

Тютюмова Е.А., Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Джутова Э.Д.

Кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Механизмы активизации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в восстановительном периоде инсульта и способы их коррекции

Цель исследования – оценка изменений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных в разные сроки восстановительного периода ишемического инсульта (ИИ).

Пациенты и методы. В исследование включено 73 пациента, перенесших ИИ. В зависимости от давности инсульта пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 41 пациент, у которого с момента развития инсульта прошло от 1 до 6 мес (ранний восстановительный период); 2-я группа – 32 пациента с давностью инсульта от 7 до 12 мес (поздний восстановительный период). Кроме того, была выделена группа пациентов с повторным инсультом для оценки эффективности вторичной профилактики. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев. Все пациенты получали препараты ацетилсалicyловой кислоты (АСК). Проведен анализ данных анамнеза, результатов лабораторных и инструментальных исследований. Для оценки сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза изучали агрегацию тромбоцитов с индукторами путем оптической агрегометрии, с помощью метода иммуноферментного анализа определяли концентрацию маркера воспаления миелопероксидазы, маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) sICAM-1, sE-селектина.

Результаты и обсуждение. У пациентов в восстановительном периоде инсульта выявлено усиление агрегации тромбоцитов с индукторами, причем у пациентов с повторным инсультом более выраженное по сравнению с пациентами с впервые возникшим ИИ. Это свидетельствует о вкладе сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в прогрессирование и неблагоприятное течение заболевания и диктует необходимость контроля данных параметров для выбора оптимальных методов вторичной профилактики – замены АСК клопидогрелом или использования ее комбинации с дипиридамолом. Установлено усиление активности процессов хронического иммунного воспаления, ЭД, что может способствовать усугублению сосудисто-мозговой недостаточности и развитию острого нарушения мозгового кровообращения.

Заключение. В восстановительном периоде инсульта важен динамический контроль показателей гемостаза, маркеров иммунного воспаления и ЭД для оценки эффективности вторичной профилактики. Для успешной профилактики повторных инсультов необходимо назначение адекватной антитромбоцитарной терапии, а также препаратов, обладающих противовоспалительными свойствами, влияющих на процессы межклеточного взаимодействия (АСК, клопидогрел, статины), подавляющих оксидативный стресс, сопряженный с эндотелиальным воспалением (альфа-липоевая кислота, препараты янтарной кислоты).

Ключевые слова: ишемический инсульт; гемостаз; тромбоциты; эндотелиальная дисфункция; иммунное воспаление; оксидативный стресс; мексидол.

Контакты: Екатерина Алексеевна Тютюмова; etutymova@mail.ru

Для ссылки: Тютюмова ЕА, Соловьева ЭЮ, Карнеев АН, Джутова ЭД. Механизмы активизации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в восстановительном периоде инсульта и способы их коррекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):72–78.

*The mechanisms for activation of a vascular platelet component of hemostasis in the stroke recovery period and the ways of their correction
Tyutymova E.A., Solovyeva E.Yu., Karneev A.N., Dzhutova E.D.*

*Department of Neurology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997*

Objective: to assess changes in the vascular platelet component of hemostasis in patients in different recovery periods of ischemic stroke (IS).

Patients and methods. The investigation enrolled 73 patients with prior IS. According to the remoteness of stroke, the patients were divided into two groups: 1) 41 patients with a stroke remoteness of 1 to 6 months (an early recovery period); 2) 32 patients with that of 7 to 12 months (a late recovery period). In addition, a group of patients with recurrent stroke was identified to evaluate the efficiency of secondary prevention. A control group consisted of 30 healthy volunteers. All the patients took acetylsalicylic acid (ASA).

Medical history data and laboratory and instrumental findings were analyzed. To assess the vascular platelet component of hemostasis, platelet aggregation with inducers was studied applying optical aggregometry; enzyme immunoassay was used to estimate the concentrations of the inflammatory marker myeloperoxidase and the endothelial dysfunction (ED) markers sICAM-1 and sE-selectin.

Results and discussion. The patients were found to have enhanced platelet aggregation with inducers; moreover, this was more pronounced in the patients with recurrent stroke than in those with new-onset IS. This suggests that the vascular platelet component of hemostasis contributes to the progression of the disease and its unfavorable course and necessitates the monitoring of these parameters to choose optimal secondary

prevention methods, such as replacement of ASA with clopidogrel or use of its combination with dipyridamol. The activity of chronic immune inflammation processes and ED was ascertained to be enhanced, which can contribute to the aggravation of cerebrovascular insufficiency and to the development of acute cerebrovascular accident.

