, 224, 245]. Указанный фактор может являться одной из причин феномена не восстановления кровотока и клинического ухудшения состояния пациента на 2-3 сутки, когда воспалительные изменения достигают максимума. Предполагается также важная роль воспалительных изменений в развитии геморрагической трансформации инфаркта мозга [22, 167].

В развитии воспалительных изменений в области ишемии играют роль различные клеточные линии – активированные клетки микроглии,

периваскулярные макрофаги, тучные клетки, моноциты, дендритные клетки, нейтрофилы и продуцируемые ими медиаторы воспаления [86,172,258].

В отличие от локальных, системные изменения иммунной системы при инсульте исследованы в значительно меньшей степени, однако следует отметить их ключевую роль в развитии многих осложнений и важное влияние на прогноз и восстановление функций [89, 115, 120, 138, 174, 199].

В клинических исследованиях у больных с ИИ установлено повышение плазменных концентраций С-реактивного белка и интерлейкина-6 в течение первых 7 суток после дебюта заболевания [87, 138]. По данным С.Ж. Smith и соавт. (2004), С.Г. Шлейфер и соавт (2004, 2005), повышение содержание интерлейкина-6 статистически значимо коррелирует с объёмом инфаркта мозга, тяжестью неврологического дефицита и функциональным исходом. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что в первые часы инсульта наблюдается увеличение содержания лейкоцитов и концентрации провоспалительных цитокинов в плазме крови, что, вероятно и обеспечивает формирование местного иммунного ответа на повреждение гематоэнцефалического барьера [87, 257].

В то же время установлено, что системные изменения иммунной системы при ИИ носят двухфазный характер. В первые часы после возникновения фокальной ишемии мозга наблюдается отчётливая активация иммунной системы, следствием чего является активация различных клеточных элементов, продукция большого количества провоспалительных цитокинов и развитие хорошо известных местных воспалительных изменений. Вторая стадия заключается в развитии выраженной иммуносупрессии, следствием чего является увеличение риска развития у больных с ИИ рецидивирующих инфекционных осложнений и сепсиса [37, 213].

Указанная выше стадийность иммунных нарушений при ИИ была убедительно показана в серии экспериментальных исследований, проведённых Н. Offner и соавт. (2006). На модели фокальной ишемии головного мозга у крыс было показано увеличение через 6 часов содержания в селезёнке и регионарных

лимфатических узлах провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-альфа), интерлейкин-2 и интерлейкин-6, интерферон-гамма. Указанные изменения уже через 22 часа сменяются признаками иммуносупрессии в виде уменьшения количества мононуклеарных клеток в селезёнке, увеличения содержания маркёров апоптоза, атрофии отдельных фолликулов. Через 98 часов после фокальной ишемии наблюдаются признаки гибели отдельных спленоцитов, а также существенное снижение содержания основных провоспалительных цитокинов в ткани селезёнки и лимфатических узлов [48, 205, 213].

Синдром иммуносупрессии при остром повреждении нервной системы обусловлено его ключевой ролью в развитии инфекционных осложнений – одной из главных причин летальности при острых цереброваскулярных заболеваниях [87, 138, 141]. Доказательствами иммуносупрессии являются снижение содержание в крови различных популяций лейкоцитов, снижение активности натуральных киллеров и Т-лимфоцитов, снижение способности лимфоцитов к митоген-индуцируемой продукции цитокинов и пролиферации *in vitro*, а также снижение способности гранулоцитов к фагоцитозу [151, 188]. Тяжесть иммуносупрессии коррелирует с объёмом инфаркта мозга [87, 120, 166, 242].

В экспериментальной работе, выполненной К. Prass и соавт. (2003) на модели фокальной ишемии головного мозга у мышей, показано, что снижение содержание лейкоцитов в периферической крови и органах иммунной системы происходит уже спустя 12 часов после окклюзии средней мозговой артерии и продолжается до 4-6 недель. Дисфункция клеточного звена иммунитета сопровождается снижением плазменных концентрации интерферона-гамма и ФНО-альфа, коррелирующим с риском развития бактериальных инфекций. В этой же работе была показана ключевая роль иммуносупрессии в развитии инфекционных осложнений, поскольку введение интерферона-гамма способствовало снижению риска их возникновения [87,225].

До настоящего времени механизм возникновения иммуносупрессии при инсульте остаётся окончательно неизвестным. Предполагается, что ключевую роль играет активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, увеличение продукции катехоламинов и стероидных гормонов [87,174]. Так, установлена корреляционная связь между увеличением содержания кортизола и катехоламинов в плазме крови и восприимчивостью к инфекционным агентам у больных с инсультом [120]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях показано, что антагонисты кортизола ингибируют апоптоз лимфоцитов и увеличивают устойчивость лабораторных животных к различным инфекционным агентам [225]. Следует также отметить, что бета-блокаторы снижают риск ранней смерти при ИИ, в том числе за счёт снижения риска инфекционных осложнений [110, 136].

Важно отметить, что иммуносупрессия развивается при острых поражениях нервной системы различного генеза, при ишемическом инсульте, внутримозговом кровоизлиянии, субарохноидальном кровоизлиянии, черепно-мозговой и спинальной травме, что позволяет предполагать наличие общих патоиммунологических механизмов, обусловленных, нарушением взаимодействия иммунной и нервной систем [87,199].

По мнению большинства авторов, иммуносупрессия при ИИ имеет и положительное значение, ограничивая иммуноопосредованное повреждение головного мозга [87, 120, 197, 199]. Поскольку центральная нервная система (ЦНС) является иммуно-привилегированной тканью, в условиях повреждения гематоэнцефалического барьера может происходить контакт антигенных детерминант с лейкоцитами и другими иммунокомпетентными клетками, что может способствовать дополнительному повреждению ткани головного мозга [91,92,130,143,213]. С этой позиции, развитие иммуносупрессии имеет защитное значение. Установлено, что сенсibilизация иммунной системы антигенами ЦНС может иметь большое значение в определении долгосрочного прогноза после ИИ [87, 120]. В ряде наблюдательных исследований показано, что после ИИ продолжает прогрессировать церебральная атрофия, а

мононуклеары и макрофаги обнаруживаются в ткани мозга спустя год после инфаркта более, чем у половины больных [201, 234]. Возможность развития персистирующей воспалительной реакции после ИИ доказывается, также, частым обнаружением в постинсультных кистах, активированных Т-лимфоцитов [87, 258].

1.5 Особенности вегетативной регуляции сердца при ишемическом инсульте

Состояние сердечно-сосудистой деятельности во многом определяет выживаемость и возможности восстановления, утраченных функции после инсульта в различные его периоды. В свою очередь, острое повреждение церебральных структур в следствие ишемии, гематомы, воспаления или травмы влияют на работу и резервные возможности сердечно-сосудистой системы. Ряд морфологических и функциональных нарушений могут быть в виде изменений предсердного, желудочкового комплексов на ЭКГ, аритмий и ишемических нарушений миокарда [9, 71, 102, 131, 176, 238]. Основную роль в развитии указанных изменений, по мнению большинства авторов, играет нарушение именно вегетативной регуляции сердечной деятельности [17, 85, 72, 184].

В литературе имеются описания нарушений вегетативной регуляции сердечной деятельности при ишемических, геморрагических инсультах различной степени тяжести, при полушарных инсультах и инсультах мозжечка [13, 68, 156, 254]. Однако, мало работ, описывающих динамику вегетативных реакций в острофазных периодах инсульта в зависимости от бассейна закупоренного сосуда. Интересными является наблюдение авторов, описывающих правополушарные очаги повреждения мозга, ассоциированные с риском развития суправентрикулярных аритмий, а левополушарные – с желудочковыми нарушениями ритма, что, вероятно, обусловлено особенностями латерализации вегетативной регуляции деятельности сердца [72, 179]. Особенно значительные изменения вегетативной регуляции сердца происходят при повреждении коры островка, преимущественно правого

полушария. Как известно, кора островка играет важную роль в функционировании вегетативной нервной системы, формируя связи с гипоталамусом, миндалиной и задним ядром блуждающего нерва [17, 122, 208].

Наиболее распространённым и информативным методом оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности является анализ variability сердечного ритма (ВСР) [220, 244, 253]. В настоящее время данный показатель активно используется в различных областях медицины для оценки жизненно важных показателей регуляции физиологических функций организма. Установлено, что снижение ВСР свидетельствует о наличии нарушений вегетативной регуляции сердца и является предиктором неблагоприятного прогноза при разной патологии, в частности, при диабетической полинейропатии, ишемической болезни и других органических заболеваниях сердца [6, 7, 125].

Спектральные характеристики ВСР – мощность в диапазоне высокочастотных колебаний, низкочастотных колебаний и очень низкочастотных колебаний, отражающие соответственно средний уровень активности парасимпатического, симпатического и гуморального звеньев регуляции сердечной деятельности [125, 162].

В ряде исследований показано снижение ВСР в острый период цереброваскулярного заболевания (инфаркт мозга, внутримозгового кровоизлияния), ассоциирующееся с риском развития аритмий и неблагоприятным прогнозом [102,122,183,194]. Также, показана статистически значимая связь между снижением ВСР и неблагоприятным клиническим, функциональным исходом после инсульта, черепно-мозговой травмы [7, 156, 157]. Особенности нарушения вегетативной регуляции сердечной деятельности могут зависеть от патогенетического подтипа ишемического инсульта. По данным L.Xiong и соавт. (2014), снижение ВСР и нарушение вегетативной регуляции характерны для больных с атеротромботическим подтипом инсульта, в то время как у больных с лакунарными инфарктами выявляли выраженные нарушения парасимпатической регуляции.

Описаны некоторые изменения ВСР в зависимости от локализации повреждения центральной нервной системы. Отмечено снижение показателей ВСР при правополушарных инфарктах в каротидной системе [58, 81, 135]. Возможно, что инфаркты правого полушария, также ассоциируются с увеличением катехоламинов в плазме крови в острейший период [235]. При стволовых инфарктах наблюдается значительное снижение активности блуждающего нерва и увеличение симпатических влияний на сердце, что может приводить к нарушению сердечного ритма и осложнению основного заболевания [13, 121, 244].

Значительный интерес представляет изучение связи между изменениями вегетативной регуляции и иммунологическими сдвигами при поражениях головного мозга. Описанная иммуносупрессия в острый период инсульта связана преимущественно с увеличением тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, что приводит к увеличению синтеза противовоспалительных цитокинов [66,120,130]. Установлено, что у больных без признаков повреждения нервной системы, увеличение содержания в плазме крови интерлейкина - 6, С - реактивного белка ассоциировано со снижением ВСР, повышением частоты сердечных сокращений, нарушением баланса между симпатическими и вагальными влияниями на сердечную мышцу [170, 229]. Снижение ВСР также наблюдается при неблагоприятном прогнозе у больных с сепсисом, синдромом системного воспалительного ответа, что подтверждает связь вегетативной регуляции с иммунологическими изменениями и риском развития инфекционных осложнений [96, 106]. Дополнительные доказательства общности патогенеза нарушения вегетативной регуляции и иммунологических изменений при ишемическом инсульте были получены в исследовании U. Walter и соавт. (2013). Автор показал, что поражение коры островка правого полушария сопровождается значимыми изменениями иммунологических показателей, коррелирующими со снижением ВСР [12, 247]. Следует отметить, что факт снижения ВСР в первые 48 часов ишемического инсульта и изменения иммунологических показателей, через 4-5 суток после дебюта заболевания,

можно использовать в качестве предиктора развития инфекционных осложнений, что было показано в небольшом наблюдательном исследовании А. Günther и соавт. (2012).

1.6 Особенности вегетативной регуляции и роль иммунокомпетентной системы при цереброваскулярной патологии, в условиях горной местности.

Экологические условия проживания на различной высоте, особенно в экстремальных условиях высокогорья, обуславливают появление различного рода физиологических реакций, способствующих адаптации организма к среде обитания. Например, компенсация гипоксии, развивающейся в условиях горного климата, достигается путём изменения функции всех систем организма, прежде всего происходит увеличение гематокрита и содержания гемоглобина в крови [49, 108]. По мере увеличения высоты над уровнем моря растёт полицитемия, которая является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивая риск к тромб образованию, а соответственно и развитию инсульта. Зарубежные авторы свидетельствуют, что у лиц, проживающих в условиях средне- и высокогорья, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, как факторы риска инсульта, встречаются реже [113, 144].

По данным многочисленных исследований в Кыргызской Республике, установлено, что горный климат оказывает модифицирующее влияние на частоту и клинические проявления практически всех заболеваний человека [44, 54, 55]. Выявлено, что заболеваемость нарушениями мозгового кровообращения (НМК) выше в высокогорной области Тянь-Шаня, г. Нарыне по сравнению с г. Бишкек [57]. Клинические исследования в различных горных регионах Кыргызской Республики в том числе и Нарынской области (2500м над уровнем моря) показали, что у коренных жителей, ишемический инсульт чаще развивается на фоне артериальной гипертензии, атеросклероза [43]. Таким образом, в условиях горной местности Кыргызской Республики ведущими факторам риска нарушения мозгового кровообращения, являются увеличение

гематокрита, вязкости крови и снижение её реологических свойств, артериальная гипертензия, атеросклероз [49, 54, 55].

В литературе есть схожие сведения о распространённости и течении различных форм инсульта в условиях горной местности. Так, в Перу проведено исследование больных с ИИ, проживающих на высоте 3000-4000 метров над уровнем моря (условия высокогорья), наблюдалась высокая распространённость ИИ, составляющая после стандартизации по возрасту 5,74 случая на 1000 населения в год. Основными факторами риска ИИ у обследованных, явились полицитемия, употребление алкоголя и высота проживания [169]. Индийские авторы также, обнаружили существенное увеличение риска развития ИИ при проживании в условиях высокогорья на протяжении длительного времени. Заболеваемость инсультом составила 13,7 на 1000 населения в год у лиц, проживающих в условиях высокогорья и 1,05 на 1000 у лиц, проживающих в условиях низкогорья. Важно отметить, что большинство случаев ОНМК в высокогорной местности выявлены у лиц молодого возраста были связаны с полицитемией [171]. Полицитемия остаётся важнейшим фактором риска ИИ и в условиях среднегорья, что было показано в исследовании, проведённом в Гималаях S.K. Mahajanetal., (2004). Сравнительно с низкогорьем в условиях высокогорья увеличивается доля гемо реологических и тромботических инсультов, что, вероятно, также обусловлено увеличением гематокрита и вязкости крови [57, 190]. Однако, по данным крупного исследования, проведённого в Швейцарии, выявлено снижением смертности от ОНМК у лиц, проживающих в условиях высокогорья, что было трактовано авторами исследования, как следствие более здорового образа жизни этих жителей [144]. Выявленные особенности указывают на национальный компонент патогенетических механизмов инсульта.

Таким образом, патофизиологические особенности развития ОНМК в условиях различной высоты над уровнем моря остаются до настоящего времени малоизученными. Известно, что кратковременная гипоксия увеличивает устойчивость клеток головного мозга к последующей ишемии

(прекондиционирование), что обеспечивается работой сложного молекулярного механизма, связанного с увеличением экспрессии гипоксия-индуцибельного фактора [243]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии предшествующей гипоксии на последующее течение фокальной ишемии головного мозга в виде уменьшения объема инфаркта и улучшения функциональных исходов [130, 187]. С другой стороны, известно, что длительная церебральная гипоксия может приводить к активации иммунной системы, что, вероятно, имеет негативные последствия, поскольку приводит к усилению локальной воспалительной реакции, увеличению инфильтрации ткани мозга лейкоцитами и увеличению очага повреждения. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о наличии выраженных изменений в функционировании иммунной системы уже начиная с высоты 1000-2000 метров над уровнем моря в виде увеличения активности макрофагов, синтеза γ -глобулинов, изменений клеточного звена иммунитета. Однако при дальнейшем увеличении высоты над уровнем моря отмечаются противоположные изменения в виде развития синдрома иммуносупрессии [203]. Кроме того, учитывая современные представления о роли гиперреактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы в развитии иммуносупрессии при церебральных повреждениях, представляют интерес данные о повышении симпатической активности в условиях высокогорья [202]. Указанные особенности, вероятно, могут играть важную роль в течении церебральной ишемии на различной высоте.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в области изучения этиологии и патогенеза острых нарушений мозгового кровообращения, описаны важнейшие молекулярно-биологические механизмы повреждения головного мозга при ишемии и формировании гематомы. Результаты экспериментальных и клинических исследований доказывают значимость исследований иммунной системы для определения прогноза развития цереброваскулярной патологии [49, 90-92, 169]. Авторы свидетельствуют, что изначально высокая активация иммунной системы, возникающая как ответ на

повреждение гематоэнцефалического барьера, может способствовать дополнительному повреждению нервной ткани, а через некоторое время сменяется на иммуносупрессию. Таким образом, иммуносупрессия при церебральном повреждении обусловлена взаимодействием нервной, кардиоваскулярной, гематогенной систем и иммунной в следствии активации симпатoadреналовых механизмов регуляции. В свою очередь, нарушение вегетативной регуляции сердечной деятельности повышает риск развития ОНМК и других кардиальных осложнений. Остаются недостаточно изученными роль вегетативной регуляции и иммунокомпетенции в динамике острых фаз ишемического инсульта различной тяжести и локализации очага ишемии.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика клинических наблюдений, принципы формирования групп в исследовании.

Проведено проспективное когортное исследование 111 больных с впервые выявленным ишемическим инсультом и дисциркуляторной энцефалопатией. Исследование велось с 2014 по 2020 гг. в условиях отделения ангионеврологии Городской клинической больницы №1, Городской клинической больницы №6 г. Бишкек, отделении реанимации Клинической больницы Управления делами Правительства и Президента Кыргызской Республики. Иммунологические биохимические анализы крови выполнены в лаборатории Научно-исследовательского института молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании, на забор биологического материала (кровь) и на публикацию результатов исследования. В случае недееспособности больных согласие давали их родственники.

За период работы осмотрено более 150 больных с инсультом, в исследование включено 52 больных с клиническим диагнозом впервые выявленный ишемический инсульт, в первые сутки от начала заболевания. Критерием включения в исследование был верифицированный диагноз впервые выявленного ишемического инсульта по данным клинико-неврологического, лабораторного, нейровизуализационного обследований в соответствии с критериями Международной классификации болезней X пересмотра, классификации TOAST (Trial of Org 10172 in acute stroke treatment, 1993) и OSCP (Oxfordshire Community Stroke Project). Использовали дополнительные методы диагностики для уточнения факторов риска и патогенетических особенностей заболевания [68]. Для анализа полученных результатов взята

клиническая классификация периодов инсульта: острейший - от дебюта заболевания до 3 суток; острый период – от 3 до 21 суток; ранний восстановительный период – от 21 суток до 6 месяцев; поздний восстановительный период – от 6 месяцев до 2 лет [27].

Проведён сравнительный анализа иммуно-вегетативных параметров, тяжести клинических проявлений при острой и хронической ишемии мозга. Обследовано 59 больных с дисциркуляторная энцефалопатия I, II стадий, атеросклеротического, гипертонического и смешанного генеза. Диагноз выставлялся по классификации НИИ неврологии РАМН [37, 51].

С учётом климатогеографических особенностей Кыргызской Республики дополнительно в исследование включено 44 практически здоровых доноров, жителей низкогорной местности старше от 35 до 60 лет, для определения референсных значений исследуемых показателей иммунограммы (субпопуляционного состава лимфоцитов, цитокинов) [39, 40].

Критериями исключения из основной группы были: госпитализация позднее 24 часов от начала заболевания, геморрагический, повторный инсульты, осложнённое течение инсульта - сепсис, пневмонии. Критерии исключения для всех групп: отказ больного от сотрудничества с врачом на любом этапе исследования, наличие острых и/или хронических инфекционных заболеваний, тяжёлые нарушения сердечного ритма, инфаркт миокарда, тяжелой сердечной недостаточности; наличие аутоиммунных, онкологических заболеваний, черепно-мозговые травмы в анамнезе, алкоголизм, наркомания. Исключались больные принимающие β -блокаторы, нейролептики, антибиотики. Больные дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) III стадии не вошли в исследование ввиду наличия сопутствующих заболеваний из указанных критериев исключения.

Для решения поставленных задач сформировали следующие группы:

1. Основная группа: больные с впервые выявленном ишемическим инсультом, (n=52);

2. Группа сравнения: больные дисциркуляторной энцефалопатией I, II стадий, атеросклеротического, гипертонического и смешанного генеза, (n=59);

3. Группа контроля: доноры, (n=44).

Группы больных сопоставлены по возрасту и полу (табл.2.1.1). Больные ИИ находились в возрасте от 42 до 82 лет, средний возраст составил $64,23 \pm 3,8$ года, из них 23 (44,3%) женщины и 29 (55,7%) мужчин. В возрасте 70-79 лет наблюдалось 20 человек (38,5%) примерно с равным количеством мужчин и женщин, в возрасте 60-69 лет - 12 человек (23,1%) из них 67% были женщины. В возрасте 50-59 лет - 14 человек (26,9%) из них 85,7% - мужчины. При этом, у больных с инсультом Моду возрастного ряда равнялась 77 годам, а медиана - 66 годам. У женщин Модой арифметического ряда стал возраст 74 года, медианой 69,5 лет, средний возраст составил 69,1 лет. У мужчин выявлено 2 пика Моды в возрастной категории 42 - 59 лет с Модой равной 49, и в возрасте старше 60 лет с Модой 78 лет. Медиана всего возрастного ряда у мужчин составила 58, а средний возраст 60,8 лет.

Таблица 2.1.1. - Распределение больных по возрасту и полу в основной группе и группе сравнения (Р%).

Возрастные периоды	Основная группа, (n=52)					Группа сравнения, (n=59)				
	Общее количество (n)	Мужчины		Женщины		Общее количество (n)	Мужчины		Женщины	
		абс.ч.	%	абс.ч.	%		абс.ч.	%	абс.ч.	%
40-49	4	4	7,6	0	0	0	0	0	0	0
50-59	14	12	23	2	3,8	8	2	3,4	6	10,2
60-69	12	4	7,6	8	15	26	8	13,6	18	30,5
70-79	20	9	17	11	21,2	20	6	10,2	14	23,7
80 и старше	2	0	0	2	3,8	5	2	3,4	3	5,1

Возраст больных энцефалопатией составлял от 54 до 85 лет, со средним значением - $66,3 \pm 8,7$ лет. В группу сравнения вошли 41 (69,5%) женщина, средний возраст - $67,1 \pm 8,8$ лет и 18 мужчин (30,5%), средний возраст - $64,3 \pm 8,5$ года (табл. 2.1.1). Основная часть больных энцефалопатией - $78 \pm 0,7\%$, также,

как и больные с инсультом, были в возрастной категории 60 - 79 лет (табл. 2.1.1). В группу сравнения вошли больные дисциркуляторной энцефалопатией I стадии гипертонического генеза - 3 (5,1%) человека, ДЭ II стадии атеросклеротического генеза - 13 (22%), ДЭ II стадии гипертонического генеза - 12 (20,34%) и смешенного типа - 31 (52,54%) человек.

По данным нейровизуализационного исследования, больные инсультом поделены на подгруппы по вазотопическому принципу. Средний возраст больных в подгруппах не отличался ($p > 0,05$), (табл. 2.1.2). Очаг ишемии, считали большим, если его размере превышал 50см^3 , средним - от 10 до 50см^3 и малым менее 10см^3 [19, 191].

Таблица 2.1.2. - Локализация и объем очага ишемии у больных первичным ишемическим инсультом по данным нейровизуализации.

Больные ишемическим инсультом (n=52)				
Подгруппы больных ишемическим инсультом	Кол-во больных (абс.ч.)	Кол-во больных (P±SD,%)	Возраст больных (M± SD)	Объем очага ишемии в см^3 , (M± SD)
в бассейне средней мозговой артерии слева	12	23±2,8	64,6±2,6	55±16,4▪
в бассейне средней мозговой артерии слева	6	12±3,9	63,2±4,4	менее 10 см^3
в бассейне средней мозговой артерии справа	11	21±3,7	60,2±1,6	51,5±23,3▪
в вертебробазилярном бассейне	14	27±3,2	61,6±3	12±8,6* °
с летальным исходом	8	15±4,5	65,8±3,1	164±54,2* °▪
сочетанное поражение в бассейне среднемозговой артерии и заднемозговой артерии справа	1	1,9	67	147

Примечание:

* - сравнение с показателями больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева ($p < 0,05$);

° - сравнение с показателями больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии справа ($p < 0,05$);

▪ - сравнение с показателями больных ишемическим инсультом в вертебробазилярном бассейне ($p < 0,05$).

В 1-ю подгруппу вошли больные ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева, 18 человек (35%) в возрасте от 42 до 82 лет, средний возраст - $64,6 \pm 2,6$ года. Объем очага ишемии у 12 (67%) больных варьировал от 18 до 74 см^3 ($55 \pm 16,4 \text{ см}^3$), у 6 (33%) был менее 10 см^3 .

Во 2-ой подгруппе были больные ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии справа - 11 человек (21%) в возрасте от 50 до 74 года, средний возраст - $60,2 \pm 1,6$ года. Объем очага ишемии был от 22 до 81 см^3 , средние значения - $51,5 \pm 23,3 \text{ см}^3$.

Третья подгруппа представлена больными ишемическим инсультом в вертебробазилярном бассейне – 14 человек (29%), в возрасте от 49 до 78 лет, средний возраст - $61,6 \pm 3$ год. Объем очага ишемии у них составляет от 1,35 до 21 см^3 , в среднем $12 \pm 8,6 \text{ см}^3$, (табл.2.1.2).

Больные ишемическим инсультом с летальным исходом в остром периоде (8 человек) находились в возрасте 50 - 77 лет (средний возраст $65,8 \pm 3,1$ лет). Очаг ишемии был от 111 до 218 см^3 ($164 \pm 54,2 \text{ см}^3$) и находился у 5 человек в бассейне средней мозговой, внутренней сонной артерии и по одному человеку в бассейне задней нижней мозжечковой артерии, задней мозговой артерии и основной артерии (табл. 2.1.2).

Средние значения объема очага ишемии у больных инсультом в бассейне среднемозговой артерии слева (12 человек) и справа (11 человек) не отличались ($p > 0,05$). У больных ишемическим инсультом в вертебробазилярном бассейне средние значения очага ишемии определялись меньше, чем у больных первой и второй подгруппы, а у больных с летальным исходом больше, чем у выживших больных ($p < 0,05$), (табл.2.1.2).

Также, в ходе исследования все больные поделены на подгруппы в зависимости от тяжести инсульта. Степень нарушения сознания определяли по шкале ком Глазго [47]. Тяжесть инсульта оценивали по клиническим шкалам Гусева Е.И. и Скворцовой В.И., NIHSS и Рэнкина на 1-е и 10-е сутки заболевания, двигательные нарушения по количественной шкале оценки мышечной силы (Medical Research Council Weakness Scale - MRC). Инсульт тяжелой степени в острейшем периоде наблюдался у 12 (23,1±3,5%) больных, из них у 8 (15,4±1,3%) развился летальный исход в остром периоде. В этой подгруппе средние значения объема очага при полушарном инсульте у 3 больных были 164см³, у 5 - 54,1см³, и по одному человеку с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии, задней мозговой артерии - 147 см³; при стволовом инсульте у одного - 39,9см³, у двоих около 13,65см³. Среднетяжелое течение инсульта было у 28 (53,8±2,2%) больных. Объем очага ишемии при полушарной локализации инсульта у 4 больных был 78,1см³, у 13 около 29,6см³, при стволовой локализации ишемии у 11 больных - 7,5см³. Инсульт легкой степени наблюдался у 12 (23,1±2,9%) больных. Средний объем очага ишемии при полушарной локализации инсульта у 8 человек был 2,7см³, при стволовом инсульте у 4 больных около 1,1см³. Всего больных с легким и среднетяжелым течением инсульта было 40 человек (76,9±0,7%). На 10-е сутки от начала заболевания среди 46 выживших больных у 2 (4,3 %) сохранялся тяжелый неврологический дефицит, у 27 (58,7±2,5%) - средней тяжести и у 17 (36,9±2,2%) - легкой степени.

2.2 Методы физикального и инструментального обследования больных с ишемическим повреждением тканей головного мозга.

Для постановки диагноза, выявления факторов риска ишемического инсульта и критериев исключения больных из исследования использовали клинико-неврологическое, физикальные, инструментальные, лабораторные обследования, анализировали амбулаторные карты, выписки из историй болезней. Также, проводили исследование больных дисциркуляторной

энцефалопатией. Выявляли такие факторы риска, сопутствующие заболевания, как артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет, преходящих нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, нарушение сердечной деятельности, избыточная масса тела, гиподинамия, эмоциональный стресс, вертеброгенная патология, вредные привычки, наследственность.

В условиях стационара все больные (111 человек) проходили стандартные общеклинические обследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ крови на сахар, общий холестерин, протромбиновый индекс, почечные, печеночные тесты, RW, ЭКГ, рентген органов грудной клетки. Дополнительно, по показаниям, проводили эхокардиографию 44 (84,6%) больным с инсультом и 48 (81,4%) с энцефалопатией. Для выявления поражений интракраниальных, экстракраниальных сосудов, их стенозов, окклюзий, диссекции выполнена ультразвуковая доплерография [177] 8 (15,4%) больным инсультом и 49 (83%) больным энцефалопатией. Исследование проводилась на аппарате MyLab X6 Esaote. Оценивали показатели пиковой систолической, диастолической скорости кровотока, индекс пульсации (PI), индекс резистентности (RI).

Нейровизуализационное исследование выполнено всем больным ишемическим инсультом в течение 48 часов от начала заболевания. МРТ прошли 48 больных, на аппарате «Hitachi 1,5 тесла» - Япония. Исследование велось в режимах T1, T2 взвешенных изображений (ВИ), T2-FLAIR, DWI в сагиттальной, горизонтальной и фронтальной плоскостях. Толщина среза 5 мм, интервал 2 мм. Зона ишемии визуализировалась в виде гиперинтенсивного сигнала в T2 ВИ режиме и слабо гипоинтенсивного в T1 ВИ режиме [50, 69, 73]. Компьютерная томография выполнена 4 больным на спиральном, мультисрезовом аппарате Hitachi Presto. В группе сравнения МРТ головного мозга выполнена у 13 обследованных (22%).

Согласно цели и задачам исследования, клиническое обследование, кардиоинтервалографию, иммунологическое исследование у больных ишемическим инсультом выполняли в 1-е и на 10-е сутки заболевания, у больных энцефалопатией в первый день госпитализации.

У больных инсультом оценивали степень нарушения сознания по шкале ком Глазго (The Glasgow Coma Scale, GCS), (Приложение Г).

По клиническим шкалам Гусева Е.И. и Скворцовой В.И., NIHSS и Рэнкина оценивали тяжесть первичного ишемического инсульта.

Оригинальная шкала Е.И. Гусева и В.И. Скворцовой (2001) позволяет оценить выраженность неврологических нарушений, учитывает уровень сознания, состояние высших мозговых функций, черепно-мозговых нервов, двигательных, координаторных, чувствительных функций, наличие оболочечных симптомов, витальных нарушений. Менее 30 баллов расценивалось, как крайне тяжелое состояние, 30-35 баллов – среднетяжелое и свыше 35 баллов инсульт легкой степени (Приложение А).

Шкала NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) оценивает степень тяжести инсульта. Суммарный результат в 1-4 балла соответствует легкой степени тяжести инсульта, 5-15 баллов средней степени тяжести; 16-20 баллов - между среднетяжелым и тяжелым инсультом, 21-42 балла - тяжелому течению инсульта (Приложение Б).

Модифицированная шкала Рэнкина (J.Rankin, 1957), позволила оценить степень инвалидизации, функциональной недееспособности больных инсультом по 6-ти балльной системе (Приложение В).

Двигательные нарушения определяли по шкале количественной оценки мышечной силы (Medical Research Council Weakness Scale - MRC), следующим образом: 0 баллов - отсутствие всех движений, 1 балл - сокращение части мышц без двигательного эффекта, 2 балла - сокращение мышц с двигательным эффектом в суставе без подъема конечности, 3 балла - сокращение мышц с подъемом конечности без возможности преодоления дополнительной нагрузки, прикладываемой рукой исследующего, 4 балла - исследующий не может преодолеть сопротивление обследуемого при разгибании его руки, 5 баллов - активное движение конечности с возможностью преодоления дополнительной нагрузки, прикладываемой рукой исследующего - нормальная сила.

Больным ДЭ, в первые сутки госпитализации проводили оценку «уровня бытовой активности» по шкале Бартела (Приложение Д), когнитивных функций - тестом MMSE (Mini-Mental State Examination) [8], (Приложение Е).

Для оценки состояния вегетативной нервной системы всем больным (111 человек) проводили кардиоинтервалографию (КИГ) с анализом variability сердечного ритма (BCP) по методу по Р.М. Баевского и соавт., (1984). Кардиоинтервалограф смонтирован на базе лаборатории оптимизации учебного процесса медицинского факультета Кыргызского Российского Славянского Университета и состоит из одноканального электрокардиографа, аналогоцифрового преобразователя и программного обеспечения. Ритмограммы обрабатывали математическим анализом с помощью программного приложения. Недостатком метода является невозможность обработки записи при нестабильности сердечного ритма, остром инфаркте миокарда, метод неинформативен у больных принимающих нейролептики, бета-блокаторы, в следствие прямого влияния препаратов на сердечный ритм (N.Yu. Vasantsova, 2018). Запись КИГ выполняли 5 минут в покое в положении лежа, после 10 минутного отдыха, в первой половине дня. Анализировали статистические и спектральные показатели BCP: амплитуду моды (AMo), это условный показатель активности симпатической регуляции; индекс напряжения регуляторных систем (ИН) – свидетельствующий об активности симпатического отдела и центрального контура регуляции; суммарная мощность спектра (Total Power далее TP); мощность в диапазоне высокочастотных колебаний (HFnorm), отражающая уровень парасимпатической активности; мощность в диапазоне низкочастотных колебаний, определяющая симпатические влияния на сердечный ритм (LFnorm), индекс соотношение симпатических и парасимпатических влияний на ритм сердца (LF/HF); ультранизкочастотный волновой спектр (VLF), показатель гуморальных влияний на ритм сердца [7, 94].

2.3 Лабораторные методы исследования и способы оценки иммунологического статуса больных с ишемией тканей головного мозга.

Для изучения механизмов иммунной толерантности, аутоиммунной нагрузки при ИИ в сравнении с хронической ишемии, основного предиктора инсульта, исследовали количественный и качественный анализ показателей клеточного и гуморального иммунитета. Иммунологическое исследование у больных инсультом также, выполняли на 1-е и 10-е сутки заболевания, у больных дисциркуляторной энцефалопатией в 1-е сутки госпитализации. При интерпретации собственных результатов исследования мы опирались на данные зарубежных и отечественных учёных, иммунологов, а также исследовали показатели в группе контроля для учёта регионарных особенностей [39, 48, 52, 86, 87, 95, 124]. Иммуносупрессией считается лейкопения за счет абсолютной и относительной лимфо-, нейтрофило- и моноцитопении, гипоактивность Т-эффекторов, снижение пролиферативного и функционального потенциала лимфоцитов *in vitro*, торможение фагоцитарной активности [42, 151, 188, 225]. Информативно комплексное иммунологическое обследование клеточного и гуморального иммунитета [52, 87, 95, 151]. Субпопуляционный состав лимфоцитов относят к системе адаптивного иммунитета, а синтезирующиеся лейкоцитами интерлейкины являются иммунорегуляторами участвующими в дифференцировке и пролиферации клеток. Значимыми изменениями иммунограммы, с гипо- или гипериммунным ответом считаются отклонение показателей более, чем на 20-30 % от нормы или референсных значений [95]. Следует отметить, что у больных с инсультом изменение иммунограммы, не говорит об иммунодефиците или гиперэргии, а отражает состояние адаптивного иммунитета и имеет прикладное диагностическое, прогностическое значение [95, 130, 151].

Субпопуляционный состав Т- и В - лимфоцитов в единице объема венозной крови определяли методом иммунофлуоресценции с использованием набора моноклональных и поликлональных антител «Статус» (ООО «Сорбент», Москва, Россия). Проанализированы абсолютные и относительные показатели

следующих субпопуляций лимфоцитов: CD3+Т-клетки – интегральный показатель всех иммунных реакций с участием зрелых Т-лимфоцитов; CD4+Т-клетки – хелперы, модулирующие направленность и эффективность клеточных и гуморальных иммунных реакций; CD8+цитотоксические Т-лимфоциты, отвечающие за Т - опосредованный киллинг структур-мишеней и/или, при соответствующем уровне активности иммунокомпетентной системы, выполняющие супрессорную функцию; CD16+ (естественные киллеры), обеспечившие независимую от присутствия антител и комплемента спонтанную клеточно-опосредованную цитотоксичность; CD19+В-лимфоциты, участвующие в гуморальном иммунном ответе (Р.М. Хаитов и соавт, 2017; В.Дж. Маршалл, 2019). Рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) по соотношению содержания в единице объема венозной крови Т-лимфоцитов, субпопуляций CD3+CD4+ и CD3+CD8+ клеток. Референтные значения ИРИ =1,6-2,2у.е. [86,95].

Функциональную активность лимфоцитов оценивали и по содержанию цитокинов в сыворотке венозной крови. Цитокины - это регуляторные молекулы в лимфоцитах, макрофагах, которые обеспечивают пролиферацию, дифференцировку клеток и адекватное функционирование иммунокомпетентной системы. Об активности врожденного иммунитета судили по содержанию ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8; о Т-хелперах 1-го типа - по количеству ФНО- α ; о Т-хелперах 2-го типа – по уровню ИЛ-4. Цитокины определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе «Multiscan» (Германия) и набора реагентов «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Метод основывался на «сэндвич» варианте твердофазного иммуноферментного анализа моно- и поликлональных антител к интерлейкинам (ИЛ) 1 β , 4, 8, фактору некроза опухолей (ФНО) α . Также, определяли уровень С-реактивного белка, провоспалительного фактора.

Результаты иммунологического исследования больных сравнивали с референтными значениями [4, 40, 48, 52, 70, 86] и показателями контрольной группы, жителей низкогорья (табл. 2.3.1).

Таблица 2.3.1 - Референтные значения показателей субпопуляций лимфоцитов, цитокинов в венозной крови и значения группы контроля, (M±SD).

Субпопуляции лимфоцитов	Абсолютное количество клеток		Относительное количество	Группа контроля, (кл/мкл), n=44
	(кл/мкл)	($\times 10^9$ /л)		
CD3+	800-2200	0,80-2,20	55-60	1244±110
CD4+	600-1600	0,60-1,60	31-51	653,6±88,6
CD8+	300-800	0,30-0,80	19-37	493,5±66
CD16+	150-600	0,15-0,60	6-20	238,3±35
CD19+	100-500	0,10-0,50	5-19	480±86
Цитокины (пг/мл)	Референтные значения (данные лаборатории)		Группа контроля, n=44	
Интерлейкин-1 β	0-11,0		7,9±2	
Интерлейкин-4	0-4,0		3,8±0,88	
Интерлейкин-8	0-10,0		7±1,7	
ФНО- α	0-6,0		4,3±0,8	
СРБ	6,0		4,1±1,4	

Изучение цитотоксического эффекта лимфоцитов было мотивировано их разнообразием биологических эффектов: стимуляции протромботических механизмов и системы свертывания крови, индукции воспаления, альтерации клеток-мишеней - эритроцитов и тромбоцитов, эндотелиоцитов сосудистых стенок, глиальных клеток нервной ткани [124, 152]. С помощью данного теста можно установить антифосфолипидный синдром (АФЛС), клиническим проявлением которого может быть инсульт, транзиторные ишемические атаки (протекающие в рамках синдрома Снеддона), мульти инфарктная деменция, острая ишемическая энцефалопатия, эмболический инсульт, венозный церебральный тромбоз и другие системные аутоиммунные проявления [32, 48, 245]. То, есть, аутоиммунный компонент реакции, может, является индуктором гиперкоагуляции, что в свою очередь является фактором риска тромботических окклюзий интра - и экстракраниальных сосудов [49].

