

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Н.В. Глуценкова, О.Г. Саркисян, З.А. Гончарова

ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный Медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Ишемический инсульт (ИИ) остается наиболее распространённой неврологической патологией [1,2] и может проявляться в форме злокачественного ишемического инсульта (ЗИИ), приводящего не только к тяжёлой инвалидизации пациента, но и к жизнеугрожающим состояниям [3,4]. Злокачественный ишемический инсульт — одно из наиболее грозных проявлений ишемического инсульта, угрожающее инвалидизацией трудоспособного населения и вероятностью летального исхода без назначения своевременной тактики лечения. Постановка диагноза «Злокачественный ишемический инсульт» может осуществиться не ранее 12–24 часов, за это время в головном мозге могут происходить необратимые изменения головного мозга, сопровождающиеся его выраженным отёком, с угрозой последующего вклинения, поэтому назначение адекватной и своевременной тактики лечения необходимо в кратчайшие сроки [5,6]. Учитывая особенности течения заболевания, возникает необходимость в поиске предикторов ЗИИ. С целью своевременного прогнозирования необратимых последствий в приведённом обзоре литературы мы рассматриваем современные подходы к диагностике злокачественного течения ишемического инсульта. Проводимый анализ литературных данных позволяет определить некоторые клиничко-лабораторные предикторы развития злокачественного ишемического инсульта и способы оценки тяжести ишемического инсульта. Рассмотрены различные возможности применения исследуемых маркеров с целью практического использования в ранней диагностике ЗИИ. На основании данных литературы проанализированы возможности диагностики, с целью назначения своевременной и адекватной терапии до наступления необратимых изменений головного мозга.

Ключевые слова: злокачественный ишемический инсульт, предикторы течения ишемического инсульта.

Для цитирования: Глуценкова Н.В., Саркисян О.Г., Гончарова З.А. Злокачественный ишемический инсульт: клинические и биохимические особенности диагностики. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):35-45. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-35-45

Контактное лицо: Наталья Владимировна Глуценкова, Dr.Gluschenkova.com.

MALIGNANT ISCHEMIC STROKE: CLINICAL AND BIOCHEMICAL FEATURES OF DIAGNOSTICS

N.V. Gluschenkova, O.G. Sarkisian, Z.A. Goncharova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Ischemic stroke (IS) remains the most common neurological pathology [1,2] and can manifest itself in the form of malignant ischemic stroke (MIS), leading not only to severe disability of the patient, but to life-threatening conditions [3,4]. Malignant ischemic stroke is one of the most formidable manifestations of ischemic stroke, threatening disability of the working population and the likelihood of death without the appointment of timely therapy. Diagnosis: "Malignant ischemic stroke" can occur no earlier than 12-24 hours, during which time irreversible changes in the brain may occur, accompanied by its pronounced edema, with the threat of subsequent herniation, therefore, the appointment of adequate and timely therapy is necessary as soon as possible [5,6]. Taking into account the peculiarities of the course of the disease, there is a need to search for predictors of MIS. In order to timely predict irreversible consequences, in the above literature review, we consider modern approaches to diagnosing the malignant course of ischemic stroke. The analysis of the literature data allows us to determine some clinical and laboratory predictors of the development of malignant ischemic stroke and methods for assessing the severity of ischemic stroke. Various possibilities of using the studied markers for the purpose of practical use in the early diagnosis of MIS are considered. Based on the literature data, the possibilities of diagnostics were analyzed in order to prescribe timely and adequate therapy before the onset of irreversible changes in the brain.

Keywords: malignant ischemic stroke, predictors of the course of ischemic stroke.

For citation: Gluschenkova N.V. Sarkisian O.G., Goncharova Z.A.. Malignant ischemic stroke: clinical and biochemical features of diagnosis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):35-45. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-35-45

Corresponding author: Natalya V. Gluschenkova, Dr.Gluschenkova.com.

Ишемический инсульт продолжает оставаться одной из наиболее важных медико-социальных проблем. Способы совершенствования диагностики и терапевтических методов являются важным исследовательским направлением многие годы, и по-прежнему остаются актуальными, но церебральный инсульт поражает от 5,6 до 6,6 млн человек в год, что в свою очередь приводит к гибели или глубокой инвалидизации пациентов. Данная проблема является общемировой и определяет необходимость выработки методов своевременной диагностики [7].

Наиболее эффективные меры по предотвращению тяжёлых последствий ишемического инсульта проводятся в первые часы заболевания, так называемое «терапевтическое окно» — первые 4,5 часов от начала развития инсульта [8,9].

Чтобы определить объём медицинских мероприятий, а также для осуществления дифференцированного подхода к лечению и назначения терапии, ориентированной на конкретного пациента, необходимо учитывать тип течения инсульта [10,11]. Существует несколько классификаций ишемического инсульта [12], но наиболее удобной является классификация по шкале Национального института здоровья NIHSS (шкала Национальных Институтов здоровья США) [13]:

- 0 — нет симптомов инсульта,
- 1–4 баллов — незначительный инсульт,
- 5–15 баллов — инсульт средней степени тяжести,
- 6–20 баллов — инсульт средней и тяжелой степени,
- 21–42 баллов — инсульт тяжелой степени.

Среди инсультов тяжелой степени наиболее грозным является массивный ишемический инсульт (МИИ), который характеризуется объемом ишемии более 50% в бассейне средней мозговой артерии или ишемии, занимающей более 1/3 полушария мозжечка. МИИ может развиваться по двум путям (доброкачественное и злокачественное течение) [14]. МИИ можно считать доброкачественным, если отсутствует полушарный отек и дислокация срединных структур. ЗИИ — инфаркт головного мозга, при котором происходит быстро прогрессирующий отек инфарктной зоны, что ведёт к дислокации структур головного мозга с риском сдавления ствола головного мозга и угнетению витальных функций. МИИ в любом варианте течения ведёт к грубому неврологическому дефициту, тяжелой степени инвалидизации, но угрожающим летальным исходом в короткие сроки является ЗИИ [15].