Conclusion. In the recovery period of stroke, the follow-up monitoring of hemostatic parameters and immune inflammatory and ED markers is of importance in evaluating the efficiency of secondary prevention. For the successful prevention of recurrent strokes, it is necessary to prescribe adequate antiplatelet therapy, as well as drugs that have anti-inflammatory properties, affect intercellular interaction processes (ASA, clopidogrel, and statins), and suppress oxidative stress associated with endothelial inflammation (alpha-lipoic acid and succinic acid preparations).

Keywords: ischemic stroke; hemostasis; platelets; endothelial dysfunction; immune inflammation; oxidative stress; mexidol.

Contact: Ekaterina Alekseevna Tyutuyumova; etutumova@mail.ru

For reference: Tyutuyumova EA, Soloyeva EYu, Karneev AN, Dzhutova ED. The mechanisms for activation of a vascular platelet component of hemostasis in the stroke recovery period and the ways of their correction. Nevrologiya, neiropsichiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(1):72–78.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-72-78

Инсульт является одной из основных причин смертности и глубокой длительной инвалидизации населения. Изучение этиологических и патогенетических механизмов развития инсульта – важная задача современной медицины. Среди нарушений мозгового кровообращения на ишемический инсульт (ИИ) приходится 75–80% случаев [1]. У пациентов, уже перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, вероятность повторного инсульта возрастает в 10 раз, причем наибольший риск наблюдается в течение первого года [2].

В восстановительном периоде инсульта реабилитационные мероприятия, направленные на улучшение двигательных функций, должны проводиться на фоне вторичной профилактики повторных острых сосудистых эпизодов. Одним из центральных звеньев патогенеза ИИ являются активизация гемостаза и эндотелиальная дисфункция (ЭД), вплоть до развития тромбоза или эмболии, причем атеротромбоз и его тромбоэмбolicкие осложнения считаются непосредственной причиной более 60% ИИ [3].

В большинстве исследований описаны изменения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в острейшем и остром периодах ИИ, которые указывают на наличие стойкой гемостатической активизации, повышение уровня маркеров тромбообразования и ЭД, усиление спонтанной агрегации тромбоцитов [4–6]. Однако в литературе или крайне мало данных о динамике этих показателей в восстановительном периоде после инсульта, или они противоречивы [7].

В связи с этим представляется целесообразным мониторинг маркеров ЭД, иммунной воспалительной реакции, оксидативного стресса, а также функциональной активности тромбоцитов в восстановительном периоде инсульта для оценки и контроля эффективности терапии и оптимизации методов вторичной профилактики.

Цель исследования – выявление изменений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных в разные сроки восстановительного периода инсульта.

Пациенты и методы. Исследование проводилось на базе кафедры неврологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова – в Центральной клинической больнице Святителя Алексия.

В исследование включено 103 пациента, 73 из которых перенесли атеротромботический ИИ. Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев.

Критерии включения в исследование: пациенты с впервые или повторно возникшим ИИ (атеротромботический патогенетический вариант) в восстановительном периоде (1–12 мес).

Критерии исключения: геморрагический инсульт, подтвержденный методами нейровизуализации, инфаркт головного мозга с геморрагическим пропитыванием, инфаркт миокарда в анамнезе давностью менее 1 года, фибрилляция предсердий, эпилепсия, системные заболевания соединительной ткани, наличие в анамнезе онкологических заболеваний, иммунодепрессивных состояний, туберкулеза, алкогольной или наркотической зависимости, острые инфекционные заболевания, возникшие менее чем за 4 нед до исследования, воспалительные заболевания суставов, внутренних органов, тромбозы глубоких вен, наследственные тромбофилии, интоксикация, пациенты после проведения тромболитической терапии и (или) эндоваскулярных методов лечения инсульта, пациенты с критическими стенозами брахиоцефальных артерий >70%.

Все пациенты, включенные в исследование, получали антитромбоцитарную терапию препаратами ацетилсалicyловой кислоты (АСК).

