

УДК 616.831-005-036.11

Патогенетические механизмы развития ишемического инсульта и влияние основных факторов на прогноз заболевания

Масляков В.В.¹, Павлова О.Н.², Фохт Ю.В.³, Федотова Н.Н.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

³ Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз». 443001, Самара, ул. Чапаевская, д. 227

Цель. Изучить патогенетические механизмы развития ишемического инсульта и влияние основных факторов на прогноз заболевания.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 160 человек. Из общего числа обследованных здоровыми (не предъявляли жалоб, не состояли на диспансерном учете и не имели установленных диагнозов) были 100 человек (50 мужчин и 50 женщин) в возрасте от 18 лет до 40 лет, давших добровольное согласие на участие в исследовании. У 60 человек (30 мужчин и 30 женщин) был диагностирован ишемический инсульт. Были изучены показатели красной крови, реологии, уровня эндотелина, фактора Виллебранда, комплексов tPA-PAI-1, AT III, прокоагулянтных механизмов системы гемостаза и фибриногена, агрегационной активности тромбоцитов, белой крови, клеточного и гуморального звена иммунитета, активности показателей системы комплемента, содержания цитокинов у относительно здоровых людей при дисфункции эндотелиальной ткани с учетом гендерных различий.

Результаты. В качестве предикторов неблагоприятного исхода при ишемическом инсульте рекомендуется рассматривать показатели ПОЛ, TIMP-1 в сыворотке крови, MMPs – 2, 7, 9, AT-III, vWF и tPA-PAI-1, показатели коагуляционного гемостаза и вязкости крови при всех скоростях сдвига, а также количество провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Важно, что прогностическое значение имеет совокупность данных показателей, а не отдельные их значения. В том случае, если восстановление данных показателей у пациентов с ишемическим инсультом не происходит к 6-8-м суткам от начала лечения, то данные изменения следует рассматривать как неблагоприятный фактор, способствующий развитию осложнений или летального исхода.

Ключевые слова: патогенетические механизмы; ишемический инсульт; основные факторы; прогноз заболевания.

Для цитирования: Масляков В.В., Павлова О.Н., Фохт Ю.В., Федотова Н.Н. Патогенетические механизмы развития ишемического инсульта и влияние основных факторов на прогноз заболевания. *Патогенез.* 2021; 19(4): 60-66.

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.04.60-66

Для корреспонденции: Масляков Владимир Владимирович, e-mail: maslyakov@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.12.2021

Pathogenetic mechanisms of development of ischemic stroke and effects of major factors on the prognosis of disease

Maslyakov V.V.¹, Pavlova O.N.², Fokht Yu.V.³, Fedotova N.N.³

¹ V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Bolshaya Kazachyja St. 112, Saratov 410012, Russian Federation

² Samara State Medical University, Chapayevskaya St. 89, Samara 443099, Russian Federation

³ Medical University "REAVIZ", Chapayevskaya St. 227, Samara 443001, Russian Federation

Aim. To study pathogenetic mechanisms of the development of ischemic stroke and the effect of major factors on the prognosis of disease.

Materials and methods. The study included 160 people. 100 of them (50 men and 50 women aged 18 to 40) were healthy (had no complaints, no records in a specialized clinic, and no documented disease) and volunteered to participate in the study. Ischemic stroke was diagnosed in 60 participants (30 men and 30 women). Indexes of red blood, blood rheology, concentrations of endothelin, von Willebrand factor, tPA-PAI-1, and AT III complexes, procoagulant mechanisms of hemostasis and fibrinogen system, aggregation activities of platelets, white blood, cellular and humoral immunity, indexes of complement system activity, and cytokine concentrations were studied in relatively healthy people with endothelial dysfunction taking into account gender differences.

Results. We recommended considering serum LP and TIMP-1, MMPs – 2, 7, and 9, AT III, vWF, and tPA-PAI-1, indexes coagulation hemostasis, blood viscosity at all shear rates, as well as the amount of pro- and anti-inflammatory cytokines as predictors of

an unfavorable outcome in ischemic stroke. It is important that the totality of these indexes has a predictive significance rather than their individual values. If these indexes do not recover at 6-8 days after the start of treatment then these changes should be considered as an unfavorable factor for a patient with ischemic stroke that contributes to the development of complications or death.

Keywords: pathogenetic mechanisms; ischemic stroke; major factors; prognosis of disease.