Термин «злокачественный инфаркт» был внедрён W. Наске в 1996 г. для определения массивных инфарктов в каротидном бассейне, сопровождаемых развитием клинически значимого отека [16]. В общей популяции пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) течение заболевания осложняется развитием отека в 2–8% наблюдений, а в тех случаях, когда причиной инсульта является окклюзия внутренней сонной артерии (ВСА), — в 18–31% [17]. Распространённость ЗИИ на настоящий момент можно отметить, например, по данным регионального сосудистого центра клиники при Московском государственном медико-стоматологическом университете им. А.И. Евдокимова. В период с 01.10.09 по 01.10.15 наблюдалось 4130 пациентов с ИИ. МИИ в бассейне средней мозговой артерии установлен у 248 пациентов, что составило 6% от общего числа пациентов с ИИ, из них злокачественное течение выявлено у 58%. МИИ мозжечка — 36 случаев, что составило 0,9% от общего числа пациентов с ИИ, из них злокачественное течение выявлено у 67%. [18]

Для оценки степени тяжести состояния пациента многие авторы обращаются к описанию клинических маркеров. Систематизируя описанные клинические маркеры, следует перечислить следующие особенности, наиболее характерные для ЗИИ:

1. Клинические наблюдения показывают, что происходит стремительное ухудшение состояния и нарушение сознания, развивается остро с прогрессирующим ухудшением сознания.

2. При проявлении ЗИИ развивается грубая очаговая полушарная симптоматика: гемиплегия, гемианестезия, афазия, насильственный поворот головы и глаз, парез взора, прогрессирующее угнетение сознания.

3. При ЗИИ наблюдается анизокория (следствие прогрессирования вазогенного отека и затем развивающегося дислокационного синдрома).

Однако многие авторы отмечают значительные трудности раннего распознавания ЗИИ и определения тактики ведения, что объясняется отсутствием облигатных синдромов в первые часы развития. Единственным жизнеспасующим медицинским вмешательством является декомпрессионная гемикраниотомия (ДГК) [19]. ДГК является достаточно травматичным вмешательством. Следует отметить, что послеоперационный период у данной категории

пациентов длительный, как правило, сопровождается различными соматическими осложнениями с учётом категории пациентов (возраст, коморбидные заболевания). В то же время прогноз хирургического лечения определяется своевременностью выполнения операции.

Цель хирургического вмешательства рассматривается как необходимость обеспечения сохранности витальных функций. Высокий уровень инвалидизации определяет необходимость своевременного принятия решения об операции, что в свою очередь связано с морально-этическими проблемами. В условиях сжатых сроков остаются открытыми вопросы диагностики и, как следствие, проведения своевременных оперативных пособий. Своевременное хирургическое вмешательство даёт возможность прогнозировать успех дальнейшей реабилитации пациента, а применение клинических маркеров позволяет диагностировать на ранних этапах злокачественность инсульта и сформировать алгоритм дальнейшего лечения.

Развитие вышеуказанной клинической картины с выраженным угнетением сознания до сопора, комы приводит к необратимым изменениям в головном мозге вследствие развития дислокационного синдрома, при которых эффективность ДГК низка. Поэтому особое значение приобретают клинические предикторы ЗИИ мозга, раннее выявление которых позволит своевременно выполнить ДКГ и предотвратить дислокацию срединных структур головного мозга.

Нейровизуализационные критерии ЗИИ хорошо известны и широко используются в повседневной практике. Наиболее предпочтительным, доступным и повсеместно используемым методом нейровизуализации для ЗИИ, является спиральная компьютерная томография (СКТ). В за-

висимости от локализации очага поражения, согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, выделяют следующие критерии: в серонегативный период (первые 6–8 часов от начала развития заболевания) компьютерная томография (КТ) является относительно информативной, поскольку в этот период можно увидеть только косвенные признаки массивного ишемического инсульта, а именно сдавление субарахноидальных борозд и повышение плотности ствола средней мозговой артерии (СМА). Массивным считается инсульт в бассейне средней мозговой артерии при выявлении ишемии, занимающей более 50% этого бассейна. При подозрении на ЗИИ в мозжечке на компьютерной томограмме в первые 6–8 часов не выявляются специфические изменения, таким образом необходимо повторять СКТ каждые 12 часов до выявления признаков массивного инсульта в мозжечке (выявление ишемии, занимающей более 1/3 полушария мозжечка). Известно, что при массивном инсульте существует высокий риск быстрого развития отёка и дислокации головного мозга, для оценки динамики этих изменений рекомендуют повторять СКТ головного мозга через 12, 24 и 48 часов. При массивном ишемическом инсульте в бассейне средней мозговой артерии, несмотря на отсутствие специфических косвенных признаков, указывающих на возможное развитие злокачественного течения, необходимо своевременно выявлять сдавление субарахноидальных борозд и повышение плотности ствола СМА. При выявлении массивного ишемического инсульта на СКТ нет специфических косвенных признаков, указывающих на возможное развитие злокачественного течения. В течение 24 часов от начала развития заболевания при инсульте в бассейне средней мозговой артерии можно говорить о злокачественном течении инсульта при поперечной дислокации бо-

Таблица 1

Вид исследования	Мозжечок				Средняя мозговая артерия			
	6–8	8–12	12–24	48 часов (более)	6–8	8–12	12–24	48 часов (более)
СКТ головного мозга	-	Признаки, свидетельствующие о массивном ишемическом инсульте: выявление ишемии, занимающей более 1/3 полушария мозжечка.	Подтверждение диагноза ЗИИ: выявить масс-эффект со стороны ишемизированного полушария: компрессия IV желудочка и/или цистерн задней черепной ямки и/или ствола головного мозга.		Признаки, позволяющие заподозрить ЗИИ: сдавление субарахноидальных борозд и повышение плотности ствола СМА.	Признаки, свидетельствующие о массивном ишемическом инсульте: выявление ишемии, занимающей более 50% этого бассейна.	Подтверждение диагноза ЗИИ: поперечная дислокация более 2 мм.	Подтверждение диагноза ЗИИ: поперечная дислокация более 7 мм.