Биохимические анализы крови, включающие липидный спектр, коагулограмму (Приложения Ж, З) также проводили всем больным в первые сутки госпитализации [36, 52, 215]. Гемостазиологическое обследование

включало скрининговые тесты активации свертывания крови, тесты на определение активности фибринолитической системы: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ - протромбиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; ТВ – тромбиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы [30, 31, 42, 61]

2.4 Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием статистической программы «SPSS for Windows ver. 9.0» и электронных таблиц Microsoft Excel-2010 (Microsoft, США). Вычисляли следующие статистические показатели: среднее значение (M), частота признака (P%), стандартное отклонение (SD). Для определения статистической значимости различий средних величин в независимых выборках и связанных совокупностей применяли t - критерий Стьюдента, учитывали вероятность ошибки первого рода не более 5%, что соответствует уровню значимости $p < 0,05$ [45], «StatSoft», (2020). Для сравнения в исследуемых группах пяти и более показателей одной совокупности ввели поправки Бонферрони на множественные сравнения, результат считался статистически значимым, если хотя бы в одном сравнении $p > \alpha/m$, где, α – вероятность ошибки первого рода для используемого критерия, m – количество независимых гипотез. Следовательно, опираясь на вычисление $0,05/5=0,01$; $0,05 > 0,01$ - гипотеза принималась [45], «StatSoft», (2020).

Проводили корреляционный анализ показателей кардиоинтервалографии и иммунограммы, определяли парные статистические зависимости с использованием коэффициента Пирсона и Спирмана для метрических шкал. Силу двусторонней корреляции оценивали, как слабая, если коэффициент $r = \pm 0,3-0,4$, средняя при $r = \pm 0,5-0,6$ и сильная - $r = \pm 0,7-0,9$. Теория о зависимости показателей принималась если коэффициент (r) превышал значение $\pm 0,3$ и уровень значимости $p < 0,01$, $p < 0,05$ [45], «StatSoft», (2020).

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1.1 Оценка факторов риска возникновения инфаркта мозга у лиц, постоянно проживающих в условиях низкогорья Кыргызской республики.

Немодифицируемые факторы риска инсульта в обследованных группах больных, жителей низкогорья, включающие показатели возраста и пола (табл.2.1.1), не отличались от таковых в литературе. Отягощенный наследственный анамнез по сердечно-сосудистой патологии выявили у $15,4 \pm 0,6\%$ (8) больных инсультом и у $18,6\%$ (11) больных энцефалопатией.

Среди модифицируемых факторов риска, гипертоническую болезнь выявили у всех (100%) больных инсультом (рис. 3.1.1).

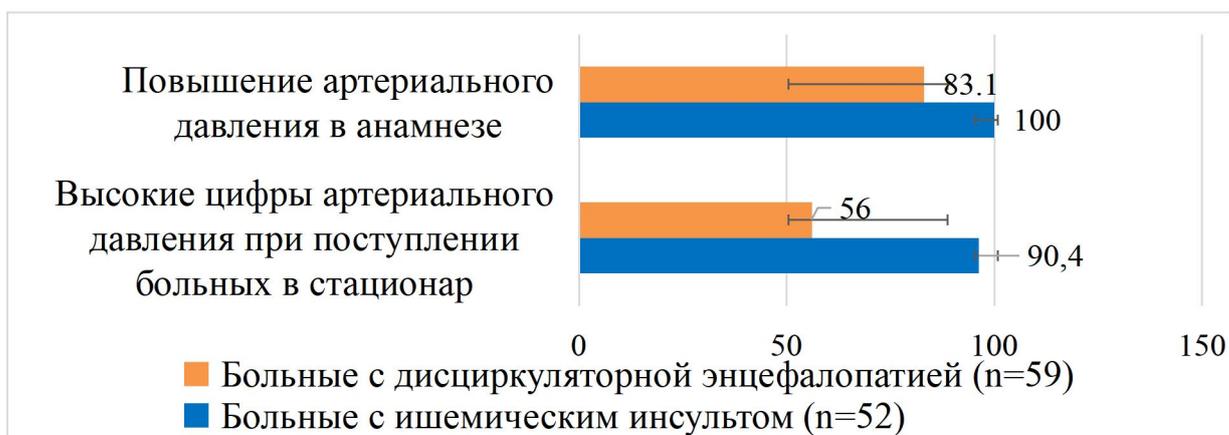


Рисунок 3.1.1 - Доля больных ишемическим инсультом и дисциркуляторной энцефалопатии с повышением артериального давления в анамнезе и высокими цифрами артериального давления при поступлении в стационар ($P \pm SD\%$).

В $90,4\%$ (47 человек из 52-х) случаев они поступали в стационар с высокими цифрами артериального давления. Уровень систолического артериального давления варьировал от 120 до 240 мм.рт.ст., в среднем

составлял $185,3 \pm 2,6$ мм.рт.ст., диастолического - от 80 до 140 мм.рт.ст., средние значение - $102,19 \pm 1,89$ мм.рт.ст. (табл. 3.1.1).

Таблица 3.1.1. – Средние значения артериального давления у больных ишемическим инсультом и дисциркуляторной энцефалопатией с гипертонической болезнью при поступлении в стационар ($M \pm SD$)

Артериальное давление	Больные дисциркуляторной энцефалопатией, (n=33)	Больные ишемическим инсультом, (n=52)
Систолическое (мм.рт.ст.)	$177,9 \pm 3,3$	$185,3 \pm 2,60$ $p > 0,05$
Диастолическое (мм.рт.ст.)	$100,2 \pm 1,9$	$102,19 \pm 1,89$ $p > 0,05$

У больных ДЭ высокие цифры давления при госпитализации отмечены в 56% (33 человека из 59-и) случаев. Уровень систолического давления у них был в пределах 150 - 230 мм.рт. ст, (в среднем $177,9 \pm 3,3$ мм.рт.ст.), диастолического около 90 - 140 мм.рт.ст., (средние значение - $100,2 \pm 1,9$ ммртст). Колебания артериального давления в анамнезе отметили 78% (46) больных энцефалопатией. Следует отметить, что значимых различий по уровню колебания артериального давления в основной группе и группе сравнения не было ($p > 0,05$), (табл. 3.1.1).

В подгруппах больных ИИ поделённых по вазотопическому принципу уровень артериального давления при ишемическом инсульте в бассейне средней мозговой артерии ($190,33 \pm 3,98$), основной артерии ($180,00 \pm 6,3$) был выше, чем при окклюзии внутренней сонной (150 ± 6), задней мозговой ($165,00 \pm 5,0$) артерий ($p < 0,05$). Диастолическое давление было выше при закупорки средней мозговой артерии ($120,2 \pm 3,5$), основной артерии ($110 \pm 2,45$), задней мозговой артерии ($102,5 \pm 2,2$) по сравнению с внутренней сонной артерией ($90,0 \pm 2,1$), ($p < 0,05$), (табл. 3.1.2).

Следует учитывать, что у $90,4 \pm 0,9\%$ (47) больных основной группы, артериальная гипертензия прослеживалась более 5-10 лет, а $9,6 \pm 0,3\%$ (5) стали замечать повышение артериального давления в течение последних 1,5 лет.

Регулярно гипотензивные лекарственные средства принимали 11 (21,1±0,8 %) больных, нерегулярно – 24 (46,2±2,4%) и не принимали гипотензивные препараты – 17 (32,7±1,02%) больных из 52-х (рис. 3.1.2).

Таблица 3.1.2. - Уровень артериального давления у больных ишемическим инсультом в различных сосудистых бассейнах, (M± SD).

Сосудистый бассейн	Количество случаев (n)	Артериальное давление	
		систолическое, (мм.рт.ст.)	диастолическое (мм.рт.ст.)
внутренней сонной артерии	4	150±6*	90,0±2,1
средней мозговой артерии	30	190,33±3,98	120,2±3,5•
основной артерии	4	180,00±6,3	110±2,45•
задней мозговой артерии	10	165,00±5,0*	102,5±2,2•
задней нижней мозжечковой артерии	3	125	85
средней мозговой артерии и задней мозговой артерии	1	140	90,0

Примечание: * - сравнение показателей больных с очагом ишемии в бассейне средней мозговой артерии (p < 0,05);

• - сравнение показателей больных с очагом ишемии в бассейне внутренней сонной артерии (p < 0,05).

Среди 46 больных энцефалопатией с гипертонической болезнью, 32 (69,6%) свидетельствовали о колебании артериального давления более 5 лет, 14 (30,4%) больных - последние 2 года. Регулярно гипотензивную терапию, на протяжении более 5 лет, получали 21 (46,7±1,08%) больной (p < 0,05), нерегулярно принимали препараты – 14 (30,43±1,0%) больных (p > 0,05), и не принимали гипотензивные препараты – 11 (23,9±0,93%) человек (p < 0,05), (рис. 3.1.2).

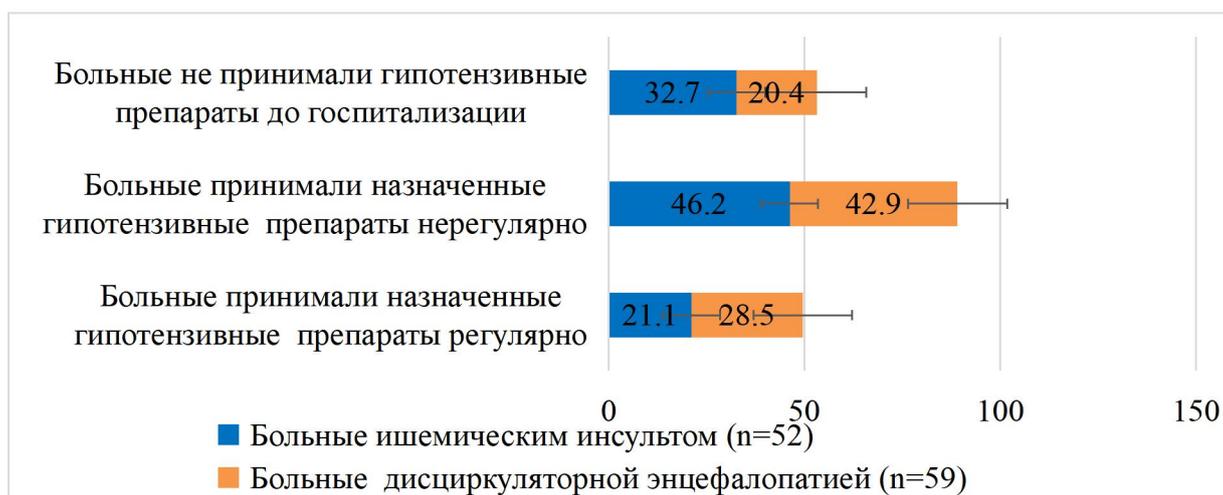


Рисунок 3.1.2 - Регулярность приема гипотензивных препаратов больными до настоящей госпитализации по поводу ишемического инсульта и дисциркуляторной энцефалопатии, ($P \pm SD\%$).

В группе больных инсультом индекс массы тела (ИМТ) от 23,2 до 31,5, с медианой арифметического ряда - 28,4, Модой - 29,9. Среднее значение ИМТ у мужчин - 27,5, у женщин - 29,1. Избыточная масса тела диагностирована у 41 (78,8%), ожирение у 7 (13,5%), нормальный вес наблюдался у 4 (7,7%) больных. В группе больных энцефалопатией ИМТ от 21 до 40, средние значения у мужчин - 27,2, у женщин - 27,9. Ожирением страдали 15 (25,4%) человек, избыточный вес отмечен у 28 (47,5%), нормальным вес был у 16 (27,1%) обследованных.

По данным аускультации сердца, у больных ишемическим инсультом, приглушенный сердечный тон выявили у 2/3 обследуемых, систолический, диастолические шумы у 17,3% (8) больных. При этом, 1/2 часть больных были с ишемическим инсультом в бассейне среднемозговой артерии, 3 больных с инфарктом в бассейне основной артерии, 6 с поражением задней мозговой артерии. У больных дисциркуляторной энцефалопатией, приглушенный сердечный тон выявлен у 18,6% (11) обследованных, систолический, диастолические шумы у 17% (10) больных.

По данным электрокардиографии (ЭКГ) нормальный синусовый ритм на момент обследования поддерживался у 96,2% (50) больных основной группы и

у всех больных группы сравнения. У 65,4% больных инсультом частота сердечных сокращений была от 58 до 78 уд/мин, в среднем $66,72 \pm 1,52$ уд/мин, у 1/3 больных выявлена синусовая тахикардия 90-100 уд/мин ($91,00 \pm 5,42$), у 9,6% - эпизоды мерцательной аритмии предсердий с частотой сердцебиения 62-123 уд/мин. У 91,5% (54) больных энцефалопатией частота сердечных сокращений была в пределах 54 - 80 уд/мин ($65,92 \pm 1,13$), синусовая тахикардия 90-108 уд/мин ($94,25 \pm 3,32$) зарегистрирована у 8,5% (5) обследованных, фибрилляции предсердий, мерцательной аритмии не было.

Электрокардиографические признаки снижения кровенаполнения миокарда на фоне ишемического инсульта выявлены у 11,5% больных (6 человек из 52-х). При этом зоны ишемизации находились в бассейнах передней нисходящей (межжелудочковой) и огибающей ветвей левой коронарной артерии, с локализацией в различных участках субэндокардиального слоя передней и боковой стенок левого желудочка, 2/3 межжелудочковой перегородки. У больных дисциркуляторной энцефалопатией ЭКГ признаки уменьшения перфузии сердечной мышцы не выявлены. Нарушение процессов реполяризации кардиомиоцитов и гипертрофия миокарда левого желудочка в основной группе обследуемых выявлены у 88,46% (46) и у 76,3% (45) больных соответственно, в группе сравнения у 69,5% (41) и у 32,2% (19) больных.

Нарушение проводящей системы сердечной мышцы по данным ЭКГ наблюдалось у 34,6% (18) больных основной группы. Среди них блокада правой ножки пучка Гиса зарегистрирована у 4 человек, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса у 9, нарушения внутри желудочковой проводимости по нижней стенке левого желудочка у 2, атриовентрикулярная блокада I степени у 3. В группе сравнения нарушение проводящей системы сердца выявлены у 35,6% (21) больных, из них блокада левой ножки пучка Гиса у 16 больных, блокада правой ножки пучка Гиса у 5. Эктопические очаги возбуждения в виде суправентрикулярной экстрасистолии, зарегистрированы у 34,6% (18) больных с инсультом и у 27,1% (16) больных энцефалопатией. По данным ЭХОКГ уменьшение минутного объема сердца, суммарной

сократительной способности кардиомиоцитов, клапанная недостаточность наблюдались у 1\3 больных энцефалопатией и 2\3 больных инсультом.

По данным лабораторного исследования у 48,1% (25) больных ишемическим инсультом в острейшем периоде концентрация глюкозы в крови находился в пределах унифицированной нормы (3,33–5,55ммоль/л), со средними значениями - 4,55±0,16ммоль/л; впервые гипергликемию в пределах 7,36±0,47 ммоль/л выявили у 19,23% (10) больных инсультом ($p < 0,001$); сахарным диабетом II типа страдали 32,69% (17) больных, содержание глюкозы в крови у них было около 10,5±1,52ммоль/л ($p_1 < 0,05$) (табл.3.1.3).

Таблица 3.1.3. – Средние значения глюкозы в крови у больных ишемическим инсультом при поступлении в стационар ($P \pm SD$)

Больные ишемическим инсультом (n=52)			
Наличие гипергликемии и количество больных (%)	гипергликемия отсутствовала, (n=25) 48,1%	гипергликемия впервые выявленная, (n=10) 19,23%	сахарный диабет II типа, (n=17) 32,69%
Концентрация глюкозы в плазме крови(ммоль/л)	4,55±0,16	7,36±0,47 $p < 0,001$	10,50±1,52 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$

Примечание: p , p_1 – статистическая значимость различий показателей.

У 88,1% (52) больных ДЭ уровень глюкозы в крови соответствовал унифицированной норме, средние значения были 4,37±0,09 ммоль/л ($p > 0,05$), с сахарным диабетом II типа наблюдались 11,9% (7) больных, уровень гипергликемии у них был около 9,43±0,58 ммоль/л ($p < 0,05$).

Регулярный прием сахар снижающих пероральных препаратов отметили 6 (11,5%) больных основной группы и 3 (5,1%) из группы сравнения. В обеих группах больные сахарным диабетом отрицали использование инсулина и фактически не подтвердили наличия сахарного диабета у своих родственников.

По данным липидного анализа крови у 34,6±1,3% (18) больных ишемическим инсультом, показатели были в пределах нормы: общий холестерин - 4,91±0,03ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) -

2,86±0,05ммоль/л, высокой плотности (ЛПВП) - 1,25±0,05ммоль/л, и триглицериды - 1,65±0,05ммоль/л (табл. 3.1.4). У 2/3 больных ишемическим инсультом выявили гиперлипидемию, 1л крови содержал 6,64±0,19ммоль общего холестерина, 3,78±0,13ммоль ЛПНП, 0,79±0,03ммоль ЛПВП и 3,21±0,04 ммоль триглицеридов (р <0,01). При этом, показатели превышали референтные значения общего холестерина на 18,6%, ЛПНП на 8%, триглицеридов – в 2 раза. Концентрация ЛПВП снижалась на 23% (табл. 3.1.4).

Таблица 3.1.4 - Показатели липидного спектра крови у больных ишемическим инсультом и дисциркуляторной энцефалопатией в первые сутки госпитализации (M±SD).

Показатель и липидного состава крови (ммоль/л)	Референтные значения (ммоль/л)	Группы больных:			
		ишемическим инсультом (ИИ), n=52, и дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), n=59		дислипидемия	
		нормальные показатели липидного состава крови			
		больные ИИ, 34,6%	больные ДЭ, 54%	больные ИИ, 65,4%	больные ДЭ, 46%
Общий холестерин	3,2-5,6	4,91±0,03	4,21±0,13 p>0,05	6,64±0,19 p<0,01 p ₁ <0,01	6,11±0,16 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05
Лipoproteины низкой плотности	1,9-3,5	2,86±0,05	2,94±0,04 p>0,05	3,78±0,13 p<0,001 p ₁ <0,01	3,69±0,03 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05
Лipoproteины высокой плотности	0,9-2,3	1,25±0,05	1,35±0,05 p>0,05	0,79±0,03 p<0,05 p ₁ <0,05	0,75±0,02 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Триглицериды	0,4-1,7	1,65±0,05	1,67±0,01 p>0,05	3,21±0,04 p<0,01 p ₁ <0,01	2,40±0,03 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05

Примечание: p, p₁, p₂ – статистическая значимость различий показателей.

Гемостазиологическое исследование проводили не позднее 48 часов после развития инсульта. У всех больных с инсультом количество тромбоцитов в

крови находилось в референтном диапазоне ($242,13 \pm 12,06 \times 10^9/\text{л}$) и достоверно не отличалось ($p > 0,05$) от таковых показателей у больных с дисциркуляторной энцефалопатией ($235,11 \pm 10,09$), (табл. 3.1.5).

Таблица 3.1.5. - Показатели гемостазиограммы лиц, поступивших на стационарное лечение по поводу ишемического инсульта и дисциркуляторной энцефалопатии ($M \pm SD$)

Лабораторные показатели гемостазиограммы	Референтный интервал	Больные ишемическим инсультом, n=52	Больные дисциркуляторной энцефалопатией, n=59
Количество тромбоцитов в крови ($\times 10^9/\text{л}$)	170-350	$242,13 \pm 12,06$ $p > 0,05$	$235,11 \pm 10,09$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
АЧТВ (с)	22,5-35,5	$20,56 \pm 0,24$ $p < 0,05$	$22,33 \pm 0,14$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$
ПВ (с)	12-16	$11,27 \pm 0,12$ $p > 0,05$	$12,26 \pm 0,10$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
ПТИ (%)	80-110	$93,94 \pm 0,96$ $p > 0,05$	$102,63 \pm 0,77$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
МНО (ед.)	0,82-1,18	$0,79 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$0,83 \pm 0,01$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
ТВ (с)	14-17	$12,51 \pm 0,06$ $p > 0,05$	$13,85 \pm 0,13$ $P > 0,05$ $p_1 < 0,05$
Фибриноген (г/л)	2,00-4,00	$2,89 \pm 0,03$ $p > 0,05$	$2,87 \pm 0,03$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
РФМК (этаноловый тест)	«+» или «-»	Слабо «+» - 63,5 %, «-» - 36,5% больных	Слабо «+» - 38,9%, «-» - 61,11% больных

Примечание: p, p₁, p₂ – статистическая значимость отличий показателей.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) в первые сутки инфаркта мозга составляло $20,56 \pm 0,24$ с, что на 8,62% меньше нижней границы физиологической нормы. У больных дисциркуляторной

энцефалопатией АЧТВ было $22,33 \pm 0,14$, что достоверно больше, чем у больных инсультом ($p < 0,01$), (табл. 3.1.5).

Протромбиновое время (ПВ) у больных инсультом в острейшем периоде было укорочено по сравнению с минимальным референсным значением и ПВ у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на 6,08% и 8,08% ($p < 0,05$) соответственно (табл. 3.1.5).

Протромбиновый индекс (ПТИ) у больных основной группы ($93,94 \pm 0,96\%$) и группы сравнения ($102,63 \pm 0,77\%$) отличался ($p < 0,05$), но не превышал референтные значения (табл. 3.1.5).

Средние значения МНО в острейшем периоде инсульта $0,79 \pm 0,01$ ед., были ниже статистической нормы - 0,82-1,18ед. ($p < 0,05$), и меньше, чем у больных дисциркуляторной энцефалопатией ($0,83 \pm 0,01$ ед.), ($p < 0,05$), (табл. 3.1.5).

Показатель тромбинового времени (ТВ) в острейшей период ишемического инсульта был на 10,64% меньше физиологической нормы и на 9,68% меньше ($p < 0,05$), чем у больных энцефалопатией (табл. 3.1.5).

Количество фибриногена в плазме крови в обеих группах определялось в пределах физиологических значений. В первые 48 часов после инфаркта мозга средние значения показателя равнялись $2,89 \pm 0,03$ г/л и достоверно не отличались от таковых у больных энцефалопатией ($p > 0,05$), (табл. 3.1.5).

Результаты этанолового теста у больных основной группы у 63,5% обследованных показали слабоположительный ответ, у 36,5% - отрицательный. В группе сравнения слабоположительный тест выявлен у 38,9% больных, что достоверно меньше, чем у больных с инсультом ($p < 0,05$) (табл. 3.1.5).

Таким образом, у всех больных с инсультом выявлены умеренные признаки гиперфункции внутреннего и внешнего механизмов образования протромбиназы, повышенной активности плазматического протромбинового комплекса, ускорения превращения фибриногена в фибрин, угнетения фибринолитической активности плазмы крови, что свидетельствует о наличие гиперкоагуляционного синдрома.

Также, в анамнезе у больных ишемическим инсультом и дисциркуляторной энцефалопатией выявили: эпизоды мерцательной аритмии, инфаркт миокарда у $9,6\pm 1,9\%$ (5) и у 1, преходящие нарушения мозгового кровообращения у $11,6\pm 1,8\%$ (6) и у 2, частые стрессы у $21,2\pm 3\%$ (11) и у $11,9\pm 4,6\%$ (7), соответственно. Привычку к табакокурению отметили $30,8\%$ (16) больных с инсультом и 34% (20) больных с дисциркуляторной энцефалопатией.

Таким образом, по данным физикального и инструментального обследования, основными факторами риска ишемического инсульта, у обследованных жителей низкогорья, явились многолетняя артериальная гипертензия и гиперкоагуляционный синдром выявленные у всех больных, при этом $78,85\%$ (41) больных инсультом не выполняли врачебные рекомендации, гипотензивные препараты не принимали или принимали эпизодически. Признаки нарушение сердечной деятельности были практически у всех больных с инсультом у $2\frac{1}{3}$ больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Дислипидэмию, гипергликемию выявлены у $2\frac{1}{3}$ больных основной группы и почти у половины больных группы сравнения. Сахарный диабет II типа диагностирован у $1\frac{1}{3}$ больных инсультом и у $11,9\pm 4,6\%$ (7) больных энцефалопатией (табл. 3.1.4). Из сопутствующих заболеваний в основной группе и группе сравнения чаще диагностировали хронический холецистит, желчекаменную болезнь у 11 ($21,2\%$), и 50 ($84,75\%$) больных, остеохондроз, деформирующий остеоартроз у $1\frac{1}{4}$ и $1\frac{1}{2}$ больных, соответственно, реже наблюдали болезни мочеполовой, дыхательной систем, эндокринной, атрофический гастрит, язвенная болезнь желудка, дисфункция сфинктера Оди, анемия, другая вертеброгенная и соматическая патология.

Нами проведен анализ факторов риска ишемического инсульта у жителей низкогорной местности в исследуемых подгруппах. Так, в первой подгруппе, у больных с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева, церебральный атеросклероз наблюдался у 12 ($66,6\%$), коронарная болезнь сердца у 12 ($66,6\%$), сахарный диабет 2 типа у 5 ($27,7\%$), сердечная недостаточность у 5 ($27,7\%$), стенокардия у 4 (22%), желчекаменная болезнь у 4

(22%), диабетическая полинейропатия у 3 (16,6%), дегенеративные заболевания позвоночника отмечены у 5 (27,7%) больных (рис. 3.1.3).

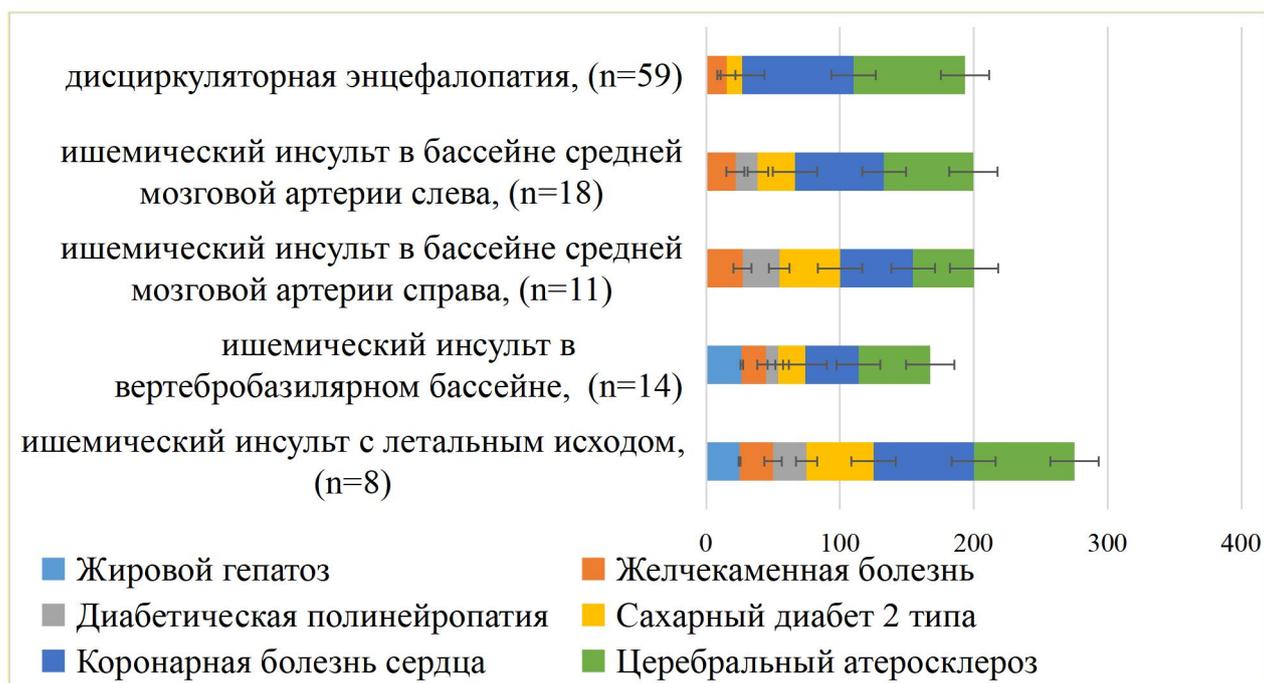


Рисунок 3.1.3 - Верифицированные сопутствующие заболевания у больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева, справа, вертебробазиллярном бассейне и у больных с летальным исходом, (P).

Во второй подгруппе, у больных с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии справа, коронарная болезнь сердца верифицирована в 6 (54,54%) случаях, сахарный диабет 2 типа и церебральный атеросклероз у 5 больных (45,5%), сердечная недостаточность, стенокардия у 3 (27,3%), диабетическая полинейропатия желчекаменная болезнь, дегенеративные заболевания позвоночника выявлены у 27,3% (рис. 3.1.3).

В третьей подгруппе, у больных с ишемическим инсультом в вертебробазиллярном бассейне, церебральный атеросклероз выявлен у 8 (53,3%), коронарная болезнь сердца у 6 (40%), жировой гепатоз у 4 (26,6%), сахарный диабет 2 типа у 3 (20%), диабетическая полинейропатия у 1 (9,1%), сердечная недостаточность, стенокардия у 4 (36,4%), желчекаменная болезнь у 2 (18,2%), дегенеративные заболевания позвоночника у 7 (49,1%) больных (рис. 3.1.3).

Среди больных с летальным исходом инсульта (8 наблюдений) у 6 (75%) выявлен церебральный атеросклероз, коронарная болезнь сердца, у 4 (50%) сердечная недостаточность и стенокардия, у 4 (50%) сахарный диабет, у 2 (25%) диабетическая полинейропатия, у 25% - жировой гепатоз, желчекаменная болезнь (рис. 3.1.3).

Таким образом, больше сопутствующих заболеваний было у больных с полушарными инфарктами и летальным исходом. Гипергликемия и сахарный диабет чаще встречались среди больных с правополушарными очагами инсульта. Для больных с заднециркулярными инфарктами характерным явились церебральный атеросклероз, жировой гепатоз (рис. 4.1.1), а также клинические признаки дегенеративных заболеваний позвоночника. У больных ДЭ исследуемые факторы риска встречались в 1,5 -2 раза реже.

3.2. Клинико-неврологические особенности ишемического инсульта в исследуемых подгруппах больных, и у больных с дисциркуляторной энцефалопатией.

По данным нейровизуализационных методов исследования у 34 больных инсультам очаг ишемии располагался в полушариях, при этом поражение в бассейне средней мозговой артерии было у 30 (57,7%) больных, внутренней сонной артерии у 4 (7,7%). У 18 больных инсульт диагностирован в области ствола, так, инфаркт мозга в бассейне задней мозговой артерии был у 10 (19,23%), основной артерии у 4 (7,7%), задней нижней мозжечковой артерии у 3 (5,7%), в бассейнах задней и средней мозговых артерий у 1 (1,9%) (рис. 3.2.1). Среди этих больных летальный исход развился у 8 (15,4%), это были все больные с инсультом в бассейне внутренней сонной артерии - 4 (7,7%), больных с инсультом в бассейне задней нижней мозжечковой артерии - 2 (3,8%), а также больной с инсультом в бассейне средней мозговой артерии и в бассейне задней, средней мозговых артерий (рис. 3.2.1).

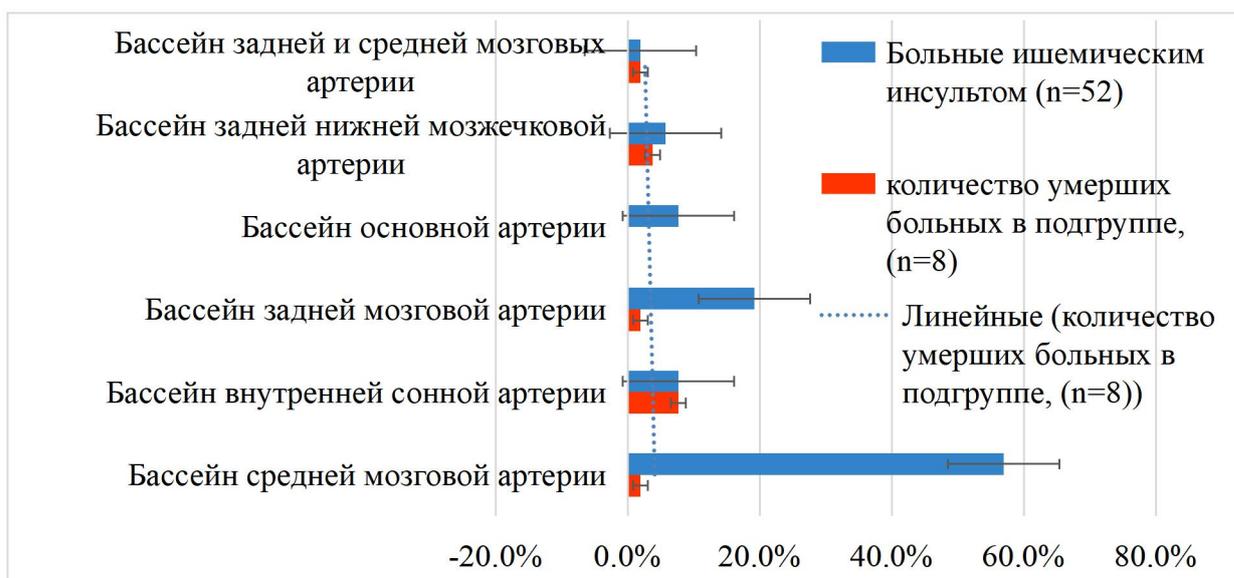


Рисунок 3.2.1 – Распределение больных ишемическим инсультом в зависимости от поражённого бассейна и доля умерших больных в каждой подгруппе ($P \pm SD$).

Степень нарушений сознания у больных с ишемическим инсультом оценивали по шкале ком Глазко во время их госпитализации и спустя 10-ть дней на фоне лечения. Нарушение сознания в острейший период ишемического инсульта наблюдалось у 38 ($73,1 \pm 1,8\%$) больных из них у 28 больных инсульт был в каротидном бассейне, у 10 в вертебробазиллярном. В ясном сознании прибывали 14 ($26,9 \pm 1\%$) больных (рис. 3.2.2) с ишемическим инсультом в бассейне каротидных артерий - 6, в вертебробазиллярном бассейне - 8 больных. Оглушенное сознание наблюдалось у 25 ($48,1 \pm 1,99\%$) больных, из них инсульт в каротидном бассейне верифицирован у 19 обследуемых, в вертебробазиллярном у 6 (рис. 3.2.2). Сопорозное сознание было у 11 ($21,2 \pm 3,7\%$) больных, из них инсульт в бассейне каротидных артерий наблюдался у 8 человек, в вертебробазиллярном бассейне у 3. Нарушение сознания до уровня комы I сохранялось у 2 ($5,3\%$) больных с очагом ишемии в стволе и левом полушарии головного мозга (рис. 3.2.2).

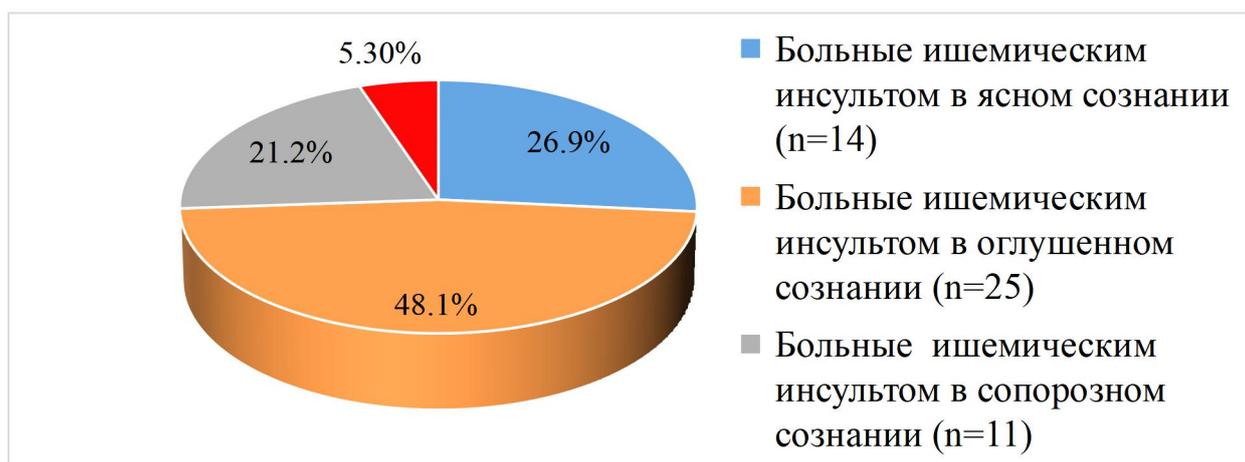


Рис. 3.2.2. Состояние сознания у больных первичным ишемическим инсультом в острейшем периоде, (P%).

На 10-е сутки оглушенное сознание сохранялось у 9 больных инсультом в каротидном бассейне и 5 больных инсультом в стволе. В сопорозном сознании находились 7 больных (таб. 3.2.1), из них 5 с инсультом в каротидных артериях, 2 - с стволовым инфарктом. Умерло 6 больных с локализацией инфаркта в бассейне внутренней сонной артерии - 4, в бассейне средней мозговой артерии справа - 1, в бассейне задней, нижней мозжечковой артерии - 1.

Больные инсультом в сопорозном сознании (11 человек) и коматозном (2 человека) в первые сутки госпитализации, по шкале Глазго набирали 7-9 ($8,00 \pm 0,2$) баллов. На 10 сутки положительная динамика наблюдалась у 7 человек, уровень сознания соответствовал 10-13 ($12,5 \pm 1,2$) баллам ($p < 0,001$), 2 - перешли в коматозное состояние. Девять больных в оглушенном сознании в острейшей период набрали 10-12 баллов ($11,83 \pm 0,17$) по шкале Глазго на 10 сутки лечения улучшение наблюдалось у 7 больных, по шкале Глазго они набирали 13-14 ($13,1 \pm 0,9$) баллов ($p < 0,001$). Оглушенное сознание с верхними границами - 13-14 ($13,71 \pm 0,03$) баллов, в первые сутки госпитализации, было у 16 больных, на 10 сутки все эти больные по шкале набирали 14 -15 ($14,00 \pm 0,45$) баллов ($p < 0,001$), (таб. 3.2.1).

Таблица 3.2.1. - Динамика уровня сознания у выживших больных ишемическим инсультом на 10 сутки наблюдения по шкале Глазго (M±SD).

Количество больных ишемическим инсультом		Сумма баллов по шкале ком Глазго, (M±SD)	
1-е сутки, n=38, абс. число (%)	10 -12 е сутки, n=30, абс. число (%)	1-е сутки	10-е сутки
16 (42,1±1,3%)	16 (53,3±1,7%)	13,71±0,03	14,00±0,45 p <0,001
9 (23,7±1,15%)	7 (23,3±1,46%)	11,83±0,17	13,1±0,9 p <0,05
13 (34,2±1,28%)	7 (23,3±1,46%)	8,0±0,2	12,5±1,2 p <0,001

Примечание: p – статистическая значимость отличий показателей.

Проведён анализ жалоб больных основной группы и группы сравнения при поступлении в стационар (таб. 3.2.2). Количество жалоб у больных инсультом было в 1,5-2 раза меньше, чем при энцефалопатии. Так, 39 (75±0,9%) больных инсультом находились в пассивном положении и нуждались в постороннем уходе, у 41 (78,8±0,5%) наблюдалась постоянная или нарастающая слабость в конечностях по гемитипу. Нарушение артикуляции, понимания обращенной речи, угнетение речевой активности наблюдали у 23 (44,2±1,8%) больных инсультом, из них у 5 в последующем диагностирована тотальная афазия. Жалобы на тошноту предъявляли 12 (23,1±1,7%) больных, онемение в конечностях беспокоило 14 (26,9±0,7%) больных. Головная боль гипертензивного характера выявлена у 13 (25±3,2%), головокружение у 10 (19,2±0,5), рвота у 6 (11,5±2,1%) больных инсультом. Реже, у больных инсультом, встречалась шаткость, неустойчивость при ходьбе – у 5 (9,6±0,4%), асимметрия лица – у 3 (5,8±0,8%), общая слабость и эмоциональная лабильность выявлены у 3 (5,8±0,8%) больных (таб. 3.2.2).

