

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПОВТОРНЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПРЕХОДЯЩЕЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Н. В. Галиновская

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель

Резюме: Обследовано 93 пациента с проходящими нарушениями мозгового кровообращения (ПНМК): 58 — с транзиторной ишемической атакой и 35 — с церебральным гипертоническим кризом, а также 16 волонтеров. Пациентам на 1 и 10 сутки после ПНМК, а волонтерам однократно, определяли состояние variability сердечного ритма. Для выявления субклинического неврологического дефицита у лиц с ПНМК проведено нейропсихологическое тестирование с использованием теста Mini — Mental State Examination (MMSE). Лабораторные методы включали анализ параметров общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, внесенные в Протоколы диагностики и лечения пациентов с неврологическими заболеваниями. Изучение системного воспаления осуществлялось посредством определения цитокинового спектра крови, включавшего интерлейкин (IL) — 6, IL — 8, IL — 10, фактор некроза опухоли α и острофазный высокочувствительный C — реактивный белок. Определения концентрации нитрат — нитрит — ионов (NO_x) в плазме крови проводились методом одновременного восстановления нитратов до нитритов и установлением концентрации нитрит — ионов с помощью модифицированного реактива Грисса. Антиоксидантная активность сыворотки крови изучалась путем определения активности супероксиддисмутазы (СОД) методом Сироты Т. В. Иммунофенотипирование осуществлялось методом проточной цитофлуориметрии. Наступление повторных ишемических событий в течение первых 3 месяцев и года выявляли методом телефонного интервью.

В группе пациентов, перенесших ПНМК, годовой прогноз повторных ишемических событий зависел от балла MMSE в 1 — 2 (OR=1,8; $\chi^2=5,4$; $p=0,021$) и 10—12 сутки (OR=3,76; $\chi^2=6,2$; $p=0,013$), а балл MMSE в неблагоприятной группе был существенно ниже ($p < 0,05$). У лиц с неблагоприятным прогнозом повторного сосудистого события также был выше уровень лейкоцитов периферической крови ($p=0,034$, годовой прогноз: OR=0,53; $\chi^2=4,1$, $p=0,042$) и лимфоцитов периферической крови ($p=0,04$, годовой прогноз: OR=2,65; $\chi^2=4,8$, $p=0,028$), IL-6 ($p=0,007$, годовой прогноз: OR=1,05; $\chi^2=3,2$, $p=0,07$) на 10 — 12 сутки. Уровень NO_x в случае осложнений был более высоким при выписке и ($p=0,007$) и имел годовую прогнозную значимость (OR=0,94; $\chi^2=4,3$, $p=0,038$). Снижение уровня свободного тироксина было связано с кратковременным ($p=0,004$, OR=0,69; $\chi^2=5,2$, $p=0,022$) и годовым ($p=0,002$, OR=1,5; $\chi^2=6,5$, $p=0,022$) неблагоприятным прогнозом инфаркта мозга, так же, как и соотношения ядерной/митохондриальной ДНК (OR=1,02; $\chi^2=4,6$; $p=0,03$). На основании полученных клинико — лабораторных данных предложены к использованию прогностические параметры для персонализации риска повторной ишемии головного мозга у пациентов с ПНМК.

Ключевые слова: проходящие нарушения мозгового кровообращения, системное воспаление, уровень нитрат — нитрит — ионов, тиреоидный статус, прогноз инфаркта мозга.

Abstract: The study involved 93 patients with passing infringements of brain blood circulation (PIBBC), of which 58 patients had transient ischemic attack and 35 patients had cerebral hypertensive crisis; and 16 volunteers. On Day 1 and Day 10 after PIBBC for patients and once for volunteers, heart rate variability was assessed. Neuropsychological testing using the Mini — Mental State Examination (MMSE) test was performed to identify subclinical neurological deficits in individuals with TSEs. Parameters of general and biochemical blood tests, coagulation tests as identified in the protocols for diagnosis and treatment of patients with neurological diseases were determined. The study of systemic inflammation was performed by determining the cytokine blood spectrum, which included interleukin (IL) — 6, IL — 8, IL — 10, tumor necrosis factor — α and acute — phase high — sensitivity C — reactive protein. The concentration of blood plasma nitrate — nitrite — ions (NO_x) was established using the method of simultaneous reduction of nitrates to nitrites and nitrite — ions concentration by means of a modified Griss reagent. Blood serum antioxidant activity was studied by determining the activity of superoxide dismutase (SOD) by the method of Sirota T.V. Immunophenotyping was carried out by flow cytofluorometry. Subsequent stroke or ischemic events were detected via telephone interviews over the period of 3 months and one year.

In the group of PIBBC patients, annual prognosis of recurrent ischemic events depended on MMSE score on Days 1 — 2 (OR = 1.8, $\chi^2 = 5.4$, $p = 0.021$) and on Days 10 — 12 (OR = 3.76; $\chi^2 = 6.2$, $p = 0.013$). MMSE score in the disadvantaged PIBBC group was significantly lower ($p < 0.05$). Peripheral blood leukocytes ($p = 0.034$), the annual prognosis: OR = 0.53; $\chi^2 = 4.1$, $p = 0.042$) and peripheral blood lymphocytes ($p = 0.04$, annual prognosis: OR = 2.65; $\chi^2 = 4.8$, $p = 0.028$), IL-6 ($p = 0.007$, annual prognosis: OR = 1.05; $\chi^2 = 3.2$, $p = 0.07$) were higher on Days 10 — 12. NO_x level in case of complications after PIBBC was higher at discharge ($p = 0.007$) and had an annual prognosis significance (OR = 0.94, $\chi^2 = 4.3$, $p = 0.038$). Lower free thyroxin was associated with a short — term ($p = 0.004$, OR = 0.69, $\chi^2 = 5.2$, $p = 0.022$) and annual ($p = 0.002$, OR = 1.5, $\chi^2 = 6.5$, $p = 0.022$) unfavorable prognosis of stroke, as well as nuclear/mitochondrial DNA ratios (OR = 1.02, $\chi^2 = 4.6$, $p = 0.03$). Based on clinical and laboratory data, prognostic parameters for the personification risk of repeated brain ischemia in patients with PIBBC were offered.