лее 2 мм; при подозрении на ЗИИ в мозжечке для уточнения массивного поражения необходимо выявить масс-эффект со стороны ишемизированного полушария (компрессия IV желудочка и/или цистерн задней черепной ямки и/или ствола головного мозга). В течение 48 часов от начала развития заболевания для подтверждения диагноза ЗИИ на компьютерной томограмме необходимо выявить поперечную дислокацию более 7 мм. Для ЗИИ в мозжечке на вторые сутки течения заболевания КТ-критерии такие же, как и на первые сутки: компрессия IV желудочка и/или цистерн задней черепной ямки и/или ствола головного мозга. Обращает на себя внимание, что важное диагностическое значение при ИИ имеет региональная КТ перфузия с применением контрастного вещества, а также бесконтрастная, так как она позволяет определить ранние признаки злокачественной ишемии, а также соотношение жизнеспособной ткани и необратимых изменений вещества мозга. Следует отметить, что у пациентов с выраженной атрофией вещества головного мозга по данным СКТ прогноз сохранения витальных функций значительно лучше. «Дополнительные резервные пространства» помогают пережить отёк мозга. Таким образом нейровизуализационные критерии развития ЗИИ можно представить в виде таблицы (табл. 1).

Косвенные признаки, указывающие на возможное развитие злокачественной ишемии (сдавление субарахноидальных щелей в режиме T1, исчезновение нормальной пустоты потока от крупного артериального ствола) можно выявить у пациента с ИИ с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) в первые 8 часов. После окончания серонегативного периода МРТ указывает на размер очага, что позволяет диагностировать массивный ишемический инсульт. Следует отметить, что на вторые сутки можно выявить деформацию желудочковой системы смещение срединных структур, сдавление ипсилатерального крыла охватывающей цистерны, однако «Золотым стандартом» ранней диагностики ЗИИ в мире является МРТ в диффузионно-взвешенном режиме. Это исследование может верифицировать злокачественный инсульт в пределах 6 ч. от начала появления первых симптомов. Следует учитывать, что проведение МРТ в диффузионно-взвешенном режиме в острейшем периоде заболевания не всегда возможно (даже в условиях круглосуточного доступа к томографу) в связи с психомоторным возбуждением пациента, наличием противопоказаний. Кроме того, в настоящее время МРТ-исследование является дорогостоящим, что ограничивает его использование в рутинной практике.

В такой ситуации привлекательной является возможность дополнения клинико-визуализа-

ционных данных и оценки прогноза при помощи биохимических маркеров сыворотки крови в качестве предикторов злокачественной ишемии.

Клинические симптомы не являются облигатными и могут только с определенной долей вероятности сориентировать невролога о вероятном злокачественном типе течения. Критерии, основанные на КТ и МРТ, являются надежным диагностическим методом только при наличии целого комплекса нейровизуализационных маркеров, некоторые из которых могут отсутствовать на ранних сроках заболевания. Таким образом, становится очевидна необходимость поиска биомаркера или системы биомаркеров, при определении которых можно будет судить о типе течения ишемического инсульта на начальном этапе развития заболевания. При этом биомаркеры должны соответствовать определённым критериям (высокая чувствительность и специфичность, способность к высвобождению сразу после возникновения инсульта, быстрота выполнения теста, удобство с медико-экономической точки зрения). При условии наличия таких «идеальных биомаркеров», можно предложить следующий алгоритм диагностики злокачественного типа ишемического инсульта: 1-й этап — после оценки неврологического статуса могут быть выявлены 1 или несколько характерных симптомов, что должно повлечь за собой 2-й этап (обязательное определение концентрации данных маркеров в крови) и 3-й этап — с целью подтверждения диагноза проведение КТ или МРТ. Итогом является достоверный диагноз — «ЗИИ».

На данный момент активно изучается возможность определения типа течения ишемического инсульта с помощью различных биомаркеров. Трудности, которые возникают у исследователей при изучении этого вопроса, появляются в большей степени из-за медленного проникновения белков, как глиальных, так и нейрональных, через гематоэнцефалический барьер после ишемического инсульта. Помимо этого, показатели биомаркеров могут повышаться, не только реагируя на ИИ, но и в ряде заболеваний, имитирующих изучаемую нозологию. Известно, что существует прямая зависимость между скоростью определения типа ишемического инсульта и наиболее благоприятным исходом заболевания. Далее мы рассмотрим анализ результатов эффективности биомаркеров, помогающих определению типа ишемического инсульта на данный момент. Данные литературы по ЗИИ крайне немногочисленны. Большинство авторов приводят результаты эффективного использования биомаркеров для улучшения ранней диагностики ИИ, при этом многие исследователи отмеча-

ют корреляционную связь между тяжестью ИИ и величинами показателей биомаркеров.

Проведённым литературным поиском установлено, что одним из наиболее достоверных маркеров злокачественной ишемии является глиальный нейропептид S100-b. Т.Ю. Шайтанова [20] провела оценку значимости уровня S100-b в зависимости от объёма ишемии головного мозга. При развитии острого ишемического инсульта уровень S100-b повышается в крови за пределами гематоэнцефалического барьера. Степень подъёма S100-b пропорциональна объёму ишемии и коррелирует с клиническими исходами [21]. Мониторинг нейропептида в сыворотке крови позволяет выявлять респондентов для декомпрессионной краниоэктомии среди пациентов группы риска в пределах 12–16 ч. от начала заболевания до развития клинического ухудшения, когда соответствующие изменения, по данным компьютерной томографии, ещё не наступили. Современные автоматизированные тест-системы, предлагаемого маркера, позволяют получить результат исследования в пределах 18–20 мин. Диагноз злокачественного течения ИГМ устанавливали в двух ситуациях: летальный исход в течение первых 7 дней из-за отёка, подтверждённого по данным нейровизуализации или аутопсии, или появление временных признаков аксиальной дислокации (клинические признаки, КТ).

Также одним из маркеров нарушения метаболизма в центральной нервной системе (ЦНС) является нейрон-специфическая енолаза (НСЕ). Исследование НСЕ исследовала Куракина А.С. [22]. Этот фермент выявляется в нейронах и нейроэндокринных клетках нервной системы. По степени повышения НСЕ можно делать выводы о выраженности метаболических расстройств в ЦНС. Карякина Г.М. [21] выявила повышение в первые сутки развития инсульта повышение НСЕ до 42–91 нг/мл ($64,3 \pm 16,7$) нг/мл. У больных с более выраженным неврологическим дефицитом увеличивался уровень НСЕ. У пациентов с высоким уровнем НСЕ в острейший период неврологический дефицит сохранялся и на 14-е сутки даже при последующем снижении НСЕ [23, 24].