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от давности инсульта: 1-я группа – 41 пациент с инсультом давностью от 1 до 6 мес (ранний восстановительный период); 2-я группа – 32 пациента с давностью инсульта от 7 до 12 мес (поздний восстановительный период). Кроме того, была выделена группа из 33 пациентов с повторным инсультом как отражение недостаточно эффективной вторичной профилактики.

Анализировали данные анамнеза, соответствие критериям включения-исключения, результаты лабораторных и инструментальных исследований.

Для оценки сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза исследовали агрегацию тромбоцитов с индукторами, концентрацию маркера воспаления миелопероксидазы (МПО), маркеров ЭД (молекулы межклеточной адгезии – sICAM-1, sE-селектин).

Изучение агрегации тромбоцитов проводили с помощью оптического агрегометра AggRAM (Helena) с использованием следующих индукторов: аденоzinийфосфата (АДФ), коллагена, ристомицина, арахидоновой кислоты. При оценке результатов учитывали референсные значения степени агрегации с указанными индукторами.

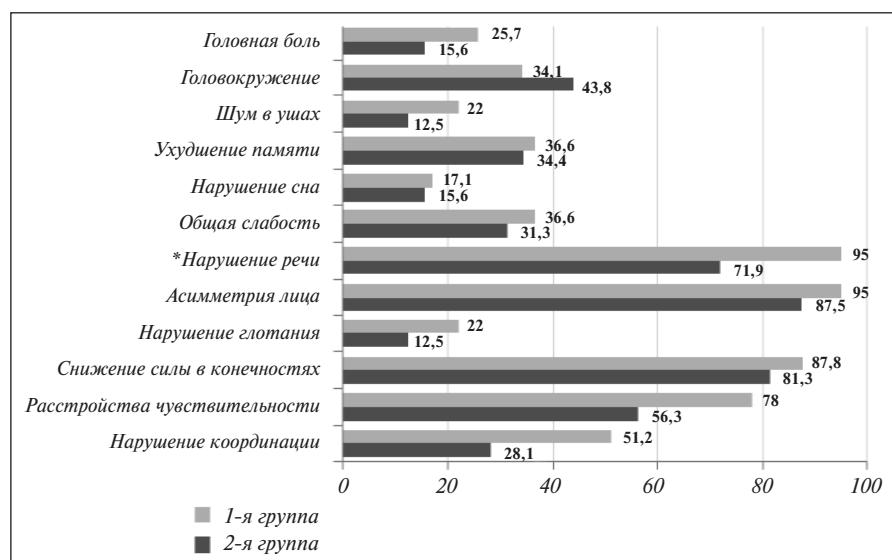


Рис. 1. Частота различных субъективных симптомов (в %) у пациентов 1-й и 2-й групп.

Здесь и на рис. 2: * – различие между 1-й и 2-й группами ($p<0,05$, критерий χ^2)

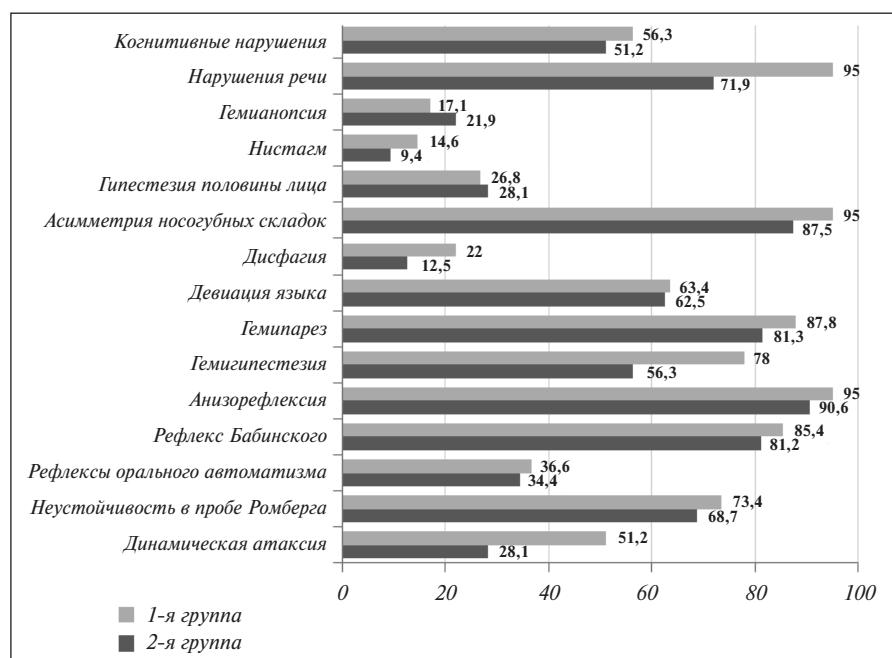


Рис. 2. Частота различных неврологических симптомов (в %) у пациентов 1-й и 2-й групп