Keywords: passing infringements of brain blood circulation, systemic inflammation, nitrate — nitrite — ion level, thyroid status, stroke prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема острых и хронических нарушений мозгового кровообращения в последние десятилетия принимает вид пандемии, не обусловленной инфекционными заболеваниями [1, 2, 3, 4]. Среди внезапно возникающих острых нарушений кровоснабжения головного мозга преобладает инфаркт мозга (ИМ) — форма инсульта, обусловленная остро возникшей ишемией [3, 4]. Последствия ИМ представляют собой не только медицинскую проблему вследствие наличия у выжившего стойкого неврологического дефицита, определяющего недееспособность и потребность в длительных реабилитационных мероприятиях, но и социальную, обусловленную финансовой нагрузкой на государство [5]. Хроническая ишемия или последствия перенесенных инсультов, не приводя к увеличению смертности, в свою очередь снижают качество жизни самих пациентов и близкого окружения [6, 7].

В связи с коротким интервалом применения эффективных лечебных стратегий при ИМ [2, 3, 4, 8], многообразием вариантов клинических проявлений [8], отсутствием болевого синдрома в дебюте заболевания [8], применение организационных мероприятий по оптимизации ведения острейшего периода ИМ позволило сократить смертность на 5–10% [2, 3, 4]. Несомненно, более перспективным направлением работы является расширение профилактических мероприятий [2, 9, 10]. Однако, по мнению авторов настоящей статьи, основанной на предыдущих исследованиях, эффективная профилактика мозговой катастрофы невозможна без точного прогноза, основанного на объективных показателях [11, 12, 13, 14, 15].

Среди значимых факторов риска, существенно увеличивающих риск возникновения ИМ, указываются преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК) — остро возникающий короткий эпизод неврологической дисфункции, обусловленный фокальной церебральной или ретинальной ишемией длительностью не более 24 часов без очевидных признаков ИМ по данным нейровизуализации. К группе ПНМК, согласно принятой в Республике Беларусь классификации относят три клинические формы: транзиторную ишемическую атаку (ТИА), церебральный гипертонический криз (ЦГК) и транзиторную глобальную амнезию [16, 17, 18]. Последняя форма активно дискутируется, и до настоящего времени ее этиопатогенез представляется недостаточно понятным [19]. Риск ИМ у пациентов, перенесших ПНМК, в ближайший месяц после преходящего эпизода неврологической дисфункции составляет 4–8%, а в течение последующих пяти лет возрастает до 30–50% [16, 17, 18]. Таким образом, эта категория пациентов может составить целевую группу для проведения адресных профилактических мероприятий.

В настоящее время для определения вероятности возникновения последующих сосудистых событий применяется модифицированная Калифорнийская прогностическая шкала (ABCD2) [20]. Ее использование позволило упростить отбор лиц, перенесших ПНМК, нуждающихся в наиболее активном наблюдении. Однако, с нашей точки зрения, при несомненной

простоте использования ABCD2 и оптимизации профилактики ИМ с ее применением в группе ПНМК, существует ряд недостатков, в том числе — невозможность быстрой оценки эффективности профилактических мероприятий. Несомненным недостатком используемого инструмента также является недоучет форм транзиторной ишемии головного мозга с короткой длительностью дефицита, а также ночных ТИА, при которых степень выраженности симптомов оценить не представляется возможным. Удовлетворительной прогностической значимости не показала и попытка применения шкалы ABCD2 у пациентов с ЦГК при сходном прогнозе с пациентами, перенесшими ТИА [21, 22]. Все вышеуказанное делает необходимым поиск объективных признаков последующего ИМ.

Ранее нами было предложено использование в качестве прогностического критерия концентрации нитрит-нитрат-ионов NO_x венозной крови [23], представляющего собой результирующую взаимодействия избытка монооксида азота (NO) и супероксиданиона в условиях снижения активности супероксиддисмутазы (СОД) [24]. Концентрация NO_x в организме человека зависит от интенсивности протекания физиологических и патологических процессов, пола, возраста, состояния энергетической обеспеченности тканей [25]. В норме образуется небольшое количество NO_x . Изменение концентрации NO_x характеризует ответную реакцию организма на стрессовое воздействие и, в меньшей степени, — локальный воспалительный процесс. Повышение содержания NO_x активирует процесс апоптоза кардиомиоцитов, эндотелиоцитов, необратимо ингибирует окислительное фосфорилирование дыхательной цепи митохондрий, способствует экспрессии молекул адгезии, активации лейкоцитов, эскалации воспаления. Рост NO_x по механизму обратной связи снижает продукцию NO, угнетая NO — синтазы и переключает их на синтез супероксиданиона [24, 25]. Вероятно, при новообразованиях этот механизм имеет протективное значение и направлен на элиминацию быстро делящихся недифференцированных клеток. При повторении выброса NO_x в умеренных концентрациях формируется тахифилаксия, а проводимость аденозинтрифосфат — зависимых калиевых каналов снижается [24, 25]. В этих условиях NO_x разнонаправленно изменяет агрегацию тромбоцитов, может участвовать в пре- и посткондиционировании, предотвращая некроз. Изменение концентрации NO_x способствует формированию толерантности к нитратам [24, 25].