Староверцева А.И. [25, 26] провела анализ взаимосвязи уровня D-димера с развитием фатальных и нефатальных ишемических инсультов. По данным проспективного 5-летнего наблюдения, D-димер ≥ 577 нг/мл является предиктором развития любых ишемических инсультов (фатальных, нефатальных, ТИА). Преимущества определения концентрации D-димера показаны во многих отечественных и зарубежных исследованиях. Однако его роль в качестве предиктора высокого риска ЗИИ требует дальнейших исследований.

Подробный анализ иммунных реакций при ишемическом инсульте представлен в обзорной работе Ю.Д. Губарева и А.О. Шеремета [27, 28]. Авторы, ссылаясь на исследования прошлых лет, указывают, что клетки ЦНС синтезируют воспалительные цитокины (оказывают стимулирующее влияние на Т- и В-лимфоциты, принимают участие в развитии воспалительной реакции) и противовоспалительные цитокины, способствующих выживаемости нейронов и уменьшающих процессы постишемического повреждения. Например, Интерлейкин-10 усиливает гуморальный иммунитет, подавляет синтез промежуточных активных форм кислорода. Содержание ИЛ-10 в сыворотке крови больного в 1-е сутки ишемического инсульта является критерием течения ишемического инсульта. У пациентов с лёгким течением инсульта и благоприятным исходом в 1-е сутки — высокое содержание ИЛ-10. У пациентов возможно небольшое повышение концентрации ИЛ-10 на 21-е сутки. При данном методе для достоверного установления диагноза ЗИИ требуется до 10 суток. Клиническое течение такого вида инсульта предусматривает очевидную ясность диагноза на 2-е сутки.

Сравнительный анализ иммунологических нарушений при ишемическом инсульте и артериальной гипертензии провели в «Научном центре неврологии» РАМН [29]. Был изучен фенотипический состав лимфоцитов, и можно заключить, что у пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией выявлены нарушения клеточного иммунитета в виде количественного дефицита популяций CD3+, CD4+ клеток, нарастанием дефицита CD8+ клеток. При изучении гуморального иммунитета ученые установили, что у пациентов с инсультом повышен уровень IgM и снижение среднего уровня IgG, что свидетельствует о нарушении в гуморальном звене иммунитета. При этом изменения уровня IgG были разнонаправлены и значимо не отличались от среднего уровня группы больных с артериальной гипертензией. Общая картина изменений иммунного статуса у пациентов с острым ишемическим инсультом представлена лейкоцитозом и лимфопенией, признаками иммунодефицита как со стороны клеточного, так и со стороны гуморального иммунитета, что по мнению исследователей и является предрасполагающим фактором к развитию аутоиммунных нарушений в постинсультном периоде. Однако данная методика исследования не включала в себя оценку гуморального иммунитета, поэтому по нашему мнению представляет интерес исследование оценки указанных иммунных нарушений с учётом степени тяжести ИИ [30].

Оценка иммунологического статуса пациентов с острым ишемическим инсультом проводилась в исследованиях 2017 г. Е.Е. Молчановой и Л.К. Решетниковой [31]. Авторы статьи отмечают, что на 2-е сутки заболевания у пациентов в крови происходит повышение уровня лейкоцитов, снижение лимфоцитов, зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+). Отклонение показателей иммунного статуса более выражено при увеличении тяжести неврологической симптоматики и размера очага инфаркта. В клинко-иммунологическом исследовании проводилась оценка тяжести инсульта по шкале NIHSS. При средней и тяжелой степени тяжести наблюдается более выраженная лимфопения с достоверным снижением уровня Т-лимфоцитов (CD3+), субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4+), а также NK-клеток (CD16+) и клеток, экспрессирующих ИЛ-2 (CD25+). Следует отметить, что наиболее подходящим временем для скринингового обследования пациентов с ишемическим инсультом являются первые сутки заболевания, поскольку сразу необходимо оценить степень тяжести заболевания и соответственно скорректировать терапию, но предложенный метод возможно использовать в качестве подтверждения диагноза ЗИИ на вторые сутки заболевания.

Важность медиаторов воспаления в оценке степени тяжести ИИ подчеркивается в работе Е.А. Котиной и Л.В. Новиковой [32]. При этом они акцентируют внимание на Интерлейкине-1, а именно на b его фракции. В своей работе они обследовали пациентов с острым ишемическим инсультом и уровень интерлейкинов -1b, -6, -8, -10. Был выявлен дисбаланс медиаторов воспаления, что расценено как системная воспалительная реакция. В сумме с выраженной дислипидемией дисбаланс медиаторов воспаления можно объяснить атеросклеротическим процессом, который является маркером прогрессирования заболевания. Сравнительный анализ цитокинового профиля у пациентов с разной степенью тяжести показал наличие прямой корреляции между степенью тяжести ишемического инсульта и уровнем Интерлейкина-1b [33]. Выявлено, что чем тяжелее состояние пациента, тем выше уровень ИЛ-1b, соответственно, хуже и прогноз заболевания. В данном исследовании не распределяется степень тяжести по уровню интерлейкинов, можно только предполагать прямую зависимость между их концентрацией и выраженностью клинической картины. Помимо этого, сыворотку крови пациентов анализировали в 1-е сутки заболевания и второй раз только через 3 недели, соответственно сложно сделать вывод о выраженности биохимических измене-

ний в начале заболевания, важность которого подчеркивалась выше.

Прилуцкая И.А. [34] в своей работе обратила внимание на Интерлейкин-8, который активно участвует в процессах воспаления, а именно способствует дегрануляции полиморфноядерных лейкоцитов. Таким образом, ИЛ-8 способствует увеличению концентрации свободных радикалов кислорода и, соответственно, увеличивает зону ишемии. С целью изучить концентрацию данного интерлейкина в плазме крови пациентов с установленным диагнозом ИИ было проведено исследование. В результате обнаружили, что уровень интерлейкина-8 значительно повышается в первый день ишемического инсульта, только к 14-му дню его концентрация снижается, но остаётся выше таковой у здоровых людей, входящих в контрольную группу. Работой авторов установлена прямая зависимость между наличием ишемического инсульта и увеличением уровня интерлейкина-8 в плазме крови в первый и третий дни от начала инсульта без указания степени тяжести ИИ.