В группе сравнения практически все больные указывали на постоянные или периодические головные боли сосудистого, гипертензивного характера, снижение памяти на текущие события (таб. 3.2.2). В этой группе, чаще, чем у больных инсультом наблюдалось головокружение системного, несистемного

характера $83,1 \pm 0,4\%$ и $19,2 \pm 0,5\%$, соответственно ($p < 0,05$). Характерными жалобами были быстрая утомляемость - у 44 ($74,6 \pm 0,7\%$), общая слабость – у 39 ($66,1 \pm 1,1\%$), эмоциональная лабильность – у 25 ($42,4 \pm 0,8\%$), шаткость, неустойчивость при ходьбе - у 25 ($42,4 \pm 0,8\%$) больных ($p < 0,05$). Реже наблюдалась тошнота у 11 ($18,6 \pm 0,5\%$), рвота у 5 ($8,5 \pm 1,5\%$) и преходящие слабость, онемение в конечностях у 2 ($3,4 \pm 2,1\%$) больных (таб. 3.2.2).

Таблица 3.2.2. - Субъективные проявления ишемического инсульта и дисциркуляторной энцефалопатии у больных в 1-е сутки госпитализации, (P±SD)

Субъективные симптомы	Больные ишемическим инсультом, (n=52)	Больные дисциркуляторной энцефалопатией, (n=59)	статистическая значимость отличий показателей
Головная боль	25±3,2	100	p < 0,05
Головокружение	19,2±0,5	83,1±0,4	p < 0,05
Тошнота	23,1±1,7	18,6±0,5	p > 0,05
Рвота	11,5±2,1	8,5±1,5	p > 0,05
Слабость в конечностях	78,8±0,5	3,4±2,1	p < 0,05
Онемение в конечностях	26,9±0,7	3,4±2,1	p < 0,05
Нарушения речи	44,2±1,8	0	-
Асимметрия лица	5,8±0,8	0	-
Пассивное положение	80,7±0,9	0	-
Шаткость, неустойчивость при ходьбе	9,6±0,4	42,4±0,8	p < 0,05
Общая слабость	5,8±0,8	66,1±1,1	p < 0,05
Быстрая утомляемость	0	74,6±0,7	-
Снижение памяти	0	100	-
Эмоциональная лабильность	5,8±0,8	42,4±0,8	p < 0,05

В основной группе у 34 больных с локализацией очага ишемии в полушариях головного мозга, при поступлении в стационар ограничение вербального контакта наблюдалось у 20 (58,9%) больных, 3 (8,8%) находились в состоянии психомоторного возбуждения. У всех выявлены очаговые неврологические симптомы. Со стороны черепно-мозговых нервов нистагм

выявлен у 14 (41,2%) больных, парез взора у 3 (8,8%), гемианопсия у 2 (5,9%), сглаженность носогубной складки у 29 (85,3%), отклонение языка от средней линии контралатерально очагу поражения у 12 (35,3%). Двигательные расстройства были представлены снижением мышечного тонуса у 30 (88,2%), спастическим тонусом скелетной мускулатуры по гемитипу на контралатеральной стороне у 4 (11,8%) обследованных. По шкале MRS снижение мышечной силы до 1-2 баллов наблюдалось у 18 (52,9%), до 3 баллов у 12 (35,3%), до 4 баллов у 4 (11,7%) больных. Анизорефлексия сухожильных и надкостничных рефлексов выявлена у всех больных. Патологический рефлекс Бабинского был положительным у 13 (38,2%) больных, из них у 8 больных рефлекс определялся справа, у 4 слева и у 1 был двусторонним. Кистевой рефлекс Россолимо обнаружили у 18 (52,9%) больных, слева у 5, справа у 8, с двух сторон у 5. Ладонно-подбородочный рефлекс Маринеску-Радовича наблюдался у 9 (26,5%) больных, с двух сторон определялся у 7, слева у 2 больных. Координаторные пробы проводились у 8 больных, находящихся в ясном сознании. У 2 больных выявлены интенция, мимо-попадание при проведении координаторах проб. Больные с пирамидной недостаточностью (34 человека) испытывали затруднения в выполнении пальценосовой, пяточно-коленной проб. Проводниковые расстройства чувствительности в виде контралатеральной гемигипестезии выявлены у 10 (29,4%) больных. Явления менингизма наблюдались у 16 больных, речевые расстройства у 17 (50%), элементы моторной афазии у 11 (32,4%), сенсорная афазия у 4 (11,8%), тотальная афазия у 5 (14,7%) больных. Нарушение дыхания, нестабильная гемодинамика, расстройство функции тазовых органов наблюдались у 13 (38,2%), острая окклюзионная гидроцефалия у 5 (14,7%) больных.

Следует отметить, что на 10 сутки госпитализации уменьшение выраженности неврологических нарушений наблюдалось у 14 (41,2%) больных. Отмечалось нарастание мышечной силы, по шкале MRS на 0,5 – 1,0 балл. У остальных 12 (35,3%) видимых изменений со стороны мышечной силы не происходило и у 2 (5,9%) обследованных наблюдалась плегия.

Среди 18 больных ишемическим инсультом в вертебробазилярном бассейне у 5 (27,8%) наблюдалось ограничение вербального контакта, у 1 состояние психомоторного возбуждения. Со стороны черепно-мозговых нервов анизокория наблюдалась у 3 (16,7%) больных, нистагм у 8 (44,4%), парез взора у 1, гемианопсия у 2 (11,1%), недостаточность VII пары черепно-мозговых нервов у 8 (44,4%) больных, девиация языка у 7 (38,9%). Симптомы дисфагии, дисфонии, дизартрии, а также снижение глоточного, небного рефлексов наблюдались у 5 (27%) больных. Двигательные расстройства со снижением мышечного тонуса у 10 (55,6%) больных, с повышением мышечного тонуса по спастическому типу на контралатеральной стороне от очага поражения наблюдалось у 2 (11,1%) и у 6 (33,3%) больных мышечный тонус был неизменным. При поступлении в стационар снижение мышечной силы по шкале MRS до 1-2 баллов наблюдалось у 2 (11,1%), до 3 баллов у 4 (22,2%), до 4 баллов у 6 (33,3%) больных. Анизорефлексия сухожильных, надкостничных рефлексов выявлена у 13 (72,2%) больных. Патологический рефлекс Бабинского присутствовал у 3 (16,7%) больных слева, кистевой рефлекс Россолимо у 9 (50%) больных, слева у 3 (16,7%), справа у 5 (27,8%) и с двух сторон у 1 (5,6%), ладонно-подбородочный рефлекс Маринеску-Радовича был у 11 (61%) больных, слева у 4, справа у 5. Координаторные пробы проведены 6 больным, находящимся в ясном сознании, мозжечковые симптомы выявлены у 4 больных. Контралатеральная гемигипестезия наблюдалась у 4 больных. Явления менингизма присутствовали у 14 (77,8%) больных. Нарушение дыхания, нестабильность гемодинамики, расстройство функции тазовых органов отмечены у 4 (22,2%) больных, острая окклюзионная гидроцефалия у 2 больных. На 10-е сутки госпитализации уменьшение неврологических нарушений, нарастание мышечной силы на 0,5 -1,0 балл наблюдалось у 6 больных.

По данным шкалы Гусева и Скворцовой 12 (23,2±3,5%) больных поступили в отделение в крайне тяжелом состоянии, средний балл варьировал от 28,3±0,6

до $29,7 \pm 0,6$ единиц (табл.3.2.3), шесть из них умерли на 6-8 сутки, двое на 10-12 сутки заболевания.

Таблица 3.2.3. – Выраженность неврологических изменений у больных ишемическим инсультом в острейшем и остром периодах по шкале Гусева и Скворцовой, (M±SD).

Выраженность неврологических изменений	Количество больных ишемическим инсультом, абс.число, (%)		Сумма баллов по шкале Гусева и Скворцовой (M±SD)	
	1-е сутки n =52	10-е сутки n =46	1-е сутки n =52	10-е сутки n =46
крайне тяжелые	6 (11,6%)	летальный исход	$28,3 \pm 0,6$	летальный исход
крайне тяжелые	6 (11,6%)	2 (4,3%)	$29,7 \pm 0,6$	24
среднетяжелые	28 (53,8%)	27 (58,7%)	$32,67 \pm 0,77$	$36 \pm 1,3$ p <0,05
легкой степени	12 (23,1%)	17 (36,9%)	$43,17 \pm 0,65$	$45,1 \pm 0,6$ p <0,05

Примечание: p – статистическая значимость отличий показателей.

Среднетяжелое состояние наблюдалось у 28 ($53,8 \pm 2,2\%$) больных инсультом, по шкале они набирали $32,67 \pm 0,77$ балла, легкий неврологический дефицит со средним баллом по шкале $43,17 \pm 0,65$ выявлен у 12 ($23,1 \pm 2,9\%$) больных. На 10 сутки госпитализации крайне тяжелый неврологический дефицит сохранялся у 2 ($4,3 \pm 0,45\%$) больных, среднетяжелое состояние наблюдалось у 27 ($58,7\%$) больного, состояние легкой степени тяжести было у 17 ($36,9 \pm 2,2\%$) больных. При этом по шкале Гусева и Скворцовой положительная динамика на 10 сутки прослеживалась у 38 больных ишемическим инсультом, со среднетяжелым инсультом набирали $36 \pm 1,3$ баллов, с лёгким неврологическим дефицитом - $45,1 \pm 0,6$ баллов (p <0,05), (табл.3.2.3).

Также, тяжести инсульта оценивали по международной шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), (табл.3.2.4). В острейший период, инсульт тяжелой степени наблюдался у 8 ($15,4\%$) больных со средним баллом по шкале NIHSS $23 \pm 0,2$, на 10 сутки у 2 человек происходило увеличение

среднего балла до 27, что свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе заболевания, 6 больных умерли (табл.3.2.4).

Таблица 3.2.4. Степень тяжести ишемического инсульта по шкале NIHSS у больных, проживающих в условиях низкогорья (M±SD).

Степень тяжести инсульта	Количество больных ишемическим инсультом, абс.число, (%)		Сумма баллов по шкале NIHSS, (M±SD)	
	1-е сутки n =52	10-е сутки n =46	1-е сутки n =52	10-е сутки n =46
Легкой степени	12	15	3,3 ±0,35	2,3 ±0,55 p <0,05
Средней степени	25	25	9 ±0,5	5,4 ±0,67 p <0,001
Между средней и тяжелой степенью	7	4	18,5 ±0,3	17,2±0,2 p >0,05
Тяжелой степени	2	2	23	27
Тяжелой степени	6	летальный исход	23 ±0,2	-

Примечание: p – статистическая значимость отличий показателей.

Инсульт между средней и тяжелой степенью тяжести наблюдался у 7 (13,5%) больных, средний балл по шкале NIHSS составил 18,5 ±0,3, на 10 сутки госпитализации у 4 (8,7%) больных суммарный балл по шкале не снижался и составлял 17,2±0,2 (p >0,05). С инсультом средней тяжести поступили 25 (48,1%) больных, средний балл по шкале был около 9±0,5, на 10 сутки снизился до 5,4 ±0,67 (p <0,001). Всего, со средней тяжести инсульта на 10 сутки наблюдались 25 (54,3%) больных. Инсульт легкой степени в первые сутки госпитализации диагностирован у 11 (21,15%) больных, по шкале они набирали в среднем 3,3 ±0,35 баллов. На 10 сутки инсульт соответствовал легкой степени у 15 (32,6%) больных, в среднем по шкале NIHSS они набирали 2,3 ±0,55 балла (табл. 3.2.4).

При оценки функциональной дееспособности и инвалидизации больных ишемическим инсультом, по шкале Рэнкина, 7 (13,5%) больных в первые сутки госпитализации набрали 1 балл. Они были способны ухаживать за собой без

посторонней помощи, их двигательные, чувствительные, вегетативные нарушения были не значительны и частично затрудняли повседневную активность. На фоне базовой фармакологической терапии, на 10-е сутки, функциональная дееспособность восстановилась у 2-х больных (табл. 3.2.5).

Таблица 3.2.5. - Функциональная дееспособность больных ишемическим инсультом по шкале Рэнкина на 1-е и 10-е сутки заболевания (M±SD).

Количество больных ишемическим инсультом, абс. число, (%)		Сумма баллов по шкале Рэнкина, (M±SD)	
1-е сутки n =52	10-е сутки n =46	1-е сутки n =52	10-е сутки n =46
2 (3,8%)	2 (4,35%)	1,0	0,00
5 (9,6%)	5 (10,9%)	1,0±0,00	1,0±0,00
5 (9,6%)	5 (10,9%)	2,0±0,00	1,2±0,19
2 (3,8%)	2 (4,35%)	3,0±0,00	1,5
12 (23,1%)	12 (26,08%)	4,0±0,00	4,0±0,00
13 (25%)	13 (28,3%)	4,0±0,00	3,0±0,2
5 (9,6%)	5 (10,9%)	5,0±0,00	3,75±0,21
2 (3,8%)	2 (4,35%)	5,0	5,0
6 (11,5%)	летальный исход	5,0±0,00	-

Неврологические нарушения, исключающие возможность возврата к прежней работе с сохранением способности к самообслуживанию, выявили у 5 (10,9%) больных на момент госпитализации они набирали 2,00±0,00 балла по шкале Рэнкина. На 10-е сутки в данной подгруппе наблюдалось увеличение функциональных возможностей, средние значения по шкале Рэнкина составили 1,2±0,19 баллов (p <0,01). Посторонняя помощь в самообслуживании при поступлении в стационар требовалась 2 (3,8%) больным, по шкале они набирали 3,00±0,00 балла, на 10 сутки сумма баллов у них снизилась до 1,5 баллов. В дебюте заболевания 25 (48,07%) больных были способны к минимальным действиям по уходу за собой, нуждались в помощи при приеме пищи, передвижении, что соответствовало 4,0±0,00 баллам по шкале Рэнкина, на 10-е сутки у 12 (26,08%) больных достоверных изменений не наблюдалось, у 13 (28,3%) показатель снизился до 3,0±0,2 баллов (p <0,01). Пассивное

положение сразу после инсульта наблюдалось у 13 (25%) больных, они нуждались в постоянном уходе, что соответствовало по шкале Ренкина $5,0 \pm 0,00$ баллам. Через 10 дней у 5 (10,9%) больных отмечалась положительная динамика в виде уменьшения тяжести неврологических нарушений, по шкале Ренкина они набирали $3,75 \pm 0,23$ балла (табл. 3.2.5), у 2 показатель оставался прежним.

Таким образом, в тяжелом, среднетяжелом состоянии поступили на стационарное лечение $2/3$ больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии, все больные с инфарктом в бассейне внутренней сонной артерии, основной артерии, 1 - в бассейне задней мозговой артерии, 2 больных с закупоркой задней нижней мозжечковой артерии, 1 с одновременным поражением задней и средней мозговых артерий. В подгруппу больных с легким неврологическим дефицитом в первые сутки исследования вошли больные инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева - 5 человек и вертебробазилярном бассейне - 7 человек. В острый период по шкале Гусева и Скворцовой, NIHSS и шкале Ренкина доля больных со средней и тяжелой степенью инсульта составила $58,7 \pm 8,5\%$, $67,4 \pm 8,7$ и $69,6 \pm 8,7\%$ ($p > 0,05$), соответственно.

Больные ДЭ I, II стадии находились в ясном сознании и не испытывали затруднений при вербальном контакте. Неврологический статус был представлен микро и очаговой неврологической симптоматикой, мнестическими нарушениями, цефалгическим синдромом, преимущественно сосудистого, гипертензивного генеза, диссомнией. Очаговая неврологическая симптоматика наблюдалась у больных ДЭ II стадии (54 человека). Выявили недостаточность глазодвигательной группы черепно-мозговых нервов (ЧМН) у 19 (32,2%) больных, VII пара ЧМН у 9 (15,3%) больных, XII пары ЧМН у 12 (20,3%) больных, бульбарный синдром у 2 (3,4%), снижение чувствительности в дистальных отделах конечностей у 2 (3,4%), атактический синдром у 38 (64,4%) больных, вертебробазилярную недостаточность у 27 (45,8%), синдром пирамидной недостаточности у 9 (15,3%), амиостатический у 11 (18,6%).

Общее состояние больных при поступлении в стационар расценивалось, как удовлетворительное у 19 (32,2%) больных, относительно удовлетворительное у 38 (64,4%) больных, средней тяжести у 2 (3,4%) больных. По данным шкалы MMSE выраженные когнитивные нарушения выявили у 10 (16,9%) больных, умеренные - у 27 (45,8%) и легкие у 19 (32,2%), когнитивных нарушений не было у 3 (5,1%) больных. По шкале Бартела, 18 (30,5) больных в умеренной степени зависели от посторонней помощи, 22 (37,3%) имели слабую зависимость и 19 (32,2) больных не зависели от посторонней помощи.

3.3 Состояние вегетативной регуляции в острейший и острый периоды ишемического инсульта в условиях низкогорья

Состояние вегетативной нервной системы организма можно расценивать как реакцию на изменения внешней и внутренней среды. В условиях патологии имеет значение сохранность иерархии вегетативной регуляции органов и систем, что предопределяет исход заболевания. Так, нами найдены отличия показателей кардиоинтервалографии в острейший и острый периоды инсульта в зависимости от локализации ишемии (табл. 3.3.1., табл.3.3.2). У больных с очагом ишемии в бассейне средней мозговой артерии слева в 1-е сутки показатели кардиоинтервалограммы $TP=1527\pm 227$ мс²\Гц, $VLF=814\pm 158$ мс²\Гц, $LF\ norm=51\pm 4\%$, $HFnorm=48\pm 3,9\%$, $LF\backslash HF=1,4\pm 0,17$ у.е., $ИН=190\pm 38,4$ у.е., достоверно отличались от таковых у больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии справа $TP=3474\pm 674$ мс² \Гц, $VLF=2914\pm 622$ мс² \Гц, $LF\ norm =76\pm 1,2\%$, $HFnorm=76\pm 1,2\%$, $LF\backslash HF=3,4\pm 0,2$ у.е., $ИН=66\pm 7,3$ у.е. ($p < 0,05$). Также, у больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии справа в первые сутки показатели $TP=3474\pm 674$ мс² \Гц, $VLF =2914\pm 622$ мс² \Гц, $LF\ norm =76\pm 1,2\%$ определялись выше, а $HF\ norm=23,5\pm 1,3\%$, $LF\backslash HF=3,4\pm 0,2$ у.е., $ИН=66\pm 7,3$ у.е. ниже, чем у больных ишемическим инсультом в вертебробазилярном бассейне ($TP=1961\pm 326$ мс²\Гц, $VLF=1259\pm 267$ мс² \Гц, $LFnorm=59,5\pm 3\%$, $HFnorm=40,3\pm 3\%$, $LF\backslash HF=1,8\pm 0,2$ у.е., $ИН=132,5\pm 23,9$ у.е. (табл.3.3.2), ($p < 0,05$). У больных ишемическим инсультом в

вертебробазилярном бассейне только значения VLF= 1259±267 мс² \Гц определялись выше (p <0,05), чем у больных инсультом с очагом ишемии в полушарии слева (табл. 3.3.1).

Таблица 3.3.1. - Показатели кардиоинтервалографии у больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева, справа в острейший и острый периоды (M±SD).

Показатели КИГ	Больные ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева, n=18		Больные ишемическим инсультом в бассейне среднемозговой артерии справа, n=11		Референтные значения по Баевскому Р.М. (1984)
	1-е сутки	10-е сутки	1-е сутки	10-е сутки	
TP (мс ² \Гц)	1527±227	4660±279 ^{o*}	3474±674*	481±174 ^{o*}	1000-2000
VLF (мс ² \Гц)	814±158*	4209±237 ^{o*}	2914±622*	368±94 ^{o*}	15-35% от TP
LF norm (%)	51±4	65±2,8 ^{o*}	76±1,2*	65±1,7 ^{o*}	54
HF norm (%)	48±3,9*	35±2,8	23,5±1,3	35±1,3 ^o	29
LF\HF (y.e.)	1,4±0,17	2,2±0,26 ^o	3,4±0,2*	1,87±0,1 ^o	1,5-2,0
АМо (%)	53±2,8	30±0,12 ^o	47±5,7	74±7 ^{o*}	30-50
ИН (y.e.)	190±38,4*	45±2,1 ^o	66±7,3	56±5,3	50-100

Примечание: ^o - сравнение показателей КИГ в подгруппах больных инсультом на 1-е и 10-е сутки, (p <0,05).

* - сравнение показателей с референтными значениями (p <0,05).

На 10 сутки наблюдения достоверные отличия были в основном по показателям нейрогуморальной активности, ИН и центральному контуру регуляции. У больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева показатели TP =4660±279мс² \Гц, VLF=4209±237мс² \Гц, АМо= 30±0,12%, ИН=45±2,1y.e. отличались от таковых у больных с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии справа TP =481±174мс² \Гц, VLF =368±94мс² \Гц, АМо =74±7% (табл. 3.3.1.) и больных с локализацией инфаркта в вертебробазилярном бассейне TP =3083±438 мс² \Гц, VLF =2527±467мс² \Гц (рис 3.3.1), ИН =184±52y.e. (табл.3.3.2), (p <0,05). У больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии справа

показатели $TP = 481 \pm 174 \text{ мс}^2 \text{ \Gammaц}$, $VLF = 368 \pm 94 \text{ мс}^2 \text{ \Gammaц}$, $ИН = 56 \pm 5,3 \text{ у.е.}$ были достоверно ниже, а $АМо = 74 \pm 7\%$ - выше (табл. 3.3.1.), чем у больных ишемическим инсультом в вертебробазилярном бассейне $TP = 3083 \pm 438 \text{ мс}^2 \text{ \Gammaц}$, $VLF = 2527 \pm 467 \text{ мс}^2 \text{ \Gammaц}$ (рис.3.3.1), $ИН = 184 \pm 52 \text{ у.е.}$, $АМо = 46,5 \pm 4,4\%$ (табл.3.3.2), ($p < 0,05$).

Таблица 3.3.2. - Показатели кардиоинтервалографии у больных ишемическим инсультом в вертебробазилярном бассейне на 1-е и 10-е сутки наблюдения ($M \pm SD$).

Показатели КИГ	Больные ишемическим инсультом в вертебробазилярном бассейне, (n=14)		Референтные значения по Баевскому Р.М. (1984)
	1-е сутки	10-е сутки	
TP ($\text{мс}^2 \text{ \Gammaц}$)	1961±326	3083±438 ^{°*}	1000-2000
VLF ($\text{мс}^2 \text{ \Gammaц}$)	1259±267*	2527±467 ^{°*}	15-35% от TP
LF norm (%)	59,5±3	65±1,7 ^{°*}	54
HF norm (%)	40,3±3*	35±1,7	29
LF\HF (у.е.)	1,8±0,2	2,02±0,17	1,5-2,0
АМо (%)	50±2,9	46,5±4,4	30-50
ИН (у.е.)	132,5±23,9	184±52*	50-100

Примечание: ° - значимые изменение показателей кардиоинтервалографии больных на 10-е сутки относительно 1-х суток наблюдения ($p < 0,05$).

* - показатели кардиоинтервалографии больных, отклоняющиеся от референтных значений ($p < 0,05$).

Показатели кардиоинтервалографии, у больных с ИИ в бассейне средней мозговой артерии слева, в 1-е сутки свидетельствовали о росте нейрогуморальных влияний на сердце, доля VLF от TP составила 53% (рис. 3.3.1), парасимпатической направленности HFnorm равный $48 \pm 3,9\%$, и напряжении регуляторных систем $ИН = 190 \pm 38,4 \text{ у.е.}$, при этом, у 7 (39%) больных этой подгруппы с объемом очага ишемии менее 10 см³ показатель LF\HF был менее 0,7 у.е. На 10-е сутки среднее значение доли показателя VLF от TP увеличилась до 90% (рис. 3.3.1), вместе с ростом симпатических влияний на ритм сердца по показателям $LF\HF = 2,2 \pm 0,26 \text{ у.е.}$, $LFnorm = 65 \pm 2,8\%$ ($p < 0,05$).

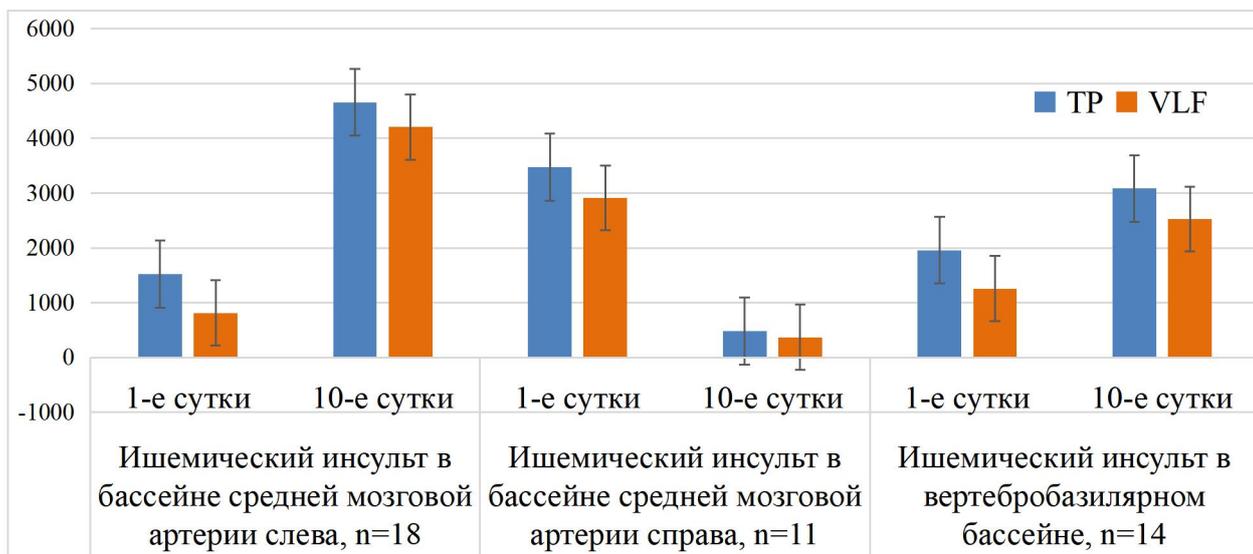


Рисунок 3.3.1 - Спектральные показатели кардиоинтервалографии: общая мощность спектра (TP), ультранизкочастотный спектр (VLF) у больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева, справа и в вертебробазилярном бассейне в острейший и острый периоды (M±SD).

У больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии справа в первые сутки госпитализации отмечалось преобладание симпатических влияний на ритм сердца по показателям $LF/HF=3,4\pm 0,2$ у.е., $LF_{norm} = 76\pm 1,2\%$, $HF_{norm} = 23,5\pm 1,3\%$ ($p < 0,05$), при этом доля VLF от TP составляла 83,8%, значения центрального контура регуляции $AMo = 47\%$. На 10 сутки наблюдалось снижение симпатической активности $LF/HF = 1,87\pm 0,1$ у.е., $LF_{norm} = 65\pm 1,7\%$, $HF_{norm} = 35\pm 1,3\%$ и увеличение показателя центрального контура регуляции $AMo = 74\pm 7\%$ ($p < 0,05$), соотношения значений ультранизкочастотного спектра и общей мощности менялись мало, доля VLF от TP составляла 80% (рис. 3.3.1).

У больных ишемическим инсультом в вертебробазилярном бассейне по данным кардиоинтервалографии в первые сутки выявлено увеличение значений $ИН = 132,5\pm 23,9$ у.е. на фоне активации нейрогуморальных влияний, доля VLF от TP составила 64%, с преобладанием парасимпатического компонента по показателям: $HF_{norm} = 40,3\pm 3\%$, $LF_{norm} = 59,5\pm 3\%$ ($p < 0,05$), (табл. 3.3.2). Однако соотношение спектральных показателей LF/HF равнялось $1,8\pm 0,2$, что

указывало на нормотонию. На 10-е сутки сохранялись высокие значения ИН $=184 \pm 52$ у.е. ($p > 0,05$), доля VLF от TP увеличилась до 82%, за счет симпатического компонента регуляции по показателям LF norm $=65 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$), LF\HF $=2,02 \pm 0,17$ у.е., HF norm $=35 \pm 1,7\%$ (табл. 3.3.2).

Следует отметить, что у 7 (87,5%) больных инсультом с летальным исходом выявлено преобладание парасимпатических влияний на сердечный ритм, показатели LF norm $=45 \pm 2,3\%$, LF\HF $=0,85 \pm 0,1$ у.е., HF norm $=54 \pm 2,4\%$, что сопровождалось высоким уровнем индекса напряжения $=186 \pm 28,4$ у.е. ($p < 0,05$). Доля показателя VLF от TP составила 51%, это достоверно меньше, чем у выживших больных ($p < 0,05$). У одного больного с летальным исходом происходило увеличение активности симпатического отдела, по показателям LF norm $=73\%$, LF\HF $=2,8$ у.е., HF norm $=26\%$, ИН $=128$ у.е., на этом фоне доля VLF от TP составила 40,7%, что не характерно для выживших больных. Таким образом, низкие значения доли VLF от TP свидетельствуют об угнетении регуляторных структур, обусловленном отеком мозга и тяжести состояния больного, а их высокие значения определяют активность регуляторных структур.

Показатели КИГ больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II стадий, атеросклеротического генеза (13 больных) TP $=781 \pm 82$ мс² \Гц, VLF $=281 \pm 43$ мс² \Гц были ниже, ИН $=279 \pm 41,8$ у.е. выше, чем у больных инсультом, а АМО $=78 \pm 1\%$ выше референсных значений ($p < 0,05$), (табл.3.3.3). При этом доля VLF от TP составляла 36%. Эти показатели свидетельствовали о активности центрального контура регуляции эрготропных систем. Показатели высокочастотного HFnorm $=32 \pm 2,3\%$ и низкочастотного LFnorm $=51 \pm 3\%$ спектра, LF\HF $=1,5 \pm 0,2$ у.е. соответствовали нормотонии (табл.3.3.3). У больных с дисциркуляторной энцефалопатией I, II стадий, гипертонического генеза (15) показателя TP $=378 \pm 29,4$ мс² \Гц определялось ниже референсных значений ($p < 0,05$), доля VLF от TP составляла 34,5%, LF norm $=58 \pm 2,2\%$, ИН $=474 \pm 68$ у.е., АМО $=73 \pm 3\%$ (табл.3.3.3). Так, на фоне колебания давления у этих больных высокая симпатическая активность центральных структур и

спектральных показателей сопровождалась выраженным напряжением регуляторных механизмов ($p < 0,05$).

Таблица 3.3.3. - Показатели кардиоитервалографии при дисциркуляторной энцефалопатией I, II стадий, атеросклеротического, гипертонического и смешанного генеза ($M \pm SD$)

Референтные значения показателей КИГ по Баевскому Р.М. (1984)		ДЭ II стадии, атеросклеротического генеза, n=13	ДЭ I, II стадий, гипертонического генеза, n=15	ДЭ II стадии, смешанного генеза, n=31
TP ($mc^2 \setminus Гц$)	1000-2000	781±82 $p < 0,05$	378±29,4 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$	748,8±51 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$
VLF ($mc^2 \setminus Гц$)	15-35% от TP	281±43	130±11 $p_1 < 0,05$	416,5±24 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
LF norm (%)	54	51±3 $p > 0,05$	58±2,2 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	52,3±1,4 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
HF norm (%)	29	32±2,3 $p > 0,05$	27±1 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	47,4±1 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
LF\HF (y.e.)	1,5-2,0	1,5±0,2 $p > 0,05$	2±0,1 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	1,09±0,9 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
AMo (%)	30-50	78±1 $p < 0,05$	73±3 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	71,8±2 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
ИН (y.e.)	50-100	279±41,8 $p < 0,05$	474±68 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	214±48 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$

Примечание: p, p_1 , p_2 – статистическая значимость отличий показателей.

У 31 больного дисциркуляторной энцефалопатией II стадий, смешанного генеза показатели $TP = 748,8 \pm 51 \text{ мс}^2 \cdot \Gamma\text{ц}$, $ИН = 214 \pm 48 \text{ у.е.}$, $LF_{\text{norm}} = 52,3 \pm 1,4\%$ (табл.3.3.3) не отличались от таковых у больных атеросклеротической ДЭ ($p > 0,05$). При этом, доля VLF от TP была 55,6%, за счет увеличения парасимпатического спектра волн $HF_{\text{norm}} = 47,4 \pm 1\%$ ($p < 0,05$). Подобная тенденция прослеживалась и у больных с инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева в острейшем периоде (рис.3.3.2).

Таким образом, спектральные показатели КИГ у больных ишемическим инсультом в острейший период с локализацией инфаркта в бассейне средней мозговой артерии слева, справа и в вертебробазиллярном бассейне (табл.3.3.1) определялись в 1,5 -2 раза выше, чем у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического, гипертонического и смешанного генеза (рис.3.3.2), что подтверждает значимость нейрогуморального звена регуляции в динамике острейшего периода ишемического инсульта.

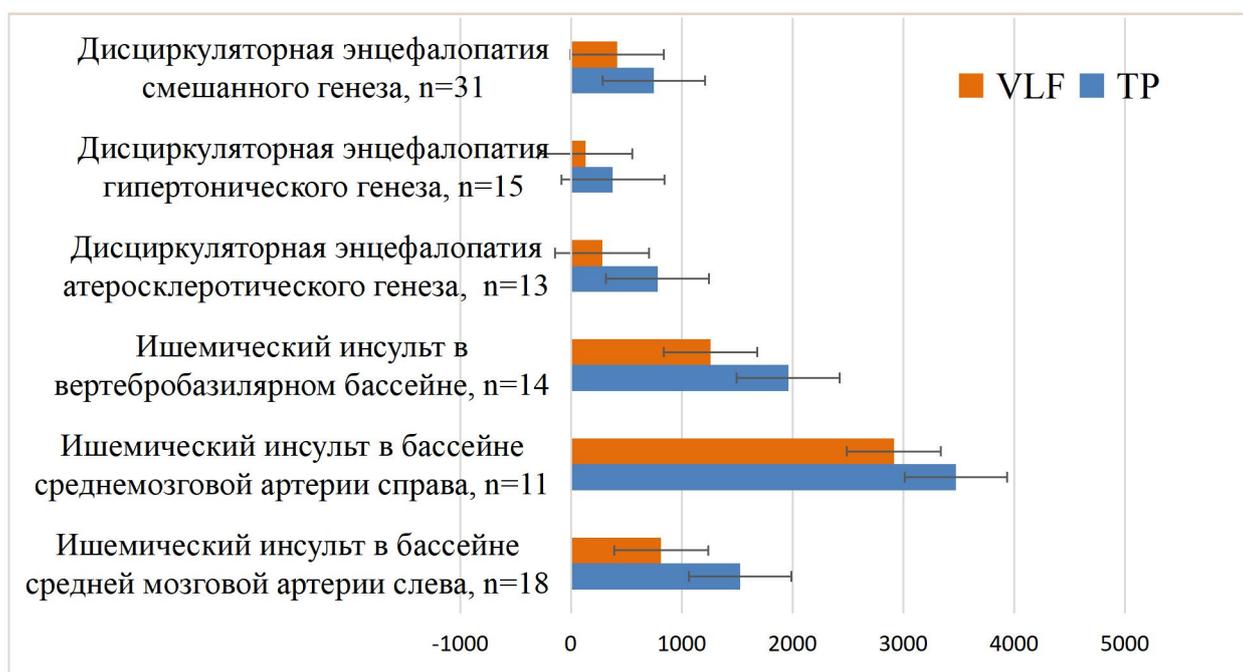


Рисунок 3.3.2 - Спектральные показатели КИГ у больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева, справа и в вертебробазиллярном бассейне в острейший период и у больных дисциркуляторной энцефалопатией I, II стадий гипертонического, атеросклеротического и смешанного генеза (M±SD).

В остром периоде инсульта в левом полушарии значения $TP = 4660 \pm 279 \text{ мс}^2 \backslash \Gamma\text{ц}$, $VLF = 4209 \pm 237 \text{ мс}^2 \backslash \Gamma\text{ц}$, в вертебробазиллярном бассейне $TP = 3083 \pm 326 \text{ мс}^2 \backslash \Gamma\text{ц}$, $VLF = 2527 \pm 467 \text{ мс}^2 \backslash \Gamma\text{ц}$ оставались высокими и определялись больше, чем у больных с дисциркуляторной энцефалопатией ($p < 0,05$), (рис.3.3.3). У больных с локализацией инфаркта в бассейне средней мозговой артерии справа значения $VLF = 368 \pm 94 \text{ мс}^2 \backslash \Gamma\text{ц}$ были выше, чем у больных с атеросклеротической и гипертонической энцефалопатией ($p < 0,05$), а показатель $TP = 481 \pm 174 \text{ мс}^2 \backslash \Gamma\text{ц}$ - не отличался ($p > 0,05$), (рис.3.3.3).

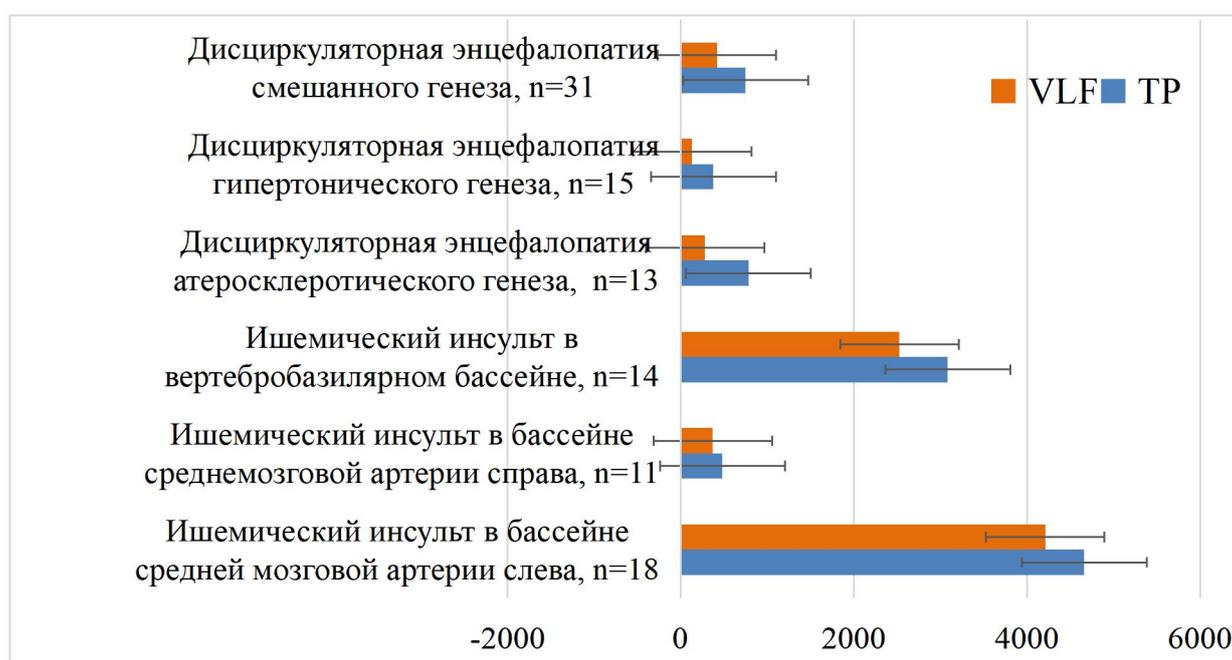


Рисунок 3.3.3 - Спектральные показатели КИГ у больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева, справа, в вертебробазиллярном бассейне в острый период и дисциркуляторной энцефалопатией I, II стадий гипертонического, атеросклеротического и смешанного генеза ($M \pm SD$).