Учитывая двойственную роль метаболитов монооксида азота, зависимость от его уровня и микроокружения, а также различия в значениях NO_x у пациентов с ПНМК и ИМ, требует уточнения прогностическое значение выявленных изменений данного параметра в отношении прогноза повторного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и иных ишемических событий. Ранее было выявлено снижение антиоксидантного статуса крови у всех пациентов с любыми формами ПНМК и ИМ [21]. Отсутствие динамики медиан NO_x и СОД в каждой группе при разнонаправленных изменениях показателей системного воспаления у отдельных пациентов подтолкнуло нас к проведению дисперсионного анализа

для выявления внутренней структуры изучаемых параметров. Дополнительным обоснованием для проведения такой процедуры послужили также нежесткие критерии включения пациентов в группы ТИА и ЦГК [12, 22]. Согласно принятому определению, диагностические признаки ЦГК определены неоднозначно, в МКБ-10 такая нозологическая единица отсутствует, однако она предусмотрена клинической классификацией сосудистых заболеваний головного мозга, используемой в Республике Беларусь [12, 22]. В связи с наличием при ЦГК нестойкой очаговой неврологической симптоматики предполагается отнесение этой формы к подрубрике «G 45.9 Транзиторная церебральная ишемическая атака неуточненная (спазм церебральной артерии, транзиторная церебральная ишемия)» [12, 22]. В работе Н. И. Нечипуренко и соавт. (2009 г.) была исследована концентрация NO_x у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Было выявлено повышение метаболитов NO у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией при применении препарата мексидол, что расценено как положительная реакция [6]. Полученные нами данные [21] по большому уровню NO_x в группе лиц с ПНМК при сравнении с когортой лакунарного инсульта, могут объясняться протективной ролью этого повышения.

Уровень NO_x при поступлении в группах ПНМК и ИМ от контроля не отличался, однако был более низким у пациентов с лакунарным инсультом при сравнении с когортами лиц, перенесших ЦГК ($p=0,007$) и ТИА ($p=0,028$). После курса базисного лечения по протоколам ИМ различий между группами острых нарушений мозгового кровообращения и контролем в концентрации NO_x на 10–12 сутки выявлено не было [10]. Активность СОД сыворотки крови была снижена у пациентов с любой формой ишемии головного мозга и к 10–12 суткам не восстанавливалась [10]. Отличия от контроля сохранялись на 10–12 день пребывания в стационаре с достоверно более низкими цифрами состояния статуса антиоксидантной защиты: БИ ($p=0,002$), ЛИ ($p < 0,001$), ТИА ($p=0,002$) и ЦГК ($p=0,005$). В процессе проведения лечения было выявлено незначительное повышение уровня СОД в группе ЦГК ($p=0,052$). Распределение концентрации NO_x в группах ишемии головного мозга имело противоположную направленность изменениям активности СОД [21, 26].

При этом, уровень NO_x у пациентов с ПНМК имел прогностическое значение в отношении возникновения повторного ишемического события, а нарастание его концентрации к окончанию первой декады от ПНМК определяло неблагоприятный прогноз [13]. В то же время прогностическое значение иных биохимических параметров в этой группе пациентов ранее не определялось.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить прогностическую значимость клинических и лабораторных параметров (биомаркеров) в отношении повторного ишемического события у пациентов, перенесших ПНМК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы пациенты I неврологического отделения У «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны»: 58 пациентов с ТИА (средний возраст 68 (57 — 77) лет; 33 жен. и 25 муж.) и 35 пациентов с ЦГК (58 (54 — 66) лет; 24 жен. и 11 муж.). Контрольную группу составили 16 волонтеров старше 45 лет, (52 (50–55) года; 8 жен. и 8 муж.). Все группы проходили клиническое обследование согласно протоколам диагностики и лечения неврологических заболеваний Республики Беларусь [27]. При проведении исследования у пациентов было получено информированное согласие. Исследование одобрено Советом по этике УО «Гомельский государственный медицинский университет» и поддержано грантом Белорусского Фонда фундаментальных исследований (М — 13081), грантом Президента Республики Беларусь на 2017 год в области науки.

В клинической картине пациентов с ТИА преобладали жалобы на слабость в конечностях (53,4%, 31 чел.), нарушение речи (43,1%, 2 чел.), головокружение (43%, 25 чел.), головную боль (29,3%, 17 чел.). При поступлении объективно выявлены: гемипарез (50%, 29 чел.), сглаженность носогубной складки (70,7%, 41 чел.), односторонний симптом Бабинского (63,8%; 37 чел.), нарушение речи (39,7%, 23 чел.), гемигипестезия (29,3%, 17 чел.), стато — кинетические нарушения (65,5%; 38 чел.). Девятидневный риск ИМ по шкале ABCD2 составил 5 (4–6) баллов, что соответствует среднему риску. Лица с ЦГК предъявляли жалобы на головную боль и головокружение (62,8%; 22 чел.), тошноту (54,3%; 19 чел.), слабость в конечностях (20%; 7 чел.). Объективно было выявлено: легкий гемипарез (8,6%; 3 чел.), сглаженность носогубной складки (34,3%; 12 чел.), односторонний симптом Бабинского (25,7%; 9 чел.), стато — кинетические нарушения (74,3%; 26 чел.).

Сопутствующая патология пациентов с ПНМК представлена в Таблице 1.

Таблица 1 — Сопутствующие заболевания у пациентов с ПНМК.