Масштабное исследование (выборка — 6048 человек) на тему снижения уровня калликреина у пациентов с ишемическим инсультом провёл исследователь Сяо Ран (Xiao Ran) [35] и его сотрудники в Китае. Определённые свойства кининов хорошо известны. Они участвуют в регуляции гемодинамики, способствуют снижению системного артериального давления и ускорению кровотока и микроциркуляции, они тесно взаимосвязаны с системой системы крови (системная свертывания и фибринолиза), трансапиллярным обменом и др. Достоверно удалось выявить выраженное снижение уровня тканевого калликреина (до уровня 0,209 мг/мл) у пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с пациентами с сахарным диабетом, сердечно-сосудистой патологией, артериальной гипертензией. Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод о том, что при ишемическом инсульте происходит активация калликреин-кининовой системы и повышение потребления тканевого калликреина. С учётом значимой разницы между уровнем тканевого калликреина у пациентов с инсультом и пациентов с другими цереброваскулярными заболеваниями можно судить о зависимости показателя от степени выраженности патологии. Проведённое исследование показывает прямую корреляцию между снижением уровня тканевого калликреина и выраженностью симптоматики, что может помочь при оценке степени тяжести ишемического инсульта. Особенно данная работа интересна со стороны изучения предикторов развития злокачественного ишемического инсульта, при этом очень важны временные рамки

определения показателя и рассмотрение уровня тканевого калликреина в 1-е, 2-е сутки от начала развития симптоматики.

Исследование окислительной модификации белков (ОМБ) в качестве маркера прогноза ишемического инсульта проведено Е.Ю. Кравцовой [36, 37, 38]. Проведённое в динамике исследование окислительной модификации белков выявило повышение показателей ОМБ (альдо- и кетонпроизводных динитрофенилдрозонов белков крови нейтрального характера). При этом с учётом достаточно длительного периода циркуляции этих белков в крови можно предположить, что ИИ, помимо интенсификации окислительного стресса, происходит на фоне уже существующего дисбаланса антиоксидантной и пероксидантной систем. Изучение показателей окислительной модификации белков в острый период заболевания и на 15-ый день заболевания позволило установить чёткую корреляционную связь между степенью нарушения ОМБ и выраженностью клинических проявлений. На фоне уменьшения окислительного стресса уменьшается и неврологический дефицит. При этом, если к 15-му дню заболевания не происходит полная нормализация показателей ОМБ, это обосновывает необходимость длительной антиоксидантной терапии. Поскольку основной целью исследования была оптимизация подбора антиоксидантной терапии, больший акцент в работе был сделан на динамике неврологических изменений в начале заболевания и на 15-й день, тем не менее установлена достоверная взаимосвязь между выраженностью нарушений окислительно-восстановительных нарушений и неврологического дефицита, но кровь у пациентов забирали для анализа в острый период (1–14-ый день), поэтому данные требуют дальнейшего изучения. С учётом четкой корреляционной связи между степенью нарушения ОМБ и выраженностью неврологического дефицита представляет интерес исследование ОМБ при стремительном развитии грубой очаговой полусферной симптоматики.

Установлена зависимость тяжести ишемического инсульта от состояния свободно радикальных процессов в мембранах тромбоцитов и фосфолипидного состава мембран тромбоцитов [39, 40]. В ходе исследования было определено содержание холестерина, фосфолипидов (ЛФХ, ФС, СФМ, ФХ, ФЭА). В результате у всех пациентов достоверно выявлено повышение активности фосфолипазы А2, которая сохранялась до 21-го дня заболевания. Показатели промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, шиффовы основания) также повышены у пациентов с ишемическим инсультом.

Исследователи сделали вывод о том, что мембранодестабилизирующие механизмы влияют на тяжесть клинических проявлений ишемического инсульта. Соответственно, чем выражены данные изменения, тем тяжелее протекает заболевание. Кроме того, выявлено истощение антиоксидантной системы, а именно уменьшение активности супероксиддисмутазы, каталазы и снижение содержания альфа-токоферола. По мнению авторов, проводивших исследование, определение фракций ФЛ в тромбоцитарных мембранах можно использовать в качестве критерия предварительной оценки тяжести ишемического инсульта.

Сопоставительный анализ степени окисляемости липопротеинов крови в зависимости от тяжести цереброваскулярной патологии провели Т.Н. Федорова [41, 42] и коллеги в «Научном центре неврологии» РАМН. Основным методом исследования является хемилюминесценция липопротеинов крови, индуцированная ионами двухвалентного железа. В исследовании принимали участие пациенты с различной цереброваскулярной патологией, а именно пациенты с артериальной гипертензией, дисциркуляторной энцефалопатией, начальными признаками церебральной патологии и ишемическим инсультом. Наиболее ярким выражением биохимических изменений является группа пациентов с ишемическим инсультом (увеличение уровня липидных гидроперекисей, усиление способности липопротеинов к окислению, а также с одновременное их снижение резистентности к окислению). У этих пациентов в сыворотке крови отмечено увеличение уровня тиобарбитуратовой кислоты, которая является вторичным продуктом перекисного окисления липидов. Поскольку максимально выраженные изменения были у пациентов с ишемическим инсультом в острой фазе заболевания и пациентов с мультифакторной дисциркуляторной энцефалопатией по сравнению с более мягкими проявлениями цереброваскулярной патологии, можно сделать вывод о наличии прямой зависимости между выраженностью очаговых изменений ткани мозга и степенью окисляемости липопротеинов. В данном исследовании рассматривались не только ишемические инсульты, но и все наиболее часто встречающиеся нарушения мозгового кровообращения. В исследовании подчеркивается разница между острыми и хроническими проявлениями нарушений мозгового кровообращения, тяжесть ишемического инсульта не учитывалась, тем не менее, опираясь на результаты исследования, можно предположить, что степень окисляемости липопротеинов может являться показателем тяжести ишемического инсульта, что требует дальнейшего изучения.