For citation: Maslyakov V.V., Pavlova O.N., Fokht Yu.V., Fedotova N.N. [Pathogenetic mechanisms of development of ischemic stroke and effects of major factors on the prognosis of disease]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2021; 19(4): 60-66. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.04.60-66

For correspondence: Maslyakov Vladimir Vladimirovich, e-mail: maslyakov@inbox.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 15.12.2021

Введение

Одним из самых распространенных последствий дисфункции эндотелия является нарушение мозгового кровообращения. Распространенность заболеваний, связанных с острым нарушением мозгового кровообращения, во всём мире растёт, особенно в последние годы. Наблюдается рост числа инсультов, которые происходят у лиц, относящихся к трудоспособному возрасту — этот возраст до 64 лет [1]. Помимо медицинских, проблемы, связанные с цереброваскулярными заболеваниями, имеют медико-социальный аспект, и их актуальность увеличивается год от года. Это связано с тем, что нарушения мозгового кровообращения стоят на втором месте среди причин, приводящих к летальному исходу и инвалидности, что влечёт за собой большие экономические потери и расходы, а также приводит к значительным трудопотерям.

Установлено, что в большинстве случаев инсульты происходят на фоне мультифакторных заболеваний. Комплексное влияние множества факторов, к которым относятся условия внешней среды, наследственная предрасположенность и другие, оказывают непосредственное влияние на развитие, исход и клиническое течение инсультов [2]. Важными патогенетическими факторами развития данного заболевания являются нарушение микроциркуляции, изменения перекисного окисления липидов (ПОЛ) и содержания металлопротеиназ [3], а также сдвиги в иммунном статусе организма [4, 5]. Вместе с тем остается множество нерешённых проблем при изучении данной патологии.

Цель. Изучить патогенетические механизмы развития ишемического инсульта и влияние основных факторов на прогноз заболевания.

Материалы и методы исследования

Данное исследование было выполнено на базе кафедр медико-биологических дисциплин и клинической медицины частного учреждения образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»». Исследование проводилось в соответствии с перспективным планом научно-исследовательской работы медицинского университета в период

с 2015–2022 годы. На проведение работы было получено разрешение локального этического комитета Медицинского университета «Реавиз» (протокол №7 от 10.11.2010). Перед началом исследования всем участникам были разъяснены цели и задачи исследования, после чего они подписывали протокол информированного согласия, что соответствует этическим принципам Хельсинкской Декларации, Европейским предписаниям по GCP и Правилам проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации.

Дизайн исследования включал в себя 160 добровольцев. Из общего числа обследованных относительно здоровых (не предъявляли жалоб, не состояли на диспансерном учете и не имели установленных диагнозов) — 100 человек (50 мужчин и 50 женщин). Отсутствие заболеваний подтверждалось медицинской документацией, так как все лица этой группы проходили ежегодный профилактический осмотр для допуска к работе. Возраст здоровых испытуемых составлял от 18 лет до 40 лет.

У 60 человек (30 мужчин и 30 женщин) в момент поступления был диагностирован ишемический инсульт (ОИМК), с поражением сосудов вертебро-базиллярного бассейна. Критерии невключения в исследование: возраст старше 55 лет для женщин и 61 года для мужчин, наличие геморрагического инсульта, агональное состояние в момент поступления.

Дизайн исследования включал в себя изучение состояния основных показателей гемостаза в сравнительном аспекте у лиц без патологии и с дисфункцией эндотелиальной ткани. В качестве модели для исследования дисфункции эндотелиальной ткани был взят острый период ишемического инсульта.

В процессе исследования были изучены показатели красной крови, реологии, уровня эндотелина, фактора Виллебранда, комплексов tPA-PAI-1, AT-III, прокоагулянтных механизмов системы гемостаза и фибриногена, агрегационной активности тромбоцитов, белой крови, клеточного и гуморального звена иммунитета, активности показателей системы комплемента, содержание цитокинов у относительно здоровых людей при дисфункции эндотелиальной ткани с учетом гендерных различий.

Вязкостные свойства крови исследовали с использованием ротационного вискозиметра АКР-2. Были выбраны

следующие скорости сдвига: 200 c^{-1} , 100 c^{-1} , 150 c^{-1} , 50 c^{-1} и 20 c^{-1} .

Система гемостаза изучалась с помощью биохимических методов. Было проведено тестирование показателей, характеризующих следующие звенья гемостаза: сосудисто-тромбоцитарное, коагуляционное, образование тромбиназы, проходящее как по внутреннему, так и по внешнему пути, для исследования конечного этапа оценивали образование фибрина.

В процессе исследования осуществляли определение уровня ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1), матричных металлопротеиназ-2, -7, -9 (MMPs-2, -7, -9) в кровяной сыворотке. Уровень TIMP-1 определялся иммуноферментным методом с применением реактивов R&D Diagnostics Inc. (США). Данный метод определяет количественное содержание исследуемого вещества в биологическом субстрате, в данном случае плазме крови, при помощи соединения этого вещества с антителами. Количественное определение MMPs-2; 7; 9 в кровяной сыворотке проводилось с использованием сывороток «Human/Mouse/Rat (total)» фирмы Quantikine®, «R&D Systems», которые являются стандартными и предназначены для выполнения прямого иммуноферментного анализа. Согласно инструкции, для измерений использовался автоматический универсальный ридер ELX800 фирмы «Bio-Tek Instruments, Inc.», производства США, предназначенный для микропланшетов.

Исследование клеточного звена системы иммунитета осуществляли с применением методики проточной цитометрии с моноклональными антителами. Для этого применялись реагенты Датской фирмы «Дакко». Исследование включало в себя определение следующих показателей: субпопуляций Т- и В-лимфоцитов: количество в периферической крови лимфоцитов, несущих медиаторы CD3⁺ (зрелые Т-лимфоциты); CD4⁺ (Т-хелперы); CD8⁺ (цитотоксические Т-клетки); CD16⁺ (натуральные киллеры); CD20⁺ (В-клетки), а также соотношение CD4⁺ / CD8⁺. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определялись с использованием турбидиметрического метода. При этом использовался 3,5% раствор полиэтиленгликоля, молекулярная масса которого составляла 6000 Д, растворенный в фосфатном буфере с рН = 8,4 (производство США). Полученные в результате исследования данные выражались в условных единицах, учет осуществлялся с помощью спектрометра СФ-46, длина волны которого составляла 450 нм.

Проводили определение общего содержания IgG М, А, Е. Для определения общего компонента, его С3-и С4-фракций, TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IFN γ , IL-4, IL-10, которые находились в плазме крови, использовали метод иммуноферментного анализа (ИФА), с набором реагентов ProCon (г. Санкт-Петербург, ООО «Протеиновый контур»).

Для оценки активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов, находящихся в периферической крови, применялся фагоцитарный индекс (ФИ) и фагоци-

тарное число (ФЧ) [6]. Для оценки активности кислородсодержащих систем нейтрофилов использовалась реакция по восстановлению нитросинеготетразолия спонтанного (НСТ-сп) и стимулированного (НСИ-ст) зимозаном [6].

Анализ результатов проводили с использованием метода описательной статистики. В качестве критерия использовался критерий согласия χ^2 . Для установления корреляционных связей был использован непараметрический критерий Спирмена (r). Интерпретация коэффициента корреляции производится исходя из уровня силы связи: $0,01 < r < 0,29$ – слабая положительная связь, $0,30 < r < 0,69$ – умеренная положительная связь, $0,70 < r < 1,00$ – сильная положительная связь.

Результаты исследования

На основании ранее проведенного анализа основных показателей, которые имеют значение в развитии ишемического инсульта в зависимости от пола, были изучены изменения основных параметров, происходящих при остром нарушении мозгового кровообращения по ишемическому типу. У здоровых испытуемых, как у мужчин, так и у женщин все исследуемые показатели соответствовали общепринятым нормативам.

Патогенетические изменения, приводящие к развитию ишемического инсульта, схематично представлено на **рис. 1**.

По нашему мнению, воздействие повреждающего фактора приводит к изменениям ПОЛ, что, в свою очередь, приводит к оксидативному стрессу. Одновременно с этим отмечается снижение показатели TIMP-1 в сыворотке крови, что закономерно сопровождается увеличением количества MMPs -2, -7, -9. Известно, что увеличение показателя MMPs патологически воздействует на коллаген и эндотелиальную выстилку сосудов. Разрушение эндотелиальной выстилки сосудистой стенки приводит к возникновению эндотелиальной дисфункции и выбросу вазоконстриктора, что приводит к спазму сосудов. Это происходит на фоне изменения антикоагулянтной активности крови, которая обусловлена воздействием оксидативного стресса, воздействия металлопротеиназ и дисфункции эндотелиальной ткани. Данные изменения приводят к сгущению крови, изменению реологических свойств крови. Все эти факторы способствуют образованию сгустков и микротромбов, которые на фоне спазмированных и измененных сосудов головного мозга приводят к нарушению кровоснабжения головного мозга и локальной ишемии.

Локальная ишемия приводит к повреждению вещества головного мозга и воспалительной реакции, что сопровождается изменениями в иммунном статусе.

Дальнейшее развитие заболевания зависит от нескольких факторов, среди которых можно выделить выраженность и длительность изменений в анализируемых показателях. Анализ клинических и лабораторных данных позволил выделить основные факторы, оказываю-

щие влияние на развитие осложнений, летальный исход или выздоровление. В зависимости от этого нами были сформированы три клинические группы.

Первую составили пациенты, прогноз которых был благоприятный, осложнений и летального исхода не было, во вторую вошли пациенты с осложнениями и в третью группу – пациенты, которые погибли в ближайшее время после поступления в стационар.

К одному из таких факторов можно отнести показатель ПОЛ. В результате проведенного анализа установлено, что данный показатель оказывает существенное влияние на развитие как осложнений, так и летальных исходов. Так, в том случае, если у пациентов с ОНМК на 6–8-е сутки от момента начала лечения не происходит восстановление данных показателей, и они остаются статистически достоверно повышенными, происходит развитие осложнений. В группе мужчин с ОНМК происходило увеличение уровня малонового диальдегида до 4,2 [3,3; 4,6] нМоль/мл, отмечалось снижение общей антиоксидантной активности до 26,7 [24,3; 29,6] % и супероксиддисмутазы эритроцитов до 897 [884; 923] Ед/г Нб. В данной группе количество выявленных осложнений составляло 87% наблюдений ($r = 0,86, p < 0,05$).

В том случае, если к 6–8-м суткам отмечались более глубокие изменения данных показателей, прояв-

ляющиеся увеличением уровня малонового диальдегида до 5,8 [4,7; 6,3] нМоль/мл, снижением общей антиоксидантной активности до 24,3 [23,5; 26,3] % ($r = 0,83, p < 0,05$) и супероксиддисмутазы эритроцитов до 863 [852; 874] Ед/г Нб, то летальность увеличилась до 84% ($r = 0,83, p < 0,05$).

Подобные изменения были отмечены и в группе женщин с ОНМК. В группе женщин критически были следующие показатели: осложнения развивались при показателях малонового диальдегида в 3,7 [3,2; 4,4] нМоль/мл, общей антиоксидантной активности – 37,8 [36,4; 39,2] %, а супероксиддисмутазы эритроцитов – 871 [868; 915] Ед/г Нб. При таких показателях осложнения в группе женщин были отмечены на уровне 85% ($r = 0,81, p < 0,05$). В тех случаях, когда изменения данных показателей носило более критический характер и составляли: малоновый диальдегид 4,1 [3,8; 4,5] нМоль/мл, общей антиоксидантной активности – 35,2 [34,7; 37,4] %, а супероксиддисмутазы эритроцитов – 865 [861; 885] Ед/г Нб, то показатель летальности составлял 87% ($r = 0,81, p < 0,05$).

Следующий показатель, оказывающий влияние на летальный исход и осложнения, как у мужчин, так и у женщин, явился TIMP-1 и MMPs – 2, 7, 9 в сыворотке крови. Так, было установлено, что уменьшение количества TIMP-1 в сыворотке крови у мужчин ни-

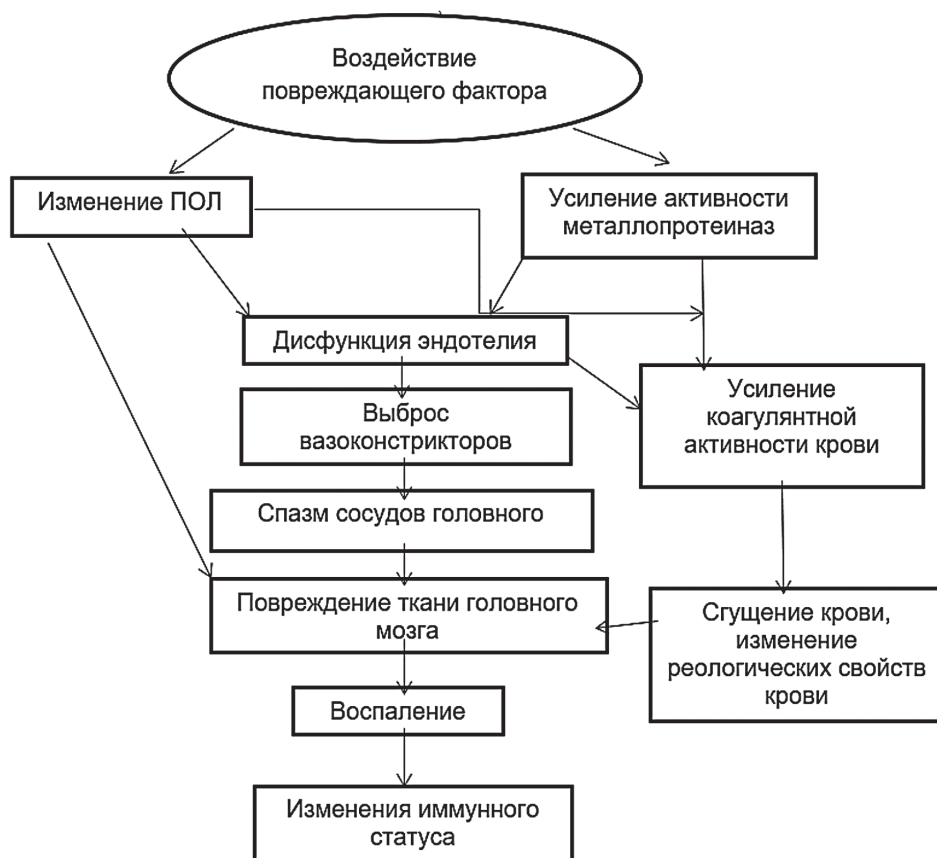


Рис 1. Схема патогенетических механизмов развития ишемического инсульта и основных изменений при этом процессе.

же 521 [517; 527] нг/мл, приводило к развитию осложнений в 78% ($r = 0,79$, $p < 0,05$), а при снижении ниже 518 [516; 523] нг/мл – к летальности в 75% ($r = 0,85$, $p < 0,05$). Примерно такие же изменения были выявлены и в группе женщин с ОНМК. Так, при снижении количества TIMP-1 сыворотки крови ниже 484 [478; 488] нг/мл, развитие осложнений было зарегистрировано в 78% ($r = 0,83$, $p < 0,05$), а при снижении ниже 476 [472; 481] нг/мл, летальность составляла 74% ($r = 0,86$, $p < 0,05$). В тех случаях, когда данный показатель восстанавливался к 6–8-м суткам от момента начала лечения и находился в пределах физиологически нормальных величин, развитие осложнений и летальных исходов не регистрировалось.

Снижение количества TIMP-1 сыворотки крови закономерно приводило к статистически достоверному увеличению показателей MMPs – 2, 7, 9. В группе мужчин с ОНМК, у которых отмечено развитие осложнений, показатель MMPs-2 находился в пределах 432 [415; 516] нг/мл, MMPs-7 – 7,2 [6,4; 7,9] нг/мл, MMPs-9 – 572 [551; 614] нг/мл. В то же время среди пациентов с летальным исходом данные показатели составили: MMPs-2 – 512 [485; 520] нг/мл, MMPs-7 – 7,9 [7,4; 8,3] нг/мл, MMPs-9 – 612 [581; 619] нг/мл. В группе женщин с осложнённым течением: MMPs-2 – 410 [386; 415] нг/мл, MMPs-7 – 5,9 [4,8; 6,5] нг/мл, MMPs-9 – 583 [581; 615] нг/мл, а при летальном исходе эти показатели увеличивались: MMPs-2 – 418 [391; 423] нг/мл, MMPs-7 – 6,5 [5,8; 6,9] нг/мл, MMPs-9 – 594 [589; 617] нг/мл.

Таким образом, представленные данные показывают важное значение вышеперечисленных показателей в патогенезе развития не только ОНМК, но и его последующего течения. Это подтверждается тесной корреляционной связью между увеличением показателей ПОЛ и металлопротеиназ сыворотки крови с развитием осложнений и летального исхода. Следует заметить, что неблагоприятный исход при ОНМК нужно рассматривать в совокупности данных показателей, а не раздельно друг от друга. Вопрос взаимозависимости исследованных параметров друг от друга и значимости каждого показателя в отдельности не вошел в рамки данной работы и будет предметом дальнейших исследований.

По нашему мнению, происходит воздействие неблагоприятного фактора, который способствует изменению ПОЛ, снижению TIMP-1 в сыворотке крови, что приводит к увеличению MMPs, которые, в свою очередь, оказывают влияние на эпителиальную выстилку сосудов, запуская механизм эндотелиальной дисфункции. В том случае, если это воздействие удастся своевременно нейтрализовать, происходит восстановление утраченной функции. Если патологические изменения исследуемых показателей не устраняются, а увеличиваются, происходит дальнейшее воздействие на эндотелий сосудистой стенки, что приводит к развитию неблагоприятного исхода.

Как уже подчеркивалось выше, воздействие на эндотелий сосудов приводит к его дисфункции, что провоцирует выброс вазоконстрикторов, в первую очередь АТ-III. Как показывают наши исследования, благоприятный или неблагоприятный исход при ОНМК, так же зависит от времени восстановления уровней АТ-III, vWF и tPA-PAI-1. В том случае, если данные показатели восстанавливались и достигали нормальных физиологических величин к 6–8-м суткам от момента начала лечения, прогноз был благоприятным. Вместе с тем, если уровень эндотелина в сыворотке крови в группе мужчин составлял 2,74 [2,45; 3,07] фмоль/мл, АТ-III – 242 [233; 325] %, vWF – 217,3 [175,2; 238,4] %, tPA-PAI-1 – 3,5 [2,4; 4,3] нг/мл, развивались осложнения в 75% наблюдений ($r = 0,83$, $p < 0,05$). Критические уровни данных показателей, при которых был зарегистрирован летальный исход в группе мужчин в 73% наблюдений ($r = 0,85$, $p < 0,05$), были следующие: эндотелин 3,26 [2,85; 3,27] фмоль/мл, АТ-III – 264 [254; 335] %, vWF – 234,5 [225,1; 244,1] %, tPA-PAI-1 – 2,7 [2,2; 3,4] нг/мл.

В группе женщин осложнения отмечались в 76% наблюдений ($r = 0,86$, $p < 0,05$) при следующих показателях: эндотелин 1,66 [1,45; 2,27] фмоль/мл, АТ-III – 124,3 [114,7; 175,3]%, vWF – 134,3 [125,3; 147,7]%, tPA-PAI-1 – 5,9 [4,2; 5,1] нг/мл. Летальный исход в 86% ($r = 0,84$, $p < 0,05$) зафиксирован при следующих показателях: эндотелин 2,62 [1,85; 2,77] фмоль/мл, АТ-III – 134,5 [124,4; 181,5] %, vWF – 154,2 [145,3; 168,1] %, tPA-PAI-1 – 4,2 [3,8; 4,7] нг/мл.

Выброс данных веществ, несомненно, приводит к изменениям коагулянтной активности крови в сторону её увеличения. При этом на исход заболевания также оказывает влияние время восстановления показателей и характер их изменений. Как уже неоднократно подчеркивалось, критическим временем, при котором происходит развитие благоприятного или неблагоприятного исхода, являются 6–8-е сутки от момента начала лечения. В том случае, если в группе мужчин к этим суткам не происходит восстановление показателей коагуляционного гемостаза, а протромбиновое время составляет 38,2 [36,4; 39,2] с, протромбиновый индекс – 131 [124; 141]%, протромбиновое отношение – 16,2 [15,5; 18,4], АЧТВ – 58,5 [56,7; 60,1] с, тромбиновое время – 36,7 [35,2; 38,4] с, осложнения регистрировались в 69% наблюдений ($r = 0,85$, $p < 0,05$). Критическими изменениями данных показателей, при которых была зарегистрирована 74% летальность в группе мужчин, ($r = 0,82$, $p < 0,05$) явились протромбиновое время 41,5 [38,4; 43,1] с, протромбиновый индекс – 138 [129; 147] %, протромбиновое отношение – 18,5 [16,8; 19,6], АЧТВ – 62,3 [59,6; 64,5] с, тромбиновое время – 38,3 [36,3; 40,2] с. В группе женщин осложнения в 73% наблюдений ($r = 0,87$, $p < 0,05$) были зарегистрированы при следующих показателях коагуляционного гемостаза: протромбиновое время 24,3 [22,1; 26,5] с, протромбиновый индекс – 119 [117; 121] %, протромбиновое отношение – 7,4

[6,8; 8,4], АЧТВ – 46,8 [45,2; 47,4] с, тромбиновое время – 25,2 [23,1; 28,6] с. Критическими, при которых летальность достигала 81% ($r = 0,86, p < 0,05$), считали протромбиновое время 26,3 [24,5; 28,3] с, протромбиновый индекс – 123 [119; 125] %, протромбиновое отношение – 8,3 [7,4; 8,8], АЧТВ – 48,3 [46,6; 49,4] с, тромбиновое время – 27,4 [25,5; 29,2] с.

Усиление коагулянтной активности крови способствует изменениям реологических свойств крови – увеличению её вязкости. По нашему мнению, изменения вязкости крови при ОНМК оказывает одно из ключевых влияний на исход заболевания – в том случае, если данный показатель не восстановился к 6–8-м суткам от момента начала лечения и изменения произошли при всех скоростях сдвига. В группе мужчин, показатели вязкости крови при всех скоростях сдвига, приведшие к развитию осложнений в 73% наблюдений ($r = 0,84, p < 0,05$), составили: 200 с^{-1} – 6,58 [5,28; 7,64]; 150 с^{-1} – 6,77 [5,18; 8,24], 100 с^{-1} – 7,69 [6,88; 8,84], 50 с^{-1} – 8,03 [6,68; 8,25], 20 с^{-1} – 9,06 [7,88; 9,24]. Критическими показателями, при которых летальность составила 68% ($r = 0,82, p < 0,05$): 200 с^{-1} – 6,79 [6,24; 7,62]; 150 с^{-1} – 6,88 [6,58; 9,04], 100 с^{-1} – 7,83 [6,89; 8,84], 50 с^{-1} – 8,13 [6,68; 8,45], 20 с^{-1} – 9,16 [7,88; 9,27].

В группе женщин, показатели, при которых в 72% развивались осложнения ($r = 0,85, p < 0,05$), составили: 200 с^{-1} – 5,36 [4,29; 6,22]; 150 с^{-1} – 5,64 [4,29; 6,15], 100 с^{-1} – 6,25 [5,34; 6,95], 50 с^{-1} – 7,65 [6,12; 8,25], 20 с^{-1} – 8,05 [7,19; 9,21]. В тех случаях, когда летальность в группе женщин при данной патологии составила 76% ($r = 0,83, p < 0,05$), данные показатели находились на уровне: 200 с^{-1} – 5,76 [4,29; 6,72]; 150 с^{-1} – 5,72 [4,29; 6,55], 100 с^{-1} – 6,55 [5,34; 7,05], 50 с^{-1} – 7,76 [6,12; 8,45], 20 с^{-1} – 8,05 [7,19; 9,24].

Совокупность всех этих факторов приводит к развитию ишемии головного мозга и повреждению его ткани. Всё это, в свою очередь, осложняется признаками воспаления и сопровождается изменениями в иммунном статусе организма. Как показывают наши исследования, прогностическое значение в развитии исхода ОНМК имеют не все показатели иммунного статуса. Исследованные нами показатели клеточного иммунитета (ФИ, ФЧ, НСТ-сп и НСИ-ст) не показали статистически значимых различий с контрольными группами. Прогностически важным оказалось только содержание цитокинов, при этом как провоспалительных, так и противовоспалительных. Следует отметить, что прогностическое значение этих показателей следует рассматривать несколько позже, чем вышеописанные параметры, примерно на 10–12-е сутки от начала лечения. Так, в группе мужчин, у которых течение ОНМК продолжилось развитием осложнений в 65% наблюдений ($r = 0,74, p < 0,05$), были выявлены следующие изменения в показателях цитокинов: увеличение количества провоспалительных цитокинов: IL-1 β – 17,68 [15,63; 19,05] пг/мл, IL-6

– 23,28 [19,14; 25,73] пг/мл, IL-8 – 57,6 [45,4; 63,7] пг/мл, IFN γ – 7,62 [6,13; 8,35] пг/мл, TNF α – 3,96 [2,73; 4,46] пг/мл. Одновременно с этим в данной группе было отмечено уменьшение противовоспалительных цитокинов, которые составили следующие значения: IL-4 – 0,18 [0,14; 0,43] пг/мл, IL-10 – 11,4 [9,5; 12,3] пг/мл. В качестве неблагоприятных, которые привели к летальному исходу в 67% наблюдений ($r = 0,78, p < 0,05$), можно отнести следующие показатели: провоспалительные цитокины: IL-1 β – 19,78 [17,45; 23,15] пг/мл, IL-6 – 27,23 [21,16; 29,13] пг/мл, IL-8 – 62,1 [55,8; 74,5] пг/мл, IFN γ – 9,12 [8,16; 10,15] пг/мл, TNF α – 5,36 [4,63; 6,16] пг/мл, противовоспалительные цитокины: IL-4 – 0,13 [0,10; 0,23] пг/мл, IL-10 – 9,6 [7,3; 11,4] пг/мл.

В группе женщин с осложнённым течением ОНМК, где осложнения составили 68% ($r = 0,73, p < 0,05$): провоспалительные цитокины: IL-1 β – 12,42 [11,16; 14,73] пг/мл, IL-6 – 11,55 [10,16; 12,85] пг/мл, IL-8 – 34,6 [32,5; 36,2] пг/мл, IFN γ – 9,12 [8,16; 10,15] пг/мл, TNF α – 4,96 [3,16; 5,87] пг/мл, противовоспалительные цитокины: IL-4 – 0,42 [0,36; 0,31] пг/мл, IL-10 – 21,4 [18,8; 23,2]. В тех случаях, когда летальность составляла 74% ($r = 0,78, p < 0,05$): провоспалительные цитокины: IL-1 β – 15,12 [13,14; 17,13] пг/мл, IL-6 – 13,25 [11,46; 15,35] пг/мл, IL-8 – 37,2 [35,7; 38,1] пг/мл, IFN γ – 10,17 [9,13; 13,16] пг/мл, TNF α – 5,76 [4,26; 7,17] пг/мл, противовоспалительные цитокины: IL-4 – 0,31 [0,23; 0,38] пг/мл, IL-10 – 18,3 [14,3; 20,3].

Заключение

Таким образом, представленное исследование позволяет выделить основные показатели, изменения которых приводят к осложнению или летальному исходу ОНМК. В качестве предикторов неблагоприятного исхода при ишемическом инсульте рекомендуем рассматривать показатели ПОЛ, TIMP-1 в сыворотке крови, MMPs -2, -7, -9; AT-III, vWF и tPA-PAI-1; показатели коагуляционного гемостаза, вязкости крови при всех скоростях сдвига, а также количество как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Важно, что прогностическое значение имеет совокупность данных показателей, а не отдельные их значения. В том случае, если восстановление данных показателей у пациентов с ишемическим инсультом не происходит к 6–8-м суткам от момента начала лечения, то данные изменения следует рассматривать как неблагоприятный фактор, способствующий развитию осложнений или летального исхода.

Авторский вклад

В.В. Масляков – разработка дизайна исследования, редактирование рукописи; Ю.В. Фохт, Н.Н. Федотова – сбор клинического материала, его обработка; О.Н. Павлова – подготовка рукописи.

Список литературы

References

1. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2013; 113(5): 4–10.
2. Корчагин В.И., Миронов К.О., Дрибноходова О.П., Максимова М.Ю., Иллариошкин С.Н., Танашян М.М., Платонов А.Е., Шипулин Г.А., Раскуражев А.А., Пирадов М.А. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016; 10(1): 65–75.
3. Масляков В.В., Павлова О.Н., Фохт Ю.В., Федотова Н.Н. Изменения показателей металлопротеиназ сыворотки крови и перекисного окисления липидов в норме и у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. *Ученые записки Брянского государственного университета*. 2021; 3: 41–47.
4. Масляков В.В., Павлова О.Н., Федотова Н.Н., Абакумова Ю.В. Особенности изменений показателей иммунного статуса при ишемическом инсульте в остром периоде с учетом гендерных различий. *Российский иммунологический журнал*. 2020; 23(1): 51–60. DOI: 10.46235/1028-7221-006-GIS
5. Жирнова И.Г., Максимова М.Ю., Комелькова Л.В., Варакин Ю.Я., Болотова Т.А. Иммунологические изменения в остром периоде ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012; 6(3): 25–30.
6. Виксман М.Е., Маянский А.Н. *Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: Метод. рекомендации*. Казань: Казанский НИИЭМ. 1979, 11 с.
1. Stahovskaya L.V., Klochihina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. [Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory's population registry (2009–2010)]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* [*S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*]. 2013; 113(5): 4–10. (in Russian)
2. Korchagin V.I., Mironov K.O., Dribnogradova O.P., Maximova M.U., Illarioshkin S.N., Tanashyn M.M., Platonov A.E., Shipulin G.A., Raskurazhev A.A., Piradov M.A. [Role of genetic factors in the formation of individual predisposition to ischemic stroke]. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii* [*Annals of Clinical and Experimental Neurology*]. 2016; 10(1): 65–75. (in Russian)
3. Masljakov V.V., Pavlova O.N., Foht Yu.V., Fedotova N.N. [Changes in serum metalloproteinases and peroxidation rates in normal and acute cerebral circulation patients]. *Uchenyye zapiski Bryanskogo gosudarstvennogo universiteta* [*Scientific notes of the Bryansk State University*]. 2021; 3: 41–47 (in Russian)
4. Maslyakov V.V., Pavlova O.N., Fedotova N.N., Abakumova Yu.V. [Features of changes in measures of immune status in acute ischemic stroke, taking into account gender differences]. *Rossiyskii Immunologicheskii Zhurnal* [*Russian Journal of Immunology*]. 2020; 23(1): 51–60. DOI: 10.46235/1028-7221-006-GIS (in Russian)
5. Zhirnova I.G., Maksimova M.Ju., Komel'kova L.V., Varakin Yu.Ya., Bolotova T.A. [Immunological changes in the acute period of ischemic stroke]. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii* [*Annals of Clinical and Experimental Neurology*]. 2012; 6(3): 25–30. (in Russian)
6. Viksman M.E., Majanskiy A.N. [A method for assessing the functional activity of human neutrophils by the reaction of nitroblue tetrazolium reduction: Method. recommendations]. Kazan'. 1979, 11 p. (in Russian)

Сведения об авторах:

Масляков Владимир Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Павлова Ольга Николаевна — доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-8055-1958>

Фохт Юлия Владимировна — ассистент кафедры фармакологии и фармации Частного учреждения образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»»

Федотова Наталья Николаевна — ассистент кафедры клинической медицины Частного учреждения образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»»