Сопутствующие заболевания	Клиническая форма (n, чел), %	
	ТИА, n=58	ЦГК, n=35
ИМ или ТИА в анамнезе	27,6% (16)	20% (7)
Артериальная гипертензия I — II степени	38% (22)	31,4% (11)
Артериальная гипертензия III степени	43,1% (25)	65,7% (23)
Ишемическая болезнь сердца	69% (40)	48,6% (17)
Инфаркт миокарда	10% (2)	—
Сахарный диабет	—	5,7% (2)
Мерцательная аритмия	19% (11)	2,9% (1)
Дисциркуляторная энцефалопатия	27,5% (16)	14,3% (5)
Патология щитовидной железы	5,2% (3)	28,5% (10)
Язвенная болезнь, хронический гастрит	1,7% (1)	17% (6)
Пиелонефрит, мочекаменная болезнь	5,2% (3)	8,6% (3)
Пиелонефрит, мочекаменная болезнь	7% (4)	8,6% (3)

У лиц контрольной группы на момент обследования признаков соматической патологии выявлено не было.

В оценку клинического статуса у пациентов с ПНМК был дополнительно включен повторный анализ когнитивных функций с использованием шкалы краткого исследования психического состояния «Mini-Mental Test Examination» (MMSE) (M. F. Folstein, P. R. Hugh, 1975 г.), составленной из 11 заданий, каждое из которых оценивается определенным количеством баллов. Заполнение бланка MMSE проводится в 1–2 и 10–12 сутки от начала заболевания. Нормальным уровнем когнитивных функций считался порог в 28–30 баллов.

Для определения вегетативного статуса с целью анализа состояния первого звена нейроиммуноэндокринной стресс-реализующей системы [27] выполнялся анализ variability сердечного ритма (BCP) посредством регистрации параметров BCP на электрокардиографическом комплексе «FUCUDA Kardio — MAX — 7202» с функцией оценки параметров RR — тренда на 1–2 и 10–12 сутки после ПНМК в покое, в положении лежа на спине в течение 5 минут [28]. Из анализа исключаются лица с нарушением сердечного ритма и принимавшие препараты группы β -блокаторов. Для оценки вегетативной реактивности проводилась пассивная ортостатическая проба. На основе полученных серий интервалов были вычислены следующие показатели: среднеквадратичное отклонение последовательных RR-интервалов (SDNN), мс; процент количества пар последовательных RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс (pNN50), %; мода длительности интервалов R-R (Mo), мс — наиболее часто встречающееся значение R-R; амплитуда моды (AMo), % — доля RR-интервалов, соответствующих значению моды; вариационный размах (ΔX), мс — равен разности между длительностью наибольшего и наименьшего RR-интервала. На основании полученных данных для определения вегетативного тонуса вычисляли индекс напряжения (IN), отражающий выраженность преобладания активности симпатического отдела ВНС над парасимпатическим согласно источнику [30].

Лабораторные исследования проводились на базе научно — исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет». Забор венозной крови проводили утром натощак на 1–2 сутки от ПНМК и у волонтеров. Для определения концентрации NO_x в сыворотке крови использовали метод с одновременным восстановлением нитратов до нитритов и определением концентрации NO_x с помощью модифицированного реактива Грисса по методике, описанной в источнике [13]. Оптическую плотность на длине волны 550 нм измеряли с помощью фотометра «SUNRISE» («Тесап», Австрия). Оценка концентрации NO_x проводили с использованием калибровочной кривой. Степень тяжести оксидантного стресса изучали путем определения антиоксидантной активности сыворотки венозной крови методом Т. В. Сироты по способности влиять на скорость реакции автоокисления адреналина гидрохлорида [31], которая оценивалась как активность СОД сыворотки крови в единицах активности.

Рост процента ингибирования реакции расценивался как увеличение антиоксидантной активности СОД [31].

Параметры клеточного иммунитета у пациентов с ПНМК оценивались методом проточной цитофлуориметрии с использованием проточного цитофлуориметра «BD FACSCanto II» (Becton Dickinson and Company, США). Определение уровня иммуноглобулинов и компонентов комплемента иммунотурбидиметрическим методом осуществляли с использованием биохимического анализатора «Architect c8000» («ABBOTT», США).

Определение уровня тиреоидных гормонов: свободного тироксина (Т4), тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреоидной пероксидазе (АТТРО), проводилось с помощью иммуноферментного анализатора «AxSYM» (США) и диагностических наборов фирмы «ABBOTT» (США). Образцы крови центрифугировали в течение 10 минут (центрифуга «Элекон», Российская Федерация, 1500 xg).

В полученных образцах плазмы крови методом иммуноферментного анализа на аппарате «SUNRISE» («Тесап», Австрия) определяли концентрацию пяти показателей: 4 цитокинов (IL-6, IL — 8, IL — 10, TNF — α) и высокочувствительного С — реактивного белка (СРБ). Установление концентрации цитокинов и СРБ проводилось с помощью диагностических наборов «Вектор — Бест», Российская Федерация.

Концентрацию общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПН), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «BS — 300» в клиничко — биохимической лаборатории У «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны».

Для количественного анализа мтДНК во всех образцах проведено выявление фрагмента гена мтДНК ND1 (NADH — дегидрогеназа) и фрагмента гена ядерной ДНК (ядДНК) RPPH1 (Ribonuclease P RNA Component H1). Применен метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР — РВ) по протоколу TaqMan, использующему меченые флуоресцентными метками олигонуклеотидные пробы, комплементарные участку ПЦР — продукта (ампликону). Нормальными значениями возрастного интервала клеточной сенесценции (соотношения ядерной/митохондриальной ДНК) в возрасте 41 — 60 лет (у здоровых лиц) являются $133,42 \pm 69,86$ (95% ДИ 105,78 — 161,06); 61 — 80 лет — $96,13 \pm 29,49$ (95% ДИ 84,46 — 107,79).

