

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

СОЛОВЬЕВА

Людмила Николаевна

**ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ У ПАЦИЕНТОВ
С АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ**

14.01.11 — Нервные болезни

14.03.10 — Клиническая лабораторная диагностика

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, доцент Мельникова Елена Валентиновна

Доктор медицинских наук, профессор Эмануэль Владимир Леонидович

Санкт-Петербург

2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1. Медико-социальная значимость проблемы	14
1.2. Лабораторные маркеры атеросклероза	17
1.3. Биомаркеры повреждения нервной ткани	28
1.4. Биомаркеры метаболизма нервной ткани — маркеры «ишемической толерантности»	30
1.5. Биопсихосоциальный подход в работе с пациентом с атеросклерозом брахиоцефальных артерий	36
1.6. Стандарты и современные тенденции лечения	40
1.6.1. Консервативное лечение	40
1.6.2. Оперативное лечение	41
1.7. Выводы по главе	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	45
2.1. Общая характеристика исследования	45
2.2. Характеристика включенных пациентов	47
2.3. Клинико-неврологическое исследование	50
2.4. Инструментальное обследование пациентов	53
2.4.1. Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий	53
2.4.2. Нейровизуализация	55
2.5. Лабораторное исследование	55
2.5.1. Преаналитический этап	56
2.5.2. Аналитический этап	58
2.6. Статистическая обработка результатов	59

2.7. Выводы по главе.....	61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	62
3.1. Общая характеристика участников исследования.....	62
3.2. Клинические характеристики обследованных пациентов	70
3.3. Лабораторные показатели в подгруппах обследуемых пациентов	76
3.4. Связь лабораторных показателей с нестабильностью атеросклеротических бляшек сонных артерий	83
3.5. Связь клинико-лабораторных показателей у пациентов со стенозами внутренних сонных артерий с тяжестью инсульта и исходной степенью инвалидизации	85
3.6. Общая характеристика второй части исследования	94
3.7. Связь клинических и лабораторных показателей с прогрессированием стеноза БЦА	98
3.8. Связь клинических и лабораторных показателей с динамикой инвалидизации пациентов	101
3.9. Связь клинических и лабораторных показателей с риском развития сосудистого события или сердечно-сосудистой смерти	105
3.10. Связь клинических и лабораторных показателей с оценкой своего состояния здоровья пациентами с каротидными стенозами	108
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	124
ВЫВОДЫ	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	131
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	134
ПРИЛОЖЕНИЕ	1644

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) характеризуются высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации населения (Гусев Е.И. и соавт., 2006; Go, A.S. et al., 2013), что определяет необходимость усовершенствования подходов к диагностике и лечению пациентов, имеющих предпосылки развития церебральных осложнений. Особое внимание уделяется изучению потенциально модифицируемых факторов риска неблагоприятного течения каротидного атеросклероза, который является значимой причиной развития ишемических инсультов (Суслина З.А. и соавт., 2001).

Лабораторные биомаркеры, наряду с клинико-инструментальными показателями, являются ценным инструментом подтверждения наличия атеросклероза, прогнозирования течения атеросклеротического процесса и оценки эффективности проводимой терапии (Аронов Д.М. и др., 2011). Однако возможности прогнозирования цереброваскулярного риска у пациентов с каротидными стенозами на основании данных лабораторного обследования в настоящее время ограничены (Colley K.J. et al., 2011; Miedema M.D. et al., 2017). Так, рекомендованные к исследованию традиционные липидные показатели не всегда в полной мере отражают риски первичных и повторных сосудистых событий у пациентов со стенозами брахиоцефальных артерий (БЦА) (Colley K.J. et al., 2011). Кроме того, существенная доля цереброваскулярных событий происходит у пациентов с нормальными показателями липидного спектра (Miedema M.D. et al., 2017).

В последние годы, с учетом многообразия патогенетических механизмов развития атеросклероза, ведется активный поиск новых лабораторных показателей, информативных в отношении нестабильности атеросклеротических бляшек, прогрессирования каротидных стенозов и риска развития ОНМК. По результатам проведенных исследований к перспективным лабораторным

маркерам оценки цереброваскулярного риска можно отнести нелипидные биомаркеры атеросклероза, маркеры метаболизма нервной ткани - «ишемической толерантности» и повреждения головного мозга. Среди нелипидных биомаркеров атеросклероза наибольший интерес представляют липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (LpPLA2/ Лп ФЛ А2) (Полупанов А.Г. и соавт., 2014; Agarwala A. et al., 2016); липопротеин (а) (Пизов Н.А. и соавт., 2016); С реактивный белок, определенный высокочувствительным методом (hsCRP/вч СРБ) (Li J. et al., 2016); ассоциированный с беременностью протеин - А плазмы (PAPP-A) (Wang S. et al., 2016); асимметричный диметиларгинин (ADMA) (Petrova J.J. et al., 2015). К перспективным прогностическим маркерам повреждения нервной ткани можно отнести фосфорилированный нейрофиламент (pNF-H) (Li D. et al., 2016) и глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP) (Sellner J. et al., 2011). Среди биомаркеров «ишемической толерантности» активно изучают инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 (IGF-I и IGF-II); протеины, связывающие инсулиноподобный фактор роста -1, -2 и -3 (IGFBP-1, IGFBP-2 и IGFBP-3) (Кочерова В.В. и соавт., 2016); эритропоэтин (ЕРО/ЭПО) (Лебедева Е.А. и соавт., 2012); цилиарный нейротрофический фактор роста (CNTF) (Соколова М.Г. и соавт., 2014) и нейротрофический фактор мозга (BDNF) (Chan A. et al., 2015).

Несмотря на значительный прогресс в изучении проблемы стратификации цереброваскулярного риска у пациентов со стенозами сонных артерий, недостаточность научной доказательной базы не позволяет рекомендовать данные биомаркеры для включения в рутинную клиническую практику (АНА/ASA, 2013; Приказ Минздрава России от 29.12.2012 N 1740н). Неоднозначность результатов и противоречивые данные по практической значимости изучаемых лабораторных биомаркеров могут быть, в частности, связаны с применением различных типов дизайна исследований, а также отсутствием учета вклада психосоциальных факторов в прогноз и исход заболевания. Между тем, биопсихосоциальный подход, реализованный на практике в реабилитации, позволяет учитывать индивидуальные особенности пациента, его жизненные активности, психоэмоциональный фон, а также его окружение (Шмонин А.А. и соавт., 2016).

Все эти факторы могут оказывать как прямое, так и опосредованное влияние на течение атеросклероза, что подтверждают данные о связи стресса, несбалансированной диеты, недостатка физической активности, одиночества с повышенными уровнями биомаркеров атеросклероза, а также другими лабораторными показателями (Мкртчян В.Р. и соавт., 2014; Steptoe A. et al., 2004; Salas-Salvadó J. et al., 2008; Shankar A. et al., 2011; Rueggeberg R. et al., 2012; Wooten J.S. et al., 2013; Riccioni G. et al., 2015; Santos I.S. et al., 2015; Shah B.M. et al., 2016; Valtorta N.K. et al., 2016).

Таким образом, исследование возможностей комплексного анализа клинико-инструментальных данных, социальных факторов, а также показателей лабораторных биомаркеров атеросклероза, «ишемической толерантности» и повреждения головного мозга, является актуальной клинико-диагностической задачей, направленной на повышение прогностических возможностей существующих моделей предсказания цереброваскулярного риска и выбор адекватных лечебно-диагностических стратегий у пациентов с атеротромботическим инсультом.

Степень разработанности темы

Степень изучения нелипидных лабораторных биомаркеров атеросклероза, маркеров «ишемической толерантности» и повреждения головного мозга у пациентов с ишемическими инсультами представляется недостаточной. Результаты имеющихся работ нередко противоречат друг другу, что в частности, может быть связано с особенностями планирования исследований, из-за чего, перечисленные лабораторные показатели не нашли широкого применения и не включены в рекомендации по диагностике инсульта. Изучение информативности и последующее внедрение комплексной индивидуальной программы обследования и лечения пациентов со стенозами сонных артерий с использованием изученных лабораторных биомаркеров и биопсихосоциального принципа работы с пациентом

способно актуализировать наиболее значимые подходы в решении задач профилактики, диагностики и лечения ОНМК.

Цель исследования — определить информативность комплексного применения клинических, лабораторных, инструментальных и психосоциальных показателей в оценке течения и прогрессировании атеросклероза сонных артерий и развития его осложнений для повышения эффективности медицинской помощи пациентам с атеротромботическими нарушениями мозгового кровообращения.

Задачи исследования:

1. Исследовать сывороточные уровни нелипидных лабораторных биомаркеров атеросклероза, маркеров «ишемической толерантности» и повреждения нервной ткани у пациентов с атеросклеротическими стенозами внутренних сонных артерий.
2. Выявить лабораторные показатели, связанные с нестабильностью атеросклеротических бляшек в сонных артериях.
3. Изучить особенности неврологического статуса у пациентов с атеросклеротическими стенозами брахиоцефальных артерий.
4. Проанализировать связи клинических, лабораторных, инструментальных и психосоциальных показателей с уровнем инвалидизации, функциональным восстановлением и оценкой состояния своего здоровья у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий, а также тяжестью атеротромботического инсульта.
5. Определить информативность клинических, лабораторных, инструментальных и психосоциальных показателей в прогнозе прогрессирования каротидного атеросклероза и риска атеротромботических инсультов у пациентов со стенозами сонных артерий.

Объект исследования

Пациенты с атеросклеротическим поражением внутренних сонных артерий и группа контроля без признаков атеросклероза брахиоцефальных артерий.

Предмет исследования

Значение клинических, инструментальных, лабораторных и социальных показателей в оценке течения и прогрессировании каротидного атеросклероза и развития его осложнений.

Гипотеза исследования

Нелипидные лабораторные биомаркеры атеросклероза, маркеры «ишемической толерантности» и повреждения головного мозга в совокупности с данными клинической картины и инструментального обследования, а также социальными характеристиками пациента влияют на течение и прогрессирование атеросклероза сонных артерий и риск развития атеротромботического инсульта.

Научная новизна

1. Определена предикторная роль биомаркеров (АДМА, вч СРБ, белков семейства инсулиноподобного фактора роста) в сочетании с психосоциальными факторами (одиночеством, уровнем образования, наличием работы, наблюдением у врача) в оценке прогрессирования каротидного атеросклероза и развития его цереброваскулярных осложнений.

2. Установлены чувствительность и специфичность, пороговые уровни лабораторных тестов вч СРБ и IGFBP-2 в оценке нестабильности атеросклеротических бляшек ВСА и IGFBP-1 в прогнозе прогрессирования каротидного атеросклероза.
3. Впервые у пациентов с каротидными стенозами показана связь уровней АДМА, вч СРБ, ЛПА ФЛ А2, IGFBP-1 и IGF-2 со степенью инвалидизации, оцениваемой по модифицированной шкале Рэнкина, а также корреляция уровней АДМА и вч СРБ с тяжестью инсульта, оцениваемой по шкале NIHSS.
4. У больных с атеросклеротическим поражением ВСА выявлены сочетания клинических, инструментальных, лабораторных и социальных показателей как факторов, определяющих оценку своего самочувствия, среди которых впервые установлена ассоциация низких уровней IGF-2 и высоких уровней IGFBP-1 и АДМА с худшей оценкой пациентами состояния своего здоровья.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенной работы дают теоретическое обоснование целесообразности комплексного обследования пациентов со стенозами БЦА с учетом как традиционных клинических и инструментальных показателей, так и данных лабораторного обследования, и психосоциальных характеристик, что на практике может быть реализовано при использовании мультидисциплинарного принципа работы с пациентом. Сочетание указанных параметров позволит объективизировать состояние больных с каротидными стенозами, прогнозировать течение атеросклероза и риск его осложнений. Полученные результаты являются научной основой для обоснования возможности практического применения исследованных лабораторных биомаркеров как с целью диагностики (в качестве скринингового обследования у пациентов со стенозами ВСА), так и для

определения оптимальной тактики лечения. В частности, выявленные закономерности могут быть полезны при решении вопроса о назначении более «агрессивной» медикаментозной терапии или при определении показаний к оперативному вмешательству у пациентов с высокими рисками прогрессирования каротидного атеросклероза и инсульта на этом фоне. Использование биопсихосоциального подхода может быть рекомендовано для усовершенствования методических основ при проведении клинических исследований лабораторных биомаркеров для повышения качества и информативности получаемых результатов.

Теоретическая и методическая основа исследования

Исследование выполнено в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ в соответствии с принципами доказательной медицины. В основу методологии был положен системный подход, направленный на определение информативности комплексного использования клинико-инструментальных, лабораторных и социальных показателей у пациентов с атеросклеротическим поражением БЦА. Этапы работы включали анализ литературы по теме исследования, набор пациентов, клинико-неврологическое, инструментальное (ультразвуковое и нейровизуализационное) и лабораторное обследование, оценку по клиническим шкалам, с последующим наблюдением и оценкой состояния пациентов в динамике. В качестве конечных точек были выбраны событие (инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда и/или сердечно-сосудистая смерть) и степень инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина в срок не менее 90 дней от включения в исследование. В дальнейшем был проведен статистический анализ полученных данных и его интерпретация, что позволило выявить закономерности, характеризующие течение и прогноз атеросклероза БЦА.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Подавление активности инсулиноподобного фактора роста, а также активация биомаркеров атеросклероза (асимметричного диметиларгинина и С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом) связаны с нестабильностью атеросклеротических бляшек и прогрессированием атеросклеротического поражения сонных артерий, более высоким уровнем инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина, большей тяжестью инсульта по шкале NIHSS, риском инсульта и/или смерти у данных пациентов, а также худшей оценкой ими состояния своего здоровья, что позволяет на основании исследования данных лабораторных показателей оценивать системный характер атеросклероза у пациентов со стенозами внутренних сонных артерий.
2. Применение биопсихосоциального подхода, а также исследование биомаркеров атеросклероза (асимметричного диметиларгинина и С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом) и белков системы инсулиноподобного фактора роста у пациентов со стенозами сонных артерий повышает информативность обследования данной категории больных в оценке течения и прогрессирования каротидного атеросклероза и его осложнений.

Личный вклад в результаты исследования

Автор работы лично проанализировала данные литературы по изучаемой тематике, осуществила планирование и организацию исследования, а также разработку карт обследования участников. Автором были проведены отбор и клиничко-неврологическое обследование пациентов, а также статистическая обработка результатов экспериментов. Преаналитический этап лабораторной

части исследования был произведен автором лично. Автором самостоятельно осуществлена оценка полученных результатов, подготовлены публикации по результатам проведенных исследований, сформулированы научные положения, выводы и рекомендации.

Внедрение в практику

Результаты выполненной работы внедрены в практическую и научно-исследовательскую деятельность в СПбГБУЗ «Городская больница № 26» и в учебный процесс на кафедрах неврологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ с 2016/2017 учебного года.

Полученные результаты способствуют расширению знаний студентов, ординаторов и аспирантов на кафедрах неврологии и клинической лабораторной диагностики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ о комплексном применении клинико-лабораторного обследования у пациентов с атеросклеротическим поражением БЦА.

Степень достоверности и апробация результатов

Подробный теоретический анализ темы, объем и полнота проведенных лабораторных исследований и статистического анализа данных обеспечивают достоверность и обоснованность результатов научной работы. Участники исследования были сопоставимы по полу и возрасту, а также репрезентативны по количеству, что позволило обоснованно использовать выбранные группы для решения поставленных задач.

Основные этапы и результаты исследования представлены на второй Всероссийской научно-практической конференции «Состояние и перспективы медицинской реабилитации» (Санкт-Петербург, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ, 7–8 октября 2016 года), научно-практической конференции «Актуальные вопросы работы регионального сосудистого центра. Реабилитация пациента в условиях реанимации» (Санкт-Петербург, СПбГБУЗ «Городская больница № 26», 26 января 2017 года), научно-практической конференции «Первая Санкт-Петербургская школа по реабилитации: Фундаментальные аспекты медицинской реабилитации» (Санкт-Петербург, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ, 3–4 марта 2017 года).

Публикации по теме диссертации

Основные положения работы достаточно представлены в печати. По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 172 страницах, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложения. Список литературы включает 241 источник (64 отечественных и 177 зарубежных). Работа содержит 31 рисунок и 23 таблицы.

ГЛАВА 1.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Медико-социальная значимость проблемы

Согласно данным статистики, ежегодно в мире регистрируется порядка 15 миллионов случаев инсультов, среди выживших 5 миллионов остаются инвалидами (АНА/ASA, 2013). В России этот показатель составляет не менее 450 тысяч в год, особая актуальность проблемы острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) определяется распространенностью цереброваскулярных заболеваний у лиц трудоспособного возраста (около 20%) (Инсульты: статистика и актуальность для нашей страны. Consilium Medicum. Неврология и ревматология. (Прил.) 2014; 02: 24–25). В нашей стране проживает более 1 миллиона пациентов с перенесенным инсультом, причем 80% из них стойко инвалидизированы (Скворцова В.И. и соавт., 2011). Ввиду высокой медико-социальной значимости проблемы инсульта в 2013 г. персонализированная медицина признана приоритетной областью научных знаний для России на государственном уровне (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. № 2580-р). С позиций персонализированной медицины ОНМК рассматривается как гетерогенное состояние, отмечается, что при выборе вторичной профилактики инсульта следует учитывать как наследственные, так и приобретенные причины инсульта (Дедов И.И. и соавт., 2012).

Известно, что на долю ишемических инсультов приходится приблизительно 87% (Gorelick P.V., 2008), из них порядка 34% составляют атеротромботические, в том числе по механизму артерио-артериальных эмболий 13% и 21% за счет тромбоза мозговых сосудов (Суслина З.А. и соавт., 2001). Показано, что в 84% окклюзирующих поражений сосудов головного мозга ведущим этиологическим

фактором выступает атеросклероз (Винничук С.А., 2006). Также имеются данные о том, что наличие атеросклеротического поражения сонных артерий повышает риск ишемического инсульта в 3 раза (Li C. et al., 2008).

Среди патогенетических механизмов инсульта и транзиторных ишемических атак (ТИА), обусловленных атеросклеротическим поражением экстракраниальных сонных артерий, выделяют следующие:

1. Артерио-артериальная эмболия тромбом, образовавшимся на атеросклеротической бляшке.
2. Атероэмболия кристаллов холестерина или других атероматозных частиц.
3. Острая тромботическая окклюзия экстракраниальной артерии в результате разрыва бляшки.
4. Структурная дезинтеграция артериальной стенки вследствие диссекции субинтимальной гематомы.
5. Снижение перфузии головного мозга на фоне гемодинамически значимого стеноза или окклюзии (ASA/AHA guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary, 2011).

В настоящее время сложилось представление об атеросклерозе как о хроническом заболевании с преимущественным поражением артерий эластического и мышечного типа в виде очаговых отложений липидов и белков в интимае сосудов и реактивной клеточной реакции их стенки кровообращения (Кузнецов В.В. и соавт., 2012). Указанные отложения вызывают сужение просвета и нарушают физиологические функции пораженных артерий, что приводит к общим расстройствам кровообращения (Кузнецов В.В. и соавт., 2012). В основе атеросклероза как мультифокального заболевания лежат сложные нарушения в биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессах (Кузнецов В.В. и соавт., 2012).

Согласно современным зарубежным рекомендациям в комплекс основных диагностических мероприятий при ОНМК входит исследование уровней

холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности (Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association, 2013). Также рекомендуется исследовать сывороточные уровни С-реактивного белка (СРБ), гомоцистеина и проводить генетическое тестирование (EFNS Guidelines on ischaemic stroke and transient ischaemic attack, 2011). В России в стандарт оказания медицинской помощи при инсульте входит биохимический анализ крови, исследование уровня холестерина, триглицеридов и липопротеидов в крови (Приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1740н). К другим биохимическим параметрам, отражающим атерогенность плазмы, относят липопротеин (а) (Лп(а)), апопротеин В-100 (apoB-100), соотношение апопротеин В-100/апопротеин А-I (apo-B/apo-A), липопротеид-ассоциированную фосфолипазу А2 (ЛпА ФЛ-А2) (Аронов Д.М., 2012).

Несмотря на успехи в понимании патогенеза каротидного атеросклероза, использование доступных в настоящее время методов стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний нередко сопряжено с его недооценкой. В частности, это касается пациентов так называемого «умеренного» риска (то есть с двумя или более факторами риска, что по Фремингемской шкале 10-летнего риска соответствует 10–20%) (Colley K.J. et al., 2011). Нередко признаки атеросклероза выявляются у пациентов с формально нормальными показателями липидного спектра, что существенно затрудняет оценку категории риска (Аронов Д.М. и соавт., 2011). Также есть сведения, что значимая доля цереброваскулярных событий происходит у пациентов с нормальным уровнем холестерина (Ridker P.M., Danielson E., 2008; Miedema M.D. et al., 2017). Существует мнение, что «отношение циркулирующего холестерина к ишемическому инсульту не похоже на его известные отношения к ишемической болезни сердца» (Moussa I.D. et al., 2007). Таким образом, измерение только традиционных липидных факторов в качестве предикторов инсульта может быть недостаточно надежным (Moussa I.D. et al., 2007). Это, в свою очередь, подтверждает целесообразность поиска лабораторных биомаркеров, значимо

связанных с нестабильностью атеросклеротической бляшки, склонностью стеноза к прогрессированию, риском первичных и повторных сосудистых событий у пациентов со стенозами брахиоцефальных артерий (БЦА).

Лабораторные биомаркеры являются ценным инструментом подтверждения наличия атеросклероза, прогнозирования его осложнений, прогрессирования и течения, а также оценки эффективности проводимой терапии (Аронов Д.М. и соавт., 2011).

Исходя из этого, нами была проанализирована литература по лабораторным показателям — перспективным кандидатам цереброваскулярного риска — лабораторным маркерам атеросклероза, маркерам «ишемической толерантности» и повреждения головного мозга.

1.2. Лабораторные маркеры атеросклероза

На данный момент проводится большое количество исследований по нелипидным лабораторным биомаркерам атеросклероза, в частности, изучаются липопротеин (а) (Вельков В.В., 2008; Пизов Н.А. и соавт., 2016; Ariyo A.A. et al., 2003; Milionis H.J. et al., 2006; Ohira T. et al., 2006; Wiberg B. et al., 2006; Sharobeem K.M. et al., 2007; Gorelik P.B., 2008; Agarwala A. et al., 2016; Hong X.W. et al., 2016), С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом (вЧСРБ) (Борисов А.В., 2006; Вельков В.В., 2010; Elkind M.S., 2006; Ridker P.M., Silvertown J.D., 2008; Naghavi M., 2010; Zhou Y. et al., 2015; Li J. et al., 2016), липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (ЛПА ФЛ А2) (Нозадзе Д.Н. и соавт., 2014; Полупанов А.Г. и соавт., 2014; Gorelick P.B., 2008; Maiolino G. et al., 2015; Esenwa C.C. et al., 2016), ассоциированный с беременностью плазменный белок А (РАРР-А) (Fialová L. et al., 2006; Heider P. et al., 2010; Zhou S. et al., 2015; Wang S. et al., 2016), асимметричный диметиларгинин (АДМА/ADMA) (Каленова И.Е. и соавт., 2012; Chen S. et al., 2012; Muraga K. et al., 2014; Nishiyama Y. et al., 2014; Zhang F. et al., 2014; Petrova J.J. et al., 2015).

Однако ввиду противоречивости данных опубликованных работ и отсутствия достаточной научной доказательной базы перечисленные лабораторные показатели к настоящему времени не нашли широкого применения в рутинной практике и не включены в рекомендации по диагностике инсульта.

Обратимся к имеющимся данным о связи липопротеина (а) с инсультом. Лп (а) представляет собой липопротеин низкой плотности (ЛПНП), его синтез происходит в печени, а сама молекула Лп (а) состоит из Апо В100, ковалентно связанного с гликопротеином аполипопротеином (а) — Апо (а) (Пизов Н.А., 2016). Апо (а) по структуре имеет родство с плазминогеном и плазмином и за счет этого может подавлять процесс физиологического фибринолиза, что определяет его связь с риском атеросклероза и атеротромбоза (Вельков В.В., 2008; Аронов Д.М., 2012). Кроме того, проатерогенные свойства Лп (а) могут быть связаны с накоплением Лп (а) в интимае артерий (Пизов Н.А., 2016). Основные патофизиологические механизмы влияния повышенного уровня Лп (а) на развитие атеросклероза представлены на рисунке 1.2.1. Они включают накопление в субинтимальном пространстве артериальной стенки общего холестерина, входящего в состав Лп (а), с последующей активацией воспалительного каскада с вовлечением целого ряда провоспалительных факторов, в том числе окисленных фосфолипидов (Пизов Н.А., 2016). Наряду с перечисленными механизмами, повышение уровня Лп (а) может способствовать тромбогенному потенциалу и антифибринолитической активности, связанным как с торможением фибринолиза на фоне стабилизации тромботического сгустка, так и с усилением коагулогических свойств крови в результате подавления ингибитора пути тканевого фактора белком Апо (а) (Пизов Н.А., 2016).



Рисунок 1.2.1 — Патогенные механизмы Лп (а). Атерогенность Лп (а) можно подразделить на 3 категории: проатерогенные, провоспалительные и потенциально протромботические. Основные индивидуальные механизмы перечислены в рамках каждой категории. ИЛ — интерлейкин; PAI — ингибитор активатора плазминогена; ГМК — гладкомышечные клетки; TFPI — ингибитор пути тканевого фактора; KIV — крингл IV; OxPL — окисленные фосфолипиды; P — плазминоген (Tsimikas S., 2017)

По данным современной литературы, высокие сывороточные уровни Лп (а) могут быть связаны с риском как первого (В.В. Вельков, 2008; Murai A. et al., 1986; Jurgens G. et al., 1987; Milionis H.J. et al., 2006; Wiberg B. et al., 2006; Sharobeem K.M. et al., 2007), так и повторных инсультов (Hong X.W. et al., 2016). В других работах исследователи подтвердили связь Лп (а) с риском инсульта только у пожилых мужчин, однако у женщин данные ассоциации показать не удалось (Ariyo A.A. et al., 2003). Анализ исходного уровня Лп (а) в исследовании Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC) продемонстрировал, что у лиц с концентрацией Лп (а) >300 мкг/мл по сравнению с обследованными с уровнем Лп (а) <100 мкг/мл риск ишемического инсульта возрастал на 79% (с поправкой на возраст, пол, расу). Кроме того, была выявлена связь между концентрацией

Лп (а) и риском ишемического инсульта у женщин всех рас и черных мужчин, но не у белых мужчин (Ohira T. et al., 2006).

В то же время, подобные результаты не удалось подтвердить в целом ряде других крупных исследований (Alfthan G. et al., 1994; Ridker P.M. et al., 1995; Nguyen T.T. et al., 1997; Glader C.A. et al., 1999; Price J.F. et al., 2001). В частности, в исследовании ARIC при анализе концентраций липопротеина (а), С-реактивного белка, липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 и ряда других лабораторных показателей хотя и была показана их связь с риском развития сосудистых событий в целом, но не было выявлено связи указанных биомаркеров со степенью атеросклероза как при инсульте, так и при ишемической болезни сердца и других сосудистых заболеваниях (Agarwala A. et al., 2016).

Таким образом, данные исследований по связи липопротеина (а) с инсультом остаются весьма противоречивыми, что показано на рисунке 1.2.2.

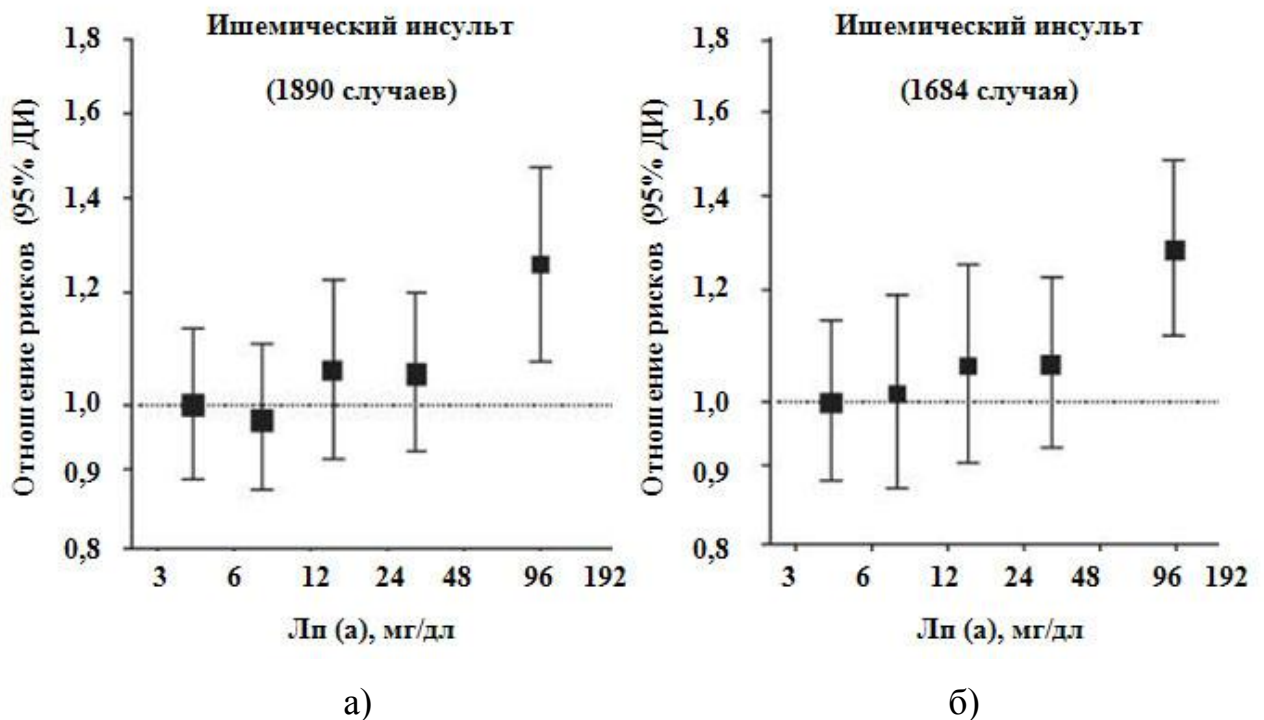


Рисунок 1.2.2 — Отношение риска развития ишемического инсульта в квантилях по концентрации Лп (а) с поправкой на: а) только возраст и пол; б) с дополнительной поправкой на систолическое артериальное давление, курение, сахарный диабет в анамнезе и уровень общего холестерина (The Emerging Risk Factors Collaboration, 2009)

Сходные противоречия выявляются и при исследовании других биомаркеров атеросклероза. В течение длительного времени изучается вклад воспаления в формирование и дестабилизацию атеросклеротической бляшки (Титов В.Н., 1999; Мрочек А.Г., 2001). Характерным проявлением воспалительных и инфекционных заболеваний является увеличение концентрации «острофазовых белков». Среди них особенное клиническое значение придается С-реактивному белку (СРБ) (Борисов А.В., 2006). Известно, что СРБ вовлечен в целый ряд патобиохимических процессов при атерогенезе и атеротромбозе и что повышение его сывороточных уровней приводит к эндотелиальной дисфункции, тромбообразованию и инсулинорезистентности (Вельков В.В., 2010). Имеются данные об участии СРБ в активации комплемента и моноцитов, стимуляции экспрессии цитокинов и эндотелиальных молекул адгезии, связывании и модификации ЛПНП (Гайковая Л.Б. и соавт., 2009). Однако ввиду связи вч СРБ с такими состояниями, как ожирение и сахарный диабет, не вполне ясно, не обусловлено ли повышение СРБ, определенного высокочувствительным методом (вч СРБ), преимущественно наличием этих факторов (Moussa I.D. et al., 2007). Помимо того, остается открытым вопрос, улучшает ли добавление вч СРБ предикторные свойства моделей прогнозирования цереброваскулярного риска (Moussa I.D. et al., 2007).

Согласно результатам целого ряда работ, высокие сывороточные концентрации вч СРБ могут быть связаны как с атеросклерозом как таковым, так и с нестабильностью атеросклеротической бляшки (Ridker P.M., Silvertown J.D., 2008), атеротромботическим инсультом (Борисов А.В. и соавт., 2006; Вельков В.В., 2010; Elkind M.S., 2006; Zhou Y. et al., 2016), а также смертью от других причин (Li J. et al., 2016). При исследовании связи вч СРБ некоторым авторам удалось выявить связь вч СРБ не только с риском повторных инсультов, но и с неблагоприятным функциональным исходом (Борисов А.В. и соавт., 2006; Naghavi M., 2010). В частности, мета-анализ исследований, проведенных до 2009 года, подтвердил связь СРБ с инсультом, что видно из рисунка 1.2.3.

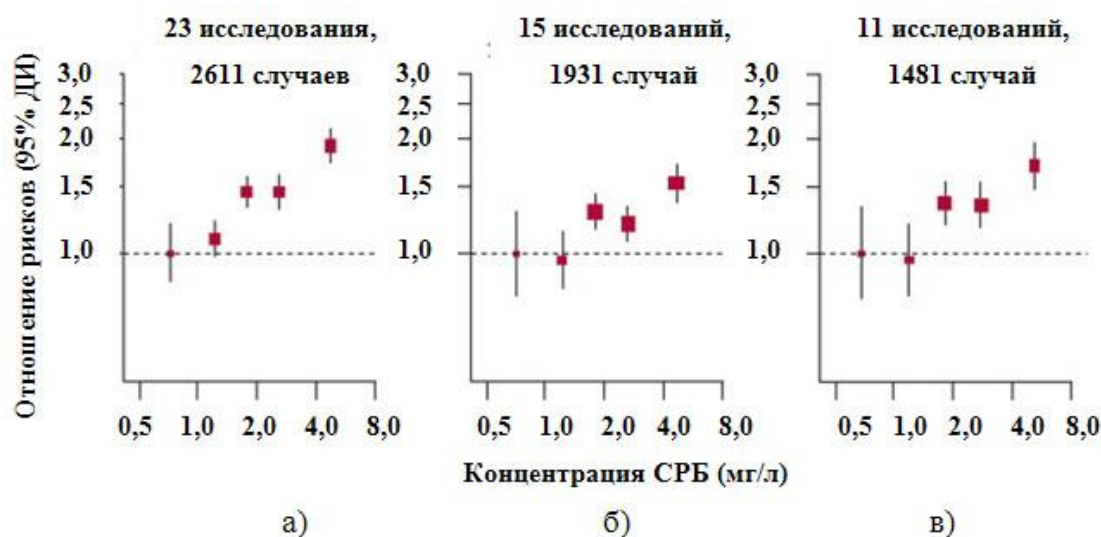


Рисунок 1.2.3 — Отношение риска развития ишемического инсульта в квантилях по концентрации СРБ с поправкой на: а) только возраст, пол и исследование; б) возраст, пол, исследование, систолическое артериальное давление, курение, сахарный диабет в анамнезе, индекс массы тела, концентрации \log_e триглицеридов, не-ЛПВП холестерина и холестерина ЛПВП и употребление алкоголя; в) возраст, пол, исследование, систолическое артериальное давление, курение, сахарный диабет в анамнезе, индекс массы тела, концентрации \log_e триглицеридов, не-ЛПВП холестерина и холестерина ЛПВП, употребление алкоголя и фибриноген, где СРБ — С-реактивный белок, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности (The Emerging Risk Factors Collaboration, 2009)

Однако приведенные данные не согласуются с результатами ряда других работ (Agarwala A. et al., 2016). В частности, в исследовании The Northern Manhattan Stroke Study было показано, что хотя высокие уровни СРБ и были связаны со смертностью, но не были ассоциированы с риском ОНМК (Elkind M.S.V. et al., 2009). В исследовании Women's Health Initiative (WHI) также не было выявлено ассоциации между риском инсульта и повышенным уровнем СРБ (Kaplan R.C. et al., 2008).

Обращают на себя внимание и существующие противоречия в определении возможности использования вч СРБ в качестве мишени терапевтического воздействия. Так, хотя в ряде работ было показано снижение концентрации

вч СРБ на фоне приема статинов (Ridker P.M., Danielson E., 2008), ввиду недостаточной доказательной базы в настоящее время не рекомендуется измерять СРБ с целью мониторинга реакции на данные препараты (Pearson T.A., 2003).

Наряду с другими биомаркерами атеросклероза в настоящее время широко исследуется липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (ЛпА ФЛ-А2). Данный лабораторный показатель, в основном, продуцируется моноцитами, макрофагами, Т-лимфоцитами и тучными клетками. В кровотоке две трети ЛпА ФЛ А2 циркулируют связанные с ЛПНП, а треть распределяется между ЛПВП и ЛПОНП (Naghavi M., 2010). ЛпА ФЛ-А2 гидролизует фосфолипиды окисленных ЛПНП, что приводит к образованию медиаторов воспаления (лизофосфатидилхолин и окисленные свободные жирные кислоты), они в свою очередь играют важную роль в атерогенезе, развитии инфаркта миокарда и инсульта (Миклишанская С.В. и соавт., 2013).

По данным литературы рядом исследователей была установлена независимая от ЛПНП связь повышенной концентрации ЛпА ФЛ-А2 с риском как первого, так и повторных инсультов, а также неблагоприятным прогнозом сосудистых событий (Вельков В.В., 2010; Oei H.-H.S. et al., 2005; Gorelick P.V., 2008; Naghavi M., 2010; Colley K.J. et al., 2011; Esenwa C.C., 2016).

В исследовании L. Wallentin, результаты которого представлены на рисунке 1.2.4, проводилось изучение рисков сердечно-сосудистых событий (в том числе инсульта) у пациентов с различной активностью ЛпА ФЛ-А2. Была выявлена статистически значимая связь высокой активности ЛпА ФЛ-А2 с неблагоприятным исходом, включающим инфаркт миокарда и инсульт, а также смертью от сердечно-сосудистых заболеваний (Wallentin L. et al., 2016).

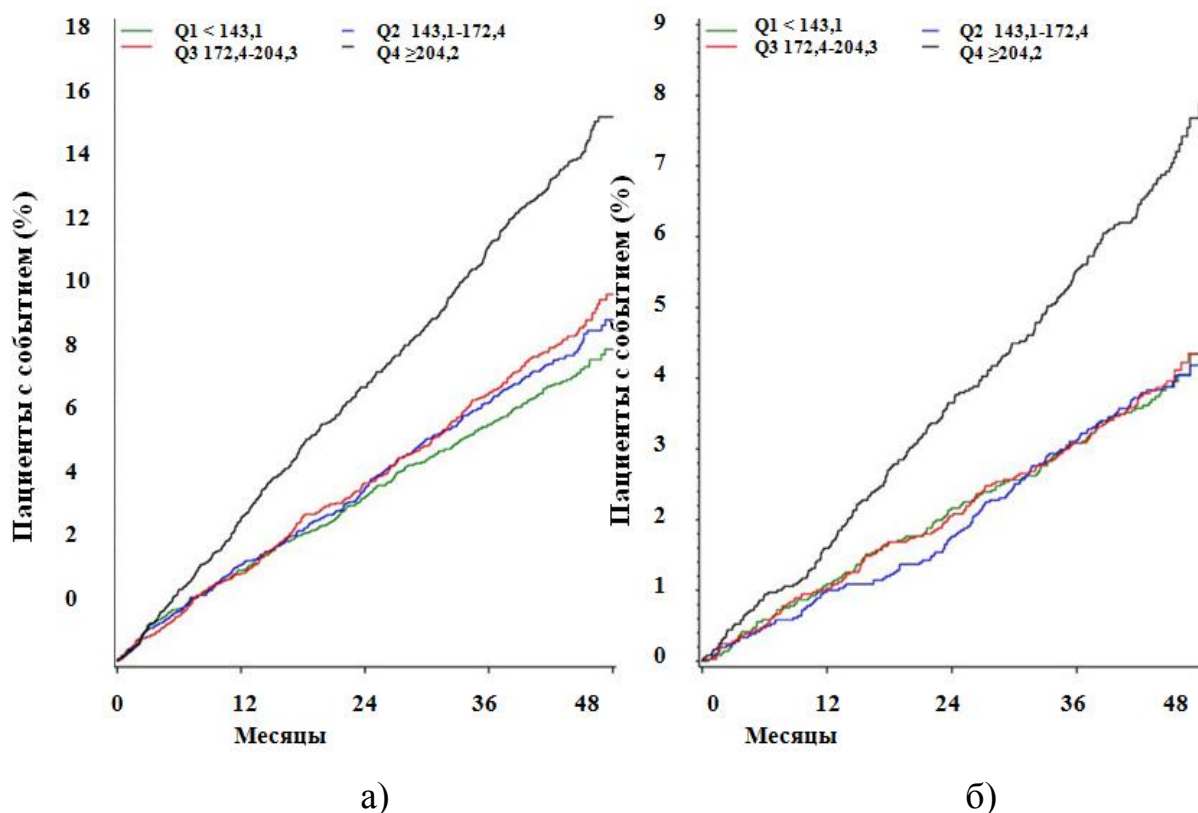


Рисунок 1.2.4 — Связь активности ЛПА ФЛ-А2 ($\mu\text{моль/мин}$ в литре) с исходом, анализ Kaplan–Meier для конечных точек: а) основные неблагоприятные кардиальные события (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт); б) сердечно-сосудистая смерть. Q — квартиль; ЛпА ФЛ-А2 — липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (Wallentin L. et al., 2016)

Несмотря на это, роль ЛпА ФЛ-А2 в качестве терапевтической мишени была опровергнута в двух крупных рандомизированных клинических испытаниях (Maiolino G. et al., 2015; Wallentin L. et al., 2016).

Еще одним перспективным биомаркером атеросклероза является ассоциированный с беременностью плазменный белок А (РАРР-А). РАРР-А — представитель семейства матриксных металло-протеиназ (Гайковая Л.Б. и соавт., 2009). РАРР-А представляет собой гликопротеин Мм 500 кДа, его продукция преимущественно осуществляется фибробластами, клетками эндотелия, гладкомышечными клетками, а также моноцитами и макрофагами атеросклеротических бляшек (Шевченко О.В. и соавт., 2011). Экспрессию м-РНК РАРР-А в моноцитах периферической крови могут стимулировать такие

вещества, как С-реактивный белок, фактор некроза опухоли (а) и провоспалительные цитокины (Шевченко О.В. и соавт., 2011). Установлено, что RAPP-A разрывает связи между инсулиноподобным фактором роста (ИФР-1) и связывающим ИФР белком (IGFBP). ИФР-1, в свою очередь, может стимулировать неангиогенез, вазодилатацию и обладает цитопротективными эффектами (Гайковская Л.Б. и соавт., 2009; Шевченко О.В. и соавт., 2011). За счет указанных механизмов по регуляции биологической активности ИФР-1, в ответ на тканевое повреждение происходит усиление синтеза RAPP-A, который участвует в местной пролиферативной реакции (Гайковская Л.Б. и соавт., 2009; Шевченко О.В. и соавт., 2011). С учетом сведений об антиатерогенных эффектах ИФР, рядом авторов высказывается предположение о том, что повышение концентрации RAPP-A само по себе не является патогенетическим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а исключительно отражает реакции альтерации сосуда (Шевченко О.В. и соавт., 2011). При иммуногистохимическом исследовании высокие концентрации RAPP-A выявляются в эрозированных и разорванных атеросклеротических бляшках как в коронарных, так и в каротидных артериях, в то время как экспрессия данного биомаркера в стабильных бляшках минимальна (Heider P. et al., 2010), что иллюстрируется рисунком 1.2.5.

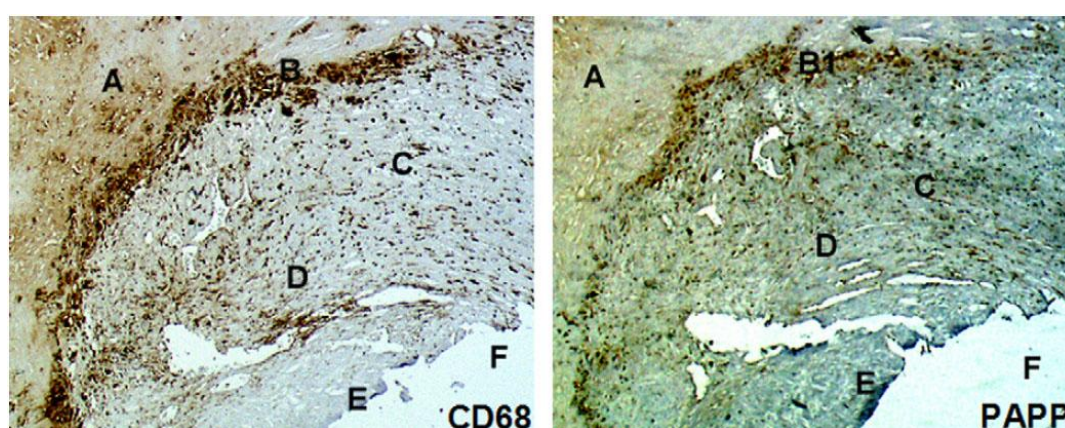


Рисунок 1.2.5 — Иммунологическое окрашивание атеросклеротической бляшки сонной артерии с CD68 и RAPP-A, с целью выявления корреляции пенистых клеток и экспрессии RAPP A. Макрофагальные пенистые клетки (CD-68 положительные) были обнаружены вокруг изгиба бляшки и в фиброзной покрывке. (А) —

некротическое ядро, (B) — макрофаги, пенистые клетки (CD68), (B1) иммунологическое окрашивание PAPP-A позитивных макрофагов, (C) — макрофаги, (D) — волокна (коллаген, протеогликаны), (E) — эндотелий, (F) — просвет сосуда (Heider P. et al., 2010)

В исследовании P. Heider и соавторов был выявлен положительный предсказательный потенциал PAPP-A в отношении нестабильности атеросклеротических бляшек (Heider P. et al., 2010). Также в ряде работ была показана связь данного лабораторного показателя с высоким риском атеротромботического инсульта (Fialová L. et al., 2006). В недавнем исследовании S. Zhou и соавторов были получены данные о том, что вариация A>C rs7020782 PAPP-A может быть независимым фактором риска развития и кальцификации атеросклеротических каротидных бляшек (Zhou S. et al., 2015). Помимо связи PAPP-A с цереброваскулярными рисками, некоторым авторам удалось показать и его информативность в отношении тяжести и прогноза сосудистых событий (Wang S. et al., 2016). Тем не менее, в исследовании 64 пациентов с гиперлипидемией, проведенном J.L. Beaudoux и соавторами, не было обнаружено никаких различий по уровням PAPP-A между группами пациентов с гиперлипидемией и группой контроля (Beaudoux J.L. et al., 2003). Аналогичным образом, не выявлялось корреляции между концентрациями PAPP-A и холестерина (а также PAPP-A и СРБ, ЛПВП и триглицеридами) в работе T. Stulc, а проведение 10-недельного курса лечения аторвастатином в дозе 20 мг не влияло на уровень PAPP-A (Stulc T. et al., 2003).

В качестве перспективного биомаркера атеросклероза также предложен асимметричный диметиларгинин (ADMA). Известно, что ADMA может приводить к снижению биодоступности оксида азота (NO) и за счет этого обладает проатерогенными свойствами благодаря нарушению эндотелий-зависимого расширения артерий, усилению агрегации и адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию, нарастанию пролиферации гладкомышечных клеток и продукции экстрацеллюлярного матрикса (Naghavi M., 2010). Кроме того, ADMA

также обладает проапоптотическим эффектом и подавляет мобилизацию, дифференцировку и функционирование клеток-предшественников (Naghavi M., 2010).

Имеются сведения, что ADMA ассоциирован не только с эндотелиальной дисфункцией, но и с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инсультами (Leong T. et al., 2008; Scherbakov N. et al., 2012), «немыми» мозговыми инфарктами (Chen S. et al., 2012) и инфарктом миокарда (Гайковская Л.Б., 2009; Leong T. et al., 2008). Кроме того что в ряде исследований ADMA показал себя как фактор риска инсульта (Zhang F. et al., 2014), есть данные и о его роли в прогнозе исхода инсульта в зависимости от лечения (Petrova J.J. et al., 2015). В исследовании на азиатской популяции уровень ADMA в подгруппе пожилых пациентов с инсультом в анамнезе был выше по сравнению с его уровнем у сопоставимых по возрасту здоровых лиц, при этом концентрация ADMA у пациентов с повторным инсультом была выше, чем его уровень у пациентов с первым сосудистым событием (Chen S. et al., 2012). Значимая связь повышенной концентрации ADMA с риском инсульта была показана и в исследовании среди японских женщин (Muraga K. et al., 2014). Аналогичные результаты были получены в работе 2013 года среди японских мужчин (Nishiyama Y. et al., 2014). В 2015 году был проведен мета-анализ исследований, посвященных связи ADMA и сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, показавший ассоциацию высоких концентраций данного биомаркера и инсульта (таблица 1.2.1) (Willeit P. et al., 2015).

Таблица 1.2.1 — Комбинированные отношения рисков (95% ДИ) для сердечно-сосудистых осложнений у лиц с концентрацией АДМА в верхней трети по сравнению с лицами с концентрацией АДМА в нижнем тертиле, АДМА — асимметричный диметиларгинин; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОР — отношение рисков; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания (Willeit P. et al., 2015)

Маркер	Количество			ОР при сравнении верхней и нижней трети (95% ДИ)	I ² (95% ДИ)
	исследований	участников	событий		
АДМА					
ИБС	16	17 417	2339	1,42 (1,29, 1,56)	16% (0%, 53%)
ССЗ	10	8001	997	1,39 (1,19, 1,62)	14% (0%, 55%)
Инсульт	7	8016	467	1,60 (1,33, 1,91)	0% (0%, 71%)

Однако небольшой размер выборок и преимущественно азиатская популяция в данных исследованиях не позволяют напрямую экстраполировать полученные данные на европейских пациентов и требуют дальнейшего исследования данного показателя. Кроме того, этиологическая роль АДМА в сердечно-сосудистых заболеваниях может быть убедительно доказана только после разработки специфической терапии, направленной на снижение уровня АДМА (Родионов Р.Н. и соавт., 2008).

1.3. Биомаркеры повреждения нервной ткани

Помимо биомаркеров атеросклероза заслуживают внимания и биомаркеры повреждения нервной ткани, к которым, в частности, относят нейрофиламенты. Нейрофиламенты (НФ) представляют собой группу белков, интегрированных в

цитоскелет аксонов, и являются установленными биомаркерами нейроаксонального повреждения (Sellner J. et al., 2011). Подтверждено значение фосфорилированного нейрофиламента (PNF Н) при нейродегенеративных заболеваниях (Чердак М.А. и соавт., 2010; Guirouy D.C. et al., 1989; Li D. et al., 2016). Существуют отдельные работы, посвященные изучению PNF Н и при инсульте. Есть сведения о корреляции уровня PNF Н как с тяжестью, так и с исходом не только ишемического (Singh P. et al., 2011), но и геморрагического инсульта (Cai J.Y. et al., 2013). По данным J. Sellner и соавторов, повышенный сывороточный уровень тяжелой цепи нейрофиламента Н (NfH^{SMI35}) выявлялся при инсульте уже в течение первых 24 часов от появления симптомов сосудистого события, при этом его повышенные концентрации сохранялись в течение всего времени шестидневного наблюдения (Sellner J. et al., 2011).

Еще одним представителем биомаркеров повреждения нервной ткани является глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP). GFAP представляет собой высокоспецифичный для головного мозга промежуточный филамент астроцитов, который высвобождается при клеточной дезинтеграции и деградации цитоскелета (Sellner J. et al., 2011). Y. Sun и соавторы в недавнем мета-анализе литературы показали, что GFAP выявляется в сыворотке крови в течение 3–4 часов после геморрагического инсульта и через 24–48 часов при ишемическом инсульте. Таким образом, по мнению авторов, раннее высвобождение GFAP является клинически важным показателем, позволяющим дифференцировать геморрагический и ишемический инсульты (Sun Y. et al., 2013). Кроме того, уровень GFAP, по мнению Y. Sun и соавторов, может быть полезен в оценке исхода ишемического инсульта (Sun Y. et al., 2013). Однако отсутствие крупных исследований по связи данного биомаркера с инсультом также не позволяет включить его в рутинное обследование у пациентов с атеросклерозом БЦА.

1.4. Биомаркеры метаболизма нервной ткани — маркеры «ишемической толерантности»

В ишемическом повреждении ткани мозга большое значение придается недостаточности трофического обеспечения (Каракулова Ю.В. и соавт., 2014), которое влияет на течение некротических и репаративных процессов (Верткин А.Л. и соавт., 2007). В первые минуты ишемического инсульта происходит синтез трофических факторов и рецепторов к ним, что является естественной защитной реакцией мозга на повреждение (Верткин А.Л. и соавт., 2007). В случае адекватной экспрессии генов факторов роста гипоперфузия мозга может в течение длительного времени не приводить к морфологическим изменениям, а высокий уровень нейропротективных агентов позволяет уменьшить выраженность неврологического дефицита даже при сохранении структурного дефекта при ишемическом повреждении (Верткин А.Л. и соавт., 2007). Таким образом, повышение уровней факторов роста, обладающих нейропротективными свойствами, может обеспечивать «ишемическую толерантность» головного мозга даже при наличии факторов цереброваскулярного риска, например, гемодинамических стенозов сонных артерий.

Как один из наиболее перспективных маркеров эндогенной защиты может быть рассмотрена система инсулиноподобного фактора роста, которая включает в себя инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1/IGF-1), инсулиноподобный фактор роста-2 (ИФР-2/IGF-2) и человеческий проинсулин (Clemmons D.R., 2012). ИФР-1 представляет собой маленький (7649 Да) пептид, который циркулирует в крови в довольно высоких концентрациях (150–400 нг/мл), однако активной формой представлены менее 1% ИФР-1 (Clemmons D.R., 2007). Экспрессию и высвобождение ИФР-1 в кровоток преимущественно стимулирует связывание гормона роста с его рецептором в печени (Jones J.I., 1995). Помимо печени, также вырабатывают ИФР-1 и многие другие органы, представляя его аутокринные и паракринные формы (Delafontaine P., 1995). Эффекты ИФР-1 модулируются

шестью связывающими ИФР белками (IGFBP) (Кочерова В.В. и соавт., 2016). Их экспрессия характеризуется тканевой специфичностью, а концентрации IGFBP в разных системах органов отличаются (Schneider M.R., 2000). Регуляция функций IGFBP осуществляется путем фосфорилирования, протеолиза, полимеризации, а также за счет их связывания с клетками и матриксом (Sakai K., 2001). IGFBP-3 образует комплекс с ИФР-1 и переносит около 80% общего циркулирующего ИФР-1, ограничивая таким образом трансэндотелиальный транспорт ИФР-1 (Jones J.I., 1995). Для всех 6 видов IGFBP было показано ингибирующее влияние на ИФР-1, хотя имеются отдельные сведения о том, что IGFBP-3 и -5 могут стимулировать ряд функций ИФР-1 (Jones J.I., 1995). Также ряд авторов указывают на наличие у IGFBP собственных независимых от ИФР-1 эффектов (Jones J.I. et al., 1993; Schneider M.R., 2000; Sakai K., 2001; Ohta M., et al., 2012).

На моделях фокальной ишемии у крыс было показано нейропротективное действие введения ИФР-1 (Koosijman R. et al., 2009). В ряде исследований у людей низкие уровни ИФР-1 (van Bunderen C.C. et al., 2010; Dong X. et al., 2014) и белка 3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3) (Шмонин А.А., 2012; Schwab S., 1997; Johnsen S.P. et al., 2005; Friedrich N. et al., 2009; Ebinger M. et al., 2015), были ассоциированы с высоким сосудистым риском (van Bunderen C.C. et al., 2010), смертностью (Friedrich N. et al., 2009) и повышенным риском развития ишемического инсульта (Johnsen S.P. et al., 2005). Похожие, хотя и более слабые, тенденции выявлялись и в отношении ИФР-2 (Johnsen S.P. et al., 2005). Кроме того, ряд авторов указывают на статистически значимую связь между низкими концентрациями ИФР-1 в сыворотке крови с неблагоприятным функциональным исходом после ишемического инсульта и смертностью (Tang J.H. et al., 2014). В своем исследовании Д.Р. Хасанова и соавторы показали обратную связь между уровнем ИФР-1 и факторами, осложняющими течение ишемического инсульта (отек мозга и геморрагическая трансформация) (Хасанова Д.Р. и соавт., 2011). Также некоторые авторы отмечали связь высоких уровней IGFBP-1 с риском смерти (Kaplan R.C., 2012; Kaplan R.C., 2017). Соответственно, повышенное содержание ИФР-1 и IGFBP-3, а также снижение уровня IGFBP-1 в

крови может быть рассмотрено в качестве прогностически благоприятного признака у пациентов с сосудистыми факторами риска.

Несмотря на многочисленные данные о нейропротективных эффектах инсулиноподобного фактора роста, мнения исследователей все же неоднозначны. В частности, в ряде работ не удалось подтвердить связи уровня IGF-1 и IGFBP-3 ни с риском инсульта (Kaplan R.C., 2007) и его тяжестью (Mehrpour M., 2016), ни со смертностью (Kaplan R.C., 2012). В исследовании A.E. Mattlage и соавторов и вовсе были получены данные о том, что уменьшение уровня IGF-1 и/или соотношения IGF-1/IGFBP-3 в течение первой недели инсульта связано с положительными исходами при оценке инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина через 1 месяц после инсульта (Mattlage A.E., 2016). Также имеются экспериментальные данные о том, что в острейшем периоде инсульта у крыс имеет место перераспределение концентрации IGF-1, с его преимущественной концентрацией в головном мозге и резким уменьшением уровня IGF-1 в периферической крови на этом фоне (Chang H.C., 2011). С этих позиций снижение уровня IGF-1 в крови может быть рассмотрено, напротив, как активация нейропротективной активности в острейшем периоде атеротромботического инсульта (Chang H.C., 2011). Противоречивость сведений о прогностической роли инсулиноподобных факторов роста подтвердил и мета-анализ исследований о связи уровня IGF-1 со смертностью, который показал, что как высокие, так и низкие концентрации IGF-1 ассоциированы с риском смерти от любых причин (Burgers A.M.G. et al., 2011).

Помимо системы инсулиноподобного фактора роста активно изучается нейропротективное действие эритропоэтина (ЭПО). ЭПО является цитокином — гормоноподобным регулятором, который относят к факторам роста гемопоэтических клеток (Лебедева Е.А. и соавт., 2012). ЭПО образуется в ответ на снижение концентрации кислорода в крови под действием фактора индукции гипоксии (HIF-1) (Siren A.L. et al., 2001; Haroon Z.A. et al., 2003) и представляет собой основной регулятор эритропоэза у млекопитающих (Dame C. et al., 2004). До 2-летнего возраста секреция ЭПО осуществляется гепатоцитами плода, в

дальнейшем перитубулярными фибробластами почек (Лебедева Е.А. и соавт., 2012). В дополнение к кроветворной ткани, экспрессия рецепторов к ЭПО выявляется в яичниках, тестикулярной ткани, кишечнике, поджелудочной железе, сердечно-сосудистой системе и в нейронах (Souvenir R. et al., 2015). Т. Shingo с соавторами показано, что секреция эритропоэтина происходит и в головном мозге (Shingo T. et al., 2001). Физиологический сывороточный уровень ЭПО колеблется в диапазоне от 4 до 27 мЕд/мл (Caro J. et al., 1988). Однако при гипоксии или ишемии концентрация ЭПО многократно увеличивается, что, в свою очередь, приводит к нарастанию числа циркулирующих ретикулоцитов, повышает способность крови переносить кислород и общую оксигенацию тканей (Siren A.L. et al., 2001; Haroon Z.A. et al., 2003). Помимо указанных функций, ЭПО важен для развития и функционирования головного мозга, есть работы, доказывающие его роль в стимуляции неоангиогенеза (Блиндарь В.Н. и соавт., 2007).

ЭПО обладает широким спектром нейропротективных эффектов, предполагают, что антиапоптотический эффект ЭПО по отношению к нейронам и эндотелиоцитам опосредован предотвращением гибели клеток и фрагментации ДНК за счет регуляции генов, вовлеченных в процесс апоптоза (Лебедева Е.А. и соавт., 2012). В дополнение к предотвращению гибели клеток путем апоптоза или некроза, высказываются гипотезы о наличии у ЭПО способности подавлять активность провоспалительных цитокинов и увеличивать экспрессию мозгового нейротрофического фактора (Кладова И.В. и соавт., 2014). Также установлено защитное действие ЭПО от глутаматной эксайтотоксичности и активных форм кислорода (Кладова И.В. и соавт., 2014), имеются сведения, что ЭПО вызывает активацию эндотелиальной NO-синтазы и предотвращает церебральный вазоспазм, а также уменьшает NO-токсичность (Лебедева Е.А. и соавт., 2012). Некоторые исследователи склонны считать, что ЭПО может выполнять функции нейротрансмиттера, обеспечивая синаптическую пластичность в головном мозге (Кладова И.В. и соавт., 2014). Есть мнение, что ЭПО-индуцированная цитопротекция может осуществляться, помимо прочего, посредством открытия АТФ-чувствительных калиевых или кальций-

активируемых каналов (Кладова И.В. и соавт., 2014). Ряд авторов говорит о наличии у ЭПО прямых эффектов антиоксиданта (Лебедева Е.А. и соавт., 2012).

C. Schmidt-Lucke и соавторы показали, что пониженные уровни ЭПО предсказывают развитие атеросклероза, и предлагают рассматривать их в качестве независимого фактора риска развития сердечно-сосудистых событий (Schmidt-Lucke C. et al., 2005). В исследовании J. Minnerup и соавторов было выявлено снижение уровней ЭПО после ишемического инсульта, при этом высокие концентрации ЭПО во время острой фазы ОНМК, по полученным исследователями данным, были связаны с меньшим повреждением и с лучшим неврологическим исходом (Minnerup J. et al., 2011). В нескольких доклинических испытаниях была продемонстрирована эффективность использования ЭПО за счет уменьшения объема мозгового инсульта и улучшения функционального восстановления (Шмонин А.А. и соавт., 2010; Minnerup J. et al., 2009). Также в исследовании Н.К. Yip и соавторов было показано, что терапия ЭПО значительно увеличивала количество эндотелиальных клеток-предшественников и была ассоциирована со статистически значимым уменьшением количества основных неблагоприятных неврологических событий (MANE) в течение 90 дней (определяется как повторный инсульт, NIHSS ≥ 8 или смерть) (Yip H.K. et al., 2011). Тем не менее, отсутствие масштабных исследований по связи ЭПО и атеротромботического инсульта определяет необходимость более подробного изучения данного лабораторного маркера.

Также проводятся исследования по изучению цилиарного нейротрофического фактора роста (CNTF). CNTF является представителем цитокинов из семейства интерлейкина-6 и действует посредством гетеротримерного рецепторного комплекса, расположенного на мюллеровских глиальных мембранах и палочках и колбочках фоторецепторов (Sieving P.A. et al., 2007). Исследования *in vitro* подтвердили, что CNTF может стимулировать активность мотонейронов, нейронов сенсорных ганглиев и симпатических нейронов (Соколова М.Г. и соавт., 2014). Имеются сведения о роли CNTF в дифференцировке глиальных клеток, также ряд авторов говорит о возможной

индукции апоптоза на фоне высоких уровней CNTF (Соколова М.Г. и соавт., 2014). Есть сведения, что при повреждении центральной нервной системы (ЦНС) CNTF выполняет трофические функции и способствует выживанию нейронов после травмы (Соколова М.Г. и соавт., 2014). В экспериментальных работах было показано, что CNTF в субэпендимальной зоне способствует инсульт-индуцированному нейрогенезу и противодействует воспалению, а также регулирует модели нормального нейрогенеза, что особенно актуально, т. к. CNTF экспрессируется почти исключительно в нервной системе (Kang S.S. et al., 2013).

Одним из активно исследуемых лабораторных показателей из группы биомаркеров «ишемической толерантности» является нейротрофический фактор мозга (BDNF). Известно, что BDNF оказывает влияние на выживание и функцию дифференцировки на этапе развития нервной системы (Cohen-Cory S. et al., 2010). BDNF также играет роль сигнальной молекулы в адаптационной пластичности мозга после инсульта (Lipsky R.H., Marini A.M., 2007; Mattson M.P., 2008; Cowansage K.K. et al., 2010). Рядом исследователей BDNF был признан в качестве нейропротекторного агента (Schabitz W.R. et al., 1997; Wu D., 2005), промотора ангиогенеза (Kermani P. et al., 2007), нейрогенеза (Schabitz W.R. et al., 2007; Keiner S. et al., 2009) и синаптической пластичности (Waterhouse E.G. et al., 2009). Есть данные, что уровень BDNF повышается в зонах около очага при вмешательствах, которые улучшают восстановление функции (Vaunman S. et al., 2004; Chen J. et al., 2005; Kim M.W. et al., 2005). Есть мнения, что повышение продукции BDNF после инсульта может быть полезным средством улучшения нейропротекции и восстановления (Chan A. et al., 2015), а снижение уровня BDNF после ишемии головного мозга уменьшает нейропластические изменения и восстановление функций и является фактором неблагоприятного прогноза с точки зрения функционального состояния больных (Chen J., Zhang C., 2005; Madinier et al., 2009; Ploughman et al., 2009; Lasek-Bal A. et al., 2015). Однако другие исследования не подтвердили данную закономерность (Rodier M. et al., 2015). Указанные противоречия определяют необходимость более пристального исследования данных биомаркеров и их связи с атеротромботическим инсультом.

1.5. Биопсихосоциальный подход в работе с пациентом с атеросклерозом брахиоцефальных артерий

Несмотря на большое количество проведенных исследований по нелипидным лабораторным маркерам и значимый интерес к проблеме их связи с риском инсульта и каротидным атеросклерозом, результаты проведенных работ зачастую противоречат друг другу. Хотя в подавляющем большинстве проведенных исследований при статистической обработке проводилась поправка на «традиционные» факторы риска атеросклероза (возраст, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и другие), полученные результаты нередко не согласуются между собой, что не позволяет включить данные биомаркеры в рутинный объем обследования пациентов с атеросклерозом. Можно предположить, что для получения более достоверного результата следует учесть еще ряд факторов, которые, вероятно, оказывают опосредованное, но немаловажное влияние не только на концентрацию лабораторных показателей, но и на прогноз и исход заболевания.

В частности, представляется, что дополнение лабораторного обследования пациентов сведениями об их индивидуальных особенностях, психо-эмоциональном фоне, образе жизни, жизненных активностях, профессиональном и личном окружении позволит улучшить результаты исследований по связи лабораторных биомаркеров с инсультом. Уделить внимание тем факторам, которые зачастую не учитываются при планировании лабораторных исследований биомаркеров, позволит биопсихосоциальный подход, широко используемый в реабилитации.

Одним из важных аспектов образа жизни пациента являются, в частности, его диетические предпочтения. Помимо хорошо известной связи диеты с такими факторами риска инсульта, как артериальная гипертензия, ожирение и гипергомоцистеинемия (AHA/ASA, 2013; Han L. et al., 2016), в ряде исследований была выявлена связь диетических предпочтений и с изучаемыми лабораторными биомаркерами. По результатам работы J. Salas-Salvadó и соавторов, среди

пациентов высокого сердечно-сосудистого риска более частое употребление фруктов и злаков было связано с более низкими концентрациями провоспалительного цитокина интерлейкина-6, а диета, богатая орехами и оливковым маслом, была ассоциирована с самыми низкими концентрациями интерлейкина-6 и С-реактивного белка (Salas-Salvadó J., 2008). Употребление в пищу красного мяса, в свою очередь, приводило к повышению концентрации СРБ в сыворотке крови (Azadbakht L., 2009). Аналогичным образом, закономерности по связи с диетой выявлялись и в отношении других биомаркеров атеросклероза (Wooten J.S., 2013; Haring B., 2014). Невзирая на это, ни в одном из исследований лабораторных биомаркеров у пациентов с каротидным атеросклерозом не производилась поправка на диетические пристрастия пациентов.

Недостаток физической активности, а также связанная с ним избыточная масса тела — тоже факторы риска атеросклероза и его осложнений (Аронов Д.М., 2012; АНА/АSА, 2013), как и диета, могут быть связаны с изменениями лабораторного профиля пациента с атеросклерозом. Так, в ряде исследований был выявлен эффект физических упражнений на сывороточную концентрацию ЛпА-ФЛ-А2 (Wooten J.S. et al., 2013), гомоцистеина (АНА/АSА, 2013), ADMA (Riccionì G. et al., 2015). При обследовании спортсменов были получены данные о том, что интенсивная физическая нагрузка может первоначально приводить к повышению концентрации СРБ, что может быть, в частности, обусловлено низкими адаптационными возможностями (Pedersen B.K., 2001; Pearson T.A., 2003). Однако в ходе длительного курса физических упражнений уровень СРБ снижался относительно исходных показателей (Pedersen B.K., 2001; Pearson T.A., 2003).

Помимо диеты и физической активности, весьма актуальным аспектом представляется и связь атеросклероза с психоэмоциональным состоянием пациентов, в частности за счет широкой распространенности депрессии и других психических нарушений (Мкртчян В.Р., 2014). Имеются свидетельства о том, что больные с депрессией чаще страдают артериальной гипертензией (Гафаров В.В., 2016) и имеют склонность к нарушению углеводного обмена (Eaton W.W., 1996). Также эти пациенты имеют большие трудности в поддержании здорового образа

жизни, соблюдении рекомендаций по диете, физической активности, регулярному приему препаратов, что в частности затрудняет снижение уровня холестерина после перенесенного инсульта (Huffman J.C., 2013). Есть сведения и о непосредственной связи депрессии с атеросклерозом. Результаты недавнего азиатского исследования показали, что для мужчин тревога и депрессия были ассоциированы с атеросклерозом, а для женщин стресс был связан с толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии, независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, диеты и физической активности (Shah V.M., 2016). Аналогичным образом, в работе I.S. Santos и соавторов была показана связь между тревожными и депрессивными симптомами (в первую очередь, генерализованным тревожным расстройством) и ускоренным субклиническим атеросклерозом (Santos I.S. et al., 2015).

Помимо указанных взаимодействий, ряд авторов предполагают наличие непосредственной связи депрессии и с лабораторными показателями. Так, по результатам работы группы российских исследователей была отмечена ассоциация между липидными маркерами и расстройствами невротического и аффективного уровня с ведущим депрессивным синдромом (Мкртчян В.Р. и соавт., 2014). В крови пациентов с аффективными нарушениями были выявлены более высокие концентрации общего холестерина (ОХ) и ХС ЛПНП, также отмечалась тенденция к снижению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (Мкртчян В.Р. и соавт., 2014). Недавний мета-анализ литературы подтвердил связь депрессии с повышенными концентрациями СРБ и интерлейкина-6 (Naarakoski R., 2015). Кроме того, имеются аналогичные данные о связи депрессии и повышенной концентрации таких биомаркеров как Лп (а) (Emanuele E. et al., 2006; Huffman J.C., 2013), интерлейкин-6 (Kivimaki M. et al., 2014), интерлейкин-1 (Emanuele E. et al., 2006; Huffman J.C. et al., 2013), ADMA (Baranyi A. et al., 2015) и PAPP-A (Arnold S.E. et al., 2012).

Есть сведения и о связи депрессии с эндотелиальной дисфункцией, что подтверждается улучшением эндотелиальной функции при лечении депрессии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС)

(Huffman J.C. et al., 2013). Имеются данные о связи депрессии с показателями, характеризующими адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов, в частности бета-тромбоглобулином и фактором IV (факторы агрегации тромбоцитов) (Kuijpers P.M. et al., 2002), а также факторами коагуляции (факторы VII и Виллебранда) (Musselman D.L. et al., 1996). Еще одним механизмом ускоренного развития атеросклероза при депрессии, по мнению ряда авторов, является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая в конечном итоге приводит к повышению уровня кортизола и, как следствие, может быть связана с развитием и прогрессированием метаболического синдрома (Huffman J.C. et al., 2013). А симпатическая нервная система, в свою очередь, обуславливает вазоконстрикцию, активацию тромбоцитов, увеличение частоты сердечных сокращений (Troxler R.G. et al., 1977).

Помимо маркеров атеросклероза, в ряде работ было показано, что депрессия ассоциирована с низким уровнем BDNF, а прием СИОЗС приводит к повышению концентрации BDNF (Huffman J.C. et al., 2013).

Немаловажной представляется и связь социального статуса как с тревогой и депрессией, так и с артериальной гипертензией (Mushtaq R., 2014) и развитием сосудистых событий (инсульта и ИБС) (Valtorta N.K., 2016). С учетом значимости воспалительного компонента в развитии атеросклероза (Титов В.Н., 1999; Карпов Ю.А. и соавт., 2001), предпринимаются попытки изучения влияния одиночества на здоровье посредством активации воспалительных путей. Но хотя в ряде исследований удалось продемонстрировать связь между одиночеством и воспалительными цитокинами (Stephoe A. et al., 2004; Nausheen B. et al., 2010; Hackett R.A. et al., 2012; Rueggeberg R., 2012), другие работы не подтвердили подобные результаты (McDade T.W. et al., 2006; Shankar A. et al., 2011; Mezuk B. et al., 2016). Возможно, это обусловлено тем, что связь одиночества с лабораторными показателями носит косвенный характер, а сам по себе недостаток социальных связей усиливает эффекты иных психосоциальных стресс-факторов (Miller G. et al., 2009; Hackett R.A. et al., 2012; Jaremka L.M. et al., 2012). В частности, есть предположение, что связь одиночества с воспалением может

реализовываться посредством реакций организма на острый стресс (Steptoe A. et al., 2004; Hackett R.A. et al., 2012).

Еще одним фактором, определяющим прогрессирование атеросклероза, является комплаентность пациентов. По результатам работы M. Wawruch и соавторов, женщины чаще менее привержены терапии, а в свою очередь возраст старше 75 лет, сахарный диабет и деменция связаны с более низкой вероятностью отказа от лечения (Wawruch M., 2016). Аналогичные данные по пациентам старшей возрастной группы были получены в исследовании T. Sappok. В указанной работе авторам удалось установить, что более высокая комплаентность отмечалась у пациентов с кардиоэмболическим инсультом и у больных с более выраженным неврологическим дефицитом (Sappok T. et al., 2001). Также известно, что приверженность терапии во многом определяется как достаточной информированностью больного о своем состоянии здоровья и необходимости регулярного приема препаратов (Мальцева М.Н. и соавт., 2015), так и состоянием когнитивной сферы пациента, т. к. она может существенно отражаться на соблюдении пациентом рекомендаций врача (Краснов В.С. и соавт., 2016).

1.6. Стандарты и современные тенденции лечения

Современные рекомендации по лечению инсульта включают рекомендации по консервативному и хирургическому лечению для профилактики цереброваскулярных событий, связанных с атеросклерозом.

1.6.1. Консервативное лечение

Согласно современным рекомендациям, основными препаратами для первичной и вторичной профилактики каротидного лечения атеросклероза

являются ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы — статины (AHA/ASA 2011; Аронов Д.М., 2012). Однако в целом ряде предыдущих клинических испытаний наблюдалось присутствие значительного остаточного риска, причем даже в тех исследованиях, в которых факторы риска были объектом интенсивного медикаментозного лечения. Так, в масштабных испытаниях статинов (например, 4S, WOSCOPS, LIPID, PROSPER, ASCOT) было продемонстрировано обусловленное приемом этих препаратов снижение сердечно-сосудистого риска на 25–35%, однако 65–75% событий предотвратить не удалось. Это было связано с наличием у пациентов остаточного риска, находящегося вне области традиционного терапевтического воздействия (Colley K.J. et al., 2011).

Данные факты отражают необходимость поиска новых лабораторных биомаркеров-мишеней для терапевтического воздействия у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий.

1.6.2. Оперативное лечение

Известно, что стратификация риска у асимптомных пациентов с атеросклеротическими стенозами экстракраниальных отделов ВСА представляет большую сложность. В общей популяции не менее 10–15% лиц в возрасте 55–60 лет имеют значимый стеноз сонных артерий (>50%) (Musialek P. et al., 2013). Разрыв каротидной бляшки с образованием тромба и ее дестабилизация ассоциированы с 20–25% ишемических инсультов вследствие эмболизации ипсилатеральной интракраниальной артерии и/или за счет нарастания тяжести стеноза и гемодинамических нарушений (Musialek P. et al., 2013). Несмотря на то, что каротидный стеноз является хорошо известным и модифицируемым фактором риска ишемического инсульта, рутинный скрининг популяции на наличие каротидных стенозов не рекомендован из-за сложностей в идентификации тех асимптомных пациентов, которым эндалтерэктомия или стентирование принесут пользу в плане уменьшения риска инсульта (Musialek P. et al., 2013). В рамках

оперативного лечения при атеросклеротическом поражении сонных артерий, согласно иностранным рекомендациям, выполнение каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) показано пациентам с перенесенным в течение 6 месяцев ОНМК и ТИА и ипсилатеральным стенозом 70–90% (ACCF/AHA Pocket Guideline Based on the 2011). Пациентам с недавними инсультами и ТИА и ипсилатеральными стенозами от 50 до 69% КЭАЭ может быть рекомендована с учетом индивидуальных факторов (ACCF/AHA Pocket Guideline Based on the 2011). При стенозе, составляющем 50%, показаний к КЭАЭ нет (ACCF/AHA Pocket Guideline Based on the 2011).

Согласно российским рекомендациям, оперативное лечение стенозов ВСА абсолютно показано симптомным больным со стенозами более 60% (NASCET) (Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий, 2013). У симптомных пациентов со стенозами менее 60% оперативное лечение не рекомендовано, а у асимптомных пациентов КЭАЭ может быть выполнена при стенозах от 70% до 99% (Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий, 2013). В рамках перечисленных рекомендаций следует отметить недостаточную определенность тактики лечения у пациентов с асимптомными и пограничными стенозами сонных артерий. В частности, рядом авторов высказываются мнения о целесообразности инвазивного лечения у симптомных пациентов со стенозами более 50% и у асимптомных пациентов со стенозами более 60% (Lanzino G. et al., 2009), в связи с тем, что пограничные стенозы сонных артерий (50–75%) ассоциированы с риском инсульта (до 3,4% у пациентов с асимптомными пограничными стенозами и до 22,2% у пациентов с симптомными пограничными стенозами сонных артерий (Rajamani K. et al., 2011)) и ТИА (до 4,0% у пациентов с асимптомными стенозами сонных артерий) (Moussa I.D. et al., 2007). Нельзя не учитывать и склонность пограничных стенозов к прогрессированию (Moussa I.D. et al., 2007) с увеличением риска сосудистых событий, в частности ипсилатерального инсульта на этом фоне (Balestrini S. et al., 2013).

Приведенные факты отражают необходимость пересмотра подхода к пациентам с бессимптомными и пограничными стенозами сонных артерий, определения показаний к оперативному лечению, в частности на основании данных о лабораторных показателях, вовлеченных в симптомную трансформацию атеросклеротической бляшки и ассоциированных с риском инсульта.

1.7. Выводы по главе

На основании изложенного материала следует отметить, что в рамках реализации принципов персонализированной медицины лабораторные показатели представляются ценным инструментом прогнозирования прогрессирования атеросклероза, оценки эффективности проводимого медикаментозного и немедикаментозного лечения. С учетом многообразия патогенетических механизмов атеросклероза, рутинного обследования пациентов, включающего только традиционные липидные факторы, в ряде случаев может быть недостаточно для адекватной стратификации цереброваскулярного риска у пациентов со стенозами БЦА. Кроме того, стандартные диагностические и лечебные стратегии не всегда в полной мере обеспечивают достаточную профилактику атеротромботических инсультов на фоне прогрессирования пограничных стенозов БЦА, что определяет необходимость исследования лабораторных биомаркеров, значимо связанных с дестабилизацией атеросклеротической бляшки, прогрессированием стеноза, а также риском инсульта.

Согласно данным проведенных отечественных и зарубежных исследований, можно выделить ряд биохимических маркеров — кандидатов для комплексного обследования пациентов с атеросклеротическими стенозами брахиоцефальных артерий и атеротромботическими инсультами: лабораторные биомаркеры атеросклероза, биомаркеры повреждения нервной ткани и биомаркеры ишемической толерантности. Однако перечисленные показатели не включены

в современные рекомендации по диагностике инсульта в связи с недостаточностью имеющейся доказательной базы. Результаты проведенных исследований противоречивы.

Приведенные данные также свидетельствуют о том, что образ жизни пациента и его окружение отражаются на течении патобиохимических процессов при атеросклерозе. Соответственно, целесообразно рассматривать пациента с каротидным атеросклерозом в концепции биопсихосоциального подхода. Психологический и социальный статус, общественные и личные установки, образ жизни и комплаентность могут влиять как на течение атеросклероза, так и на уровни лабораторных маркеров.

В связи с этим представляется перспективным применение комплексной индивидуальной программы обследования и лечения пациентов с асимптомными и пограничными стенозами брахиоцефальных артерий, что требует исследования лабораторных биомаркеров, вовлеченных в прогрессирование и симптомную трансформацию атеросклеротических бляшек, а также изучения преимуществ применения биопсихосоциального подхода в обследовании пациентов с атеросклерозом сонных артерий для уменьшения риска инсульта.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика исследования

Обследование пациентов проводилось в два этапа, характеристики которых приведены в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1 — Дизайн исследования

Группы участников:		
<i>Группа 1</i> — Пациенты со стенозами ВСА без сосудистых событий в анамнезе («асимптомные» стенозы)		
<i>Группа 2</i> — Пациенты с «симптомными» стенозами БЦА (в срок более 2 месяцев от ОНМК)		
<i>Группа 3</i> — Пациенты с острым инсультом, вызванным стенозом БЦА		
<i>Группа 4</i> — Здоровые добровольцы (группа контроля)		
Исходное тестирование (Визит 1) (2011–2016 гг.)	2,4 года (от 3 месяцев до 6 лет)	Телефонный опрос (Визит 2) (Февраль 2017 г.)
Набор пациентов в исследование Клинико-неврологическое обследование Клинические оценочные шкалы: <ul style="list-style-type: none"> • Оценка тяжести ОНМК (шкала NIHSS) • Оценка инвалидизации (шкала mRs) • Оценка когнитивной сферы (шкала MMSE) 		Согласие на беседу Конечные точки: <ol style="list-style-type: none"> 1. Событие (ОНМК/ТИА/ОИМ и/или сердечно-сосудистая смерть) 2. Оценка по mRs в срок не менее 3-х месяцев от включения Вторичные конечные точки <ol style="list-style-type: none"> 1. Наблюдение у врача 2. Прием препаратов 3. Оперативное вмешательство на БЦА

<p>Инструментальное обследование:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ультразвуковое дуплексное сканирование БЦА 2. Нейровизуализация (МРТ и/или МСКТ головного мозга) <p>Лабораторное обследование:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Биомаркеры атеросклероза, «ишемической толерантности» и повреждения головного мозга 2. Гематологический анализ крови 3. Биохимический анализ крови 		<ol style="list-style-type: none"> 4. Курение 5. Госпитализации пациента после включения в исследование 6. Контроль дуплексного сканирования БЦА, результаты 7. Оценка качества жизни (EQ5D) <p>Социальные характеристики:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Страховой анамнез 2. Социальный статус пациента
--	--	--

* mRs — модифицированная шкала Рэнкина; МРТ — магнитно-резонансная томография; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; АД — артериальное давление; БЦА — брахиоцефальные артерии; EQ5D — модифицированный опросник качества жизни EuroQol5D.

Всем пациентам со стенозами сонных артерий была проведена консультация сосудистого хирурга, необходимая гипотензивная, антиагрегантная и липидоснижающая терапия, даны рекомендации по диете и модификации образа жизни (отказ от вредных привычек, физическая активность), а также дообследованию в случае необходимости. Все больные с инсультом получали адекватную антитромботическую и гипотензивную терапию, сердечные средства, липидоснижающие препараты, инфузионную, нейропротективную, гастропротективную терапию, пациенты были обеспечены надлежащим питанием и уходом в соответствии со стандартом оказания помощи при инсульте (Приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1740н). Пациентам с ОНМК проводился курс

ранней двигательной реабилитации, оказывалась логопедическая и психологическая помощь в условиях региональных сосудистых центров СПбГБУЗ «Городская больница № 26» и СПбГБУЗ «Александровская больница».

2.2. Характеристика включенных пациентов

Отбор пациентов производился на следующих клинических базах:

1. Кафедра и клиника неврологии и нейрохирургии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;
2. Клиника госпитальной хирургии ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;
3. СПб ГБУЗ «Городская больница №26»;
4. СПб ГБУЗ «Александровская больница»;
5. Отделение сердечно-сосудистой хирургии «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова».

Были выделены две основные группы участников: пациенты с атеросклеротическими стенозами брахиоцефальных артерий (БЦА) 50–99% по NASCET и сопоставимые по полу и возрасту здоровые добровольцы без атеросклероза БЦА (комплекс интима-медиа (КИМ) БЦА менее 0,9 см).

Для проведения статистического анализа среди пациентов с атеросклерозом ВСА предпринимались попытки разделения по подгруппам с учетом различных способов определения «симптомности» стеноза. Так, согласно первому варианту (указанному в таблице 2.1.1), за «симптомность стеноза» принималось наличие у пациента цереброваскулярного события в анамнезе и/или наличие ишемических изменений по данным нейровизуализации. В этом случае за «асимптомных» принимались те больные со стенозами ВСА, которые ни анамнестически, ни по результатам МРТ или МСКТ головного мозга не переносили ОНМК/ТИА (группа 1). Данное разделение согласуется и с определением 1995 года, согласно которому за «асимптомный» принимается стеноз сонной артерии, в бассейне кровоснабжения которой нет преходящих или стойких очаговых неврологических

симптомов (Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, 1995). Среди «симптомных пациентов» выделялись подгруппы в зависимости от сроков перенесенного сосудистого события — пациенты в острейшем периоде атеротромботического ОНМК или ТИА, обусловленного стенозом ВСА (в первые 3 дня от появления первых симптомов заболевания) и больные с перенесенным инсультом или ТИА в срок более двух месяцев от сосудистого события (подгруппы 4 и 3, соответственно). Выбор срока пациентов со стенозами вне острого периода сосудистого события был обусловлен имеющимися в литературе данными о снижении уровня исследуемых биомаркеров ко второму месяцу от перенесенного ОНМК или ТИА или ранее. Так, есть сведения о снижении уровня вч СРБ в течение первых 10 дней от начала ишемического инсульта (Борисов А.В. и соавт., 2006), другие исследователи говорят о том, что уровень вч СРБ после инсульта может оставаться повышенным до 1 месяца после сосудистого события, в то время как повышение уровня ЛПА ФЛА2 носит более кратковременный характер (Elkind M.S. et al., 2009). Аналогичным образом, исследователи наблюдали изменения уровня инсулиноподобного фактора роста в течение первой недели от развития симптомов ишемического инсульта (Mattlage A.E., 2016).

Согласно другому варианту разделения, «симптомные» пациенты со стенозами ВСА подразделялись на 3 группы:

- «симптомные» только по анамнезу (было цереброваскулярное событие в анамнезе),
- «симптомные» только по наличию резидуальных изменений (очаговые и когнитивные симптомы на момент осмотра),
- «симптомные» как по анамнезу, так и по наличию резидуальных изменений.

При таком варианте разделения за «асимптомных» принимались пациенты без клинических, анамнестических и нейровизуализационных данных о перенесенном ОНМК или ТИА.

Критерии включения участников в исследование представлены в таблице 2.2.1.

Таблица 2.2.1 — Критерии включения участников в исследование

Критерий	Пациенты с атеросклерозом БЦА (Группы 1, 2, 3)	Здоровые добровольцы
Критерии включения	<ol style="list-style-type: none"> 1. Возраст от 50 до 80 лет. 2. Подписание информированного добровольного согласия. 3. Одно- или двухсторонний атеросклеротический стеноз внутренней сонной артерии 50–99%. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Возраст от 50 до 80 лет. 2. Подписание информированного добровольного согласия. 3. Отсутствие атеросклеротического поражения БЦА*. 4. Отсутствие анамнестических, клинических и нейровизуализационных данных о перенесенном ОНМК и/или ТИА.

*— Комплекс интима-медиа (КИМ БЦА) менее 0,9 см по данным УЗДГ БЦА.

Критериями невключения в исследование были:

1. Возраст менее 50 и более 80 лет.
2. Порок сердца и операции на сердце в анамнезе.
3. Мерцательная аритмия.
4. Сахарный диабет 1 и 2 типа.
5. Наличие признаков системного васкулита.
6. Декомпенсированные тяжелые хронические заболевания.
7. Выраженный когнитивный дефицит (<20 баллов по шкале MMSE).
8. Операции на артериях головы и шеи в анамнезе.
9. Прием кортексина, актовегина, церебролизина, эритропоэтина или семакса в течение 1 недели до включения в исследование.

10. Наличие злокачественного онкологического заболевания или заболевания крови.
11. Анемия (гемоглобин <100 г/л) или переливание крови в течение 1 месяца.
12. Обострение хронических заболеваний, инфекции, острые заболевания (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, тромбоэмболия легочной артерии и т. д.).
13. Большая операция в течение 1 месяца.
14. Хроническая печеночная недостаточность (повышение трансаминаз более чем в 2 раза) и хроническая почечная недостаточность (креатинин более 0,135 мкмоль/л).
15. Нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, Паркинсона и др.) и наличие иных причин очагового неврологического дефицита.
16. Беременность, роды в течение последнего 1 года до исследования.

Таким образом, в исследование не включались пациенты с проявлениями декомпенсации атеросклероза других локализаций и заболеваниями и состояниями, которые потенциально могли бы отразиться на уровне исследуемых лабораторных показателей.

Все участники исследования подписывали информированное добровольное согласие, одобренное этическим комитетом ГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

2.3. Клинико-неврологическое исследование

У всех участников проводилось подробное клинико-неврологическое обследование. При сборе анамнеза учитывались возраст, пол, наличие факторов сосудистого риска (артериальная гипертензия, цифры артериального давления, наличие сахарного диабета, ишемической болезни сердца, инсультов и/или транзиторных ишемических атак (ТИА), курение). В исследование включались

только пациенты со стабильными формами ИБС, такими как стабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз. Наличие у пациентов декомпенсированной сердечной недостаточности (III и IV функциональные классы по классификации NYHA), нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда (ОИМ), также как и тяжелых форм обструктивной болезни сосудов нижних конечностей, в нашей работе было критерием невключения ввиду необходимости дифференцировать вклад атеросклероза некаротидной локализации в изменение уровней биомаркеров. Пациенты с сахарным диабетом в исследование также не включались ввиду существенного влияния сахарного диабета на уровень исследуемых лабораторных показателей (Simpson H.L., 1998; Mahajan A. et al., 2009). Уточнялось наличие в анамнезе сопутствующих заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, мочекаменная болезнь, патология щитовидной железы, у мужчин наличие патологии предстательной железы). Выполнялся расчет индекса массы тела (ИМТ), в кг/м² по формуле:

$$I = \frac{m}{h^2},$$

где m — масса тела в килограммах, h — рост в метрах (WHO: Global Database on Body Mass Index). Значения ИМТ менее 18,5 кг/м² принимались за дефицит массы тела, 18,5–24,99 за норму, более 25 за избыточную массу тела (WHO: Global Database on Body Mass Index).

Также учитывался прием антиагрегантов, гипотензивных и липидоснижающих препаратов до включения в исследование, оценивалась его регулярность. При опросе уточнялись наличие и характер субъективных жалоб пациентов. Помимо этого проводилась подробная оценка неврологического статуса, включающая оценку общемозговой симптоматики, высших мозговых функций, функции черепно-мозговых нервов, наличия парезов, изменений чувствительной сферы, глубоких рефлексов, наличия патологических знаков, расстройств координации.

Нейропсихологическое исследование проведено всем обследованным пациентам при включении в исследование с использованием анкеты MMSE (Mini-Mental State Examination) (Белова А.Н., 2004; Folstein M.F. et al., 1975). Кроме того, у всех участников производилась оценка степени инвалидизации с использованием модифицированной шкалы Рэнкина (mRs) (Белова А.Н., 2004; Мельникова Е.В. и соавт., 2017).

У пациентов с ОНМК тяжесть инсульта оценивалась с помощью Шкалы инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) (Brott T. et al., 1989; Российские клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте, 2015). При этом за тяжелый инсульт принимались значения по шкале NIHSS не менее 14 баллов, 7–13 баллов по NIHSS соответствовали средней тяжести ОНМК, значения по NIHSS менее 7 баллов характеризовались как инсульт легкой степени.

В дальнейшем осуществлялось динамическое наблюдение за участниками исследования с последующим телефонным опросом участников и/или их родственников при наличии у пациента речевых или когнитивных нарушений либо в случае смерти больного. При опросе учитывалось согласие на беседу, а также с кем она проводится. В качестве конечных точек были выбраны событие (ОНМК/ТИА/ОИМ и/или сердечно-сосудистая смерть) и оценка по mRs через 90 дней от включения в исследование. В качестве вторичных конечных точек выступали следующие показатели: наблюдение у врача с указанием консультирующих специалистов, прием терапии, ее регулярность, оперативное вмешательство на БЦА с уточнением его способа (каротидная эндартерэктомия, ангиопластика со стентированием), курение, госпитализации пациента после включения в исследование, их характер (плановые, экстренные) и повод (сосудистая патология, иные причины), контроль дуплексного сканирования БЦА и его результаты, а также страховой анамнез (работающий пациент или пенсионер) и социальный статус пациента (проживание в семье, постоянный контакт с родственниками или одиночество). Кроме того, в ходе опроса осуществлялась оценка пациентами состояния своего здоровья с использованием

опросника оценки качества жизни (EQ5D) (Амирджанова В.Н. и соавт., 2007; The EuroQol group, 1990; Brooks R. et al., 1996). Данный опросник состоит из двух частей. В первой части выделены 5 разделов, оценивающих наличие и выраженность проблем, связанных с передвижением пациента, его самообслуживанием, повседневной бытовой активностью, а также наличие болей и дискомфорта и психологических проблем (тревоги и депрессии) (Амирджанова В.Н. и соавт., 2007). В зависимости от выраженности нарушений по каждому из разделов дается оценка от 1 до 3, где 1 соответствует отсутствию нарушений, а 3 выраженным нарушениям (Амирджанова В.Н. и соавт., 2007). Вторая часть опросника EQ5D, так называемая визуально-аналоговая шкала (ВАШ) EQ 5D, представляет собой вертикальную линейку с делениями от 0 до 100, где «0» соответствует наихудшему, а «100» наилучшему состоянию здоровья (Амирджанова В.Н. и соавт., 2007).

2.4. Инструментальное обследование пациентов

2.4.1. Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий

Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) выполнялось всем участникам исследования в СПбГБУЗ «Александровская больница» в региональном сосудистом центре в кабинете ультразвуковой диагностики на ультразвуковом диагностическом сканере экспертного класса Vivid S6 GE Healthcare. Использовались следующие режимы сканирования: В-режим, М-режим, анатомический М-режим, цветной М-режим, импульсно-волновой, постоянно-волновой, энергетический и спектральный доплер, цветное доплеровское картирование и цветовой тканевой доплер, а также триплексный режим. У всех пациентов при включении в исследование однократно выполнялось дуплексное сканирование по общим сонным (ОСА),

внутренним сонным (ВСА), наружным сонным (НСА), позвоночным (ПА) и подключичным артериям (ПКА) с определением линейной и средней по времени максимальной скорости кровотока, пиковой систолической и конечной диастолической скорости, индекса резистентности Пурсело (RI) и пульсаторного индекса Гослинга (PI).

Оценка размеров стеноза производилась по методике NASCET, согласно которой степень стеноза вычисляется как разность диаметра остаточного просвета в стенозе (B) по сравнению с диаметром нормальной ВСА (A), то есть с просветом дистальнее бифуркации, в соответствии с рисунком 2.4.1.1 (Щеглов Д.В. и соавт., 2015; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, 1991).

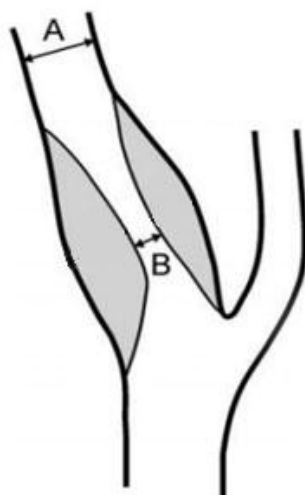


Рисунок 2.4.1.1 — Методика расчета степени стеноза по NASCET (Щеглов Д.В. и соавт., 2015; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, 1991)

Оценка толщины комплекса интима-медиа (КИМ) осуществлялась путем измерения толщины КИМ задней стенки обеих ОСА. С учетом возрастных характеристик обследуемых пациентов (старше 50 лет), за норму принималось значение КИМ менее 0,9 см (Crouse J.R. et al., 2007).

2.4.2. Нейровизуализация

Всем пациентам со стенозами при включении в исследование выполнялась нейровизуализация — магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и/или мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга. МРТ головного мозга проводили с использованием томографов Siemens Avanto (Германия) напряженностью магнитного поля 1,5 Т и Siemens Symphony (Германия) напряженностью магнитного поля 1,5 Т, с использованием стандартного протокола исследования головного мозга в следующих режимах: T1 — взвешенные изображения (T1-ВИ), диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), T2* — взвешенные изображения (на основе градиентного эхо) — T2*-ВИ, FLAIR — Fluid Attenuated Inversion Recovery (T2-ВИ с подавлением сигнала от «свободной» воды).

МСКТ головного мозга производили с использованием SOMATOM Definition AS 64 slice — 64-срезового адаптивного сканера, оснащенного рентгеновской трубкой Straton.

При проведении нейровизуализации осуществлялась количественная оценка наличия и характера очаговых и диффузных изменений, костно-травматических изменений, размеров субарахноидальных пространств и желудочковой системы головного мозга.

Помимо дуплексного сканирования БЦА и нейровизуализации, всем пациентам выполнялись электрокардиография (ЭКГ) и, при необходимости, эхокардиография или суточное мониторирование ЭКГ.

2.5. Лабораторное исследование

Всем пациентам выполнялись гематологический анализ крови на анализаторе Coulter® LH 500 (Beckman Coulter, США), биохимический анализ крови (калий, натрий, глюкоза, креатинин, билирубин общий, билирубин прямой,

билирубин непрямой, общий белок, общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины очень низкой плотности, липопротеины высокой плотности, триглицериды, коэффициент атерогенности), исследование сывороточной концентрации липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (ЛПА ФЛА2), липопротеина (а), С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом (вч СРБ), ассоциированного с беременностью плазменного белка А (РАРР-А), асимметричного диметиларгинина (ADMA), фосфорилированного нейрофиламента (PNF-H), глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP), инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF 2), белков 1, 2, 3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3), эритропоэтина (EPO), цилиарного нейротрофического фактора роста (CNTF) и нейротрофического фактора мозга (BDNF).

2.5.1. Преаналитический этап

В соответствие с существующими требованиями, участники были своевременно проинформированы о предстоящем обследовании (Кочетов А.Г. и соавт., 2012). У пациентов в острейшем периоде инсульта получение биообразцов крови осуществлялось в первые трое суток от появления симптомов сосудистого события, нами включались только больные, которые не получали антикоагулянтную терапию. Взятие биообразцов крови осуществлялось медицинскими сестрами в процедурном кабинете с использованием вакуумных систем (стерильные одноразовые пробирки вакуумные Vacuette с активатором свертывания 9 мл, пластиковые; стерильные одноразовые двусторонние иглы Vacuette 21Gx1"), которые предварительно хранились при комнатной температуре. Получение биообразцов крови осуществлялось натощак с 7 до 9 часов утра в положении пациента лежа (ГОСТ Р 53079.4-2008, 2010) из локтевой вены в объеме 4–5 мл. После взятия крови пробирки аккуратно переворачивали

на 180 градусов 5–6 раз с целью перемешивания крови. Проводилась регистрация биоматериала в журналах учета взятия крови, оформление этикетки в соответствии с ISO 6710 (ГОСТ ISO 6710-2011, 2013). К биоматериалу прилагалась заявка, в которой указывались дата и время взятия крови; фамилия и инициалы, возраст и пол пациента; фамилия и инициалы врача, назначившего исследование; перечень необходимых исследований. С учетом необходимости ослепления лабораторного обследования не указывалась принадлежность биоматериала пациента к какой-либо из обследованных групп, но указывались при их наличии сопутствующие заболевания и состояния пациента, а также полный перечень принимаемых лекарственных средств (при невозможности их отмены до проведения теста).

Пробирки с образцами доставлялись в лабораторию как можно скорее в специальных контейнерах в штативе в вертикальном положении, избегая встряхивания. Пробирки плотно закрывались и прочно устанавливались в штативе, а сами контейнеры защищались от нагревания и прямого солнечного света. При невозможности быстрой доставки в лабораторию и необходимости длительной транспортировки пробирки отстаивали до полного свертывания крови для отделения сыворотки при комнатной температуре вдали от солнечного света в течение периода времени от 30 до 60 минут (Кишкун А.А., 2013). Не позднее, чем через 1 ч после взятия образца, производилось его центрифугирование на центрифуге СМ-6М «ELMI» Sky Line (Латвия) при 2000g в течение 10 минут. Доставка биообразцов крови осуществлялась в лабораторию в течение первых двух часов от взятия крови в термосумке при температуре 4 °С (Козлов А.А. и соавт., 2013). Хранение биоматериалов осуществлялось в холодильнике при температуре минус 20 °С не более 2 недель (Козлов А.А. и соавт., 2013), образцы не подвергались повторным циклам заморозки и разморозки. Непосредственно перед исследованием в течение не дольше 1 часа производилось размораживание образцов сыворотки в теплой воде при температуре 37 °С или на воздухе.

2.5.2. Аналитический этап

Исследование сывороточной концентрации биомаркеров осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов реактивов: LpPLA2, «Cloud-Clone Corp.» (США), Lp (a), «Assay PRO» (США), hsCRP, «Biomerica» (США), PAPP-A, «IBL» (Германия), ADMA, «ImmunDiagnostik» (Германия), pNF-H, «BioVendor» (интернациональные), GFAP, «BioVendor» (интернациональные), IGF-I, «Mediagnost» (Германия), IGF-II, «Mediagnost» (Германия), IGFBP-1, «Mediagnost» (Германия), IGFBP-2, «Mediagnost» (Германия), IGFBP-3, «Mediagnost» (Германия), Эритропоэтин (EPO), «DRG» (США), CNTF, «R&D Systems» (США и Канада), BDNF, «R&D Systems» (США и Канада) согласно инструкциям производителей тест-систем [38; 55; 67; 73; 111-117; 139-142]. Оптическую плотность образцов и калибраторов измеряли на микропланшетном ридере «Bio-Tek» (США). Для расчета уровней биомаркеров использовалось программное обеспечение SOFTmaxPRO. Используются референтные интервалы уровней биомаркеров, указанные производителями тест-систем.

Общая характеристика методики

Метод ИФА позволяет выявить и произвести количественную оценку веществ, к которым возможно формирование антител (Егоров А.М., 1991). В проведенных нами лабораторных тестах использовался твердофазный гетерогенный иммунный анализ — «сэндвич» (Sandwich) ELISA (enzyme linked immunosorbent assay). Метод ИФА используется для выявления антигенов с двумя и более различными эпитопами, против которых получают специфичные антитела (Егоров А.М., 1991). Изначально антитела к одному из эпитопов антигена прикрепляют на твердую фазу, затем происходит их связывание с антигеном с образованием иммунных комплексов, которые после инкубации и отмывки в свою очередь остаются на твердой фазе (Егоров А.М., 1991). С целью выявления данных иммунных комплексов вносят второй вид антител с другой антигенной

специфичностью. Указанные антитела конъюгированы с ферментом. Таким образом, антиген оказывается в «сэндвиче» между антителами, фиксированными на твердой фазе, и с ферментным конъюгатом. Затем в лунки добавляют хромогенный субстрат и останавливают цветовую реакцию с последующим измерением оптической плотности раствора при указанной производителем длине волны (Егоров А.М., 1991). На основании данных, полученных для калибраторов, строится калибровочная кривая зависимости оптической плотности от концентрации вещества в исследуемом образце (Егоров А.М., 1991).

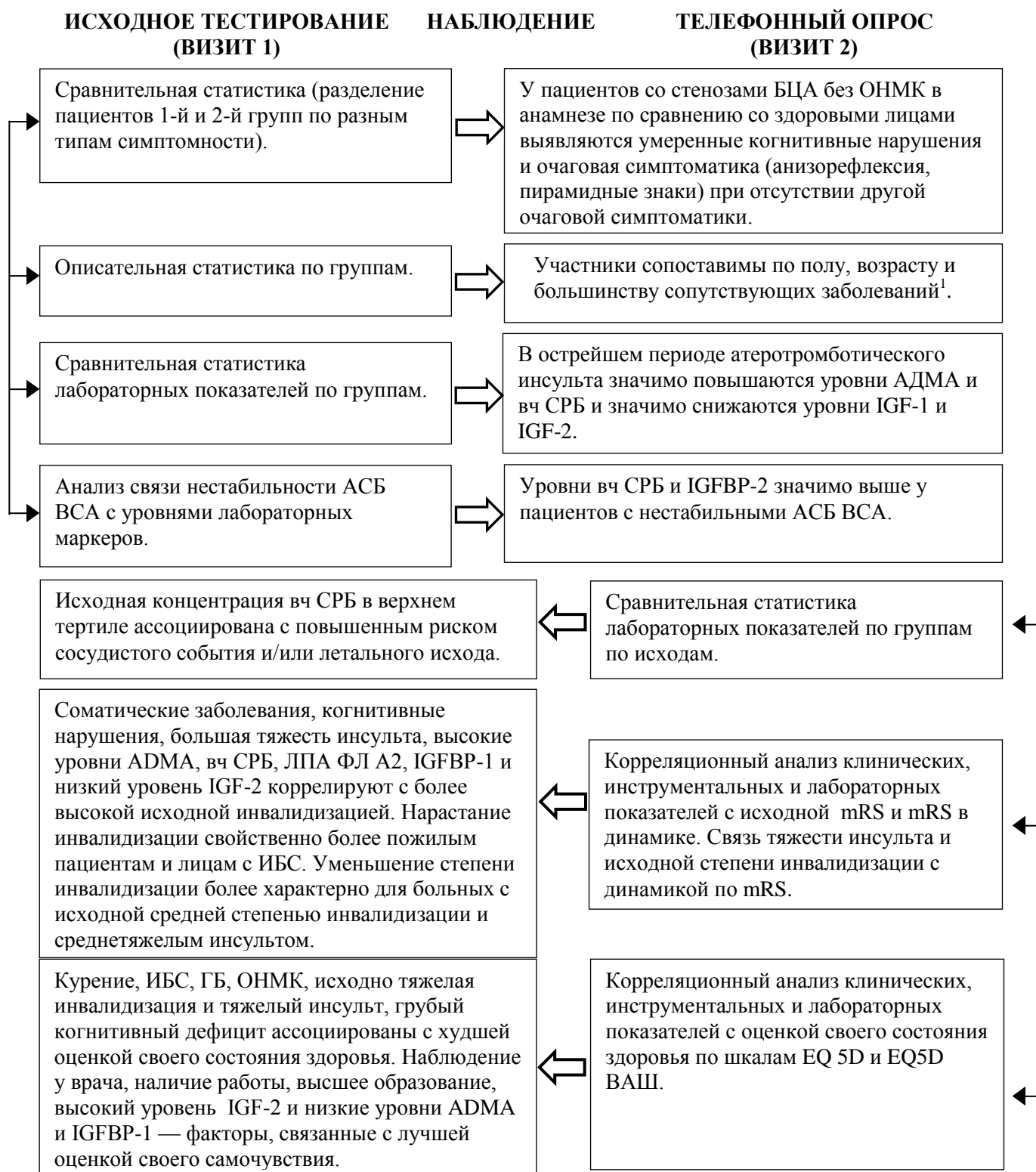
2.6. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью программного пакета SPSS 20.0. Для статистической оценки независимых выборок с ненормальным распределением данных использовали критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. Результаты представлены в виде графиков «с точками», графиков «ящики и усы» и таблиц, а значения приведены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей в квадратных скобках. Для сравнения качественных и порядковых переменных был использован метод χ^2 (Хи-квадрат, критерий Пирсона). Вероятность (p) менее 0,05 при двухсторонней проверке принималась за статистически значимую. Ассоциации между переменными для ненормального распределения данных выявляли с помощью коэффициентов корреляции тау Кендалла и ро Спирмена.

Анализ рисков проводился методом «латинского квадрата» с расчетом отношения шансов и дополнительных рисков. Для оценки качества бинарных классификаций производилось построение ROC-кривых с определением чувствительности и специфичности полученной модели. При анализе выживаемости использовался метод Каплана–Мейера.

План статистического анализа представлен в таблице 2.6.1.

Таблица 2.6.1 — Блок-схема статистического анализа данных



* — mRs — модифицированная шкала Рэнкина; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АСБ ВСА — атеросклеротическая бляшка внутренней сонной артерии; EQ5D — модифицированный опросник качества жизни EuroQol5D; EQ5D ВАШ — визуально-аналоговая шкала EQ5D. ¹ — заболевания, кроме ИБС, ГБ и курения.

2.7. Выводы по главе

В данной главе изложены характеристики этапов проведения исследования. На первом этапе было проведено клинико-неврологическое исследование, инструментальное (ультразвуковое дуплексное сканирование БЦА), нейровизуализация и лабораторное исследование (исследование сывороточной концентрации липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, липопротеина (а), С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом, ассоциированного с беременностью плазменного белка А, асимметричного диметиларгинина, фосфорилированного нейрофиламента, глиального фибриллярного кислого протеина, инсулиноподобного фактора роста 1 и инсулиноподобного фактора роста 2, белков 1, 2 и 3, связывающих инсулиноподобный фактор роста, цилиарного нейротрофического фактора роста, нейротрофического фактора мозга, липидного спектра, гематологический и биохимический анализы крови), оценка по клиническим шкалам. На втором этапе исследования проводился телефонный опрос пациентов, включенных в работу на первом этапе. В качестве конечных точек были выбраны интегративное сосудистое событие и оценка инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина на 90-й день от включения в исследование. В главе приведены и описаны объем и условия проведения комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов, приведено подробное описание клинических шкал, а также преаналитического и аналитического этапов проведения использованных лабораторных методик. Также приведены основные характеристики обследованных пациентов, критерии включения и невключения пациентов в исследование, рассмотрены способы разделения пациентов по группам, обсуждены методы статистической обработки полученных данных в соответствии с поставленными в работе задачами.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общая характеристика участников исследования

В исследование было включено 148 пациентов в возрасте от 50 до 80 лет, в том числе 84 (56,8%) мужчины и 64 (43,2%) женщины, подписавшие информированное добровольное согласие на участие в исследовании. В первой части работы по результатам комплексного клинико-инструментального обследования 124 пациента с атеросклеротической патологией внутренней сонной артерии (стеноз просвета ВСА от 50% до 99%) в зависимости от наличия сосудистых событий в анамнезе были распределены на две группы: 25 пациентов были включены в группу с «асимптомными» стенозами ВСА и 99 пациентов — в группу с «симптомными» стенозами ВСА. В свою очередь группа пациентов с «симптомными» стенозами была разделена на две подгруппы в зависимости от времени развития сосудистого события: 24 пациента были включены в группу с давностью более двух месяцев от развития ТИА или ОНМК и 75 пациентов — в острейшем периоде атеротромботического инсульта или ТИА, вызванных стенозом ВСА (давностью не более первых трех дней от появления первых симптомов сосудистого события).

Группу контроля составили 24 пациента, не имеющих признаков атеросклеротического поражения сонных артерий по результатам дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (комплекс интима-медиа менее 0,9 см), а также с отсутствием анамнестических, клинических и нейровизуализационных данных о перенесенном ОНМК и/или ТИА.

При проведении статистического анализа значимые результаты удалось получить только для данного способа определения «симптомности» стеноза, полученные данные приведены ниже. В то же время второй способ деления «симптомных» стенозов статистически значимых результатов выявить не позволил.

Распределение пациентов по группам представлено на рисунке 3.1.1, а возраст пациентов разных групп отражен на рисунке 3.1.2.

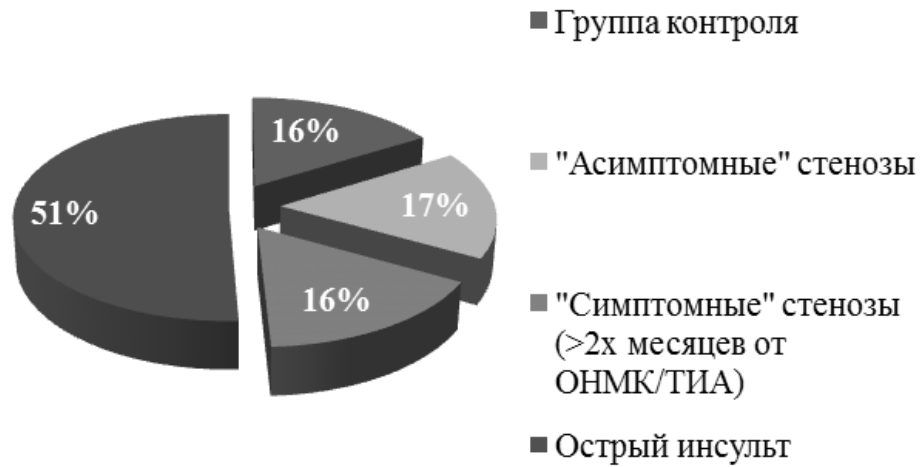


Рисунок 3.1.1 — Распределение пациентов первой части исследования по группам

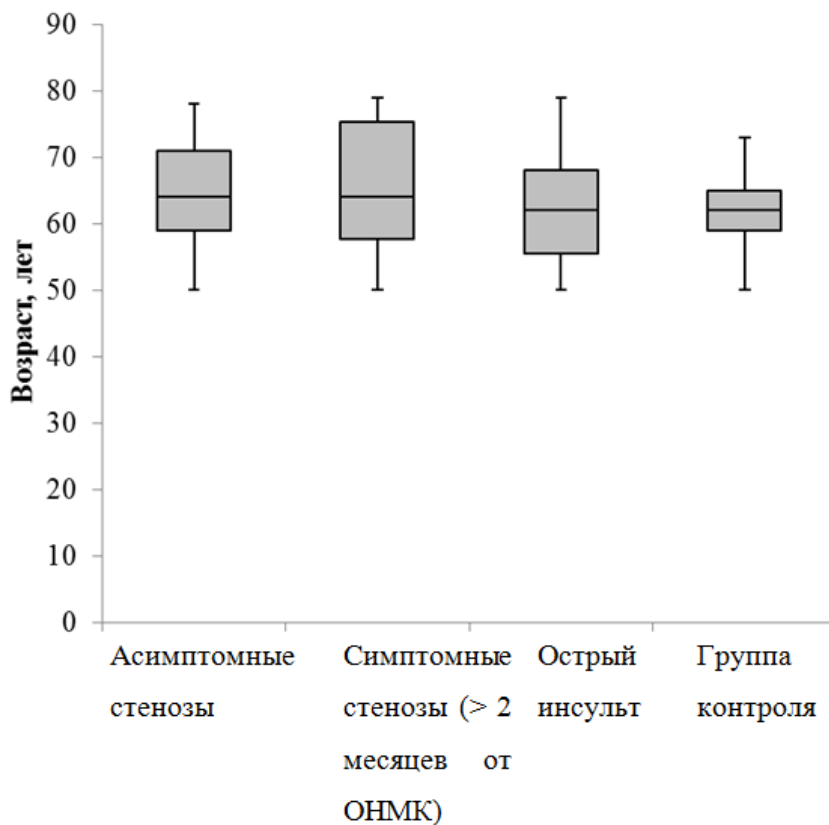


Рисунок 3.1.2 — Возраст пациентов в группах (медиана, 25-й; 75-й перцентили)

Основные демографические характеристики и сосудистые факторы риска у обследованных пациентов представлены в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1 — Основные демографические характеристики и сосудистые факторы риска

Показатель		«Асимп- томные» стенозы, n = 25	«Симптомные» стенозы (>2 месяцев от ОНМК/ ТИА), n = 24	Острый инсульт, n = 75	Группа контроля, n = 24	p*
Пол	Женщины, n (%)	11 (44%)	11 (45,8%)	28 (37,3%)	14 (58,3%)	0,339
	Мужчины, n (%)	14 (56%)	13 (54,2)	47 (62,7%)	10 (41,7%)	
Возраст, лет, Me [25; 75]		64 [59; 71]	64 [57; 72]	62 [55; 68]	62 [59; 65]	0,516
Курение, n (%)		15 (60%)	9 (37,5%)	41 (54,7%)	4 (16,6%)	<0,01
ГБ, n (%)		22 (88%)	21 (87,5%)	68 (91%)	5 (20,8%)	<0,01
ИБС, (%)		16%	12,5%	41,3%	0%	<0,01
Избыточная масса тела ¹		63,2%	53,3%	75%	50%	0,178
Другие сопутствующие заболевания ²		56%	54,2%	41,9%	33,3%	0,31

Примечание: * — уровень значимости для межгруппового сравнения, критерий Краскела–Уоллиса; ¹ — ИМТ > 30 кг/м²; ² — хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хроническое обструктивное заболевание артерий нижних конечностей, варикозная болезнь нижних конечностей, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, мочекаменная болезнь, патология щитовидной железы; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по полу, возрасту и показателю избыточности массы тела. Межгрупповые различия выявлены по курению и наличию у пациентов гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца (ИБС). По другим сопутствующим заболеваниям различий между группами выявлено не было. С учетом полученных данных был предпринят внутригрупповой анализ представленности ГБ, ИБС и курения у обследованных пациентов (таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.2 — Внутригрупповой анализ представленности курения, ГБ и ИБС у обследованных пациентов

Показатель	Сравниваемые подгруппы	p*
Курение	Пациенты со стенозами и пациенты группы контроля	
	«асимптомные» стенозы vs. группа контроля	0,01
	«симптомные» стенозы vs. группа контроля	0,01
	Пациенты со стенозами	
	«асимптомные» стенозы vs. «симптомные» стенозы	>0,05
ГБ	Пациенты со стенозами и пациенты группы контроля	
	«асимптомные» стенозы vs. группа контроля	0,01
	«симптомные» стенозы vs. группа контроля	0,01
	Пациенты со стенозами	
	«асимптомные» стенозы vs. «симптомные» стенозы	>0,05
ИБС	Пациенты со стенозами и пациенты группы контроля	
	«асимптомные» стенозы vs. группа контроля	0,043
	«симптомные» стенозы vs. группа контроля	0,01
	Пациенты со стенозами	
	«асимптомные» стенозы vs. «симптомные» стенозы	>0,05

Примечание: * — уровень значимости для внутригруппового сравнения, критерий Манна-Уитни.

Межгрупповые различия пациентов по наличию ГБ, ИБС и курению были опосредованы исключительно различиями между пациентами со стенозами и группой контроля ($p = 0,043$; $p = 0,01$). При этом подгруппы пациентов со стенозами по данным показателям были в целом сопоставимы.

Межгрупповой анализ степени артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с ГБ выявил достоверные различия ($p = 0,03$) между исследованными группами (таблица 3.1.3).

Таблица 3.1.3 — Степень артериальной гипертензии в группах пациентов

	АГ I ст.	АГ II ст.	АГ III ст.	p*
«Асимптомные» стенозы, %	15,8	15,8	68,4	0,03
«Симптомные» стенозы, %	25,8	23,6	50,6	
Группа контроля, %	100	0	0	

Примечание: * — уровень значимости для межгруппового сравнения, критерий Краскела–Уоллиса; указан процент от пациентов с гипертонической болезнью; АГ — артериальная гипертензия; в качестве границ между степенями АГ приняты значения согласно Рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии (Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Клинические рекомендации), 2015).

Дополнительно было проведено сравнение регулярности приема гипотензивных препаратов (до включения пациентов в исследование) с целью уточнения влияния данного фактора на степень артериальной гипертензии в отдельных группах пациентов (таблица 3.1.4). Проведенный анализ позволил выявить значимые различия между исследуемыми группами больных ($p = 0,019$).

Таблица 3.1.4 — Регулярность приема гипотензивных препаратов пациентами в различных группах

	Регулярный прием гипотензивных препаратов	p*
«Асимптомные» стенозы, %	73%	0,019
«Симптомные» стенозы, %	40,6%	
Группа контроля, %	20%	

Примечание: * — уровень значимости для межгруппового сравнения, критерий Краскела–Уоллиса; указан процент от числа пациентов, нуждающихся в гипотензивной терапии.

В связи с имеющимися межгрупповыми различиями для уточнения характера изменений в отдельных подгруппах был предпринят сравнительный анализ внутри групп (таблица 3.1.5). У всех лиц контрольной группы (100%) отмечалась АГ I степени, в то время как у большинства пациентов со стенозами выявлялась АГ II и III степени, что может быть связано с включением компенсаторных механизмов по поддержанию достаточной церебральной перфузии у данных пациентов. В то же время, пациенты группы «асимптомных» стенозов чаще, чем пациенты с «симптомными» стенозами, получали регулярную гипотензивную терапию, что служило эффективной первичной профилактикой цереброваскулярных осложнений. При дополнительном сравнении регулярности приема препаратов среди пациентов с «симптомными» стенозами в разные сроки от начала сосудистого события было установлено, что пациенты в отсроченном периоде сосудистого события чаще, чем пациенты подгруппы острейшего периода ОНМК или ТИА, регулярно принимали гипотензивную терапию до включения в исследование ($p < 0,05$), что иллюстрирует соблюдение пациентами после перенесенного инсульта рекомендаций по вторичной профилактике. При этом различий в отношении регулярности приема препаратов между группами пациентов с «асимптомными» стенозами и «симптомными» стенозами вне

острого периода ОММК не выявлено ($p = 0,795$). Подавляющему большинству пациентов контрольной группы прием гипотензивной терапии не требовался.

Таблица 3.1.5 — Различия между группами пациентов по степени артериальной гипертензии и регулярности приема препаратов

Показатель	Сравниваемые подгруппы	p*
Степень АГ	Пациенты со стенозами и пациенты группы контроля	
	«асимптомные» стенозы vs. группа контроля	0,01
	«симптомные» стенозы vs. группа контроля	0,01
	Пациенты со стенозами	
	«асимптомные» стенозы vs. «симптомные» стенозы	0,958
Регулярный прием гипотензивных препаратов	Пациенты со стенозами и пациенты группы контроля	
	«асимптомные» стенозы vs. группа контроля	0,075
	«симптомные» стенозы vs. группа контроля	0,031
	Пациенты со стенозами	
	«асимптомные» стенозы vs. «симптомные» стенозы	0,011

Примечание: * — уровень значимости для внутригруппового сравнения, критерий Манна–Уитни.

Также был произведен анализ инструментальных данных по основным характеристикам атеросклеротических бляшек (АСБ) у пациентов со стенозами сонных артерий (таблица 3.1.6), который показал, что исследованные группы пациентов были сопоставимы по размеру стеноза.

При исследовании показателей стабильности атеросклеротических бляшек в сонных артериях среди пациентов со стенозами по данным дуплексного сканирования БЦА были выявлены межгрупповые различия, что позволило провести дальнейшее внутригрупповое сравнение (таблица 3.1.7). Значимые различия выявлялись только между группами острого инсульта и «асимптомных» стенозов, что может подтверждать связь нестабильности атеросклеротической

бляшки, выявленной по данным дуплексного сканирования БЦА, и сосудистого события. Показатели стабильности атеросклеротических бляшек у пациентов с «асимптомными» стенозами и пациентов в отсроченном периоде сосудистого события между собой не различались. Статистически значимых различий по другим ультразвуковым характеристикам атеросклеротических бляшек в исследуемых подгруппах выявлено не было.

Таблица 3.1.6 — Характеристики атеросклеротического поражения у пациентов со стенозами

Показатель	«Асимптомные» стенозы, n = 25	Отсроченный период ОНМК/ ТИА, n = 24	Острый инсульт, n = 75	p*
Стеноз ВСА 50–70%	48%	29,2%	29,3%	0,191
Стеноз ВСА $\geq 70\%$	52%	70,8%	70,7%	
Нестабильная АСБ ВСА по дуплексу БЦА	20%	25%	50,7%	0,038

Примечание: * — уровень значимости для внутригруппового сравнения, критерий Манна–Уитни; ВСА — внутренняя сонная артерия; АСБ — атеросклеротическая бляшка; БЦА — брахиоцефальные артерии.

Таблица 3.1.7 — Различия по стабильности атеросклеротических бляшек у пациентов со стенозами

Сравниваемые подгруппы	Значимость (p)*
«Асимптомные» стенозы vs. отсроченный период ОНМК/ ТИА	0,94
«Асимптомные» стенозы vs. острый инсульт	0,028
Отсроченный период ОНМК/ ТИА vs. острый инсульт	0,077

Примечание: * — уровень значимости для внутригруппового сравнения, критерий Манна–Уитни.

3.2. Клинические характеристики обследованных пациентов

В дальнейшем было произведено сравнение неврологического статуса в подгруппах участников (таблица 3.2.1). Межгрупповое сравнение выявило различия по всем показателям неврологического статуса, кроме координаторных нарушений, что обусловлено включением в исследование пациентов с каротидными стенозами и инсультами в бассейне сонных артерий. Закономерным образом у «симптомных» пациентов любого срока давности от сосудистого события по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с «асимптомными» стенозами значительно чаще встречались речевые нарушения, симптомы поражения черепно-мозговых нервов, пирамидная симптоматика и нарушения чувствительности. При этом у пациентов со стенозами без инсультов в анамнезе значительно чаще по сравнению со здоровыми лицами выявлялись когнитивные нарушения ($p = 0,043$) и пирамидная симптоматика в виде анизорефлексии ($p = 0,043$) и патологических стопных знаков ($p = 0,011$), соответствующих контралатеральному стенозу.

Таблица 3.2.1 — Неврологический статус у пациентов разных подгрупп

Неврологический дефицит	«Асимптомные» стенозы	«Симптомные» стенозы в отсроченном периоде ОНМК/ТИА	Острый инсульт/ТИА	Группа контроля	p*
Когнитивные нарушения	20%	56,5%**	33,3%***	0	<0,01
Речевые нарушения	0	20%	75,7%	0	<0,01
Нарушение функции ЧМН	0	47,8%	81,3%	0	<0,01

Неврологический дефицит	«Асимптомные» стенозы	«Симптомные» стенозы в отсроченном периоде ОНМК/ТИА	Острый инсульт/ТИА	Группа контроля	p*
Парезы	0	29,2%	78,7%	0	<0,01
Анизорефлексия, соответствующая контрлатеральному стенозу	16%	54,2%	81,3%	0	<0,01
Патологические стопные знаки, соответствующие контрлатеральному стенозу	16%	37,5%	69,3%	0	<0,01
Нарушения чувствительности по гемитипу	0	28%	78,6%	0	<0,01
Нарушения координации	0	9%	6,7%	0	>0,05

Примечание: ЧМН — черепно-мозговые нервы; * — уровень значимости для межгруппового сравнения, критерий Краскела–Уоллиса; ** — из 23 пациентов, которым возможно было провести тестирование когнитивных функций с использованием шкалы MMSE; *** — из 65 пациентов, которым возможно было провести тестирование когнитивных функций с использованием шкалы MMSE.

В дальнейший анализ когнитивных функций были включены 25 пациентов с «асимптомными» стенозами (100% от исходной подгруппы), 24 пациента группы контроля (100% от исходной подгруппы), а также часть пациентов с

«симптомными» стенозами. Ввиду наличия у многих пациентов с инсультами грубых афатических расстройств и/или общемозговой симптоматики удалось включить 23 пациента из подгруппы «симптомных» стенозов в отсроченном периоде сосудистого события (95,8% от исходной подгруппы) и 45 пациентов из подгруппы пациентов в острейшем периоде сосудистого события (45,5% от исходной подгруппы). В ходе обследования данных пациентов удалось показать ряд закономерностей, представленных в таблице 3.2.2.

Таблица 3.2.2 — Когнитивные нарушения в подгруппах пациентов

Балл по шкале MMSE	«Асимптомные» стенозы, n = 25	«Симптомные» стенозы в отсроченном периоде ОНМК/ТИА, n = 23	Острый инсульт, n = 65	Группа контроля, n = 24	p*
MMSE 28–30 баллов	80%	43,5%	66,7%	100%	<0,001
MMSE 24–27 баллов	20%	34,8%	17,8%	0%	0,007
MMSE ≤ 23 баллов	0%	21,7%	15,5%	0%	0,146

Примечание: MMSE — краткая шкала оценки психического статуса; * — уровень значимости для межгруппового сравнения, критерий Краскела–Уоллиса.

Было показано, что у лиц группы контроля отсутствовали когнитивные нарушения. У пациентов с «асимптомными» ($p = 0,043$) и «симптомными» атеросклеротическими стенозами БЦА ($p < 0,01$) значимо чаще, чем у пациентов группы контроля, встречались когнитивные нарушения (оценка по шкале MMSE < 28 баллов). При этом у пациентов вне острого периода сосудистого события

нормальные когнитивные функции встречались значимо реже, чем у пациентов с «асимптомными» стенозами ($p = 0,009$). Число пациентов без когнитивного дефицита в подгруппах пациентов с «асимптомными» стенозами и пациентов в острейшем периоде сосудистого события был сопоставимо.

Пациенты с умеренными когнитивными нарушениями, что соответствует 24–27 баллам по шкале MMSE, преобладали в подгруппах пациентов со стенозами по сравнению с группой контроля (при уровне значимости $p < 0,05$ для пациентов с «асимптомными» стенозами и для пациентов в острейшем периоде сосудистого события и $p < 0,001$ для подгруппы пациентов вне острого периода сосудистого события). При этом существенной разницы между отдельными подгруппами пациентов со стенозами по сравнению друг с другом выявлено не было.

Несколько иные закономерности были показаны для пациентов с деменцией (≤ 23 балла по шкале MMSE). Так, деменция встречалась в равной степени у пациентов с «симптомными» стенозами в разные сроки от сосудистого события, в то время как среди пациентов с «асимптомными» стенозами и в группе контроля таких пациентов выявлено не было. При последующей обработке данных были показаны характерные особенности структуры когнитивных расстройств у пациентов со стенозами сонных артерий, данные представлены в таблице 3.2.3.

Таблица 3.2.3 — Нарушения когнитивной сферы у пациентов со стенозами БЦА

Задание шкалы MMSE	«Асимптомные» стенозы	«Симптомные» стенозы	Группа контроля	p*
	Количество человек, допустивших ошибки (%)			
Ориентация во времени и пространстве	4%	42,2% ^{1,3}	0%	<0,01
Восприятие	0%	8,8%	0%	>0,05
Внимание и счет	44% ²	88,9% ^{1,4}	16,6%	<0,01

Задание шкалы MMSE	«Асимптомные» стенозы	«Симптомные» стенозы	Группа контроля	p*
	Количество человек, допустивших ошибки (%)			
Память	48% ²	91,1% ^{1,4}	20,8%	<0,01
Речь	0%	11,1%	0%	>0,05
Повторение	4%	17,8%	0%	>0,05
Операция из 3 действий	12%	42,2% ^{1,4}	0%	<0,01
Чтение	0%	11,1%	0%	>0,05
Письмо	0%	13,3%	0%	>0,05
Копирование рисунка	12%	77,8% ^{1,4}	0%	<0,01

Примечание: * — уровень значимости для межгруппового сравнения, критерий Краскела–Уоллиса; 1–4 — уровень значимости для внутригруппового сравнения, критерий Манна–Уитни; ¹ — $p < 0,01$ по сравнению с группой контроля; ² — $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля; ³ — $p < 0,05$ по сравнению с группой «асимптомных» стенозов; ⁴ — $p < 0,01$ по сравнению с группой «асимптомных» стенозов.

По результатам межгруппового сравнения статистически значимые различия выявлялись в таких сферах как ориентация во времени и пространстве, внимание и счет, память, операция из 3 действий и копирование рисунка. Это позволило провести внутригрупповой анализ по данным показателям. По данным внутригруппового сравнения, у пациентов с «асимптомными» стенозами по сравнению с группой контроля чаще встречались затруднения при выполнении заданий на память ($p < 0,05$), а также внимание и счет ($p < 0,05$). У пациентов с «симптомными» стенозами при сравнении с группой контроля и пациентами с «асимптомными» стенозами значимо чаще страдало как выполнение заданий на память, внимание и счет, так и на ориентировку во времени и пространстве, операция из 3 действий и копирование рисунка.

При анализе жалоб пациентов обращало на себя внимание, что помимо «специфичных» для «симптомных» пациентов жалоб (например, на слабость в конечностях, нарушение речи и т. д.), многие пациенты разных подгрупп предъявляли жалобы «неспецифического» характера, непосредственно не связанные с наличием у пациентов неврологического дефицита, обусловленного инсультом. К ним, в частности, были отнесены жалобы на повышенную утомляемость, общую слабость, мелькание «мушек» перед глазами, несистемное головокружение. С учетом грубых афатических нарушений сбор жалоб был возможен у 23 пациентов вне острого периода ОНМК и 65 пациентов в острейшем периоде сосудистого события. Был проведен анализ подобных жалоб, результаты которого приведены на рисунке 3.2.1.

По сравнению с участниками других групп наиболее часто жалобы «неспецифического» характера предъявляли пациенты в острейшем периоде сосудистого события ($p < 0,01$). При этом у пациентов с «асимптомными» стенозами и стенозами в отсроченном периоде сосудистого события данные жалобы также присутствовали значительно чаще, чем у лиц группы контроля ($p = 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно).

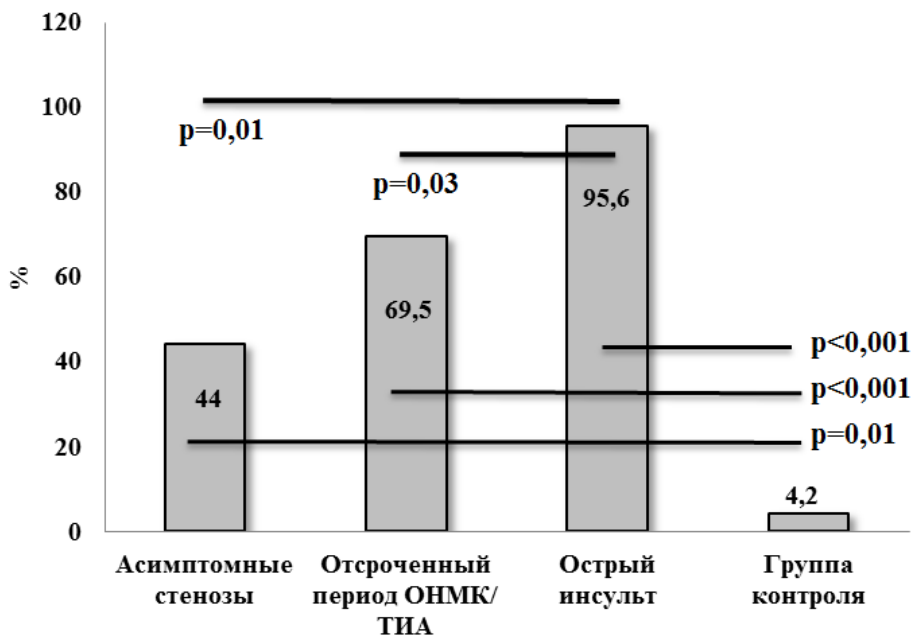


Рисунок 3.2.1 — Распространенность жалоб «неспецифического» характера в подгруппах пациентов

В ходе последующего анализа было выявлено достоверно более частое наличие подобных жалоб у пациентов с ГБ ($p < 0,001$), ИБС ($p = 0,011$) и курением ($p < 0,001$). С учетом имеющихся различий между группой контроля и группами стенозов, для исключения данного искажающего влияния был предпринят анализ связи «неспецифических» жалоб и указанных заболеваний только у пациентов со стенозами ВСА. У данной категории больных выявленные закономерности подтвердились только в отношении связи наличия ГБ и жалоб «неспецифического» характера ($p = 0,011$). При сравнении пациентов с подобными жалобами по полу, возрасту, наличию других сопутствующих заболеваний значимых различий выявлено не было. Однако было показано, что пациенты со стенозами более 70% значимо чаще предъявляли «неспецифические» жалобы по сравнению с пациентами со стенозами 50–70% (84,4% и 35,8%, соответственно, $p = 0,018$).

3.3. Лабораторные показатели в подгруппах обследуемых пациентов

Данные анализа связи уровней лабораторных показателей с клиническими и инструментальными данными приведены в Приложении.

При анализе уровней биомаркеров атеросклероза у пациентов различных групп статистически значимые различия удалось выявить по уровням сывороточного АДМА и вч СРБ (рисунок 3.3.1). Медиана АДМА у пациентов с «симптомными» стенозами в острейшем периоде атеротромботического инсульта или ТИА составила 0,68 [0,61; 0,71] мкмоль/л, что было значимо выше, чем медиана уровней АДМА у пациентов контрольной группы (0,5 [0,44; 0,57] мкмоль/л, $p = 0,043$), пациентов с «симптомными» стенозами в отсроченном периоде сосудистого события (0,57 [0,49; 0,63] мкмоль/л, $p = 0,043$) и пациентов с «асимптомными» стенозами (0,52 [0,46; 0,58] мкмоль/л, $p = 0,004$). Медиана уровня вч СРБ у пациентов с «симптомными» стенозами в первые 3 суток от

начала сосудистого события составила 9,4 [3,6; 23,5] мг/л, что было значимо выше, чем медиана уровня данного показателя у группы контроля (2,9 [0,9; 4,3] мг/л, $p < 0,001$), пациентов с «симптомными» стенозами вне острого периода инсульта (3,8 [1,3; 5,9] мг/л, $p = 0,003$) и пациентов подгруппы «асимптомных» стенозов (1,9 [0,9; 4,4] мг/л, $p < 0,001$). При этом статистически значимой разницы между группами контроля, подгруппой пациентов с «асимптомными» стенозами и подгруппой пациентов в отсроченном периоде сосудистого события выявлено не было ни по уровню АДМА, ни по уровню вч СРБ.

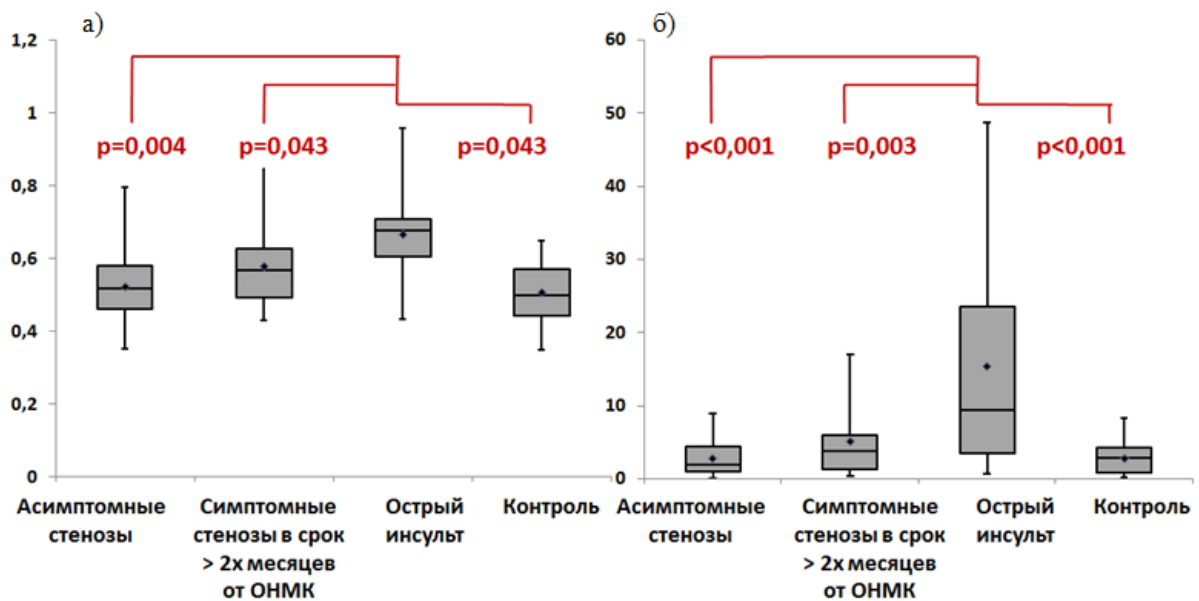


Рисунок 3.3.1 — Уровни биомаркеров в подгруппах пациентов со стенозами для: а) АДМА; б) вч СРБ; критерий Краскела–Уоллиса; «ящики и усы»; медиана [25; 75]

При анализе биомаркеров «ишемической толерантности» также был выявлен ряд закономерностей (рисунок 3.3.2). Было показано, что уровень IGF-1 в группе пациентов в острейшем периоде сосудистого события составил 68,3 [63,1; 75,9] нг/мл, что было значимо ниже, чем уровень данного показателя у лиц без атеросклероза БЦА (142,2 [100,8; 161,9] нг/мл, $p = 0,033$) и пациентов группы «асимптомных» стенозов (103,8 [89,6; 126,1] нг/мл, $p = 0,004$). Статистически значимых различий по уровню IGF-1 между подгруппами пациентов с «симптомными» стенозами в разные сроки от инсульта выявить не удалось, хотя уровень IGF-1 был несколько ниже в подгруппе пациентов в острейшем периоде

атеротромботического ОНМК по сравнению с уровнем данного показателя у пациентов в отсроченном периоде сосудистого события (68,3 [63,1; 75,9] и 128,9 [102,6; 175,2] нг/мл, соответственно). Сходным образом, уровень IGF-2 в подгруппе пациентов в острейшем периоде сосудистого события был значительно ниже, чем концентрация данного показателя у пациентов с «асимптомными» стенозами (690 [478; 1035] и 1014 [805; 1348] нг/мл, соответственно, $p = 0,006$). Однако, хотя уровень IGF-2 в группе контроля (796 [682; 1082] нг/мл) и в группе «симптомных» стенозов в отсроченном периоде сосудистого события (867 [692; 1133] нг/мл) и был несколько выше, чем уровень IGF-2 в подгруппе пациентов в острейшем периоде ОНМК/ТИА, данные различия были статистически незначимы. При анализе уровней IGFBP-2, связывающего инсулиноподобные факторы роста и подавляющего их нейропротективный эффект, были выявлены обратные закономерности. Так, максимальный сывороточный уровень IGFBP-2 определялся в подгруппе пациентов в первые 3 суток от начала сосудистого события и составлял 99,2 [49,3; 139,2] нг/мл, что было значительно выше, чем концентрация данного биомаркера в группе контроля (49,9 [40,1; 59,5] нг/мл, $p = 0,008$), и несколько выше, чем уровень IGFBP-2 в подгруппе пациентов в отсроченном периоде сосудистого события (68,3 [52,2; 87,9] нг/мл) и подгруппе пациентов с «асимптомными» стенозами (64,7 [60,8; 102,8] нг/мл), хотя различия с указанными группами были статистически незначимы. Также было показано, что уровень IGFBP-2 был выше у пациентов с «асимптомными» стенозами (64,7 [60,8; 102,8] нг/мл) по сравнению с его концентрацией у лиц без атеросклероза БЦА (49,9 [40,1; 59,5] нг/мл, $p = 0,015$). По IGF-1 и IGF-2 статистически значимых различий между подгруппами пациентов группы контроля и пациентов с «асимптомными» стенозами выявить не удалось. Также ни по одному из перечисленных биомаркеров не было статистически значимых различий как между подгруппами пациентов с «асимптомными» стенозами БЦА и «симптомными» пациентами в отсроченном периоде сосудистого события, так и между участниками группы контроля и пациентами в отсроченном периоде сосудистого события.

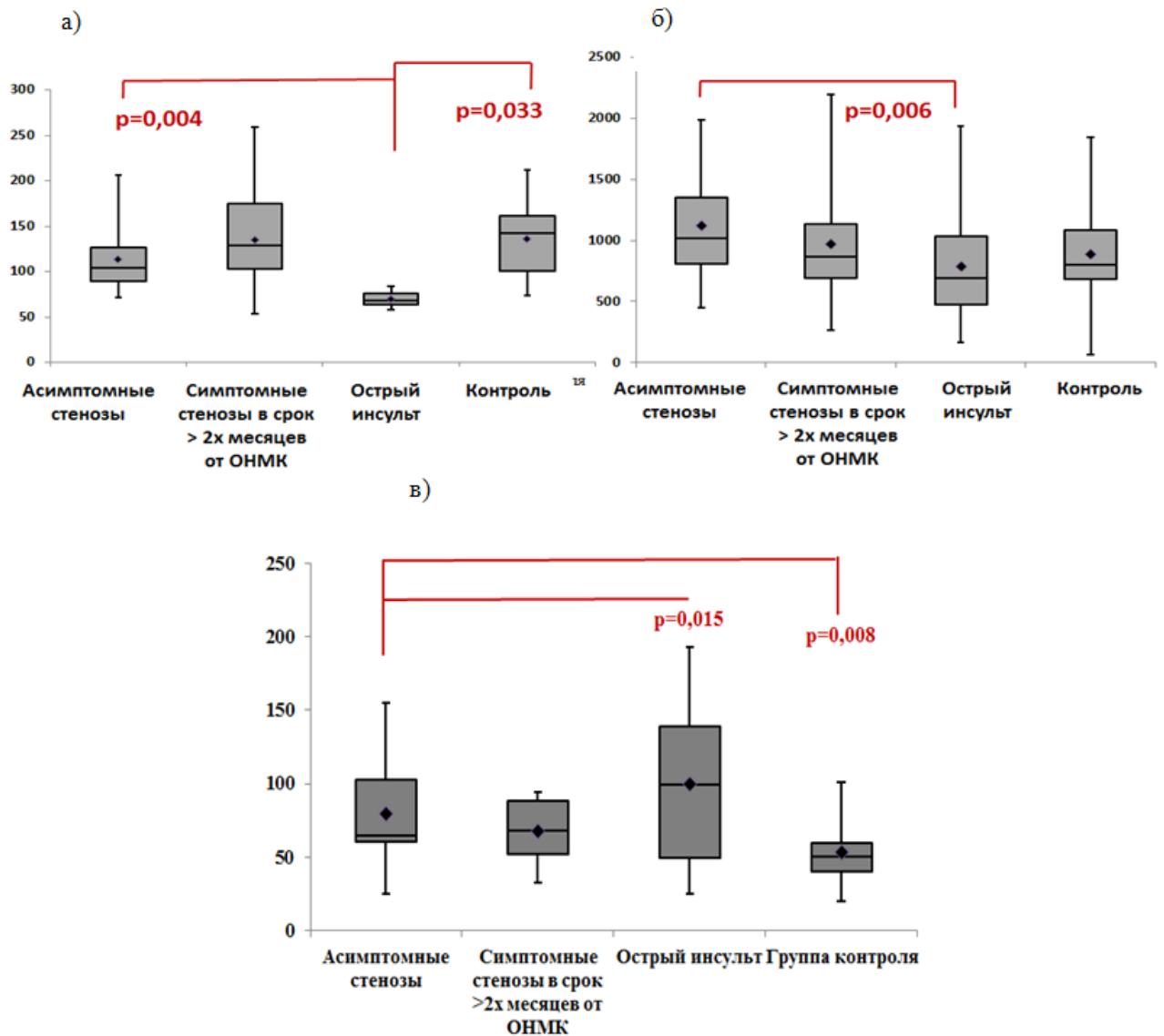


Рисунок 3.3.2 — Уровни биомаркеров в подгруппах пациентов со стенозами для: а) IGF-1; б) IGF-2; в) IGFBP-2, критерий Краскела–Уоллиса; «ящики и усы»; медиана [25; 75]

По другим биомаркерам (ЛП ФЛА2, липопротеин (а), PAPP-A, PNF H, GFAP, IGFBP-1, IGFBP-3, CNTF, BDNF и EPO) различия между подгруппами пациентов были статистически незначимы.

Дополнительно был проведен анализ уровней изучаемых лабораторных биомаркеров у пациентов с ИБС. Было показано, что у пациентов с ИБС по сравнению с пациентами без ИБС значимо выше были уровни АДМА (0,54 [0,46; 0,63] и 0,64 [0,61; 0,78] мкмоль/л, соответственно, $p = 0,01$), вч СРБ (6,1 [3,5; 11,5] и 3,5 [1,5; 8,6] мг/л, соответственно, $p = 0,027$) и IGFBP-2 (109,2 [74,4; 143,5] и

60,8 [43,1; 94,1] нг/мл, соответственно, $p = 0,006$). Для исключения влияния разницы по наличию ИБС у пациентов со стенозами и группой контроля был произведен уточняющий анализ по связи уровней биомаркеров с ИБС только у пациентов со стенозами БЦА. При этом статистически значимая разница сохранялась только по уровню ADMA (0,64 [0,48; 0,68] и 0,54 [0,47; 0,62] мкмоль/л, соответственно, $p = 0,011$) (рисунок 3.3.3). По другим биомаркерам (вч СРБ и IGFBR-2) выявленные закономерности не подтвердились, что, вероятно, объясняется межгрупповыми различиями по представленности ИБС в подгруппах больных.

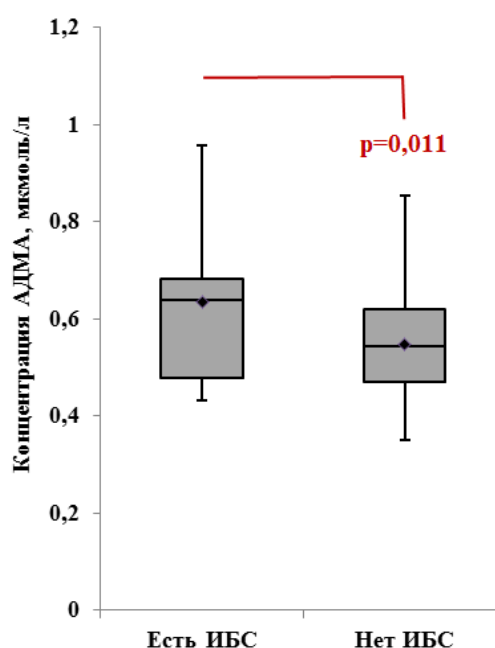


Рисунок 3.3.3 — Уровень АДМА у пациентов со стенозами ВСА с ИБС, критерий Краскела–Уоллиса; «ящики и усы»; медиана [25; 75]

По другим биомаркерам (ЛПА ФЛА2, липопротеин (а), PAPP-A, PNF H, GFAP, IGF-1, IGF-2, IGFBR-1, IGFBR-3, CNTF, BDNF и EPO) статистически значимых различий между пациентами с ИБС и без ИБС получено не было.

При анализе уровня лабораторных маркеров у пациентов с ГБ по сравнению с пациентами без ГБ значимо выше оказались концентрации вч СРБ (4,4 [2,2; 11,9] и 1,5 [0,8; 4,6] мг/л, соответственно, $p = 0,004$) и IGFBR-2 (77,1 [50,7; 114,8] и 49,4 [38,9; 64] нг/мл, соответственно, $p = 0,006$). По другим лабораторным

показателям (ЛПА ФЛА2, липопротеин (а), ADMA, PAPP-A, PNF H, GFAP, IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-3, CNTF, BDNF и EPO) разницы между подгруппами пациентов с ГБ и без ГБ выявлено не было. Для исключения искажающего влияния разницы по наличию ГБ у пациентов со стенозами и здоровыми добровольцами был проведен анализ по связи уровней вч СРБ и IGFBP-2 с ГБ только у пациентов со стенозами. При этом статистически значимые различия подтверждались только по уровню вч СРБ (4,4 [2,3; 11,8] и 1,5 [0,9; 4,3] мг/л, соответственно, $p = 0,012$) (рисунок 3.3.4).

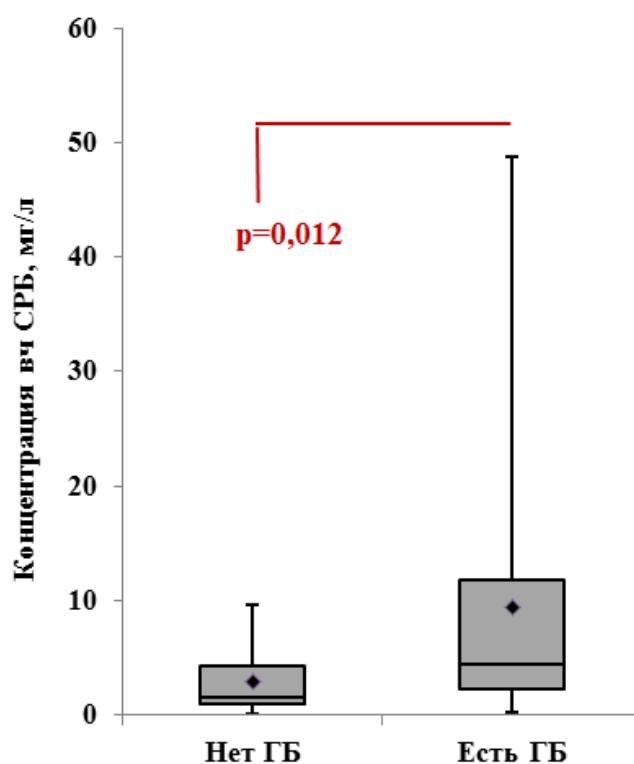


Рисунок 3.3.4 — Уровень вч СРБ у пациентов со стенозами ВСА с ГБ, критерий Краскела–Уоллиса; «ящики и усы»; медиана [25; 75]

Кроме того, были выявлены закономерности по уровням биомаркеров у курящих пациентов. У курящих лиц по сравнению с некурящими уровни вч СРБ (4,8 [2,1; 11,6] и 2,7 [0,98; 5,6] мг/л, соответственно, $p = 0,017$) и IGFBP-2 (89,7 [50,5; 116,9] и 57,9 [41,9; 78,9] нг/мл, соответственно, $p = 0,03$) были значимо выше, а уровень IGFBP-3 значимо ниже (2916 [2519; 3230] и 3418 [3034; 3915] нг/мл, соответственно, $p = 0,003$). Уровни других исследованных биомаркеров у курящих и некурящих пациентов не различались. Для исключения влияния

разницы между пациентами со стенозами БЦА и группой контроля был проведен анализ связи уровней биомаркеров с курением только среди пациентов со стенозами. Данный анализ подтвердил статистически значимые взаимосвязи с курением только для IGFBP-3 (2916 [2554; 3209] и 3418 [3094; 3915] нг/мл, соответственно, $p = 0,018$) (рисунок 3.3.5).

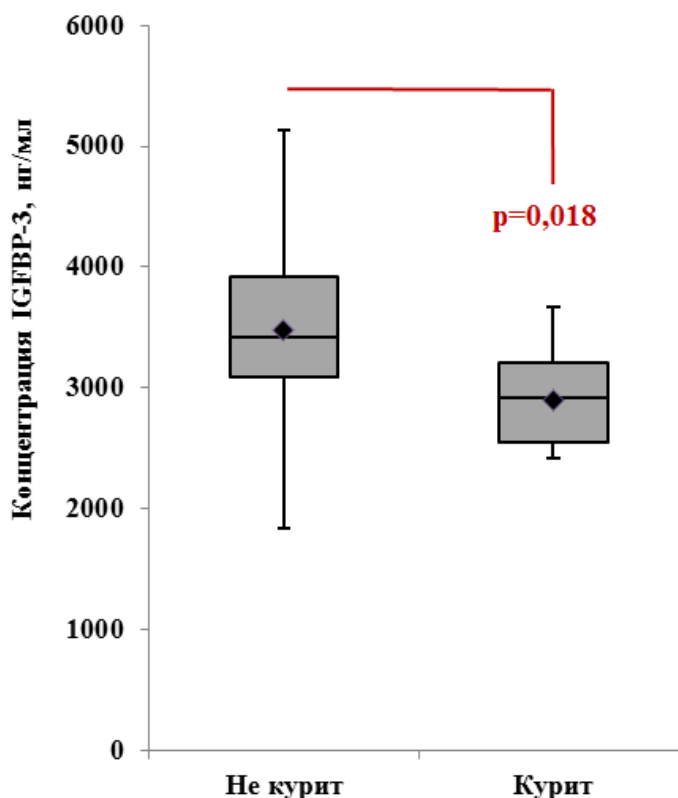


Рисунок 3.3.5 — Уровень IGFBP-3 у курящих пациентов со стенозами ВСА, критерий Краскела–Уоллиса; «ящики и усы»; медиана [25; 75]

Помимо этого, были выявлены различия уровней биомаркеров в зависимости от гендерной принадлежности и возраста пациентов. Так, было показано, что у женщин по сравнению с мужчинами были выше уровни ЛП ФЛА2 (19,1 [11,3; 30,4] и 11,4 [7,1; 17,6] нг/мл, соответственно, $p = 0,003$), IGF-1 (139,6 [97,7; 186,2] и 99,2 [83,9; 126,9] нг/мл, соответственно, $p = 0,028$) и IGFBP-3 (3527 [3267; 3932] и 2731 [2572; 3198] нг/мл, соответственно, $p = 0,023$), и ниже уровни IGFBP-2 (57,6 [40,6; 78,6] и 91,4 [50,2; 129,7] нг/мл, соответственно, $p = 0,023$) и CNTF (110,6 [45,8; 192,4] и 190,8 [120,5; 250,1] пг/мл, соответственно, $p = 0,005$). По другим исследованным лабораторным показателям различий между

мужчинами и женщинами не наблюдалось. При анализе возрастных категорий пациентов было выявлено, что уровни IGFBR-2 были значимо выше в подгруппе пациентов старше 75 лет по сравнению с более молодыми пациентами (97,5 [82,7; 177,5] и 62,6 [46,3; 103,9] нг/мл, соответственно, $p = 0,029$).

3.4. Связь лабораторных показателей с нестабильностью атеросклеротических бляшек сонных артерий

При анализе связи нестабильности АСБ ВСА по данным дуплексного сканирования БЦА с концентрацией лабораторных маркеров была выявлена прямая зависимость по уровню вч СРБ. Отношение шансов (ОШ) для вч СРБ составило 1,067 (95% ДИ, 1,012–1,124, $p = 0,016$), то есть на каждую концентрационную единицу повышения уровня вч СРБ вероятность нестабильности АСБ ВСА увеличивались в 1,07 раза. При этом уровни вч СРБ у пациентов с нестабильными АСБ по сравнению с его уровнями у лиц со стабильными АСБ составили 7,3 [3,3; 23,5] и 3,2 [1,9; 7,3] мг/л, соответственно, $p = 0,019$ (рисунок 3.4.1а). Для биомаркеров из семейства инсулиноподобных факторов роста сходные закономерности были выявлены для IGFBR-2. ОШ составило 1,029 (95% ДИ, 1,006–1,053, $p = 0,013$), то есть на каждую концентрационную единицу повышения уровня IGFBR-2 вероятность нестабильности АСБ ВСА увеличивались в 1,03 раза. Уровни IGFBR-2 у пациентов с нестабильными АСБ по сравнению с уровнями IGFBR-2 у пациентов со стабильными атеросклеротическими бляшками составили 125,4 [76,4; 169,2] и 57,7 [46,5; 80,2] нг/мл, соответственно, $p = 0,008$ (рисунок 3.4.1б).

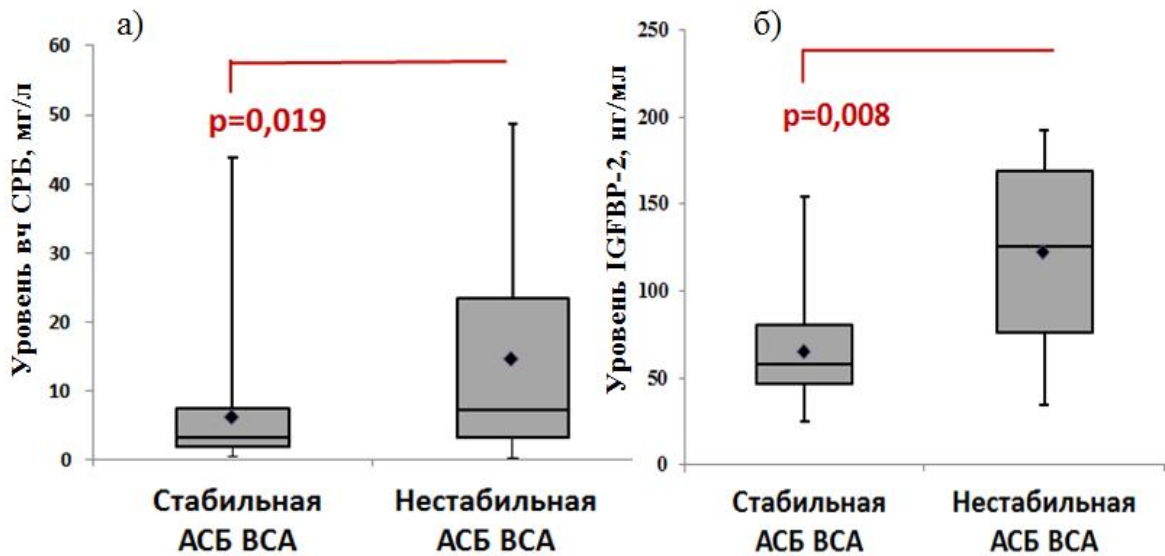


Рисунок 3.4.1 — Уровни биомаркеров у пациентов со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками (АСБ) внутренних сонных артерий (ВСА) для: а) вч СРБ; б) IGFBP-2, критерий Краскела–Уоллиса; «ящики и усы»; медиана [25; 75]

Характеристическая кривая по нестабильности атеросклеротической бляшки подтвердила статистическую значимость уровня вч СРБ в прогнозе нестабильности АСБ ВСА, кривая находилась выше диагональной опорной линии (рисунок 3.4.2а). Площадь под кривой составила 0,681 (95% ДИ, 0,550–0,793) при $p = 0,017$. Пороговое значение концентрации вч СРБ в отношении нестабильности АСБ ВСА составило $>12,7$ мг/л с чувствительностью 40,91% и специфичностью 92,5%. В свою очередь для IGFBP-2 кривая также находилась выше диагональной опорной линии (рисунок 3.4.2б), а площадь под кривой составила 0,785 (95% ДИ, 0,597–0,913) при $p = 0,0059$. Пороговое значение концентрации IGFBP-2 в отношении нестабильности АСБ ВСА составило $>102,84$ нг/мл с чувствительностью 70% и специфичностью 90%.

По остальным исследованным лабораторным показателям (ЛПА ФЛА2, липопротеин (а), ADMF, PAPP-A, PNF H, GFAP, IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-3, CNTF, BDNF и EPO) статистически значимой разницы между пациентами с нестабильными и пациентами со стабильными атеросклеротическими бляшками сонных артерий показано не было.

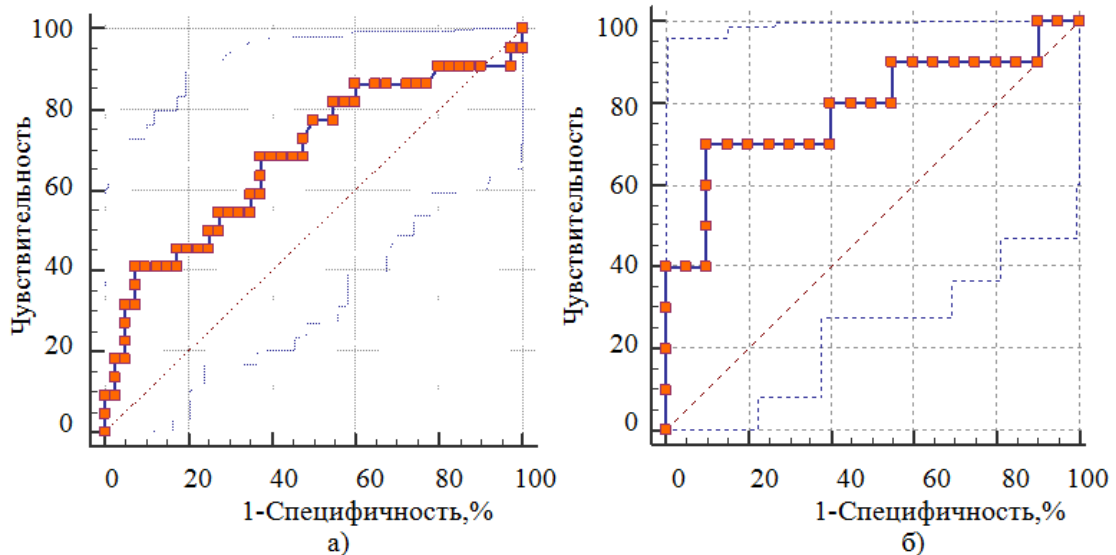


Рисунок 3.4.2 — Характеристические кривые уровня биомаркеров по нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях для: а) vC SRB; б) IGFBP-2, ROC анализ

При анализе связи лабораторных показателей с регулярным приемом препаратов, размером стеноза ВСА статистически значимых различий не было выявлено ни по одному из исследованных биомаркеров.

3.5. Связь клинико-лабораторных показателей у пациентов со стенозами внутренних сонных артерий с тяжестью инсульта и исходной степенью инвалидизации

При анализе инвалидизации, оцениваемой по модифицированной шкале Рэнкина (mRs), были выделены подгруппы пациентов с низкой степенью инвалидизации, что соответствовало оценке по mRs ≤ 2 балла и пациенты с высокой степенью инвалидизации (оценка по mRs > 2 балла). Было показано, что пациенты с высокой степенью инвалидизации присутствовали только в группе «симптомных» стенозов, в то время как в подгруппах пациентов с «асимптомными» стенозами и в группе контроля таких больных выявлено не

было, что связано с особенностями неврологического статуса у данной категории пациентов.

При этом в подгруппе «симптомных» пациентов в отсроченном периоде сосудистого события пациентов с высокой степенью инвалидизации было значительно меньше, чем в подгруппе с «симптомными» стенозами в острейшем периоде инсульта ($p < 0,001$). Это может быть связано как с исходными особенностями пациентов в данной выборке, так и с тем, что пациенты в отсроченном периоде ОНМК уже прошли реабилитационное лечение и были глубоко инвалидизированы в меньшем проценте случаев. В дальнейшем нами был предпринят анализ различий степени инвалидизации между пациентами с «асимптомными» стенозами и группой контроля (рисунок 3.5.1).

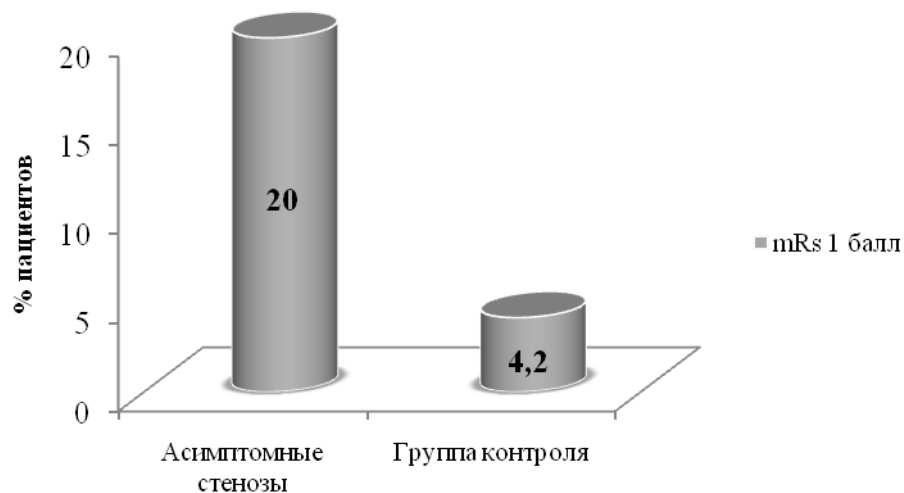


Рисунок 3.5.1 — Оценка по модифицированной шкале Рэнкина (mRs) в подгруппе пациентов с «асимптомными» стенозами и группе контроля

Было выявлено, что среди пациентов с «асимптомными» стенозами ВСА значительно чаще встречаются пациенты с оценкой по mRs 1 балл, чем в группе контроля ($p = 0,006$).

С учетом данных о том, что у пациентов как с «симптомными», так и «асимптомными» стенозами БЦА по сравнению с группой контроля достоверно выше были значения по mRs, был предпринят дальнейший анализ факторов,

связанных с инвалидизацией, у больных со стенозами БЦА (таблицы 3.5.1 и 3.5.2).

Таблица 3.5.1 — Корреляция факторов с исходной оценкой по модифицированной шкале Рэнкина (mRs) у пациентов со стенозами ВСА

Фактор	Корреляция с оценкой по mRs	Значимость, p*
Возраст	0,046	0,613
САД, мм рт. ст	-0,103	0,135
ДАД, мм рт. ст	-0,097	0,293
ИМТ	0,134	0,241
Размер стеноза ВСА	0,268	0,003
Оценка по шкале MMSE в баллах	-0,309	0,003
Оценка по NIHSS в баллах**	0,86	<0,01

Примечание: * — tau-b Кендалла; ** — только для пациентов с инсультом

Таблица 3.5.2 — Связь факторов с исходной степенью инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина (mRs) у пациентов со стенозами ВСА

Фактор		Оценка по mRs ≤ 2 балла, %	Оценка по mRs > 3 балла, %	Значимость, p*
Пол	Женщины	57,1	42,9	0,378
	Мужчины	48,8	41,2	
Симптомность стеноза	Да	40	60	<0,01
	Нет	100	0	

Окончание таблицы 3.5.2

Фактор		Оценка по mRs \leq 2 балла, %	Оценка по mRs $>$ 3 балла, %	Значимость, p*
Курение	Да	50,8	49,2	0,091
	Нет	67,4	32,6	
Наличие ГБ	Да	50,4	49,6	0,09
	Нет	100	0	
Наличие ИБС	Да	28,9	71,1	0,01
	Нет	62,5	37,5	
Прием препаратов до включения в исследование**	Да	66	34	0,021
	Нет	42,8	57,2	
Нестабильная АСБ ВСА по дуплексу БЦА	Да	44,8	55,2	0,053
	Нет	67,4	32,6	

Примечание: * — критерий Хи-квадрат Пирсона; ** — прием комбинации гипотензивных, антиагрегантных препаратов и статинов, начатый не менее чем за 1 месяц до включения в исследование.

Таким образом, было показано, что пациенты после перенесенных сосудистых событий были более инвалидизированы, чем пациенты с «асимптомными» стенозами ($p < 0,01$). Среди пациентов с сосудистыми событиями имелась сильная положительная корреляция тяжести инсульта по шкале NIHSS со степенью инвалидизации ($\tau = 0,86$, $p < 0,01$). Также имелась статистически значимая отрицательная корреляция между оценками по шкалам MMSE и Рэнкина ($\tau = -0,309$, $p = 0,003$), что говорит о том, что чем более выражен когнитивный дефицит, тем больше инвалидизация пациента. Хотя между пациентами с «асимптомными» и «симптомными» стенозами исходно не

было выявлено значимой разницы по наличию у них ишемической болезни сердца (ИБС), было показано, что имеется связь между наличием ИБС у пациентов со стенозами БЦА и более высокой степенью инвалидизации ($p < 0,01$). При этом ни наличие гипертонической болезни, ни максимальные цифры как систолического, так и диастолического артериального давления у пациентов со стенозами не были связаны со степенью инвалидизации. Также было установлено, что пациенты, регулярно принимавшие препараты (антиагреганты, гипотензивная терапия и статины) до включения в исследование, были менее инвалидизированы, чем пациенты без адекватной первичной профилактики ($p = 0,021$), что, однако, может быть связано с тем, что пациенты с «асимптомными» стенозами значимо чаще по сравнению с пациентами с «симптомными» стенозами принимали указанные препараты до включения в исследование ($p < 0,05$). Также было показано, что чем больше размер максимального стеноза ВСА, тем больше степень инвалидизации пациента ($\tau = 0,268$, $p = 0,003$), хотя это может быть в некоторой мере объяснено большим количеством пациентов с большими стенозами в группе «симптомных» стенозов. Достоверной связи со стабильностью стеноза и степенью инвалидизации не наблюдалось, хотя имелась тенденция к увеличению числа более высоко инвалидизированных больных среди пациентов с нестабильными атеросклеротическим бляшками ВСА, что может быть обусловлено тем, что у пациентов в острейшем периоде сосудистого события достоверно чаще встречались нестабильные атеросклеротические бляшки по сравнению с пациентами с «асимптомными» стенозами ($p < 0,01$). При этом не было выявлено статистически значимых связей между оценкой по mRs и полом, возрастом пациента, курением и индексом массы тела.

Также был проведен анализ корреляции уровней лабораторных биомаркеров с исходной степенью инвалидизации у пациентов со стенозами ВСА (рисунки 3.5.2, 3.5.3). Была выявлена отрицательная корреляция уровня IGF-2 ($\tau = -0,232$, $p = 0,046$) с оценкой по mRs и положительная корреляция уровня IGFBP-1 ($\tau = 0,219$, $p = 0,021$) с оценкой по mRs у пациентов со стенозами. Таким образом, показано, что повышение концентрации IGF-2 в сыворотке крови

ассоциировано с более низкой исходной степенью инвалидизации у пациентов со стенозами, что подтверждает нейропротективный потенциал IGF-2 у данных больных. В свою очередь, повышение концентрации IGFBP-1 в сыворотке ассоциировано с более высокими показателями инвалидизации у пациентов со стенозами, что подтверждает подавление данным биомаркером нейропротективных эффектов инсулиноподобного фактора роста у пациентов со стенозами.

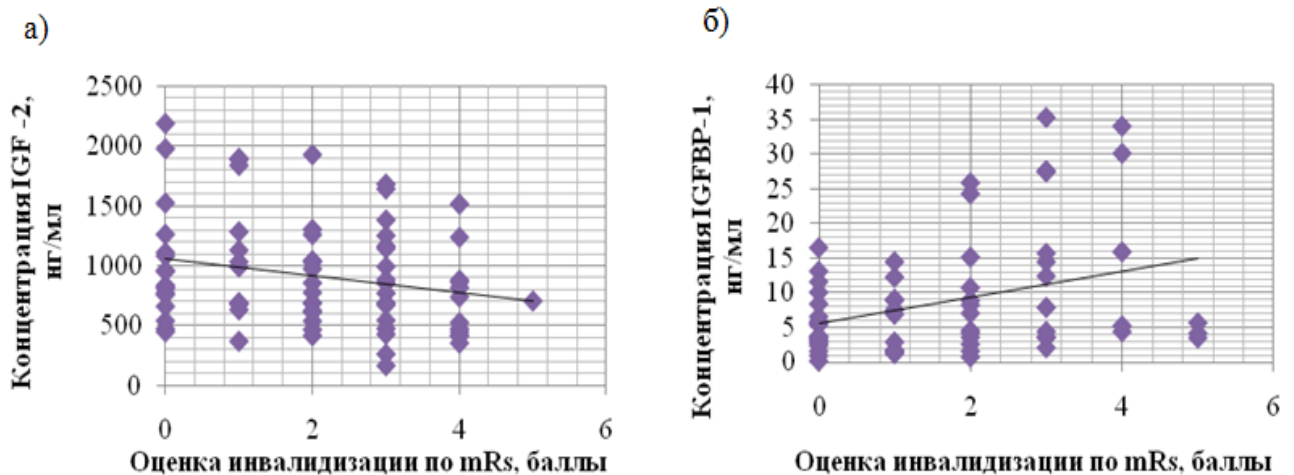


Рисунок 3.5.2 — Корреляция уровня белков системы инсулиноподобного фактора роста с оценкой по модифицированной шкале Рэнкина для: а) IGF-2; б) IGFBP-1, тау-в Кендалла

При анализе уровней биомаркеров атеросклероза среди пациентов со стенозами были выявлены умеренные положительные корреляции сывороточных уровней АДМА ($\tau = 0,294$, $p = 0,004$), вч СРБ ($\tau = 0,275$, $p = 0,001$) и ЛПА ФЛ А2 ($\tau = 0,231$, $p = 0,038$) с исходной оценкой по mRs. Полученные данные говорят о том, что повышение сывороточного уровня АДМА, ЛПА ФЛ Ф2 и вч СРБ ассоциировано с более высокой степенью инвалидизации у пациентов со стенозами ВСА (рисунок 3.5.3).

По другим биомаркерам (РАРР-А, PNF H, GFAP, ИФР-1, IGFBP-2, IGFBP-3, CNTF, BDNF, Лп (а), ЕРО) статистически значимых корреляций с уровнем инвалидизации по mRs выявить не удалось.

Таким образом, среди пациентов со стенозами БЦА наибольший вклад в более высокие показатели инвалидизации достоверно вносили следующие факторы: более выраженная степень неврологического дефицита (как когнитивных нарушений, так и очаговой неврологической симптоматики), наличие ИБС, более выраженные стенозы ВСА, а также высокие сывороточные концентрации АДМА, вч СРБ, ЛП ФЛ А2, IGFBR-1 и низкие концентрации IGF-2.

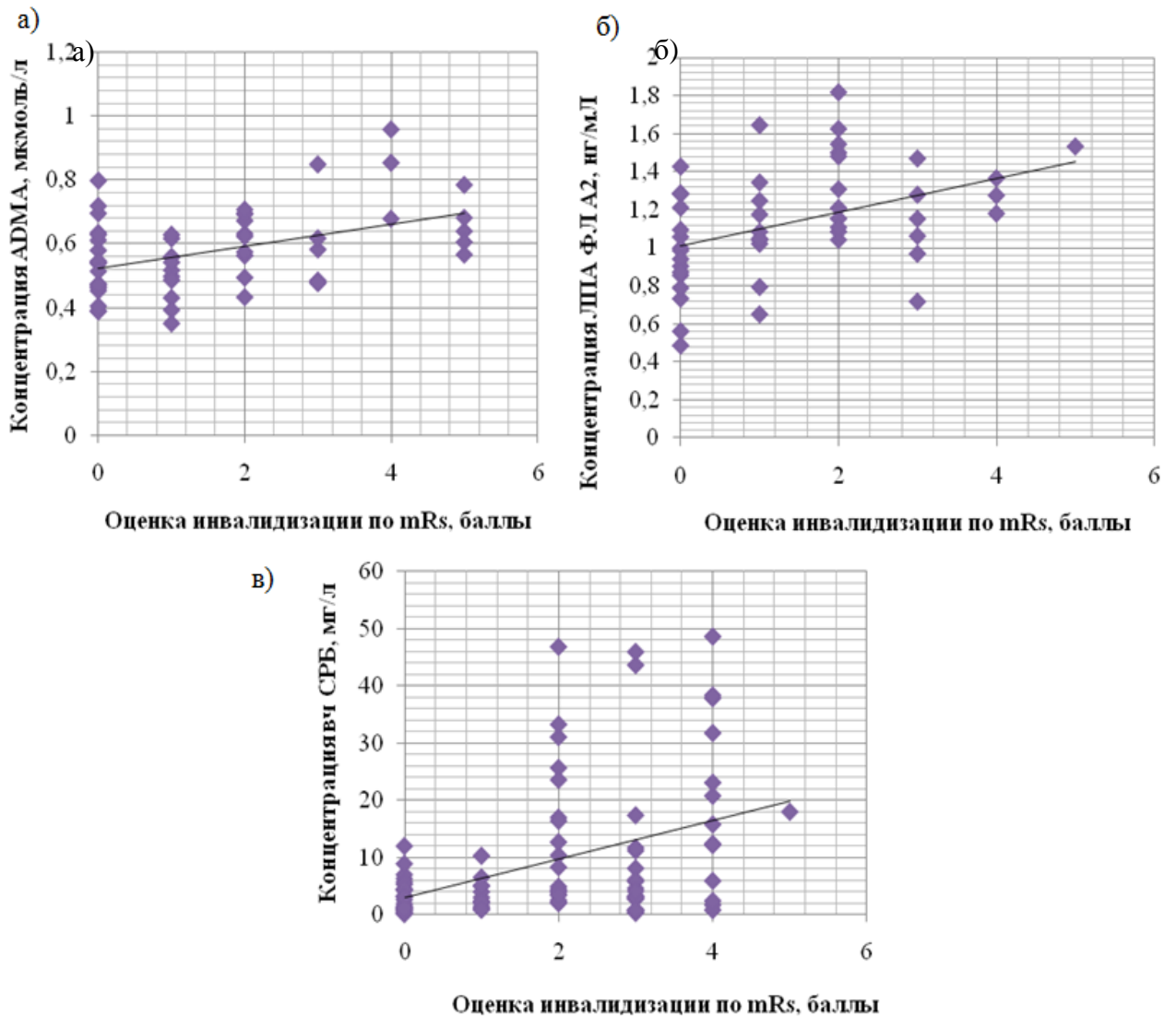


Рисунок 3.5.3 — Корреляция инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина у пациентов со стенозами с сывороточными уровнями: а) АДМА; б) ЛПА ФЛ А2; в) вч СРБ, тау-b Кендалла

Также была проанализирована связь клинических показателей и лабораторных биомаркеров с тяжестью инсульта (таблицы 3.5.3, 3.5.4).

Таблица 3.5.3 — Корреляция факторов с тяжестью инсульта по шкале NIHSS у пациентов со стенозами ВСА

Фактор	Корреляция с оценкой по шкале NIHSS	Значимость, р*
Возраст	0,022	0,759
САД, мм рт. ст.	0,082	0,188
ДАД, мм рт. ст.	0,092	0,162
ИМТ	0,232	0,079
Размер стеноза ВСА, %	0,143	0,100
Оценка по шкале MMSE в баллах	0,105	0,109

Примечание: * — тау-в Кендалла

Таблица 3.5.4 — Связь факторов с тяжестью инсульта по шкале NIHSS у пациентов со стенозами ВСА

Фактор		NIHSS <7 баллов, %	NIHSS 7–14 баллов, %	NIHSS ≥14 баллов, %	Значимость, р*
Пол	Женщины	51,5	36,4	12,1	0,146
	Мужчины				
Курение	Да	45,8	50	4,2	0,499
	Нет	56,7	36,6	6,7	
Наличие ГБ	Да	44,4	48,5	7,1	Не применимо**
	Нет	—	—	—	
Наличие ИБС	Да	23,5	63,7	12,8	0,001
	Нет	59,3	39	1,7	

Фактор		NIHSS <7 баллов, %	NIHSS 7–14 баллов, %	NIHSS ≥14 баллов, %	Значимость, p*
Прием препаратов до включения в исследование***	Да	57,6	42,4	0	0,304
	Нет	41,8	44,1	2,3	
Нестабильная АСБ ВСА по дуплексу БЦА	Да	36	40	4	0,116
	Нет	61,3	38,7	0	

Примечание: * — критерий Хи-квадрат Пирсона; ** — не применимо в виду отсутствия пациентов без ГБ в группе больных с инсультом; *** — прием комбинации гипотензивных, антиагрегантных препаратов и статинов, начатый не менее чем за 1 месяц до включения в исследование.

Таким образом, более высокие оценки по шкале NIHSS отмечались у пациентов при наличии ИБС по сравнению с лицами без ИБС ($p = 0,001$). По остальным клиническим и инструментальным показателям статистически значимой связи с тяжестью инсульта по шкале NIHSS выявить не удалось.

При анализе связи лабораторных показателей с тяжестью инсульта были выявлены статистически значимые положительные корреляции сывороточных концентраций АДМА ($\tau = 0,481$, $p = 0,015$) и вч СРБ ($\tau = 0,373$, $p = 0,005$) с оценкой по шкале NIHSS (рисунок 3.5.4).

По другим лабораторным показателям (РАРР-А, ЛПА ФЛ А2, Лп (а), РNF Н, GFAP, IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, BDNF, EPO) значимых корреляций с тяжестью инсульта по шкале NIHSS выявлено не было.

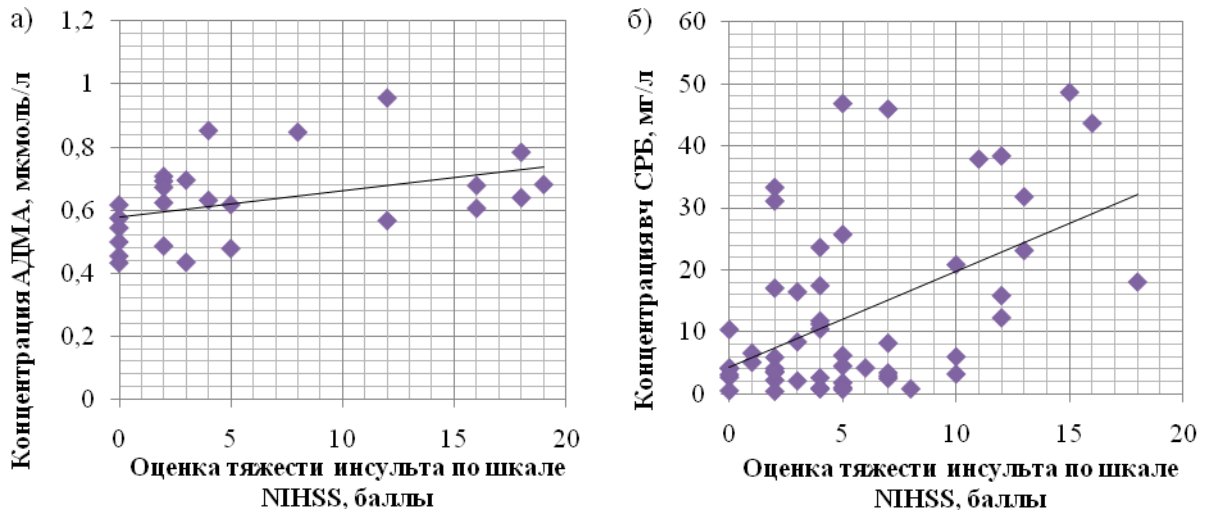


Рисунок 3.5.4 — Корреляция оценки тяжести инсульта по шкале NIHSS с сывороточной концентрацией: а) АДМА; б) вч СРБ, тау- ν Кендалла

3.6. Общая характеристика второй части исследования

В дальнейшем проводилось наблюдение за пациентами, которое длилось в среднем 2,4 года (от 3 месяцев до 6 лет). Во второй части исследования (телефонный опрос) приняли участие 87 человек (пациенты первой части исследования и их родственники), 40 (46%) мужчин и 47 (54%) женщин, 16 человек отказались от беседы (из них 5 составили родственники умерших пациентов), остальные пациенты не были доступны для звонка в связи с изменением номера телефона или сменой места жительства. Были включены следующие подгруппы пациентов: 19 пациентов из подгруппы с исходными «асимптомными» атеросклеротическими стенозами сонных артерий, 44 пациента из подгруппы с исходными «симптомными» каротидными стенозами и 24 пациента из исходной группы контроля. Характеристики пациентов, принявших участие во второй части исследования, приведены в таблице 3.6.1.

Таблица 3.6.1. — Клинические, демографические и социальные характеристики пациентов второй части исследования

Характеристика		«Асимптомные» стенозы, n = 19	«Симптомные» стенозы, n = 44	Группа контроля, n = 24	p*
Клинические характеристики					
Пол	Женщины, %	52,6	52,3	58,3	>0,05
	Мужчины, %	47,4	47,7	42,7	
Курение, %		21,1	15,9	8,3	>0,05
Отказ от курения, %		55,5	37,5	0	>0,05
Частое повышение АД, %		47,3 ²	68,2 ¹	8,3	<0,01
Регулярный контроль АД, %		94,7 ¹	95,4 ¹	54,2	<0,01
Наблюдение у врача, %		57,9 ¹	63,6%*	16,6	<0,01
Прием препаратов, %		68,4 ¹	79,5 ¹	8,3	<0,01
Контроль дуплекса БЦА в динамике, %		68,4% ¹	61,4 ¹	8,3	<0,01
Нарастание стеноза, % от пациентов, контролировавших дуплекс БЦА		30,8 ¹	33,3 ¹	0	>0,05
Оперативное вмешательство на БЦА, %		36,8 ¹	47,7 ¹	0	<0,01
Госпитализации, %		47,4 ¹	70,5 ¹	4,2	<0,01

Характеристика	«Асимптомные» стенозы, n = 19	«Симптомные» стенозы, n = 44	Группа контроля, n = 24	p*
Развитие сосудистых событий, %	5,3	38,6 ^{1,4}	0	<0,01
Сердечно-сосудистая смерть, %	0 ³	18,2 ²	0%	<0,05
Социальные характеристики				
Отказ от разговора, %	9,5	24,1 ¹	0	<0,05
Опрос проводится с родственником, %	4,7	32,8 ¹	0	<0,01
Среднее образование, %	26,3	56,8 ¹	12,5	<0,01
Высшее образование, %	73,7	43,2 ¹	87,5	
Пенсионер, %	36,8 ^{2,3}	77,2 ¹	8,3	<0,01
Работает, %	63,2 ^{2,3}	22,8 ¹	91,7	
Одинокий, %	10,5	13,6	0	>0,05

Примечание: * — уровень значимости для межгруппового сравнения, критерий Краскела–Уоллиса; ¹⁻⁴ — уровень значимости для внутригруппового сравнения, критерий Манна–Уитни; ¹ — p < 0,01 по сравнению с группой контроля; ² — p < 0,05 по сравнению с группой контроля; ³ — p < 0,05 по сравнению с группой «симптомных» стенозов, ⁴ — p < 0,01 по сравнению с группой «асимптомных» стенозов.

Было показано, что обследованные группы были сопоставимы по таким показателям как пол, курение, отказ от курения, частота нарастания стеноза и одиночество. По остальным исследованным показателям были выявлены статистически значимые различия, что позволило произвести анализ для уточнения характера внутригрупповых различий между подгруппами пациентов.

Было показано, что в подгруппах пациентов с исходно «асимптомными» и «симптомными» стенозами по сравнению с группой контроля достоверно чаще встречались пациенты с частыми эпизодами повышения АД ($p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно), что может быть связано как с тем, что у пациентов со стенозами чаще была представлена гипертоническая болезнь, так и с тем, что пациенты группы контроля достоверно реже, чем пациенты со стенозами, регулярно контролировали АД ($p < 0,01$). Также пациенты со стенозами чаще, чем пациенты группы контроля, наблюдались у врача, и на этом фоне чаще принимали препараты (комбинация гипотензивных, антиагрегантных препаратов и статинов), контролировали дуплекс БЦА ($p < 0,01$ по всем показателям). При этом не было выявлено различия по данным показателям между подгруппами исходно «асимптомных» пациентов и пациентов группы «симптомных» стенозов БЦА. Также не было выявлено различий по частоте оперативных вмешательств среди пациентов со стенозами. Было показано, что данные пациенты по сравнению с группой контроля чаще госпитализировались по причинам, связанным с сосудистой патологией ($p < 0,01$). Статистически значимой разницы по частоте госпитализаций между пациентами с исходно «асимптомными» стенозами и пациентами с «симптомными» стенозами выявлено не было. Было установлено, что у пациентов с исходно «симптомными» стенозами достоверно чаще по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$) и пациентами с исходно «асимптомными» стенозами ($p < 0,01$) происходили сосудистые события (ОНМК, ТИА или острый инфаркт миокарда) и летальный исход (сердечно-сосудистая смерть). При этом различия между подгруппами исходно «асимптомных» стенозов и группой контроля по возникновению сосудистых событий и летальному исходу не было.

При анализе социальных показателей было выявлено, что все пациенты из группы контроля и подавляющее большинство пациентов с «асимптомными» стенозами соглашались на участие в телефонном опросе (100% и 90,5%, соответственно). В то же время «симптомные» пациенты и их родственники достоверно чаще отказывались от участия в опросе по сравнению как с

пациентами группы контроля, так и с пациентами из подгруппы с исходно «асимптомными» стенозами ($p < 0,01$). Это подтверждается и тем, что чаще опрос родственников производился именно среди «симптомных» пациентов из-за наличия у значительной части данных больных грубых когнитивных или речевых нарушений.

При анализе уровня образования было показано, что в обследуемой выборке в группе пациентов с «симптомными» стенозами преобладали лица со средним образованием, в то время как в подгруппах пациентов с исходно «асимптомными» стенозами и группе контроля чаще встречались лица с высшим образованием ($p < 0,01$). Работающих пациентов было достоверно больше, чем пенсионеров в группе контроля по сравнению с пациентами со стенозами (при уровне значимости $p < 0,01$ по сравнению с группой «симптомных» стенозов и $p < 0,05$ по сравнению с группой «асимптомных» стенозов). Это, вероятно, может быть связано с лучшими показателями когнитивной сферы в группе участников без атеросклероза ВСА, а также меньшей степенью их инвалидизации. В то же время, в подгруппе исходно «асимптомных» пациентов по сравнению с группой «симптомных» больных также было достоверно меньше пенсионеров и больше работающих пациентов ($p < 0,05$), что может отражать аналогичные закономерности.

3.7. Связь клинических и лабораторных показателей с прогрессированием стеноза БЦА

По данным телефонного опроса было установлено, что среди пациентов со стенозами регулярно принимали гипотензивные препараты, антиагреганты и статины 49 пациентов из опрошенных, в том числе 13 (68,4%) пациентов из подгруппы больных с исходно «асимптомными» стенозами и 36 (81,8%) пациентов из подгруппы с «симптомными» стенозами. 45 пациентов из опрошенных контролировали данные дуплексного сканирования БЦА в

динамике, при этом у троих пациентов (6,7%) был выявлен стеноз в контрлатеральном бассейне, а у десяти (22,2%) отмечено нарастание степени стеноза в исходном бассейне. В связи с тем, что среди участников группы контроля только двое проходили контроль дуплекса БЦА, и у них прогрессирования атеросклероза выявлено не было, проведенный в дальнейшем статистический анализ преимущественно отражает закономерности по прогрессированию атеросклеротических бляшек именно у пациентов с исходным атеросклеротическим поражением БЦА.

В ходе анализа факторов, связанных с прогрессированием стеноза у этих пациентов, была выявлена прямая связь прогрессирования стеноза с одиночеством, $p = 0,002$ (согласно рисунку 3.7.1). Однако ввиду небольшого количества пациентов с нарастанием стеноза по другим клиническим показателям статистически значимой взаимосвязи с прогрессированием стеноза выявлено не было.

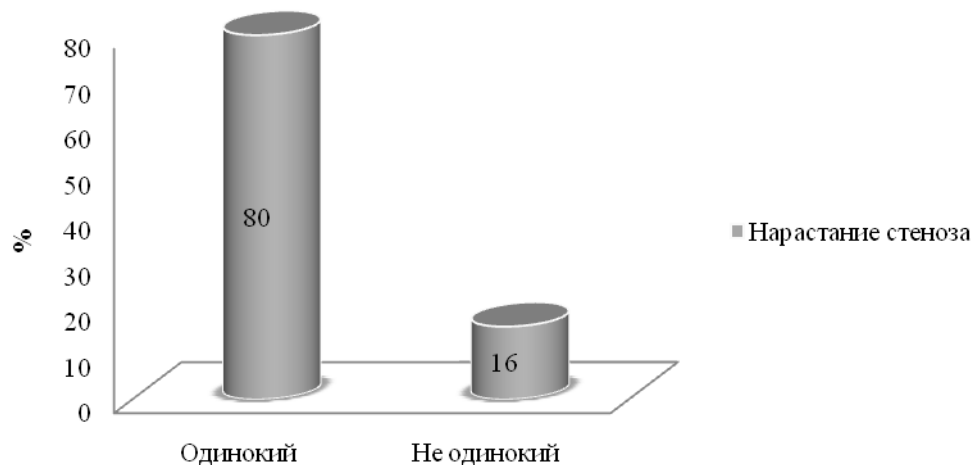


Рисунок 3.7.1 — Связь одиночества с прогрессированием атеросклероза сонных артерий

При анализе связи прогрессирования стеноза по данным контроля дуплексного сканирования БЦА с уровнем лабораторных маркеров у пациентов с исходными стенозами выявлена прямая зависимость прогрессирования АСБ по уровню IGFBP-1. ОШ составило 1,266 (1,006–1,594, $p = 0,044$), то есть на каждую

концентрационную единицу повышения уровня IGFBP-1 вероятность прогрессирования стеноза ВСА увеличивались в 1,27 раза. При этом уровни IGFBP-1 для пациентов с прогрессированием атеросклеротического каротидного стеноза по сравнению с лицами без существенной отрицательной динамики составили 10,04 [6,84; 14,45] и 4,49 [1,5; 8,35], соответственно, $p = 0,025$ (рисунок 3.7.2а). Характеристическая кривая по прогрессированию стеноза подтвердила статистическую значимость уровня IGFBP-1 в прогнозе прогрессирования атеросклероза БЦА, кривая находилась выше диагональной опорной линии (рисунок 3.7.2б). Площадь под кривой составила 0,786 (95% ДИ, 0,582–0,921) при $p = 0,007$. Пороговое значение концентрации IGFBP-1 в отношении прогрессирования атеросклероза сонных артерий составило $>8,856$ нг/мл с чувствительностью 71,43% и специфичностью 84,21%.

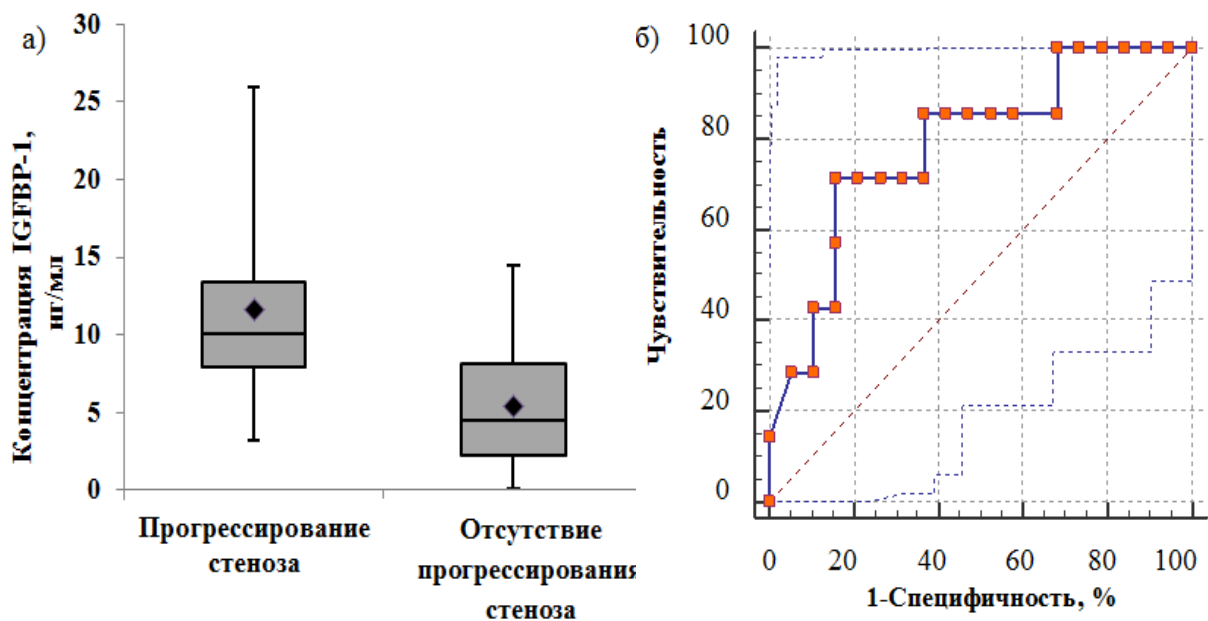


Рисунок 3.7.2 — IGFBP-1 у пациентов с прогрессированием стенозов БЦА:

а) уровень IGFBP-1, критерий Краскела–Уоллиса; «ящики и усы»; медиана [25; 75]; б) характеристическая кривая уровня IGFBP-1 по прогрессированию стеноза, ROC анализ

3.8. Связь клинических и лабораторных показателей с динамикой инвалидизации пациентов

В срок не менее 90 дней от включения в исследование в ходе телефонного опроса нами производилась повторная оценка уровня инвалидизации по шкале Рэнкина, который позволил произвести анализ факторов, связанных с динамикой по mRs у пациентов со стенозами. За положительную динамику принималось снижение значений по mRs более чем на 1 балл от исходного значения, за отрицательную — нарастание значений по mRs более чем на 1 балл, соответственно (данные представлены в таблице 3.8.1). Нарастание инвалидизации в динамике было более свойственно пациентам старше 75 лет и пациентам с ИБС. Также имелась тенденция к отрицательной динамике по mRs у пациентов с ГБ, которая, однако, была статистически незначима ($p = 0,057$). С уменьшением степени инвалидизации были связаны наблюдение у врача в динамике, отказ от курения, а также принадлежность к группе пациентов с «симптомными» стенозами. Вероятно, это обусловлено тем, что у пациентов с «асимптомными» стенозами исходная оценка по mRs не превышала 1 балл и была связана либо с когнитивным дефицитом, либо с сопутствующей патологией, которые в динамике сохранялись, либо усугублялись. В то же время у пациентов с «симптомными» стенозами в ходе реабилитации отмечалось уменьшение степени их инвалидизации. По остальным факторам не было выявлено связи ни с положительной, ни с отрицательной динамикой по mRs.

Таблица 3.8.1 — Связь факторов с динамикой по модифицированной шкале Рэнкина у пациентов со стенозами

Фактор	Отрицательная динамика по mRs ОШ (95 ДИ%)	Положительная динамика по mRs ОШ (95 ДИ%)
Возраст (до 75 / \geq 75 лет)	4,545 (1,224–18,879)*	1,916 (0,550–6,671)
Пол (женский/мужской)	1,129 (0,356–3,579)	1,204(0,444–3,267)
Курение (нет/да)	1,920 (0,561–6,572)	1,992 (0,767–5,175)
Отказ от курения (нет/да)	Не применимо***	5,00 (0,958–26,108)**
ИБС (нет/да)	4,692 (1,404–15,683)*	2,00 (0,70–5,713)
ГБ (нет/да)	6,111 (0,76–49,115)****	0,951 (0,888–1,019)
ИМТ (норма/ожирение)	5,854 (0,695–49,333)	2,365 (0,856–6,535)
Прием препаратов до включения в исследование (нет/да)	2,196 (0,568–8,501)	0,350 (0,115–1,064)
Отказ от приема препаратов в динамике (нет/да)	0,417 (0,072–2,427)	1,250 (0,297–5,260)
Наблюдение у врача в динамике (нет/да)	1,283 (0,320–5,143)	4,472 (1,633–12,245)*
Симптомность стеноза (нет/да)	0,868 (0,258–2,925)	11,045 (2,308–52,857)*
Размер стеноза ¹ (до 70%/ \geq 70 %)	0,471 (0,150–1,480)	2,478 (0,820–7,489)
Стабильность АСБ ВСА ¹ (нет/да)	0,952 (0,230–3,947)	1,200 (0,333–4,360)
Нарастание стеноза в динамике (нет/да)	1,095 (0,231–5,195)	0,436 (0,098–1,940)
Работа (пенсионер/работает)	0,972 (0,217–4,348)	0,525 (0,176–1,569)

Фактор	Отрицательная динамика по mRs ОШ (95 ДИ%)	Положительная динамика по mRs ОШ (95 ДИ%)
Образование (среднее/высшее)	0,577 (0,125–2,672)	0,611 (0,217–1,723)
Одиночество (нет/да)	1,271 (0,131–11,273)	1,333 (0,289–6,148)

Примечание: ¹ — только для симптомных стенозов; * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$; *** — не применимо ввиду отсутствия пациентов, бросивших курить с отрицательной динамикой по mRs; **** — $p = 0,057$.

Также были проанализированы связи исходных показателей тяжести инсульта, степени инвалидизации и оценки когнитивной сферы с динамикой по модифицированной шкале Рэнкина. Было показано, что отрицательная динамика по mRs достоверно чаще встречалась как у пациентов со стенозами с исходно низкими показателями инвалидизации (0–1 балл по mRs), так и у пациентов с исходно тяжелой инвалидизацией (5 баллов по mRs), в то время как у пациентов с исходной оценкой по шкале mRs 2–4 балла достоверно чаще отмечалась положительная динамика (суммарная значимость $p < 0,05$) (рисунок 3.8.1). Аналогичные закономерности были выявлены и относительно связи тяжести инсульта по шкале NIHSS. Так, отрицательная динамика инвалидизации больных чаще встречалась в подгруппах пациентов с исходно легким (< 7 баллов по шкале NIHSS) и исходно тяжелым (≥ 14 баллов по шкале NIHSS) инсультом, в то время как в подгруппе пациентов с инсультами средней степени тяжести (что соответствует 7–14 баллам по шкале NIHSS) достоверно чаще встречались больные с положительной динамикой по mRs (суммарная значимость $p < 0,05$) (рисунок 3.8.2). Связи исходной оценки когнитивных функций по шкале MMSE с динамикой инвалидизации по mRs выявлено не было.

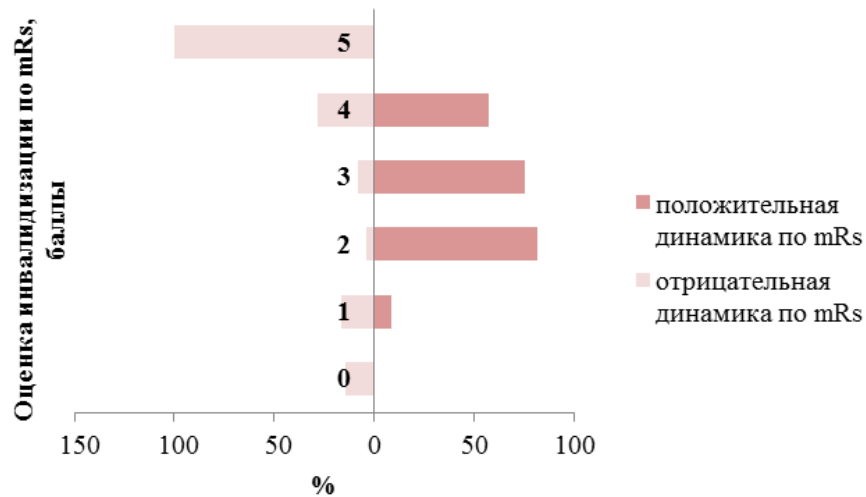


Рисунок 3.8.1 — Связь с динамикой по модифицированной шкале Рэнкина с исходной степенью инвалидизации

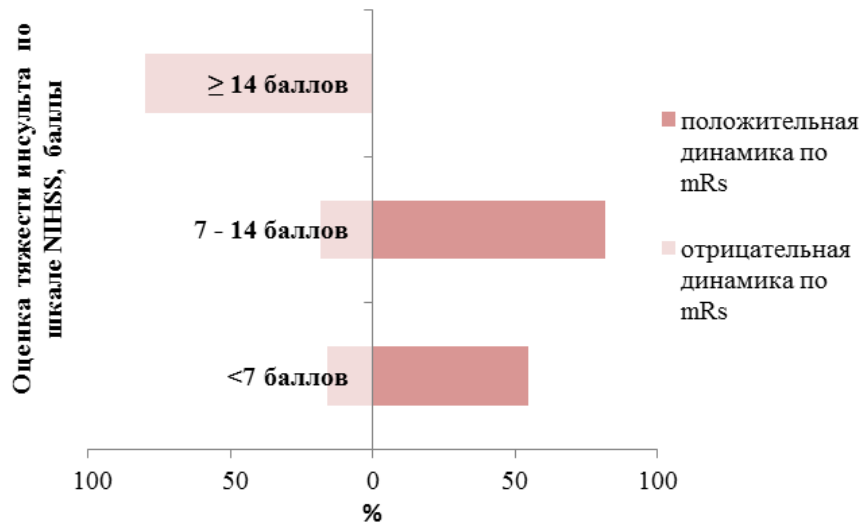


Рисунок 3.8.2 — Связь с динамикой по модифицированной шкале Рэнкина с исходной тяжестью инсульта по шкале NIHSS

Данные закономерности могут свидетельствовать в пользу того, что у пациентов со стенозами БЦА со средней тяжестью инсульта, а также умеренной степенью инвалидизации динамика восстановления была лучше по сравнению с пациентами с исходно более легкими или более тяжелыми нарушениями.

3.9. Связь клинических и лабораторных показателей с риском развития сосудистого события или сердечно-сосудистой смерти

По данным телефонного опроса, за время наблюдения в разные сроки сосудистые события (инсульт и/или ТИА и/или инфаркт миокарда) произошли у 18 пациентов (в том числе 18 инсультов и 2 инфаркта), 8 пациентов скончались (учитывались только случаи смерти от сердечно-сосудистой патологии). При этом из опрошенных пациентов из подгруппы с исходно «асимптомными» стенозами инсульт произошел у 1 пациента из 19 опрошенных, остальные 17 пациентов с повторными сосудистыми событиями были из исходной подгруппы «симптомных» стенозов. Все умершие пациенты были из подгруппы пациентов с исходно «симптомными» стенозами. Была предпринята попытка анализа данных по связи клинических, социальных и лабораторных факторов с развитием сосудистых событий и смерти по отдельности, однако статистическая обработка была невозможна ввиду недостаточного количества данных по отдельным показателям. В связи с этим было принято решение суммировать в единый интегративный показатель оба параметра, что позволило произвести анализ факторов, связанных с возникновением сосудистых событий (инсульта, ТИА, инфаркта миокарда) и/или смерти. Выявленные закономерности представлены в таблице 3.9.1.

Таблица 3.9.1 — Связь клинических и социальных факторов с возникновением сосудистых событий и/или сердечно-сосудистой смерти

Фактор		ОШ (95 ДИ%)	Значимость, р
Возраст	< 75 лет	1,05 (0,867–1,273)	0,589
	≥ 75 лет	0,735 (0,243–2,229)	
Пол	Мужской	0,659 (0,433–1,003)	0,072
	Женский	1,569 (0,902–2,728)	
Курение	Да	0,599 (0,369–0,973)	0,023
	Нет	1,602 (0,908–2,824)	
ИБС	Да	0,196 (0,093–0,412)	<0,001
	Нет	2,206 (1,281–3,799)	
ГБ	Да	0,662 (0,558–0,784)	0,001
	Нет	Не применимо ¹	
ИМТ, кг/м ²		1,243 (0,443–3,491)	0,679
Прием препаратов	Да	0,82 (0,472–1,423)	0,497
	Нет	1,18 (0,711–1,96)	
Симптомность стеноза	Да	0,642 (0,489–0,843)	0,04
	Нет	5,114 (1,292–20,244)	
Размер стеноза	50–69%	1,091 (0,642–1,853)	0,745
	≥70%	0,923 (0,573–1,486)	
Стабильность АСБ	Да	1,69 (0,886–3,221)	0,06
	Нет	0,483 (0,229–1,016)	
Работа	Да	3,415 (1,19–9,803)	0,003
	Нет	0,517 (0,365–0,732)	
Образование	Среднее	0,995 (0,533–1,857)	0,988
	Высшее	1,004 (0,618–1,629)	

Фактор		ОШ (95 ДИ%)	Значимость, p
Одиночество	Да	0,476 (0,092–2,01)	0,274
	Нет	1,105 (0,888–1,375)	

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ¹ — анализ невозможен ввиду отсутствия пациентов без ГБ в данной подгруппе

Для лабораторных показателей выявить статистически значимую связь с возникновением интегративного события (инсульта, ТИА, инфаркта миокарда) и/или сердечно-сосудистой смерти удалось только для вч СРБ (рисунок 3.9.1), при этом было показано, что кумулятивный риск развития сосудистого события и/или смерти по кривым Каплана–Мейера был выше, чем кумулятивная вероятность отсутствия данных событий у пациентов с концентрацией вч СРБ в верхнем тертиле ($p = 0,036$). ОШ для вч СРБ в отношении развития интегративного события составило 1,089 (95% ДИ 1,017–1,165, $p = 0,014$), т. е. при повышении уровня вч СРБ на каждую концентрационную единицу риск интегративного события (сосудистое событие и/или смерть) возрастал в 1,089 раза. При анализе отношения рисков (HR) было установлено, что для вч СРБ HR в отношении интегративного события составило 1,092 (95% ДИ 1,043–1,144, $p = 0,01$) с пороговым уровнем вч СРБ 5,947 мг/л. Полученные результаты соответствует 52,2% шансу, что у пациентов с исходным уровнем вч СРБ более 5,9 мг/л раньше разовьется интегративное событие.

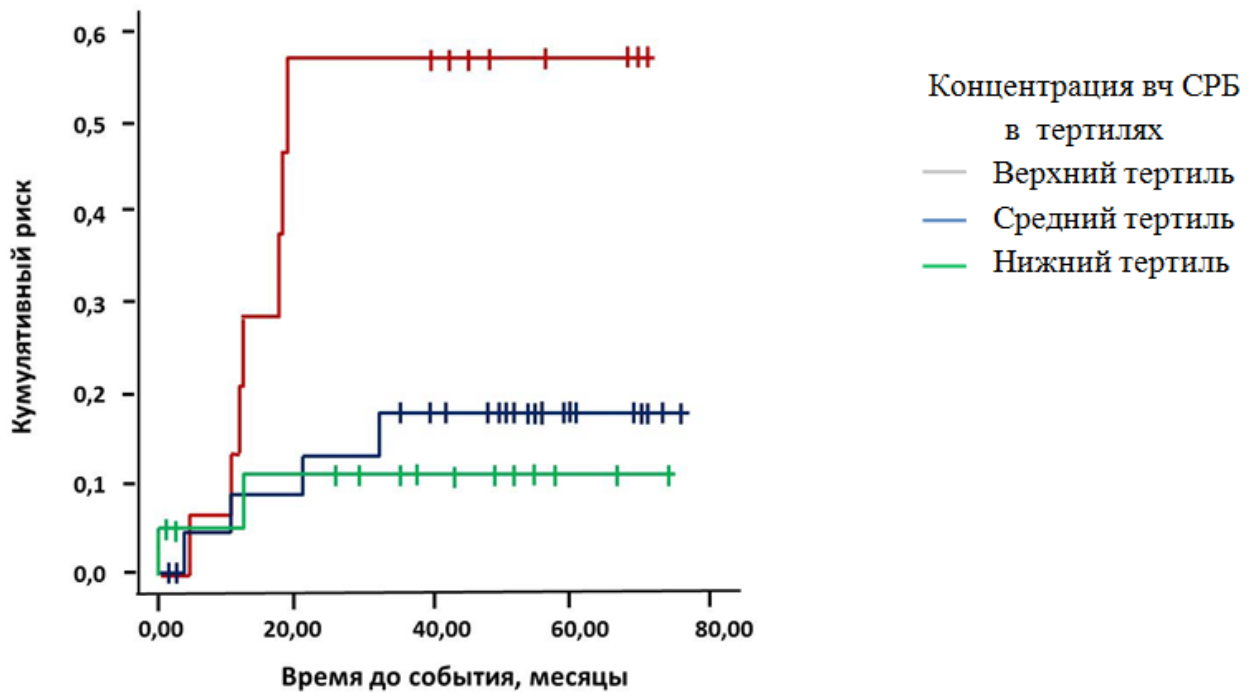


Рисунок 3.9.1 — Связь концентрации вч СРБ в тертилях с возникновением сосудистых событий (инсульта, ТИА, инфаркта миокарда) и/или сердечно-сосудистой смерти; уровень вч СРБ, мг/л для нижнего тертиля 0,9 [0,7; 1,6], для среднего тертиля 4,1 [3,1; 4,8], для верхнего тертиля 14,3 [9,1; 29,8]

По остальным лабораторным показателям статистически значимой связи с возникновением сосудистых событий (инсульта, ТИА, инфаркта миокарда) и/или сердечно-сосудистой смерти выявлено не было.

3.10. Связь клинических и лабораторных показателей с оценкой своего состояния здоровья пациентами с каротидными стенозами

По результатам опроса была произведена оценка связи клинических показателей с оценкой пациентами своего состояния здоровья. При этом был выявлен ряд закономерностей, представленный в таблицах 3.10.1 и 3.10.2.

Таблица 3.10.1 — Корреляция показателей с оценкой пациентами своего состояния здоровья по шкале EQ 5D и EQ 5D ВАШ

Фактор	Корреляция с суммарной оценкой по шкале EQ 5D, τ	p	Корреляция с оценкой по шкале EQ 5D ВАШ, τ	p^*
Возраст, лет	0,019	0,871	-0,058	0,617
ИМТ	0,118	0,243	-0,090	0,355
Размер стеноза	0,094	0,430	-0,136	0,252
Оценка по mRs исходная	0,635	0,001	-0,433	0,001
Оценка по шкале NIHС**	0,377	0,001	-0,293	0,005
Оценка по шкале MMSE	-0,323	0,001	0,422	0,001

Примечание: * — тау-в Кендалла; ** — только для пациентов с инсультом

Таблица 3.10.2 — Связь клинических и социальных показателей с оценкой пациентами своего состояния здоровья по шкале EQ 5D

Фактор		Суммарная оценка по EQ 5D < 10 баллов, %	Суммарная оценка по EQ 5D < 10 баллов, %	p^*
Пол	Женщины	82,6	17,4	0,08
	Мужчины	61,1	38,9	
Курение	Да	64	36	0,21
	Нет	79,3	20,7	
Отказ от курения в динамике	Да	64,7	35,3	0,728
	Нет	58,3	41,7	
Наличие ИБС	Да	62,5	37,5	0,548
	Нет	70,7	29,3	

Фактор		Суммарная оценка по EQ 5D < 10 баллов, %	Суммарная оценка по EQ 5D < 10 баллов, %	p*
Наличие ГБ	Да	68,4	31,6	0,34
	Нет	100	0	
Прием препаратов до включения в исследование**	Да	77,4	22,6	0,924
	Нет	78,4	21,6	
Отказ от приема препаратов в динамике	Да	64,3	35,7	0,393
	Нет	76,9	23,1	
Наблюдение у врача в динамике	Да	75	25	0,015
	Нет	28,6	71,4	
Симптомность стеноза	Да	94,7	5,3	0,001
	Нет	59,5	40,5	
Стабильность АСБ ВСА	Да	87,5	12,5	0,006
	Нет	46,7	53,3	
Нарастание стеноза в динамике по дуплексу БЦА	Да	88,9	11,1	0,374
	Нет	75	25	
Работа	Пенсио- нер	62,5	37,5	0,005
	Работает	89,7	10,3	
Образование	Высшее	86,2	13,8	0,012
	Среднее	56,7	43,3	
Одиночество	Да	57,1	42,9	0,223
	Нет	77,8	22,2	

Примечание: * — критерий Хи-квадрат Пирсона; ** — прием комбинации гипотензивных, антиагрегантных препаратов и статинов, начатый не менее чем за 1 месяц до включения в исследование.

Таким образом, было показано, что имеется связь с более высокой оценкой по EQ 5D у пациентов с «симптомными» стенозами ВСА, т. е. перенесенным инсультом. Данная связь, вероятно, может быть опосредована наличием корреляции между более плохим самочувствием по мере нарастания степени инвалидизации. Это согласуется и с данными о более высокой степени инвалидизации по mRS у пациентов с «симптомными» стенозами. Кроме того, было установлено, что наблюдение у врача, вне зависимости от комплаентности, а также наличие работы, вне зависимости от возраста, и высшее образование являются факторами, определяющими более высокую оценку своего состояния здоровья у пациентов со стенозами, что, вероятно, обусловлено связью указанных показателей с более благоприятным психоэмоциональным фоном у пациентов со стенозами ВСА и подтверждает целесообразность учета социальных факторов в работе с данной категорией больных.

В дальнейшем был предпринят анализ связи тяжести инсульта (по шкале NIHSS) и значений EQ 5D и EQ 5D ВАШ. Было показано, что имеется положительная корреляция тяжести инсульта по шкале NIHSS со значением суммарной EQ 5D ($\tau = 0,377$, $p < 0,001$) и отрицательная корреляция баллов по NIHSS со значением визуально-аналоговой шкалы EQ 5D ($\tau = -0,293$, $p = 0,005$), что наглядно демонстрирует, что тяжесть инсульта коррелирует с оценкой пациентами состояния своего здоровья (рисунок 3.10.1).

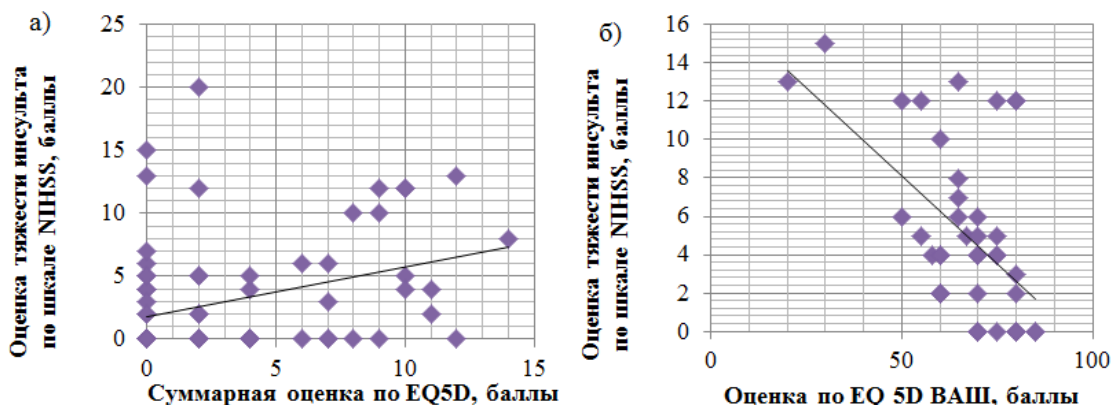


Рисунок 3.10.1 — Корреляция оценки тяжести инсульта по шкале NIHSS с:
а) суммарной оценкой по шкале EQ5D; б) оценкой по шкале EQ 5D ВАШ

Также был проведен анализ связи когнитивных функций с оценкой состояния своего здоровья пациентами со стенозами БЦА (рисунок 3.10.2), в ходе которого была выявлена отрицательная корреляция состояния когнитивной сферы, оцененной с помощью шкалы MMSE, со значением суммарной EQ 5D ($\tau = -0,323$, $p = 0,001$) и положительная корреляция оценки по MMSE с визуально-аналоговой шкалой EQ 5D ($\tau = 0,422$, $p = 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о том, что более выраженные когнитивные нарушения негативно сказываются на оценке пациентами состояния своего здоровья.

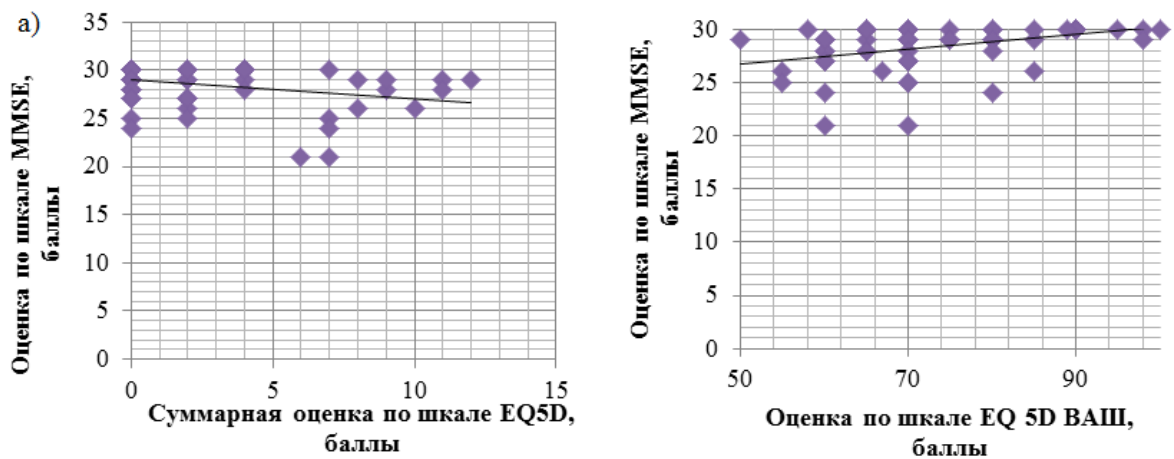


Рисунок 3.10.2 — Корреляция оценки по MMSE с:

а) суммарной оценкой по шкале EQ5D; б) оценкой по шкале EQ 5D ВАШ

Также была показана положительная корреляция оценки по модифицированной шкале Рэнкина со значением суммарной EQ 5D ($\tau = 0,635$, $p < 0,001$) и отрицательная корреляция оценки по mRs со значением визуально-аналоговой шкалы EQ 5D ($\tau = -0,433$, $p < 0,001$), что наглядно свидетельствует о том, что степень инвалидизации коррелирует с оценкой пациентами состояния своего здоровья (рисунок 3.10.3).

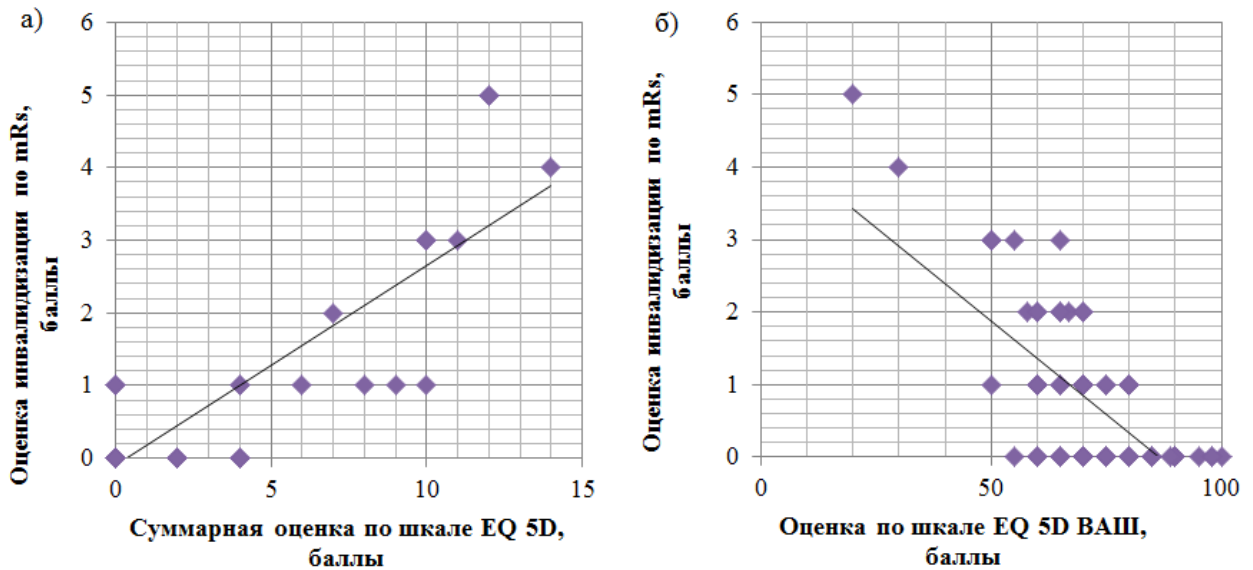


Рисунок 3.10.3 — Корреляция оценки тяжести инсульта по шкале Рэнкина с:
а) суммарной оценкой по шкале EQ5D; б) оценкой по шкале EQ 5D ВАШ

При анализе корреляции показателей исходных концентраций лабораторных биомаркеров у пациентов со стенозами ВСА с суммарной оценкой по EQ 5D по данным телефонного опроса был выявлен ряд закономерностей (рисунки 3.10.4–3.10.6). Была выявлена сильная отрицательная корреляция концентрации IGF-2 у пациентов со стенозами ВСА с суммарной оценкой по шкале EQ 5D ($\tau = -0,523$, $p < 0,001$), а также умеренная положительная корреляция уровня IGF-2 у данной категории пациентов с оценкой по EQ 5D ВАШ ($\tau = 0,263$, $p = 0,034$). Кроме того, у пациентов со стенозами была показана умеренная отрицательная корреляция концентраций IGFBP-1 ($\tau = -0,245$, $p = 0,040$) и АДМА ($\tau = -0,272$, $p = 0,034$) с оценкой по EQ 5D ВАШ и положительная корреляция концентрации IGFBP-1 с суммарной оценкой по шкале EQ 5D ($\tau = 0,311$, $p = 0,013$). По АДМА положительная корреляция с суммарной оценкой по шкале EQ 5D была статистически незначима.

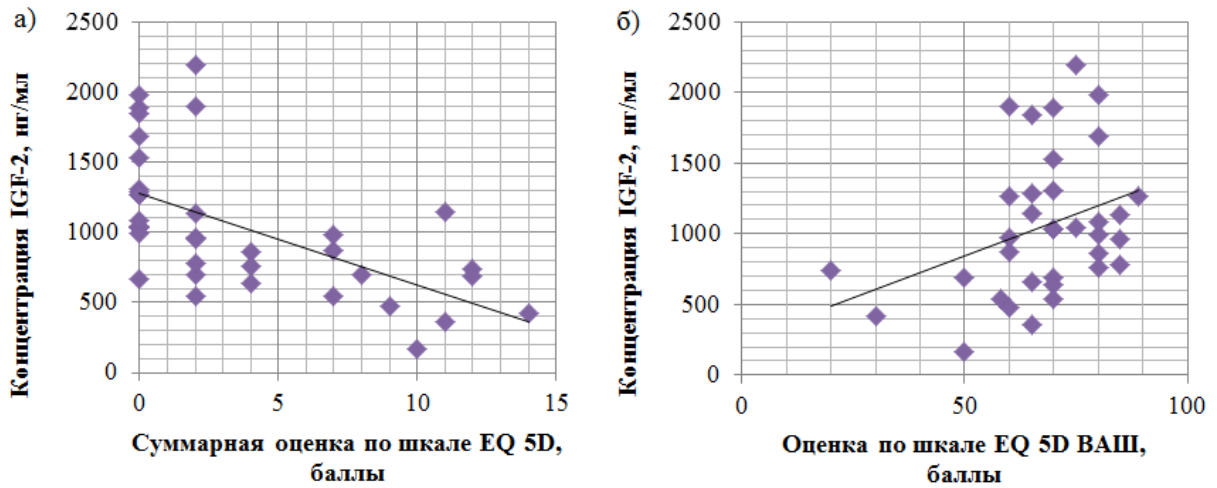


Рисунок 3.10.4 — Корреляция уровня IGF-2 у пациентов со стенозами ВСА с: а) суммарной оценкой по шкале EQ 5D; б) оценкой по шкале EQ 5D ВАШ

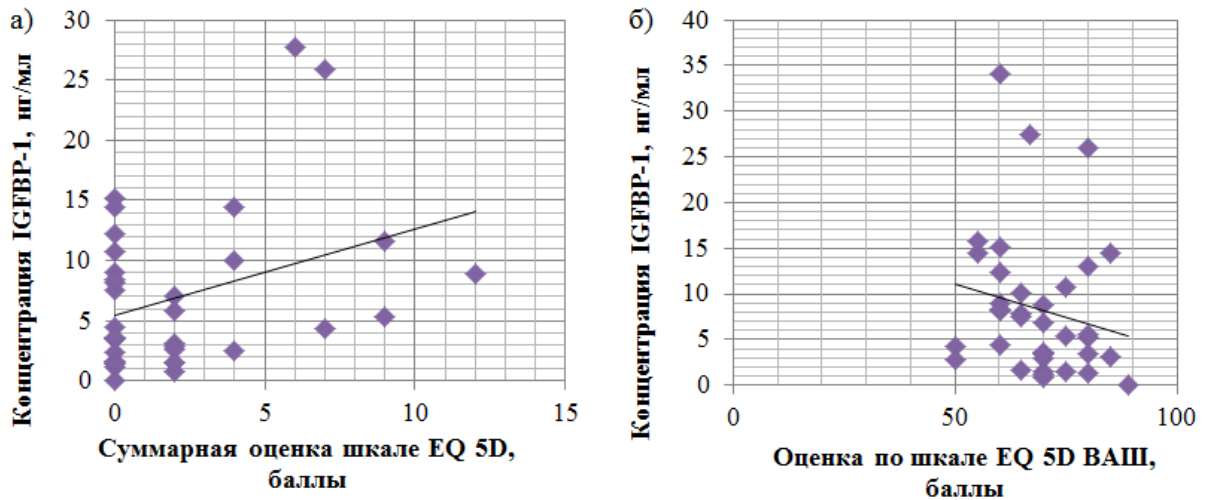


Рисунок 3.10.5 — Корреляция уровня IGF1BP-1 у пациентов со стенозами ВСА с: а) суммарной оценкой по шкале EQ 5D; б) оценкой по шкале EQ 5D ВАШ

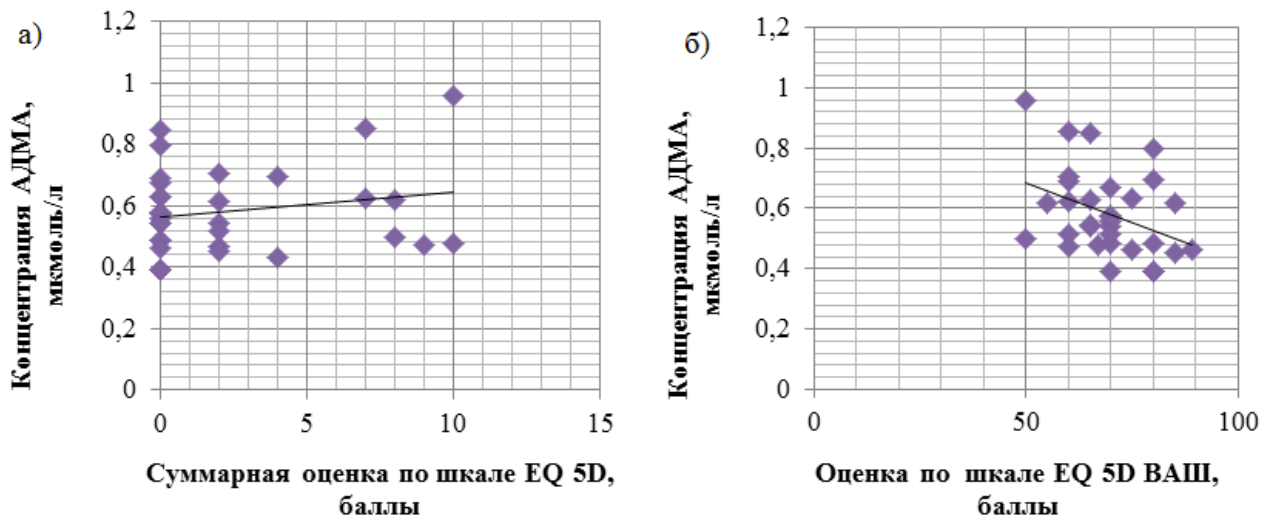


Рисунок 3.10.6 — Корреляция уровня АДМА у пациентов со стенозами ВСА с:
 а) суммарной оценкой по шкале EQ 5D; б) оценкой по шкале EQ 5D ВАШ

Таким образом, показано, что повышение концентрации IGF-2 и снижение концентраций IGFBP-1 и АДМА в сыворотке крови ассоциированы с более высокими значениями по визуально-аналоговой шкале EQ 5D и более низкими значениями суммарной оценки по EQ 5D (для IGF-2 и IGFBP-1), что соответствовало лучшему самочувствию пациентов со стенозами ВСА при динамическом наблюдении.

ГЛАВА 4.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с высокой медико-социальной значимостью острых нарушений мозгового кровообращения пациенты с факторами риска ОНМК находятся в зоне клинического интереса. Большое внимание уделяется изучению возможностей эффективной профилактики сосудистых осложнений у пациентов с каротидным атеросклерозом. Достижения в понимании патогенеза атеросклероза стимулируют поиск новых клинических и лабораторных показателей, которые позволят расширить имеющиеся возможности стратификации риска его осложнений для определения оптимальной лечебной тактики у пациентов со стенозами сонных артерий. Несмотря на значимый прогресс в области диагностики и лечения у данной категории больных, количество атеротромботических инсультов на фоне стенозов сонных артерий остается высоким, что определяет необходимость дальнейшего поиска факторов риска неблагоприятного течения каротидного атеросклероза.

В нашей работе в качестве целевой когорты были выбраны пациенты с различными формами течения атеросклероза сонных артерий. Нами были обследованы и наблюдались в динамике пациенты со стенозами ВСА без сосудистых событий в анамнезе (группа «асимптомных стенозов»), а также пациенты с «симптомными» каротидными стенозами в разные сроки от перенесенного сосудистого события. Критериями невключения в исследование было наличие сопутствующих заболеваний и состояний, которые потенциально могли отразиться на уровне исследуемых лабораторных показателей. В качестве группы контроля были выбраны сопоставимые по полу и возрасту добровольцы без признаков атеросклеротического поражения сонных артерий по данным дуплексного сканирования БЦА. Между пациентами со стенозами и группой контроля имелись различия только по представленности у них курения, ГБ и ИБС. Среди пациентов со стенозами отмечалось большее количество курящих пациентов по сравнению с лицами без атеросклероза ($p = 0,01$), что согласуется

с данными о том, что курение ассоциировано с гиперхолестеринемией (Аронов Д.М., Лупанов В.П., 2011). Это не позволило нам выделить группу курящих лиц без признаков атеросклеротического поражения БЦА. Также было выявлено преобладание пациентов с ИБС в группе пациентов со стенозами вне зависимости от наличия сосудистых событий в анамнезе по сравнению с контрольной группой. Известно, что атеросклероз является системным процессом и приводит к общим расстройствам кровообращения (Кузнецов В.В. и соавт., 2012), а толщина КИМ, по данным многих авторов, коррелирует с риском ИБС (Heiss G., 1991). В группе «стенозов» по сравнению с группой контроля чаще встречались пациенты с гипертонической болезнью, что может быть связано с включением компенсаторных механизмов по поддержанию адекватной перфузии головного мозга на фоне стенозов ВСА. Указанные различия были учтены при последующем статистическом анализе. По другим сопутствующим заболеваниям обследованные группы были сопоставимы, что позволило нам получить достоверные результаты.

Известно, что в основе атеросклероза, как мультифокального процесса, лежат гетерогенные биохимические нарушения. В нашей работе была исследована информативность различных прогностических факторов, которые позволили выявить больных с наиболее высоким риском прогрессирования атеросклероза и развитием атеротромботического инсульта на этом фоне. По результатам нашей работы, течение каротидного атеросклероза характеризуется рядом особенностей и определяется совокупностью как традиционных клинических и инструментальных показателей, так и биохимических и социальных факторов.

При клиническом обследовании обращало на себя внимание, что пациенты с каротидными стенозами ВСА чаще, чем лица без признаков атеросклеротического поражения БЦА, предъявляют жалобы «неспецифического» характера, непосредственно не связанные с наличием очаговых неврологических симптомов (на утомляемость, несистемное головокружение, общую слабость и т. д.). При этом наиболее часто по сравнению

с пациентами других групп подобные жалобы предъявляли пациенты в острейшем периоде сосудистого события, что, возможно, обусловлено дезориентированностью и постинсультной депрессией у данных больных, а также их акцентированностью на своих ощущениях и переживаниях на фоне острой стрессорной ситуации. Однако и пациенты с «асимптомными» стенозами значительно чаще предъявляли «неспецифические» жалобы по сравнению с группой контроля. Также выявлялась связь наличия подобных жалоб с размером стеноза ВСА. На наш взгляд, указанные закономерности могут быть обусловлены гипоперфузией головного мозга на фоне имеющегося стеноза.

Кроме того, по нашим данным, у пациентов с атеросклеротическими стенозами сонных артерий без инсультов в анамнезе по сравнению с лицами без атеросклероза ВСА клинически выявлялись умеренные когнитивные нарушения. Аналогичным образом, О.В. Гаврилова и соавторы отмечали изолированные нарушения высших психических функций у пациентов с бессимптомными стенозами сонных артерий при отсутствии «специфических» неврологических симптомов (Гаврилова О.В. и соавт., 2011). При этом деменция встречалась только у пациентов с «симптомными» стенозами в разные сроки от сосудистого события, в то время как у обследованных участников группы контроля и пациентов со стенозами без анамнестических указаний на перенесенный инсульт более грубые формы когнитивных нарушений не выявлялись. Данный факт отражает непосредственное влияние инсульта на развитие более грубых когнитивных нарушений, чем изолированное наличие стеноза. Это согласуется и с результатами работы М.М. Танащян и соавторов, в которой было показано наличие у пациентов с «асимптомными» стенозами легких и умеренных когнитивных расстройств (Танащян М.М. и соавт., 2013). С учетом изложенных фактов, представляется, что исключительно наличие стеноза у пациента без сосудистых событий в анамнезе, хотя и в меньшей степени, чем инсульт, может способствовать когнитивным нарушениям. Однако, с учетом различий в подгруппах пациентов со стенозами и группе контроля по артериальной гипертензии, которая может оказывать непосредственное влияние на развитие

когнитивного дефицита (Захаров В.В., Вахнина Н.В., 2013), данные о непосредственном влиянии стеноза на когнитивные нарушения требуют дополнительного уточнения на выборке пациентов со стенозами без гипертонической болезни.

В структуре когнитивной дисфункции у пациентов с каротидными стенозами без перенесенных сосудистых событий преобладали затруднения при выполнении заданий на память, а также внимание и счет. Таким образом, у этих пациентов в большей степени страдали способности к сосредоточению, запоминанию и воспроизведению информации. Несколько иные закономерности были характерны для пациентов с «симптомными» стенозами. У них по сравнению с группой контроля и пациентами с «асимптомными» стенозами значимо чаще страдало как выполнение заданий на память, внимание и счет, так и на ориентировку во времени и пространстве, операция из 3-х действий и копирование рисунка. Можно предположить, что затруднения с ориентировкой во времени и пространстве у пациентов с «симптомными» стенозами во многом были обусловлены стрессовой ситуацией в острейшем периоде инсульта. Более частые затруднения при заданиях на память, внимание и счет отражают более грубые нарушения сосредоточения и запоминания информации у пациентов с инсультом по сравнению с пациентами с «асимптомными» стенозами. А худший результат тестов с копированием рисунка и операции из 3-х действий у «симптомных» больных соответствует более выраженным по сравнению с пациентами с «асимптомными» стенозами нарушениям праксиса.

Помимо нарушений в когнитивной сфере, в отличие от имеющихся на настоящее время исследований, нами также было установлено наличие у пациентов с «асимптомными» каротидными стенозами очаговых неврологических симптомов в виде анизорефлексии и патологических стопных знаков, соответствующих контрлатеральному стенозу. Также у пациентов с «асимптомными» каротидными стенозами чаще, чем у лиц без атеросклеротического поражения ВСА, отмечалась оценка инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина 1 балл. Выявленные изменения,

предположительно, могут объясняться гипоперфузией головного мозга, что согласуется с данными исследователей о нарушении показателей кровотока головного мозга при гемодинамически значимых каротидных стенозах (Амелин М. Е. и соавт., 2007). Однако, как говорилось ранее, ограничением нашей работы являлось наличие разницы между подгруппами по представленности ГБ, что требует дополнительного уточнения природы выявленных закономерностей.

Наряду с особенностями клинической картины, нами была изучена информативность лабораторных показателей-кандидатов цереброваскулярного риска. В ходе работы проводилось исследование лабораторных биомаркеров атеросклероза, «ишемической толерантности» и повреждения нервной ткани. При статистическом анализе было показано, что в остром периоде атеротромботического инсульта значительно повышаются сывороточные уровни АДМА, вч СРБ и IGFBP-2, а уровни IGF-1 и IGF-2 снижаются. Представляется, что указанные закономерности обусловлены связью перечисленных лабораторных показателей с основными звеньями патогенеза каротидного атеросклероза, в том числе ролью системы инсулиноподобного фактора роста в регуляции толерантности мозговой ткани к повреждению. Известно, что АДМА приводит к снижению биодоступности оксида азота (NO) и является фактором эндотелиальной дисфункции (Naghavi M., 2010), вч СРБ как белок острой фазы может способствовать дисфункции эндотелия, тромбообразованию, инсулинорезистентности, нарушению функций цитокинов (Гайковая Л.Б. и соавт., 2009; Вельков В.В., 2010), а система IGF регулирует клеточную пролиферацию, выживание и апоптоз клеток (Кочерова В.В. и соавт., 2016). Выявленные изменения сывороточных уровней АДМА, вч СРБ и белков системы инсулиноподобного фактора роста в острейшем периоде сосудистого события подтверждаются и полученными в нашей работе данными о связи перечисленных показателей с нестабильностью каротидных атеросклеротических бляшек и их прогрессированием в динамике. Описанные нами связи АДМА, вч СРБ и белков системы инсулиноподобного фактора роста с течением каротидного атеросклероза согласуются и с результатами других современных исследований

(Вельков В.В., 2010; Ridker P.M., Silvertown J.D., 2008; The Emerging Risk Factors Collaboration, 2010; von der Thüsen J H et al., 2011; Willeit P. et al., 2015; Zhou Y. et al., 2016). Представляется закономерным, что у пациентов с высокими значениями АДМА и вч СРБ, а также угнетением активности IGF отмечалась большая степень инвалидизации и тяжесть инсульта. Эти результаты также находят подтверждение в работе А.В. Борисова и J.J. Petrova и соавторов о том, что повышение сывороточных уровней вч СРБ и АДМА является неблагоприятной предпосылкой для восстановления жизнедеятельности пациентов с инсультом (Борисов А.В. и соавт., 2006; Petrova J J et al., 2015). Аналогичные сведения были получены и в отношении IGF-1 как фактора, сопряженного с позитивным когнитивным и функциональным исходом острого периода ишемического инсульта (Кулеш А.А. и соавт., 2016). Природа выявленной нами связи перечисленных лабораторных показателей с оценкой своего состояния здоровья до конца не ясна. С одной стороны, мы можем предположить их опосредованную связь с самочувствием за счет корреляции с уровнем инвалидизации и тяжестью инсульта, которые сами по себе влияют на оценку своего здоровья у больных со стенозами ВСА. С другой стороны, имеющиеся сведения о наличии связи у пожилых пациентов с когнитивными нарушениями между низким уровнем IGF-1 и развитием у них депрессии (Lin F. et al., 2014) требуют дальнейшего изучения непосредственного влияния лабораторных показателей на психоэмоциональный фон, который также отражается на самооценке здоровья.

При анализе уровня инвалидизации обращало на себя внимание наличие сильных положительных корреляций с оценкой по mRs для тяжести инсульта по шкале NIHSS, а также значимой отрицательной корреляции между оценками по шкалам MMSE и mRs, кроме того, нами была показана связь степени инвалидизации и тяжести инсульта с наличием ишемической болезни сердца. Приведенные результаты позволяют говорить о том, что не только нарушения функции, которые преимущественно описывают шкалы NIHSS и MMSE, но и наличие сопутствующих заболеваний и, вероятно, связанных с ними факторов

среды (наблюдение у врача, личные установки пациента в отношении терапии) вносит вклад в инвалидизацию пациентов со стенозами.

По результатам нашего исследования было отмечено, что пациенты с исходно легкими нарушениями, также как и грубо инвалидизированные, имели худший прогноз в отношении динамики функционального восстановления, что требует от клиницистов особого внимания к обеим указанным группам больных.

По нашим данным, с риском развития сосудистых событий и/или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с каротидными стенозами были связаны наличие в анамнезе гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, инсультов и курения, а также высокие уровни вч СРБ, что согласуется с данными других исследователей (Борисов А.В. и соавт., 2006; Вельков В.В., 2010; Elkind M.S., 2006; Li J. et al., 2016; Zhou Y. et al., 2016). В то же время не удалось подтвердить связь с риском развития сосудистых событий и/или смертью таких показателей, как пол, возраст до и после 75 лет и индекс массы тела, что может быть связано с особенностями исходной выборки пациентов. Также не было показано ассоциации с риском сосудистого события и/или смерти для приема препаратов до включения в исследование. Отсутствие закономерности по данному фактору может быть объяснено как недостаточной осведомленностью части родственников пациентов с инсультами о регулярно принимаемой этими пациентами терапии, так и некомплаентностью ряда пациентов, в том числе на фоне когнитивных нарушений. Кроме того, не было показано связи между развитием сосудистых событий и/или смерти и оценкой когнитивной сферы с использованием шкалы MMSE; представляется, что это может быть связано с тем, что у части пациентов с симптомными стенозами исходно имели место грубые афатические расстройства или общемозговая симптоматика, которые в существенном проценте случаев (20,3%) не позволили оценить когнитивные функции у данных больных. Аналогичным образом не было установлено связи с риском интегративного события, включающего развитие сосудистого события и/или смерть, для размера стеноза сонной артерии и показателей стабильности атеросклеротической бляшки. Данный факт может объясняться как истинным

отсутствием различий, так, например, и тем, что указанные показатели в данной работе оценивались с помощью ультразвуковой методики, которая в известной степени является исследователь-зависимым методом исследования, особенно в условиях оценки состояния кровотока по брахиоцефальным артериям у пациентов с инсультом в условиях реанимационного отделения.

Принципиально новым в нашей работе было использование при планировании исследования биопсихосоциального подхода, учитывающего, в частности, социальные характеристики пациента. Так, нами было показано, что помимо лабораторных показателей, с риском нарастания каротидного атеросклероза, в том числе, значимо связан недостаток социальных связей пациента, что согласуется с данными N.K. Valtorta о связи одиночества с развитием сосудистых событий (Valtorta N.K., 2016). Однако нам не удалось выявить связи одиночества ни с одним из исследованных лабораторных показателей, что позволяет предположить опосредованное влияние одиночества на прогрессирование атеросклероза за счет потенцирования эффектов других психосоциальных стресс-факторов. Кроме того, по нашим данным, такие социальные характеристики, как наличие работы, вне зависимости от возраста больного, а также наблюдение у врача, вне зависимости от приверженности терапии, и высшее образование, являются факторами, которые определяют более высокую оценку своего состояния здоровья у пациентов с каротидными стенозами. Эти данные можно сопоставить, например, и с уже известными представлениями о негативном влиянии отсутствия работы на психоэмоциональный фон у лиц трудоспособного возраста (Плюснин Ю.М., Пошевнёв Г.С., 1997). Таким образом, применение биопсихосоциального подхода при планировании исследований лабораторных биомаркеров может усилить их информативность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ввиду высоких показателей заболеваемости, смертности и инвалидизации при ОНМК как в России, так и в мире инсульт признан социально значимым заболеванием, что определяет необходимость поиска и внедрения новых подходов к диагностике и лечению пациентов с факторами цереброваскулярного риска. В этой связи особого внимания заслуживают пациенты с атеросклеротическим поражением БЦА, т. к. эти больные находятся в зоне высокого риска развития сосудистых осложнений. В настоящее время спектр имеющихся лечебно-диагностических возможностей у данной категории пациентов не всегда в полной мере позволяет адекватно прогнозировать сосудистые риски и, соответственно, выбрать оптимальную тактику лечения. Несмотря на значимый интерес к нелипидным лабораторным показателям как потенциальным кандидатам стратификации цереброваскулярного риска, их рутинное применение в настоящее время ограничено ввиду отсутствия достаточной доказательной базы. Данные проведенных исследований по изучению лабораторных биомаркеров атеросклероза, «ишемической толерантности» и повреждения головного мозга зачастую не согласуются между собой, в связи с чем перечисленные лабораторные показатели не рекомендованы для исследования у пациентов с каротидным атеросклерозом. Возможно, противоречия в результатах исследований указанных лабораторных показателей обусловлены особенностями дизайна исследования, в частности тем, что при их планировании зачастую не учитывается влияние биопсихосоциальных характеристик обследуемых больных. Таким образом, представляется актуальным изучение роли перечисленных лабораторных маркеров в течении и прогрессировании атеросклероза, а также развитии его осложнений у пациентов со стенозами сонных артерий, т. к. оно позволит уточнить возможность внедрения новых лабораторных показателей в рутинную практику для увеличения эффективности медицинской помощи данной категории больных.

В нашей работе было проведено исследование информативности комплексного применения клинических, лабораторных, инструментальных и социальных показателей у пациентов с каротидными стенозами.

Нами были выделены пациенты с разными формами атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (стенозы от 50–99% по NASCET) — пациенты в острейшем периоде атеротромботического инсульта или ТИА, пациенты с перенесенным цереброваскулярным событием (в срок более 2 месяцев от ОНМК) и пациенты со стенозами ВСА без анамнестических и нейровизуализационных данных о перенесенном инсульте. Также в исследовании приняли участие здоровые добровольцы без признаков атеросклеротического поражения БЦА (КИМ ОСА < 0,9 см по данным дуплексного сканирования БЦА). Возраст участников составил 50–80 лет, группы были сопоставимы между собой по полу, возрасту и другим клиническим показателям и репрезентативны по численности. В исследование не включались пациенты, чьи сопутствующие заболевания и состояния могли бы оказать искажающее влияние на уровень изучаемых лабораторных биомаркеров. Работа проводилась в 2 этапа, в ходе которых оценивались исходное состояние пациентов и его динамика. В качестве конечных точек были выбраны произошедшие за время наблюдения события (ОНМК, ТИА и ОИМ или сердечно-сосудистая смерть) и оценка инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина в срок не менее 90-го дня от включения в исследование. Выбор использованных в работе статистических методов определялся поставленными задачами.

В ходе статистического анализа полученных данных был выявлен ряд закономерностей. Клинически обращало на себя внимание наличие у пациентов с атеросклеротическими стенозами ВСА без инсультов в анамнезе жалоб, непосредственно не связанных с наличием неврологического дефицита, обусловленного инсультом. К таким жалобам, в частности, были отнесены повышенная утомляемость, общая слабость, головокружение. Также у данной категории больных по сравнению с лицами без атеросклероза БЦА выявлялись неврологические симптомы в виде умеренных когнитивных нарушений

(преимущественно за счет снижения способности к сосредоточению, запоминанию и воспроизведению информации), анизорефлексии и патологических стопных знаков, соответствующих стенозу, что может свидетельствовать о наличии гипоперфузии головного мозга на фоне стенотического поражения ВСА.

При изучении лабораторных показателей у пациентов с различными формами атеросклероза БЦА установлено, что в остром периоде атеротромботического инсульта значительно повышаются уровни лабораторных биомаркеров атеросклероза (вч СРБ и АДМА), а также подавляется активность инсулиноподобных факторов роста в виде снижения уровней IGF-1 и IGF-2 и повышения сывороточной концентрации IGFBP-2, связывающего инсулиноподобные факторы роста. Подобные закономерности, в частности, могут объясняться связью данных лабораторных показателей с нестабильностью и прогрессированием атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Также было показано, что у пациентов с высокими сывороточными уровнями указанных маркеров атеросклероза и подавлением активности инсулиноподобного фактора роста отмечается более высокая исходная степень инвалидизации при оценке по mRs и большая тяжесть инсульта по шкале NIHSS. При динамическом наблюдении такие больные в меньшей степени удовлетворены состоянием своего здоровья при оценке по шкале EQ 5D. Также, по нашим данным, высокие значения вч СРБ ассоциированы с риском сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти в динамике.