Далее рассмотрим анализ вариабельности сердечного ритма у больных инсультом в зависимости от тяжести неврологического дефицита. При инсульте легкой степени в острейшем периоде преобладали парасимпатические влияния на ритм сердца по спектральным показателям $LF \backslash HF = 1,4 \pm 0,56 \text{ у.е.}$, $HF \text{ norm}$

=49±15%, LF norm =50,7±15%, доля VLF от TP составила 30,07% и напряжение регуляторных механизмов ИН =154±62у.е. На 10-е сутки увеличивалось количество волн симпатического спектра, доля VLF от TP составила 27,7%, LF\HF =2,9±0,4у.е., ИН =194±58у.е. (табл.3.3.4).

Таблица 3.3.4. Показатели кардиоитервалографии у больных ишемическим инсультом легкой, средней и тяжелой степени на 1-е, 10-е сутки наблюдения (M±SD).

Показатели и КИГ	Больных ишемическим инсультом					
	легкой степени		средней степени		тяжелой степени	
	1-е сутки, n=12	10-е сутки, n=17	1-е сутки, n=28	10-е сутки, n=26	1-е сутки, n=12	10-е сутки, n=2
TP (мс ² \Гц)	2424,7±664	2872±1008	1457,83±966	647,07±694 [■]	3365,48±1682	1447,9
VLF (мс ² \Гц)	729±27,5	796±144	897,50±189	539,43±73*	949,71±284	424,9
LF norm (%)	50,7±15	67±7,6	68,16±2,2	29,90±1,9*	49±16	51,94
HF norm (%)	49±15	44±14,7	31,84±2,2	70,10±6,5*	51±15	48,02
LF\HF (у.е.)	1,4±0,56	2,9±0,4	2,14±0,12 [■]	0,43±0,03* [■]	1,26±0,7 [•]	1,35
AMo (%)	50,3±2,35	56,9±5,3	49,23±3,7	70,18±13,4*	49,58±9	56,27
ИН (у.е.)	154±62	194±58	128,16±30 [■]	71,23±51* [■]	108,19±67	188,2

Примечание: * - сравнение показателей КИГ в подгруппах больных на 1-е и 10-е сутки наблюдения (p <0,05);

■ - сравнение показателей КИГ больных инсультом легкой степенью (p <0,05);

• - сравнение показателей КИГ больных инсультом средней тяжести (p <0,05);

° - сравнение показателей КИГ больных инсультом тяжелой степенью (p <0,05).

При инсульте средней тяжести в острейшем периоде преобладали эрготропные регуляторные механизмы $ИН = 128,16 \pm 30$ у.е. и спектральные симпатические влияния $LF \setminus HF = 2,14 \pm 0,12$ у.е., $HF \text{ norm} = 31,84 \pm 2,2\%$, $LF \text{ norm} = 68,16 \pm 2,2\%$, доля VLF от TP составила 61,56%. В остром периоде значения $VLF = 539,43 \pm 73$ $мс^2 \setminus Гц$, $LF \text{ norm} = 29,90 \pm 1,9\%$, $LF \setminus HF = 0,43 \pm 0,03$ у.е., $ИН = 71,23 \pm 51$ у.е. снижались, $HF \text{ norm} = 70,10 \pm 6,5\%$, $АМо = 70,18 \pm 13,4\%$ повышались ($p < 0,05$), доля VLF от TP увеличилась до 83,7%. Это говорит об активности парасимпатических нейрогуморальных влияний на ритм сердца и центральных механизмов (АМо) регуляции. Следует отметить, что при инсульте легкой степени, значения $TP = 647,07 \pm 694$ $мс^2 \setminus Гц$, $LF \setminus HF$ и $ИН$ были значительно ниже ($p < 0,05$).

При тяжелом инсульте в острейшем периоде активность нейрогуморального звена регуляции (доля VLF от TP была 28,2%) и симпатический спектр волн ($LF \setminus HF = 1,26 \pm 0,7$ у.е.) были сравнительно ниже, чем у больных с инсультом средней тяжести ($p < 0,05$), (табл.3.3.4). На 10-е сутки у двоих наблюдаемых больных сохранялась парасимпатическая направленность реакций, доля VLF от TP составляла 29,14%.

Сравнительно у 7 больных инсультом с летальным исходом, в первые сутки наблюдения показатели $TP = 3063 \pm 1146$ $мс^2 \setminus Гц$, $VLF = 1563 \pm 128$ $мс^2 \setminus Гц$, $LF \text{ norm} = 45 \pm 2,3\%$, $HF \text{ norm} = 54 \pm 2,4\%$, $LF \setminus HF = 0,85 \pm 0,1$ у.е., $АМо = 50,6 \pm 11\%$, $ИН = 186 \pm 28,4$ у.е., доля VLF от TP = 51%, свидетельствовали о снижении симпатической активности и преобладании нейрогуморального парасимпатического компонента регуляции сердечного ритма. Показатели VLF, $HF \text{ norm}$ определялись выше, $LF \text{ norm}$, $LF \setminus HF$ значительно ниже, чем у больных инсультом средней тяжести (табл.3.3.4). Это подтверждает значимость симпатического спектрального и центрального контура регуляции в динамике острейшего периода ишемического инсульта.

В заключении следует отметить, что значимых отличий показателей в подгруппах, поделённых в зависимости от локализации очага ишемии, было больше, нежели при делении по степени тяжести неврологического дефицита,

что говорит о роли иерархии в организации острого ишемического процесса. Это прослеживается в динамике активности эрготрофных и трофотропных систем в острейшем и остром периоде инсульта, и связано с защитной, репаративной функцией парасимпатических механизмов и метаболической, гемодинамической - симпатических.

3.4 Особенности иммунного статуса в острейший и острый периоды ишемического инсульта у лиц, проживающих в низкогорной местности

Мы проследили особенности клеточных, гуморальных иммунных реакций при ИИ (52 больных) в условиях низкогорья, в сравнении с показателями больных ДЭ (59 обследованных) и здоровыми лицами (44 донора).

У больных ишемическим инсультом в острейший и острый периоды общее количество лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови не выходило за пределы референсных значений ($p > 0,05$), количество лейкоцитов в 1 сутки составляло $7,22 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$, на 10 сутки $8,70 \pm 0,33 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов - $1887 \pm 102,4/\text{мкл}$ и $2128 \pm 137/\text{мкл}$, соответственно (табл. 3.4.1).

В остром периоде содержание лейкоцитов в крови несколько увеличилось ($p < 0,05$), лимфоциты менялись мало ($p > 0,05$), (табл.3.4.1). Сравнительно, у больных дисциркуляторной энцефалопатией уровень лейкоцитов = $5,44 \pm 0,22 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов = $1510 \pm 100/\text{мкл}$ определялся достоверно ниже, чем в основной группе в 1-е и 10-е сутки ($p < 0,05$, $p < 0,001$) наблюдения, (табл. 3.4.1). При этом в острейший и острый периоды инсульта уровень субпопуляций лимфоцитов CD3+ ($537,45 \pm 80/\text{ккл/мкл}$ и $591 \pm 76/\text{ккл/мкл}$), CD4+ ($355 \pm 47/\text{ккл/мкл}$ и $369 \pm 41/\text{ккл/мкл}$) CD8+ ($346,5 \pm 38,5/\text{ккл/мкл}$ и $343 \pm 40,6/\text{ккл/мкл}$) был ниже контрольных значений ($p < 0,05$), а значения CD16+ ($308,5 \pm 39,2/\text{ккл/мкл}$ и $346 \pm 49/\text{ккл/мкл}$) и CD19+ ($355,5 \pm 31,4/\text{ккл/мкл}$ и $377 \pm 36/\text{ккл/мкл}$) не отличались от контроля ($p > 0,05$), (табл.3.4.1).

Таблица 3.4.1. - Особенности иммунограммы при ишемическом инсульте, дисциркуляторной энцефалопатии, в условиях низкогорной местности ($M \pm SD$)

Показатели	Референтные значения	Группа контроля, n=44	Основная группа		Группа сравнения, n=59
			1-е сутки, n=52	10-е сутки, n=44	
Лейкоциты, абс.ч. (в 1 мкл)	4000-9000	6320±803	7220±400 p >0,05	8700±330 p <0,05 p ₁ <0,05	5440±2200 p <0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01
Лимфоциты, абс.ч. (в 1 мкл)	1600-2600	2107,8±167	1887±102 p >0,05	2128±137 p >0,05 p ₁ >0,05	1510±100 p <0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01
Субпопуляции и лимфоцитов	Группа контроля, n=44		Основная группа		Группа сравнения, (n=59)
			1-е сутки, n=52	10-е сутки, n=44	
CD3+, абс.ч. (кл\мкл)	1244±110		537,45±80 p <0,05	591±76 p <0,05 p ₁ >0,05	320,0±40,0 p <0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
CD4+, абс.ч. (кл\мкл)	653,6±88,6		355±47 p <0,05	369±41 p <0,05 p ₁ >0,05	250±20 p <0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
CD8+, абс.ч. (кл\мкл)	493,5±66		346,5±38,5 p <0,05	343±40,6 p <0,05 p ₁ >0,05	220,0±20 p <0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
CD16+, абс.ч. (кл\мкл)	238,3±35		308,5±39,2 p >0,05	346±49 p >0,05 p ₁ >0,05	220,0±10 p >0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01
CD19+, абс.ч. (кл\мкл)	480±86		355,5±31,4 p >0,05	377±36 p >0,05 p ₁ >0,05	250,0±20 p <0,05 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05
ИРИ (у.е.)	1,37±0,2		1,02±0,04 p <0,05	1,07±0,2 p >0,05 p ₁ >0,05	1,14±0,1 p >0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

Примечание: p, p₁, p₂ – показатели достоверности различий исследуемых показателей по группам.

В основной группе значимых различий, исследуемых субпопуляций лимфоцитов в первые и на десятые сутки заболевания не обнаружено (p₁ >0,05).

При этом, в острейший период инсульта значения ИРИ = $1,02\pm 0,04$ ед., (табл.3.4.1), определялись ниже контроля ($1,37\pm 0,2$ ед.) и референсных значений ($1,60-2,20$ ед.), в остром периоде ИРИ ($1,07\pm 0,2$ ед.) достоверно не менялся ($p > 0,05$). Это подтверждало сохраняющуюся иммуносупрессию клеточного ответа у данных больных ($p < 0,05$), [95].

Следует отметить, что у больных с хронической ишемией мозга уровень CD3+ (320 ± 40 кл/мкл), CD16+ (220 ± 10 кл/мкл), CD19+ (250 ± 20 кл/мкл) клеток определялся ниже, чем у инсультных больных в острейшем и остром периодах ($p_1, p_2 < 0,05$), а уровень CD4+ (250 ± 20 кл/мкл) был сравнительно ниже ($p_2 < 0,05$), чем у больных инсультом в остром периоде, показатели ИРИ = $1,14\pm 0,1$ ед., мало отличались от контрольных и референсных значений ($p > 0,05$). Самые высокие значения CD3+, CD4+, CD8+клеток были в контрольной группе (рис. 3.4.1).

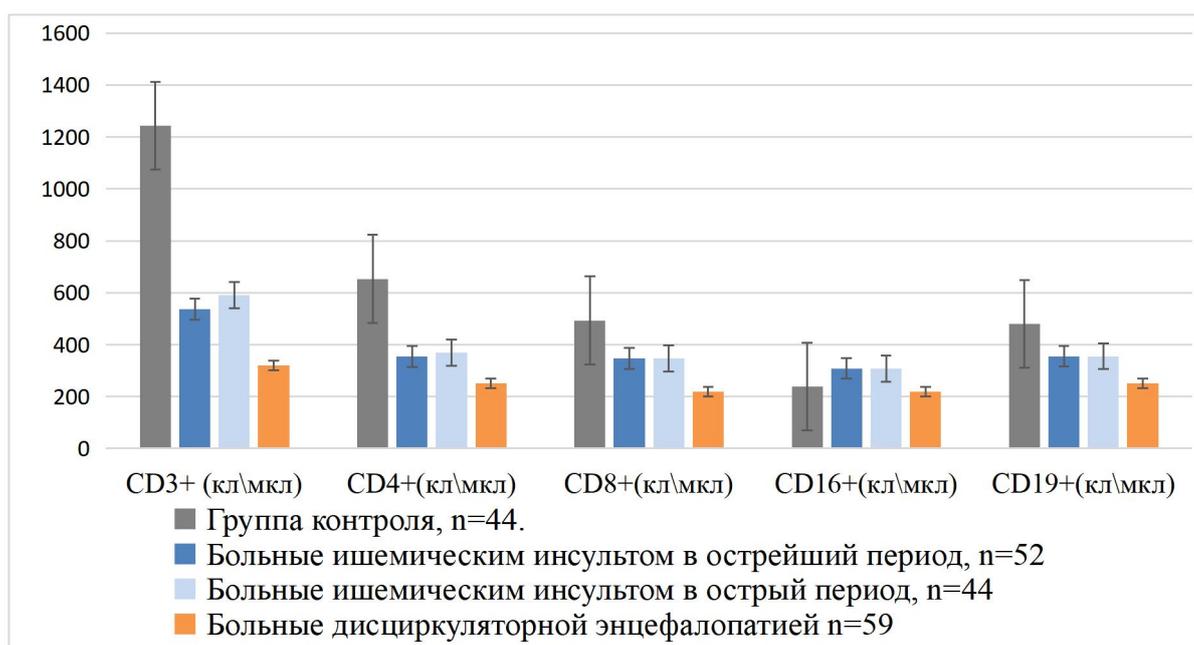


Рисунок 3.4.1 - Сравнение количества субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у больных ишемическим инсультом, дисциркуляторной энцефалопатией и группы контроля ($M\pm SD$).

Показатели цитокинового профиля у всех больных с инсультом и ДЭ значительно превышали контрольные значения ($p < 0,001; 0,05$), (табл. 3.4.2).

Высокие значения ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, фактора некроза опухолей (ФНО- α), ЦТЭЛ, СРБ в венозной крови свидетельствовало о функциональной активности клеток-эффекторов иммунокомпетентной системы [95].

Таблица 3.4.2 - Показатели цитокинового и ЦТЭЛ профиля у больных ишемическим инсультом и дисциркуляторной энцефалопатией (M \pm SD)

Показатели	Группа контроля, n=44	Больные ишемическим инсультом		Больные дисциркуляторной энцефалопатией, n=59
		1-е сутки, n=52	10-е сутки, n=44	
Интерлейкин-1 β (пг/мл)	7,9 \pm 2,1	19,7 \pm 1,6 p <0,001	11,4 \pm 0,8 p <0,001 p ₁ <0,05	19,3 \pm 1,54 p <0,001 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Интерлейкин - 4 (пг/мл)	3,8 \pm 0,88	11,4 \pm 1,08 p <0,001	26,25 \pm 2,6 p <0,001 p ₁ <0,01	17,8 \pm 2,32 p <0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Интерлейкин - 8 (пг/мл)	7 \pm 1,7	58,9 \pm 7,38 p <0,001	31,95 \pm 4 p <0,001 p ₁ <0,01	26,49 \pm 3,12 p <0,05 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05
ФНО- α (пг/мл)	4,3 \pm 0,78	61,34 \pm 7,38 p <0,001	31,55 \pm 4,59 p <0,05 p ₁ <0,01	50,2 \pm 5,4 p <0,001 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
ЦТЭЛ (y.e.)	1,7 \pm 0,12	3,84 \pm 0,3 p <0,05	1,91 \pm 0,15 p >0,05 p ₁ <0,05	3,02 \pm 0,2 p <0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05

Примечание: p, p₁, p₂ – достоверность различий исследуемых показателей в представленных группах.

Показатель ИЛ-1 β в острейшем периоде ишемического инсульта составил 19,59 \pm 1,03 пг/мл и не отличался от такового при энцефалопатии ИЛ-1 β =19,3 \pm 1,54 пг/мл, (p >0,05), но в 2,4 раза был выше контроля (p <0,001), через 10 дней у больных инсультом показатель уменьшался до 11,29 \pm 0,52 пг/мл (p₁ <0,05) и определялся выше контроля в 1,5 раза (p <0,001). Значения ИЛ-

4=11,4±0,77пг/мл были выше контроля в 3 раза, на 10-е сутки ИЛ-4 =26,25±2,6пг/мл превышал контроль в 7 раз (p <0,001), (рис. 3.4.2).

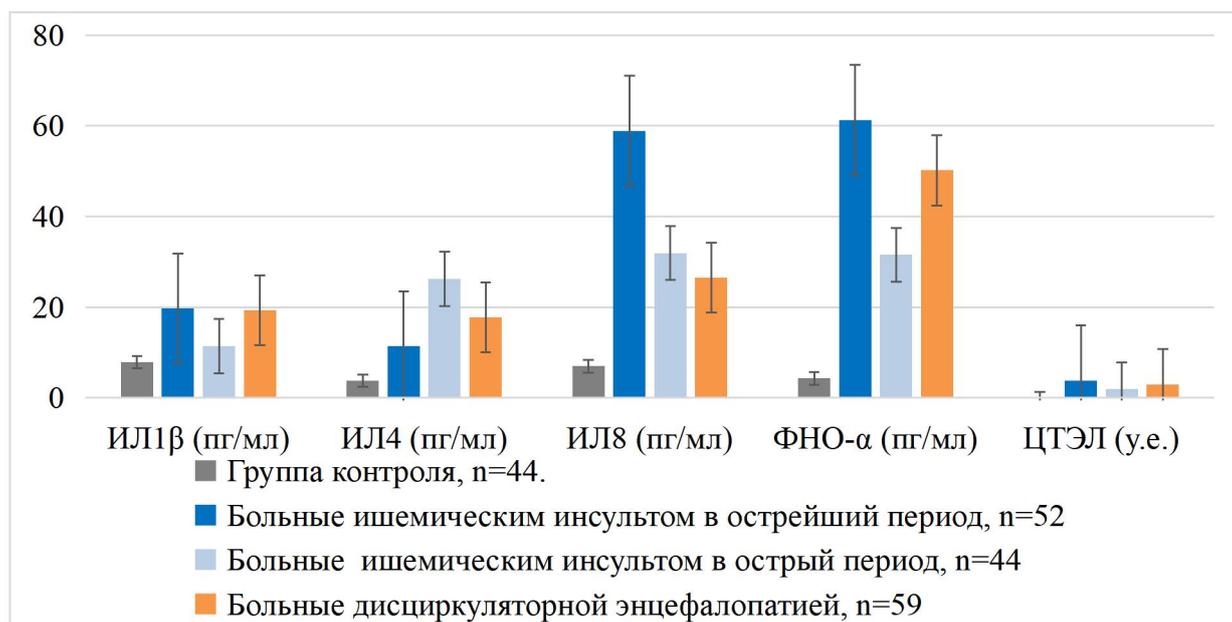


Рисунок 3.4.2 - Сравнение показателей цитокинового профиля и ЦТЭЛ больных ишемическом инсультом, дисциркуляторной энцефалопатией, (M±SD).

При дисциркуляторной энцефалопатии ИЛ-4=7,8±2,3пг/мл также, был выше контроля, в 5 раз (p₂ <0,05), (рис. 3.4.2). Это объясняется, тем, что ИЛ-4 является основным регулятором гуморального, адаптивного иммунитета, отвечающего за синтез и пролиферацию В - и Т- лимфоцитов [39, 95].

В острейшем периоде инсульта средние значения ИЛ 8 (58,9±7,38 пг/мл) в плазме венозной крови в 8 раз превышали контрольные значения (p <0,001), в остром периоде показатель снижался до 31,95±4пг/мл, но оставался выше контроля в 4,5 раза (p <0,001). При ДЭ значения ИЛ 8 (26,49±3,12пг/мл) были выше контроля в 3,7 раза (p <0,05), (табл. 3.4.2, рис. 3.4.2). Увеличение ИЛ в венозной крови при острой и хронической ишемии мозга подтверждает однотипность и стадийность иммунологических реакций.

О высокой активности провоспалительных процессов свидетельствует рост показателя ФНО-α в острейшем периоде инсульта, его значения составляли в среднем 61,34±7,38 пг/мл и превышали контроль в 14 раз (p <0,001), в острый период инсульта ФНО-α =31,55±4,59 пг/мл был выше контрольных значений в

7 раз ($p < 0,05$). У больных энцефалопатией ФНО- $\alpha = 50,20 \pm 5,40$ пг/мл превышает контрольные показатели, в 11 раз ($p < 0,001$) и был в 1,6 раза выше, чем у больных инсультом в остром периоде ($p_2 < 0,05$), (рис.3.4.3.).



Рисунок 3.4.3 - Уровень ФНО- α в плазме венозной крови при ишемическом инсульте, дисциркуляторной энцефалопатии и в группе контроля, ($M \pm SD$).

У больных с впервые возникшим инсультом проживающих в условиях низкогорья показатель ЦТЭЛ в острейший период в среднем составлял $3,84 \pm 0,3$ у.е., также, как и у больных энцефалопатией ЦТЭЛ $= 3,02 \pm 0,2$ у.е., ($p_1 > 0,05$), (табл. 3.4.2). В острый период инсульта наблюдалось снижение ЦТЭЛ в 2 раза ($1,91 \pm 0,15$ у.е.), ($p_1 < 0,05$), (рис. 3.4.4).



Рисунок 3.4.4 - Уровень ЦТЭЛ в плазме венозной крови при ишемическом инсульте, дисциркуляторной энцефалопатией и группе контроля ($M \pm SD$).

Известно, что увеличение ИЛ-1 β , ФНО- α , ЦТЭЛ в венозной крови связан с локальными гистогематическими воспалительными процессами, в регуляции которых участвует гипоталамус (И.А. Гончар и соавт., 2012; А. Борисов, 2018). По нашим наблюдениям, значения этих показателей у больных энцефалопатией, сравнительно выше, чем у больных ишемическим инсультом на 10-е сутки заболевания (табл. 3.4.2). Возможно, это связано с проводимой интенсивной терапией у последних.

Показатель СРБ при ишемическом инсульте в острейший период ($212,4 \pm 14$ мг/л) был выше контроля (СРБ= $4 \pm 1,4$ мг/л) в 50 раз ($p < 0,001$). На 10 сутки инсульта СРБ снижалась в 6,2 раза относительно первых суток ($p_1 < 0,002$), но сохранялась выше контроля в 8,6 раз ($p < 0,05$), что может свидетельствовать об угасании деструктивных процессов (табл. 3.4.3).

В группе сравнения у 18 больных (30,5%) значение СРБ = $140,3 \pm 5,9$ мг/л были выше, у 17 больных (28,8%) СРБ = $7,37 \pm 1,05$ мг/л - ниже ($p_1 < 0,001$), чем у больных с инсультом в остром периоде. При этом у 24 (40,7%) больных ДЭ уровень СРБ составил $37,3 \pm 2,1$ мг/л, и не отличался от показателей больных инсультом в остром периоде ($p > 0,05$), (табл. 3.4.3). З.А. Лупинская и соавт., 2008 указывали, что высокие титры антикардолипидных антител, СРБ на фоне гиперкоагуляционного синдрома свидетельствуют об активной аутоиммунной сенсibilизации лимфоцитов и являются неблагоприятным признаком при хронической ишемии мозга. Эти изменения мы наблюдали у всех больных с инсультом в острейшем периоде, менее выражено в остром периоде и при ДЭ.

Таблица 3.4.3. -Показатели С-реактивного белка в венозной крови больных ишемическим инсультом, дисциркуляторной энцефалопатией ($M \pm SD$).

Показатель	Группа контроля, n=44	Больные ишемическим инсультом		Больные дисциркуляторной энцефалопатией (n=59)		
		1-е сутки, n=52	10-е сутки, n=44	подгруппа, n=18	подгруппа, n=24	подгруппа, n=17
Обследованные в подгруппах (%)	100	100	84,6	30,5	40,7	28,8

С-реактивный белок (мг/л)	4±1,4	212,4±14 p <0,001	34,55±2,1 p <0,05 p ₁ <0,002	140,3±5,9 p <0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	37,3±2,1 p <0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,001	7,37±1,05 p <0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,001 p ₄ <0,01
---------------------------	-------	----------------------	---	--	---	--

Примечание: p, p₁, p₂, p₃, p₄ – значимость различий исследуемых показателей в представленных подгруппах.

Таким образом, в низкогорной местности при первичном ишемическом инсульте в острейшем периоде в венозной крови наблюдается снижение субпопуляции лимфоцитов CD3+ на 54%, CD4+ на 45%, CD8+ на 26% относительно контрольных значений (табл.3.4.1). В остром периоде значения субпопуляций лимфоцитов меняются мало и определяются также ниже контроля CD3+ на 53%, CD4+ на 44%, CD8+ на 31% (табл.3.4.1).

Динамика провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-8, в острейшем, остром периоде первичного ишемического инсульта (табл.3.4.2) может свидетельствовать о выраженности иммунного ответа (В.А. Козлов и соавт., 2020, Ю.И. Ярец, 2020). Аналогичную реакцию роста ИЛ -1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-8 и ФНО-α в периферической крови при ишемическом инсульте в острых периодах описали Российские авторы В.А. Козлов и соавт., 2020, Ю.И. Ярец, 2020. Они указывали, что уже через 30 минут от начала ишемии начинается миграция лейкоцитов, а затем пролиферация лимфоцитов. В нашем исследовании забор венозной крови проводили в течение первых суток от начала заболевания, следовательно, мы наблюдали следствие альтерации в веществе головного мозга. Также, интерпретируя результаты исследования на 10 сутки, следует учитывать, что больные получали стационарное лечение. Однако, мы выявили ряд отличий показателей в исследуемых подгруппах, поделенных по тяжести заболевания и локализации очага ишемии (описаны ниже). Это позволило судить о скорости иммунологических изменений.

В подгруппах больных ишемическим инсультом, поделенных в зависимости от бассейна закупоренного сосуда, общее количество лейкоцитов, лимфоцитов находилось в пределах референсных значений (табл. 3.4.4.).

Таблица 3.4.4. - Анализ лейкоцитов, лимфоцитов при ишемическом инсульте в зависимости от пораженного сосудистого бассейна и при дисциркуляторной энцефалопатии (M±SD).

Подгруппы больных	Период наблюдения	Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	Лимфоциты, абс.ч.,(в1 мкл)
референсный интервал	-	4-9	1600-2600
Больные ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева, (n=18)	1-е сутки	7,6±0,41 p ₁ <0,05	2141±108 p ₁ <0,05
	10-е сутки	9±0,57 p <0,05; p ₁ <0,05	2369±121 p >0,05; p ₁ <0,05
Больные ишемическим инсультом в бассейне среднемозговой артерии справа, (n=11)	1-е сутки	6,5±0,44 p ₁ >0,05	1789±188 p ₁ >0,05
	10-е сутки	8,3±0,54 p <0,05; p ₁ <0,05	1928±161 p >0,05; p ₁ <0,05
Больные ишемическим инсультом в вертебробазилярном бассейне, (n=14)	1-е сутки	6,7±0,34 p ₁ >0,05	1743±179 p ₁ >0,05
	10-е сутки	8,7±0,5 p <0,05; p ₁ <0,05	2086±154 p >0,05; p ₁ <0,05
Больные ишемическим инсультом с летальным исходом, (n=8)	1-е сутки	5,6±0,5 p ₁ <0,05	1773±163 p ₁ <0,05
Больные дисциркуляторной энцефалопатией, (n=59)	1-е сутки	5,44±0,22	1510±100

Примечание: p – сравнение показателей больных ишемическим инсультом на 1-е и 10-е сутки наблюдения, p₁ – сравнение с показателями больных дисциркуляторной энцефалопатией.

Качественный анализ показал, что на 10-е сутки от начала инсульта количество лейкоцитов ($p < 0,05$) росло, число лимфоцитов не менялось ($p > 0,05$). При этом, у больных с очагом ишемии в левом полушарии в обоих периода, у больных с инсультом в правом полушарии и стволе в остром периоде уровень лейкоцитов и лимфоцитов был выше, чем у больных ДЭ ($p > 0,05$). Количество лимфоцитов при инсульте в левом полушарии в острейший (2141 ± 108 \мкл) и острый (2369 ± 121 \мкл) периодах было больше, чем при инсульте в правом полушарии в острейший (1789 ± 188 \мкл) и острый (1928 ± 161 \мкл) периоды, больше, чем при инсульте в стволе в острейший период (1743 ± 179 \мкл), и при летальном исходе (1173 ± 163 \мкл), ($p < 0,05$), (табл.3.4.4.).

В представленных подгруппах проведён количественный анализ субпопуляция лимфоцитов и показателей цитокинового профиля (табл. 3.4.5, табл. 3.4.6). При ишемическом инсульте в левом полушарии в острейшем периоде значения $CD3^+ = 677 \pm 77$ кл/мкл, были выше, чем при ишемии справа ($CD3^+ = 476 \pm 87$ кл/мкл), в вертебробазиллярном бассейне ($CD3^+ = 470 \pm 47$ кл/мкл) и у умерших больных ($CD3^+ = 293 \pm 44$ кл/мкл), ($p < 0,05$), (табл. 3.4.5). Также, при локализации очага ишемии в левом полушарии, показатели $CD4^+$ (439 ± 47 кл/мкл), $CD8^+$ ($413 \pm 35,8$ кл/мкл), $CD16^+$ ($376 \pm 48,6$ кл/мкл), $CD19^+$ ($439 \pm 50,5$ кл/мкл) были выше, чем у больных инсультом в вертебробазиллярном бассейне ($CD4^+ = 304 \pm 31$ кл/мкл, $CD8^+ = 322 \pm 40$ кл/мкл, $CD16^+ = 262,3 \pm 32,9$ кл/мкл, $CD19^+ = 355 \pm 26$ кл/мкл) и у умерших больных ($CD4^+ = 209 \pm 38$ кл/мкл, $CD8^+ = 211 \pm 37,5$ кл/мкл, $CD16^+ = 199 \pm 20$ кл/мкл, $CD19^+ = 240 \pm 32$ кл/мкл), ($p < 0,05$). Иммунограммы больных с правополушарным инсультом и стволовым не различались ($p > 0,05$). При этом, у больных с ишемией в правом полушарии, в вертебробазиллярном бассейне показатели $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD19^+$ были выше, чем у больных с летальным исходом ($p < 0,05$), (табл. 3.4.5).

Таблица 3.4.5. - Показатели иммунограмм больных ишемическим инсультом в бассейнах средней мозговой артерии слева, справа, в вертебробазиллярном бассейне и с летальным исходом, (M±SD).

Показатели иммунограммы	Группа контроля, n=44	Ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии слева, n=18	Ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии справа, n=11	Ишемический инсульт в вертебробазиллярном бассейне, n=14	Больные инсультом с летальным исходом, n=8
CD 3+, кл/мкл	1244±110	677±77•	476±87•*	470±47•*	293±44•*• [⊖]
CD 4+, кл/мкл	653,6±89	439±44•	326±52,7•	304±31•*	209±38•*• [⊖]
CD 8+, кл/мкл	493,5±66	413±35,8	330±43,6•	322±40•*	211±38•*• [⊖]
CD 16+, кл/мкл	238,3±35	376±48,6	282±43,9	262±32,9*	199±20*• [⊖]
CD 19+, кл/мкл	480±86	439±50,5	305±29,6•	355±26*	240±32*• [⊖]
ИРИ	1,37±0,2	1,06±0,05•	1,11±0,07•	0,96±0,05•	1,02±0,09•
ИЛ 1β, пг/мл	7,9±2,1	22±1,6•	18,9± 1,9•	20,1± 2,7•	18,4±0,9•
ИЛ 8, пг/мл	7±1,7	64,9±7,95•	46±6,81•*	71,6±9•*	60,8±6,6•*
ИЛ 4, пг/мл	3,8±0,88	12±1,02•	11±1,14•	11,4±1,9•	12,4±1,3•
ФНО-α, пг/мл	4,3±0,78	66±6,93•	52±7,8•	73±4,05•*	57±11•
СРБ	4±1,4	219±24,19•	162±29•	222±39•	211±34,6•
ЦТЭЛ, МЕ/мл	1,7±0,12	4,3±0,31•	3,6±0,4•	3,8±0,45•	3,46±0,3•

Примечание: • - сравнение с показателями группы контроля (p < 0,05);

* - сравнение с показателями больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева (p < 0,05);

•* - сравнение с показателями больных ишемическим инсультом в бассейне среднемозговой артерии справа (p < 0,05);

[⊖] - сравнение с показателями больных ишемическим инсультом в вертебробазиллярном бассейне (p < 0,05).

Следует отметить, что исследуемые субпопуляции лимфоцитов, за исключением CD16+, были ниже контрольных значений. При локализации очага ишемии в полушарии слева достоверно ниже контроля определялись показатели CD3+, CD4+, ИРИ, при ишемии в полушарии справа - CD3+ CD4+,

CD8+, CD19+, ИРИ, при ишемии в стволе - CD3+ CD4+, CD8+, ИРИ, при летальном исходе - CD3+ CD4+, CD8+, CD19+, ИРИ ($p < 0,05$), (табл. 3.4.5).

По показателям цитокинового профиля ИЛ1 β , ИЛ4, СРБ и ЦТЭЛ в исследуемых подгруппах значимых различий практически не было, при этом все показатели значительно превышали значения контроля (табл. 3.4.5), ($p < 0,05$). Самые низкие значения ИЛ8 определялись при ишемии в правом полушарии (ИЛ8=46 \pm 6,8пг/мл) по сравнению с инсультом в левом полушарии (ИЛ8=64,9 \pm 7,95пг/мл), стволе (ИЛ8=71,6 \pm 9пг/мл) и при летальном исходе (ИЛ8=60,8 \pm 6,6пг/мл), ($p < 0,05$). Значения ФНО- α были выше у больных с ишемией в стволе (ФНО- α =73 \pm 4,05), по сравнению с инсультом в правом полушарии (ФНО- α =52 \pm 7,8), ($p < 0,05$). Следует, полагать, что «цитокиновый шторм» - это общая неспецифическая иммунная реакция, а саногенетические механизмы, также обусловлены иерархией регуляции.

Таблица 3.4.6. - Показатели иммунограмм больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева, справа, в вертебробазилярном бассейне в острый период (M \pm SD).

Показатели иммунограммы	Группа контроля (n=44)	Ишемически й инсульт в бассейне средней мозговой артерии слева, (n=18)	Ишемический инсульт в бассейне средней мозговой артерии справа, (n=11)	Ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне (n=14)
CD 3+, кл/мкл	1244 \pm 110	741 \pm 75,99•	501 \pm 76,4•*	553,8 \pm 70•
CD 4+, кл/мкл	653,6 \pm 89	450,2 \pm 42•	329 \pm 41•*	344 \pm 42,7•*
CD 8+, кл/мкл	493,5 \pm 66	411,4 \pm 40,6	307 \pm 40,7•*	320 \pm 42,6•
CD 16+, кл/мкл	238 \pm 35	423,4 \pm 49,9•	318 \pm 32•*	300 \pm 41
CD 19+, кл/мкл	480 \pm 86	460 \pm 48	323 \pm 26,9•*	358 \pm 29•*
ИРИ	1,37 \pm 0,2	1,1 \pm 0,04•	1,06 \pm 0,05•	1,08 \pm 0,07
ИЛ 1 β , пг/мл	7,9 \pm 2,1	12,7 \pm 0,8•	11,4 \pm 0,85•	11,9 \pm 1,5•
ИЛ 8, пг/мл	7 \pm 1,7	33 \pm 4,99•	26,4 \pm 3•	40,6 \pm 5••
ИЛ 4, пг/мл	3,8 \pm 0,88	28,8 \pm 2,3•	25,6 \pm 2,89•	24,9 \pm 4,1•
ФНО- α , пг/мл	4,3 \pm 0,78	34,4 \pm 4,05•	29,5 \pm 5,13•	40 \pm 7•
СРБ	4 \pm 1,4	27 \pm 6,49•	27 \pm 7,6•	38 \pm 9•
ЦТЭЛ, МЕ/мл	1,7 \pm 0,12	2,1 \pm 0,1	1,7 \pm 0,1	2,1 \pm 0,2

Примечание к таблице 3.4.6.: • - сравнение с показателями группы контроля, ($p < 0,05$);

* - сравнение с показателями больных ишемическим инсультом в бассейне среднемозговой артерии слева, ($p < 0,05$);

▸ - сравнение с показателями больных ишемическим инсультом в бассейне среднемозговой артерии справа, ($p < 0,05$);

В остром периоде при ишемии в левом полушарии показатели $CD3^+=741\pm 75,99$ л/мкл, $CD4^+=450,2\pm 42$ ккл/мкл, $CD8^+=411,4\pm 40,6$ ккл/мкл, $CD16^+=423,4\pm 49,9$ ккл/мкл, $CD19^+=460\pm 48$ ккл/мкл определялись выше, чем у больных с ишемией в правом полушарии ($CD3^+=501\pm 76,4$ л/мкл, $CD4^+=329\pm 41$ ккл/мкл, $CD8^+=307\pm 40,7$ ккл/мкл, $CD16^+=318\pm 32$ ккл/мкл, $CD19^+=323\pm 26,9$ ккл/мкл), ($p < 0,05$). Различий по содержанию субпопуляций лимфоцитов в иммунограммах больных с ишемией в правом полушарии и стволе мозга не обнаружено, ($p > 0,05$), (табл. 3.4.6).

Достоверные отличия показателей от группы контроля обнаружены при левополушарных очагах по уровню $CD3^+$, $CD4^+$, $CD16^+$, ИРИ, при правополушарных очагах - $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD19^+$, ИРИ, при стволовых очагах ишемии - $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$ клеток ($p < 0,05$). При этом у больных с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева, справа в острый период значения $CD16^+$ лимфоцитов были выше ($p < 0,05$), а остальные субпопуляций лимфоцитов ниже контроля (табл. 3.4.6).

В острый период ишемического инсульта показатели цитокинового профиля ИЛ 1 β , ИЛ 8, ИЛ 4, ФНО- α , СРБ, ЦТЭЛ в исследуемых подгруппах различались мало (табл. 3.4.6), но были выше контроля ($p < 0,05$), за исключением ЦТЭЛ. При ишемии в стволе ИЛ8= $40,6\pm 5$ пг/мл был сравнительно выше, чем при ишемии в правом полушарии (ИЛ8= $26,4\pm 3$ пг/мл), ($p < 0,05$).

Таким образом, лимфопеническая реакция относительно больше у больных с ишемией в правом полушарии, стволе, чем у больных с очагом ишемии в

левом полушарии. Наибольших значений лимфопения достигала у больных инсультом с летальным исходом. В связи с этим мы продолжили исследование иммунологических показателей в зависимости от тяжести неврологического дефицита при первичном ишемическом инсульте (табл. 3.4.7).

У больных инсультом легкой степени в острейшем периоде $CD3^+ = 656,8 \pm 99$ кл/мкл, $CD4^+ = 417 \pm 58$ кл/мкл, $CD8^+ = 388 \pm 45,45$ кл/мкл, $CD16^+ = 354 \pm 59$ кл/мкл, $CD19^+ = 420 \pm 58,4$ кл/мкл, при этом у больных со среднетяжелым инсультом показатели $CD3^+ = 499 \pm 71$ кл/мкл, $CD4^+ = 330,96 \pm 42$ кл/мкл, $CD19^+ = 335 \pm 36$ кл/мкл и при тяжелом течении инсульта $CD3^+ = 208,38 \pm 98$ кл/мкл, $CD4^+ = 220,8 \pm 110$ кл/мкл, $CD8^+ = 209 \pm 109,17$ кл/мкл, $CD16^+ = 130 \pm 68$ кл/мкл, $CD19^+ = 180,8 \pm 84,2$ кл/мкл определялись достоверно ниже ($p < 0,05$). При тяжелом инсульте значения $CD3^+$, $CD16^+$, $CD19^+$ были ниже, чем при инсульте средней степени тяжести ($p < 0,05$), (табл. 3.4.7). Так, в подгруппе больных инсультом средней тяжести в острейшем периоде, показатели $CD3^+$, $CD8^+$, $CD19^+$, ИЛ1 были выше в 1,4 – 2 раза таковых, у больных инсультом тяжелой степени (табл. 3.4.7). При тяжелом инсульте исследуемые CD лимфоциты определялись в 2 - 6 раза ниже контроля ($p < 0,05$).

Следует отметить, что во всех исследуемых подгруппах в острейшем и остром периодах инсульта $CD3^+$, $CD4^+$, $CD16^+$ определялись ниже контроля, значения ИРИ снижались только при лёгком и среднетяжелом течении инсульта ($p < 0,05$). При инсульте тяжелой степени в острейшем периоде $CD16^+$ и $CD19^+$ были значительно ниже контроля, а при инсульте легкой степени показатель $CD16^+$ выше контрольных значений ($p < 0,05$). В остром периоде $CD16^+$ был выше контроля при инсульте легкой и средней степени ($p < 0,05$). В остром периоде инсульта лёгкой степени показатели $CD3^+ = 707 \pm 91$ кл/мкл, $CD4^+ = 431,39 \pm 54,9$ кл/мкл, $CD8^+ = 391 \pm 51,77$ кл/мкл, $CD16^+ = 402,8 \pm 58,6$ кл/мкл, $CD19^+ = 440,6 \pm 59$ кл/мкл, оставались также относительно выше, чем при инсульте средней степени тяжести $CD3^+ = 560,9 \pm 69$ кл/мкл, $CD4^+ = 346,6 \pm 34,6$ кл/мкл, $CD19^+ = 338 \pm 31,8$ кл/мкл ($p < 0,05$).

Таблица 3.4.7. - Иммунологические показатели больных ишемическим инсультом в зависимости от тяжести заболевания в остром и острейшем периодах (M±SD).

Показатели иммунограммы	Группа контроля (n=44)	ишемически й инсульт легкой степени в 1-е сутки (n=12)	ишемически й инсульт средней степени в 1-е сутки (n=28)	ишемически й инсульт тяжелой степени в 1-е сутки (n=12)
CD 3+, кл/мкл	1244±110	656,8±99*	499±71*»	208,38±98*»•
CD 4+, кл/мкл	653,6±88,6	417±58*	330,96±42*»	220,8±110*»
CD 8+, кл/мкл	493,5±66	388±45,45*	334,56±34,8*	209±109,2*»
CD 16+, кл/мкл	238,3±35	354±59*	297±40,7	130±68*»•
CD 19+, кл/мкл	480±86	420±58,4	335±36»	180,8±84*»•
ИРИ	1,37±0,2	1,08±0,07*	0,996±0,05*	1,21±0,24
ИЛ 1β, пг/мл	7,9±2	20,3±2,17*	20,13±1,34*	14,2±1,8*»•
ИЛ 8, пг/мл	7±1,7	54,7±9,5*	63,6±6,96*	51±7*
ИЛ 4, пг/мл	3,8±0,88	12±1,16*	11±1,07*	9,9±3,5
СРБ	4±1,4	201,6±31,8*	204,6±24,3*	211±34,6*
ФНО-α, пг/мл	4,3±0,8	59,48±7,84*	64,6±7,5*	46,5±13,5*
ЦТЭЛ, МЕ/мл	1,7±0,12	3,97±0,42*	3,82±0,32*	3,1±0,3*
На 10 сутки наблюдения	контрольные значения	n=17	n=26	n=2
CD 3+, кл/мкл	1244±110	707±91*	560,9±69*»	240
CD 4+, кл/мкл	653,6±88,6	431,39±54,9*	346,6±34,6*»	245,6
CD 8+, кл/мкл	493,5±66	391±51,77*	324,8±35,39*	231,2
CD 16+, кл/мкл	238,3±35	402,8±58,6*	317,95±50*	282,2
CD 19+, кл/мкл	480±86	440,6±59	338±31,8»	401,6
ИРИ	1,37±0,2	1,105±0,05*	1,08±0,05*	0,97
ИЛ 1β, пг/мл	7,9±2	11,9±0,7* [⊖]	10,13±0,51* [⊖]	10
ИЛ 8, пг/мл	7±1,7	31±3,6* [⊖]	35,7±9,16* [⊖]	40,5
ИЛ 4, пг/мл	3,8±0,88	28±2* [⊖]	19,3±1,85*» [⊖]	20
СРБ	4±1,4	27,36±4,52* [⊖]	46±16,8*» [⊖]	60
ФНО-α, пг/мл	4,3±0,8	32±3,8* [⊖]	29,97±5,9* [⊖]	25
ЦТЭЛ, МЕ/мл	1,7±0,12	1,93±0,14 [⊖]	1,81±0,25 [⊖]	2,05

Примечание: *- сравнение с показателями группы контроля (p < 0,05);

» - сравнение с показателями больных инсультом легкой степени (p < 0,05);

• - сравнение с показателями больных инсультом средней степени p < 0,05);

⊖ – сравнение показателей больных инсультом на 1-е и 10-е сутки наблюдения в соответствующих подгруппах (p < 0,05).

Показатели цитокинового профиля ИЛ1 β , ИЛ8, ИЛ4, ФНО- α , СРБ, в исследуемых подгруппах в острейшем и остром периодах были значительно выше контроля, ЦТЭЛ только в острейшем периоде (табл. 3.4.7), ($p < 0,05$). В острейшем периоде тяжелого инсульта значения ИЛ1 β ($14,2 \pm 1,8$ пг/мл) были ниже, чем при инсульте легкой ($20,3 \pm 2,17$ пг/мл) и средней ($20,13 \pm 1,34$ пг/мл) степени тяжести ($p < 0,05$). В остром периоде инсульта легкой степени показатели ИЛ4 (28 ± 2 пг/мл) был выше, СРБ ($27,36 \pm 4,52$) меньше, чем при инсульте средней степени, где ИЛ4= $19,3 \pm 1,85$ пг/мл, СРБ= $46 \pm 16,8$, ($p < 0,05$), (табл. 3.4.7). Показатели больных инсультом с тяжелым течением в остром периоде сравнить не удалось из-за малой выборки.

Таким образом, чем тяжелее ишемический инсульт, тем выражение лимфопения и меньше значения ИЛ4. При этом показатели субпопуляций лимфоцитов в представленных подгруппах на 1-е и 10-е сутки заболевания не отличались, значения интерлейкинов 1 β , 8, ФНО- α , ЦТЭЛ уменьшались в 1,5- 2 раза, ИЛ4 увеличивался почти 2 раза. Рост ИЛ4 больше всего наблюдался в группе больных инсультом легкой степени ($p < 0,05$), (табл. 3.4.7).

В заключении, следует сказать, что выявленная иммуносупрессия или гипореакция при ишемическом инсульте больше при локализации очага в стволе менее при очаге в правом полушарии и сравнительно меньше при очаге ишемии в левом полушарии. Можно предположить, что уровень индукции дифференциации Т и β лимфоцитов, регуляция гуморального и адаптивного иммунитета выше при локализации инфарктов в левом полушарии на фоне преобладания вагусных влияний. С другой стороны, при локализации очага в правом полушарии симпатическая активность выше за счет центрального контура регуляции и стволового, что также обеспечивает репаративные метаболические, сосудистые процессы у выживших больных. Возможно, при стволовых инфарктах несмотря на то, что очаги ишемии сравнительно меньше, происходит рассогласование сегментарного и надсегментарного контуров регуляции. Для подтверждения представленных гипотез был проведен корреляционный анализ исследуемых показателей.

3.5. Корреляционный анализ показателей кардиоинтервалографии и иммунограммы у больных ишемическим инсультом

Корреляционный анализ помог выявить ряд скрытых взаимосвязей между изучаемыми показателями иммуно-вегетативного обеспечения. Теория о зависимости показателей принималась, если коэффициент (r) превышал значение $\pm 0,3$. Значение коэффициента $r = \pm 0,3-0,4$ указывало на слабую по силе связь анализируемых показателей, $r = \pm 0,5-0,6$ – среднюю, $r = \pm 0,7-0,9$ – сильную, при уровне значимости $p < 0,01$, $p < 0,05$.

При ишемическом инсульте в левом полушарии головного мозга на фоне нейрогуморальной парасимпатической активности (VLF от TP составил 53%) (табл.3.3.1) спектральный показатель LF\HF, показывал слабую по силе обратную связь $r = -0,34$ ($p < 0,05$) с CD3+ лимфоцитами. Высокие значения показателя центрального контура симпатической регуляции АМо соответствовали большему количеству CD4+ ($r = 0,46$, $p < 0,01$), CD16+ ($r = 0,59$, $p < 0,01$) клеток в венозной крови. Индекс напряжения имел прямые зависимости с титром CD4+ ($r = 0,33$ ($p < 0,05$)), CD16+ ($r = 0,37$ ($p < 0,05$)) клеток, а показатель общей мощности спектра TP обратную - $r = -0,3$ ($p < 0,05$) и $r = -0,4$ ($p < 0,01$), соответственно (табл. 3.5.1). На 10 сутки заболевания в этой подгруппе на фоне активации симпатических механизмов регуляции, с долей VLF\TP = 90% (табл.3.3.1), показатели HF norm, LF norm, LF\HF образовывали слабые по силе связи с CD3+ клетками $r = -0,38$, $r = 0,38$, $r = 0,37$ ($p < 0,05$) и в основном средней силы с CD4+ клетками $r = -0,4$, $r = 0,4$ ($p < 0,01$), $r = 0,37$ ($p < 0,05$), с CD8+ клетками $r = -0,58$, $r = 0,58$, $r = 0,54$ ($p < 0,01$), слабые связи с CD16+ клетками $r = -0,39$, $r = 0,39$, $r = 0,41$ ($p < 0,01$), соответственно (табл. 3.5.1). При этом значения симпатического центрального контура регуляции АМо показывали слабую, обратную связь $r = -0,39$ ($p < 0,01$), а индекс напряжения слабую, прямую связь $r = 0,33$ ($p < 0,05$), с уровнем содержания CD3+ лимфоцитов (табл. 3.5.1). Выяснилось, что значение ИРИ влияет на баланс парасимпатического отдела регуляции, показатель образовывал зависимости с HF norm $r = 0,48$ ($p < 0,01$), LFnorm $r = -0,48$ ($p < 0,01$) и LF\HF $r = -0,46$ ($p < 0,01$).

Таблица 3.5.1. - Корреляция показателей кардиоинтервалографии и субпопуляции лимфоцитов у больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева на 1-е и 10-е сутки наблюдения (r).

Больные ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева на 1-е и 10-е сутки наблюдения, n=18.						
Показатели КИГ	Субпопуляции лимфоцитов					
1-е сутки	CD3+	CD19+	CD4+	CD8+	CD16+	ИРИ
АМо	0,25	0,04	0,46**	0,17	0,59**	0,19
ИН	0,18	-0,04	0,33*	0,13	0,37*	0,14
ТР	-0,29	-0,04	-0,3*	-0,05	-0,4**	-0,21
VLF	-0,29	-0,00	-0,27	-0,17	-0,28	-0,07
HF norm	0,29	-0,12	0,25	0,18	-0,16	0,04
LF norm	-0,28	0,12	-0,26	-0,16	0,14	-0,06
LF\HF	-0,34*	0,13	-0,2	-0,1	0,16	-0,08
10-е сутки	CD3+	CD19+	CD4+	CD8+	CD16+	ИРИ
АМо	-0,39**	-0,03	0,02	-0,13	0,04	0,24
ИН	0,33*	-0,28	0,13	-0,14	0,14	0,068
ТР	0,03	-0,24	-0,34*	-0,09	-0,08	-0,12
VLF	0,22	-0,00	-0,09	0,1	0,09	-0,21
HF norm	-0,38*	0,06	-0,4**	-0,58**	-0,39**	0,477**
LF norm	0,38*	-0,06	0,4**	0,58**	0,39**	-0,477**
LF\HF	0,37*	-0,04	0,37*	0,54**	0,41**	-0,456**

Примечание: ** p < 0,01, *p < 0,05.

Следует отметить, что уровень CD4+ (439±44 кл/мкл), CD16+ (376±48,6ккл/мкл) лимфоцитов в периферической крови, взятой в первые сутки госпитализации и на 10 сутки - CD4+ (450,2±42ккл/мкл), CD16+ (423,4±49,9ккл/мкл), достоверно не отличались (p > 0,05), при этом уровень CD4+ был ниже контроля (653,6±89ккл/мкл), а CD16+=238±35ккл/мкл в остром периоде превышал (p < 0,05) контрольные значения (табл.3.4.5). Увеличение количества и силы r-связей показателей в остром периоде инсульта подтверждает зависимость клеточного иммунитета от уровня симпатической активности ВНС.

При ишемическом инсульте в левом полушарии в первые сутки показатели цитокинового профиля, также образовывали связи с показателями КИГ, в

частности: ИЛ 8 имел связи с HF norm $r=0,36$, LF norm $r=-0,37$, LF\HF $r=-0,37$ ($p < 0,05$), ИЛ 1 β и ЦТЭЛ показали слабую обратную зависимость с VLF $r=-0,39$ ($p < 0,01$) и LF\HF $r=-0,34$ ($p < 0,05$) соответственно (табл.3.5.2). Найденные связи указывают на зависимость парасимпатической активности с ростом уровня ИЛ 8 ($64,9 \pm 7,95$ пг\мл), ИЛ 1 β ($22 \pm 1,6$ пг\мл), ЦТЭЛ ($4,3 \pm 0,31$ пг\мл) в периферической крови, значения этих показателей были выше таковых в группе контроля - $7 \pm 1,7$ пг\мл, $7,9 \pm 2,1$ пг\мл, $1,7 \pm 0,12$ ($p < 0,05$) соответственно (табл.3.4.5). На 10 сутки спектральные показатели HFnorm $r=-0,39$ ($p < 0,01$), LFnorm $r=0,39$ ($p < 0,01$) LF\HF $r=0,48$ ($p < 0,01$) образовывали значимые зависимости с СРБ (табл.3.5.2). Прослеживались аналогичные зависимости показателей ФНО- α $r=-0,39$ ($p < 0,01$), ИЛ 4 $r=-0,46$ ($p < 0,01$) и АМо, также ФНО- α , образовывал $r=-0,33$ ($p < 0,01$) связь с HFnorm (табл.3.5.2). Эти изменения подтверждают прямые зависимости парасимпатической и обратные симпатической регуляции с гуморальным ответом в остром периоде инсульта.

Таблица 3.5.2. - Корреляция показателей кардиоинтервалографии и цитокинов при ишемическом инсульте в бассейне средней мозговой артерии слева на 1-е и 10-е сутки наблюдения (r).

Больные ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева на 1-е и 10-е сутки наблюдения, n=18.						
Показатели КИГ	Показатели цитокинового профиля					
1-е сутки	СРБ	ФНО- α	ИЛ 1 β	ИЛ 8	ИЛ 4	ЦТЭЛ
АМо	-0,07	-0,14	0,06	-0,10	-0,12	-0,14
ИН	-0,17	-0,28	-0,08	-0,21	-0,26	-0,23
ТР	0,17	0,19	-0,18	0,04	0,2	0,07
VLF	-0,14	-0,1	-0,39**	-0,08	-0,12	-0,29
HF norm	0,25	0,21	0,23	0,36*	0,28	0,28
LF norm	-0,25	-0,21	-0,23	-0,37*	-0,28	-0,27
LF\HF	-0,27	-0,24	-0,23	-0,37*	-0,28	-0,34*
10-е сутки	СРБ	ФНО- α	ИЛ 1 β	ИЛ 8	ИЛ 4	ЦТЭЛ
АМо	0,14	-0,39**	-0,08	0,05	-0,46**	-0,13
ИН	0,14	0,11	0,19	0,14	0,24	0,22
ТР	-0,04	-0,07	0,12	-0,12	-0,05	-0,17
VLF	0,29	0,09	0,00	0,12	-0,03	0,05
HF norm	-0,39**	-0,33*	-0,12	-0,21	-0,17	-0,24

LF norm	0,39**	0,33*	0,1	0,21	0,17	0,24
LF\HF	0,48**	0,26	0,11	0,31*	0,05	0,23

Примечание: *p <0,05, ** p <0,01.

При ишемическом инсульте в бассейне средней мозговой артерии справа в острейший период на фоне нейрогуморальной активности симпатического спектра (доля VLF от TP составляла 83,8% (табл.3.3.1)) показатели АМо $r=-0,72$ ($p <0,01$), ИН $r=-0,62$ ($p <0,01$), TP $r=0,61$ ($p <0,01$), VLF $r=0,39$ ($p <0,05$), LF norm $r=0,36$ ($p <0,05$), HF norm $r=-0,38$ ($p <0,05$) образовывали зависимости с уровнем CD19+ клеток, аналогичные значения корреляционных связей выявили и для CD4+ CD8+, CD16+ субпопуляций лимфоцитов. Показатели ИН и АМо образовывали прямую, среднюю $r=0,52$ ($p <0,01$) и слабую $r=0,34$ ($p <0,05$) по силе, соответственно, зависимости с CD3+ лимфоцитами. Снижение значения ИРИ коррелировало низкими значениями АМо $r=0,49$ ($p <0,01$), HF norm $r=0,5$, ($p <0,01$) и высокими значениями LF norm $r=-0,5$, ($p <0,01$). Таким образом, в острейший период инсульта у данных больных относительная лимфопения CD19+ CD4+ CD8+, CD16+ и CD3+ клеток в периферической крови коррелировала с низкой активностью центрального контура регуляции, с ростом волн симпатического спектра, преимущественно CD19+ CD4+ CD8+, CD16+ клетки (табл.3.5.3).

Таблица 3.5.3. - Корреляция показателей кардиоинтервалографии и субпопуляции лимфоцитов у больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии справа на 1-е и 10-е сутки наблюдения (r).

Больные ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии справа на 1-е и 10-е сутки наблюдения, n=11.						
Показатели КИГ	Субпопуляции лимфоцитов					
1-е сутки	CD3+	CD19+	CD4+	CD8+	CD16+	ИРИ
АМо	0,34	-0,72**	-0,34	-0,68**	-0,7**	0,486*
ИН	0,52**	-0,62**	-0,73**	-0,33	-0,00	-0,2
TP	0,21	0,61**	0,86**	0,54**	0,4*	0,08
VLF	0,06	0,39*	0,5**	0,23	0,2	0,04
HF norm	-0,01	-0,38*	-0,67**	-,95**	-0,77**	0,51**
LF norm	-0,01	0,36*	0,67**	0,94**	0,75**	-0,502**

LF\HF	0,17	-0,2	0,19	0,21	-0,05	-0,13
10-е сутки	CD3+	CD19+	CD4+	CD8+	CD16+	ИРИ
АМо	0,01	0,17	-0,8**	-0,34	0,71**	-0,2
ИН	0,06	0,14	-0,18	0,32	0,2	-0,454**
TP	0,26	-0,47**	0,65**	0,19	-0,5**	0,3
VLF	0,46**	-0,57**	0,05	-0,32	-0,29	0,31
HF norm	0,33	-0,46**	0,38*	-0,45*	-0,29	0,745**
LF norm	-0,09	0,33	-0,14	0,43*	0,22	-0,514**
LF\HF	-0,06	0,25	-0,1	0,42*	0,12	-0,483**

Примечание: ** p <0,01, *p <0,05.

В острый период ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии справа на фоне снижения симпатических влияний на ритм сердца, с долей VLF\TP=80% (p <0,05)) количество значимых r-зависимостей с показателями клеточного иммунитета становилось меньше (табл.3.5.3). Выявлены отрицательные, средние по силе r-связи значений TP r=-0,47 (p <0,01), VLF r=-0,57 (p <0,01), HFnorm r=-0,46 (p <0,01) с CD19+ клетками, показателя HF norm r=-0,45 (p <0,05) с CD8+ лимфоцитами. Показатели общей мощности спектра TP r=-0,5, (p <0,01), центрального контура симпатической регуляции АМо r=0,71 (p <0,01) коррелировали с CD16+ клетками (табл.3.5.3). То есть, симпатическая регуляция в острый период участвовала в поддержании активности субпопуляций CD8+, CD16+, CD19+ лимфоцитов. Обращают на себя внимание двусторонние корреляции показателя CD4+ лимфоцитов с АМо он образует обратную, сильную r=-0,8 (p <0,01), с TP прямую, среднюю по силе r=0,65 (p <0,01) и с HFnorm прямую, слабую r=0,38 (p <0,05) и показателя ИРИ с низкими значениями ИН r=-0,45 (p <0,01), LF norm с r=-0,5 (p <0,01), LF\HF r=-0,48 (p <0,01) и высокими значениями HF norm r=0,75 (p <0,01), (табл.3.5.3). Возможно, в этом периоде инсульта вегетотрофические процессы определяют противовоспалительные факторы иммунорегуляции.

При ишемическом инсульте в бассейне средней мозговой артерии справа в острейший период выявили прямую зависимость показателя LF\HF и высоких титров цитокинов в венозной крови: СРБ, ФНО-α, ИЛ 1β, ИЛ 8, ИЛ 4, ЦТЭЛ, их

r-коэффициент находился в пределах от 0,76 до 0,89 ($p < 0,01$), также показатели СРБ, ФНО- α , ИЛ 8 образовывали положительную, среднюю по силе связь с показателем симпатической регуляции центрального контура АМо r-коэффициент составлял от 0,48 до 0,51, ($p < 0,01$), (табл. 3.5.4). В острый период в этой подгруппе больных значения ИЛ4, ЦТЭЛ показывали отрицательную, среднюю по силе от -0,4 до -0,44 r связь, ($p < 0,05$) по отношению к спектральным показателям LF\HF, LF norm. Низкие значения VLF, TP соответствовали снижению в периферической крови ФНО- α $r=0,48$ ($p < 0,01$), ИЛ-1 β , $r=0,47$, ($p < 0,01$) в остром периоде инсульта, (табл. 3.5.4). Найденные изменения подтверждают зависимость вегетативной регуляции от степени иммунного ответа, поскольку выраженность гуморального ответа мало зависит от очага ишемии.

Таблица 3.5.4. - Корреляция показателей кардиоинтервалографии и цитокинового профиля у больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии справа на 1-е и 10-е сутки наблюдения (r).

Больные ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии справа на 1-е и 10-е сутки наблюдения, n=11.						
Показатели КИГ	Показатели цитокинового профиля					
1-е сутки	СРБ	ФНО- α	ИЛ 1 β	ИЛ 8	ИЛ 4	ЦТЭЛ
АМо	0,5**	0,48**	0,3	0,51**	0,32	0,25
ИН	0,05	0,16	0,18	0,24	-0,26	-0,21
TP	-0,3	-0,31	0,13	-0,59**	0,19	0,03
VLF	0,02	-0,05	0,04	-0,32	0,29	0,13
HF norm	0,1	0,02	-0,33	0,4*	-0,22	-0,19
LF norm	-0,1	-0,02	0,32	-0,41*	0,2	0,19
LF\HF	0,85**	0,83**	0,76**	0,55**	0,89**	0,87**
10-е сутки	СРБ	ФНО- α	ИЛ 1 β	ИЛ 8	ИЛ 4	ЦТЭЛ
АМо	0,29	-0,29	-0,34	0,13	-0,35*	-0,7**
ИН	0,07	-0,17	-0,16	-0,17	-0,31	-0,55**
TP	-0,53**	0,11	0,47**	-0,55**	0,68**	0,33
VLF	-0,38*	0,48**	0,47**	0,17	0,3	0,55**
HF norm	-0,38*	-0,15	0,14	-0,35	0,27	0,2
LF norm	0,3	-0,02	-0,2	0,11	-0,44*	-0,37*
LF\HF	0,16	-0,11	-0,22	-0,02	-0,41*	-0,42*

Примечание: ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$.

При ишемическом инсульте в вертебробазилярном бассейне в острейший период на фоне парасимпатических влияний с долей VLF\TP =64% (табл.3.3.2), сохранялся достаточный уровень волн симпатического спектра LFnorm, LF\HF, AMo, ИН, они коррелировали с содержания CD8+ (p <0,01) лимфоцитами, коэффициент r варьировал от 0,462 до 0,79, при этом HF norm показывал обратные зависимости r =-0,462 (табл. 3.5.5). Лимфоциты CD19+ показали положительные r-связи с LFnorm, LF\HF, AMo силой от 0,377 до 0,448 и отрицательные с TP, HFnorm (r =-0,423 и r =-0,429). Показатели AMo (r=-0,65, p <0,01) и VLF (r=0,42, p <0,05) коррелировали низкими значениями CD3+ клеток, при этом AMo=50±2,9н.е. определялся на верхней границе нормы. Высокое значение TP r=0,57, (p <0,01) и VLF r=0,42, (p <0,05) коррелировали с уровнем CD4+клеток, и TP r=0,53, (p <0,01) со значением CD16+(табл. 3.5.5), при этом доля VLF от TP составляла 64±3,2%, что достоверно ниже, чем у больных второй подгруппы - 83,8±3,4% и выше, чем у больных первой подгруппы - 53±2,8% (p <0,05). Выявлены корреляции показателей AMo r=-0,59 (p <0,01), ИН r=-0,69 (p <0,01), LF norm r=-0,59 (p <0,01), LF\HF r=-0,66 (p <0,01), VLF r=0,68 (p <0,01), HF norm r=0,59 (p <0,01) со значением ИРИ (табл.3.4.5), что говорит о связи низкой симпатической активности с низким значением ИРИ (табл. 3.5.5).

Следует сказать, что при ишемии в стволе спектральная нейрогуморальная активность и иммуносупрессия были выше, чем при ишемии в левом полушарии. Возможно, это связано с участием стволовых структур мозга в симпатической активации клеточного иммунитета.

В острый период инсульта в вертебробазилярном бассейне на фоне роста симпатического компонента вегетативной регуляции (LF norm =65±1,7), и достаточной парасимпатической активности (HF norm =35±1,7), показатели центрального контура регуляции AMo, индекса напряжения и общей мощности спектра показали значимые корреляции (r коэффициент от 0,35 до 0,81) с CD8+ (p <0,05), CD4+ (p <0,01) клетками (табл. 3.5.5). Доля VLF от TP составила

82±2,7%, для сравнения во второй подгруппе - 80±3,6% (p >0,05), в первой подгруппе - 90±1,7% (p <0,05). Показатели TP, ИН, VLF коррелировали с CD16+ лимфоцитами, r коэффициент варьировал от -0,35 до -0,64, уровень значимости p <0,05; 0,01, 0,01, соответственно, и показатели ИН (r =-0,391 (p <0,05)), TP (r =-0,712 (p <0,01)) со значениями ИРИ. Относительно высокие значения АМо, показывали значимые связи (r =0,48) с CD19+ клетками (табл.3.5.5).

Таблица 3.5.5. - Корреляция показателей кардиоинтервалографии и субпопуляции лимфоцитов у больных ишемическим инсультом в вертебробазилярном бассейне на 1-е и 10-е сутки наблюдения (r).

Больные ишемическим инсультом в вертебробазилярном бассейне на 1-е и 10-е сутки наблюдения, n=15.						
Показатели КИГ	Субпопуляции лимфоцитов					
1-е сутки	CD3+	CD19+	CD4+	CD8+	CD16+	ИРИ
АМо	-0,65**	0,45*	-0,1	0,49**	-0,15	-0,59**
ИН	-0,09	0,31	0,14	0,79**	0,28	-0,65**
TP	0,34	-0,42*	0,57**	0,32	0,53**	0,35
VLF	0,42*	-0,1	0,42*	-0,19	0,3	0,68**
HF norm	0,03	-0,43*	0,08	-0,46**	-0,12	0,59**
LF norm	-0,03	0,43*	-0,08	0,46**	0,12	-0,59**
LF\HF	-0,04	0,38*	-0,07	0,54**	0,16	-0,66**
10-е сутки	CD3+	CD19+	CD4+	CD8+	CD16+	ИРИ
АМо	-0,22	0,48**	0,67**	0,66**	-0,333	-0,18
ИН	-0,14	0,26	0,41*	0,61**	-0,45**	-0,39*
TP	-0,18	-0,07	0,35*	0,81**	-0,35*	-0,71**
VLF	-0,14	-0,09	0,04	0,22	-0,64**	-0,2
HF norm	-0,09	-0,22	0,21	0,33	0,14	-0,18
LF norm	-0,05	0,26	0,05	-0,14	-0,13	0,2
LF\HF	0,12	0,32	-0,03	-0,3	-0,11	0,33

Примечание: ** p <0,01, *p <0,05.

При ишемическом инсульте в вертебробазилярном бассейне в острейший период относительно низкие значения HF norm (r от -0,41 до -0,8), достаточный уровень LF norm (r от 0,4 до 0,78), LF\HF (r от 0,45 до 0,83) и увеличение ИН (r от 0,59 до 0,83) показывали значимые зависимости с показателями ИЛ 1β (p

<0,05), ИЛ 4, ЦТЭЛ ($p < 0,01$), (табл.3.5.6). Высокие значения показателя центрального контура регуляции коррелировали с высоким уровнем ИЛ 8 $r=0,49$ ($p < 0,01$) и ФНО- α $r=0,36$ ($p < 0,05$) в крови (табл. 3.5.6). Значимых корреляций показателей кардиоинтервалографии и СРБ не обнаружено. В остром периоде выявлены корреляционные связи ИН, АМо и спектральных ТР, VLF с уровнем содержания в крови ИЛ 4, ИЛ 1 β , ЦТЭЛ, ФНО- α , r коэффициент определялся от 0,46 до 0,92 ($p < 0,01$). Аналогично высокие значения ИН, VLF ($p < 0,01$), LFnorm, АМо ($p < 0,05$) коррелировали с уровнем СРБ, r коэффициент варьировал от 0,35 до 0,5 ($p < 0,01$; 0,05). Показатели симпатического спектра VLF $r=0,63$ ($p < 0,01$), LF norm $r=0,35$ ($p < 0,05$) коррелировали с ИЛ 8 (табл.3.5.6). То-есть, в данном случае, симпатизация, возможно способствовала снижению цитокинов ФНО- α , СРБ и росту ИЛ 4 в периферической крови.

Таблица 3.5.6. - Корреляция показателей кардиоинтервалографии и цитокинового профиля у больных ишемическим инсультом в вертебробазилярном бассейне на 1-е и 10-е сутки наблюдения (r).

Больные ишемическим инсультом в вертебробазилярном бассейне на 1-е и 10-е сутки наблюдения, (n=15).						
Показатели КИГ	Показатели цитокинового профиля					
1-е сутки	СРБ	ФНО- α	ИЛ 1 β	ИЛ 8	ИЛ 4	ЦТЭЛ
АМо	0,12	0,36*	0,22	0,49**	0,24	0,192
ИН	0,23	0,25	0,59**	0,14	0,83**	0,65**
ТР	0,22	0,08	0,26	0,01	0,08	0,32
VLF	-0,04	-0,29	-0,17	-0,33	-0,32	-0,09
HF norm	-0,09	-0,08	-0,41*	0,05	-0,8**	-0,46**
LF norm	0,09	0,08	0,4*	-0,05	0,78**	0,46**
LF\HF	0,11	0,12	0,45*	-0,03	0,83**	0,51**
10-е сутки	СРБ	ФНО- α	ИЛ 1 β	ИЛ 8	ИЛ 4	ЦТЭЛ
АМо	0,45*	0,33	0,63**	0,3	0,49**	0,46**
ИН	0,48**	0,52**	0,72**	0,3	0,71**	0,64**
ТР	0,19	0,59**	0,92**	0,12	0,91**	0,57**
VLF	0,5**	0,91**	0,57**	0,63**	0,61**	0,83**
HF norm	-0,15	0,09	0,3	-0,08	0,31	0,12
LF norm	0,35*	0,07	-0,11	0,35*	-0,29	-0,03
LF\HF	0,16	-0,05	-0,28	0,21	-0,45*	-0,2

Примечание: ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$.

Так, при ишемии в стволе в острейший период найдены зависимости нейрогуморального симпатического спектра с про воспалительными В - лимфоцитами, а на 10 сутки роста симпатической активности и снижения показателей аутоиммунного спектра: ИЛ4, ЦТЭЛ, ФНО-а, СРБ.

В группе сравнения значимых корреляций исследуемых показателей было значительно меньше, чем в основной группе. При дисциркуляторной энцефалопатии II стадий, смешанного генеза (n=31) выявил значимые связи ИН и субпопуляций лимфоцитов CD16+ $r=0,5$ ($p < 0,01$), CD4+ $r=0,3$ ($p < 0,05$); TP $r=-0,43$, HF norm $r=-0,49$, LF norm $r=0,49$, LF\HF $r=0,4$ ($p < 0,05$) с уровнем CD16+клеток. Это подтверждает взаимосвязь симпатического звена с модуляторами клеточного, гуморального иммунитета и уровнем цитотоксичности ЕК клеток. При этом, значимых корреляций показатели КИГ и цитокинов не выявлено. При дисциркуляторной энцефалопатии II стадии, атеросклеротического генеза (n=13) рост ИН, снижение VLF коррелировало с содержанием в венозной крови CD8+ ($r=0,73$ ($p < 0,01$)), CD19+ ($r=0,6$ ($p < 0,01$)) лимфоцитов. Также, чем выше были значения VLF, тем больше значения ИРИ $r=0,89$ ($p < 0,01$). ИН показывал обратную, среднюю по силе связь с CD3+ клетками $r=-0,65$ ($p < 0,01$). Спектральные показатели LF\HF, LF norm образовывали обратную связь (коэффициент r от $-0,4$ до $r=-0,79$ ($p < 0,01$)), HF norm прямую (коэффициент r от $0,4$ до $0,79$ ($p < 0,01$)) с показателями цитокинового профиля СРБ, ФНО- α , ИЛ1 β , ИЛ 8, ИЛ4, ЦТЭЛ, аналогично больным основной группы. Это подтверждает, связь низкой симпатической спектральной активности и активности аутоиммунного процесса. При дисциркуляторной энцефалопатии I, II стадий, гипертонического генеза (n=15) выявили значимые r -связи высоких значений LF\HF, LF norm $r=0,9$, низких значений HF norm $r=-0,9$ ($p < 0,01$) с показателем общего холестерина. Также, симпатическая направленность реакции LF\HF, LF norm с коэффициентом r от $-0,5$ до $-0,62$ и HF norm с коэффициентом r от $0,57$ до $0,69$ коррелировала с СРБ,

ФНО- α , ИЛ 1 β ($p < 0,01$). Возможно, эрготрофные механизмы также выполняют саногенетическую и репаративную роль при данной патологии.

Таким образом, больше всего значимых r -связей показатели КИГ и иммунограммы выявлено при левополушарном инсульте на 10 сутки, при правополушарном инсульте и инсульте в стволе мозга в 1 сутки с показателями клеточного иммунитета, на 10 сутки с показателями гуморального иммунитета. Так, при левополушарных инсультах на 10 сутки росло число значимых зависимостей показатели КИГ и CD8+, CD3+, CD4+, CD16+лимфоцитов, ИРИ, СРБ, ФНО- α , ИЛ4. При правополушарном и стволовом инсультах показатели КИГ имели значимые зависимости со всеми исследуемыми CD лимфоцитами, на 10 сутки при локализации очага ишемии справа количество связей и их сила снижалась, при стволовых инфарктах значимо было с показателями CD4+, CD16+, CD8+, ИРИ. Значимые корреляции с показателями КИГ в первые сутки инсульта при правополушарном очаге показали цитокины СРБ, ИЛ 8, ФНО- α , при стволовом - ИЛ 1 β , ИЛ 4, ЦТЭЛ, на 10 сутки при данных инфарктах, все цитокины образовывали значимые связи с вегетативными параметрами.

Таким образом, найдены взаимообусловленные механизмы регуляции симпатических центров и клеточного иммунитета, вегетотрофических, парасимпатических активаций и цитотоксическим саногенезом на фоне терапии инсультных больных. Следует отметить, что при инсульте в правом полушарии, в стволе на 10 сутки, при летальном исходе в острейшем периоде инсульта и при дисциркуляторной энцефалопатии атеросклеротического, гипертонического генеза показатели КИГ показывали значимые r -связи преимущественно с показателями гуморального иммунитета.

Далее рассмотрим корреляционный анализ исследуемых показателей при инсульте с легким, средним и тяжелым неврологическим дефицитом. При ИИ с легким течением в острейшем периоде обнаружены прямая зависимость клеточных реакций CD19+ ($p < 0,01$), CD8+, CD16+, ИРИ ($p < 0,05$) с показателем парасимпатической активности HF norm и обратная с показателем симпатической активности LF norm, коэффициент r определялся от 0,725 до

0,931 и от -0,725 до -0,931 соответственно (табл. 3.5.7). Так, симпатическая регуляция отвечала за поддержание уровня CD19+, CD8+, CD16+ лимфоцитов в крови (LF\HF r от -0,719 до -0,954). На 10-е сутки, показатели TP, ИН имели прямые связи с ИЛ4 r = от 0,777 до 0,8 (p <0,05), ЦТЭЛ r = 0,86 до 0,894 (p <0,01), характеризовались низкой симпатической активностью, снижением ЦТЭЛ, и увеличением ИЛ4. Низкий уровень центрального контура регуляции (АМО) показывал связи с CD4+ лимфоцитами, СРБ, ИЛ1β, ИЛ8 (r =0,896 до 0,978 (p <0,01)) и с CD3+клетками (r =- 0,868 (p <0,01)). Симпатический спектр LF\HF показал зависимость только с ФНО-α r-коэффициент =0,708 (табл. 3.5.7). Возможно, «цитокиновый шторм» в острейший период инсульта обуславливает данный уровень центральной регуляции сердечного ритма.

Таблица 3.5.7. - Корреляция показателей КИГ и иммунограммы у больных ишемическим инсультом легкой степени на 1-е и 10-е сутки наблюдения (r).

Больные ишемическим инсультом легкой степени, 1-е и 10-е сутки наблюдения.							
Показатели иммунограммы	Показатели КИГ						
	АМо	ИН	TP	VLF	HF norm	LF norm	LF\HF
	1-е сутки наблюдения, (n=12).						
CD3+	-,868**	0,456	0,522	0,475	0,124	-0,124	-0,144
CD19+	-0,588	-0,097	-0,159	-0,619	,931**	-,931**	-,954**
CD4+	,896**	-0,301	-0,396	-0,561	0,057	-0,057	-0,02
CD8+	0,211	-0,528	-0,642	-,998**	,742*	-,742*	-,750*
CD16+	-0,509	0,556	0,504	-0,149	,743*	-,743*	-,719*
ИРИ	-0,373	0,639	0,574	-0,145	,725*	-,725*	-0,687
СРБ	,975**	0,116	0,023	-0,281	-0,052	0,052	0,122
ФНО-α	0,645	0,619	0,632	0,615	-0,636	0,636	,708*
ИЛ 1β	,958**	0,186	0,09	-0,271	-0,014	0,014	0,088
ИЛ 8	,978**	0,124	0,034	-0,262	-0,071	0,071	0,141
ИЛ 4	0,599	,800*	,777*	0,473	-0,341	0,341	0,429
ЦТЭЛ	0,478	,894**	,860**	0,421	-0,168	0,168	0,259
	10-е сутки наблюдения, (n=17).						
CD3+	0,051	0,183	0,485	0,238	,997**	-,944**	-,986**
CD19+	0,449	0,576	0,006	-0,284	,828*	-,891**	-,790*
CD4+	-,941**	-,880**	0,461	,775*	0,261	-0,341	-0,255

CD8+	-0,685	-0,585	0,043	0,351	0,316	-0,572	-0,266
CD16+	-0,053	0,061	-0,452	-0,313	0,321	-0,675	-0,24
ИРИ	-,960**	-,989**	0,311	,723*	-0,303	0,268	0,288
СРБ	-0,338	-0,325	,991**	,823*	0,526	-0,185	-0,594
ФНО- α	0,42	0,415	0,621	0,186	0,481	-0,115	-0,542
ИЛ 1 β	-0,076	-0,133	,798*	0,585	0,132	0,272	-0,217
ИЛ 8	-0,106	-0,051	,914**	0,632	,787*	-0,484	-,837**
ИЛ 4	0,532	0,54	0,525	0,059	0,53	-0,198	-0,581
ЦТЭЛ	0,035	-0,007	,801*	0,522	0,253	0,157	-0,334

Примечание: ** p < 0,01, *p < 0,05.