Возникновение повторных ишемических событий в виде ПНМК, ИМ, инфаркта миокарда, смерти по причине сердечнососудистых заболеваний выявляли посредством телефонного интервью за период 3 месяцев и 1 года после перенесенного ПНМК.

Статистический анализ данных проведен с помощью методов описательной и непараметрической статистики на базе программы «STATISTICA 7.0». Данные, не соответствующие нормальному распределению, представлены в виде медианы и верхнего — нижнего квартилей. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами

использован критерий Краскелла — Уоллиса, а качественные признаки оценены с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. Для проверки гипотезы о различии зависимых выборок применяли тест Вилкоксона [32]. Графические иллюстрации построены с применением файла R.

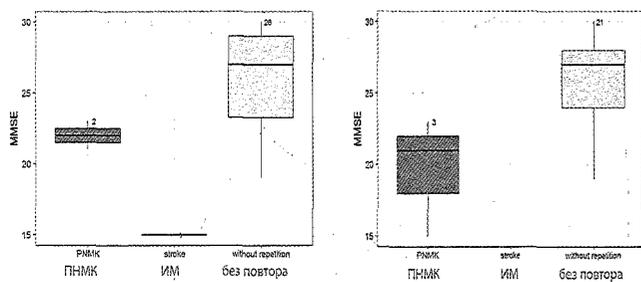
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

— Учитывая выдвинутую нами ранее гипотезу о диагностической и клинической значимости показателей синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) в группе лиц с ишемическим поражением головного мозга, был проведен сравнительный анализ биохимических параметров в зависимости от последующего возникновения ишемических событий.

Так, у пациентов с ПНМК, с возникновением повторного ишемического события в течении 90-дневного периода, балл экспресс-тестирования по шкале MMSE был более низким в первые сутки после возникновения ПНМК при сравнении с благополучной группой: 21 (18; 23) балл и 27 (23; 29) баллов соответственно ($p=0,04$) (Рисунок 1, А).

Та же особенность имела место и в отношении годового прогноза 21 (18; 23) балл и 27 (24; 28) баллов соответственно ($p=0,015$). Выявленные изменения отражали неблагоприятное влияние когнитивного дефицита на прогноз повторного ОНМК, а сохранение его на 10–12 сутки позволяло отнести таких пациентов в группу высокого риска. Годовой прогноз повторных ишемических событий по данным регрессионного анализа зависел от балла MMSE в 1–2 ($OR=1,8$; $\chi^2=5,4$; $p=0,021$) и 10–12 сутки ($OR=3,76$; $\chi^2=6,2$; $p=0,013$).

Линейные параметры оценки функции вегетативной нервной системы на возникновение повторного ишемического события в группе ПНМК достоверного влияния не оказывали. Вероятно, этот факт можно объяснить участием вегетативной нервной системы в самых ранних этапах реакции нейроиммунноэндокринной стресс — реализующей системы в ответ на ишемию головного мозга.



90 дней после ПНМК 1 год после ПНМК

А (KW: $p=0,076$) Б (KW: $p=0,025$)

Рисунок 1 — Влияние балла MMSE1 на возникновение повторного ОНМК у пациентов с ПНМК в течение 3 месяцев (Рисунок А) и 1 года (Рисунок Б)

Дальнейшие же изменения ее показателей зависели от нарастания воспалительных изменений и имели разнонаправленный характер у отдельных пациентов [21].

Среди рутинных лабораторных данных наибольшую прогностическую значимость выявило относительное

увеличение при сравнении с контролем уровня лейкоцитов периферической капиллярной крови в повторном анализе на 10 — 12 день от момента ПНМК ($10,9$ (8,8; 11 и 8,1 (6,4; 8,9) * $10^9/л$; $p=0,034$) и лимфоцитов в абсолютном значении ($2,6$ (2,5; 3,8) * $10^9/л$ и 2 (1,46; 2,6) * $10^9/л$; $p=0,04$). При возникновении сосудистого осложнения в течение года более значим был уровень лимфоцитов при определении их перед выпиской пациента из отделения ($2,5$ (2,2; 3,2) * $10^9/л$ и 1,8 (1,6; 2,3) * $10^9/л$; $p=0,049$).

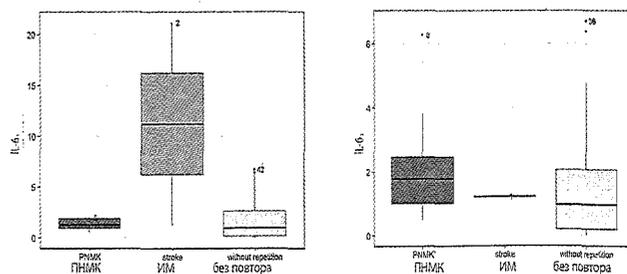
Это наблюдение соотносится с несколько большим уровнем лимфоцитов в общем анализе крови при поступлении только у пациентов группы ИМ в сравнительном аспекте внутригрупповых различий всех форм ОНМК [21]. При этом все лабораторные параметры здесь и далее в группе лиц с ПНМК за границы референтных интервалов не выходили.

Из биохимических показателей крови лица, перенесшие ПНМК, с повторным ишемическим событием в течение 3 месяцев различались уровнем кальция в сыворотке крови ($1,94$ (1,84; 2,2) ммоль/л — при осложненном катамнезе и $2,18$ (2,02; 2,3) ммоль/л — в благополучной группе; $p=0,021$) и в течение года ($2,02$ (1,9; 2,2) ммоль/л и $2,18$ (2,02; 2,3) ммоль/л, соответственно; $p=0,021$; $p=0,02$).