Помимо лабораторных показателей большая степень инвалидизации, тяжесть инсульта и, соответственно, худшая оценка своего состояния здоровья у больных с каротидными стенозами были связаны с наличием ИБС, а также с когнитивным дефицитом. Нарастание инвалидизации в динамике было свойственно пациентам более пожилого возраста и больным с ИБС. С уменьшением степени инвалидизации в динамике были связаны наблюдение у врача и отказ от курения. У пациентов со стенозами отрицательная динамика по mRs достоверно чаще встречалась у больных как с исходно низкими (0–1 балл по

шкале mRs), так и исходно высокими показателями инвалидизации (5 баллов по шкале mRs), в то время как у пациентов с исходной оценкой по mRs 2–4 балла достоверно чаще отмечалась положительная динамика. Аналогичным образом, отрицательная динамика инвалидизации чаще встречалась в подгруппах пациентов с исходно легким (<7 баллов по шкале NIHSS) и исходно тяжелым (≥ 14 баллов по шкале NIHSS) инсультом, в то время как в подгруппе пациентов с инсультами средней тяжести (7–14 баллов по шкале NIHSS) достоверно чаще отмечалась положительная динамика по mRs. Данные закономерности могут свидетельствовать в пользу того, что у пациентов с каротидным атеросклерозом со средней тяжестью инсульта, а также умеренной степенью инвалидизации динамика восстановления лучше по сравнению с пациентами с исходно более легкими или более тяжелыми нарушениями. Следовательно, специалистам, участвующим в реабилитации пациента со стенозами, необходимо приложить больше усилий для достижения благоприятного функционального исхода у пациентов с наиболее тяжелыми и легкими нарушениями.

В ходе анализа влияния социальных показателей на течение атеросклероза ВСА была установлена связь одиночества с прогрессированием атеросклероза сонных артерий. Обращало на себя внимание и то, что пациенты, наблюдающиеся у врача, вне зависимости от их комплаентности, а также работающие пациенты, независимо от возраста, и лица с высшим образованием дают более высокие оценки своему состоянию здоровья, что подтверждает необходимость учета социальных характеристик в работе с больными с каротидными стенозами, а также при планировании последующих клинических исследований лабораторных показателей.

Полученные данные по вч СРБ, АДМА и протеинам семейства инсулиноподобного фактора роста свидетельствуют о вовлеченности перечисленных маркеров в патогенез атеросклероза как системного процесса. Также наша работа демонстрирует целесообразность комплексного применения как традиционных клинических и инструментальных показателей, так и данных лабораторного обследования в совокупности с учетом социальных характеристик

на этапах диагностики и лечения пациентов с каротидными стенозами, что может быть реализовано в рамках биопсихосоциального подхода.

Перспективы дальнейшей разработки связаны с возможностью проведения крупных клинических исследований лабораторных биомаркеров атеросклероза и белков системы инсулиноподобного фактора роста для решения вопроса об их включении в стандарт рутинного исследования у пациентов с каротидным атеросклерозом для определения тактики их лечения, а также привлечения таких специалистов как психолог и эрготерапевт при планировании данных исследований.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов в остром периоде атеротромботического инсульта значительно повышаются сывороточные уровни АДМА и вч СРБ, что позволяет предположить вовлеченность данных маркеров в патогенез атеросклеротического процесса у пациентов с каротидными стенозами.
2. Выраженное снижение сывороточных уровней IGF-1 и IGF-2 и повышение уровня IGFБP-2 в остром периоде атеротромботического инсульта свидетельствует об участии системы инсулиноподобного фактора роста в регуляции толерантности к повреждению головного мозга у пациентов с каротидными атеросклеротическими стенозами.
3. Нестабильность каротидных атеросклеротических бляшек при стенозах внутренних сонных артерий ассоциирована с высокими сывороточными уровнями вч СРБ и IGFБP-2.
4. У пациентов с каротидными стенозами без анамнестических и нейровизуализационных указаний на перенесенный инсульт по сравнению с лицами без атеросклеротического поражения сонных артерий чаще выявляются когнитивные нарушения ($p = 0,043$), анизорефлексия ($p = 0,043$), патологические стопные знаки ($p = 0,011$), а также более высокая степень инвалидизации, оцениваемая по модифицированной шкале Рэнкина ($p < 0,001$).
5. У пациентов со стенозами внутренних сонных артерий более высокие оценки по модифицированной шкале Рэнкина отмечаются при нарастании уровней АДМА, вч СРБ, ЛПА ФЛ А2, IGFБP-1 и снижении уровня IGF-2, и более высокие показатели тяжести инсульта по шкале NIHSS выявляются при нарастании уровней АДМА и вч СРБ, что характеризует прогностическую ценность указанных лабораторных маркеров в отношении степени инвалидизации и тяжести инсульта у данной категории больных.

6. У пациентов со стенозами сонных артерий с исходной средней тяжестью инсульта (NIHSS 7–14 баллов), а также умеренной степенью инвалидизации (mRS 2–4 балла) значимо чаще встречается положительная динамика функционального восстановления по модифицированной шкале Рэнкина в срок не менее 3-х месяцев от перенесенного сосудистого события по сравнению с пациентами с исходно более легкими или более тяжелыми нарушениями ($p < 0,05$).
7. Прогрессирование атеросклероза брахиоцефальных артерий у пациентов с исходными стенозами значимо чаще наблюдается у пациентов с исходно высокими уровнями IGFBP-1 (ОШ 1,266; 95% ДИ 1,006–1,594, $p = 0,044$), а также одиноких пациентов ($p = 0,002$), что подтверждает важную роль биопсихосоциальных факторов в течении атеросклероза.
8. Высокие концентрация в СРБ (ОШ = 1,089; 95% ДИ 1,017–1,165, $p = 0,014$) характеризуют повышенный риск развития сосудистых событий и/или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с атеросклеротическими стенозами внутренних сонных артерий.
9. Медико-биологические и психосоциальные показатели влияют на оценку своего состояния здоровья пациентами со стенозами брахиоцефальных артерий. Высокие исходные показатели инвалидизации и тяжести инсульта, грубый когнитивный дефицит, среднее образование и отсутствие работы являются факторами, определяющими низкую оценку своего состояния здоровья. Наблюдение у врача, вне зависимости от приема препаратов, высшее образование, наличие работы, вне зависимости от возраста, а также высокие сывороточные уровни IGF-2 и низкие уровни IGFBP-1 и АДМА являются факторами, определяющими более высокую оценку своего состояния здоровья.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При планировании клинических исследований по лабораторным биомаркерам целесообразно применение биопсихосоциального подхода, подразумевающего необходимость комплексного восприятия многофакторной природы каротидного атеросклероза и атеротромботического инсульта с позиций взаимосвязи биологических, психологических и социальных факторов.

В совокупности с традиционными клиническими и инструментальными признаками у пациентов с каротидными стенозами повышенные уровни АДМА и вч СРБ, а также подавление активности инсулиноподобного фактора роста могут выступать в качестве дополнительных факторов риска прогрессирования каротидного атеросклероза, нестабильности атеросклеротических бляшек сонных артерий, а также развития атеротромботических инсультов. Указанные лабораторные показатели могут быть рекомендованы в качестве наиболее перспективных кандидатов для проведения дальнейших многоцентровых исследований с целью подтверждения их общепопуляционной значимости для включения в существующие лечебно-диагностические рекомендации у пациентов со стенозами ВСА и атеротромботическим инсультом.

Для пациентов с исходно более грубым неврологическим дефицитом и выраженной степенью инвалидизации или с небольшой степенью инвалидизации и исходно легким инсультом может быть рекомендовано проведение дополнительных реабилитационных мероприятий с целью достижения положительной динамики функционального восстановления.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	— артериальное давление
АСБ	— атеросклеротическая бляшка
БЦА	— брахиоцефальные артерии
ВАШ	— визуально-аналоговая шкала
ВСА	— внутренняя сонная артерия
Вч СРБ	— С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом
ГБ	— гипертоническая болезнь
ДАД	— диастолическое артериальное давление
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМТ	— индекс массы тела
КИМ	— комплекс интима-медиа
Лп ФЛ А2	— липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2
ОИМ	— острый инфаркт миокарда
ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
ОСА	— общая сонная артерия
САД	— систолическое артериальное давление
ТИА	— транзиторная ишемическая атака
АДМА	— асимметричный диметиларгинин (Asymmetric dimethylarginine)
BDNF	— нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor)
EQ 5D	— Европейский опросник оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire)
GFAP	— глиальный фибриллярный кислый протеин (glial fibrillary acidic protein)
IGF-1	— инсулиноподобный фактор роста 1 (Insulin-like growth factor 1)
IGF-2	— инсулиноподобный фактор роста 2 (Insulin-like growth factor 2)
IGFBP-1	— протеин 1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (Insulin-like growth factor-binding protein 1)

- IGFBP-2 — протеин 2, связывающий инсулиноподобный фактор роста (Insulin-like growth factor-binding protein 2)
- IGFBP-3 — протеин 3, связывающий инсулиноподобный фактор роста (Insulin-like growth factor-binding protein 3)
- MMSE — краткая шкала оценки психического статуса (mini mental state examination)
- mRs — модифицированная шкала Рэнкина (modified Renkin scale)
- NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale)
- PAPP-A — ассоциированный с беременностью протеин А плазмы (pregnancy-associated plasma protein A)
- PNF — Н-фосфорилированный нейрофиламент (phosphorylated neurofilament subunit NF-H)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амирджанова, В.Н. Валидация русской версии общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D) / В.Н. Амирджанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. — 2007. — № 3. — С 69–75.
2. Аронов, Д.М. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр) / Д.М. Аронов, Г.Г. Арабидзе, Н.М. Ахмеджанов и соавт.; Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА), Российское кардиологическое общество (РКО); Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР). — М., 2012.
3. Аронов, Д.М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемии. — № 1. — 2011. — С. 46–54.
4. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / Р.Н. Родионов, И.О. Блохин, М.М. Галагудза, Е.В. Шляхто, С.Р. Лентц // АГ. — 2008. — № 4. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/asimmetrichnyy-dimetilarginin-i-ego-rol-v-etilogii-i-patogeneze-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy> (дата обращения: 21.08.2017).
5. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии / А.Н. Белова. — М.: ПБОЮЛ Т.М. Андреева, 2004. — 432 с.
6. Биопсихосоциальная модель пациента с инсультом: роль факторов среды в реабилитации / А.А. Шмонин, М.Н. Мальцева, Е.В. Мельникова, Г.Е. Иванова // Consilium Medicum. — 2016. — Т. 18, № 2.1. — С. 14–20.
7. Блиндарь, В.Н. Диагностическая значимость определения уровня эритропоэтина в клинической практике (обзор литературы) / В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2007. — Т. 18, № 1. — С. 10–15.

8. Вельков, В.В. Липопротеин (а): новые перспективы для лабораторной диагностики / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. — 2008. — № 20. — С. 27–39.
9. Вельков, В.В. С-реактивный белок и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2; новые факты и новые возможности для диагностики и стратификации сердечно-сосудистых рисков / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. — 2010. — № 1 (32). — С. 13–19.
10. Винничук, С.А. Атеросклероз сонных артерий у населения г. Якутска / С.А. Винничук, В.А. Аргунов // Профилактика неинфекционных заболеваний как один из приоритетов сохранения здоровья: Тез. докл. респ. науч.-практ. конф. (11–12 апр. 2000 г.). — Якутск, 2000. — С. 33–35.
11. Влияние информированности пациента с острым нарушением мозгового кровообращения во время госпитализации о среде окружения на развитие постинсультной депрессии / М.Н. Мальцева, Е.В. Мельникова, А.А. Шмонин, И.А. Судникова, А.В. Иванова // Consilium Medicum. — 2015. — № 9. — С. 63–65.
12. Возможности рентгеноконтрастной цифровой субтракционной ангиографии и ультразвукового исследования при стенозах экстракраниальных артерий / Д.В. Щеглов, Т.М. Бабкина, Н.Н. Носенко, О.Е. Свиридчук, С.В. Конотопчик, А.А. Пастушин // Эндоваскулярна нейрорентгенохірургія. — 2015. — Т. 2, № 12. — С. 63–72.
13. Возможный способ раннего выявления сердечно-сосудистых заболеваний / И.Е. Каленова, В.И. Шмырев, О.П. Донецкая, С.А. Новоселова, Н.И. Литвинов, М.Э. Акопова-Цветкова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2012. — № 3. — С. 67–69.
14. Гафаров, В.В. Гендерные особенности риска развития артериальной гипертензии у населения с депрессией в России/Сибири (программа ВОЗ «MONICA-psychosocial») / В.В. Гафаров, Е.А. Громова, И.В. Гагулин и соавт. // Артериальная гипертензия. — 2016. — Т. 22, № 1. — С. 61–72.

15. ГОСТ ISO 6710-2011 Контейнеры для сбора образцов венозной крови одноразовые. Технические требования и методы испытаний. Дата введения 2013-01-01.
16. ГОСТ Р 53079.4-2008 Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа. Дата введения 2010-01-01.
17. Дедов, А.И. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы / А.И. Дедов, А.Н. Тюльпаков, В.П. Чехонин и соавт. // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т. 2. — С. 4–12.
18. Диагностика и лечение артериальной гипертонии: Клинические рекомендации // Кардиологический вестник. — 2015. — № 1. — С. 5–31.
19. Захаров, В.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Нервные болезни. — 2013. — № 3. — С. 16–21.
20. Инсульты: статистика и актуальность для нашей страны / Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.). — 2014. — № 2. — С. 24–25.
21. Исследование системы инсулиноподобного фактора роста у пациентов с атеросклеротическими стенозами сонных артерий / А.А. Шмонин, Н.М. Лазарева, Л.Н. Стукова, Е.А. Бондарева, В.В. Ачкасова, М.А. Александрова, Ю.В. Эмануэль, В.М. Лапина, С.В. Лапин, Е.В. Мельникова // Клинико-лабораторный консилиум. — 2013. — № 2–3 (46). — С. 45–49.
22. Каракулова, Ю.В. Роль нейротрофинов в восстановлении после ишемического инсульта под влиянием нейропротекторной терапии / Ю.В. Каракулова, Л.Ш. Амирахова // Неврологический журнал. — 2014. — Т. 19, № 6. — Р. 31–35.
23. Карпов, Ю.А. Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидные механизмы действия статинов / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин // РМЖ. — 2001. — № 10. — С. 418.

24. Клинико-фармакологические аспекты нейропротективной терапии при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения / А.Л. Верткин, М.И. Лукашов, А.В. Наумов, Ю.С. Скорикова // РМЖ. — 2007. — № 2. — С. 106.
25. Когнитивные нарушения в медицинской реабилитации / В.С. Краснов, А.А. Шмонин, М.Н. Мальцева, Е.В. Мельникова, Г.Е. Иванова // Consilium Medicum. — 2016. — Т. 18, № 2.1. — С. 34–39.
26. Когнитивные функции у больных со стенозирующими поражениями магистральных артерий головы до и после каротидной эндартерэктомии / О.В. Гаврилова, Л.В. Стаховская, С.Б. Буклина, Д.Ю. Усачев, В.А. Лукшин, А.Ю. Беляев, В.В. Ахметов, В.И. Скворцова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2011. — № 4. — С. 18–22.
27. Кочерова, В.В. Соматотропный гормон и инсулиноподобные факторы роста в патогенезе задержки роста плода / В.В. Кочерова, В.А. Щербак // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2016. — № 1. — С. 5–8.
28. Кочетов, А.Г. Подготовка пациента, правила взятия, хранения и транспортировки биоматериала для лабораторных исследований. Общие правила: Методические рекомендации для студентов медицинских учебных заведений, лечащих врачей, сотрудников процедурных кабинетов и клинико-диагностических лабораторий / А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, П.П. Огурцов. — М., 2012. — С. 34.
29. Кузнецов, В.В. Атеросклероз и дислипидемии. Часть I. Атеросклероз: определение, этиология, роль липидов в патогенезе атеросклероза / В.В. Кузнецов, Н.И. Гуляев, И.М. Павлович. — СПб.: Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости, 2012. — № 1. — С.21–30.
30. Кулеш, А.А. Взаимосвязь цитокиново-нейротрофического профиля с когнитивным и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта / А.А. Кулеш, Е.М. Куклина, В.В. Шестаков // Вестник уральской медицинской академической науки. — 2016. — Т. 1. — № 56. — С. 51–55.

31. Лебедева, Е.А. Эффекты эритропоэтина в клинике и эксперименте / Е.А. Лебедева, А.Д. Беляевский, М.Е. Белоусова // *Фундаментальные исследования*. — 2012. — № 10-1. — С. 157–161.
32. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2: взаимосвязь с развитием ишемического инсульта у больных эссенциальной гипертензией / А.Г. Полупанов, Ю.Н. Ломтева, А.Н. Халматов, Н.Б. Ческидова, Т.А. Романова, А.С. Джумагулова // *Кардиология*. — 2014. — № 6. — С. 29–34.
33. Миклишанская, С.В. Клиническое значение липид-ассоциированной фосфолипазы А2 / С.В. Миклишанская, А.А. Лякишев, В.В. Кухарчук // *Кардиология*. — 2013. — № 3. — С. 59–70.
34. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 29 декабря 2012 года № 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга».
35. Мкртчян, В.Р. Тревога и депрессия в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН / В.Р. Мкртчян, Н.Г. Бенделиани, Л.З. Кожокова // *Сердечно-сосудистые заболевания*. — 2014. — Т. 15, № 2. — Р. 10–16.
36. Модифицированная шкала Рэнкина — универсальный инструмент оценки независимости и инвалидизации пациентов в медицинской реабилитации / Е.В. Мельникова, А.А. Шмонин, М.Н. Мальцева, Г.Е.Иванова // *Consilium Medicum*. — 2017. — № 2.1. — С. 8–13.
37. Мрочек, А.Г. Будем ли мы лечить атеросклероз антибиотиками? / А.Г. Мрочек // *Здравоохранение*. — 2001. — № 9. — С. 38–42.
38. Набор ИФА для определения эритропоэтина EIA-3646, EPO (Erythropoietin) ELISA Каталог №: EIA-3646 Количество: 96. Производитель: DRG (США) Методика от 28-10-2013. Версия 9.0. С. 1–4. URL: <http://www.diameb.ua/manuals/rus/EIA-3646.pdf>.
39. Нейропротективные эффекты эритропоэтина: возможности, перспективы и реальность (обзор литературы) / И.В. Кладова, В.Н. Кивва, А.В. Хрипун,

- И.В. Черникова, Н.Б. Страхова, Н.В. Антипова, Т.П. Белобородова, И.Ю. Воробьев // Медицинский вестник юга России. — 2014. — № 3. — С. 28–34.
40. Нейротрофические факторы. Перспективы применения в клинической неврологии / М.Г. Соколова, Т.М. Алексеева, С.В. Лобзин, В.С. Демешонок, О.А. Никишина, Н.В. Ульянова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Научно-практический журнал. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 75–81.
41. Организация преаналитического этапа при централизации лабораторных исследований: Методические рекомендации / А.А. Кишкун, А.Ж. Гильманов, Т.И. Долгих, Д.А. Грищенко, Т.Г. Скороходова // Поликлиника. — 2013. — № 3. — С. 34–39.
42. Оценка кровообращения головного мозга у пациентов со стенозом внутренней сонной артерии методом КТ-перфузии / М.Е. Амелин, А.В. Шевченко, В.П. Курбатов, А.В. Гришков, А.Е. Сурмава, А.В. Бахарев, А.Г. Осиев // ПКК. — 2007. — №4. — С. 41-45.
43. Пизов, Н.А. Роль липопротеина (а) в развитии ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний / Н.А. Пизов, Н.В. Пизова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2016. — Т. 8, № 1. — Р. 90–95.
44. Плюснин, Ю.М. Социальная психология безработного / Ю.М. Плюснин, Г.С. Пошевнёв. — Новосибирск: ЦСА, 1997. — С. 72–81.
45. Преаналитический этап в гемостазиологии / А.А. Козлов, А.Л. Берковский, Е.В. Сергеева, А.В. Суворов. — М.: Принт, 2013. — С. 30–32.
46. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга» (Зарегистрировано в Минюсте России 05.03.2013 № 27483).
47. Проблема инсульта в Российской Федерации / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, В.В. Киликовский, Л.В. Стаховская, Н.Ю. Айриян // Качество жизни. — 2006. — № 2 (13). — С. 10–14.

48. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты / М.М. Танащян, О.В. Лагода, Т.С. Гулевская, Л.Н. Максюткина, А.А. Раскуражев // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2013б. — № 4. — С. 4–10.
49. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. № 2580-р. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5413-rasporyazhenie-pravitelstva-rossiyskoy-federatsii-ot-28-dekabrya-2012-g-n-2580-r>.
50. Российские клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте. — М., 2015. — С. 1–34.
51. Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское научное общество рентгенэндоваскулярных хирургов и интервенционных радиологов, Всероссийское научное общество кардиологов, Ассоциация флебологов России. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. — М., 2013. — С. 10.
52. Связь уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 с категориями риска сердечно-сосудистых заболеваний / Д.Н. Нозадзе, И.В. Сергиенко, Т.В. Балахонова, А.Е. Семенова, Т.Н. Власик, В.В. Кухарчук // *Кардиология*. — 2014. — Т. 54, № 3. — С. 57–63.
53. Скворцова, В.И. Становление системы оказания медицинской помощи больным с церебральным инсультом в Российской Федерации / В.И. Скворцова [и др.] // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями»*, Реал Тайм. — М., 2011. — С. 13–33.
54. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии / Л.Б. Гайковая, Г.А. Кухарчик, Н.Н. Нестерова, Т.В. Вавилова, А.Т. Бурбелло, А.В. Шабров // *Вестник аритмологии*. — 2009. — № 58. — С. 52–59.
55. С-реактивный белок, высокочувствительный (hsCRP ELISA). Иммуноферментный тест для количественного определения *in vitro*

- C-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови человека. Номер по каталогу: 7033. С. 1–7. URL: http://www.biomerica.com/products/product_detail.asp?Product ID=34.
56. Суслина, З.А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение / З.А. Суслина, Н.В. Верещагин, М.А. Пирадов // *Consilium Medicum*. — 2001. — Т. 3, № 5. — С. 218–221.
 57. Теория и практика иммуноферментного анализа / А.М. Егоров, А.П. Осипов, Б.Б. Дзантиев, Е.М. Гаврилова. — М.: Высшая школа, 1991. — С. 3–42.
 58. Титов, В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса / В.Н. Титов // *Российский кардиологический журнал*. — 1999. — № 5. — С. 48–56.
 59. Уровень С-реактивного белка у пациентов с инсультом / А.В. Борисов, А.Е. Семак, Я.М. Мотузова, Т.В. Лурье // *Медицинский журнал*. — Минск: Изд-во Белорусского государственного медицинского университета, 2006. — № 2 (16) — С. 25–27.
 60. Хасанова, Д.Р. Гормональные предикторы течения и исхода ишемического инсульта / Д.Р. Хасанова, Г.Р. Вагапова, Д.Л. Нефедьева // *Казанский медицинский журнал*. — 2011. — № 4. — С. 544–549.
 61. Чердак, М.А. Сосудистая деменция / М.А. Чердак, О.В. Успенская // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2010. — № 1. — С. 30–36.
 62. Шевченко, О.П. Роль PAPP A в развитии повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца / О.П. Шевченко, Ю.С. Слесарева, А.О. Шевченко // *Российский кардиологический журнал*. — 2011. — № 2. — С. 65–71.
 63. Шмонин, А.А. Исследование системы инсулиноподобного фактора роста у пациентов с атеросклеротическими стенозами сонных артерий / А.А. Шмонин, Н.М. Лазарева, Л.Н. Стукова и соавт. // *Клинико-лабораторный консилиум*. — 2012. — № 2–3 (46). — Р. 45–50.
 64. Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга: эритропоэтин, пре- и посткондиционирование / А.А. Шмонин, И.Ю. Панов, А.В. Симаненкова,

- М.С. Просвирнина, С.С. Чеканов, Е.В. Мельникова, Т.Д. Власов // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2010. — Т. 4, № 3. — С. 29–35.
65. A novel role for erythropoietin during fibrin-induced wound-healing response / Z.A. Haroon, K. Amin, X. Jiang, M.O. Arcasoy // *Am. J. Pathol.* — 2003. — Vol. 163, № 3. — P. 993–1000.
66. ACCF/AHA Pocket Guideline Based on the 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. — 2011. — P. 1–51.
67. ADMA (human) ELISA Kit. ALX-850-323/1-KI01. Version 05: December 9, 2009. P. 1–16. <http://www.enzolifesciences.com/ALX-850-323/adma-human-elisa-kit>.
68. Agarwala, A. Biomarkers and degree of atherosclerosis are independently associated with incident atherosclerotic cardiovascular disease in a primary prevention cohort: The ARIC study / A. Agarwala, S. Virani, D. Couper et al. // *Atherosclerosis*. — 2016 Oct. — Vol. 253. — P. 156–163.
69. AHA/ASA (2013). Available at <https://www.aan.com/Guidelines/Home/GetGuidelineContent/581>.
70. Alfthan, G. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study / G. Alfthan, J. Pekkanen, M. Jauhiainen et al. // *Atherosclerosis*. — 1994. — Vol. 106, № 1. — P. 9–19.
71. Ariyo, A.A. Lp (a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly / A.A. Ariyo, C. Thach, R. Tracy // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349, № 22. — P. 2108–2115. DOI: 10.1056/NEJMoa001066.
72. Arnold, S.E. Plasma biomarkers of depressive symptoms in older adults / S.E. Arnold, S.X. Xie, Y-Y. Leung et al. // *Transl. Psychiatry*. — 2012. — Vol. 2, № 1. — P. e65.

73. AssayMax Human Lipoprotein (a) ELISA Kit. Catalog No. EL3001-1. P. 1–14.
<https://assaypro.com/Products/Details/EL3001-1>.
74. Association of insulin-like growth factor-I with the severity and outcomes of acute ischemic stroke / M. Mehrpour, H. Rahatlou, N. Hamzeshpur, S. Kia, M. Safdarian // *Iran J. Neurol.* — 2016 Oct 7. — Vol. 15, № 4. — P. 214–218.
75. Association of total insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), and IGFBP-3 levels with incident coronary events and ischemic stroke / R.C. Kaplan, A.P. McGinn, M.N. Pollak, L.H. Kuller, H.D. Strickler, T.E. Rohan, A.R. Cappola, X. Xue, B.M. Psaty // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007 Apr. — Vol. 92, № 4. — P. 1319–1325.
76. Associations between depressive symptoms and memory deficits vary as a function of insulin-like growth factor (IGF-1) levels in healthy older adults / Lin F, Suhr J, Diebold S, Heffner K L. // *Psychoneuroendocrinology.*— 2014 Apr — Vol. 42. — P. 118–123.
77. Associations between health-related self-protection, diurnal cortisol, and C-reactive protein in lonely older adults / R. Rueggeberg, C. Wrosch, G.E. Miller, T.W. McDade // *Psychosom. Med.* — 2012. — Vol. 74, № 9. — P. 937–944.
78. Asymmetric Dimethylarginine and Cardiovascular Risk: Systematic Review and Meta-Analysis of 22 Prospective Studies / P. Willeit, D.F. Freitag, J.A. Laukkanen, S. Chowdhury, R. Gobin, M. Mayr, E. Di Angelantonio, R. Chowdhury // *Journal of the American Heart Association.* — 2015. — Vol. 4. — P. e001833.
79. Asymmetric dimethylarginine independently predicts fatal and nonfatal myocardial infarction and stroke in women: 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg / T. Leong, D. Zylberstein, I. Graham, L. Lissner, D. Ward, J. Fogarty, C. Bengtsson, C. Björkelund, D. Thelle; Swedish-Irish-Norwegian Collaboration. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2008 May. — Vol. 28, № 5. — P. 961–967.

80. Atorvastatin induction of VEGF and BDNF promotes brain plasticity after stroke in mice / J. Chen, C. Zhang, H. Jiang, Y. Li, L. Zhang et al. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2005. — Vol. 25. — P. 281–290.
81. Azadbakht, L. Red meat intake is associated with metabolic syndrome and the plasma C-reactive protein concentration in women / L. Azadbakht, A. Esmailzadeh // *J. Nutr.* — 2009. — Vol. 139, № 2. — P. 335–339.
82. Baranyi, A. Nitric Oxide-Related Biological Pathways in Patients with Major Depression / A. Baranyi, O. Amouzadeh-Ghadikolai, H.B. Rothenhäusler et al. // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 18, № 10(11). — P. e0143397.
83. Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity / S. Cohen-Cory, A.H. Kidane, N.J. Shirkey, S. Marshak // *Dev. Neurobiol.* — 2010. — Vol. 70. — P. 271–288.
84. Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats / M. Ploughman, V. Windle, C.L. MacLellan, N. White, J.J. Dore, D. Corbett // *Stroke.* — 2009. — Vol. 40. — P. 1490–1495.
85. Brooks, R. with the EuroQol Group. EuroQol: the current state of play / R. Brooks with the EuroQol Group // *Health Policy.* — 1996. — Vol. 37. — P. 53–72.
86. Caro, J. Erythropoietin assays and their use in the study of anemias / J. Caro, A.J. Erslev // *Contrib. Nephrol.* — 1988. — Vol. 66. — P. 54–62.
87. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in population: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study / G. Heiss, A.R. Sharret, R. Barnes, L.E. Chambless, M. Szklo, C. Alzola // *Am. J. Epidemiol.* — 1991. — Vol. 134, № 3. — P. 250–256.
88. Chang, H.C. Insulin-like growth factor I signaling for brain recovery and exercise ability in brain ischemic rats / H.C. Chang, Y.R. Yang, P.S. Wang et al. // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 2011. — Vol. 43. — P. 2274–2280.
89. Chen, S. Asymmetric Dimethylarginine as Marker and Mediator in Ischemic Stroke. Review / S. Chen, N. Li, M. Deb-Chatterji et al. // *Int. J. Mol. Sci.* — 2012 Nov 28. — Vol. 13, № 12. — P. 15983–16004.

90. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration: Phase I trial of CNTF delivered by encapsulated cell intraocular implants / P.A. Sieving, R.C. Caruso, W. Tao, H.R. Coleman, D.J.S. Thompson, K.R. Fullmer, R.A. Bush // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006 Mar 7. — Vol. 103, № 10. — P. 3896–3901.
91. Circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF) and frequency of BDNF positive T cells in peripheral blood in human ischemic stroke: Effect on outcome / A. Chan, J. Yan, P. Csurhes, J. Greer, P. McCombe // *J. Neuroimmunol.* — 2015 Sep 15. — Vol. 286. — P. 42–47.
92. Circulating insulin-like growth factor binding protein-3 predicts one-year outcome after ischemic stroke / M. Ebinger, N. Ipsen, C.O. Leonards, L. Empl, L. Hanne, T. Liman et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2015 Sep. — Vol. 123, № 8. — P. 461–465.
93. Clemmons, D.R. Metabolic Actions of Insulin-Like Growth Factor-I in Normal Physiology and Diabetes / D.R. Clemmons // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2012. — Vol. 41. — P. 425–443. vii–viii.
94. Clemmons, D.R. Modifying Igf1 Activity: An Approach to Treat Endocrine Disorders, Atherosclerosis and Cancer / D.R. Clemmons // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2007. — Vol. 6. — P. 821–833.
95. Colley, K.J. Lipoprotein associated phospholipase A2: role in atherosclerosis and utility as a biomarker for cardiovascular risk / K.J. Colley, R.L. Wolfert, M.E. Cobble // *EPMA J.* — 2011 Mar. — Vol. 2, № 1. — P. 27–38.
96. Cowansage, K.K. Brain-derived neurotrophic factor: a dynamic gatekeeper of neural plasticity / K.K. Cowansage, J.E. LeDoux, M.H. Monfils // *Curr. Mol. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 3. — P. 12–29.
97. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / The Emerging Risk Factors Collaboration // *Lancet.* — 2010 Jan 9. — Vol. 375, № 9709. — P. 132–140.
98. Crouse, J.R. Intima-media thickness in lowrisk individuals with effect of rosuvastatin on progression of carotid subclinical atherosclerosis: The METEOR

- Trial / J.R. Crouse, J.S. Raichlen, W.A. Riley et al. // *JAMA*. — 2007. — Vol. 297. — P. 1344–1353.
99. Decline in Circulating Insulin-Like Growth Factors and Mortality in Older Adults: Cardiovascular Health Study All-Stars Study / R.C. Kaplan, P. Bùžková, A.R. Cappola, H.D. Strickler, A.P. McGinn et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012 Jun. — Vol. 97, № 6. — P. 1970–1976. doi: 10.1210/jc.2011-2967
100. Decrease in Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor-1 Ratio in the First Week of Stroke Is Related to Positive Outcomes / A.E. Mattlage, M.A. Rippee, J. Sandt, S.A. Billinger // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2016 Jul. — Vol. 25, № 7. — P. 1800–1806. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis. 22.
101. Delafontaine, P. Insulin-Like Growth Factor I and Its Binding Proteins in the Cardiovascular System / P. Delafontaine // *Cardiovasc. Res.* — 1995. — Vol. 30. — P. 825–834.
102. Depression and cardiac disease: epidemiology, mechanisms, and diagnosis / J.C. Huffman, C.M. Celano, S.R. Beach, S.R. Motiwala, J.L. Januzzi // *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* — 2013. — Vol. 2013. — Article ID 695925. — P. 14.
103. Eaton, W.W. Depression and risk for onset of type II diabetes: a prospective population-based study / W.W. Eaton, H.A. Armenian, J. Gallo // *Diabetes Care.* — 1996. — Vol. 19. — P. 1097–1102.
104. Effect of erythropoietin on level of circulating endothelial progenitor cells and outcome in patients after acute ischemic stroke / H.K. Yip, T.H. Tsai, H.S. Lin, S.F. Chen, C.K. Sun, S. Leu et al. // *Crit. Care.* — 2011. — Vol. 15, № 1. — P. R40.
105. Effects of Bench Step Exercise on Arterial Stiffness in Post-Menopausal Women: Contribution of Igf-1 Bioactivity and Nitric Oxide Production / M. Ohta, N. Hirao, Y. Mori, C. Takigami, M. Eguchi, H. Tanaka, M. Ikeda, H. Yamato // *Growth Horm IGF Res.* — 2012. — Vol. 22. — P. 36–41.

106. Elkind, M.S. Inflammation, atherosclerosis, and stroke / M.S. Elkind // *Neurologist*. — 2006 May. — Vol. 12, № 3. — P. 140–8.
107. Emanuele, E. Elevated plasma levels of lipoprotein (a) in psychiatric patients: a possible contribution to increased vascular risk / E. Emanuele, M.V. Carlin, A. D'Angelo et al. // *Eur. Psychiatry*. — 2006. — Vol. 21, № 2. — P. 129–133.
108. Endogenous CNTF mediates stroke-induced adult CNS neurogenesis in mice / S.S. Kang, M.P. Keasey, S.A. Arnold, R. Reid, J. Geraldts, T. Hagg // *Neurobiol. Dis.* — 2013 Jan. — Vol. 49. — P. 68–78.
109. Endothelial dysfunction of the peripheral vascular bed in the acute phase after ischemic stroke / N. Scherbakov, A. Sandek, J. Martens-Lobenhoffer, T. Kung, G. Turha, T. Liman et al. // *Cerebrovasc. Dis.* — 2012. — Vol. 33, № 1. — P. 37–46.
110. Endothelial nitric oxide synthase regulates brain-derived neurotrophic factor expression and neurogenesis after stroke in mice / J. Chen, A. Zacharek, C. Zhang, H. Jiang, Y. Li et al. // *J. Neurosci.* — 2005. — Vol. 25. — P. 2366–2375.
111. Enzyme Immunoassay for Quantitative Determination of human Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1 (IGFBP-1). E01 US RUO Version 8. P. 1–20. http://www.eaglebio.com/content/E01_IGFBP-1_ELISA_Assay_Kit.pdf.
112. Enzyme Immunoassay for Quantitative Determination of human Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1 (IGFBP-1). E05 US RUO 030712 Version 3. P. 1–20. http://www.eaglebio.com/content/E05_IGFBP-2_ELISA_Assay_Kit.pdf.
113. Enzyme Immunoassay for Quantitative Determination of Insulin-like Growth Factor-I (IGFBP-blocked). Product code: 320. P. 1–25. http://search.cosmobio.co.jp/cosmo_search_p/search_gate2/docs/MDA_/E20.20060906.pdf.
114. Enzyme Immunoassay for Quantitative Determination of Insulin-like Growth Factor-II (IGFBP-blocked). E30 US RUO 131112 Version 3. P. 1–16. http://www.eaglebio.com/content/E30_IGF_II_ELISA_Assay_Kit.pdf.

115. Enzyme Immunoassay for Quantitative Determination of Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3. Product code: E03. P. 1–25. http://search.cosmobio.co.jp/cosmo_search_p/search_gate2/docs/MDA_/E03.20090709.pdf.
116. Enzyme immunoassay for the in-vitro diagnostic quantitative determination of pregnancy associated plasma protein (PAPP-A) in human serum and plasma. RE52051. Instruction for Use. P. 1–12. http://www.ibl-international.com/media/catalog/product/R/E/RE52051_IFU_EU_en_PAPP-A_ELISA_V17_2016-02_sym4.pdf.
117. Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Phospholipase A2, Lipoprotein Associated (LpPLA2). Organism Species: Homo sapiens (Human). Instruction manual. 11th Edition (Revised in July, 2013). P. 1–8. <http://www.cloud-clone.us/elisa/ELISA-Kit-for-Human-Lipoprotein-Associated-Phospholipase-A2-Lp-PLA2-250.htm>.
118. Erythropoietin and erythropoietin receptor in human ischemic/hypoxic brain / A.L. Siren, F. Knerlich, W. Poser, C.H. Gleiter, W. Bruck, H. Ehrenreich // *Acta, Neuropathol.* — 2001. — Vol. 101, № 3. — P. 271–276.
119. Erythropoietin in Stroke Therapy: Friend or Foe / R. Souvenir, D. Doycheva, J.H. Zhang, J. Tang // *Curr. Med. Chem.* — 2015. — Vol. 22, № 10. — P. 1205–1213.
120. Erythropoietin regulates the in vitro and in vivo production of neuronal progenitors by mammalian forebrain neural stem cells / T. Shingo, S.T. Sorokan, T. Shimazaki, S. Weiss // *J. Neurosci.* — 2001 Dec 15. — Vol. 21, № 24. — P. 9733–9743.
121. Esenwa, C.C. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke / C.C. Esenwa, M.S. Elkind // *Nat. Rev. Neurol.* — 2016 Oct. — Vol. 12, № 10. — P. 594–604.
122. Exercise increased BDNF and trkB in the contralateral hemisphere of the ischemic rat brain / M.W. Kim, M.S. Bang, T.R. Han, Y.J. Ko, B.W. Yoon et al. // *Brain Res.* — 2005. — Vol. 1052. — P. 16–21.

123. Fialová, L. Pregnancy-associated Plasma Protein-A in Patients with Cerebrovascular Diseases — a Pilot Study / L. Fialová, N. Pilečková, J. Bauer et al. // Prague Medical. Report. — 2006. — Vol. 107, № 1. — P. 37–45.
124. Folstein, M.F. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // Journal of psychiatric research. — 1975. — Vol. 12, № 3. — P. 189–198.
125. Glader, C.A. Chlamydia pneumoniae antibodies and high lipoprotein(a) levels do not predict ischemic cerebral infarctions: results from a nested case-control study in Northern Sweden / C.A. Glader, B. Stegmayr, J. Boman et al. // Stroke. — 1999. — Vol. 30, № 10. — P. 2013–2018.
126. Go, A.S. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger et al. // Circulation. — 2013 Jan 1. — Vol. 127, № 1. — P. e6–e245.
127. Gorelick, P.B. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of stroke / P.B. Gorelick // Am. J. Cardiol. — 2008 Jun. — Vol. 101. — № 101 (12A). — P. 34F–40F.
128. Haapakoski, R. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder / R. Haapakoski, J. Mathieu, K.P. Ebmeier et al. // Brain Behav Immun. — 2015. — Vol. 49. — P. 206–215.
129. Hackett, R.A. Loneliness and stress-related inflammatory and neuroendocrine responses in older men and women / R.A. Hackett, M. Hamer, R. Endrighi et al. // Psychoneuroendocrinology. — 2012 Nov. — Vol. 37, № 11. — P. 1801–1809.
130. Han, L. Determinants of hyperhomocysteinemia in healthy and hypertensive subjects: A population-based study and systematic review / L. Han, Y. Liu, C. Wang et al. // Clin. Nutr. — 2016 Nov. — Vol. 36, Issue 5. — P. 1215–1230.
131. Haring, B. Healthy Dietary Interventions and Lipoprotein (a) Plasma Levels: Results from the Omni Heart Trial / B. Haring, M.C. Wyler von Ballmoos, L.J. Appel et al. // PLoS One. — 2014. — Vol. 9, № 12. — e114859.

132. Heider, P. Is serum pregnancy-associated plasma protein A really a potential marker of atherosclerotic carotid plaque stability? / P. Heider, N. Pfäffle, J. Pelisek et al. // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2010 Jun. — Vol. 39, № 6. — P. 668–675.
133. Hepatic erythropoietin gene regulation by GATA-4 / C. Dame, M.C. Sola, K.C. Lim, K.M. Leach, J. Fandrey, Y. Ma, G. Knopfle, J.D. Engel, J. Bungert // *J. Biol. Chem.* 2004. — Vol. 279, № 4. — P. 2955–2961.
134. High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels and Type 2 Diabetes in Urban North Indians / A. Mahajan, R. Tabassum, S. Chavali, O.P. Dwivedi, M. Bharadwaj, N. Tandon, D. Bharadwaj // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94, № 6. — P. 2123–2127.
135. High-sensitivity C-reactive protein predicts mortality but not stroke. The Northern Manhattan Study / M.S.V. Elkind, J.M. Luna, Y.P. Moon, K.M. Liu, S.L. Spitalnik, M.C. Paik, R.L. Sacco // *Neurology.* — October 2009. — Vol. 73, № 16. — P. 1300–1307.
136. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ Stability Before and After Stroke and Myocardial Infarction / M.S.V. Elkind, V. Leon, Y.P. Moon, M.C. Paik, R.L. Sacco // *Stroke.* — 2009 Oct. — Vol. 40, № 10. — P. 3233–3237.
137. Hong, X.W. Lipoprotein (a) as a Predictor of Early Stroke Recurrence in Acute Ischemic Stroke / X.W. Hong, D.M. Wu, J. Lu et al. // *Mol. Neurobiol.* — 2016 Dec 21. doi: 10.1007/s12035-016-0346-9. [Epubaheadofprint].
138. Huffman, J.C. Depression and cardiac disease: epidemiology, mechanisms, and diagnosis / J.C. Huffman, C.M. Celano, S.R. Beach et al. // *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* — 2013. — Vol. 2013. — ID 695925. — P. 1–14.
139. Human CNTF Immunoassay. Quantikine® ELISA. Catalog Number DNT00. P. 1–16. https://www.rndsystems.com/products/human-cntf-quantikine-elisa-kit_dnt00.