Известно, что на сосудистую ауторегуляцию, обмен липидов и, как следствие, на коагуляционное звено крови отрицательно влияет гипергомоцистеинемия. Т.В. Мироненко в своем исследовании [43, 44] акцентирует внимание на взаимосвязи уровня плазменного гомоцистеина, холестерина и уровня неврологического дефицита. Гомоцистеин ингибирует функцию естественных антикоагулянтов (антитромбин-3, С-протеин), что неблагоприятно влияет на течение ишемического инсульта и сроки восстановления пациентов. В ходе исследования было выявлено достоверное повышение гомоцистеина в крови до 18,56 мкмоль/л (с учётом данных контрольной группы с нормальным показателем 8,46 мкмоль/л). Отмечено, что более выраженная гипергомоцистеинемия была у пациентов с множественной соматической отягощённостью, также более выраженное повышение концентрации гомоцистеина в крови наблюдалось у мужчин, что авторы связывают с наличием у мужской части населения факторов, благоприятствующих увеличению концентрации гомоцистеина, а именно курение, злоупотребление алкоголем, диета с повышенным содержанием мяса. Установлено, что у пациентов, перенёсших ишемических инсульт, наблюдается увеличение концентрации плазменного гомоцистеина, холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности, индекса атерогенности. При подозрении на ЗИИ в первые сутки заболевания можно использовать показатели гомоцистеина и комплекс показателей липидного обмена. Однако в исследовании не проводился дифференциальный анализ уровня гомоцистеина у пациентов с ИИ и с коморбидными заболеваниями. Таким образом, на наш взгляд, такой анализ является перспективным и полученные данные нуждаются в дальнейшем исследовании.

В клинической лаборатории диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» А.А. Архипкиным [45] было проведено исследование больных с ишемическим инсультом с определением прогностической значимости альфа-фетопротейна как показатель восстановления функций у этих больных. Изначально авторы расценивали АФП как показатель летальности пациентов с острой сосудистой недостаточностью. В ходе исследования, в котором приняли участие 216 пациентов, было выявлено, что характеристическая кривая по развитию летального исхода подтвердила статистическую значимость АФП не в прогнозе летального исхода, а в прогнозе обратного состояния — выживаемости. Высокий уровень альфа-фетопротейна в крови пациентов выше 1,53 мЕ/мл, может свидетель-

ствовать о пониженном риске летального исхода. Исследователи предположили, что альфа-фетопротейн является маркером полноценного функционирования транспортных регенеративных процессов, направленных на восстановление ишемизированной ткани. Функциональное восстановление оценили по модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартелла. После проведения логистического регрессионного анализа было установлено: на каждую концентрационную единицу повышения АПФ в 1,4 раза повышалась вероятность хорошего исхода по шкале Рэнкина. Анализ методом Капана-Мейера выявил пороговое значение содержания в крови альфа-фетопротейна (2,28 мЕ/мл) по достижении которого функциональное состояние по шкале Рэнкина и индексу Бартелл становится лучше. Полученные показатели (АПФ более 1,53 мЕ/мл) указывает на снижение вероятности летального исхода, а величина АПФ — более 2,28 мЕ/мл прогнозирует вероятность хорошего функционального восстановления пациентов с ишемическим инсультом. При этом распределение по степени тяжести ишемического инсульта не проводилось. Роль повышения уровня альфа-фетопротейна сводится в основном к улучшению возможности восстановления.

Уровень эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) у больных с ишемическим инсультом изучается Ю.А. Беловой [46]. Это недифференцированные кроветворные клетки, которые циркулируют в крови. Эндотелиальные прогениторные клетки способствуют нейрогенезу через высвобождение ростовых факторов нейронов. Увеличение этих клеток в крови пациентов с ишемическим инсультом ассоциируется с хорошим функциональным исходом, ограничением размера инфаркта мозга и улучшением неврологической симптоматики. Авторы исследования изучили концентрацию ЭПК у пациентов с ишемическим инсультом и выявили снижение содержания ЭПК, что указывает на дисфункцию эндотелия у таких пациентов, а именно недостаточность восстановления поврежденного эндотелия и замедление процессов образования нового эндотелия. Также исследователи уточняют, что была выявлена прямая зависимость между увеличением концентрации ЭПК и улучшением функционального состояния пациентов. Данное исследование указывает на распределение восстановительной способности после ишемического инсульта с течением времени и обнаруживает четкую связь между фенотипа циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток и полноты восстановления функций, но нет четкого указания на степень тяжести ишемического инсульта.

Заключение

Проведённый литературный поиск по изучению диагностики ЗИИ не позволяет создать полноценный лабораторный комплекс для верификации диагноза «ЗИИ». Данный диагноз обычно устанавливается на этапе развернутой клиники, и на этом этапе базисная терапия может оказаться неэффективной или же эффективной не в полной мере [47, 48]. В сложившейся ситуации клиническая картина может быть выражена не сразу, и даже в этом случае нельзя с уверенностью говорить об ишемическом инсульте. КТ-критерии в начале заболевания могут не быть показательными и при сочетании неспецифических признаков можно предположить злокачественное течение инсульта. В итоге, комплекс неспецифических клинических и КТ-показателей ЗИИ обосновывает необходимость поиска специфических маркеров этого типа инсульта. Проанализировав литературу, мы выделили несколько исследований, которые показали наиболее подходящими. На основании этих исследований можно предложить несколько клинко-лабораторных показателей, которые помогут ориентировать врача невролога на злокачественное течение инсульта:

1. В первые сутки заболевания необходимо провести анализ крови на продукты перекисного окисления (диеновые конъюгаты (нмоль/мг липидов): $40,7 \pm 3,0$; шиффовы основания (у.е. фл/мг липидов): $10,1 \pm 0,6$; малоновый диальдегид (нмоль/мг липидов): $3,63 \pm 0,2$).

2. Также в первые сутки заболевания нужно выявить уровень белка гомоцистеина: при тяжёлом инсульте его концентрация в крови составляет $20,6 \pm 2,2$ мкмоль/л, комплекс показателей липидного обмена ОХС (ммоль/л) — $5,98 \pm 2$, ХС ЛПНП (ммоль/л) — $4,21 \pm 0,3$, ХС ЛПВП (ммоль/л) — $1,05 \pm 0,2$; ХС ЛПОНП (ммоль/л) —

$0,46 \pm 0,2$, ТГ (ммоль/л) — $1,83 \pm 0,3$, индекс атерогенности — $3,39 \pm 0,23$.

3. На вторые сутки необходимо взять кровь на анализ показателей клеточного иммунитета, при этом на тяжёлое течение инсульта будут указывать следующие значения: Т-лимфоциты (CD3+) — $45,1 \pm 0,79\%$, Т-хелперы (CD4+) — $30,63 \pm 0,73\%$, Т-цитотоксические лимфоциты (CD8+) — $14,25 \pm 0,37\%$, NK-клеток (CD16+) — $6,88 \pm 0,44\%$.

Таким образом, эти показатели обладают наибольшей специфичностью, позволяющей врачу опираться на них при назначении терапии. Показатели, которые, на наш взгляд, подходят для врачебной практики более остальных, тем не менее не обладают всеми признаками «идеальных маркеров» о которых мы говорили выше. Поэтому необходимо продолжать поиск новых маркеров или же повышать специфичность имеющихся. Дальнейшие исследования в данной области помогут в подборе подходящей своевременной и адекватной терапии и соответственно снизят вероятность грубой инвалидизации и летального исхода. Вероятно, перспективной является оценка интегрального комплекса биомаркеров, выработанных с позиций оценки различных звеньев патогенеза злокачественной ишемии. Необходимо в дальнейшем выделить основные показатели спектра биохимических изменений при злокачественном ишемическом инсульте, параллельно сравнивая с другими неинвазивными методами ранней диагностики ЗИИ, а также стремиться к увеличению исследуемых когорт пациентов с этим типом инсульта, с целью повышения уровня диагностики исследуемого заболевания.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659. Erratum in: *Circulation*. 2020;141(2):e33. PMID: 30700139.
3. Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А., Галагудза М.М. Метаанализ влияния пола и возраста на сезонную динамику риска инсультов головного мозга. *Анализ риска здоровья*. 2023;(1):124-136 DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.12
4. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. и др. от имени рабочей группы исследования «ЛИС-2». Анализ анамнестических факторов и их роль в определении ближайшего (госпитального) прогноза у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Результаты регистра ЛИС-2. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(6):14-9. DOI:10.15829/1560-4071-2015-6-14-19.
5. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(15):1958-1959. PMID: 33309175; PMCID:

- РМС7755038.
6. Толпыгина С.Н., Загребельный А.В., Чернышева М.И., Воронина В.П., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., и др. Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в различных возрастных группах в регистре РЕГИОН М. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5250. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5250.
7. Romain G, Mariet AS, Jooste V, Duloquin G, Thomas Q, Durier J, et al. Long-Term Relative Survival after Stroke: The Dijon Stroke Registry. *Neuroepidemiology*. 2020;54(6):498-505. doi: 10.1159/000505160
8. Хасанов Р.Ш., Шулаев А.В., Мухаммадеев М.Ф., Джумабаев Р.А., Мухаммадиева Ю.С., Загидуллин Б.И. и др. Совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с ОНМК с применением стандартов JCI. Первые результаты. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2023;12(1):140–144. DOI: 10.23934/2223-9022-2023-12-1-140-144
9. Габуния Н.Ю., Иванов И.В., Мацытин Н.О. Аккредитация по стандартам качества и безопасности медицинской деятельности JCL. Контрольные точки. *Менеджмент качества в медицине*. 2021; (4): 2-8. DOI: 10.35400/2658-5898-2021-4-2-8
10. Bord S, Sass I, Hayms G, Moskowitz K, Baruch H, Basis F. Involvement and skepticism towards the JCI Accreditation process among hospital's four sectors employees: suggestions for cultural change. *Isr J Health Policy Res*. 2021;10(1):74. DOI: 10.1186/s13584-021-00507-4
11. Кулеш А.А. Нейропротективная терапия в остром периоде ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):94–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-94-102
12. Репина Л.А., Романова Т.В., Повереннова И.Е. Использование шкал клинической выраженности инсульта для определения реабилитационного прогноза. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(1):161–164. eLIBRARY ID: 35558240.
13. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864-70. doi: 10.1161/01.str.20.7.864
14. *Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых*. Клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Всероссийское общество неврологов. 2021
15. Яриков А.В., Лавренюк А.Н., Балябин А.В. Декомпрессивная трепанация черепа в лечении злокачественной ишемии полушарий головного мозга (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2016;8(3):151–163. DOI: 10.17691/stm2016.8.3.17
16. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol*. 1996;53(4):309-15. doi: 10.1001/archneur.1996.00550040037012.
17. Сехвейл С. М. М., Гончарова З.А. Массивный ишемический инсульт (краткий обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал*. 2019;(1):48-52. eLIBRARY ID: 37024686.
18. Яриков А.В., Фраерман А.П., Смирнов П.В., Леонов В.А., Мухин А.С., Клецкин А.Э., и др. Осложнения каротидной эндартерэктомии. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2022;(1):43-57. eLIBRARY ID: 48458016
19. Чехонацкий В.А., Чехонацкий И.А. Магнитно-резонансная томография с основными и дополнительными программами в диагностике ишемического инсульта в острой фазе. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2017;7 (6):1040. eLIBRARY ID: 29981350
20. Шайтанова Т.Ю., Саскин В.А., Недашковский Э.В. Нейропептид S100-b: диагностика злокачественного течения инфаркта мозга журнал. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015;12(3):48 – 55. eLIBRARY ID: 23574254
21. Chen WH, Jin W, Lyu PY, Liu Y, Li R, Hu M, et al. Carotid atherosclerosis and cognitive impairment in nonstroke patients. *Chinese Medical Journal (Engl.)* 2017;130(19):2375-2379. DOI: 10.4103/0366-6999.215331.
22. Куракина А.С., Семенова Т.Н., Гузанова Е.В., Нестерова В.Н., Щелчкова Н.А., Мухина И.В., и др. Прогностическое значение исследования нейронспецифической енолазы у пациентов с ишемическим инсультом. *Современные технологии в медицине*. 2021;13(2):68–73. DOI: 10.17691/stm2021.13.2.08.
23. Карякина Г.М., Надеждина М.В., Хинко М.А., Гурарий Н.М. Соотношение уровня нейрон-специфической енолазы и мозгового кровотока при полушарном ишемическом инсульте. *Бюллетень сибирской медицины*. 2009;1(2):37-42. doi: 10.20538/1682-0363-2009-1(2)-37-41
24. Barbay M, Taillia H, Nedelec-Ciceri C, Arnoux A, Puy L, Wiener E, et al. Vascular cognitive impairment: advances and trends. *Revue Neurologique (Paris)*. 2017;173(7-8):473-80. DOI: 10.1016/j.neurol.2017.06.009
25. Староверцева А.И., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Землянская О.А., Панченко Е.П. Д-димер – возможный предиктор развития ишемического инсульта у больных ФП, получающих терапию варфарином. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008;(4):240. eLIBRARY ID: 38565785
26. Староверова А.И., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Землянская О.А., Панченко Е.П. Д-димер – возможный предиктор развития ишемического инсульта у больных ФП, получающих терапию варфарином. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019;S2:240. eLIBRARY ID: 38565785.
27. Губарев Ю.Д., Шеремет А.О. Роль иммунной системы в патогенезе острых и хронических ишемических повреждений головного мозга. *Научные ведомости*. 2009;4(59):47-52. eLIBRARY ID: 13229277.
28. Черных Е.Р., Шевела Е.Я., Морозов С.А., Останин А.А. Иммунопатогенетические аспекты ишемического инсульта. *Медицинская иммунология*. 2018;20 (1):19-34. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-1-19-34.
29. Жирнова, И.Г., Максимова М.Ю., Комелькова Л.В., Варакин Ю.Я., Болотова Т.А. Иммунологические изменения в остром периоде ишемического инсульта. Оригинальные статьи. *Клиническая неврология*. 2012;6(3):25-30. eLIBRARY ID: 18062824.
30. Голубев А.М., Гречко А.В., Захарченко В.Е., Канарский М.М., Петрова М.В., Борисов И.В. Характеристика кандидатных молекулярных маркеров при ишемическом и геморрагическом инсульте. *Общая реаниматология*. 2021;17(5):23–34. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-23-34.
31. Молчанова Е.Е., Решетникова Л.К. Особенности иммунного статуса у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. *Бюллетень*. 2017;65:43-49. DOI: 10.12737/article_59acb7f9b8c771.07546251
32. Котина Е.А., Новикова Л. В. Иммунные реакции у пациентов с острым ишемическим инсультом. *Оригинальные научные исследования*. 2013;17(2):29-31. eLIBRARY ID: 20229168.
33. Ованесян И.Г., Ованесян Р.А. Взаимосвязь между показателями интерлейкинов в крови и спинномозговой жидкости у больных ишемическим инсультом. *Смоленский медицинский альманах*. 2018;4:243-245. eLIBRARY ID: 37146155
34. Прилуцкая И.А. Уровни il-8 в динамике ишемического

- инсульта. *Медицинская иммунология*. 2017;19(5):204. eLIBRARY ID: 29758330.
35. Ran X, Wang DW, Yu Z, Wu R, Zhang Q. Decreased Tissue Kallikrein Levels and the Risk of Ischemic Stroke: A Community-Based Cross-Sectional Study in China. *J Inflamm Res*. 2022;15:117-126. doi: 10.2147/JIR.S343972.
36. Кравцова Е.Ю., Мартынова Г.А., Кравцова Т.Ю. Клинические особенности разных подтипов ишемического инсульта у лиц трудоспособного возраста. *Пермский медицинский журнал*. 2011;4:17-20. eLIBRARY ID: 16972694.
37. Кравцова Е.Ю., Соснин Д.Ю., Мартынова Г.А. Окислительная модификация белков как биохимический маркер прогноза ишемического инсульта. *Медицинский альманах*. 2012;2(21):95-97. eLIBRARY ID: 17713823
38. Бакулин И.С., Танамян М.М., Раскуражев А.А. Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс при церебральном атеросклерозе и возможности их патогенетической коррекции. *Актуальные вопросы неврологии*. 2018;2:3-10. eLIBRARY ID: 35417498.
39. Мурзалиев А.М., Юсупов Ф.А., Абдыкалыкова Н.С., Полупанов А.Г., Сабиров И.С., Джумагулова А.С., и др. Генетический полиморфизм липопротеинассоциированной фосфолипазы а2 и развитие инсультов. *Неврологический журнал*. 2012; (1):50-54. eLIBRARY ID: 18052599
40. Полупанов А.Г., Ломтева Ю.Н., Халматов А.Н., Ческидова Н.Б., Романова Т.А. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза а2: взаимосвязь с развитием ишемического инсульта у больных эссенциальной гипертензией с/без дислипидемии. *Ежемесячный научно-практический журнал*. 2014;(7):76. DOI: 10.18565/cardio.2014.6.29-34.
41. Федорова Т.Н., Максимова М.Ю., Варакин Ю.Я., Горностаева Г.В., Логвиненко А.А., Гнедовская Е.В., и др. Окисляемость липопротеинов крови у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения. Оригинальные статьи. *Клиническая неврология*. 2014;8(1):30-33. eLIBRARY ID: 21371158.
42. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:345-379. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_15
43. Мироненко Т.В., Яковлева Л.В., Каневец Р.В. Диагностическое значение гомоцистеина и показателей липидного метаболизма у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Медицинский вестник Юга России*. 2014;1:61-66. Doi: 10.21886/2219-8075-2015-1-61-66
44. Дурова М.В., Рейхерт Л.И., Сурженко А.А. Особенности изменений перекисного окисления липидов и структуры тромбоцитарных мембран в остром периоде ишемического инсульта. *Тюменский медицинский журнал*. 2016;18(2):45-50. eLIBRARY ID: 26481161
45. Архипкин А.А., Лянг О.В., Кочетов А.Г. Альфа-фетопротеин в прогнозе выживаемости и функционального восстановления больных с ишемическим инсультом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014;10:12-15. eLIBRARY ID: 22317319
46. Белова Ю.А., Чуксина Ю.Ю., Шевелев С.В., Яздовский В.В., Котов С.В. Уровень эндотелиальных прогениторных клеток у больных с ишемическим инсультом и эффективность реабилитации. *Альманах клинической медицины*. 2015; (39):45-50. eLIBRARY ID: 23963598
47. Силкин В.В., Ершов В.И., Бурдаков В.В., Бирюкова Т.В., Бредихин А.Ю., Лозинская Т.Ю. Математическое моделирование тяжелого ишемического инсульта с полиорганной недостаточностью: ретроспективное наблюдательное исследование. *Вестник Интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2023;1:91-99. DOI: 10.21320/1818-474X-2023-1-91-100.
48. Zhao Q, Yan T, Chopp M, Venkat P, Chen J. Brain-kidney interaction: Renal dysfunction following ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(2):246-262. doi: 10.1177/0271678X19890931.

Информация об авторах

Наталья Владимировна Глуценкова, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Олег Грачикович Саркисян, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Зоя Александровна Гончарова, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors

N.V. Gluschenkova, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

O.G. Sarkisian, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Z.A. Goncharova, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Получено / Received: 05.03.2023

Принято к печати / Accepted: 20.03.2023