Уровень ОХ сыворотки крови в группах ПНМК с повторной ишемией головного мозга за изучаемые периоды и без повторного ОНМК значимо не отличался.

Из лабораторных показателей коагулограммы обращала на себя внимание также несколько большая длительность протромбинового времени ($14,5$ (13,5; 15,9) с) у пациентов, перенесших ПНМК с неблагоприятным прогнозом в течение 90 дней и 1 года ($13,3$ (12,4; 15,5) с, $p=0,024$ и $p=0,018$; соответственно) — при одинаковом клиническом статусе и спектре сопутствующих заболеваний.

Из показателей, характеризующих степень выраженности системного воспаления, прогностическое значение в группе пациентов, перенесших ПНМК, было выявлено для уровня IL-6, что соотносится с его ранее описанными патогенетическими свойствами



90 дней после ПНМК 1 год после ПНМК

А (KW: $p=0,48$) Б (KW: $p=0,32$)

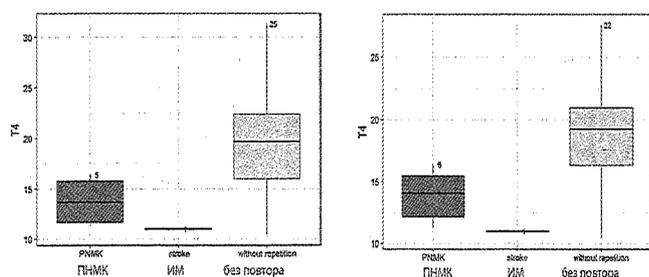
Рисунок 2 — Влияние IL-61 на возникновение повторного ОНМК у пациентов с ПНМК в течение 3 месяцев (Рисунок А) и 1 года (Рисунок Б)

Повышение этого цитокина в первые сутки после ИМ или ПНМК наблюдалось у лиц с неблагоприятным исходом заболевания [12, 21]. При этом также было выявлено более

высокое значение IL-6 на 10 — 12 сутки у пациентов с ПНМК (2,98 (1,7; 23,7) пг/мл), имевших осложненный катамнез по сравнению с благополучной группой (0,63 (0; 2,12) пг/мл; $p=0,023$). Этот же показатель во втором измерении был значим для годового прогноза: IL-62: 4,04 (1,9; 15,1) пг/мл и 0,59 (0; 1,58) пг/мл соответственно; $p=0,007$.

Показатель IL-61 в первом измерении прогностической значимости не имел. При проведении нелинейного регрессионного анализа для параметров системного воспалительного процесса в отношении последующего прогноза ИМ значимая связь была выявлена только для IL-62, определяемого на 10 — 12 сутки после ПНМК ($OR=1,05$; $X^2=3,2$, $p=0,07$). Подтверждала значимость воспалительных изменений и связь с прогнозом ИМ в течение года повторно определяемого уровня лейкоцитов периферической крови ($OR=0,53$; $X^2=4,1$, $p=0,042$) и лимфоцитов периферической крови на 10 — 12 сутки от ПНМК ($OR=2,65$; $X^2=4,8$, $p=0,028$).

Из показателей тиреоидного статуса с риском повторного ИМ у пациентов с ПНМК был связан уровень свободного тироксина. Это различие имело место как для краткосрочного прогноза (14 (11,6; 15,8) пмоль/л при наличии повторного ишемического события и 19,7 (16; 22,4) пмоль/л — в отсутствии такового; $p=0,004$), так и для годового (14 (11,6; 15,8) пмоль/л и 19,7 (16; 22,4) пмоль/л, соответственно; $p=0,002$) (Рисунок 3, А, Б).



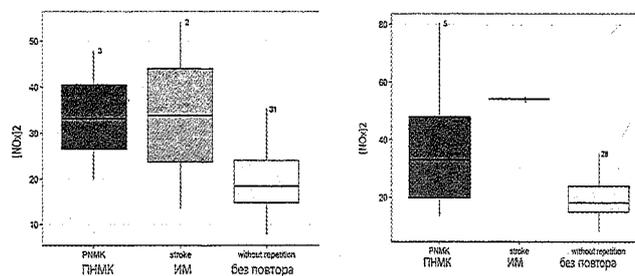
90 дней после ПНМК 1 год после ПНМК

А (KW: $p=0,015$) Б (KW: $p=0,011$)

Рисунок 3 — Влияние T4 на возникновение повторного ОНМК у пациентов с ПНМК в течение 3 месяцев (Рисунок А) и 1 года (Рисунок Б)

Уровень свободного тироксина также был связан с оценкой последующего риска ИМ в течение 90 — дневного периода в группе ПНМК ($OR=0,69$; $X^2=5,2$, $p=0,022$) и в течение года ($OR=1,5$; $X^2=6,5$, $p=0,022$). Учитывая данные литературных источников о неблагоприятной роли гипотиреоза в формировании риска ИМ и более высокий уровень тиреоидных гормонов у пациентов с ТИА при сравнении с группой ИМ [30], можно сделать вывод о протективной роли относительно большего значения тироксина в реализации ишемического каскада.

Концентрация NO_x, определенная на 10 — 12 сутки после перенесенного ПНМК, также была различной в группах с повторной ишемией в течение последующих 3 месяцев и без нее: 48 (19,8; 50,9) мкмоль/л — у лиц с сосудистыми осложнениями и 21 (15,1; 26,5) мкмоль/л — в группе без повтора; $p=0,037$, и в течение года: 48,4 (26,4; 52,5) мкмоль/л и 19,5 (14,6; 24,4) мкмоль/л, соответственно; $p=0,007$ (Рисунок 4, А, Б).