140. Human Free BDNF Immunoassay. Quantikine® ELISA. Catalog Number DBD00. SBD00. PDBD00. P. 1–16. https://www.rndsystems.com/products/human-free-bdnf-quantikine-elisa-kit_dbd00.
141. HUMAN GFAP ELISA. Product Data Sheet. Cat. No.: RD192072200R. P. 1–24. <https://www.biovendor.com/product/immunoassays/glia-fibrillary-acidic-protein-human-elisa-gfap>.
142. HUMAN PHOSPHORYLATED NEUROFILAMENT H ELISA. Product Data Sheet. Cat. No.: RD191138300R. P. 1–24. <https://www.biovendor.com/product/immunoassays/phosphorylated-neurofilament-h-human-elisa>.
143. Hyperacute Detection of Neurofilament Heavy Chain in Serum Following Stroke: A Transient Sign / J. Sellner, A. Patel, P. Dassan, M.M. Brown, A. Petzold // *Neurochem. Res.* — 2011. — Vol. 36. — P. 2287–2291.
144. IGF-1 has plaque-stabilizing effects in atherosclerosis by altering vascular smooth muscle cell phenotype / J.H. von der Thüsen, K.S. Borensztajn, S. Moimas, S. van Heiningen, P. Teeling, T.J. van Berkel, E.A. Biessen // *Am. J. Pathol.* — 2011 Feb. — Vol. 178, № 2. — P. 924–934.
145. Increased levels of pregnancy-associated plasma protein-A in patients with hypercholesterolemia: the effect of atorvastatin treatment / T. Stulc, I. Malbohan, J. Malik, L. Fialova, J. Soukupova, R. Ceska // *Am. Heart J.* — 2003. — Vol. 146. — P. E21.
146. Inflammation and hemostasis biomarkers for predicting stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study / R.C. Kaplan, A.P. McGinn, A.E. Baird, S.L. Hendrix, C. Kooperberg, J. Lynch, D.M. Rosenbaum, K.C. Johnson, H.D. Strickler, S. Wassertheil-Smoller // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2008 Nov-Dec. — Vol. 17, № 6. — P. 344–355.
147. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 1 Stimulates Cell Migration and Binds to the Alpha 5 Beta 1 Integrin by Means of Its Arg-Gly-Asp Sequence / J.I. Jones, A. Gockerman, W.H. Busby, Jr, G. Wright, D.R. Clemmons // *Pro. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1993. — Vol. 90. — P. 10553–10557.

148. Insulinlike Growth Factor Binding Protein-1 and Ghrelin Predict Health Outcomes Among Older Adults: Cardiovascular Health Study Cohort / R.C. Kaplan, G. Strizich, C. Aneke-Nash, C. Dominguez-Islas, P. Bužková, H. Strickler et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2017 Jan 1. — Vol. 102, № 1. — P. 267–278.
149. Insulin-Like Growth Factor I A Potential Neuroprotective Compound for the Treatment of Acute Ischemic Stroke? / R. Kooijman, S. Sarre, Y. Michotte, J. De Keyser // *Stroke.* — 2009. — Vol. 40. — P. e83–e88.
150. Insulin-like growth factor-1 as a prognostic marker in patients with acute ischemic stroke / J.H. Tang, L.L. Ma, T.X. Yu, J. Zheng, H.J. Zhang, H. Liang, P. Shao // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9, № 6. — P. e99186.
151. Insulin-like growth factor (IGF) I, -II, and IGF binding protein-3 and risk of ischemic stroke / S.P. Johnsen, H.H. Hundborg, H.T. Sørensen, H. Orskov, A. Tjønneland, K. Overvad, J.O. Jørgensen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005 Nov. — Vol. 90, № 11. — P. 5937–5941.
152. Intensive lifestyle modification reduces Lp-PLA2 in dyslipidemic HIV/HAART patients / J.S. Wooten, P. Nambi, B.K. Gillard, H.J. Pownall, I. Coraza, L.W. Scott, V. Namb, C.M. Ballantyne, A. Balasubramanyam // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 2013. — Vol. 45, № 6. — P. 1043–1050.
153. Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis / W.R. Schabitz, T. Steigleder, C.M. Cooper-Kuhn, S. Schwab, C. Sommer, A. Schneider, H.G. Kuhn // *Stroke.* — 2007. — Vol. 38. — P. 2165–2172.
154. Intraventricular brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size after focal cerebral ischemia in rats / W.R. Schabitz, S. Schwab, M. Spranger, W. Hacke // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1997. — Vol. 17. — P. 500–506.
155. Jaremka, L.M. Loneliness promotes inflammation during acute stress / L.M. Jaremka, C.P. Fagundes, J. Peng et al. // *Psychol. Sci.* — 2013 Jul 1. — Vol. 24, № 7. — P. 1089–1097.

156. Jones, J.I. Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins: Biological Actions / J.I. Jones, D.R. Clemmons // *Endocr. Rev.* — 1995. — Vol. 16. — P. 3–34.
157. Jurgens, G. Lipoprotein(a) in ischemic cerebrovascular disease: a new approach to the assessment of risk for stroke / G. Jurgens, P. Koltringer // *Neurology.* — 1987. — Vol. 37, № 3. — P. 513–515.
158. Keiner, S. Immunocytochemical detection of newly generated neurons in the perilesional area of cortical infarcts after intraventricular application of brain-derived neurotrophic factor / S. Keiner, O.W. Witte, C. Redecker // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2009. — Vol. 68. — P. 83–93.
159. Kermani, P. Brain-derived neurotrophic factor: a newly described mediator of angiogenesis / P. Kermani, B. Hempstead // *Trends Cardiovasc. Med.* — 2007 May. — Vol. 17, № 4. — P. 140–143.
160. Kivimaki, M. Long-term inflammation increases risk of common mental disorder: a cohort study / M. Kivimaki, M.J. Shipley, G.D. Batty et al. // *Mol. Psychiatry.* — 2014 Feb. — Vol. 19, № 2. — P. 149–150.
161. Kuijpers, P.M. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in post-myocardial infarction patients with major depression / P.M. Kuijpers, K. Hamulyak, J.J. Strik et al. // *Psychiatry Res.* — 2002. — Vol. 109. — P. 207–210.
162. Lanzino, G. Treatment of carotid artery stenosis: medical therapy, surgery, or stenting? / G. Lanzino, A.A. Rabinstein, R.D. Brown Jr. // *Mayo Clin. Proc.* — 2009 Apr. — Vol. 84, № 4. — P. 362–387.
163. Levels of phosphorylated axonal neurofilament subunit H (pNfH) are increased in acute ischemic stroke / P. Singh, J. Yan, R. Hull, S. Read, J. O’Sullivan et al. // *J. Neurol. Sci.* — 2011 May 15. — Vol. 304, № 1–2. — P. 117–121.
164. Li, C. Incidence of ischemic stroke in relation to asymptomatic carotid artery atherosclerosis in subjects with normal blood pressure. A prospective cohort study / C. Li, G. Engström, G. Berglund et al. // *Cerebrovasc. Dis.* — 2008. — Vol. 26, № 3. — P. 297–303.

165. Li, J. CHANCE Investigators. High-Sensitive C-Reactive Protein Predicts Recurrent Stroke and Poor Functional Outcome: Subanalysis of the Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Nondisabling Cerebrovascular Events Trial / J. Li, X. Zhao, X. Meng et al. // *Stroke*. — 2016 Aug. — Vol. 47, № 8. — P. 2025–2030.
166. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality / Emerging Risk Factors Collaboration; S. Erqou, S. Kaptoge, P.L. Perry, E. Di Angelantonio, A. Thompson, I.R. White et al. // *JAMA*. — 2009 Jul 22. — Vol. 302, № 4. — P. 412–423.
167. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Is a Marker of Risk But Not a Useful Target for Treatment in Patients With Stable Coronary Heart Disease / L. Wallentin, C. Held, P.W. Armstrong, C.P. Cannon, R.Y. Davies, C.B. Granger, E. Hagström, R.A. Harrington, J.S. Hochman, W. Koenig, S. Krug-Gourley, E.R. Mohler, A. Siegbahn, E. Tarka, P.G. Steg, R.A. Stewart, R. Weiss, O. Östlund, H.D. White; STABILITY Investigators // *J. Am. Heart Assoc.* — 2016 Jun 21. — Vol. 5, № 6. pii: e003407.
168. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Is Associated With Risk of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke. The Rotterdam Study / H.-H.S. Oei, I.M. van der Meer, A. Hofman, P.J. Koudstaal, T. Stijnen, M.M.B. Breteler, J.C.M. Witteman // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111. — P. 570–575.
169. Lipoprotein-associated phospholipase A2 prognostic role in atherosclerotic complications / G. Maiolino, V. Bisogni, G. Rossitto, G.P. Rossi // *World J. Cardiol.* — 2015 Oct 26. — Vol. 7, № 10. — P. 609–620.
170. Lipsky, R.H. Brain-derived neurotrophic factor in neuronal survival and behavior-related plasticity / R.H. Lipsky, A.M. Marini // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2007. — Vol. 1122. — P. 130–143.
171. Loneliness and neuroendocrine, cardiovascular, and inflammatory stress responses in middle-aged men and women / A. Steptoe, N. Owen, S.R. Kunz-Ebrecht, L. Brydon // *Psychoneuroendocrinology*. — 2004. — Vol. 29, № 5. — P. 593–611.

172. Loneliness, social isolation, and behavioral and biological health indicators in older adults / A. Shankar, A. McMunn, J. Banks, A. Steptoe // *Health. Psychol.* — 2011 Jul. — Vol. 30, № 4. — P. 377–385.
173. Low Concentration of BDNF in the Acute Phase of Ischemic Stroke as a Factor in Poor Prognosis in Terms of Functional Status of Patients / A. Lasek-Bal, H. Jędrzejowska-Szypułka, J. Różycka, W. Bal, M. Holecki, J. Duława, J. Lewin-Kowalik // *Med. Sci. Monit.* — 2015. — Vol. 21. — P. 3900–3905.
174. Mattson, M.P. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease / M.P. Mattson // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2008. — Vol. 1144. — P. 97–112.
175. McDade, T.W. Psychosocial and behavioral predictors of inflammation in middle-aged and older adults: the Chicago health, aging, and social relations study / T.W. McDade, L.C. Hawkey, J.T. Cacioppo // *PsychosomMed.* — 2006. — Vol. 68, № 3. — P. 376–378.
176. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale / T. Brott, H.P. Adams, C.P. Olinger, J.R. Marler, W.G. Barsan, J. Biller et al. // *Stroke.* — 1989. — Vol. 20. — P. 864–870.
177. Meta-Analysis and Dose-Response Metaregression: Circulating Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) and Mortality / A.M.G. Burgers, N.R. Biermasz, J.W. Schoones, A.M. Pereira, A.G. Renehan, M. Zwahlen, M. Egger, O.M. Dekkers // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96. — P. 2912–2920.
178. Mezuk, B. Loneliness, Depression, and Inflammation: Evidence from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / B. Mezuk, M. Choi, A.S. DeSantis et al. // *PLoSOne.* — 2016 Jul 1. — Vol. 11, № 7. — e0158056.
179. Microglial involvement in neuroplastic changes following focal brain ischemia in rats / A. Madinier, N. Bertrand, C. Mossiat, A. Prigent-Tessier, A. Beley, C. Marie, P. Garnier // *PLoS One.* — 2009. — Vol. 4. — P. e8101.
180. Milionis, H.J. Serum lipoprotein (a) levels and apolipoprotein (a) isoform size and risk for first-ever acute ischaemic nonembolic stroke in elderly individuals /

- H.J. Milionis, T.D. Filippatos, T. Loukas et al. // *Atherosclerosis*. — 2006. — Vol. 187, № 1. — P. 170–176.
181. Miller, G. Health psychology: developing biologically plausible models linking the social world and physical health / G. Miller, E. Chen, S.W. Cole // *Annu. Rev. Psychol.* — 2009. — Vol. 60. — P. 501–524.
182. Minnerup, J. Erythropoietin for stroke treatment: dead or alive? / J. Minnerup, H. Wersching, W.R. Schäbitz // *Crit. Care*. — 2011. — Vol. 15, № 2. — P. 129.
183. Mortality and serum insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein 3 concentrations / N. Friedrich, R. Haring, M. Nauck, J. Lüdemann, D. Roskopf, E. Spilcke-Liss et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009 May. — Vol. 94, № 5. — P. 1732–1739.
184. Moussa, I.D. Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Primer on Risk Stratification and Management / I.D. Moussa, T. Rundek, J.P. Mohr // Informa UK Ltd. — 2007. — P. 141–148.
185. Multimarker approach in discriminating patients with symptomatic and asymptomatic atherosclerotic carotid artery stenosis / P. Musialek, W. Tracz, L. Tekieli, P. Pieniazek, A. Kablak-Ziembicka, T. Przewlocki, E. Stepień, P. Kapusta, R. Motyl, J. Stepniewski, A. Undas, P. Podolec // *J. Clin. Neurol.* — 2013 Jul. — Vol. 9, № 3. — P. 165–175.
186. Muraga, K. The Asymmetric Dimethylarginine Level is Associated with the Predicted Stroke Risk in Japanese Women / K. Muraga, Y. Nishiyama, T. Otsuka et al. // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2014. — Vol. 21, № 7. — P. 640–647.
187. Murai, A. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction / A. Murai, T. Miyahara, N. Fujimoto et al. // *Atherosclerosis*. — 1986. — Vol. 59, № 2. — P. 199–204.
188. Musselman, D.L. Exaggerated platelet reactivity in major depression / D.L. Musselman, A. Tomer, A.K. Manatunga et al. // *Am. J. Psychiatry*. — 1996. — Vol. 153. — P. 1313–1317.

189. Naghavi, M. Asymptomatic Atherosclerosis: Pathophysiology, Detection and Treatment. / M. Naghavi. — Humana Press. Springer Science + Business Media, LCC. — 2010. — P. 119–125.
190. Nausheen, B. Relationship between loneliness and proangiogenic cytokines in newly diagnosed tumors of colon and rectum / B. Nausheen, N.J. Carr, R.C. Peveler et al. // *Psychosom. Med.* — 2010 Nov. — Vol. 72, № 9. — P. 912–916. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181f0bc1c. Epub 2010 Aug 17.
191. Neurofilaments in CSF As Diagnostic Biomarkers in Motor Neuron Disease: A Meta-Analysis / D. Li, D. Shen, H. Tai, L. Cui // *Front Aging Neurosci.* — 2016 Nov 29. — Vol. 8. — P. 290.
192. Neuronal degeneration and neurofilament accumulation in the trigeminal ganglia in Creutzfeldt-Jakob disease / D.C. Guiroy, S.K. Shankar, C.J. Gibbs Jr, J.A. Messenheimer, S. Das, D.C. Gajdusek // *Ann. Neurol.* — 1989 Jan. — Vol. 25, № 1. — P. 102–106.
193. Nguyen, T.T. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women / T.T. Nguyen, R.D. Ellefson, D.O. Hodge et al. // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96, № 5. — P. 1390–1397.
194. Nishiyama, Y. Asymmetric dimethylarginine is related to the predicted stroke risk in middle-aged Japanese men / Y. Nishiyama, T. Otsuka, M. Ueda et al. // *J. Neurol. Sci.* — 2014 Mar 15. — Vol. 338, № 1–2. — P. 87–91.
195. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 325. — P. 445–453.
196. Novel metabolic biomarkers of cardiovascular disease / M.K. Jensen, M.L. Bertoia, L.E. Cahill, I. Agarwal, E.B. Rimm, K.J. Mukamal // *Nature Reviews Endocrinology.* — 2014. — Vol. 10. — P. 659–672.
197. Ohira, T. Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / T. Ohira, P.J. Schreiner, J.D. Morrisett et al. // *Stroke.* — 2006. — Vol. 37, № 6. — P. 1407–1412.

198. One-year progression of moderate asymptomatic carotid stenosis predicts the risk of vascular events / S. Balestrini, F. Lupidi, C. Balucani, C. Altamura, F. Vernieri, L. Provinciali, M. Silvestrini // *Stroke*. — 2013 Mar. — Vol. 44, № 3. — P. 792–794.
199. Pearson, T.A. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association / T.A. Pearson, G.A. Mensah, R.W. Alexander et al. // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P. 499–511.
200. Pedersen, B.K. Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6 / B.K. Pedersen, A. Steensberg, C. Fischer et al. // *Exerc. Immunol. Rev.* — 2001. — Vol. 7. — P. 18–31.
201. Petrova, J.J. ADMA-a Possible Marker for Early Therapeutic Outcome in Acute Stroke / J.J. Petrova, V.E. Manolov, V.G. Vasilev et al. // *Clin. Lab.* — 2015. — Vol. 61, № 11. — P. 1653–1658.
202. Plasma Insulin-like Growth Factor I and IGF Binding Protein 3 Levels in Patients With Acute Cerebral Ischemic Injury / S. Schwab, M. Spranger, S. Krempien, W. Hacke, M. Bettendorf. // *Stroke*. — 1997. — Vol. 28. — P. 1744–1748.
203. Predictive value of phosphorylated axonal neurofilament subunit H for clinical outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage / J.Y. Cai, C. Lu, M.H. Chen, H.J. Ba, X.D. Chen, J.H. Lin, J. Sun // *Clin. Chim. Acta.* — 2013 Sep 23. — Vol. 424. — P. 182–186.
204. Price, J.F. Lipoprotein (a) and development of intermittent claudication and major cardiovascular events in men and women: the Edinburgh Artery Study / J.F. Price, A.J. Lee, A. Rumley et al. // *Atherosclerosis*. — 2001. — Vol. 157, № 1. — P. 241–249.
205. Rajamani, K. Stroke prevention-surgical and interventional approaches to carotid stenosis / K. Rajamani, S. Chaturvedi // *Neurotherapeutics*. — 2011 Jul. — Vol. 8, № 3. — P. 503–514.

206. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair / C. Schmidt-Lucke, L. Rossig, S. Fichtlscherer, M. Vasa, M. Britten et al. // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111. — P. 2981–2987.
207. Relationship between loneliness, psychiatric disorders and physical health ? A review on the psychological aspects of loneliness / R. Mushtaq, S. Shoib, T. Shah, S. Mushtaq // *J. Clin. Diagn. Res.* — 2014. — Vol. 8, № 9. WE01-4.
208. Relevance of Post-Stroke Circulating BDNF Levels as a Prognostic Biomarker of Stroke Outcome. Impact of rt-PA Treatment / M. Rodier, A. Quirié, A. Prigent-Tessier, Y. Béjot, A. Jacquin, C. Mossiat, C. Marie, P. Garnier // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10, № 10. — P. e0140668.
209. Riccioni, G. Physical exercise reduces synthesis of ADMA, SDMA, and L-Arg / G. Riccioni, L. Scotti, M.T. Guagnano et al. // *Front Biosci (Elite Ed)*. — 2015. — Vol. 1, № 7. — P. 417–422.
210. Ridker, P.M. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis / P.M. Ridker, J.D. Silvertown // *J. Periodontol.* — 2008 Aug. — Vol. 79, (8 Suppl). — P. 1544–1551.
211. Ridker, P.M. Plasma concentration of lipoprotein(a) and the risk of future stroke / P.M. Ridker, M.J. Stampfer, C.H. Hennekens // *JAMA*. — 1995. — Vol. 273, № 16. — P. 1269–1273.
212. Ridker, P.M. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein / P.M. Ridker, E. Danielson, F.A.H. Fonseca et al., for the JUPITER Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 2195–2207.
213. Ringleb, P.A. et al. Stroke: EFNS Guidelines on ischaemic stroke and transient ischaemic attack / P.A. Ringleb et al. // *European Handbook of Neurological Management* / Edited by N.E. Gilhus, M.P. Barnes, M. Brainin. — Vol. 1, 2nd edition. — 2011. — Blackwell Publishing Ltd. — P. 101–158.
214. Salas-Salvadó, J. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease /

- J. Salas-Salvadó, A. Garcia-Arellano, R. Estruch et al. // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 62, № 5. — P. 651–659.
215. Santos, I.S. Anxiety and depressive symptoms are associated with higher carotid intima-media thickness. Cross-sectional analysis from ELSA-Brasil baseline data / I.S. Santos, A.C. Goulart, A.R. Brunoni et al. // *Atherosclerosis*. — 2015 Jun. — Vol. 240, № 2. — P. 529–534.
216. Sappok, T. Compliance With Secondary Prevention of Ischemic Stroke. A Prospective Evaluation / T. Sappok, A. Faulstich, E. Stuckert et al. // *Stroke*. 2001. — Vol. 32. — P. 1884–1889.
217. Serum plasma pregnancy-associated protein A: a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk / J.L. Beaudoux, L. Burc, F. Imbert-Bismut, P. Giral, M. Bernard, E. Bruckert et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. e7–10.
218. Shah, B.M. Psychosocial Factors Associated with Subclinical Atherosclerosis in South Asians: The MASALA Study / B.M. Shah, S. Shah, N.R. Kandula et al. // *J. Immigr. Minor. Health*. — 2016 Dec. — Vol. 18, № 6. — P. 1317–1327.
219. Sharobeem, K.M. Elevated lipoprotein (a) and apolipoprotein B to AI ratio in South Asian patients with ischaemic stroke / K.M. Sharobeem, J.V. Patel, A.E. Ritch et al. // *Int. J. Clin. Pract.* — 2007. — Vol. 61, № 11. — P. 1824–1828.
220. Simpson, H.L. Insulin-like growth factor-I and diabetes. A review / H.L. Simpson, A.M. Umpleby, D.L. Russell-Jones // *Growth Horm IGF Res.* — 1998 Apr. — Vol. 8, № 2. — P. 83–95.
221. Statin Eligibility and Outpatient Care Prior to ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / M.D. Miedema, R.F. Garberich, L.J. Schnaidt, E. Peterson, C. Strauss, S. Sharkey, T. Knickelbine, M.C. Newell, T.D. Henry // *J. Am. Heart Assoc.* — 2017. — Vol. 6. — e005333.
222. The accuracy of glial fibrillary acidic protein in acute stroke differential diagnosis: a meta-analysis / Y. Sun, Q. Qin, Y.J. Shang, C.P. Fang, W.W. Zhang

- et al. // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* — 2013. — Vol. 73, № 8. — P. 601–606.
223. The association of serum insulin-like growth factor-I with mortality, cardiovascular disease, and cancer in the elderly: a population-based study / C.C. van Bunderen, I.C. van Nieuwpoort, N.M. van Schoor, D.J. Deeg, P. Lips et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95. — P. 4616–4624.
224. The efficacy of erythropoietin and its analogues in animal stroke models: a meta-analysis / J. Minnerup, J. Heidrich, A. Rogalewski, W.R. Schabitz, J. Wellmann // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40. — P. 3113–3120.
225. The EuroQol group. EuroQol — a new facility for the measurement of health related quality of life // *Health Policy*. — 1990. — Vol. 16, P. 199–208.
226. The Relationship between Serum Insulin-Like Growth Factor I Levels and Ischemic Stroke Risk / X. Dong, G. Chang, X.F. Ji, D.B. Tao, Y.X. Wang // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9, № 4. — P. e94845.
227. Tissue Transglutaminase Facilitates the Polymerization of Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-1 (Igfbp-1) and Leads to Loss of Igfbp-1's Ability to Inhibit Insulin-Like Growth Factor-I-Stimulated Protein Synthesis / K. Sakai, W.H. Busby, Jr, J.B. Clarke, DR. Clemmons // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 8740–8745.
228. Transgenic Mouse Models for Studying the Functions of Insulin-Like Growth Factor-Binding Proteins / M.R. Schneider, H. Lahm, M. Wu, A. Hoeflich, E. Wolf // *Faseb. J.* — 2000. — Vol. 14. — P. 629–640.
229. Troxler, R.G. The association of elevated plasma cortisol and early atherosclerosis as demonstrated by coronary angiography / R.G. Troxler, E.A. Sprague, R.A. Albanese et al. // *Atherosclerosis*. — 1977. — Vol. 26. — P. 151–162.
230. Tsimikas, S. Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies / S. Tsimikas // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2017 Feb 14. — Vol. 69, № 6. — P. 692–711.

231. Valtorta, N.K. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies / N.K. Valtorta, M. Kanaan, S. Gilbody et al. // *Heart*. — 2016 Jul 1. — Vol. 102, № 13. — P. 1009–1016.
232. Vaynman, S. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition / S. Vaynman, Z. Ying, F. Gomez-Pinilla // *Eur. J. Neurosci*. — 2004. — Vol. 20. — P. 2580–2590.
233. Wang, S. Predictive value of serum pregnancy-associated plasma protein A for patients with ischemic cerebrovascular disease / S. Wang, J. Jiang, C. Qu et al. // *J. Clin. Lab. Anal.* — 2016 Nov 3. doi: 10.1002/jcla.22091. [Epub ahead of print].
234. Waterhouse, E.G. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity / E.G. Waterhouse, B. Xu // *Mol. Cell Neurosci*. — 2009. — Vol. 42. — P. 81–89.
235. Wawruch, M. Factors Influencing Non-Persistence with Antiplatelet Medications in Elderly Patients After Ischaemic Stroke / M. Wawruch, D. Zatko, G.J. Wimmer et al. // *Drugs Aging*. — 2016 May. — Vol. 33, № 5. — P. 365–373.
236. WHO: Global Database on Body Mass Index. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
237. Wiberg, B. Metabolic risk factors for stroke and transient ischemic attacks in middle-aged men: a community-based study with long-term follow-up / B. Wiberg, J. Sundstrom, J. Arnlov et al. // *Stroke*. — 2006. — Vol. 37, № 12. — P. 2898–2903.
238. Wu, D. Neuroprotection in experimental stroke with targeted neurotrophins / D. Wu // *NeuroRx*. — 2005. — Vol. 2, № 1. — P. 120–128.
239. Zhang, F. Risk of acute cerebral infarction and plasma asymmetrical dimethylarginine and homocysteine levels: a clinical correlation analysis of Chinese population / F. Zhang, X. Li, Q. Dong et al. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2014 Oct. — Vol. 23, № 9. — P. 2225–2232.

240. Zhou, S. Correlation of single nucleotide polymorphisms in the pregnancy-associated plasma protein-A gene with carotid plaques / S. Zhou, M. Cui, Z. Yin et al. // *BMC Cardiovasc. Disord.* — 2015 Jun 30. — Vol. 15. — P. 60.
241. Zhou, Y. Hs-CRP in stroke: A meta-analysis / Y. Zhou, W. Han, D. Gong et al. // *Clin. Chim. Acta.* — 2016 Jan 30. — Vol. 453. — P. 21–27.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1 — Связь уровней биомаркеров атеросклероза с клиническими и инструментальными данными

Параметр	Подгруппа	Лп (а), нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	Вч СРБ, мг/л, медиана [25-й; 75-й перцентили]	ЛПА ФЛ А2, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	РАРР-А, мкг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	АДМА, мкмоль/л, медиана [25-й; 75-й перцентили]
Подгруппы пациентов	«Асимптомные» стенозы	13,6 [10,4; 29,2]	1,9 [0,9; 4,4]*	10,9 [7,4; 16,2]	0,23 [0,19; 0,28]	0,52 [0,46; 0,58]**
	«Симптомные» стенозы (>2 месяцев от ТИА/ ОНМК)	12,7 [11,8; 15,4]	3,8 [1,3; 5,9]*	17,6 [9,3; 30,1]	0,26 [0,23; 0,31]	0,57 [0,49; 0,63]**
	«Симптомные» стенозы (<3 дней от ТИА/ОНМК)	20,3 [13,7; 23,6]	9,4 [3,6; 23,5]*	14,2 [11,5; 19,3]	0,25 [0,2; 0,29]	0,68 [0,61; 0,71]**
	Группа контроля	14,9 [10,1; 32,3]	2,9 [0,9; 4,3]*	19,4 [8,6; 28,2]	0,21 [0,2; 0,25]	0,5 [0,44; 0,57]**
Пол	Женщины	14,4 [11,7; 20,3]	3 [1,35; 7,10]	19,1 [11,3; 30,4]*	0,23 [0,2; 0,27]	0,54 [0,46; 0,62]
	Мужчины	14,1 [10,4; 23,6]	2 [0,90; 4,20]	11,4 [7,1; 17,6]*	0,26 [0,2; 0,3]	0,56 [0,47; 0,7]
Возраст, лет	<75 лет	14,6 [11,3; 23,5]	2,8 [0,98; 5,4]	12,4 [7,9; 23,3]	0,24 [0,2; 0,28]	0,54 [0,46; 0,64]
	≥75 лет	12,5 [11,9; 14,7]	2,3 [0,8; 3,1]	18,8 [14,1; 29,4]	0,29 [0,2; 0,31]	0,58 [0,49; 0,63]

* — $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$, уровень значимости для межгруппового сравнения, критерий Краскела–Уоллиса.

Продолжение таблицы 1

Параметр	Подгруппа	Лп (а), нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	Вч СРБ, мг/л, медиана [25-й; 75-й перцентили]	ЛПА ФЛ А2, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	РАРР-А, мкг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	АДМА, мкмоль/л, медиана [25-й; 75-й перцентили]
Курение	Нет	13,6 [10,9; 18,5]	2,7 [0,98; 5,6]**	16,9 [10,9; 27,4]	0,23 [0,2; 0,29]	0,57 [0,46; 0,64]
	Да	16,3 [12,4; 29,2]	4,8 [2,1; 11,6]**	11,4 [6,2; 15,1]	0,25 [0,19; 0,29]	0,55 [0,47; 0,63]
Наличие ГБ	Нет	14,9 [10,1; 32,3]	1,5 [0,8; 4,6]*	19,4 [7,3; 28,2]	0,21 [0,2; 0,25]	0,54 [0,45; 0,63]
	Да	13,9 [11,6; 20,8]	4,4 [2,2; 11,9]*	12,7 [9,4; 19,8]	0,25 [0,2; 0,29]	0,55 [0,47; 0,63]
Наличие ИБС	Нет	14,1 [11,8; 20,5]	3,5 [1,5; 8,6]**	14,2 [8,7; 24]	0,25 [0,2; 0,29]	0,54 [0,46; 0,63]*
	Да	13,4 [10,8; 28,1]	6,1 [3,5; 11,5]**	12,1 [8,5; 22,8]	0,22 [0,18; 0,27]	0,64 [0,61; 0,78]*
Регулярный длительный прием препаратов***	Нет	14,9 [11,2; 23,2]	2,4 [0,9; 4,4]	12,5 [7,6; 25,8]	0,24 [0,2; 0,29]	0,54 [0,46; 0,66]
	Да	13,6 [11,6; 20,4]	2,7 [1,2; 6]	16,1 [10,2; 26,2]	0,24 [0,19; 0,3]	0,56 [0,48; 0,65]

* — $p \leq 0,01$; ** — $p < 0,05$; *** — прием комбинации гипотензивных, антиагрегантных препаратов и статинов, начатый не менее чем за 1 месяц до включения в исследование, уровень значимости для межгруппового сравнения, критерий Краскела–Уоллиса.

Окончание таблицы 1

Параметр	Подгруппа	Лп (а), нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	Вч СРБ, мг/л, медиана [25-й; 75-й перцентили]	ЛПА ФЛ А2, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	РАРР-А, мкг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	АДМА, мкмоль/л, медиана [25-й; 75-й перцентили]
Размер стеноза ВСА****	50–70%	14,2 [10,8; 22,4]	3,1 [0,95; 5,8]	12,4 [8,7; 26,8]	0,22 [0,2; 0,27]	0,57 [0,46; 0,66]
	≥70%	13,8 [11,7; 21,8]	2,3 [0,98; 4,5]	14,5 [8,5; 19,5]	0,26 [0,19; 0,29]	0,54 [0,47; 0,62]
Нестабильная АСБ ВСА по УЗДГ БЦА****	Нет	12,7 [10,7; 19,7]	3,2 [1,9; 7,3]**	14,2 [9,8; 19,8]	0,25 [0,19; 0,29]	0,54 [0,44; 0,63]
	Да	14,2 [10,7; 23,5]	7,3 [3,3; 23,5]**	12,7 [5,2; 21,9]	0,26 [0,19; 0,32]	0,58 [0,52; 0,69]

* — $p \leq 0,01$; ** — $p < 0,05$; **** — только для пациентов с атеросклеротическими стенозами БЦА, уровень значимости для межгруппового сравнения, критерий Краскела–Уоллиса.

Таблица 2 — Связь уровней биомаркеров семейства инсулиноподобного фактора роста (IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3) с клиническими и инструментальными данными

Параметр	Подгруппа	IGF-1, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	IGF-2, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	IGFBP-1, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	IGFBP-2, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	IGFBP-3, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]
Подгруппы пациентов	«Асимптомные» стенозы	103,8 [89,6; 126,1]	1014 [805; 1348]**	5,5 [1,6; 9,5]	64,7 [60,8; 102,8]**	2973 [2572; 3542]
	«Симптомные» стенозы (>2 месяцев от ТИА/ ОНМК)	128,9 [102,6; 175,2]	867 [692; 1133]**	6,1 [3; 14,4]	68,3 [52,2; 87,9]**	3476 [2667; 3790]
	«Симптомные» стенозы (<3 дней от ТИА/ОНМК)	68,3 [63,1; 75,9]	690 [478; 1035]**	5,6 [3,8; 15,4]	99,2 [49,3; 139,2]**	2916 [1834; 3427]
	Группа контроля	142,2 [100,8; 161,9]	796 [682; 1082]**	4,7 [1,8; 9,9]	49,9 [40,1; 59,5]**	3339 [3180; 3915]
Пол	Женщины	139,6 [97,7;186,2]**	838 [671; 1194]	4,8 [2,5; 9]	57,6 [40,6; 78,6]**	3527 [3267; 3932]*
	Мужчины	99,2 [83,9; 126,9]**	815 [578; 1084]	6,1 [3,4; 13,4]	91,4 [50,2; 129,7]**	2731 [2572; 3198]*
Возраст, лет	<75 лет	105,8 [87,2; 153,2]	820 [635; 1167]	5 [2,6; 10,1]	62,6 [46,3; 103,9]**	3180 [2625; 3665]
	≥75 лет	117,3 [61,2; 160,2]	776 [418; 867]	7,5 [3,5; 24,3]	97,5 [82,7; 177,5]**	3476 [3094; 3915]

* — $p \leq 0,01$; ** — $p < 0,05$, уровень значимости для межгруппового сравнения, критерий Краскела–Уоллиса.

Продолжение таблицы 2

Параметр	Подгруппа	IGF-1, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	IGF-2, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	IGFBP-1, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	IGFBP-2, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	IGFBP-3, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]
Курение	Нет	117,3 [81,9; 161,9]	875 [682; 1269]	4,8 [2,6; 9,5]	57,9 [41,9; 78,9]**	3418 [3034; 3915]*
	Да	99,4 [86,4; 126,1]	695 [503; 1099]	6,5 [2,9; 14,5]	89,7 [50,5; 116,9]**	2916 [2519; 3230]*
Наличие ГБ	Нет	142,2 [104,6; 163,1]	864 [692; 1114]	3,5 [1,8; 9,4]	49,4 [38,9; 64]*	3339 [3231; 3915]
	Да	105,7 [84; 150,3]	815 [562; 1167]	5,6 [3,3; 12,3]	77,1 [50,7; 114,8]*	3094 [2625; 3665]
Наличие ИБС	Нет	109,3 [87,2; 160,2]	838 [628; 1167]	4,7 [2,5; 9,9]	60,8 [43,1; 94,1]*	3188 [2667; 3665]
	Да	114,5 [71,8; 152,9]	717 [455; 1063]	7,8 [4,3; 15,1]	109,2 [74,4; 143,5]*	3252 [2923; 3787]
Регулярный длительный прием препаратов ***	Нет	104,6 [83,9; 161,9]	778 [563; 1124]	4,8 [2,8; 12,4]	75,9 [49,7; 110,3]	3180 [2771; 3625]
	Да	114,7 [88,5; 158,5]	857 [635; 1167]	5,4 [3; 11,2]	64,2 [45,2; 100,2]	3364 [2789; 3884]

* — $p \leq 0,01$; ** — $p < 0,05$; *** — прием комбинации гипотензивных, антиагрегантных препаратов и статинов, начатый не менее чем за 1 месяц до включения в исследование, уровень значимости для межгруппового сравнения, критерий Краскела–Уоллиса.

Параметр	Подгруппа	IGF-1, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	IGF-2, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	IGFBP-1, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	IGFBP-2, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	IGFBP-3, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]
Размер стеноза ВСА****	50–70%	114,5 [80,7; 160,4]	817 [578; 1207]	5,3 [2,2; 10,5]	57,6 [40,6; 84]	3252 [2948; 3688]
	≥70%	112,5 [87,9; 147,4]	815 [624; 1091]	4,8 [3; 9,2]	93 [52; 147,1]	3019 [2620; 3748]
Нестабильная АСБ ВСА по УЗДГ БЦА****	Нет	111,9 [74,8; 147,4]	885 [764; 1154]	5,3 [2,3; 10,7]	57,7 [46,5; 80,2]*	3241 [2666; 3748]
	Да	92,3 [86,8; 127,5]	656 [435; 1355]	8,4 [4,1; 14,5]	125,4 [76,4; 169,2]*	2973 [2547; 3970]

* — $p \leq 0,01$; ** — $p < 0,05$; **** — только для пациентов с атеросклеротическими стенозами БЦА, уровень значимости для межгруппового сравнения, критерий Краскела–Уоллиса.

Таблица 3 — Связь уровней биомаркеров «ишемической толерантности» (EPO, CNTF, BDNF) и биомаркеров повреждения нервной ткани (GFAP, pNF -H) с клиническими и инструментальными данными

Параметр	Подгруппа	EPO, мЕд/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	CNTF, пг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	BDNF, пг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	GFAP, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	pNF-H, пг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]
Подгруппы пациентов	«Асимптомные» стенозы	16,3 [12,4; 22,1]	141,2 [92,4; 232,7]	556,9 [450,3; 634,1]	0,27 [0,27; 0,29]	41,02 [19,8; 68,5]
	«Симптомные» стенозы (>2 месяцев от ТИА/ ОНМК)	18,3 [15,7; 21,8]	135,6 [63,4; 209,5]	527,2 [424,9; 625,2]	0,28 [0,26; 0,29]	55,84 [23,1; 80,9]
	«Симптомные» стенозы (<3 дней от ТИА/ОНМК)	15,8 [14,6; 17,1]	125,5 [54,2; 210,3]	522,1 [500,9; 583,3]	0,28 [0,27; 0,3]	96,02 [42,6; 154,2]
	Группа контроля	17,1 [13,1; 20,5]	150,3 [78,1; 231,8]	589,7 [498,5; 620,8]	0,27 [0,27; 0,28]	100,5 [31,7; 142,5]
Пол	Женщины	18,34 [15,44; 22,13]	110,6 [45,8; 192,4]**	587 [477,2; 624]	0,28 [0,27; 0,29]	65,87 [49,6; 86,8]
	Мужчины	16,11 [12,89; 18,01]	190,8 [120,5; 250,1]**	547,4 [487,5; 622,31]	0,28 [0,27; 0,3]	74,9 [52,8; 101,2]

* — $p \leq 0,01$; ** — $p < 0,05$, уровень значимости для межгруппового сравнения, критерий Краскела–Уоллиса.

Продолжение таблицы 3

Параметр	Подгруппа	ЕРО, мЕд/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	CNTF, пг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	BDNF, пг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	GFAP, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	pNF –H, пг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]
Возраст, лет	<75 лет	16,45 [14,52; 20,2]	150,6 [108,1; 201,4]	556,2 [490,3; 621]	0,28 [0,27; 0,29]	63,4 [50,2; 80,7]
	≥75 лет	17,56 [15,94; 23,4]	142,1 [76,2; 220,5]	608,6 [429,5; 661,3]	0,28 [0,26; 0,29]	110,6 [78,7; 189,9]
Курение	Нет	17,46 [15,44; 21,17]	150,2 [48,9; 193,7]	587 [484,7; 621,7]	0,27 [0,27; 0,29]	78,5 [51,8; 110,5]
	Да	14,98 [12,66; 22,03]	138,5 [40,2; 189,2]	539,3 [450,3; 630,2]	0,28 [0,27; 0,3]	65,4 [49,7; 89,4]
Наличие ГБ	Нет	18,12 [14,06; 21,06]	165,9 [110,8; 205,7]	587,4 [500,9; 619,9]	0,27 [0,27; 0,28]	55,7 [35,4; 103,8]
	Да	16,56 [14,52; 21,17]	180,5 [122,6; 227,4]	539,3 [450,3; 625,2]	0,28 [0,27; 0,3]	74,6 [55,6; 92,1]
Наличие ИБС	Нет	16,9 [14,69; 21,38]	164,9 [78,7; 202,6]	575,7 [484,7; 624,8]	0,28 [0,27; 0,29]	71,4 [52,1; 84,7]
	Да	15,43 [12,72; 17,98]	155,6 [117,1; 187,6]	512,4 [434,2; 576,5]	0,28 [0,27; 0,3]	69,7 [57,8; 89,5]
Регулярный длительный прием препаратов ***	Нет	16,56 [12,89; 22,03]	120,1 [55,4; 190,8]	568,1 [500,9; 621,7]	0,27 [0,26; 0,28]	70,8 [48,3; 91]
	Да	16,56 [14,86; 19,87]	140,3 [90,7; 201,5]	555,5 [446,8; 627,4]	0,28 [0,27; 0,3]	63,3 [42,7; 88,5]

* — $p \leq 0,01$; ** — $p < 0,05$; *** — прием комбинации гипотензивных, антиагрегантных препаратов и статинов, начатый не менее чем за 1 месяц до включения в исследование, уровень значимости для межгруппового сравнения, критерий Краскела–Уоллиса.

Параметр	Подгруппа	ЕРО, мЕд/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	CNTF, пг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	BDNF, пг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	GFAP, нг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]	pNF –H, пг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]
Размер стеноза ВСА****	50–70%	15,43 [13,36; 21,26]	192,6 [125,4; 281,6]	556,2 [497,3; 588,9]	0,28 [0,27; 0,29]	60,2 [40,4; 76,5]
	≥70%	16,56 [14,64; 19,81]	172,5 [101,6; 230,2]	576,8 [458,9; 641,1]	0,28 [0,27; 0,3]	78,3 [55,4; 101,9]
Нестабильная АСБ ВСА по УЗДГ БЦА****	Нет	16,45 [14,11; 18,83]	178,8 [124,1; 253]	547,4 [448,5; 626,5]	0,28 [0,27; 0,3]	75,2 [45; 104,7]
	Да	16,23 [13,69; 24,51]	167,9 [121,7; 230,8]	613,2 [543,4; 649]	0,28 [0,27; 0,3]	61,8 [24,9; 92,6]

* — $p \leq 0,01$; ** — $p < 0,05$; **** — только для пациентов с атеросклеротическими стенозами БЦА, уровень значимости для межгруппового сравнения, критерий Краскела–Уоллиса.