Содержание МПО, sICAM-1, sE-селектина определяли методом иммуноферментного анализа с целью оценки уровня хронического иммунного воспаления, степени выраженности ЭД, эффективности лечебных мероприятий [8]. Так как не установлены четкие референсные границы содержания данных маркеров, полученные значения сравнивали с показателями группы контроля.

Статистическую обработку данных выполняли на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft, USA), версия 6. Все полученные количественные данные были обработаны методами вариационной статистики. Для количественных параметров были определены: среднее значение, стандартное от-

клонение, ошибка среднего, медиана (Me), значения нижнего (LQ) и верхнего (UQ) квартилей. В качестве критерия достоверности при сравнении двух выборок применялся непараметрический критерий Манна–Уитни для несвязанных совокупностей. Для сравнения качественных показателей и установления значимых различий между ними использовали тест χ^2 Пирсона. Достоверными считали значения при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. При анализе жалоб и неврологической симптоматики в группах пациентов, перенесших ИИ, достоверные различия обнаружены в отношении нарушений речи, которые чаще выявлялись в раннем восстановительном периоде по сравнению с поздним периодом (рис. 1, 2).

При сравнительном анализе степени постинсультной инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина у пациентов 1-й и 2-й групп большая степень функциональных нарушений наблюдалась в раннем восстановительном периоде, тогда как в позднем восстановительном периоде инсульта пациенты были более функционально независимы (рис. 3).

Достоверные различия в отношении нарушения речи, а также степени функциональных расстройств у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах инсульта, по-видимому, связаны с усилением процессов нейропластичности головного мозга и постепенным частичным восстановлением двигательных функций, в том числе под влиянием лечения.

При анализе факторов риска оценивали степень отягощенности, сосудистой коморбидности. Достоверные различия выявлены в группах пациентов с впервые возникшим и повторным ИИ: достоверно чаще повторный инсульт развивался у пациентов, страдавших сахарным диабетом (СД; $\chi^2=3,75$; $p=0,05$), что позволяет выделить их в группу повышенного риска повторного инсульта.

При исследовании агрегации тромбоцитов с индукторами (табл. 1) выявлено усиление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в обеих группах пациентов, распределенных в зависимости от срока давности инсульта, что свидетельствует о повышении активности тромбоцитов, гемостатической активизации в восстановительном периоде. Увеличение активности тромбоцитов у пациентов в восстановительном периоде ИИ на фоне монотерапии АСК свидетельствует о неэффективности данной схемы лечения и требует усиления антитромботической терапии препарата-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

ми, влияющими на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, — замены АСК на клопидогрел или добавления к АСК дипиридамола. Кроме того, обнаружено повышение уровня ристомицин-индуцированной агрегации у пациентов обеих групп, что указывает на наличие ЭД в восстановительном периоде инсульта. Выявлено повышение коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов 2-й группы, что, вероятно, связано со снижением агрегационной активности эндотелия кровеносных сосудов, т. е. с более выраженной ЭД в позднем восстановительном периоде (7–12 мес). Статистические показатели агрегации с арахидоновой кислотой на фоне приема АСК находились ниже референсных значений, однако у отдельных пациентов они превышали верхнюю границу нормы, что указывает на наличие резистентности к АСК и требует коррекции анти тромботической терапии.

Для оценки активности иммунного воспаления у пациентов в восстановительном периоде инсульта определяли содержание в плазме крови МПО. Продемонстрировано достоверное повышение уровня МПО у пациентов, перенесших инсульт, по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Увеличение уровня МПО свидетельствует об активизации нейтрофилов, иммунном воспалении, прогрессировании оксидативного стресса, что может способствовать росту и дестабилизации атеросклеротических бляшек, развитию ЭД и дальнейшей экспрессии различных провоспалительных и протромботических факторов.

При сравнении уровня МПО у пациентов 1-й и 2-й групп достоверных различий не выявлено (рис. 4), что указывает на наличие именно хронического иммунного воспаления, отсутствие острого прогрессирования ишемии мозга.

Принимая во внимание одновременное увеличение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (т. е. активности тромбоцитов) и уровня МПО (показателя активации нейтрофилов), можно предполагать усиление лейкоцитарно-тромбоцитарных взаимодействий с формированием лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, их адгезией к поврежденному эндотелию с последующим нарастанием ЭД, гиперкоагуляции, усилением атеротромбоза.

Поскольку иммунное воспаление в патогенезе атеротромбоза и его осложнений (в том числе инсульта) связано с ЭД, определяли содержание в плазме крови ее маркеров: sICAM-1 и sE-селектина.

Содержание sICAM-1 было достоверно выше у пациентов, перенесших инсульт, по сравнению с группой контроля (табл. 3), что указывает на наличие ЭД у пациентов в восстановительном периоде инсульта.

Выявлены достоверные различия концентрации sICAM-1 у пациентов 1-й и 2-й групп: этот показатель был достоверно выше у пациентов 2-й группы с давностью инсульта 7–12 мес ($p=0,0045$; рис. 5).

Учитывая, что уровень sICAM-1 достоверно повышается при наличии СД и коррелирует со степенью его тяже-

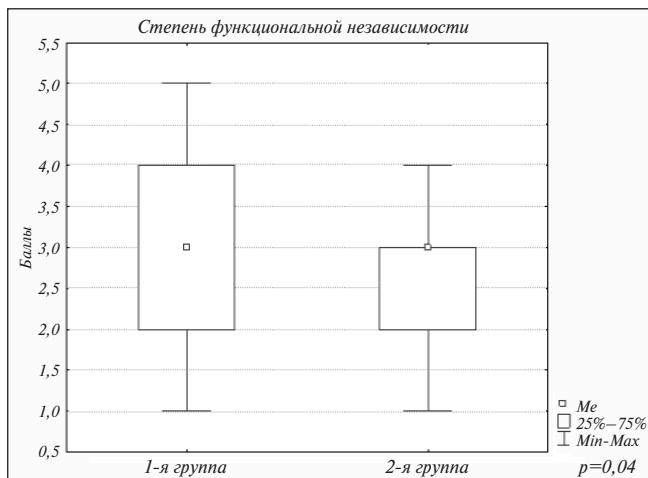


Рис. 3. Степень функциональной независимости у пациентов 1-й и 2-й групп по модифицированной шкале Рэнкина

Таблица 1. Данные агрегации тромбоцитов с индукторами у пациентов 1-й и 2-й групп

Показатель	1-я группа*	2-я группа*	Референсные значения, %
АДФ	85,6	81,7	50–80
Ристомицин	92,65	90,73	55–90
Коллаген	78,75	81,92	50–80
Арахидоновая кислота	26,6	23,8	40–70

*Ме, % (здесь и в табл. 5).

Таблица 2. Концентрация МПО у пациентов после инсульта (1-я и 2-я группы) и в контрольной группе

Показатель	Уровень МПО, нг/мл	p
Контрольная группа	Ме=89 [LQ=30,7;UQ=103,9]	
Пациенты после инсульта	Ме=544 [LQ=490;UQ=684,8]	<0,05

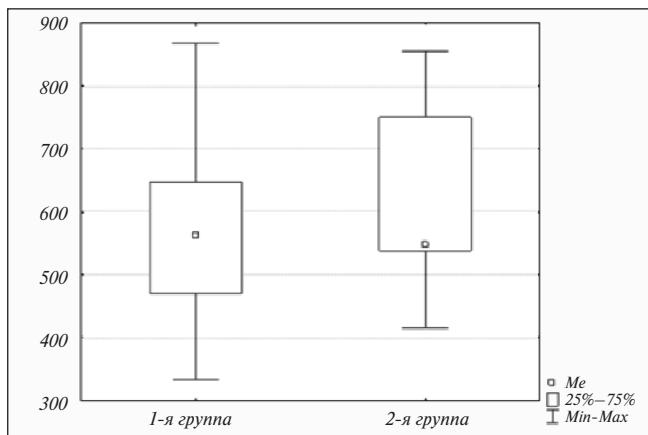


Рис. 4. Уровень МПО (в нг/мл) у пациентов 1-й и 2-й групп
сти [9], был проведен анализ полученных данных с исключением пациентов с СД из групп сравнения. В результате выявленная закономерность сохранялась: уровень sICAM-1

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 3. Концентрация sICAM-1 у пациентов после инсульта (1-я и 2-я группы) и в контрольной группе

Показатель	Уровень sICAM-1, нг/мл	p
Контрольная группа	Мe=230,3 [LQ=129,9; UQ=297,4]	
Пациенты после инсульта	Мe=3584,2 [LQ=2973,5; UQ=4353,7]	<0,05

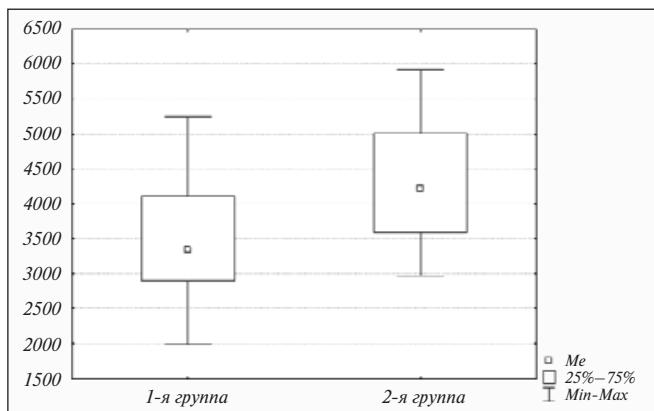


Рис. 5. Уровень sICAM-1 (в нг/мл) у пациентов 1-й и 2-й групп

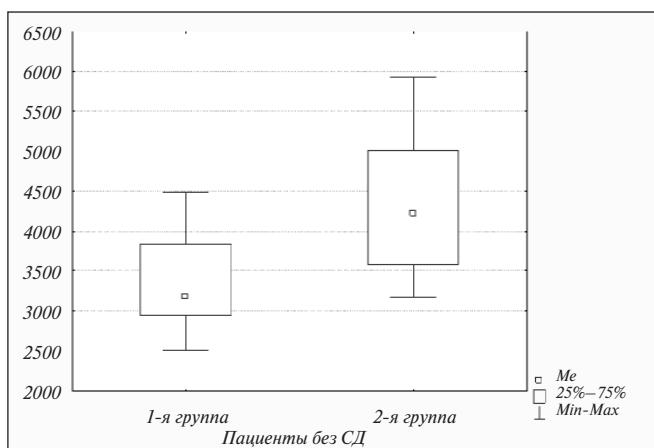


Рис. 6. Уровень sICAM-1 (в нг/мл) у пациентов 1-й и 2-й групп без СД

Таблица 4. Концентрация sE-селектина у пациентов после инсульта (1-я и 2-я группы) и в контрольной группе

Показатель	Уровень sE-селектина, нг/мл	p
Контрольная группа	Мe=50,5 [LQ=17,5; UQ=88,1]	
Пациенты после инсульта	Мe=24 [LQ=20,2; UQ=34,2]	<0,05

был достоверно повышен у пациентов с давностью ИИ 7–12 мес ($p=0,002$; рис. 6).

Мы не встретили в литературе данных, объясняющих повышение концентрации молекул межклеточной адгезии sICAM-1 в позднем восстановительном периоде инсульта. Как нам представляется, это связано с тем, что в острой фазе инсульта за счет напряжения противовоспалительного ответа происходит компенсация воспаления и ЭД [1]. Однако

из-за продолжающейся активности воспалительных процессов в сосудистой стенке и истощения противовоспалительных механизмов эндотелиальное воспаление прогрессирует, что находит отражение в повышении уровня молекул адгезии (sICAM-1) в позднем восстановительном периоде после ИИ и может способствовать усугублению сосудисто-мозговой недостаточности и развитию острого нарушения мозгового кровообращения. Таким образом, пациенты в позднем восстановительном периоде инсульта могут быть отнесены к группе повышенного риска повторного инсульта.

При определении содержания sE-селектина не обнаружено ожидаемого его повышения параллельно с повышением уровня sICAM-1. Напротив, содержание sE-селектина оказалось достоверно ниже у пациентов после инсульта по сравнению с группой контроля (табл. 4). Подобные противоречивые данные приводят и другие авторы [10]. Так, у пациентов с СД 1-го типа выявлены достоверное повышение уровня sICAM-1 по сравнению с таковым в группе контроля и достоверно низкое содержание sE-селектина. Механизмы снижения уровня sE-селектина в восстановительном периоде инсульта требуют уточнения.

Значения агрегации тромбоцитов с индукторами в группе пациентов с повторным инсультом приведены в табл. 5. Показатель агрегации с АДФ у этих пациентов оказался выше, чем у пациентов с впервые возникшим ИИ (1-я и 2-я группы); показатели агрегации с ристомицином были выше референсных значений у пациентов 1-й и 2-й групп; при агрегации с коллагеном выявлено усиление агрегации тромбоцитов у пациентов 1-й и 2-й групп, при этом медианное значение было выше в группе пациентов с повторным инсультом. У пациентов с впервые и повторно перенесенным ИИ достоверных различий в уровне МПО, sICAM-1 не выявлено.

Таким образом, у пациентов с повторным инсультом наблюдалось усиление агрегации тромбоцитов с индукторами, более выраженное, чем у пациентов с впервые перенесенным инсультом, что свидетельствует о вкладе сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в прогрессирование и неблагоприятное течение заболевания и диктует необходимость контроля данных параметров для выбора оптимальных

методов вторичной профилактики.

В настоящем исследовании получены данные, указывающие на сохраняющиеся нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в восстановительном периоде ИИ. Для снижения риска повторного инсульта путем коррекции ЭД, уменьшения активности тромбоцитов, нейтрофи-

лов, оксидативного стресса, подавления хронического иммунного воспаления, межклеточных взаимодействий целесообразно применение лекарственных средств, направленных на ингибирование межклеточной адгезии, коррекцию ЭД, а также оказывающих противовоспалительное (АСК, клопидогрел, статины), антиоксидантное действие – альфа-липоевая кислота, препараты янтарной кислоты (мексидол).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

В основе антиоксидантного действия мексидола лежит подавление глутамат-индуцируемой нейротоксичности, аскорбат-зависимого (неферментативного) и НАДФН₂-зависимого (ферментативного) железоиндуцируемого перекисного окисления липидов, в высоких концентрациях – способность связывать супероксидный анион-радикал, значительно повышать активность Se-зависимой глутатионпероксидазы [11]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ИИ в остром периоде выявлено повышение активности ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы) при введении мексидола по сравнению с плацебо [12]. Таким образом, антиоксидантный эффект мексидола реализуется за счет ингибирования процессов перекисного окисления липидов. С одной стороны, препарат активно реагирует с первичными и гидроксильными радикалами пептидов, снижает повышенный при патологии уровень NO в мозге, а с другой – повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, участвующих в образовании и расходовании перекисей липидов, а также активных форм кислорода [13].

Результаты опубликованного в 2016 г. исследования демонстрируют целесообразность применения мексидола в остром и раннем восстановительном периодах ИИ у больных СД 2-го типа. Показано позитивное влияние мексидола на показатели липидного обмена и гемангиокорректорное действие в виде уменьшения признаков ЭД. Отмечена высокая эффективность мексидола при длительной непрерывной терапии в течение 6 мес: в начале лечения – инъекции внутривенно ка-

Таблица 5. Агрегация тромбоцитов с индукторами у пациентов с первым (1-я и 2-я группы) и повторным инсультом

Индуктор	Впервые возникший инсульт*	Повторный инсульт*	Референсные значения, %
АДФ	83,85	93,7	50–80
Ристомицин	92,5	90,9	55–90
Коллаген	80,15	88,1	50–80

тельно по 1000 мг/сут в течение 15 дней, затем переход на таблетированную форму по 750 мг/сут на протяжении 5,5 мес [14].

Заключение. Таким образом, в восстановительном периоде инсульта необходим динамический контроль показателей гемостаза, маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции для оценки эффективности мероприятий по вторичной профилактике. Принимая во внимание усиление агрегационной активности тромбоцитов на фоне терапии препаратами АСК, следует проводить коррекцию антитромбоцитарной терапии – замену АСК клопидогрелом или назначение ее комбинации с дипиридамолом. Активность процессов хронического иммунного воспаления и ЭД требует использования противовоспалительных, а также влияющих на процессы межклеточного взаимодействия препаратов (АСК, клопидогрел, статины), лекарственных средств для коррекции оксидативного стресса, сопряженного с эндотелиальным воспалением (альфа-липоевая кислота, препараты янтарной кислоты).

Необходим персонифицированный подход для определения риска развития повторных сосудистых эпизодов, анализа индивидуального ответа пациента на терапию с целью своевременной ее коррекции, проведения эффективной вторичной профилактики, улучшения прогноза заболевания и качества жизни.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Суслина ЗА, Танашян ММ, Лагода ОВ. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения. Атеротромбоз. 2009;(2):60-7. [Suslina ZA, Tanashyan MM, Lagoda OV. Atherosclerosis and ischemic disorders of cerebral circulation. *Aterotromboz*. 2009; (2):60-7. (In Russ.)].
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
- Суслина ЗА, Танашян ММ, Ионова ВГ. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. Москва: Медицинская книга; 2005. 248 с. [Suslina ZA, Tanashyan MM, Ionova VG. *Ishemicheskii insul't: krov', sosudistaya stenka, antitromboticheskaya terapiya* [Ischemic stroke: blood, vascular wall, antithrombotic therapy]. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2005. 248 p.]
- Суслина ЗА, Танашян ММ, Ионова ВГ и др. Состояние системы гемостаза и функций эндотелия при различных подтипах ишемического инсульта в остром и восстановительном периодах. Бюллетень сибирской медицины. 2009;8(1-2):72-7. [Smertina EG, Prokopenko SV, Ionova VG, et al. The state of hemostatic system and endothelial function in different subtypes of ischemic stroke in acute and restorative periods. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2009;8(1-2):72-7. (In Russ.)].
- Alvarez-Perez FJ, Castelo-Branco M, Alvarez-Sabin J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Sep;82(9):986-92. doi: 10.1136/jnnp.2010.230870. Epub 2011 Feb 4.
- Fateh-Moghadam S, Htun P, Tomandl B, et al. Hyperresponsiveness of platelets in ischemic stroke. *Thromb Haemost*. 2007 Jun; 97(6):974-8.
- Wiseman S, Marlborough F, Doubal F, et al. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(1):64-75. doi: 10.1159/000356789. Epub 2013 Dec 21.
- Баранова ОА, Чеканов АВ, Карнеев АН и др. Поиск новых маркеров окислительного стресса при ишемии мозга для оптимизации терапевтических подходов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;(12):25-31. [Baranova OA, Chekanov AV, Karneev AN, et al. Search for new markers of oxidative stress in cerebral ischemia to optimize therapeutic approaches. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;(12):25-31. (In Russ.)].
- Максимова МЮ, Комелькова ЛВ, Охтова ФР. Факторы межклеточного взаимодействия при ишемическом инсульте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;(2):15-20. [Maksimova MYu, Komel'kova LV, Okhtova FR. Factors of intercellular interaction in ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;(2):15-20. (In Russ.)].

10. Fathollahi A, Massoud A, Amirzargar AA, et al. sICAM-1, sVCAM-1 and sE-Selectin Levels in Type 1 Diabetes. *Fetal Pediatr Pathol.* 2018 Feb;37(1):69–73. doi: 10.1080/15513815.2017.1405467. Epub 2018 Jan 16.
11. Щулькин АВ. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(2):35-9. [Shchul'kin AV. Effect of Mexidol on the development of excitotoxicity of neurons in vitro. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2012;(2):35-9. (In Russ.)].
12. Скворцова ВИ, Стаковская ЛВ, Нарцисов ЯР и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Инсульт. 2006;(18):47-54. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsissov YaR, et al. Randomized double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of Mexidol in the treatment of acute ischemic stroke. *Insul't.* 2006;(18):47-54. (In Russ.)].
13. Воронина ТА. Пionер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. Русский медицинский журнал. 2016;(1):1-5. [Voronina TA. Pioneer of antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2016;(1):1-5. (In Russ.)].
14. Щепанкевич ЛА, Nikolaev ЮА, Долгова НА. Оптимизация липидсодержащей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;(2):42-5. [Shchepankevich LA, Nikolaev YuA, Dolgova NA. Optimization of lipid-containing therapy in patients with ischemic stroke and type 2 diabetes. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2016;(2):42-5. (In Russ.)].

Поступила 17.12.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Векторфарм». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.