90 дней после ПНМК 1 год после ПНМК

А (KW: $p=0,36$) Б (KW: $p=0,07$)

Рисунок 4 — Влияние NOx 2 на возникновение повторного ОНМК у пациентов с ПНМК в течение 3 месяцев (Рисунок А) и 1 года (Рисунок Б)

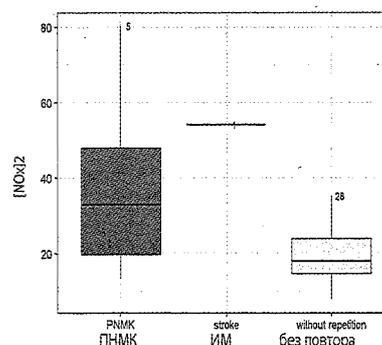
Прогностическая значимость имела место для NO_x 2 на 10–12 сутки от ПНМК для годового прогноза повторной ишемии головного мозга ($OR=0,94$; $X^2=4,3$, $p=0,038$).

Параметры иммунологического статуса прогностического значения не выявили.

Имело место влияние параметра соотношения ядерной / митохондриальной ДНК на возникновение повторного ОНМК ($OR=1,02$; $X^2=4,6$; $p=0,03$) (Рисунок 5).

Как следует из приведенного рисунка, у пациентов с ПНМК с повторным ишемическим событием в течение 90 дней имело место значительное превышение возраст-зависимого соотношения ядерной/митохондриальной ДНК — 236 (147,1; 238,8) в группе ПНМК с последующим возникновением ИМ и 120,1 (100,1; 164,5) — в группе ПНМК без осложнений, вероятно обусловленного активацией гемопозеза лейкоцитов периферической крови на фоне системного характера воспалительных изменений.

При этом установлено влияние соотношения ядерной/митохондриальной ДНК на возникновение повторного ИМ в группе пациентов с ТИА в течение последующего 90 — дневного периода ($OR=17,2$; $X^2=10$; $p=0,016$) и последующего за перенесенным ПНМК года ($OR=0,76$; $X^2=9,7$; $p=0,018$). Для группы ЦГК такой зависимости выявлено не было.



3 месяца после ПНМК

KW: $p=0,044$

Рисунок 5 — Влияние клеточной сенесценции на возникновение повторного ОНМК у пациентов с ПНМК в течение 3 месяцев

Этот факт объясняет существенное повышение показателя клеточной сенесценции и возможность его использования для составления краткосрочного прогноза ИМ в группе лиц, перенесших ПНМК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, используя результаты сравнительного анализа клинических и лабораторных показателей у пациентов с ПНМК по данным проспективного наблюдения за период 3 месяцев и одного года после транзиторной ишемии головного мозга, можно определить специфические особенности клинических проявлений и объективных методов обследования, влияющих на возникновение повторных ишемических событий.

Наибольшую значимость из субклинических проявлений ПНМК на прогноз повторного ишемического события оказывал уровень снижения когнитивных функций на первые и 10–12 сутки после перенесенного ПНМК. Неполное восстановление когнитивного статуса к моменту выписки пациента из стационара (менее 28 баллов по шкале MMSE) определяло необходимость включения его в группу активного амбулаторного наблюдения.

Из показателей, характеризующих системное воспаление у пациентов с ПНМК наиболее значимым в прогнозе повторных ишемических событий являлся уровень IL-6, определенный на 10–12 сутки после перенесенного ПНМК.

В определении прогноза последующего ИМ у лиц с ПНМК показано влияние уровня свободного тироксина, значимого в отношении краткосрочного и годового прогноза ИМ. Выявленные результаты могут быть использованы в планировании последующих научных исследований для коррекции риска ИМ при проведении первичной и вторичной профилактики ИМ.

Определение концентрации NO_x сыворотки крови после окончания курса базисной терапии (10–12 сутки после состоявшегося ПНМК) показало наибольшую значимость для формирования прогноза последующего ИМ у пациентов, перенесших ПНМК. Превышение порогового значения (33 мкм/л) уровня NO_x делает возможным не только определение неблагоприятного прогноза ИМ у конкретного пациента и отнесение его в группу активной вторичной профилактики, но и позволяет в дальнейшем оценить эффективность коррекционных мероприятий.