Также, при инсульте легкой степени на 10-е сутки показатели HF norm и LF norm коррелировали с CD3+ клетками $r = 0,997$ ($p < 0,01$), CD19+ $r = 0,828$ ($p < 0,05$) и $r = -0,944$, $r = -0,891$ ($p < 0,01$) соответственно и соотношения LF\HF с CD3+ ($r = -0,986$ ($p < 0,01$)) и с CD19+ ($r = -0,79$ ($p < 0,05$)). Показатель VLF показывал связь с CD4+, ИРИ, СРБ, $r =$ от 0,723 до 0,823 ($p < 0,05$). Общая мощность спектра (TP) образовывала зависимости с СРБ, ИЛ 8, ЦТЭЛ, коэффициент r от 0,801 до 0,991 ($p < 0,05$, $p < 0,01$). С ростом ИН, АМо снижался уровень CD4+клеток $r = -0,941$, $r = -0,88$ ($p < 0,01$) и ИРИ $r = -0,96$, $r = -0,989$ ($p < 0,01$), (табл. 3.5.7). Возможно, преобладание эрготропных влияний, снижение нейрогуморальной активности в острый период обусловлено уменьшением цитокинов, белковых фракций и степени клеточного иммунного ответа.

При ишемическом инсульте средней тяжести в острейший период на фоне роста нейрогуморальной симпатической активности (табл. 3.3.4) выявлены зависимости показателей АМо и TP с ИЛ 8 $r = 0,976$ ($p < 0,01$), и ИН $r = -0,888$ ($p < 0,05$) с уровнем CD3+субпопуляций лимфоцитов (табл.3.5.8). В остром периоде на фоне парасимпатической нейрогуморальной активности выявили сильные от 0,902 до 0,944 r -связи HF norm с показателями ИЛ 1 β , ИЛ 8 и ЦТЭЛ ($p < 0,05$), (табл. 3.5.8). Следует отметить, что в этой группе 10-е сутки ИН снизился с $128,16 \pm 30$ н.е. до $71,23 \pm 51$ н.е., АМо увеличился с $49,23 \pm 3,7$ н.е. до $70,18 \pm 13,4$ н.е. (табл. 3.3.4), а показатели клеточного иммунитета на 10 сутки не менялись (табл.3.4.7). В остром периоде сохраняются сильные корреляции CD3+ лимфоцитов с показателями с ИН $r = -0,907$ и АМо $r = -0,908$ ($p < 0,05$), что

может свидетельствовать о высокой активности клеточного иммунитета (табл. 3.5.8).

Таблица 3.5.8. - Корреляция показателей КИГ и иммунограммы у больных ишемическим инсультом средней тяжести на 1-е и 10-е сутки наблюдения (r).

Больные ишемическим инсультом средней степени тяжести, 1-е и 10-е сутки наблюдения.							
Показатели иммунограммы	Показатели КИГ						
	АМо	ИН	TP	VLF	HF norm	LF norm	LF\HF
	1-е сутки наблюдения, (n=28).						
CD3+	-0,093	-,888*	-0,222	0,62	-0,369	0,37	0,342
CD19+	-0,068	-0,38	-0,164	0,7	-0,713	0,713	0,725
CD4+	-0,044	-0,147	-0,05	-0,066	0,124	-0,124	-0,131
CD8+	-0,319	0,107	-0,29	-0,251	0,013	-0,013	-0,015
CD16+	0,496	0,062	0,518	-0,121	0,488	-0,488	-0,48
ИРИ	0,768	-0,171	0,733	0,335	0,252	-0,253	-0,235
СРБ	0,628	-0,489	0,579	0,183	0,501	-0,501	-0,521
ФНО- α	0,318	0,127	0,376	-0,477	0,76	-0,76	-0,781
ИЛ 1 β	0,856	-0,356	0,821	0,178	0,61	-0,609	-0,621
ИЛ 8	,976**	-0,093	,976**	0,039	0,732	-0,732	-0,731
ИЛ 4	0,286	-0,732	0,195	0,392	0,114	-0,114	-0,14
ЦТЭЛ	0,691	-0,494	0,64	0,223	0,503	-0,502	-0,519
10-е сутки наблюдения, (n=26).							
CD3+	-,908*	-,907*	-0,047	0,104	0,39	-0,623	-0,62
CD19+	-0,666	-0,447	0,278	-0,027	0,502	0,021	0,009
CD4+	-0,367	-0,389	-0,079	-0,07	0,125	-0,469	-0,445
CD8+	-0,003	-0,205	-0,308	0,018	-0,206	-0,553	-0,536
CD16+	0,513	0,764	0,337	-0,385	0,008	0,614	0,597
ИРИ	0,714	0,823	0,143	-0,348	-0,219	0,433	0,436
СРБ	-0,441	-0,471	-0,12	-0,164	0,138	-0,685	-0,685
ФНО- α	-0,369	-0,408	-0,13	-0,168	0,098	-0,658	-0,658
ИЛ 1 β	-0,724	-0,037	0,833	-0,695	,944*	0,371	0,367
ИЛ 8	-0,69	-0,022	0,786	-0,793	,902*	0,212	0,227
ИЛ 4	-0,587	0,105	0,801	-,914*	0,872	0,198	0,201
ЦТЭЛ	-0,813	-0,191	0,717	-0,742	,911*	0,05	0,047

Примечание: ** p < 0,01, *p < 0,05.

При ишемическом инсульте тяжелой степени в острейшем периоде обнаружены прямые зависимости количества CD19+ клеток ($p < 0,01$) и показателя парасимпатической активности HF norm ($r = 0,59$ ($p < 0,01$)), обратные зависимости со значениями LF norm ($r = -0,585$ ($p < 0,01$)) и LF\HF ($r = -0,543$ ($p < 0,05$)), также количества CD4+ клеток и ИН ($r = -0,540$ ($p < 0,05$)), (табл. 3.5.9). Следует отметить, что эти же показатели коррелировали при инсульте легкой степени, но сила r-связи была сильными ($p < 0,01$), (табл. 3.5.7). Так, низкая активность надсегментарных структур регуляции при тяжелом течении инсульта в острейшем периоде проявляется относительной лимфопенией, выраженной цитокиновой реакцией (ИЛ1 β , ИЛ8 и СРБ). При этом, у 2/3 больных инсультом наблюдался обширный очаг ишемии в бассейне внутренней сонной артерии, средней мозговой артерии (табл. 3.3.4).

Таблица 3.5.9. - Корреляция показателей КИГ и иммунограммы у больных ишемическим инсультом тяжелой степени в острейший период (r).

Больные с тяжелым ишемическим инсультом в 1-е сутки наблюдения, (n=12).							
Показатель и иммуногра ммы	Показатели КИГ						
	АМо	ИН	TP	VLF	HF norm	LF norm	LF\HF
	1-е сутки наблюдения						
CD3+	0,048	0,162	-0,24	-0,191	0,105	-0,103	-0,097
CD19+	0,234	0,078	-0,412	-0,112	0,590**	-0,585**	-0,543*
CD4+	-0,326	-0,540*	-0,058	-0,193	0,274	-0,266	-0,162
CD8+	-0,29	-0,294	-0,219	0,104	-0,13	0,114	0,057
CD16+	-0,044	-0,234	-0,162	-0,041	0,308	-0,317	-0,251
ИРИ	-0,244	-0,156	-0,15	-0,006	0,216	-0,237	-0,105
СРБ	0,25	0,139	-0,391	-0,066	0,23	-0,221	-0,237
ФНО- α	0,18	0,183	-0,352	0,038	0,15	-0,161	-0,183
ИЛ 1 β	0,296	0,169	-0,411	-0,117	0,271	-0,261	-0,264
ИЛ 8	0,198	0,147	-0,351	-0,104	0,311	-0,303	-0,255
ИЛ 4	0,121	-0,022	-0,441	0,041	0,365	-0,361	-0,288
ЦТЭЛ	0,111	-0,005	-0,412	0,077	0,161	-0,151	-0,141
Из них больные с летальным исходом, (n=7).							
CD3+	0,17	-0,25	-0,13	-0,09	-0,49*	0,49*	0,52**
CD19+	0,06	-0,06	0,30	-0,70**	-0,75**	0,75**	0,83**
CD4+	-0,04	0,13	0,09	-0,04	0,25	-0,25	-0,28
CD8+	-0,06	-0,25	0,18	-0,00	0,03	-0,03	-0,04

CD16+	-0,31	-0,66**	0,50*	-0,03	-0,43*	0,43*	0,54**
ИРИ	0,12	0,77**	-0,22	-0,16	0,39	-0,39	-0,44*
СРБ	-0,14	-0,27	-0,2	0,78**	0,57**	-0,57**	-0,61**
ФНО- α	-0,62**	-0,48*	0,33	0,86**	0,69**	-0,69**	-0,65**
ИЛ 1 β	0,22	0,4*	-0,44*	0,09	0,11	-0,11	-0,15
ИЛ 8	-0,29	-0,29	0,01	0,68**	0,47*	-0,47*	-0,46*
ИЛ 4	-0,67**	-0,6**	0,42*	0,95**	0,87**	-0,87**	-0,86**
ЦТЭЛ	0,27	0,61**	-0,56**	0,21	0,52**	-0,52**	-0,62**

Примечание: ** p < 0,01, *p < 0,05.

Следует отметить, что у 7 больных с летальным исходом инсульта (табл.3.5.9), значимых корреляционных зависимостей образовали 59,2% показателей, это больше, чем в основной группе. На фоне преобладания парасимпатической регуляции сердца, низких значений LF norm (r от 0,43 до 0,75), LF\HF (r от 0,52 до 0,83) и высоких HF norm (r от -0,5 до -0,8) значимые r-зависимости были с CD3+, CD19+, CD16+ клетками (p < 0,05; 0,01). Причем, чем ниже была общая мощность спектра и выше ИН, тем ниже определялся уровень CD16+ лимфоцитов r=0,5 (p < 0,05) и r=-0,66 (p < 0,01), соответственно. Высокие значения показателя HF norm (r от 0,47 до 0,87), VLF (r от 0,68 до 0,95) и низкие - LF norm (r от -0,47 до -0,87), LF\HF (r от -0,44 до 0,86) коррелировали с высокими титрами цитокинов ИЛ 8, ИЛ 4, ЦТЭЛ, СРБ, ФНО- α , ИРИ (p < 0,01). Высокие значения ИН коррелировали с со значениями ИРИ r=0,77 (p < 0,01), ИЛ 1 β r=0,4 (p < 0,05), ЦТЭЛ r=0,6 (p < 0,01), ФНО- α r=-0,5 (p < 0,05), ИЛ4 r=-0,6 (p < 0,05). Значение АМо показывало отрицательную, среднюю r=-0,62 (p < 0,01) связь с ФНО- α (табл.3.5.9). Таким образом, быстрое истощение симпатической регуляции, сравнительно низкая нейрогуморальная активность по показателям КИГ в сочетании с лимфопенией могут считаться неблагоприятным признаком в течение инсульта.

ГЛАВА 4.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медико-социальное значение инсульта обусловлено его распространённостью среди населения, высоким уровнем смертности и инвалидизации, практически 90% заболевших инсультом утрачивают трудоспособность [38, 64, 146]. В развивающихся странах количество больных в 1,29 раз выше, чем в развитых, от 14 до 20% это лица моложе 50 лет, а показатель смертности составляет 34,28% [29, 84, 146]. В России заболеваемость инсультом составляет 351 на 100 000 населения [79], в Кыргызской Республике показатель выше - 843,9 на 100 000 населения, особенно среди городского населения старше 70 лет и мужчин [93].

По данным литературы, чаще наблюдаются инфаркты в бассейне средней мозговой артерии; заднециркулярные инсульты (posterior circulation infarcts) занимают второе место после полушарных и встречаются от 10% до 20% случаев [37]. Соотношение инсультов в каротидном и вертебробазиллярном бассейне определяется, как 4:1 или 5:1. [41]. В нашем исследовании среди 52-х больных с ИИ, постоянно проживающих в условиях низкогорья Кыргызской Республики, г. Бишкек, это соотношение составило 3:1. Возраст больных варьировал от 42 до 82 лет, средний возраст у мужчин - $60,8 \pm 11,2$ лет, у женщин - $69,13 \pm 9,4$ лет. При этом, 82,6% женщин били в возрастной категории 60-79 лет, 41,4% мужчин в возрасте 50-59 лет, и 31% в возрасте 70-79 лет, это подтверждено вычислением моды и медианы. Больные дисциркуляторной энцефалопатией - $78 \pm 0,7\%$ (из 59) находились в возрасте 60-79 лет, средний возраст мужчин - $64,3 \pm 8,5$ года, женщин - $67,1 \pm 8,8$ лет. Наследственные факторы сердечно-сосудистой патологии удалось проследить у $15,4 \pm 0,6\%$ (8) больных инсультом и у $17 \pm 0,64\%$ энцефалопатией.

Среди модифицируемых факторов риска и причин развития инсульта, ведущими были некорректированная гипертоническая болезнь, гиперкоагуляционный, аутоиммунный синдромы, признаки нарушения сердечной деятельности, которые выявлены у всех больных. Часто диагностировали сахарный диабет, дислипидэмию, избыточную массу тела, атеросклероз (рис.4.1.1), вертеброгенные факторы. Сравнительно, Российские авторы на первом месте отмечают артериальную гипертензию и сахарный диабет (М.А. Пирадов, М.Ю. Максимова, М.М. Танащян, 2019).

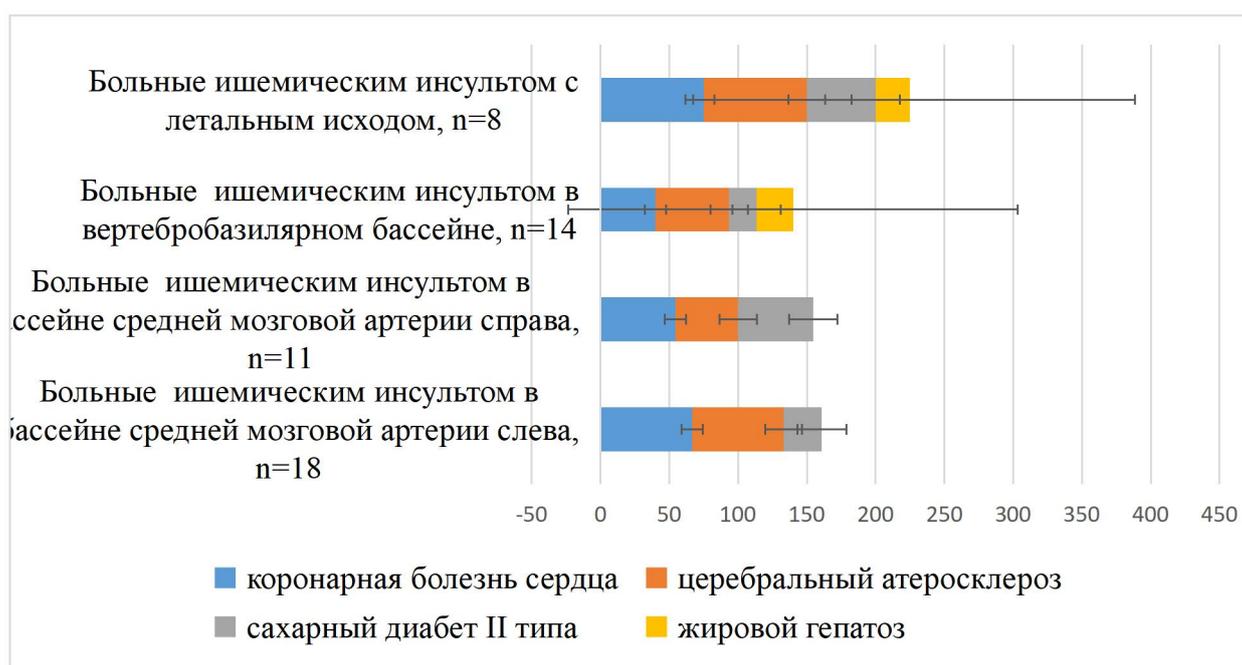


Рисунок 4.1.1 - Верифицированные сопутствующие заболевания у больных ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева, справа, вертебробазилярном бассейне и у больных с летальным исходом, ($P \pm SD$).

У 52 больных инсультом, при поступлении в стационар, средние значения артериального давления были $185 \pm 2,6 / 102,19 \pm 1,89$ мм.рт.ст., при этом у $78,9 \pm 2,1\%$ выявлена некоррегированная артериальная гипертензия в течение от 1,5 до 5 лет. Сравнительно больше сопутствующих заболеваний выявлено у больных с полушарными инфарктами и летальным исходом. Гипергликемия и сахарный диабет чаще встречались среди больных с правополушарными

очагами инсульта. Для больных с заднециркулярными инфарктами характерными явились церебральный атеросклероз, жировой гепатоз (рис. 4.1.1), а также клинические признаки дегенеративных заболевания позвоночника.

Клинические проявления ишемического инсульта у жителей низкогогорья не отличались от таковых, описанных в литературе, и зависели от очага ишемии. Нарушение сознания в первые сутки инсульта наблюдали у 73,1% больных, из них оглушенным сознание было у 65,8%, сопорозным у 28,9% и в комы I степени находились $5,3 \pm 0,6\%$ больных. На 10-е сутки уровень сознания у выживших больных варьировал в пределах $12,5 \pm 1,12$ - $14,0 \pm 0,45$ баллов по шкале Глазго. Количество жалоб в основной группе в 1,5 – 2 раза меньше, чем в группе сравнения. Больные с инсультом указывали на слабость и онемение в конечностях - 88,5%, занимали пассивное положение - 80,7%, очаговая неврологическая симптоматика наблюдалась у 89% больных. При этом, 77% больных инсультом поступили в стационар в тяжелом и среднетяжелом состоянии по шкалам Гусева и Скворцовой, NIHSS, и нуждались в постороннем уходе (шкала Ренкина). На 10-е сутки субъективное улучшение и/или объективный регресс симптомов по указанным шкалам прослежен в 57,7% (30) случаев, у 26,9% (14) больных значимых клинико-неврологических изменений не наблюдалось, у 15,38% (8) развился летальный исход. По шкале Ренкина положительная динамика наблюдалась у 44,3% (23) больных. В острейшем периоде они набирали $2,00 \pm 0,00$ балла - 5 человека, $4,00 \pm 0,00$ балла - 13 человек, $5,00 \pm 0,00$ баллов - 5 человек, на 10 сутки у них было по $1,2 \pm 0,19$ баллов, $3 \pm 0,2$ и $3,75 \pm 0,21$ баллов, соответственно ($p < 0,01$). Нарастали навыки самообслуживания, самообеспечения. Регресс симптомов, обусловлен активацией гиповитальных нейронов и их «ансамблевых» взаимодействий, и зависит от возможностей реканализации закупоренного сосуда и восстановления ауторегуляции мозгового кровотока [76].

Больные энцефалопатией в 69,6% (32) случаев госпитализировались с высокими цифрами артериального давления ($177,9 \pm 3,3 \setminus 100,2 \pm 1,9$ мм.рт.ст.). У

всех, также выявлены гиперкоагуляционный, аутоиммунный синдромы, признаки атеросклероза. Нарушение сердечной деятельности диагностировали у $\frac{2}{3}$, гипергликемию, сахарный диабет II типа у $\frac{1}{3}$ больных энцефалопатией. Это говорит о поздней их обращаемости за медицинской помощью. Среди жалоб преобладали головные боли сосудистого, гипертензивного характера, головокружение, снижение памяти на текущие события, отмечалась эмоциональная лабильность. В неврологическом статусе выявляли микро и/или очаговую неврологическую симптоматику, больные занимали активное положение и не нуждались в посторонней помощи (шкала Бартела).

Нервная системы участвует в обеспечении репаративных, регенеративных процессов [17, 87, 138, 183]. Правое полушарие головного мозга обладает большей вегетотропностью при взаимодействии с дизэнцефальными структурами, чем левое [58, 122, 135]. В различных исследованиях показаны прямые зависимости симпатoadреналовой системы и клеточного иммунитета; ауторегуляции мозгового кровотока и состояния церебральных структур, сердечно-сосудистой системы [5, 17, 90, 156, 194, 255]. Однако вопросы взаимодействия иммунной и вегетативной нервной систем и их роли в обеспечении адаптационных процессов при инсульте не изучены.

Нами выявлены особенности вегетативных влияний на ритм сердца при острой и хронической ишемии, у жителей низкогорной местности. При ишемическом инсульте в бассейне средней мозговой артерии слева в острейшем периоде, по показателям КИГ, преобладали нейрогуморальные парасимпатические ($HF_{norm} = 48 \pm 3,9\%$) волны на фоне веского $ИН = 190 \pm 38,4$ у.е. При инсульте в бассейне средней мозговой артерии справа в первые сутки нейрогуморальная активность была выше, но преобладали симпатические влияния на ритм сердца. Если инсульт был в вертебробазилярном бассейне, наблюдали завышенные значения $ИН = 132,5 \pm 23,9$ у.е., на фоне относительной нормотонии ($LF/HF = 1,8 \pm 0,2$ у.е.) и высокой парасимпатической нейрогуморальной активности. В остром периоде у большинства больных нарастали нейрогуморальные влияния и активность

противоположного отдела вегетативной нервной системы. Следует отметить, что у 7-и из 8-и больных с летальным исходом выявили ваготонию, но нейрогуморальная активность была ниже ($p < 0,05$), чем у выживших больных.

При ишемическом инсульте легкой степени нейрогуморальная активность (VLF от TP =30,07%) была в 2 раза ниже, чем у больных инсультом средней тяжести (VLF от TP =61,56%). В первые сутки инсульта легкой степени наблюдали ваготонию, на 10-е – симпатикотонию и напряжение регуляции (ИН =194±58у.е.); при инсульте средней степени в острейшем периоде выявили симпатикотонию, на 10-е сутки росли нейрогуморальные парасимпатические влияния; при тяжелом инсульте в 1-е сутки наблюдали низкую симпатическую нейрогуморальную активность (VLF от TP =28,2%, LF\HF=1,26±0,07у.е.); которая мало изменялась на 10-е сутки. Сравнительно, при дисциркуляторной энцефалопатией I, II стадии, атеросклеротического, гипертонического генеза выявлены напряжение и активация симпатического спектра регуляции, при энцефалопатии смешанного генеза – парасимпатического. Показатели нейрогуморальной активности при энцефалопатии были ниже, чем при инсульте ($p < 0,05$). Таким образом, по уровню и характеру спектральных волн КИГ, можно прогнозировать исход инсульта.

Состояние иммунокомпетентной системы обуславливает динамику заболевания и развитие осложнений, ее можно оценить исследованием клеточного и гуморального иммунитета [87, 95]. Выделяют 2 фазы иммунного ответа. Первая фаза характеризуется высокой активностью эффекторных звеньев иммунокомпетентной системы, вторая иммуносупрессией, на фоне которой растет риск инфекционных осложнений [139, 141, 213, 245]. В литературе имеются сведения, о том, что тяжесть иммуносупрессии коррелирует с объёмом инфаркта мозга [120, 166]. Это прослеживается и в нашем исследовании у больных с ишемическим инсультом, в условиях низкогогорья. Стоит обратить внимание, на фактор запрограммированной гибели иммуноцитов - ФНО-а, который растет в острейшем периоде инсульта и имеет не однозначную интерпретацию в литературе. Так, ФНО-а может выступать в

качестве лиганда, связываясь с мембранными TNF-рецепторами, «региона клеточной смерти» и индуцировать запуск второго сигнального пути апоптоза с активацией каспаз 8 и 3 [95]. С другой стороны, И.А. Гончар и соавт. (2012 г.), считают, что высокая плазменная концентрация ФНО- α обладает защитными свойствами, сохраняя функцию нейроглиальных клеток, гиповитальных нейронов [16, 24].

В исследовании нами описаны ряд особенностей адаптивного иммунитета при ишемическом инсульте, у жителей низкогорья. В острейшем периоде инсульта иммунограмма периферической крови была следующей: общее количество лейкоцитов $-7,08 \pm 0,43 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов - $1887 \pm 80,4/\text{мкл}$, субпопуляции лимфоцитов $\text{CD}3^+$ - $537,45 \pm 80/\text{мкл}$; $\text{CD}4^+$ - $355 \pm 47/\text{мкл}$; $\text{CD}8^+$ - $346,5 \pm 38,5/\text{мкл}$; $\text{CD}16^+$ - $308,5 \pm 39,2/\text{мкл}$; $\text{CD}19^+$ - $355,5 \pm 31,4/\text{мкл}$; интерлейкины: ИЛ- 1β = $19,7 \pm 1,6$ пг/мл, ИЛ-4 = $11,4 \pm 1,08$ пг/мл, ИЛ-8 = $58,9 \pm 7,38$ пг/мл, ФНО- α = $61,34 \pm 7,38$ пг/мл, ЦТЭЛ = $3,84 \pm 0,3$ у.е. Сравнительно с контрольными значениями, данные изменения расценивались, как иммунносупрессия с выраженным гуморальным ответом. При этом наблюдалось уменьшение $\text{CD}3^+$ на 57%, $\text{CD}4^+$ на 45%, $\text{CD}19^+$ на 26% и $\text{CD}8^+$ клеток на 30% ($p < 0,05$), уровень интерлейкинов превышал контрольные значения в 2,4 - 8 раз, а показатель ИЛ-8 ($58,9 \pm 7,38$ пг/мл) был выше, ИЛ-4 ($11,4 \pm 1,08$ пг/мл) ниже, чем у больных в группе сравнения, где ИЛ-8 = $26,49 \pm 3,12$, ИЛ-4 = $17,8 \pm 2,32$ ($p < 0,001$).

На 10-е сутки инсульта, на фоне лечения, общее количество лейкоцитов росло - $8,70 \pm 0,33 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), содержание лимфоцитов - $2128 \pm 62/\text{мкл}$ и их субпопуляционный состав менялись мало ($p > 0,05$). Также, уровень клеток был ниже контроля $\text{CD}3^+$ на 52,5%, $\text{CD}4^+$ на 43,5%, $\text{CD}19^+$ на 21,5% и $\text{CD}8^+$ на 30,5%, при этом значения $\text{CD}3^+$, $\text{CD}4^+$, $\text{CD}16^+$, $\text{CD}19^+$ клетки были выше, чем при энцефалопатии ($p < 0,05$). Содержание ИРИ, ИЛ8, ФНО- α в крови при инсульте и энцефалопатии не отличалось ($p > 0,05$). В острый период инсульта уровень ИЛ- 1β = $11,4 \pm 0,8$ пг/мл, ИЛ-8 = $31,95 \pm 4$ пг/мл, ФНО- α = $31,55 \pm 4,59$ пг/мл, ЦТЭЛ = $1,91 \pm 0,15$ у.е. снижался, ИЛ-4 = $26,25 \pm 2,6$ пг/мл повышался относительно острейшего периода в 1,5 - 2 раза ($p < 0,05$), но их значения оставались выше

контроля. При энцефалопатии значения ИЛ-1 β =19,3 \pm 1,54пг/мл были выше, ИЛ-4 =17,81 \pm 2,32пг/мл – ниже, чем при инсульте.

Следует отметить, что показатели сенсibilизации лимфоцитов к кардиолипину в острейшем периоде инсульта (ЦТЭЛ =3,84 \pm 0,3у.е.) и при энцефалопатии (ЦТЭЛ=3,02 \pm 0,2у.е.) не отличались, а в остром периоде происходило его снижение (ЦТЭЛ =1,91 \pm 0,15 у.е.). Степень альтерации и дистрикции молекулярно-клеточных структур можно наблюдать по уровню СРБ, так в острейшем периоде его значения достигали 212,4 \pm 14мг/л, в остром снижались до 34,55 \pm 2,09 мг/л. Однако и при хронической ишемии мозга этот показатель тоже был высоким в 30,5% случаях достигал 140,3 \pm 5,9 мг/л, в 40,7% - 37,3 \pm 2,1 мг/л, а в группе контроля - 4 \pm 1,4мг/л. Ю.И. Ярец (2020), объясняет рост СРБ не только альтерации клеток, но и стимуляцией резидентных макрофагов, хемотаксиса нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и индукцией иммунного ответа, системы комплемента. Поэтому, показатель СРБ может отражать уровень деструктивного, репаративного процессов и их выраженность.

Найдены отличия иммунограмм больных инсультом, поделенных по вазотопическому принципу. Абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов при инсульте в левом полушарии в обоих периодах, в правом полушарии и стволе в остром периоде и при летальном исходе было выше, чем при хронической ишемии мозга ($p < 0,05$). Иммуносупрессия была выражение при стволовых инфарктах и летальном исходе по сравнению с инсультом в бассейне средней мозговой артерии слева ($p < 0,05$), (рис. 4.1.2). В частности, при инсульте в левом полушарии в острейший период уровень CD 3+ клеток (677 \pm 77 кл/мкл) был выше, чем при ишемии в правом полушарии (476 \pm 87\мкл) и стволе мозга (470 \pm 47\мкл), ($p < 0,05$). Самые низкий уровень CD3+ клеток выявлен у умерших больных (293 \pm 44\мкл). Также, при стволовых инфарктах ИЛ8, ФНО- α были выше, чем при правополушарных ($p < 0,05$).

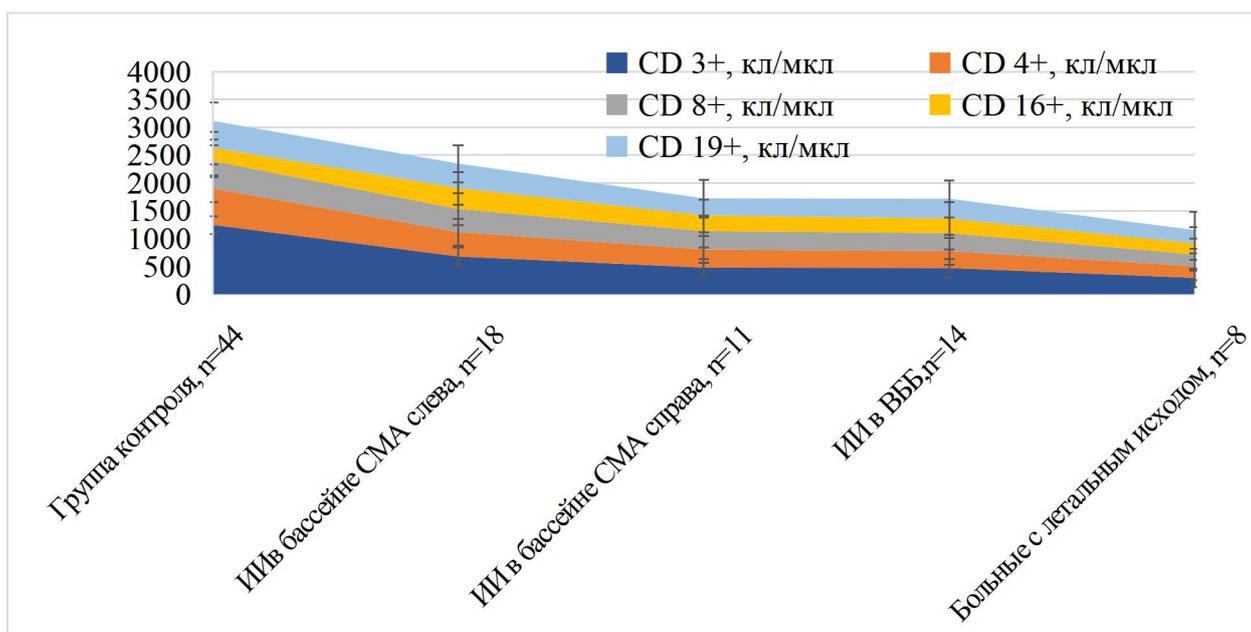


Рисунок 4.1.2 - Сравнение уровня субпопуляций лимфоцитов в острейшем периоде ишемического инсульта, в исследуемых подгруппах, при дисциркуляторной энцефалопатии и в группе контроля ($M \pm SD$).

На 10-е сутки инсульта, иммуносупрессия была больше при правополушарных инфарктах по уровню CD3+, CD19+, CD4+, CD8+, CD16+, при створовых инфарктах по уровню CD19+, CD4+ лимфоцитов, чем при левополушарных ($p < 0,05$). Значения ИЛ8, ФНО- α при створовых инфарктах были выше, чем при правополушарных ($p < 0,05$), (табл.3.4.6). Другие показатели гуморального иммунитета в указанных подгруппах достоверно не различались ($p > 0,05$). Найденные различия в исследуемых подгруппах позволяют думать об иерархии регуляции иммунного ответа и тяжесть состояния больного.

При ИИ легкой степени в острейшем и остром периоде лимфопения определялась по показателям CD3+, CD4+, CD8+ и ИРИ, а CD16+ превышал контрольные значения; также в острый период ИЛ4 был больше, а СРБ- меньше, чем при инсульте средней тяжести. В острейшем периоде инсульта легкой степени показатели CD3+, CD4+, CD16+, CD19+, ИЛ1 были примерно в 1,5 - 3 раза выше, чем при тяжелом. При инсульте средней тяжести показатели CD3+,

CD16+, CD19+, ИЛ1 были в 1,5 - 2 выше, чем при инсульте тяжелой степени. В острый период инсульта, в данных подгруппах, клеточный состав иммуноцитов менялся мало, а показатели цитокинового профиля снижались, за исключением ИЛ4 ($p < 0,05$). При тяжелом инсульте в острейшем периоде уровень CD3+ клеток был в 6 раза, CD4+, CD19+ в 3 раза, CD16+ CD8+ в 1,5 раза ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$), в этой подгруппе больных определялись самые низкие значения ИЛ-1 β , ФНО- α ($p < 0,05$). Таким образом, выраженную лимфопению CD3+, CD4+, CD19+ клеток, низкий рост ИЛ-1 β , ФНО- α при ишемическом инсульте можно считать неблагоприятным признаком.

Корреляционный анализа совокупности показателей КИГ и иммунограммы, доказывает особенности течения инсульта в зависимости от локализации очага ишемии и тяжести заболевания. В острейшем периоде ИИ в бассейне средней мозговой артерии слева низкая симпатическая активность по спектральным показателям, коррелировала с CD3+, CD4+, CD16+лимфоцитами, с ростом ИЛ8 и ЦТЭЛ в крови (рис. 4.1.3).

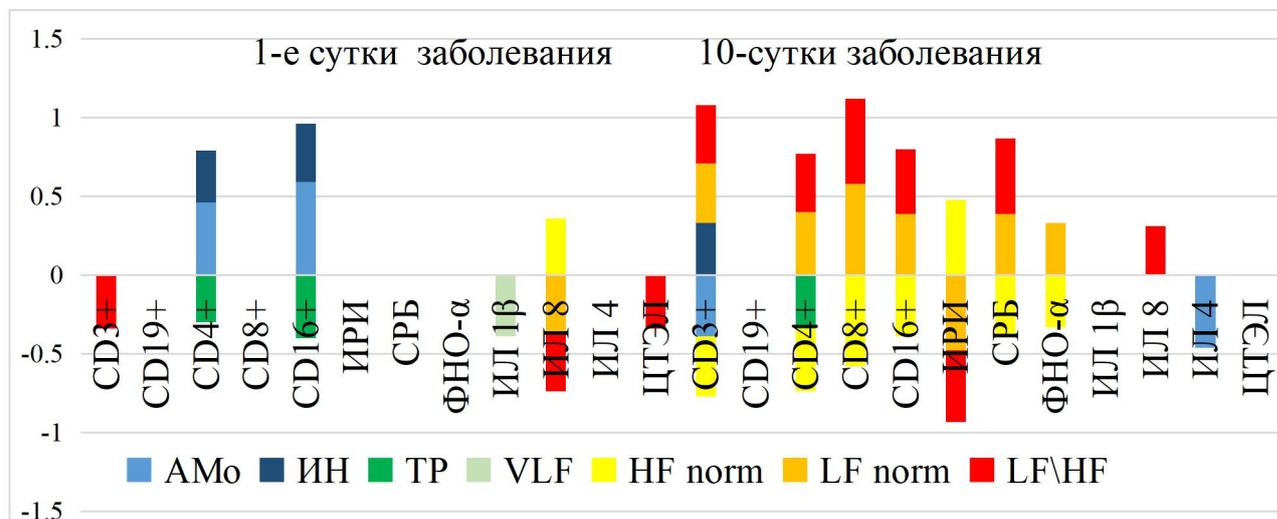


Рисунок 4.1.3 - Корреляции показателей кардиоинтервалографии и иммунограммы при ишемическом инсульте в бассейне средней мозговой артерии слева, n=18, (M±SD).

Показатель ИЛ-1 β показывал обратные зависимости со спектральным показателем VLF. На 10-е сутки на фоне роста показателей симпатической

активности усиливались их связи с CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ клетками, ИРИ, СРБ, ФНО-а и снижались с ИЛ-1 β , ИЛ8 и ЦТЭЛ. Появились прямые зависимости центрального контура регуляции (АМо) с ИЛ4. Это говорит об активности адаптивного иммунитета ($p < 0,01; 0,05$), (рис. 4.1.3).

При ишемическом инсульте в бассейне средней мозговой артерии справа количество значимых корреляций было больше (рис.4.1.4).

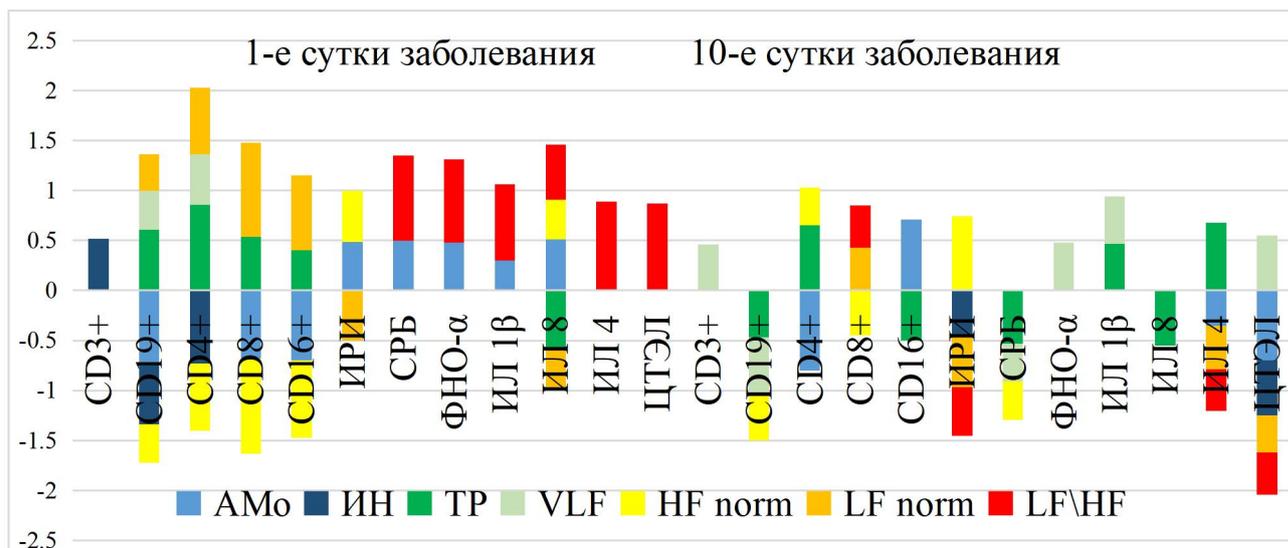


Рисунок 4.1.4 - Корреляции показателей кардиоинтервалографии и иммунограммы при ишемическом инсульте в бассейне средней мозговой артерии справа, n=11, (M±SD).

В острейший период ИН показывал прямые зависимости с CD3+ и обратные с CD19+, CD4+ клетками. Показатели LFnorm, ТР и VLF имели прямые, HFnorm обратные зависимости с CD19+, CD4+, CD16+, CD8+ клетками, LF\HF - прямые со всеми показателями цитокинового профиля. АМо показывал обратные корреляции с CD19+, CD16+, CD8+ и прямые с СРБ, ФНО-а, ИЛ-1 β , и ИЛ8 ($p < 0,05; 0,01$). В остром периоде на фоне снижения симпатической активности общее количество значимых корреляций показателей уменьшилось, а количество корреляции ТР и VLF с цитокинами выросло (рис. 4.1.4).

При инсульте в вертебробазиллярном бассейне в острейшем периоде LFnorm, LF\HF показывали прямые, HFnorm обратные зависимости с CD8+, CD19+ клетками, ИЛ1β, ИЛ4 и ЦТЭЛ (рис.4.1.5).

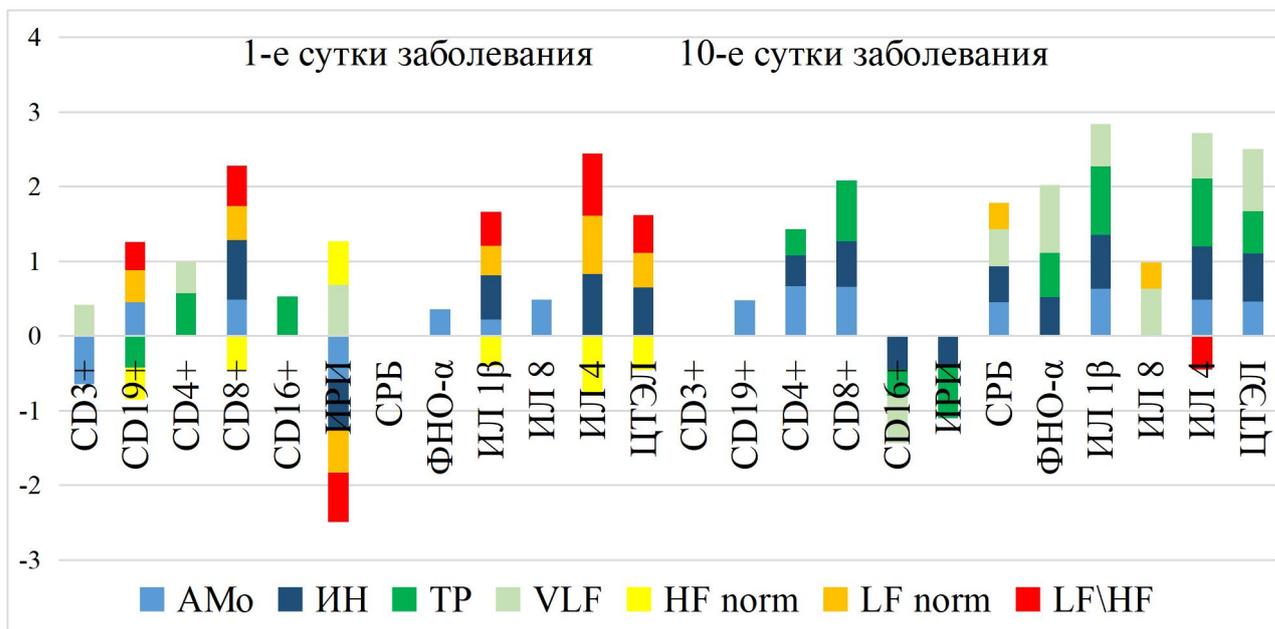


Рисунок 4.1.5 - Корреляции показателей КИГ и иммунограммы при ишемическом инсульте в вертебробазиллярном бассейне, n=14, (M±SD).

Показатель АМо образовывал прямые зависимости с CD19+, CD8+ клетками, ИЛ8, ИЛ1β, ФНО-α, обратные CD3+ клетками, а ИИ прямые с CD8+, ИЛ1β, ИЛ4 и ЦТЭЛ. Показатели парасимпатической направленности коррелировали со снижением ИРИ. В остром периоде сохранялся достаточный уровень центрального контура регуляции (АМо) и ИИ от которых зависел уровень CD4+, CD8+ клеток, СРБ, ИЛ1β, ИЛ4 и ЦТЭЛ. С показателями ТР и VLF образовывали прямые зависимости ИЛ1β, ИЛ4, ФНО-α, ЦТЭЛ и обратные CD16+клетки (p <0,01;0,05), (рис. 4.1.5).

Таким образом, доля значимых корреляций в острейшем периоде инсульта в бассейне средней мозговой артерии справа (57±4,5%) и вертебробазиллярном бассейне (41±3,5%) была выше, чем при инсульте в бассейне средней мозговой артерии слева (21±2,3%). В остром периоде инсульта в левом полушарии

происходило увеличение количества и силы r-связей исследуемых показателей, при ишемии в правом полушарии количество значимых корреляций уменьшалось в 2 - 2,5 раза. Это свидетельствует о том, что симпатическая активность определяет преимущественно клеточную реакцию, а парасимпатическая - гуморальный ответ.

Ишемический инсульт легкой степени характеризуется активацией обоих отделов вегетативной нервной системы, r-связи образовывали 24% показателей клеточного и гуморального иммунитета, что в 5 раз больше, чем при инсульте со среднетяжелым течением на 1-е и 10-е сутки и тяжелым в 1-е сутки заболевания. Это может говорить о сохранности репаративных регуляторных структур.

Следует обратить внимание, что у 7 больных инсультом с летальным исходом значимые r-связи образовывали 59,2% показателей, это в 2 раза больше, чем при инсульте с легким течением и инсульте в вертебробазиллярном бассейне. Эти связи образовывали преимущественно показатели ваготонического спектра, ИН с цитокинами: ИЛ8, ИЛ4, ФНО-а, СРБ, ЦТЭЛ, низкие значения симпатической направленности (LF norm, LF\HF, HF norm) показывали единичные r-связи с CD3+, CD16+, CD19+ клетками (табл. 3.5.8.). Из этого следует, что стремительные цитотоксические процессы, выраженное напряжение механизмов регуляции, снижение симпатических, эрготрофных влияний становится фатальным для больного.

При хронической ишемии мозга выявлены схожие взаимодействия иммунной и вегетативной систем, однако, значимых корреляций исследуемых показателей было значительно меньше, а значит и активность процессов. Так, при атеросклеротической энцефалопатии выявили зависимости ИН и нейрогуморальных симпатических показателей КИГ с CD3+, CD8+ клетками, ИРИ, низкие значения симпатической направленности с ростом СРБ, ФНО-а, ИЛ1 β, ИЛ 8, ИЛ4 и ЦТЭЛ в крови. При энцефалопатии смешанного генеза были единичные прямые корреляции показателей симпатического спектра с титрами CD16+ и CD4+клеток. При энцефалопатии гипертонического генеза -

симпатического спектра и общего холестерина, парасимпатического спектра и СРБ, ФНО- α , ИЛ 1 β . Это свидетельствовало об активности антиген неспецифических факторов защиты организма и адаптивном напряжении вегетативной регуляции при хронической ишемии мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования доказывают внутри- и межсистемную реципроктость иммунной и вегетативной систем в условиях острой и хронической ишемии. Описанные клеточные, гуморальные реакции при острой ишемии мозга обусловлены иерархией вегетативной регуляции, тяжестью заболевания. Иммунологическое и кардиоинтервалографическое исследование при первичном ишемическом инсульте определяют дополнительные точки приложения патогенетического лечения данной патологии и позволяют прогнозировать осложнения. В клинической практике, опираясь на полученные результаты исследования, следует учитывать виды терапевтических мероприятий и другие соматические аддикции.

ВЫВОДЫ

1. По данным кардиоинтервалографии, в острейший период первичного ишемического инсульта выражены нейрогуморальные влияния на ритм сердца, по показателям VLF, TP. При инсульте легкой и тяжелой степени преобладают парасимпатические влияния, а нейрогуморальная активность меньше, чем при среднетяжелом инсульте ($p < 0,05$), при инсульте средней тяжести преобладают симпатические влияния на ритм сердца. В острейшем периоде инсульта в бассейне средней мозговой артерии слева и в вертебробазилярном бассейне преобладает парасимпатическая активность, в бассейне средней мозговой артерии справа – симпатические, в остром периоде увеличиваются влияния противоположного отдела вегетативной нервной системы.

2. При ишемическом инсульте в острейшем, остром периодах характерна иммуносупрессия CD3+, CD4+, CD8+ клеток ($p < 0,05$). При полушарных очагах эти показатели ниже контроля в 1,5-2 раза, при стволовых в 1,5-3 раза, а при летальном исходе в 3-6 раз ($p < 0,05$). В острейшем периоде инсульта, у всех больных, растет уровень провоспалительных цитокинов ИЛ1 β , ИЛ4, ИЛ8, ЦТЭЛ в 2,4 - 8 раз, ФНО- α в 14 раз, СРБ в 50 раз. В остром периоде иммуносупрессия больше при ишемии в правом полушарии по всем исследуемым CD клеткам, при стволовых инфарктах по уровню CD19+, CD4+ клеток, чем при инсульте в левом полушарии ($p < 0,05$). Снижается уровень ИЛ1 β , ИЛ8, ФНО- α , ЦТЭЛ в 1,5 - 2 раза, СРБ в 20 раз, и растет ИЛ4 в 2 раза относительно 1-х суток. В обоих периодах при стволовых инфарктах ИЛ8, ФНО- α выше, чем при правополушарных ($p < 0,05$).

При ишемическом инсульте легкой степени в обоих периодах показатели CD3+, CD4+, CD8+ клеток снижаются в 1,5-2 раза, а CD16+ определяются выше контроля ($p < 0,05$). В остром периоде ИЛ4 выше, а СРБ ниже, чем при инсульте средней тяжести. В острейшем периоде тяжелого инсульта уровень CD3+ клеток в 6 раз, CD4+, CD19+ в 3 раза, CD16+ CD8+ в 1,5 раза ниже контроля ($p < 0,05$), показатели CD3+, CD16+, CD19+, ИЛ1 в 1,5 - 2 ниже, чем при инсульте средней тяжести, значения CD3+, CD4+, CD16+, CD19+, ИЛ1 β в

1,5 - 3 раза меньше, чем при инсульте легкой степени. При тяжелом инсульте значения ИЛ-1 β , ФНО- α ниже, чем в других подгруппах ($p < 0,05$), что говорит об истощении резервных возможностей

3. Корреляционный анализ совокупности показателей КИГ и иммунограммы при первичном ишемическом инсульте доказывает зависимость симпатической регуляции и клеточного иммунитета, парасимпатических спектральных волн и гуморального ответа. Значимых корреляций показателей в острейшем периоде инсульта в правом полушарии - $57 \pm 4,5\%$, в стволе - $41 \pm 3,5\%$, при инсульте в левом полушарии меньше - $21 \pm 2,3\%$, ($p < 0,05$). В остром периоде при ишемии в левом полушарии растет сила r -связей исследуемых показателей. При ишемии в стволе в остром периоде, напротив, уменьшаются количество значимых корреляций показателей КИГ и CD клеток в 2 - 2,5 раза. При инсульте легкой степени 24% КИГ и клеточного иммунитета показателей имеют значимые прямые r -связи, это в 5 раз больше, чем при инсульте со среднетяжелым в 1-е и 10-е сутки и тяжелым течением в 1-е сутки заболевания. Это может отражать согласованность защитных и резервных механизмов

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Кардиоинтервалография с анализом variability сердечного ритма при первичном ишемическом инсульте показана для оценки характера вегетативной регуляции, резервных и адаптивных возможностей организма.

Определение субпопуляций лимфоцитов CD4+, CD8+, CD3+, CD16+, CD19+, интерлейкинов 1 β , 4, 8, фактора некроза опухолей, С-реактивного белка, ЦТЭЛ в венозной крови при первичном ишемическом инсульте дает возможность оценить активность, тяжесть процесса, сохранность компенсаторных механизмов.

Комплексное кардиоинтервалографическое, иммунологическое исследование имеет научную, практическую значимость в изучении вегетативных, иммунных нарушений при острой и хронической ишемии мозга. При ведении больных с первичным ишемическим инсультом в условиях низкогорья, рекомендовано учитывать описанные иммунновегетативные проявления данной патологии для патогенетически обоснованного ведения больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдылдаева Н.А. Эффективность комплексной санаторной реабилитации больных с мозговым инсультом в условиях Среднегорья / Н. А. Абдылдаева, Г. В. Белов, И. К. Молдоташев, Б. Б. Кулов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2009. – № 4. – С. 13-16.
2. Абирова, А. Б. Острые нарушения мозгового кровообращения у лиц молодого возраста (обзор литературы) / А. Б. Абирова, Б. Б. Кулов // Вестник Международного Университета Кыргызстана. – 2018. – № 3(36). – С. 29-32.
3. Аbumуслимов С. С., Магомедова З. А., Шахбиев Х. Х. Физиология центральной нервной системы Х. Х.: учебное пособие / С. С. Аbumуслимов, З. А. Магомедова, Х. Х. Шахбиев. — Грозный: Чеченский государственный университет, 2018. — 160 с. — Текст: электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS: [сайт]. — URL: <https://www.iprbookshop.ru/107292.html>
4. Аллергология и иммунология. Национальное руководство (+ CD-ROM). - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 662 с.
5. Андрианова Е. В., Шлейфер С. Г., Lupинская З. А. [и др.] Характер корреляционных связей показателей системной гемодинамики и кардиоинтервалографии у больных атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией / Е. В. Андрианова, С. Г. Шлейфер, З. А. Lupинская [и др.] // Наука и новые технологии. – 2011. – № 6. – С. 82-84.
6. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П., Довгалевский П.Я., Кукушкин Ю.А., Миронова Т.Ф., Прилуцкий Д.А., Семенов А.В., Федоров В.Ф., Флейшман А.Н., Медведев Н.Н. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1) // Вестник аритмологии. – 2002. - № 24. – с.65.
7. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма: физиологические основы и основные методы проведения / Р.М. Баевский, А.Г. Черникова // Cardiometry. – 2017. – № 10. – С.66-76. DOI: 10.12710/cardiometry.2017.6676.

8. Балашова, Е. Ю. Нейропсихологическая диагностика в вопросах и ответах: учебное пособие / Е. Ю. Балашова, М. С. Ковязина. — 4-е изд. — Москва: Генезис, 2020. — 240 с. — ISBN 978-5-98563-512-6. — Текст: электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS: [сайт]. — URL: <https://www.iprbookshop.ru/95362.html>

9. Баранов А.П., Струтынский А.В. Основы анализа ЭКГ для клинициста // Лечебное дело. – 2004. - № 1. – с.70-77.

10. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М., 2001.

11. Бархатов, Ю.Д. Прогностические факторы восстановления нарушенных в результате ишемического инсульта двигательных функций / Ю.Д. Бархатов, А.С. Кадыков // Анн. клин. и эксперим. неврол. - 2017. -Т. 11, № 1. - С. 8089.

12. Басанцова Н.Ю. Особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у больных с острым нарушением мозгового кровообращения на фоне метаболического синдрома /Басанцова Н.Ю., Тибекина Л.М., Шишкин А.Н.// Сборник тезисов «Внутренние болезни как интегральная проблема современной медицины». - 2018. – С. 21-23.

13. Батыров, М. А. Анализ вариабельности сердечного ритма у больных ишемическим и геморрагическим инсультом мозжечка в острейшем и в остром периоде [Текст] / М. А. Батыров // Вестник Кыргызской медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. – 2015. - №3. – С. 111-115. <http://library.kgma.kg/jirbis2/images/vestnik-kgma/vestnik-2015/vestnik-3-1-015.pdf>

14. Бебинов Е. М. Динамика остановки дыхания и его возобновления при острой гипобарической гипоксии в разные сроки горной адаптации и реадaptации / Е. М. Бебинов, Л. В. Щербак, В. А. Вейберов [и др.] // Агаджаньяновские чтения: Материалы II Всероссийской научно-практической конференции. Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2018. – С. 51-52.

15. Богуславски, Ж. Инсульт / Под редакцией М.Дж. Хеннерици, Ж. Богуславски, Р.Л. Сакко. - М.: МЕДпресс-информ, 2020. - 224 с.

- 16.2. Борисов А. Иммунологические факторы в патогенезе и прогнозировании инсульта / А. Борисов. - М.: LAP Lambert Academic Publishing, 2018. - 292 с.
17. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. / А. М. Вейн. - М.: МИА. 2000. 752 с.
18. Виленский, Б. С. Инсульт / Б.С. Виленский, Н.Н. Аносов. - М.: Медицина, 2019. - 272 с.
19. Вознюк, И. А. Неотложная клиническая нейрорадиология. Инсульт / И. А. Вознюк, В. Е. Савелло, Т. А. Шумакова. — Санкт-Петербург: Фолиант, 2016. — 124 с. — ISBN 978-5-93929-271-9. — Текст: электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS: [сайт]. — URL: <https://www.iprbookshop.ru/60926.html>
20. Гафаров В.В. Тенденция заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний/ В. В. Гафаров [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. – № 8. – С. 601-608.
21. Гнездовская, Е.В. Распространённость факторов риска цереброваскулярных заболеваний у жителей мегаполиса в возрасте 40-59 лет (клинико-эпидемиологическое исследование) / Е.В. Гнездовская, М.Е. Прокопович, О.С. Андреева и соавт. // Анналы клинической и эксперимент. неврологии. - 2016. -Т. 4, № 10. - С. 111-136.
22. Голдобин, В.В. Атеротромботический и лакунарный инсульты: гемостазиологические и восстановительные реакции в остром периоде: Дис. ... д-ра мед. наук / В.В. Голдобин. - СПб., 2017. - 307 с.
23. Голубев А.М. Модели ишемического инсульта (обзор) // Общая реаниматология. 2020. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/modeli-ishemicheskogo-insulta-obzor> (дата обращения: 25.08.2021).
24. Гончар И.А., Прудывус И.С., Степанова Ю.И. Прогностическое значение фактора некроза опухоли альфа при инфаркте мозга / нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2012. - №4(29). – С. 6-11.

25. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии // М.: Медицина, 2009. - 296 с.
26. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р., Ясаманова А.Н., Щукин И.А., Колесникова Т.И. Церебральный инсульт. Consilium Medicum. 2014. - №12.- С.13-17.
27. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
28. Гусев, Е.И. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга / Е.И. Гусев, А.С. Чуканова // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 3. – С. 4–8.
29. Добрынина Л.А. Инсульт в молодом возрасте: причины, клиника, диагностика, прогноз восстановления двигательных функций: Автореф. дисс. докт. мед. наук. - М., 2013. – 48 с.
30. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М., 2005.
31. Дуткевич, И. Г. Практическое руководство по клинической гемостазиологии: физиология системы гемостаза, геморрагические диатезы, тромбофилии: практическое руководство / И. Г. Дуткевич, Е. Н. Сухомлина, Е. А. Селиванов. - Санкт-Петербург: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2014. — 272 с: ил. - ISBN 978-5-93929-244-3. - Текст: электронный. - URL: <https://znanium.com/catalog/product/1067496>
32. Евтушенко И.С. Соматические и неврологические проявления антифосфолипидного синдрома // Медицина неотложных состояний. – 2013. - № 3 (50).
33. Елкина Т.А., Осетров А.С. Клинико-неврологическая характеристика острого периода кардиоэмболического инсульта // Journal of Siberian Medical Sciences. 2013. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-nevrologicheskaya-harakteristika-ostrogo-perioda-kardioembolicheskogo-insulta> (дата обращения: 27.11.2022).

34. Калашникова Л.А. Церебральная амилоидная ангиопатия // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова // - 2008. - №9. – С.86-90.
35. Калашникова, Л.А. Диссекция артерий головного мозга. Ишемический инсульт и другие клинические проявления / Л.А. Калашникова. - М.: ВАКО, 2016. - 536 с.
36. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: МЕДПресс-информ, 2004. – 920 с.
37. Кандыба, Д. В. Инсульт / Д. В. Кандыба // Российский семейный врач. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 5–15
38. Карпова, Е.Н. Эпидемиология и факторы риска развития ишемического инсульта / Е.Н. Карпова, К.А. Муравьев, В.Н. Муравьева и соавт. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 441– 441.
39. Китаев М. И., Собуров К. А. Регионарные нормы показателей иммунитета и иммунологические маркеры у горного населения Кыргызстана. – Б.:2009. -148с.
40. Китаев М. И., Собуров К. А. Медико-биологические нормы основных параметров иммунитета у постоянных жителей горных регионов Кыргызской Республики: Метод. рекомендации. — Бишкек, 1995. -52с.
41. Клочихина О.А., Стаховская Л.В., Полунина Е.А., Страхов О.А., Клочихина М.М. Эпидемиология и прогноз уровня заболеваемости и смертности от инсульта в разных возрастных группах по данным территориально-популяционного регистра. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2019;119(8-2):5-12.
42. Козлов В.А. Клиническая иммунология / В.А. Козлов, А.А. Савченко, И.В. Кудрявцев, И.Г. Козлов, Д.А. Кудлай, А.П. Продеус, А.Г. Борисов. - Красноярск: Поликор, 2020. - 386 с. ISBN 978-5-6044565-6-9
43. Кудайбергенова Н.Т., клиническое течение инсульта у больных, перенесших ишемический инсульт в различных горных условиях Кыргызской Республики Вестник КазНМУ, №4 – 2014

44. Кулов, Б.Б. Первичная и вторичная профилактика инсультов / Б. Б. Кулов, Э. А. Козлова // Медицина Кыргызстана. – 2009. – № 5. – С. 42-45. – EDN YIRZSR.
45. Лапач, С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н.Бабич. – Киев: МОРИОН, 2000. – 320с.
46. Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний/ Издательство «Человек», СПб - 2010.
47. Левин О.С., Штульман Д.Р. Неврология: справочник практ. врача / О.С.Левин, Д.Р.Штульман. – 10-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 1024 с. ISBN 978-5-00030-335-1
48. Лелевич, С.В. Клиническая биохимия: Учебное пособие / С.В. Лелевич. - СПб.: Лань, 2018. - 304 с.
49. Lupinская З.А. Эндотелий. функция и дисфункция / З.А. Lupinская, А.Г. Зарифьян, Т.Ц Гурович, С.Г. Шлейфер. – Б.: КРСУ, 2008. – 373 с.
50. Лушникова С.А., Филогин Р.С., Никольский Ю.Е. Сравнение диагностических возможностей диффузионно-взвешенной МРТ и стандартных протоколов МРТ в острой фазе ишемического инсульта // BulletinofMedicalInternetConferences. – 2014. – Vol.4. – Issue 4.
51. Макаров, А.Ю. Клиническая неврология. Избранное / Макаров Андрей Юрьевич. - М.: Фолиант, 2017. - 667 с.
52. Маршалл, В.Дж. Клиническая биохимия / В.Дж. Маршалл. - М.: Бином, 2019. - 408 с.
53. Меньщикова Е. Б. [и др.]. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин [и др.]. — Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2017. — 284 с. — ISBN 978-5-379-02032-3. — Текст: электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS: [сайт]. — URL: <https://www.iprbookshop.ru/65151.html>
54. Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С. Высокогорная кардиология: очерки. – Фрунзе: 1984. – 315с.

55. Миррахимов М.М., Гольдберг П.Н. Горная медицина: очерки. – Фрунзе: 1978. – 182с.
56. Морозов В.Л., Джолдубаев Ы.Д., Цацкина Э.С. Модель цитотоксического эффекта для выявления гиперчувствительности замедленного типа. // Лаб. дело.1980. №9. С.543-548
57. Мурзалиев А.М. Ангионеврология в Кыргызстане: некоторые итоги и последующие шаги // ЦАМЖ. – 2009. – №3. – Т.ХV. – С. 204-207
58. Мурзалиев А.М., Мусабекова Т.О., Ким Т.В. Функциональное состояние вегетативной нервной системы в остром периоде ишемического инсульта в бассейнах каротидной и вертебробазиллярной артерий по данным кардиоинтервалографии у больных среднего возраста. Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2014, том 14, №15. С.114-117.
59. Муркамилов И. Т. и др. Фактор роста эндотелия сосудов у лиц пожилого и старческого возраста: клинические и патогенетические связи / , Ж. А. Муркамилова, В. В. Фомин А.И. Абирова, И.С. Сабилов, Т.Ф. Юсупова, Ф.А. Юсупов, Д.И. Абдурашитова , И.О.Кудайбергенова // Успехи геронтологии. – 2023. – Т. 36, № 3. – С. 324-331. – DOI 10.34922/AE.2023.36.3.005. – EDN MXYEYU.
60. Мусабекова, Т. О. Диагностика и лечение острых нарушений мозгового кровообращения (госпитальный этап, острейший и острый периоды) [Текст]: учеб.-метод.пособие / Т. О. Мусабекова; под ред. А. М. Мурзалиева. – Бишкек: [б.и.], 2015. – 75 с.
61. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М., 2006.
62. Новиков В.С. Дезадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция. / В.С. Новиков, С.И. Сороко, Е.Б. Шустов // СПб.: Политехника-принт. – 2018. – 548 с.
63. Новикова, И. А. Аутоиммунные заболевания. Диагностика и принципы терапии: учебное пособие / И. А. Новикова, С. А. Ходулева. — Минск: Вышэйшая школа, 2017. — 368 с. — ISBN 978-985-06-2830-5. — Текст:

электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS: [сайт]. — URL: <https://www.iprbookshop.ru/90733.html>

64. Ованесян Р. А, Ованесян И. Г. Факторы риска ишемического инсульта// EESJ. 2018. №4-1 (32). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-ishemicheskogo-insulta> (дата обращения: 25.08.2021).

65. Одинак, М. М. Инсульт. Вопросы этиологии, патогенеза, алгоритмы диагностики и терапии / М.М. Одинак, И.А. Вознюк, С.Н. Янишевский. - Москва: РГГУ, 2017. - 192 с.

66. Огинский А.А., Ряполов Е.Л., Яковлев М.В., Лантух Т.А. Особенности показателей кардиоинтервалографии у больных дисциркуляторной энцефалопатией пожилого и старческого возраста // Мат-лы Десятой Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей «Человек и его здоровье». – С.-Петербург. – 2007 г., 21 апреля.

67. Песин Я.М. Изменение содержание электролитов в плазме крови у больных с ишемическим инфарктом мозга при сахарном диабете 2 типа / Я.М.Песин, И.А.Даниярова, Е.В.Андрианова, М.А. Курбанов // Журнал неврология Сибири.2020.№1 (7).С. 73-79.

68. Пирадов, М. А. Инсульт: пошаговая инструкция: руководство для врачей / М. А. Пирадов, М. Ю. Максимова, М. М. Танащян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 267 с.: рис.

69. Поздняков С. В., Бабанин А. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике ишемического инсульта... // Молодой ученый. — 2009. — №9. — С. 180-184.

70. Приказ МЗ РФ № 64 от 21.02-2000 г. «Об утверждении номенклатуры клинических и лабораторных исследований». – 2000.

71. Салтыкова М.М. Современные модели электрической активности сердца и их значение в электрокардиографической диагностике // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. - Т. XV. - № 2. - с 70-73.

72. Самохвалова, Е. В. Вариабельность сердечного ритма у больных с острым ишемическим инсультом и хронической сердечной недостаточностью / Е.В. САМохвалова, Л.А. Гераскина, А.В. Фонякин. - Москва: РГГУ, 2017. - 210 с.

73. Семенов, С. Е. Лучевая диагностика венозного ишемического инсульта / С. Е. Семенов. — Санкт-Петербург: Фолиант, 2018. — 216 с. — ISBN 978-5-93929-289-4. — Текст: электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS: [сайт]. — URL: <https://www.iprbookshop.ru/90212.html>

74. Сидорова С.А. Некоторые предикторы восстановления функций при полушарном ишемическом инсульте // Современные проблемы науки и образования. – 2006. - № 6. –с.40-41.

75. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий // Фундаментальные исследования. – 2012. - №8. – С. 424-427.

76. Стаховская, Л.В. Инсульт. Руководство для врачей / Л.В. Стаховская. - М.: Медицинское Информационное Агентство (МИА), 2016. - 501 с.

77. Стаховская Л.В., Котов С.В. Инсульт: Руководство для врачей. М.: Медицинское Информационное Агентство (МИА), 2018. - 488 с.

78. Стуров, В. Г. Цереброваскулярные заболевания и патология гемостаза: учеб. пособие / В.Г. Стуров, И. Г. Сергеева, А. А. Тулупов; Новосиб. гос. ун-т. – Новосибирск: РИЦ НГУ, 2015. – 48 с.

79. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2007 — т. 1, № 2. — с. 22–28.

80. Суслина, З. А. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга [Текст] / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс - информ, 2017. – 352 с.

81. Суслина З.А., Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Практическая кардионеврология // М.: ИМА-ПРЕСС, 2010. – 304 с.

82. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. - М.: Лабинформ, 1997.

83. Фадеев, П. А. Инсульт. Доступно и достоверно / П.А. Фадеев. - М.: Мир и Образование, 2019. - 160 с.

84. 20. Фадеев, П.А. Инсульт / П.А. Фадеев. - М.: Мир и Образование, 2020. - 727 с.

85. Фонякин, А. В. Артериальная Гипертония И Инсульт: Стратегия И Тактика Антигипертензивной Терапии / А.В. Фонякин. - Москва: Гостехиздат, 2019. - 492 с.

86. Хаитов, Р. М. Иммунология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. - Москва: Наука, 2017. - 536 с.

87. Черных Е. Р., Шевела Е.Я., Морозов С.А., Останин А.А. Иммунопатогенетические аспекты ишемического инсульта // Медицинская иммунология. 2018. №1.

88. Широков, Е. А. Инсульт, инфаркт, внезапная смерть. Теория сосудистых катастроф: моногр. / Е.А. Широков. - М.: Кворум, 2020. - 244 с.

89. Широкова, И. Пептиды против инсульта [Текст] / И. Широкова, Ю. Прожерина // Ремедиум. – 2018. – № 9. – С. 30-32.

90. Шлейфер С.Г., Андрианова Е.В. Определение резервных возможностей у больных дисциркуляторной энцефалопатией по временным индексам показателей кардиоинтервалографии. Физиология, морфология и патология человека и животных в условиях Кыргызстана: Ежегодный сборник научных статей мед факультета КРСУ, 2015, С. 183-188.

91. Шлейфер С.Г. и соавт. Цитотоксический эффект лимфоцитов с кардиолипином у больных с острой и хронической ишемией мозга // Центрально-Азиатский медицинский журнал, 2004- №10, П18-135-137

92. Шлейфер С.Г. и соавт. Аутоиммунные реакции лимфоцитов с кардиолипином у больных с цереброваскулярными заболеваниями. Физиология, морфология и патология человека и животных в условиях Кыргызстана. Материалы Республиканской Научно-практической конференции

«Сотрудничество медиков России и Кыргызстана в период ВОВ и в последующие годы»- Бишкек-2005. -Вып.5- С.292-296

93. Ырысова, М. Б. Эпидемиологический анализ уровня распространённости и заболеваемости населения цереброваскулярными болезнями в Кыргызской Республике / М. Б. Ырысова, О. Т. Касымов // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21. – № 3. – С. 472-479. – DOI 10.25005/2074-0581-2019-21-3-472-479.

94. Яблчанский Н.И., Кантор Б.Я., Мартыненко А.В. Вариабельность сердечного ритма. Донецк; Будень. 1997.

95. Ярец Ю.И. Интерпретация результатов иммунограммы / Ю.И. Ярец, – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2020. – 38 с

96. Ahmad S., Ramsay T., Huebsch L. et al. Continuous multi-parameter heart rate variability analysis heralds onset of sepsis in adults // PLoS One. – 2009. – Vol. 14(8). – P.6642.

97. Akhtar J., Wasay M., Rauf J. Atrial myxoma: a rare cause of cardioembolic stroke // BMJ Case Rep. – 2012. – Vol. 7. – P.2012.

98. Amin H., Nowak R.J., Schindler J.L. Cardioembolic stroke: practical considerations for patient risk management and secondary prevention // Postgrad Med. – 2014. – Vol. 126(1). – P.55-65.

99. Arboix A., Alío J. Acute cardioembolic cerebral infarction: answers to clinical questions // Curr Cardiol Rev. – 2012. – Vol. 8(1). – P.54-67.

100. Arboix A., Martí-Vilalta J.L. Lacunar stroke // Expert Rev Neurother. – 2009. – Vol. 9(2). – P.179-96.

101. Auriel E., Greenberg S.M. The pathophysiology and clinical presentation of cerebral amyloid angiopathy // Curr Atheroscler Rep. – 2012. – Vol. 14(4). – P.343-50.

102. Ay H., Koroshetz W.J., Benner T. et al. Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury // Neurology. – 2006. – Vol. 66. – P.1325-9.

103. Bailey E.L., Smith C., Sudlow C.L. Pathology of lacunar ischemic stroke in humans--a systematic review // Brain Pathol. – 2012. – Vol. 22(5). – P.583-91.

104. Bandera E., Botteri M., Minelli C. et al. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37(5). – P.1334-9.
105. Bang O.Y. Intracranial Atherosclerosis: Current Understanding and Perspectives // *J Stroke*. – 2014. – Vol. 16(1). – P.27-35.
106. Barnaby D., Ferrick K., Kaplan D.T. et al. Heart rate variability in emergency department patients with sepsis // *Acad Emerg Med*. – 2002. – Vol. 14(7). – P.661–670.
107. Bardon M, Hanson J, O'Brien B, et al. Calcified cerebral emboli: incidence and implications. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2018; 62:499–503.doi: 10.1111/1754-9485.12730Google Scholar
108. Bärtsch P., Saltin B. General introduction to altitude adaptation and mountain sickness // *Scand J Med Sci Sports*. – 2008. – Vol. 18 (Suppl 1). – P.1-10.
109. Béjot Y., Giroud M. Stroke in diabetic patients // *Diabetes Metab*. – 2010. – Vol . 36, Suppl 3. – P.84-7.
110. Brämer D., Hoyer H., Günther A. et al. Study protocol: prediction of stroke associated infections by markers of autonomic control // *BMC Neurol*. – 2014. – Vol. 14. – P.9.
111. Blat A, Dybas J, Chrabaszcz K, et al. FTIR, Raman and AFM characterization of the clinically valid biochemical parameters of the thrombi in acute ischemic stroke. *Sci Rep* 2019;9: 15475.doi:10.1038/s41598-019-51932-0pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31664105>
112. Brea D., Sobrino T., Ramos-Cabrer P. et al. Inflammatory and neuroimmunomodulatory changes in acute cerebral ischemia // *Cerebrovasc Dis*. – 2009. – Vol. 27 (Suppl 1). – P.48-64.
113. Brito J., Siqués P., León-Velarde F. et al. Chronic intermittent hypoxia at high altitude exposure for over 12 years: assessment of hematological, cardiovascular, and renal effects // *High Alt Med Biol*. – 2007. – Vol. 8(3). – P.236-44.
114. Britton M, Carlsson A, de Faire U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke* 1986; 17:861-4.

115. Broderick J.P., Diringer M.N., Hill M.D. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – P.1072-1075.
116. Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20:864-70.
117. Bühler R., Mattle H.P. Hematological diseases and stroke // *Handb Clin Neurol*. – 2009. – Vol. 93. – P.887-934.
118. Candelario-Jalil E. Injury and repair mechanisms in ischemic stroke: considerations for the development of novel neurotherapeutics // *Curr Opin Investig Drugs*. – 2009. – Vol. 10. – P.644–54.
119. Carolei A., Pistoia F., Sacco S. et al. Temporary is not always benign: similarities and differences between transient ischemic attack and angina // *Mayo Clin Proc*. – 2013. – Vol. 88(7). – P.708-19.
120. Chamorro A., Urra X., Planas A.M. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression // *Stroke*. – 2007. – Vol. 14(3). – P.1097–1103.
121. Chen C.F., Lin H.F., Lin R.T. et al. Relationship between ischemic stroke location and autonomic cardiac function // *J Clin Neurosci*. – 2013. – Vol. 20(3). – P.406-9.
122. Colivicchi F., Bassi A., Santini M. et al. Prognostic implications of right-sided insular damage, cardiac autonomic derangement, and arrhythmias after acute ischemic stroke // *Stroke*. - 2005. – Vol. 36. – P.1710-5.
123. Choi M.H., Park GH, Lee JS, et al. Erythrocyte fraction within retrieved thrombi contributes to thrombolytic response in acute ischemic stroke. *Stroke* 2018;49: 652.doi:10.1161/STROKEAHA.117.019138p
124. Conrad K, Schlosler W., Hiepe F., Fitzler M.J. Autoantibodies in Organ Specific Autoimmune Diseases: A Diagnostic Reference/ PABST, Dresden – 2011.
125. Cygankiewicz I., Zareba W. Heart rate variability // *Handb Clin Neurol*. – 2013. – Vol. 117. – P.379-93.

126. D'Amore C., Paciaroni M. Border-zone and watershed infarctions // *Front Neurol Neurosci.* – 2012. – Vol. 30. – P.181-4.
127. Dargazanli C, Rigau V, Eker O, et al. High CD3+ cells in intracranial thrombi represent a biomarker of atherothrombotic stroke. *PLoS One* 2016; 11: e0154945. doi:10.1371/journal.pone.0154945p
128. Darcourt J, Withayasuk P, Vukasinovic I, et al. Predictive value of susceptibility vessel sign for arterial recanalization and clinical improvement in ischemic stroke. *Stroke* 2019; 50:512–5. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022912p
129. de Lau L.M., Leebeek F.W., de Maat M.P. Screening for coagulation disorders in patients with ischemic stroke // *Expert Rev Neurother.* – 2010. – Vol. 10(8). – P.1321-9.
130. Dirnagl U., Becker K., Meisel A. et al. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8(4). – P.398-412.
131. Dogan A., Tunc E., Ozturk M. et al. Electrocardiographic changes in patients with ischaemic stroke and their prognostic importance // *Int J Clin Pract.* – 2004. – Vol. 58(5). – P.436-40.
132. Donnan G.A., Norrving B. Lacunes and lacunar syndromes // *Handb Clin Neurol.* – 2009. – Vol. 93. – P.559-75.
133. Doufekias E., Segal A.Z., Kizer J.R. Cardiogenic and aortogenic brain embolism // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 51(11). – P.1049-59.
134. Delcker A., Diener H.C., Neurologische Diagnostik und therapeutische Massnahmen bei zerebralen Embolien // *Herz.* – 1991. – Jg. 16. – S. 434-443
135. Dütsch M., Burger M., Dörfler C. et al. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients // *Neurology.* – 2007. – Vol. 69(24). – P.2249-55.
136. Dziedzic T., Slowik A., Pera J. et al. β -Blockers reduce the risk of early death in ischemic stroke // *J Neurol Sci.* – 2007. – Vol. 252(1). – P.53–56.
137. Eltzschig H.K., Carmeliet P. Hypoxia and inflammation // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 364. – P.656–665.

138. Emsley H.C., Hopkins S.J. Post-stroke immunodepression and infection: an emerging concept // *Infect Disord Drug Targets*. – 2010. – Vol. 10(2). – P.91-7.
139. Emsley H.C., Smith C.J., Hopkins S.J. Infection and brain-induced immunodepression after acute ischemic stroke // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39(1) – P.7;
140. Endres M., Dirnagl U., Moskowitz M.A. The ischemic cascade and mediators of ischemic injury // *Handb Clin Neurol*. – 2009. – Vol. 92. – P.31-41.
141. Engel O., Meisel A. Models of infection before and after stroke: investigating new targets // *Infect Disord Drug Targets*. – 2010. – Vol. 10(2). – P.98-104.
142. Engelhardt B., Sorokin L. The blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction // *Semin Immunopathol*. – 2009. – Vol. 31. – P.497–511.
143. Esmaeili A., Dadkhahfar S., Fadakar K. et al. Post-stroke immunodeficiency: effects of sensitization and tolerization to brain antigens // *Int Rev Immunol*. – 2012. – Vol. 31(5). – P.396-409.
144. Faeh D., Gutzwiller F., Bopp M. et al. Lower mortality from coronary heart disease and stroke at higher altitudes in Switzerland // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120(6). – P.495-501.
145. Feigin V.L., Barker-Collo S., Krishnamurthi R. et al. Epidemiology of ischaemic stroke and traumatic brain injury // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. – 2010. – Vol. 24(4). – P.485-94.
146. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R. et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010// *Lancet*. – 2014. – Vol. 383(9913). - P.245-54.
147. Fisher M., Bastan B. Identifying and utilizing the ischemic penumbra // *Neurology*. – 2012. – Vol. 79(13 Suppl 1). – P.79-85.
148. Freeman W.D., Aguilar M.I. Prevention of cardioembolic stroke // *Neurotherapeutics*. – 2011. – Vol. 8(3). – P.488-502.
149. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare

professionals from the american heart association/american strokeassociation // Stroke. – 2011. – Vol. 42(1). – P.227-76.

150. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2021; 20:795.

151. Gendron A. et al. Temporal effects of left versus right middle cerebral artery occlusion on spleen lymphocyte subsets and mitogenic response in Wistar rats // *Brain Res.* – 2002. – Vol. 955. – P.85–97.

152. Gershvin M.E., Meroni P.L, Shoenfeld Y. *Autoantibodies* 2nd ed./ Elsevier Science – 2006.

153. Ginsberg M.D. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – P.111–14.

154. Gowdie P., Twilt M., Benseler S.M. Primary and secondary central nervous system vasculitis // *J Child Neurol.* – 2012. – Vol. 27(11). – P.1448-59.

155. Guzik A., Bushnell C. *Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. Continuum (Minneap Minn).* 2017; 23 (1, Cerebrovascular Disease): 15-39. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000416>.

156. Graff B., Gąsecki D., Rojek A. et al. Heart rate variability and functional outcome in ischemic stroke: a multiparameter approach // *J Hypertens.* – 2013. – Vol. 31(8). – P.1629-36.

157. Günther A., Salzmann I., Nowack S. et al. Heart rate variability - a potential early marker of sub-acute post-stroke infections // *Acta Neurol Scand.* – 2012. – Vol. 126(3). – P.189-96.

158. Haast R.A., Gustafson D.R., Kiliaan A.J. Sex differences in stroke // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2012. – Vol. 32(12). – P.2100-7.

159. Hanning U, Schwindt W, et al. Ischemic stroke: what does the histological composition tell us about the origin of the thrombus? *Stroke* 2017; 48:2206–10.doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016590p

160. Han S.W., Kim S.H., Lee J.Y. et al. A new subtype classification of ischemic stroke based on treatment and etiologic mechanism // *Eur Neurol.* – 2007. – Vol. 57(2). – P.96-102.
161. Hand P.J., Davis S.M. Extracranial and intracranial atheroma, and artery-to-artery embolism // *Handb Clin Neurol.* – 2009. – Vol. 93. – P.705-18.
162. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P.1043-65.
163. Homma S. Echocardiography in stroke patients (with emphasis on cryptogenic stroke) // *Rinsho Shinkeigaku.* – 2006. – Vol. 46(11). – P.799-804.
164. Hossmann K.A., Traystman R.J. Cerebral blood flow and the ischemic penumbra // *Handb Clin Neurol.* – 2009. – Vol. 92. – P.67-92.
165. Hoshino T, Ishizuka K, Toi S, Mizuno T, Nishimura A, Wako S, et al. Prognostic role of hypertriglyceridemia in patients with stroke of atherothrombotic origin. *Neurology.* 2022;98: e1660-e1669.
166. Hug A., Dalpke A., Wieczorek N. et al. Infarct volume is a major determiner of post-stroke immune cell function and susceptibility to infection // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40(10). – P.3226-32.
167. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation // *Nat Med.* – 2011. – Vol. 17(7). – P.796-808.
168. Ishikawa M., Zhang J.H., Nanda A. et al. Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in the cerebral microcirculation // *Front Biosci.* – 2004. – Vol. 9. – P.1339–1347.
169. Jaillard A.S., Hommel M., Mazetti P. Prevalence of stroke at high altitude (3380 m) in Cuzco, a town of Peru. A population-based study// *Stroke.* – 1995. – Vol. 26(4). – P.562-8.
170. Janszky I., Ericson M., Lekander M. et al. Inflammatory markers and heart rate variability in women with coronary heart disease // *J Intern Med.* – 2004. – Vol. 14(5). – P.421–428.

171. Jha S.K., Anand A.C., Sharma V. et al. Stroke at high altitude: Indian experience // High Alt Med Biol. – 2002. – Vol. 3(1). – P.21-7.
172. Jin R., Yang G., Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells // J Leukoc Biol. – 2010. – Vol. 87(5). – P.779-89.
173. Kamel H., Iadecola C. Brain-immune interactions and ischemic stroke: clinical implications // Arch Neurol. – 2012. – Vol. 69(5). - P576-81.
174. Kissela B., Khoury J., Alwell K. et al. Age-at-stroke: Temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population // Neurology. - 2012; 79: 1781-7.
175. Kaste M. Stroke: advances in thrombolysis // Lancet Neurol. – 2013. – Vol. 12(1). – P.2-4.
176. Katsanos A.H., Korantzopoulos P., Tsivgoulis G. et al. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in structural brain lesions // Int J Cardiol. – 2013. – Vol. 167(2). – P.328-34.
177. Kessler C., von Maravic M., Bruckmann H., Kompf D. Ultrasound for the assessment of the embolic risk of carotid plaques // Acta Neurol. Scand. – 1995. – Vol. 92. – P. 231-234.
178. Koniari I., Siminelakis S.N., Baikoussis N.G. et al. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review // J Cardiothorac Surg. – 2010. – Vol. 5. – P.101.
179. Koppikar S., Baranchuk A., Guzmán J.C. et al. Stroke and ventricular arrhythmias // Int J Cardiol. – 2013. – Vol. 168(2). – P.653-9.
180. Kostandy B.B. The role of glutamate in neuronal ischemic injury: the role of spark in fire // Neurol Sci. – 2012. – Vol. 33(2). – P.223-37.
181. Kriz J. Inflammation in ischemic brain injury: timing is important // Crit Rev Neurobiol. – 2006. – Vol. 18(1-2). – P.145-57.
182. Kuklina E.V., Tong X., George M.G. et al. Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective // Expert Rev Neurother. – 2012. – Vol. 12(2). – P.199-208.
183. Kuriyama N., Mizuno T., Niwa F. et al. Autonomic nervous dysfunction during acute cerebral infarction // Neurol Res. – 2009. – Vol. 32. – P.821-7.

184. Laborde S. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research – Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting / S. Laborde, E. Mosley, J. F. Thayer // *Frontiers in Psychology* – 2017. – № 8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00213>.

185. Laridan E, Denorme F, Desender L, et al. Neutrophil extracellular traps in ischemic stroke thrombi. *Ann Neuro* 2017; 82: 2232.doi: 10.1002/ana.24993p

186. Lee T.Y., Murphy B.D., Aviv R.I. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37(9). – P.2201;

187. Lewandowski C.A., Rao C.P., Silver B. Transient ischemic attack: definitions and clinical presentations // *Ann Emerg Med*. – 2008. – Vol. 52(2). – P.7-16.

188. Liesz A., Haggmann S., Zschoche C. The Spectrum of Systemic Immune Alterations After Murine Focal Ischemia: Immunodepression Versus Immunomodulation // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P.2849–2858.

189. Liebeskind DS, Juttler E, Shapovalov Y, Yegin A, Landen J, Jauch EC. Cerebral edema associated with large hemispheric infarction. *Stroke*. 2019;50. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.024766>.

190. Li J, Sapkota A, Kikuchi D, et al. Red blood cells aggregability measurement of coagulating blood in extracorporeal circulation system with multiple-frequency electrical impedance spectroscopy. *Biosens Bioelectron* 2018; 112:79–85.doi:10.1016/j.bios.2018.04.020p

191. Li S, Kumar Y, Gupta N, Abdelbaki A, Sahwney H, Kumar A, Mangla M, Mangla R. Clinical and Neuroimaging Findings in Thalamic Territory Infarctions: A Review. *J Neuroimaging*. 2018 Jul;28(4):343-349. doi: 10.1111/jon.12503

192. Liu Q., Ding Y., Yan P. et al. Electrocardiographic abnormalities in patients with intracerebral hemorrhage // *Acta Neurochir Suppl*. – 2011. – Vol. 111. – P.353-6.

193. Madsen TE, Khoury JC, Leppert M, et al. Temporal Trends in Stroke Incidence Over Time by Sex and Age in the GCNKSS. *Stroke* 2020; 51:1070.

194. Makikallio A.M., Makikallio T.H., Korpelainen J.T. et al. Heart rate dynamics predict poststroke mortality // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62. – P. 1822-6.
195. Mangla R., Kolar B., Almast J. Border zone infarcts: pathophysiologic and imaging characteristics // *Radiographics*. – 2011. – Vol. 31(5). – P.1201-14.
196. Marnane M., Duggan C.A., Sheehan O.C. et al. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41(8). – P.1579-86.
197. McCombe P.A., Read S.J. Immune and inflammatory responses to stroke: good or bad? // *Int J Stroke*. – 2008. – Vol. 3(4). – P.254-65.
198. Medi C., Hankey G.J. Freedman S.B. Stroke risk and antithrombotic strategies in atrial fibrillation // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41(11). – P.2705-13.
199. Meisel C., Meisel A. Suppressing immunosuppression after stroke // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol. 365(22). – P.2134-6.
200. Meisel C., Schwab J.M., Prass K. et al. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome // *Nat Rev Neurosci*. – 2005. – Vol.6(10). – P.775-86.
201. Mena H., Cadavid D., Rushing E.J. Human cerebral infarct: a proposed histopathologic classification based on 137 cases // *Acta Neuropathol*. – 2004. – Vol. 108. – Menon BK. Neuroimaging in Acute Stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2020 Apr;26(2):287-309. doi: 10.1212/CON.0000000000000839 [PubMed] P.524–530.
202. Messerli-Burgy N., Meyer K., Steptoe A. et al. Autonomic and cardiovascular effects of acute high-altitude exposure after myocardial infarction and in normal volunteers // *Circ J*. – 2009. – Vol. 73(8). – P.1485-91.
203. Mishra K.P., Ganju L. Influence of high-altitude exposure on the immune system: a review // *Immunol Invest*. – 2010. – Vol. 39(3). – P.219-34.
204. Moskowitz M.A., Lo E.H., Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments // *Neuron*. – 2010. – Vol. 67. – P.181–98.

205. Munro J.M., Pober J.S., Cotran R.S. Tumor necrosis factor and interferon-gamma induce distinct patterns of endothelial activation and associated leukocyte accumulation in skin of *Papio anubis* // *Am. J. Pathol.* 1989; Vol. 135: P.117-121.
206. Murtagh B., Smalling R.W. Cardioembolic stroke // *Curr Atheroscler Rep.* – 2006. – Vol. 8(4). – P.310-6.
207. Naeije R. Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2010. – Vol. 52(6). – P.456-66.
208. Nagai M., Hoshida S., Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis // *J Am Soc Hypertens.* – 2010. – Vol. 4(4). – P.174-82.
209. Nakamura H., Strong A.J., Dohmen C. et al. Spreading depolarizations cycle around and enlarge focal ischaemic brain lesions // *Brain.* – 2010. – Vol. 133. – P.1994–2006.
210. Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jan 28;75(3):333-340.
211. Norrving B., Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care // *Neurology.* – 2013. – Vol. 80 (3 Suppl 2). – P.5-12.
212. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376(9735). – P.112-23.
213. Offner H., Vandenbark A.A., Hurn P.D. Effect of experimental stroke on peripheral immunity: CNS ischemia induces profound immunosuppression // *Neuroscience.* – 2009. – Vol. 158(3). – P.1098-111.
214. Packard RRS, Luo Y, Abiri P, et al. 3-D electrochemical impedance spectroscopy mapping of arteries to detect metabolically active but angiographically invisible atherosclerotic lesions. *Theranostics* 2017; 7:2431–42.doi: 10.7150/thno.19184pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28744325>
215. Painter P.C., Cope J.Y., Smith J.L Reference information for the clinical laboratory. In. Burtis C.A., Ashwood E.R., eds. *Tietz textbook of clinical chemistry.* Philadelphia: WB Saunders company, 1999. -1803 pp.

216. Panichpisal K., Rozner E., Levine S.R. The management of stroke in antiphospholipid syndrome // *Curr Rheumatol Rep.* – 2012. – Vol.14(1). – P.99-106.
217. Peerschke E.I., Yin W., Ghebrehiwet B. Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis // *Mol Immunol.* – 2010. – Vol. 47. – P.2170–2175.
218. Pepi M., Evangelista A., Nihoyannopoulos P. et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) // *Eur J Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 11(6). – P.461-76.
219. Pierik R, Algra A, van Dijk E, Erasmus ME, van Gelder IC, Koudstaal PJ, Luijckx GR, Nederkoorn PJ, van Oostenbrugge RJ, Ruigrok YM, Scheeren TWL, Uyttenboogaart M, Visser MC, Wermer MJH, van den Bergh WM., on behalf of the Parelsnoer Institute-Cerebrovascular Accident Study Group. Distribution of Cardioembolic Stroke: A Cohort Study. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49(1):97-104.
220. Pieper S.J., Hammill S.C. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine // *Mayo Clin Proc.* – 1995. – Vol. 70(10). – P.955-64.
221. Pivovarova N.B., Andrews S.B. Calcium-dependent mitochondrial function and dysfunction in neurons // *FEBS J.* – 2010. – Vol. 277(18). – P.3622-36.
222. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. (2018) 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 49(3): 46–110.
223. Powers WJ. Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2020 Jul 16;383(3):252-260. doi: 10.1056/NEJMcp1917030
224. Pradeep H., Diya J.B., Shashikumar S. et al. Oxidative stress--assassin behind the ischemic stroke // *Folia Neuropathol.* – 2012. – Vol. 50(3). – P.219-30.
225. Prass K. et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke

T helper cell type 1-like immunostimulation // *J. Exp. Med.* – 2003. – Vol. 198. – P.725–736.

226. Rafałowska J. Experimental and human ischaemia: is the penumbra present in human ischaemic stroke? // *Folia Neuropathol.* – 2002. – P.40(4). – P.211-7.

227. Roth GA, Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med.* 2018; 379:2429–37. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1804492>.

228. Sacco R.L., Kasner S.E., Broderick J.P. et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44(7). – P.2064-89.

229. Sajadieh A., Nielsen O.W., Rasmussen V. et al. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease // *Eur Heart J.* – 2004. – Vol. 14(5). – P.363–370.

230. Sarrafzadeh A., Schlenk F., Meisel A. et al. Immunodepression after aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42(1). – P.53-8.

231. Shang W., Liu J. Stroke subtype classification: a comparative study of ASCO and modified TOAST // *J Neurol Sci.* – 2012. – Vol. 314(1-2). – P. 66-70.

232. Shea K., Stahmer S. Carotid and vertebral arterial dissections in the emergency department // *Emerg Med Pract.* – 2012. – Vol. 14(4). – P.1-23

233. Siket MS, Edlow JA. Transient ischemic attack: reviewing the evolution of the definition, diagnosis, risk stratification, and management for the emergency physician // *Emerg Med Clin North Am.* – 2012. – Vol. 30(3). – P.745-70.

234. Smith C.J., Emsley H.C.A., Gavin C.M. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome // *BMC Neurol.* – 2004. – Vol. 4. – P.2

235. Strittmatter M., Meyer S., Fischer C. et al. Location-dependent patterns in cardio-autonomic dysfunction in ischaemic stroke // *Eur Neurol.* – 2003. – Vol. 50(1). – P.30-8.
236. Strong A.J., Anderson P.J., Watts H.R. et al. Peri-infarct depolarizations lead to loss of perfusion in ischaemic gyrencephalic cerebral cortex // *Brain.* – 2007. – Vol. 130. – P.995–1008.
237. Sylaja P.N., Coutts S.B., Krol A. et al. When to expect negative diffusion-weighted images in stroke and transient ischemic attack // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39(6). – P.1898-900.
238. Togha M., Sharifpour A., Ashraf H. et al. Electrocardiographic abnormalities in acute cerebrovascular events in patients with/without cardiovascular disease // *Ann Indian Acad Neurol.* – 2013. – Vol. 16(1). – P.66-71.
239. Truelsen T., Bonita R. The worldwide burden of stroke: current status and future projections // *Handb Clin Neurol.* – 2009. – Vol. 92. – P.327-36.
240. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2022; 145: e153.
241. Tuttolomondo A., Di Sciacca R., Di Raimondo D. et al. Neuron protection as a therapeutic target in acute ischemic stroke // *Curr Top Med Chem.* – 2009. – Vol. 9(14). – P.1317-34.
242. Urrea X., Chamorro A. Stroke-induced immunodepression is a marker of severe brain damage // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41(2). – P.110.
243. Stenzel-Poore M., Stevens S., King J., Simon R. Preconditioning reprograms the response to ischemic injury and primes the emergence of unique endogenous neuroprotective phenotypes: a speculative synthesis // *Stroke.* - 2007. - V.38. - P.680–685.
244. Villareal R.P., Liu B.C., Massumi A. Heart rate variability and cardiovascular mortality // *Curr Atheroscler Rep.* – 2002. – Vol. 4(2). – P.120-7.
245. Vogelgesang A., Becker K.J., Dressel A. Immunological consequences of ischemic stroke // *Acta Neurol Scand.* – 2014. – Vol. 129(1). – P.1-12.

246. Wahlgren N.G., Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischaemia: facts and fancies--the need for new approaches // *Cerebrovasc Dis.* – 2004. – Vol. 17, Suppl 1. – P.153-66.
247. Walter U., Kolbaske S., Patejdl R. et al. Insular stroke is associated with acute sympathetic hyperactivation and immunodepression // *Eur J Neurol.* – 2013. – Vol. 20(1). – P.153-9.
248. Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults. *Circulation* 2017; 135:759.
249. Webb J., Kwiatkowski J.L. Stroke in patients with sickle cell disease // *Expert Rev Hematol.* – 2013. – Vol. 6(3). – P.301-16.
250. Weir N.U. An update on cardioembolic stroke // *Postgrad Med J.* – 2008. – Vol. 84(989). – P.133-42;
251. Weber R, Krogias C, Eyding J, Bartig D, Meves SH, Katsanos AH, et al. Age and sex differences in ischemic stroke treatment in a nationwide analysis of 1.11 million hospitalized cases. *Stroke.* 2019; 50:3494–502. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.026723>.
252. Winbeck K., Bruckmaier K., Etgen T. et al. Transient ischemic attack and stroke can be differentiated by analyzing early diffusion-weighted imaging signal intensity changes // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35(5). – P.1095-9.
253. Xhyheri B., Manfrini O., Mazzolini M. et al. Heart rate variability today // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2012. – Vol. 55(3). – P.321-31.
254. Xing C., Arai K., Lo E.H. et al. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke // *Int J Stroke.* – 2012. – Vol. 7(5). – P.378-85.
255. Xiong L., Leung H.W., Chen X.Y. et al. Autonomic dysfunction in different subtypes of post-acute ischemic stroke // *J Neurol Sci.* – 2014. – Vol. 337(1-2). – P.141-6.
256. Yamada M., Naiki H. Cerebral amyloid angiopathy // *Prog Mol Biol Transl Sci.* – 2012. – Vol. 107. – P.41-78.

257. Yan J., Greer J.M., Etherington K. et al. Immune activation in the peripheral blood of patients with acute ischemic stroke // J Neuroimmunol. – 2009. – Vol. 206(1-2). – P.112-7.

258. Yilmaz G., Granger D.N. Leukocyte recruitment and ischemic brain injury // Neuromolecular Med. – 2010. – Vol. 12. – P.193–204.

259. Zemke D., Smith J.L., Reeves M.J. et al. Ischemia and ischemic tolerance in the brain: an overview // Neurotoxicology. – 2004. – Vol. 25(6). – P.895-904.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Оригинальная клиническая шкала оценки выраженности
неврологических изменений (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 1990 г.)

Показатели	Характеристика	Оценка в баллах
1	2	3
Уровень сознания	Кома 3 степени Кома 2 степени Кома 1 степени Сопор Оглушение Ясное сознание	0 1 2 3 4 5
Тип дыхания	Апноэ Гаспинг Атактическое Групповое периодическое апнейстическое Чейна-Стокса Регулярное гиперпноэ, постгипервентиляционное апноэ Норма	0 1 2 3 4 5 6
Оболочечные симптомы	Ригидность мышц затылка Выраженный симптом Кернига, симптом Бехтерева Умеренно выраженный симптом Кернига Норма	0 1 2 3
Нарушение окуло-цефалических рефлексов	Отсутствует Общее ослабление Нарушение рефлекторного взора в сторону Феномен «головой куклы» Норма	0 1 2 3 4
Поражение систем черепных нервов	Отсутствие зрачковых и корнеальных рефлексов Плавающие, поплавковые движения глазных яблок, вертикальный нистагм, симптом Гертвига-Мажанди, заметные нарушения других черепных нервов. Парезы взора, выраженный горизонтальный нистагм, центральный парез VII, XII пар черепных нервов Умеренный горизонтальный нистагм, центральный парез VII, XII пар черепных нервов Норма	0 1 2 3 4

Приложение А (продолжение)

1	2	3
Поражение пирамидного тракта	Тетраплегия	0
	Пара- или гемиплегия, отчетливый тетрапарез	1
	Отчетливый пара- или гемипарез, умеренный тетрапарез, моноплегия.	2
	Умеренный пара- или гемипарез, сильно выраженный монопарез	3
	Минимальная слабость в одной конечности	4
	Пирамидные знаки без слабости	5
	Норма	6
Поражение пирамидного тракта	Тетраплегия	0
	Пара- или гемиплегия, отчетливый тетрапарез	1
	Отчетливый пара- или гемипарез, умеренный тетрапарез, моноплегия.	2
	Умеренный пара- или гемипарез, сильно выраженный монопарез	3
	Минимальная слабость в одной конечности	4
	Пирамидные знаки без слабости	5
	Норма	6
Изменение мышечного тонуса	Общая гипо- или атония	0
	Патологическая разгибательная реакция рук с атонией или слабой сгибательной реакцией ног	1
	Меняющийся тонус горметония, поза «децеребрационной ригидности».	2
	Флексорная установка конечностей	3
	Умеренная асимметрия, поза «декортикационной» ригидности.	4
	Норма	5

Приложение А (продолжение)

1	2	3
Изменение мышечного тонуса	Общая гипо- или атония	0
	Патологическая разгибательная реакция рук с атонией или слабой сгибательной реакцией ног	1
	Меняющийся тонус горметония, поза «децеребрационной ригидности».	2
	Флексорная установка конечностей	3
	Умеренная асимметрия, поза «декортикационной» ригидности.	4
	Норма	5
Поражение мозжечка	Невозможно выполнить координированное движение	0
	Умеренно выраженная атаксия туловища и конечностей	1
		2
	Слабо выраженная атаксия конечностей	3
	Снижение мышечного тонуса	4
Норма		
Расстройство чувствительности	Гемигипалгезия	0
	Гипалгезия на одной конечности, по лоскутному типу	1
	Норма	3
Нарушение зрения	Амавроз с двух сторон, гемианопсия	0
	Снижение остроты зрения, частичное сужение полей зрения	1
	Норма	3
Нарушение функции тазовых органов	Отсутствие контроля	0
	Императивные позывы	1
	Задержка мочеиспускания	2
	Норма	3
Нарушение трофики тканей	Пролежни	0
	Сухость, шелушение кожи	1
	Норма	2
Нарушение высших мозговых функций	Грубая сенсомоторная афазия, апраксия, агнозия	0
	Моторная афазия, неполное понимание речи	1
	Элементы моторной афазии	2
	Норма	3

Шкала степени тяжести инсульта американского института
 неврологических расстройств и инсульта (NIHSS - National Institutes of Health
 Stroke Scale, National Institutes of Health - National Institutes of Neurological
 Disorders and Stroke, Adams H.P., Biller J. 1989).

Показатели	Характеристика	Оценка в баллах
1	2	3
1.(а) Уровень сознания	Ясное сознание Сонливость Ступорозное сознание Кома	0 1 2 3
(б) Правильность ответа на два вопроса	Оба ответа правильные Только один правильный ответ Оба ответа неправильные	0 1 2
(в) Правильность выполнения двух команд	Выполняет обе команды Выполняет одну команду Не выполняет ни одну команду	0 1 2
2. Объем движения глазных яблок	Нормальный Частичный паралич взора Насильственное отклонение глаз	0 1 2
3.Зрение	Нет нарушений зрения Частичная гемианопсия Полная гемианопсия Двусторонняя гемианопсия	0 1 2 3
4. Паралич мышц лица	Нет Минимальный Частичный Полный	0 1 2 3
5. Сила мышц правой руки	Сила в руке не нарушена Поднятая рука отклоняется книзу Не может поднять руки Нет никаких движений в руке	0 1 2 3
6. Сила мышц левой руки	Сила в руке не нарушена Поднятая рука отклоняется книзу Не может поднять руки Нет никаких движений в руке	0 1 2 3

Приложение Б (продолжение)

1	2	3
7. Сила мышц правой ноги	Сила в ноге не нарушена Поднятая нога отклоняется книзу Не может поднять ноги Нет никаких движений в ноге	0 1 2 3
8. Сила мышц левой ноги	Сила в ноге не нарушена Поднятая нога отклоняется книзу Не может поднять ноги Нет никаких движений в ноге	0 1 2 3
9. Атаксия конечностей	Нет Имеется в руках или ногах Имеется и в руках и в ногах	0 1 2
10. Чувствительность	Нет нарушений Частичная потеря Полная потеря	1 2 3
11. Реакция на стимуляцию	Реагирует нормально Реагирует на отдельные виды раздражения Реакция отсутствует	0 1 2
12. Дизартрия	Нормальная артикуляция Легко или умеренно выраженная дизартрия Полностью неразборчивая речь	0 1 2
13. Афазия	Нет афазии Легко или умеренная афазия Выраженная афазия Немота	0 1 2 3

Модифицированная шкала Рэнкина (J.Rankin, 1957)

Описание	Баллы
Нетсимптомов	0
Нет значительных симптомов двигательных нарушений; способность выполнять все обычные обязанности и способность участвовать в повседневной деятельности	1
Легкая степень двигательных расстройств; неспособность участвовать в повседневной деятельности, но способность полностью обслуживать себя	2
Умеренная степень двигательных расстройств; потребность в некоторой помощи, но способность ходить без ассистента	3
Умеренно-тяжелая степень двигательных расстройств; неспособность ходить без помощи ассистента и потребность в помощи ассистента при туалете тела	4
Тяжелая степень двигательных расстройств – прикованность к постели, потребность в постоянной помощи сиделки и внимании	5

Первая степень предполагает отсутствие признаков инвалидности, больной в состоянии выполнять без посторонней помощи все действия по уходу за собой. Однако это не исключает у больного наличия мышечной слабости, расстройств чувствительности, нарушений речи или других неврологических функций. Эти нарушения выражены в незначительной степени и не ведут к ограничению активности.

Вторая степень инвалидизации по Рэнкину предполагает наличие легких признаков инвалидности, но больной в состоянии ухаживать за собой без посторонней помощи. Например, не может вернуться к прежней работе, но способен обслуживать себя без постороннего присмотра.

Третья степень умеренно выраженные признаки инвалидности, больной нуждается в некоторой посторонней помощи при одевании, гигиеническом уходе за собой; больной не в состоянии внятно читать или свободно общаться с окружающими. Больной может пользоваться ортопедическими приспособлениями или тростью.

Четвертая степень предполагает наличие выраженных признаков инвалидности. Больной не в состоянии ходить и ухаживать за собой без посторонней помощи, он нуждается в круглосуточном присмотре и в ежедневной посторонней помощи. При этом он в состоянии самостоятельно или при минимальной помощи со стороны выполнять какую-то часть мероприятий по уходу за собой.

Пятая степень сильно выраженные признаки инвалидности. Больной прикован к постели, неопрятен и нуждается в постоянном уходе и наблюдении.

Оценка степени нарушения сознания по шкале ком Глазго

Открывание глаз	Оценка в баллах
Произвольное	4
На обращенную речь	3
На болевой раздражитель	2
Отсутствует	1
Словесный ответ	Оценка в баллах
Ориентированность полная	5
Спутанная речь	4
Непонятные слова	3
Нечленораздельные звуки	2
Речь отсутствует	1
Двигательные реакции	Оценка в баллах
Выполняет команды	6
Целенаправленная на болевой раздражитель	5
Нецеленаправленная на болевой раздражитель	4
Тоническое сгибание на болевой раздражитель	3
Тоническое разгибание на болевой раздражитель	2
Отсутствует	1
Всего	3-15

Оглушение (13–14 баллов) - сонливость, нарушение внимания, утрата связанности мыслей или действий. Больной находится в состоянии бодрствования, но не может выполнить задание, требующее устойчивого внимания, например, последовательно отнимать 7 от 100.

Сопор (9–12 баллов) - глубокое угнетение сознания с сохранностью координированных защитных реакций и открывания глаз на сильные раздражители (болевые, звуковые и др.). могут совершать автоматические стереотипные движения, локализовать источник боли.

Кома поверхностная (I степени, 7–8 баллов): разбудить больного невозможно, на болевые раздражения он реагирует простейшими, беспорядочными движениями, не локализуя боль.

Кома глубокая (II степени, 5–6 баллов): не отвечает двигательными реакциями на болевые раздражения.

Кома атоническая (III степени, 3–4 балла): полное отсутствие реакции больного даже на очень сильное болевое раздражение. Атония, арефлексия, нарушено или отсутствует дыхание, возможно угнетение сердечной деятельности.

Шкала оценки возможности выполнения элементарной деятельности
(шкала Бартела)

Критерий	Характеристика	Кол-во баллов
Прием пищи	не нуждаюсь в помощи, способен самостоятельно пользоваться всеми необходимыми столовыми приборами	10
	частично нуждаюсь в помощи, например, при разрезании пищи	5
	полностью зависим от окружающих (необходимо кормление с посторонней помощью)	0
Персональный туалет (умывание лица, причесывание, чистка зубов, бритье)	не нуждаюсь в помощи	5
	нуждаюсь в помощи	0
Одевание	не нуждаюсь в посторонней помощи	10
	частично нуждаюсь в помощи, например, при одевании обуви, застегивании пуговиц и т.д.	5
	полностью нуждаюсь в посторонней помощи	0
Прием ванны	принимаю ванну без посторонней помощи	5
	нуждаюсь в посторонней помощи	0
Контроль тазовых функций (мочеиспускания, дефекации)	не нуждаюсь в помощи	20
	частично нуждаюсь в помощи (при использовании клизмы, свечей, катетера)	10
	постоянно нуждаюсь в помощи в связи с грубым нарушением тазовых функций	0
Посещение туалета	не нуждаюсь в помощи	10
	частично нуждаюсь в помощи (удержание равновесия, использование туалетной бумаги, снятие и одевание брюк и т.д.)	5
	нуждаюсь в использовании судна, утки	0
Вставание с постели	не нуждаюсь в помощи	15
	нуждаюсь в наблюдении или минимальной поддержке	10
	могу сесть в постели, но для того, чтобы встать, нужна существенная поддержка	5
	не способен встать с постели даже с посторонней помощью	0
Переход с кровати на стул	перехожу самостоятельно	15
	нуждаюсь при переходе в минимальной помощи (или наблюдении)	10
	могу сидеть, однако нуждаюсь в помощи при переходе	5
	не встаю с постели	0

Приложение Д (продолжение)

Передвижение	могу без посторонней помощи передвигаться на расстоянии до 500 м	15
	могу передвигаться с посторонней помощью в пределах 500 м	10
	могу передвигаться с помощью инвалидной коляски	5
	не способен к передвижению	0
Подъем по лестнице	не нуждаюсь в помощи	10
	нуждаюсь в наблюдении или поддержке	5
	не способен подниматься по лестнице даже с поддержкой	0
Сумма баллов		

Степень выполняемости больным ежедневных функций самоухода оценивается в баллах и колеблется от 0 до 20. Суммарная оценка варьирует от 0 до 100 баллов.

Суммарный балл от 0 до 20 соответствует полной зависимости больного, от 21 до 60 - выраженной зависимости, от 61 до 90 - умеренной зависимости, от 91 до 99 - легкой зависимости, 100 баллов - полной независимости в повседневной деятельности.

Описательная часть результатов исследования:

0-20 баллов – полная зависимость от посторонних. Человеку нужно помогать во всех повседневных действиях. При отсутствии у него деменции уходу за ним нужно уделять минимум 5 часов в сутки.

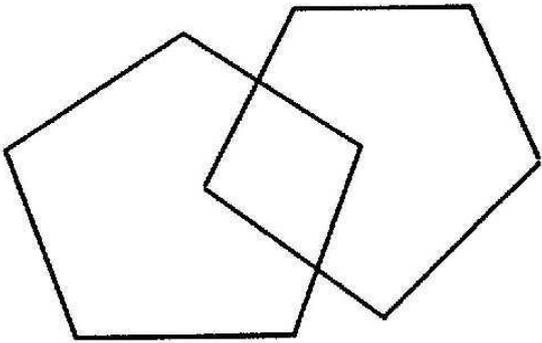
21-60 баллов – выраженная зависимость от посторонней помощи. Помогать нужно, как минимум, трижды в день – для приема, приготовления пищи и передвижения. На это необходимо затрачивать 3 часа в день. Плюс к этому нужно помогать по хозяйству – 3-4 раза в неделю, по 2-3 часа каждый раз.

61-90 баллов – умеренная зависимость. Такому человеку нужно помогать, как минимум, в двух процессах (смотрите по шкале – где стоят «0»). Это можно делать однократно в течение дня, что по времени займет не менее 90 минут в сутки. Несколько раз в течение недели необходимо также осуществлять помощь по хозяйству. Это займет еще 2-3 часа каждый раз.

91-98 баллов – слабая зависимость от помощи окружающих. Это означает, что нужно приехать и помочь 1-2 раза в течение недели, проконтролировать купленные продукты и наличие готовой пищи в холодильнике.

99-100 баллов – в помощи окружающих не нуждается.

Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) (Mini-MentalStateExamination- MMSE)

Когнитивная сфера	Оценка (баллы)
1. Ориентировка во времени: Назовите год, время года, месяц, число, день недели	0-5
2. Ориентировка в месте: Где мы находимся (страна, область, город, клиника, отделение)	0-5
3. Восприятие: Повторите три слова: яблоко, стол, карандаш	0-3
4. Концентрация внимания: Серийный счет («от 100 отнять 7»)- пять раз) Либо: Произнесите слово «земля» наоборот	0-5
5. Память: Припомните 3 слова (см п. 3)	0-3
6. Речевые функции: Называние предметов (карандаш и часы) 0-2 Повторите предложение «никаких если, но или нет» 0-1 Трехэтапная команда (например, команда «поднимите указательный палец правой рукой, дотроньтесь им до носа, затем до Вашего левого уха») 0-3 (по 1 баллу за каждое верное действие) Прочтите и выполните: «Закройте глаза» 0-1 Напишите предложение 0-1 Срисуйте рисунок 0-1	
	
Общий балл	0-30

С целью скрининг-обследования когнитивных функций наряду с КШОПС был применен тест рисования часов. Отмечено, что когда вопрос стоит о быстром обследовании, то тест рисования часов оказывается наиболее чувствительным и информативным, а также функционально дополняет другие нейропсихологические шкалы. (BorsonS.,1999; JubyA.,2002; SamtonJ. B.,2005).

Приложение Е (продолжение)

Устно даётся следующая инструкция: «Нарисуйте, пожалуйста, круглые часы с цифрами на циферблате, чтобы стрелки часов показывали (указывается определённое время)». Оценка результатов проводилась по 10-балльной шкале:

Параметры оценки	Балл
<i>5 баллов за рисование циферблата часов:</i>	
Замкнутый круг правильной формы	1
Указаны все цифры от 1 до 12	1
Цифры нарисованы внутри круга	1
Цифры нарисованы с равными интервалами	1
Правильное местоположение 4 основных цифр (12,3,6,9)	1
<i>5 баллов за расположение стрелок:</i>	
Правильное расположение начала (центр круга) и конца стрелок	по 1 баллу (всего 4)
Разная длина часовой и минутной стрелок	1

Оценка результатов:

29–30 баллов - нет нарушений

28 баллов - легкие когнитивные нарушения

25–27 баллов - умеренные когнитивные нарушения

20–24 балла - легкая деменция

10–19 баллов - умеренная деменция

< 10 баллов - тяжелая деменция

Референсные значения и единицы измерения показателей клеточного состава
капиллярной крови

Показатели, единицы измерения	Референсные значения		
Эритроциты (клеток/L) ($\times 10^{12}$)		Женщины	Мужчины
	< 45 лет	3,80-5,10	4,30-5,70
	45-65 лет	3,80-5,30	4,20-5,60
> 65 лет	3,80-5,20	3,80-5,80	
Гемоглобин (g/L)		Женщины	Мужчины
	< 45 лет	117-155	132-173
	45-65 лет	117-160	131-172
> 65 лет	117-161	126-174	
Тромбоциты (клеток/L) ($\times 10^9$)	170 - 350		
Лейкоциты (клеток/L) ($\times 10^9$)	4-10		
Нейтрофилы палочкоядерные (%)	1-3		
Нейтрофилы сегментоядерные (%)	50-70		
Эозинофилы (%)	1-5		
Базофилы (%)	0-0,5		
Моноциты (%)	3-9		
Лимфоциты (%)	20-40		
Гематокрит		Женщины	Мужчины
	< 45 лет	35-45	39-49
	45-65 лет	35-47	39-50
> 65 лет	35-47	37-51	
СОЭ (мм/час)		Женщины	Мужчины
	< 50 лет	2-10	2-15
	> 50 лет	0-15	0-25

Биохимические анализы крови: референсные значения и единицы измерения показателей функционального состояния свертывающей и противосвертывающей системы

Показатели, единицы измерения	Референсные значения
Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (с)	28,6-33,6
Протромбиновое время (с)	9,2-11,2
Протромбиновый индекс (%)	
Международное нормализованное отношение – при лечении и профилактике первичного и повторного тромбоза	3,0 (2,0-4,0)
Тромбиновое время (с)	18-24
Фибриноген плазмы (g/L)	2,75-3,65
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (mg/%)	≤ 4,0
Плазминоген (%)	71-101

Референсные значения биохимических показателей венозной крови

Показатели, единицы измерения	Референсные значения
С-реактивный белок сыворотки (мг/л)	< 5 мг/л
Глюкоза (сыворотка) (ммоль/л)	3,50-5,90 ммоль/л
Общий белок (сыворотка) (г/л)	67,00-87,00 г/л
Билирубин общий	5,00-21,00 мкмоль/л
Остаточный азот (ммоль/л)	14,30-28,60
Мочевина (сыворотка, плазма) (ммоль/л)	2,80-7,50
Креатинин (сыворотка, плазма) (мкмоль/л)	Мужчины до 50 лет 74,00-110,00 Мужчины от 50 лет 70,00-127,00 Женщины 60,00 -100,00
Липопротеины низкой плотности	< 3,90 ммоль/л
Липопротеины высокой плотности	Мужчины >1,68 Женщины > 1,42
Триглицериды	1,70-2,25 ммоль/л
Аланинаминотрансфераза	Мужчины < 45,00 Женщины < 34,00
Аспаргатаминотрансфераза	Мужчины < 35,00 Женщины < 31,00