Использование значения соотношения ядерной/митохондриальной ДНК оправдано для определения краткосрочного прогноза ИМ у лиц с ПНМК (в течение 3 месяцев от момента первого эпизода). Существенное превышение верхней границы возраст-обусловленного нормального интервала показателя клеточной сенесценции позволяет отнести пациента из группы ПНМК в категорию высокого риска.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011 / S. Koton [et al.] // JAMA. — 2014. — Vol. 312, № 3. — P. 259–268.
2. Interventions for improving modifiable risk factor control in the secondary prevention of stroke / K. E. Lager [et al.] // The Cochrane Database of Systematic Rev. — 2014. — Vol. 2, № 5 — Doi: 10.1002/14651858.CD009103.pub2.
3. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / E. C. Jauch [et al.] // Stroke. — 2013. — Vol. 44, issue 3. — P. 870–947.
4. Guidelines for the early management of stroke patients / C. Edward [et al.] // Stroke. — 2013. — Vol. 44, № 3. — P. 870–947.
5. Смышчек, В. Б. Реабилитация больных и инвалидов / В. Б. Смышчек // М.: Медицинская литература. — 2009. — 590 с.
6. Метаболические нарушения у больных дисциркуляторной энцефалопатией при лечении мексидолом / Н. И. Нечипуренко [и др.] // Вестник фонда фундаментальных исследований. — 2009. — № 3(49) — С. 42 — 49.
7. Галиновская, Н. В. Психовегетативный статус при ишемических повреждениях головного мозга / Н. В. Галиновская [и др.] // Гомел. гос. мед. ун — т. — Гомель: Изд-во Гомел. ГМУ, 2015. — 228 с.
8. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев // М.: Медицина, 2001. — 328 с.
9. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W.N. Kernan [et al.] // Stroke. — 2014. — Vol. 45, issue 7. — P. 2160–2236.
10. Организация первичной профилактики ишемического инсульта / С. А. Лихачев [и др.] // Здоровоохранение. — 2012. — № 8. — С. 20–25.
11. Nitric oxide and interleukin — 6 production in patients with transient cerebral microcirculatory disturbances / M. N. Starodubtseva [et al.] // Amer. J. Clinical Neurology and Neurosurgery. — 2015. — Vol. 1, № 2. — P. 86–91.
12. Parameters of systemic inflammatory response in patients with passing infringements of brain blood circulation / N. V. Halinuskaya [et al.] // British J. Med. and Med. Research. — 2016. — Vol. 15, № 1. — P. 1–10.
13. Прогноз инфаркта мозга у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения в течение года по результатам измерения концентрации нитрит/нитрат ионов в плазме крови / Н. В. Галиновская [и др.] // Медицина. — 2016. — № 4 (95). — С. 16 — 21.
14. Нейропсихологический статус у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения / Н. В. Галиновская [и др.] // Пробл. здоровья и экологии. — 2016. — № 2 (48). — С. 38–42.
15. Дривотинов, Б. В. Транзиторные ишемические атаки в свете современных нейроратифизиологических представлений / Б. В. Дривотинов [и др.] // Нейрогуморальные механизмы регуляции функций в норме и патологии: [сб. науч. ст.] // Белорус. о-во физиологов, Ин-т физиологии НАН Беларуси; науч. ред.: В. Н. Гуринов, В. Н. Калюнов, Д. М. Попутников. — Минск, 2007. — С. 305.
16. Definition and evaluation of transient ischemic attack / J. D. Easton [at al.] // Stroke. — 2009. — Vol. 40, issue 6. — P. 2276–2293.
17. Лихачёв, С. А. Транзиторные ишемические атаки: этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика / С. А. Лихачев [и др.] // Мед. новости. — 2003. — № 10. — С. 31–37.
18. Стаховская, Л. В. Транзиторные ишемические атаки / Л. В. Стаховская; под ред. Л. В. Стаховской // М.: ГЭОТАР — Медиа, 2016. — 224 с.
19. Клинико-патифизиологические особенности транзиторной глобальной амнезии / В. Б. Смышчек [и др.] // Мед. — биол. пробл. жизнедеятельности. — 2013. — № 2 (10). — С. 86–95.

20. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischemic attack / P. M. Rothwell [et al.] // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366, № 9479. — P. 29–36.
21. Галиновская, Н. В. Преходящие нарушения мозгового кровообращения: клинико-патогенетические особенности: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.11 / Н. В. Галиновская // УО «Гомельск. гос. мед. ун — т». — Минск, 2017. — 49 с.
22. Смычек, В. Б. Клинико-патофизиологические особенности церебрального гипертонического криза / В. Б. Смычек, Н. В. Галиновская // *Казан. мед. журн.* — 2016. — № 2. — С. 181–187.
23. Метод оценки риска инфаркта мозга / М. Н. Стародубцева [и др.] // Гомель: ГомГМУ, 2015. — 10 с.
24. Стародубцева, М. Н. Двойственная роль пероксинитрита в организме / М. Н. Стародубцева // *Пробл. здоровья и экологии*. — 2004. — № 1. — С. 35–41.
25. Проблема оксиду азоту в неврології: Монографія / Малахов В.О. [и др.] // Суми: Видавництво СумДПУ ім. А. С. Макаренка, 2009 г. — 242 с.
26. Параметры антиоксидантного статуса у пациентов с различными формами острых нарушений мозгового кровообращения / Н.В. Галиновская [и др.] // *Новые аспекты в лечении и реабилитации ветеранов и лиц пожилого возраста (Гомель, 26 авг. 2016 г.): материалы Респ. науч. — практ. конф. с междунар. участием, посвященной 75-летию образования учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ»;* под общ. ред. О. А. Иванцов. — Гомель, 2016. — С. 21–24.
27. Клинические протоколы диагностики и лечения больных с патологией нервной системы: прилож. к 7-ому приказу М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 19 мая 2005 г., № 274 // *Здравоохранение*. — 2009. — № 4. — С. 62–74.
28. Пути взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции функций организма / Н. В. Казаков [и др.] // *Арх. клин. и эксперим. медицины*. — 2004. — Т. 13, № 1/2. — С. 3–10.
29. Баевский, Р. М. Анализ вариабельности сердечного ритма с использованием различных электрокардиографических систем / Р. М. Баевский // *Вестник аритмологии*. — 2001. — Т. 24, № 2. — С. 65–87.
30. Жемайтите, Д. И. Анализ сердечного ритма / Д. И. Жемайтите, Л. Телькнис // Вильнюс: Моклас, 1992. — 130 с.
31. Сирота, Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т. В. Сирота // *Вопр. мед. химии*. — 1998. — Т. 45, № 3. — С. 263–272.
32. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва // М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
33. Thyroid hormone status in stroke and transient ischemic attack patients / N. V. Halinouskaya, [et al.] // *Neurologijos seminarai*. — 2015. — Vol. 19, № 65. — P. 207–209.

АВТОРЫ

ГАЛИНОВСКАЯ НАТАЛЬЯ ВИКТОРОВНА

доктор медицинских наук, доцент декан факультета повышения квалификации и переподготовки УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель