М.М. Танащян

**ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ
ПАТОЛОГИЯ
И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ
СИНДРОМ**

**Москва
2019**

М.М. Танащян

**ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ
ПАТОЛОГИЯ
И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

**Москва
2019**

УДК 616.831-005

ББК 56.127.7,3

DOI: 10.33901/978-5-6041430-2-5-2019-1-370

Рецензенты:

Котов Сергей Викторович – д.м.н., профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;
Романцова Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор кафедры эндокринологии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

М.М. Танашян

Т18 Цереброваскулярная патология и метаболический синдром: Монография / Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. – М.: «АСТ 345», 2019. – 376 с.: ил.

ISBN 978-5-6041430-2-5

В монографии обобщены результаты собственных многолетних исследований, а также данные литературы по важнейшему коморбидному сочетанию современности – цереброваскулярной патологии и метаболического синдрома.

Книга посвящена изучению различных аспектов формирования и прогрессирования сосудистой патологии мозга на фоне метаболического синдрома, возникновению осложнений и их прогнозированию. Актуальность обусловлена ее широкой направленностью в рамках приоритетного направления здоровьесбережения нации. Рассмотрены основные методы диагностики и лечения, в том числе с расширением возможностей персонификации и индивидуализации.

Издание предназначено для врачей-неврологов, кардиологов, эндокринологов, терапевтов, специалистов лабораторной диагностики, а также для широкого круга ученых, занимающихся различными аспектами метаболического синдрома. Монография может быть рекомендована для использования в качестве дополнительного учебного материала для ординаторов, аспирантов и слушателей курсов дополнительного профессионального образования.

Авторы благодарят А.А. Раскуражева и Р.Н. Коновалова за помощь в подготовке монографии.

УДК 616.831-005

ББК 56.127.7,3

DOI: 10.33901/978-5-6041430-2-5-2019-1-370

ISBN 978-5-6041430-2-5

© Танашян М.М., 2019

© ООО «АСТ 345», оформление, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение	8
Глава 1. Исторический аспект развития представлений о метаболическом синдроме	24
Глава 2. Критерии диагностики метаболического синдрома.....	29
Глава 3. Основные вопросы этиологии и патогенеза метаболического синдрома	39
3.1. Патогенез кластера факторов риска, входящих в состав метаболического синдрома	39
3.2. Провоспалительное состояние при метаболическом синдроме	69
3.3. Гемореология, гемостаз, эндотелиальная дисфункция и протромботический статус при метаболическом синдроме.....	74
Глава 4. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром.....	101
4.1. Особенности течения цереброваскулярных заболеваний на фоне метаболического синдрома	101
4.2. Состояние вещества головного мозга	112
4.3. Изменения сердца и периферических артерий.....	124
4.4. Структурные изменения артерий, кровоснабжающих головной мозг	130
4.5. Биомаркеры атерогенеза и воспаления при метаболическом синдроме	143
4.6. Цереброваскулярные заболевания, метаболический синдром и нарушения гемореологии	149
Глава 5. Клинические проявления цереброваскулярных заболеваний при метаболическом синдроме	168
5.1. Острые нарушения мозгового кровообращения на фоне метаболического синдрома	168
5.2. Хронические цереброваскулярные заболевания и метаболический синдром	173
5.3. Когнитивные нарушения при метаболическом синдроме.....	176
Глава 6. Основные направления терапии метаболического синдрома у больных с цереброваскулярными заболеваниями.....	189

6.1. Особенности ведения больных с острым нарушением мозгового кровообращения	189
6.1.1. Особенности базисной терапии у пациентов с ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома	189
6.1.1.1. Контроль гликемии.....	189
6.1.1.2. Антигипертензивная терапия.....	197
6.1.2. Особенности специфической терапии у пациентов с ишемическим инсультом на фоне метаболического синдрома	202
6.1.2.1. Реперфузия	202
6.1.2.2. Нейропротекция.....	215
6.2. Особенности ведения больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома	223
6.2.1. Модификация образа жизни	223
6.2.2. Антитромботическая терапия	224
6.2.3. Терапия нарушений углеводного обмена	236
6.2.4. Антигипертензивная терапия	242
6.2.5. Гиполипидемическая терапия	246
6.2.6. Ангиореконструктивные операции у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями и метаболическим синдромом	252
6.2.7. Антиоксидантная и нейрометаболическая терапия хронических цереброваскулярных заболеваний на фоне метаболического синдрома	260
6.2.8. Персонификация нейрометаболической терапии.....	265
6.2.9. Новые подходы к лечению ожирения.....	278
Заключение	284
Приложения	287
Литература.....	319

Список сокращений

- ADMA – асимметричный диметиларгинин
- HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
- ICAM, PECAM – молекула адгезии
- IRS-1 – серин субстрата-рецептора инсулина-1
- NO – оксид азота
- PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1
- PDGF – фактор роста тромбоцитов
- PPAR-γ – гамма-рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом
- (r)t-PA – (рекомбинантный) тканевой активатор плазминогена
- TLR4 – толл-подобный рецептор 4
- АГ – артериальная гипертония
- АД – артериальное давление
- АС – атеросклероз
- АСБ – атеросклеротическая бляшка
- АТ (АДФ, Адр) – агрегация тромбоцитов (индуцированная АДФ, адреналином)
- АТ III – антитромбин III
- АЭ – агрегация эритроцитов
- БЦА – брахиоцефальные артерии
- ВК – вязкость крови
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВСА – внутренняя сонная артерия
- ГТ – геморрагическая трансформация
- (ДВ)МРТ – (диффузионно-взвешенная) магнитно-резонансная томография
- ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИИ – ишемический инсульт
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – инсулинорезистентность
- КАС – каротидная ангиопластика со стентированием
- КИМ – комплекс «интима-медиа»
- КН – когнитивные нарушения
- КТ – компьютерная томография
- КЭЭ – каротидная эндартерэктомия

- ЛЖ – левый желудочек
- Лп-ФЛА₂ – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А₂
- МИЧ – международный индекс чувствительности
- МК – мозговой кровоток
- МКБ – Международная классификация болезней
- МНО – международное нормализованное отношение
- МП – манжеточная проба
- МС – метаболический синдром
- НВВИ – непрерывное внутривенное введение инсулина
- НГН – нарушенная гликемия натощак
- (Н)ОАК – («новые») оральные антикоагулянты
- НПНМК – начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения
- НТТ – нарушение толерантности к глюкозе
- ОАК – непрямые (оральные) антикоагулянты
- ОИМ – острый инфаркт миокарда
- (О)НМК – (острое) нарушение мозгового кровообращения
- ООИ – острые очаги ишемии
- ОСА – общая сонная артерия
- ОТ – окружность талии
- ПА – позвоночная артерия
- ППТТ – пероральный глюкозотолерантный тест
- ПЗВД – поток-зависимая вазодилатация
- рТМС – ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция
- СД (1, 2) – сахарный диабет (1-го типа, 2-го типа)
- СЖК – свободные жирные кислоты
- СМА – средняя мозговая артерия
- СРБ – С-реактивный белок
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ТГ – триглицериды
- ТИА – транзиторная ишемическая атака
- ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция
- ТЭС – транскраниальная электрическая стимуляция
- ФА – фибринолитическая активность
- ФГ – фибриноген
- фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

- фарм - фМРТ - фармакологическая функциональная магнитно-резонансная томография
- ФП – фибрилляция предсердий
- ффВ – фактор фон Виллебранда
- ХС – холестерин
- ХСЛП (ВП, НП, ОНП) – холестерин липопротеидов (высокой плотности, низкой плотности, очень низкой плотности)
- (Х)ЦВЗ – (хронические) цереброваскулярные заболевания
- ЭКГ – электрокардиография

Введение

Значительные изменения состояния здоровья и характера заболеваний населения большинства экономически развитых стран мира связаны с необычайно быстрыми для истории человечества переменами показателей общественного здоровья, трансформацией типа патологии в виде устойчивой тенденции к снижению смертности от ряда инфекционных и паразитарных заболеваний, а также значительного увеличения удельного веса так называемых хронических неинфекционных болезней (к которым относятся сердечнососудистые и онкологические заболевания, травмы и др.).

Указанные перемены произошли в течение жизни всего одного поколения и привели к значимому изменению структуры смертности населения, где в настоящее время доминирующее место занимают три группы заболеваний: сосудистые поражения сердца, сосудистые заболевания мозга (цереброваскулярные заболевания – ЦВЗ) и злокачественные новообразования. На их долю суммарно приходится более половины всех случаев смерти.

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2030 г. заболевания сердца и инсульт останутся основными причинами смерти во всем мире (Информационный бюллетень № 310, ВОЗ, май 2014 г.). В последние десятилетия отмечается тенденция к уменьшению общей смертности населения, особенно от болезней системы кровообращения. Так, в начале предыдущего века инсульт был более частой патологией, чем заболевания сердца, и в его структуре преобладали кровоизлияния в мозг [1–3].

Позднее в структуре цереброваскулярной патологии стал увеличиваться удельный вес ишемического инсульта (ИИ). Понимание причин развития этих заболеваний, а также расширение возможностей их профилактики, диагностики и лечения – ключевые приоритеты современной медицины. Сосудистые заболевания головного мозга в целом и нарушения мозгового кровообращения (НМК, инсульт) в частности во всем мире занимают 2-е место среди причин смерти, вызывая до 11,13% летальных исходов, и являются наиболее частой причиной стойкой утраты трудоспособности [4, 5] (рис. 1).

По оценкам ВОЗ [6], в 2015 году от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умерли 17,7 млн человек, что составило 31% всех случаев смерти

Стандартизированные показатели инсульта
на 100 тысяч населения в год (карта)
и число случаев инсульта в 2016 году

680 тыс. новых случаев инсульта в год (в 1990 году – 590 тыс.)

13,7 млн новых случаев инсульта (увеличение на 44% по сравнению с 1990 годом);
58% случаев инсульта у лиц моложе 70 лет (203/100 тыс. человек / в год)

Стандартизированный показатель смертности от инсульта
на 100 тысяч населения в год (карта)
и число смертей от инсульта в 2016 году

346 тыс. смертей от инсульта в год (по сравнению с 327 тыс. в 1990 году)

5,5 млн смертей от инсульта (увеличение смертности на 22% по сравнению с 1990 г.);
87/100 тыс. населения в год (увеличение на 36% по сравнению с 1990 г.),
что составляет 10,1% от общей смертности (второй показатель после острой сердечной патологии)

Рис. 1. Ишемический инсульт в мире: распространенность и смертность (По Feigin V.L., 2017)

Таблица 1. Статистические данные ведущих причин смерти в РФ за 2015 и 2016 гг.

Нозологические формы (шифр МКБ 10)	Умершие по основным классам причин смерти			
	Абсолютные числа		На 100 тыс. населения	
	2015 г.	2016 г.	2015 г.	2016 г.
Ишемическая болезнь сердца (I20-I25)	494,6	481,8	337,9	328,5
Злокачественные новообразования (C00-C97)	296,5	295,7	202,5	201,6
Цереброваскулярные заболевания (I60-I69)	290,3	279,8	198,3	190,8

в мире. Из этого числа 7,4 млн человек умерли от ишемической болезни сердца и 6,7 млн человек – в результате инсульта.

Инсульт стал вторым по частоте «убийцей» во всем мире, при этом около 60% пациентов погибают на догоспитальном этапе. Несмотря на то что стандартизированные по возрасту показатели смертности в результате инсульта за последние 20 лет снизились во всем мире, абсолютные показатели ежегодного числа инсультов, пациентов, выживших после инсульта, связанных с инсультом смертельных случаев, а также общий показатель глобального бремени инсульта остаются очень высокими и продолжают увеличиваться [7].

В современной России среди причин смертности на 2-м месте после инфаркта миокарда стоит инсульт головного мозга (табл. 1). Показатели смертности населения в России в 4 раза выше, чем в США и Канаде. По сравнению с европейскими странами в России наблюдается самый высокий показатель смертности от ЦВЗ. Частота инсульта колеблется от 460 до 560 случаев на 100 тыс. населения. В РФ проживают свыше 1 млн человек, перенесших инсульт, при этом треть из них составляют люди трудоспособного возраста, к работе возвращается только четверть из них [8] (табл. 2).

У 80% лиц, перенесших инсульт, развивается частичная, а у 10% полная нетрудоспособность, около 10% пациентов полностью выздоравливают. Но даже среди выживших больных в 50% случаев наступает повторный инсульт в последующие 5 лет жизни. Инсульт лидирует также среди причин функциональных нарушений: 20% выживших нуждаются в стационарной помощи через 3 месяца, постоянная инвалидность развивается у 15–30% лиц, перенесших инсульт. Крайне неблагоприятная ситуация

Таблица 2. Статистические данные заболеваемости острыми нарушениями мозгового кровообращения в РФ за 2015 и 2016 гг.

Нозологические формы (шифр по МКБ 10)	Общее количество зарегистрированных больных (с диагнозом, установленным впервые в жизни)			
	Абсолютные числа		На 100 тыс. населения	
	2015 г.	2016 г.	2015 г.	2016 г.
Субарахноидальное кровоизлияние (I60)	16167	13737	11,04	9,37
Внутримозговое и другие внутричерепные кровоизлияния (I61-I62)	50466	49820	34,47	34,00
Инфаркт мозга (I63)	305708	313332	208,8	213,8
Инсульт, не уточненный как инфаркт или кровоизлияние (I64)	46458	37271	31,73	25,43

складывается с данным видом патологии в крупнейших городах РФ. В Санкт-Петербурге, например, частота инсультов в 2008 г. составила 528 случаев на 100 тыс. населения, при этом летальность при ишемическом инсульте (ИИ) в том же году равнялась 39%. В Москве количество больных с инсультом в течение уже длительного времени (почти 20 лет) не опускается ниже отметки в 36 тыс. пациентов ежегодно [9, 10].

Уровень социально-экономического ущерба возрастает с каждым годом. Ежегодно затраты государства на лечение острых НМК (ОНМК) составляют около 71 млрд руб., острых инфарктов миокарда – около 36 млрд руб., сахарного диабета (СД) 2-го типа (СД 2) – около 407 млрд руб. Расходы на лечение больных со всей (острой и хронической) цереброваскулярной патологией достигают до 20% всех затрат на здравоохранение в России [11].

Учитывая масштабность медико-социальных проблем, вызываемых ЦВЗ, и последствия для всего здравоохранения, целесообразно очертить основные причины их возникновения и/или развития. Большинство сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) можно предотвратить путем принятия мер в отношении таких факторов риска, как употребление табака, нездоровое питание и ожирение, отсутствие физической активности и вредное употребление алкоголя.

Так, на сегодняшний день ведущие поведенческие и физиологические факторы риска, имеющие отношение к смертности от ССЗ, сведены к четырем категориям:

1. Основные модифицируемые факторы риска (высокое артериальное давление (АД), атеросклероз (АС), курение, гиподинамия, ожирение, нездоровая диета, СД).

2. Другие модифицируемые факторы риска (социальный статус, психические расстройства, эмоциональное перенапряжение, злоупотребление алкоголем или наркотиками, определенные медикаменты).

3. Немодифицируемые факторы риска (возраст, наследственность, национальность, пол).

4. Новые факторы риска (гипергомоцистеинемия и другие состояния крови, васкулиты и др.).

При этом наиболее важными модифицируемыми факторами являются повышенное кровяное давление (13% в структуре смертности), употребление табака (9%), повышенный уровень сахара крови (6%), отсутствие физической активности (6%) и избыточный вес или ожирение (5%) [12].

Существует также целый ряд факторов или основополагающих причин, влияющих на развитие хронических болезней. Они являются отражением основных движущих сил, приводящих к социальным, экономическим и культурным изменениям, – это глобализация, урбанизация и старение населения. Другими определяющими факторами для ССЗ являются нищета, стресс и наследственные факторы.

Главная роль в снижении заболеваемости, смертности и инвалидизации вследствие инсульта принадлежит первичной профилактике ЦВЗ, включающей воздействие на регулируемые социальные, бытовые и медицинские факторы риска.

В 1995 и 2006 годах были проведены две общеевропейские конференции для оценки современного состояния проблемы и выработки приоритетных направлений для научных исследований и разработок, а также установления цели для развития лечения инсульта в течение последующего десятилетия. Основываясь на принятом консенсусе, Европейская организация по инульту (ESO) подготовила Европейский план действий по инульту на 2018–2030 гг. (European Stroke Action Plan (ESAP). ESAP включает семь основных доменов:

1. Первичная профилактика;
2. Организация помощи пациентам с инультом;
3. Терапия острого инультя;

4. Вторичная профилактика;
5. Реабилитация;
6. Оценка исходов инсульта;
7. Жизнь после инсульта.

Кроме того, выделены 4 глобальных цели до 2030 года:

- Снизить абсолютное число инсультов в Европе на 10%;
- Оказывать первичную помощь 90% пациентов с инсультом в специализированном стационаре;
- Сформировать национальные планы по помощи пациентам с инсультом на всех этапах;
- Полностью внедрить национальные стратегии в области общественного здоровья [13].

В рамках Российского национального проекта «Здравоохранение» (2019–2024) выделен федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», целью которого является снижение к 2024 г. показателя смертности от болезней системы кровообращения в Российской Федерации до 450 на 100 000 человек путем смещения парадигмы на пациентоориентированную медицину, реализуемую на всех этапах от профилактики до реабилитации больных в условиях низкой плотности населения, социальной гетерогенности и различной доступности медицинской помощи.

Меры по профилактике ЦВЗ, принимаемые как на популяционном, так и на индивидуальном уровне, должны воздействовать на основные факторы риска: артериальную гипертонию (АГ), дислипотеинемия, воспаление и тромбообразование. Современные успехи ангионеврологии позволили улучшить выход из острого периода инсульта в хронический, однако неустранимость некоторых факторов риска способствует возникновению повторных НМК. Важной современной тенденцией является омоложение основных сосудистых процессов, приводящих к развитию НМК – АГ и АС. Благодаря программе профилактики АГ выявление гипертонической болезни увеличилось в 8 раз, различных сосудистых патологий – в 3 раза, а атеросклеротических поражений сосудов мозга и сонных артерий – на 30% [14–16]. Из всех ОНМК около 80% составляют инсульты ишемического характера. При этом большая часть ИИ и транзиторных ишемических атак (ТИА) связаны с осложнениями

эмболического характера из бляшек, локализующихся в экстракраниальных отделах сонных артерий. Необходимо также подчеркнуть, что только 15% больных, перенесших инсульт, имели в анамнезе четкие указания на наличие неврологической симптоматики в виде ТИА. В последние годы частота ИИ стала превышать в 2–3 раза количество инфарктов миокарда [17]. Достижения нейронаук позволили уменьшить количество больных с развитием urgentных цереброваскулярных состояний, что могло способствовать росту в общей популяции лиц с различными проявлениями хронических ЦВЗ. Есть основания полагать, что в дальнейшем старение населения экономически развитых стран мира будет сохраняться и даже усугубляться и к 2030 г. количество лиц пожилого возраста составит до трети населения [18], что также будет способствовать увеличению доли лиц с хронической ишемией мозга. Хроническая цереброваскулярная патология – заболевание с медленно прогрессирующим нарастанием неврологических и психических расстройств, приводящее к социальной дезадаптации и в последующем к инвалидизации больного. Число пациентов с явлениями хронической ишемии мозга в нашей стране неуклонно растет, составляя не менее 700 на 100 тыс. населения [19]. Сравнение полученных в нашей стране данных о распространенности сосудистых заболеваний мозга с зарубежными материалами в целом затруднено из-за различий в национальных классификациях ЦВЗ.

В Международной классификации болезней 9-го и 10-го пересмотров (МКБ 9 и МКБ 10) отсутствуют такие широко распространенные в популяции и активно изучаемые в нашей стране формы сосудистой патологии мозга, как начальные проявления недостаточности кровоснабжения, гипертонические церебральные кризы, а также дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ).

В разрабатываемой МКБ 11-го пересмотра цереброваскулярные заболевания планируется отнести в раздел «нервные болезни». Неврологическое сообщество приветствует эти долгожданные изменения. В действующей МКБ 10 они отнесены к болезням системы кровообращения (коды I60–I69).

Высокая доля инвалидизации и смертности, а также значимая социальная составляющая (моральные, финансовые аспекты) обуславливают чрезвычайную актуальность изучения различных аспектов

сосудистой патологии головного мозга. Факторы риска возникновения ЦВЗ, как и ССЗ в целом, часто сопутствуют друг другу и нередко приводят к развитию метаболического синдрома (МС) – сочетанию тесно взаимосвязанных гормональных и метаболических нарушений, увеличивающих возможность развития ССЗ, в том числе ЦВЗ [20]. Российские эксперты дают следующее определение МС: МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ [21].

Основным критерием диагностики МС является наличие у пациента центрального ожирения (окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) и любых двух из нижеперечисленных дополнительных критериев:

- АГ (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов (ТГ) ($\geq 1,7$ ммоль/л);
- снижение уровня холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин);
- повышение уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л;
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л) или нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч. после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л).

Центральную позицию в патогенезе МС занимает инсулинорезистентность (ИР), частота и степень выраженности которой возрастают по мере увеличения жировой массы тела и характера перераспределения жира с формированием абдоминального типа ожирения. ИР – это снижение реакции тканей, чувствительных к инсулину (печень, мышечная, жировая ткань), на его действие при его достаточной концентрации, что приводит к уменьшению усвоения глюкозы тканями и развитию гипергликемии. В ответ на гипергликемию формируется системная гиперинсулинемия, что является компенсаторным механизмом, необходимым для поддержания нормального углеводного обмена. Повышенное содержание инсулина усиливает транс-

порт глюкозы в периферические ткани, уменьшает глюконеогенез в печени, что на начальных этапах заболевания нормализует содержание глюкозы в крови. Именно ИР лежит в основе МС в целом – нарушений метаболизма глюкозы, АГ, атерогенной дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, хронического субклинического воспаления и протромботического фенотипа. По оценке ВОЗ, МС – пандемия XXI в. (Информационный бюллетень ВОЗ, № 312, октябрь 2013 г.). Распространенность МС в общей популяции велика – от 14 до 24%, среди лиц среднего и старшего возраста – 30–40% [22]. В США более 22% лиц старше 20 лет страдают МС, причем распространенность его отличается в различных этнических группах (что может быть обусловлено особенностями питания): среди афроамериканцев она составляет 16%, среди латиноамериканцев – до 37%, в других этносах, населяющих США, МС встречается примерно в 23% случаев. В целом до 47 млн жителей США страдают МС [23]. В Европе, по данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), распространенность МС отличается по половой принадлежности: среди женщин старше 60 лет эта цифра достигает 35,4%, среди мужчин – 11,5% [24]. Российская статистика констатирует наличие МС у 18–22% взрослого населения [25]. При этом следует отметить, что распространенность МС в два раза превышает распространенность СД 2, который также входит в структуру МС и нередко отождествляется с последним. В ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов роста МС на 50%, причем за последние десятилетия отмечается рост случаев этого патологического состояния у лиц молодого возраста. Ранее считалось, что МС – это проблема людей среднего возраста, преимущественно женщин. Однако проведенные под эгидой Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) исследования свидетельствуют о том, что МС демонстрирует устойчивый рост среди подростков и молодежи. По данным исследователей из Вашингтонского университета (Сиэтл), в 1994–2000 гг. частота выявляемости МС среди подростков США возросла с 4,2 до 6,4%. Развитие данного синдрома у 32% наблюдаемых из этой возрастной подгруппы было ассоциировано с ожирением [26]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в шести федеральных округах нашей страны, около 12% подростков в возрасте от 12 до 17 лет имеют избыточный вес, из них 2,3% – ожирение, при этом у каждого третьего подростка с ожирением выявляются признаки

МС. По другим литературным источникам, МС диагностируется у половины детей подросткового возраста (до 50%) с ожирением [27–29].

Существенный вклад в развитие МС вносят нарушения углеводного обмена. Большинство лиц (до 74%) с предиабетом имеют МС, а вкупе с больными СД 2 это составляет колоссальные значения [30].

Во всем мире насчитывается 352,1 (233,5–577,3) млн человек – 7,3% (4,8–11,9%) от общего количества взрослого населения в возрасте 20–79 лет, которые, по имеющимся данным, страдают нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). Предполагается, что к 2045 году число людей в возрасте 20–79 лет с НТГ увеличится до 587 (384,4–992,7) млн, или 8,3% (5,6–13,9%) взрослого населения (по данным IDF). Лица с НТГ не только подвержены высокому риску развития СД, но и чаще пользуются медицинскими услугами, что способствует увеличению расходов здравоохранения.

Рост количества людей, страдающих СД, в нашей стране и во всем мире приобрел эпидемические пропорции. СД – это не только кризис в области здравоохранения, это общемировая социальная катастрофа. Мир начинает осознавать масштабы эпидемии СД и острой необходимости в принятии мер по борьбе с ней. Число людей, страдающих диабетом, с 1980 года увеличилось почти в четыре раза. Распространенность этого заболевания растет во всем мире, причем реальный рост заболеваемости СД опережает все пессимистические прогнозы. Так, согласно опубликованному в 2004 г. прогнозу на 2030 г., ранее называемому неутешительным, количество больных с СД 2 во всем мире должно было составлять 366 млн человек [30]. По данным IDF (Международной федерации диабета), эта цифра была достигнута уже в 2011 г. и сейчас в мире проживают не менее 425 млн человек, больных СД – 8,8% взрослого населения в возрасте 20–79 лет. Из них 2/3 – люди трудоспособного возраста. К 2045 году 693 млн человек в возрасте 18–99 лет, или 629 млн человек в возрасте 20–79 лет, будут жить с СД. «Сахарный диабет – болезнь, которая больше не ассоциируется с достатком» – Атлас диабета IDF 2017 г. [32].

Рост распространенности СД и его осложнений тяжелым бременем ложится на здравоохранение и экономику, составляя до 11% затрат на медицинскую помощь лицам в возрасте от 20 до 79 лет. В глобальном

масштабе, ежегодно больные СД тратят только на медицинскую помощь 727 млрд долл. США, что соответствует одному из каждых восьми долларов, потраченных на здравоохранение. Россия входит в число 10 стран с наибольшим общим объемом затрат здравоохранения, связанных с СД. По данным IDF в 2017 г. от СД погибли 4,0 (3,2–5,0) млн человек в возрасте от 20 до 79 лет. На СД приходится 10,7% от общей смертности среди людей в этой возрастной группе.

По сегодняшним прогнозам ВОЗ диабет будет занимать седьмое место среди причин смертности в 2030 г.

По оценкам IDF, в России проживают почти 8,5 млн больных СД, а по числу людей, страдающих этим заболеванием, наша страна занимает 7-е место в мире. Распространенность СД в России за 10 лет существенно возросла, аналогичная динамика отмечается и в США. В 2010 г. в нашей стране было зарегистрировано 3,38 млн человек с СД, из них у 2,87 млн человек диагностирован СД 2 [33]. Общая численность зарегистрированных пациентов с СД в РФ на 31.12.2016 составила 4,348 млн человек, при этом сохраняется стабильный рост СД в РФ: на 569 тыс. пациентов по сравнению с 3,779 млн на 31.12.2012. Особо надо отметить, что реальная распространенность СД 2 в 2–4 раза превышает регистрируемую по обращаемости. Результаты масштабного Национального эпидемиологического исследования (NATION) показали, что в рутинной клинической практике диагностируется менее чем 50% пациентов с СД 2. По данным этого исследования, фактическая распространенность СД 2 среди взрослого населения России составляет 5,4% популяции, из них более половины (2,9%) ранее недиагностированный СД 2 [34].

Известно, что СД является важнейшим независимым фактором риска ишемического инсульта [35]. Предпринимаемые медицинским сообществом меры по коррекции факторов риска сосудистых заболеваний за последние десятилетия привели к существенному снижению частоты ИИ. Однако наряду со значимыми успехами в нормализации систолического АД и уменьшении распространенности курения, прогрессирующее увеличение заболеваемости СД сыграло негативную роль в этой положительной тенденции. Распространенность больных СД среди пациентов с инсультом увеличилась в два раза за период с 1995 по 2012 г. и имеет склонность к дальнейшему увеличению [36].

Большинство компонентов МС сами по себе являются факторами риска развития острых и хронических ЦВЗ, а их суммарное воздействие во много раз увеличивает эту вероятность. Так, один из основных компонентов МС – ожирение – является грозным фактором риска развития острых ССЗ и АГ. Каждый третий человек трудоспособного возраста в России имеет ожирение, причем 45% россиян не считают лишний вес угрозой своему здоровью.

В Российской Федерации, по данным ВОЗ, избыточную массу тела либо ожирение имеют 56% мужчин и 62% женщин [37]. При этом популяционный риск развития различных заболеваний (при наличии ожирения) очень высок: у мужчин в возрасте 55–64 года риск развития ССЗ составляет 34%, у женщин 35–44 лет – 50%; риск развития СД 2 у мужчин в возрасте 45–55 лет – 17%, у женщин 35–44 лет – 33%.

Ежегодные затраты государства на управление этими факторами риска развития ОНМК достигают 15% от всех средств, направляемых на профилактику. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него [38]. Распространенность МС среди пациентов с ЦВЗ выше, чем среди людей того же пола и возраста без сопутствующей цереброваскулярной патологии, и составляет 62 и 34% соответственно. Известно, что МС способствует развитию и нарастанию различных нарушений сердечно-сосудистой системы, в частности ОНМК. Метаанализ 37 проспективных исследований показал повышение риска ССЗ и смертности на 78% у людей с МС. Согласно докладу Фрамингамского кардиологического исследования, вклад МС в риск развития ССЗ составляет 34% у мужчин и 16% у женщин. У лиц с СД и МС выявляется тенденция к большей частоте повторных инсультов по сравнению с больными без СД. Кроме того, у больных с СД летальность вследствие ОНМК достоверно выше, чем среди пациентов без СД, и достигает 40–59% при ИИ, а при кровоизлияниях – еще выше [39–46]. При СД резко возрастает риск кардиоваскулярных заболеваний: как причина смерти они отмечаются у 75% больных СД 2. По данным исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial, 1982), риск смерти от инсульта среди пациентов с СД был в 2,8 раза выше по сравнению с пациентами без СД, при этом риск смерти от ИИ был выше в 3,8 раза, от субарахноидального кровоизлияния – в 1,1 раза и от внутримозгового

кровоизлияния – в 1,5 раза [47, 48]. У пациентов, скончавшихся в Москве от сочетания ОНМК и острого инфаркта миокарда (ОИМ), в 28,2% случаев фоном являлся СД [49]. Уровень смертности от ЦВЗ у пациентов с СД, получающих инсулинотерапию, выше, чем у больных на пероральных сахароснижающих препаратах. Многие [50], но не все исследования [51] свидетельствуют об увеличении риска ИИ у лиц с диагностированным СД. Предполагается, что продолжительность гликемических нарушений играет важную роль в увеличении риска развития инсульта. Так, по данным С. Banerjee с соавт., продолжительность заболевания СД рассматривается как независимый фактор риска ИИ. По мере возрастания продолжительности заболевания увеличивался риск ОНМК: так, со стажем СД от 0 до 5 лет дополнительный риск составляет 1,7, от 5 до 10 лет – 1,8 и свыше 10 лет – 3,2 (95% CI 2,4–4,5). Риск развития ОНМК у больных с СД в целом возрастает на 3% в год и утраивается при стаже СД ≥ 10 лет [52]. Среди причин смерти пациентов с СД, по данным на 2016 г., ведущие позиции продолжает занимать сердечно-сосудистая патология при обоих типах СД: НМК являются второй по частоте причиной смерти больных СД 2, вызывая гибель 12,2% пациентов [53].

Традиционно МС рассматривается в связи с острыми сосудистыми катастрофами. Однако кластер метаболических нарушений приводит к сосудистой дисфункции и хронической церебральной гипоперфузии. Следует отметить, что для мозга характерно высокое энергопотребление, в нем утилизируется 50% глюкозы, тогда как все остальные органы и ткани в совокупности потребляют оставшиеся 50%. В связи с этим жизнеспособность нейронов критически зависит от мозгового кровотока (МК), обеспечивающего поступление кислорода и нутриентов [54]. Длительное сокращение потребления кислорода и энергии приводит к гипоксии и изменениям белковых структур мозга, тем самым связывая хроническую мозговую гипоперфузию с болезнью Альцгеймера [55].

Тесная взаимосвязь МС с ЦВЗ обусловлена прежде всего тем, что спровоцированные и/или усугубленные МС морфологические и функциональные изменения в сосудах способствуют развитию различных проявлений церебральной ишемии. МС приводит к выраженным изменениям гемореологии и системы гемостаза, которые имеют определяющее значение в возникновении, прогрессировании и прогнозе ЦВЗ. Происходит не-

ферментативное гликирование белков и образование нейротоксичного гликированного р-амилоида. Поперечное сшивание белков в результате неэнзиматического гликирования приводит к тому, что они становятся менее эластичными. Клетки крови и сосуды становятся жесткими и теряют свою функциональность.

Гипергликемия приводит к повышенному гликированию мембранных протеинов клеток крови, что снижает их упругость и, как следствие, продолжительность жизни. В результате отмечаются гиперагрегация тромбоцитов и повышенное высвобождение биологически активных веществ, способствующих тромбообразованию. Выявляются изменения и в эритроцитах, которые обладают самостоятельной свертывающей и фибринолитической активностью (ФА) и способны оказывать воздействие на функциональную активность тромбоцитов [56]. Выявлено влияние ИР и гипергликемии на изменение адгезивных свойств эритроцитов, повышение агрегации тромбоцитов (АТ) и выраженную дисфункцию эндотелия. Повышение уровня глюкозы вызывает изменение строения мембран форменных элементов крови (гликозилирование фосфолипидов), что в свою очередь ведет к образованию устойчивого во времени сладж-феномена эритроцитов и адгезивных свойств тромбоцитов. Данные нарушения сопровождаются активацией перекисного окисления липидов, трансмембранного АТФ-зависимого транспорта ионов и ухудшением энергетического обмена эритроцитов. Это приводит к повышению тромбопластической активности и вследствие выброса эритроцитарной АДФ способствует усилению АТ, гиперкоагуляции и тромбообразованию [57, 58]. Влияние МС распространяется не только на сосудисто-тромбоцитарный, но и на коагуляционный гемостаз, что проявляется в основном высоким уровнем фибриногена (ФГ) и снижением активности фибринолитической системы [59].

Особую роль в прогрессировании ЦВЗ при МС играет дисфункция эндотелия. Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми и реактивными при различных изменениях гемореологии и гемостаза. Именно эти клетки встречаются со свободными радикалами в условиях повышенного содержания холестерина и глюкозы, с высоким гидростатическим давлением внутри выстилаемых ими сосудов. Вышеупомянутые факторы приводят к повреждению эндотелия сосудов,

его дисфункции как эндокринного органа, ускоренному развитию ангиопатий и АС, активации гемостатических реакций и угнетению противосвертывающей системы крови. Под влиянием комплекса гормонально-метаболических нарушений (гипергликемии, гиперинсулинемии, гиперхолестеринемии, хронического воспаления) функция эндотелия претерпевает сложные изменения, что в итоге приводит к его дисфункции и создает предпосылки для раннего развития атеросклеротических изменений [60]. Эндотелиальная дисфункция приводит к нарушениям процессов регуляции гомеостаза, сосудистого тонуса, сосудистой проницаемости и активации тромбоцитов. Этот процесс характеризует уже ранние этапы развития МС и предшествует развитию не только макро-, но и микроангиопатий [60]. Эндотелиальные клетки взаимодействуют с перидитами, глиальными клетками и нейронами, координируя функционирование нейроваскулярной единицы [62]. Эндотелиальная дисфункция, ассоциированная с МС [63], приводит к нарушению МК и снижению интегративности нейроваскулярной единицы, что в результате формирует хроническую церебральную гипоперфузию. Эти нейрососудистые изменения лежат в основе формирования когнитивных нарушений (КН).

Во всем мире насчитывается около 50 млн людей с выраженными КН и ежегодно происходит почти 10 млн новых случаев заболевания. По оценкам ВОЗ, доля общего населения в возрасте 60 лет и старше с выраженными КН и деменцией на какой-либо момент времени составляет от 5 до 8 человек на каждые 100 человек.

По прогнозам ВОЗ, общее число людей с КН составит около 82 млн человек в 2030 году и 152 – к 2050 году. КН оказывают физическое, психологическое, социальное и экономическое воздействие не только на страдающих ею людей, но и на людей, осуществляющих уход за ними, на семьи и общество в целом. Их развитие связано с факторами риска, обусловленными образом жизни и общими для неинфекционных заболеваний: с отсутствием физической активности, ожирением, несбалансированным питанием, употреблением табака и вредным употреблением алкоголя, диабетом и гипертонией в зрелом возрасте. Другие потенциально изменяемые факторы риска включают депрессию, низкий уровень образования, социальную изоляцию и отсутствие когнитивной активности [64].

Таким образом, МС является одной из широко обсуждаемых проблем в современной медицине. Согласно мониторингу, проведенному Государственным научно-исследовательским центром (ГНИЦ) профилактической медицины, пациенты с высоким риском развития МС, а также при наличии МС только в 20% случаев получают антигипертензивную (гипотензивную) терапию и только в 10% проводится адекватная гиполипидемическая терапия [65]. Влияние МС на сердечно-сосудистую патологию в связи с угрожающим увеличением частоты МС во всем мире активно изучается, однако в основном эти работы отражают кардиоваскулярные проявления МС. При этом связь тех или иных проявлений МС и различных характеристик и параметров цереброваскулярной патологии изучена недостаточно. Это и побудило нас к анализу и подведению итогов существующих на сегодняшний день исследований, в том числе собственных, по взаимодействию этих двух актуальных проблем.

Глава 1.

Исторический аспект развития представлений о метаболическом синдроме

Комбинация метаболических расстройств, в настоящее время известная как МС, впервые была описана анатомом G.B. Morgagni в 1765 г. Он связал интраабдоминальное и медиастинальное отложение жира с гипертонией, АС, дислипидемией, синдромом ночного апноэ и гиперурикемией задолго до современных исследователей [1].

Giovanni Battista Morgagni (1682–1771)

Теоретические воззрения на МС эволюционировали на протяжении XX в. В 1923 г. шведский врач Eskil Kylin описал синдром, получивший название «гипертония – гипергликемия – гиперурикемия» [2].

Eskil Kylin (1889–1975)

В это же время отечественный ученый Г.Ф. Ланг указал на наличие патогенетической связи между АГ, ожирением, нарушениями углеводного обмена и подагрой.

Георгий Федорович Ланг (1875–1948)

Другие наши соотечественники – А.Л. Мясников и Д.М. Гротель (1926) – в своих трудах отмечали частое сочетание гиперхолестеринемии, гиперурикемии с ожирением и АГ [3].

Мясников Александр Леонидович (1899–1965)

В 1947 г. французский профессор M.J. Vague обратил внимание на тот факт, что тучные люди чаще страдают СД, АС, патологией щитовидной железы и камнями в почках [4]. Он впервые описал два вида ожирения: андроидный (мужской) и гиноидный (женский) – и развивал эту концепцию гетерогенности ожирения, указав, что именно андроидное ожирение чаще сочетается с ССЗ (рис. 1.1) [5].

Рис. 1.1. Андроидное ожирение у мужчины 60 лет, рост 168 см, вес 98 кг, АД 170/90 мм рт. ст., отличавшегося хорошим аппетитом и выпивавшего в день до 2 литров вина, который страдал перемежающейся хромотой (Vague J., 1956)

Проведенные в дальнейшем эпидемиологические исследования подтвердили связь висцерального ожирения с ИР и гиперинсулинемией (ГИ).

В середине XX в. были выдвинуты первые предположения о причинах взаимосвязи различных на первый взгляд нарушений.

В 1966 г. появился термин «метаболический синдром», его использовал J.P. Samus, объединяя подагру, СД и гиперлипидемию [6]. В 1981 г. немецкие ученые M. Hanefeld, W. Leonhardt использовали термин «метаболический синдром», выдвинув классическую теорию о МС [7]. В состав компонентов МС они включили ожирение, АГ, гиперлипидемию и СД 2. При этом ГИ была обозначена как важное звено в развитии АС.

Современная концепция МС связывается с именем Gerald Reaven, американского исследователя в области СД, профессора Стэнфордского университета. G. Reaven совместно с J.W. Farquhar в 1968 г. начали исследования в области ИР, а в 1988 г. результаты их длительных наблюдений приобрели широкую известность после выступления ученых на ежегодно организуемой лекции в честь Фредерика Бантинга.

Markolf Hanefeld

Gerald Reaven

Рис. 1.2. «Синдром X»

На основании результатов собственных исследований и работ других ученых G. Reaven впервые предложил единую патофизиологически обоснованную концепцию – концепцию «синдрома X» (Syndrome X) [8] (рис. 1.2). Несмотря на то что взаимосвязь различных метаболических нарушений неоднократно выявлялась ранее, именно G. Reaven принадлежит первенство гипотезы о едином патогенезе этих изменений и ведущей роли в их происхождении генетически детерминированной ИР.

Согласно ей, снижение эффектов действия инсулина – ИР – вызывает компенсаторную ГИ, что способствует формированию нарушений углеводного обмена (НТГ и СД 2), липидного обмена (в основном повышение уровня ТГ и снижение уровня ЛПВП) и АГ. Хотя ожирение не было включено G. Reaven в первичный список нарушений, вызываемых ИР, он уточнил, что ожирение коррелирует с ИР и ГИ, а поддержание массы тела и физическая активность необходимы для лечения «синдрома X».

Многие исследователи в 1980-е гг. посвятили свои работы взаимосвязям АГ, ожирения, дислипидемии и ИР (A.R. Christlieb et al., M. Modan et al., 1985; L. Landsberg, 1986; E. Ferranini et al., 1987; H. Lithell et al., 1988). В 1989 г. N.M. Kaplan дополнительно выделил абдоминальное ожирение как важнейший этиологический фактор формирования ИР и, объединив его с тремя основными клиническими последствиями данного метаболического нарушения (СД 2, АГ и гипертриглицеридемия), ввел понятие «смертельный квартет», подчеркнув этим, что подобное сочетание существенно повышает смертность населения от ССЗ.

В 1992 г. S.M. Haffner предложил термин «синдром инсулинорезистентности» как хорошо отражающий этиологию синдрома. Впоследствии в 1992–1993 гг. L.M. Resnick опубликовал свою теорию формирования «синдрома X» как генерализованной сердечно-сосудистой метаболической болезни. Согласно ей АГ, СД 2, ожирение, АС, а также гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) – это важнейшие клинические проявления единого заболевания – генерализованной сердечно-сосудистой метаболической болезни. Основным ее этиологическим фактором является мембранный дефект, приводящий к повышению концентраций свободных цитозольных ионов кальция и натрия и к понижению внутриклеточной концентрации ионов магния, а также рН. При этом ИР автор отвел лишь роль патогенетического механизма реализации данного мембранного дефекта [9, 10].

В Австралии в 1998 г. A.E. Gale предложил данный симптомокомплекс назвать CHAOS – аббревиатура от Coronary artery disease, Hypertension, Atherosclerosis, Obesity and Stroke, однако данный термин применяется для обозначения МС только в Австралии и Новой Зеландии [11].

МС как симптомокомплекс имеет более 20 различных названий (табл. 1), однако именно термин «метаболический синдром» [12, 13] получил широкое интернациональное распространение, в том числе в связи с тем, что использовался авторитетными экспертными группами при публикации клинических рекомендаций и других рабочих документов [14]. Термин «метаболический синдром» наиболее часто употребляется и в отечественной научной литературе.

Совершенствование диагностических и инструментальных возможностей позволило расширить список состояний, которые ассоциируются с МС: гипертрофия ЛЖ сердца с нарушением диастолической функции, нарушения системы гемостаза (увеличение концентрации ФГ и снижение фибринолитической активности крови), микроальбуминурия, хроническое субклиническое воспаление (увеличение уровня С-реактивного белка), синдром поликистозных яичников, эректильная дисфункция и ряд других. Согласно обзору имеющихся на сегодняшний день исследований в понятие МС входят следующие составляющие:

- 1) ИР;
- 2) ГИ;
- 3) висцеральное ожирение;

Таблица 1. Исторические названия термина «метаболический синдром»

Автор	Год	Название синдрома
Kylin E.	1923	Гипертензия – гипергликемия – гиперурикемия
Vague J.	1947	Соль центрального ожирения
Avogaro P.	1965	Полиметаболический синдром
Camus J.	1966	Метаболический трисиндром
Mehnert A.	1968	Синдром избытия
Haller A.	1977	Метаболический синдром
Hanefeld M., Leonhardt W.	1981	Метаболический синдром
Reaven G.	1988	«Синдром X»
Kaplan N.	1989	Смертельный квартет
Haffner S.	1991	Синдром инсулинорезистентности
Wilcox I.	1998	«Синдром Z»: МС + ночное апноэ
Алмазов В.А., Шляхто Е.В.	1999	Метаболический сердечно-сосудистый синдром

4) дислипидемия: повышение уровней ТГ и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), снижение уровня ЛПВП;

5) НТГ или СД 2;

6) неалкогольная жировая болезнь печени и стеатоз печени;

7) АГ;

8) эндотелиальная дисфункция;

9) почечная дисфункция: микро- и макроальбуминурия;

10) синдром поликистозных яичников;

11) воспаление: повышение С-реактивного белка (СРБ) и других провоспалительных цитокинов;

12) гиперкоагуляция: повышение уровня ФГ и ингибитора тканевого активатора плазминогена (PAI-1);

13) АС, ведущий к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Значительный диапазон диагностических критериев МС существенно затрудняет оценку распространенности этого состояния в различных популяциях. По количеству компонентов выделяют полный МС, включающий АГ, дислипидемию, ожирение, СД 2, и неполный – при отсутствии у пациента какой-либо перечисленной составляющей [1, 2].

В настоящее время МС принято рассматривать как кластер факторов с общей патогенетической основой. При этом каждый из этих факторов в отдельности и в совокупности с другими оказывает значительное влияние на риск развития ССЗ [3–6] и является предиктором АС и СД 2. В то же время при своевременной и адекватно подобранной терапии практически все проявления МС могут быть обратимы. Таким образом, в основе выделения МС лежит принцип первичной профилактики СД, АС и их последствий. Только при подобном видении проблемы обосновано само выделение такого понятия, как МС. В Северной Америке, Европе и России было предложено несколько вариантов критериев для постановки диагноза «метаболический синдром». Кратко остановимся на наиболее актуальных в настоящее время.

I. Критерии ВОЗ (1999). В рекомендациях, подготовленных экспертами ВОЗ с целью выявления лиц с максимальным кардиоваскулярным риском, подчеркивалась важность ИР как основы МС. Обязательным критерием для диагностики этого состояния является наличие ИР, определяемой с помощью гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста (инвазивный метод, недоступный в широкой клинической практике для скрининга метаболических отклонений). Кроме того, ИР верифицировалась при нарушенной гликемии натощак, НТГ, СД 2 в сочетании с любыми двумя нижеследующими критериями:

- индекс массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$ или соотношение ОТ к окружности бедер $>0,9$ для мужчин и $>0,85$ для женщин;
- уровень ТГ в плазме крови $\geq 1,7 \text{ ммоль/л}$;
- снижение концентрации ХС ЛПВП $<1,0 \text{ ммоль/л}$ у женщин и $<0,9 \text{ ммоль/л}$ у мужчин;
- АД $\geq 140/90 \text{ мм рт. ст.}$ или наличие гипотензивной терапии;

- микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой >20 мкг/мин или соотношение альбумин/креатинин ≥ 30 мг/г).

II. Критерии Европейской группы по изучению ИР (EGIR, 1999) [7].

Эти рекомендации имели преимущества в связи с простотой применения в клинической практике и эпидемиологических исследованиях. В качестве основной причины МС также рассматривалась ИР, для определения которой не требовалось проведение малодоступного в практике клэмп-теста. Лучшим маркером ИР была предложена ГИ натошак (верхний квартиль значений в не-диабетической популяции). Для идентификации МС (согласно критериям EGIR) необходимо ее сочетание с двумя любыми следующими факторами:

- ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин;
- уровень ТГ в плазме крови $\geq 1,7$ ммоль/л и/или ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л;
- АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или наличие гипотензивной терапии;
- глюкоза плазмы натошак $\geq 6,1$ ммоль/л или НТГ (не СД).

III. Американская кардиологическая ассоциация для выявления лиц с высоким риском ССЗ рекомендует использовать критерии Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III – АТР III) [8]. Определение АТР III – удобный в практическом применении диагностический инструмент. Абдоминальное ожирение стоит на 1-м месте среди критериев, так как оно лучше, чем ИМТ, коррелирует с метаболическими факторами риска. Согласно этим критериям, диагноз ставится при наличии трех и более факторов, представленных в табл. 2.1.

Таблица 2.1. Критерии диагностики метаболического синдрома АТР III, 2001

Фактор риска	Показатель
Абдоминальное ожирение (окружность живота)	Мужчины >102 см (>40 дюймов)
	Женщины >88 см (>35 дюймов)
Триглицериды	$\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл)
ЛПВП	Мужчины $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл)
	Женщины $<1,3$ ммоль/л (50 мг/дл)
Артериальное давление	$\geq 130/\geq 85$ мм рт. ст.
Глюкоза крови	$\geq 6,1$ ммоль/л (110 мг/дл)

Таблица 2.2. Критерии IDF для диагностики метаболического синдрома, 2005

I. Ожирение центрального типа	Объем талии с учетом специфики для различных этнических групп (у европейцев ≥ 94 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин)
II. Наличие любых двух факторов из нижеперечисленных:	<ul style="list-style-type: none"> – повышенный уровень ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л); – пониженный уровень ХС ЛПВП ($< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин); – повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак $> 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) или ранее диагностированный СД 2 – АГ (уровень систолического АД > 130 мм рт. ст. или уровень диастолического АД > 85 мм рт. ст.)

IV. В 2005 г. IDF предложила собственные критерии диагностики МС – универсальные и удобные для использования как в научных, так и в клинических и эпидемиологических целях. Отличием от предыдущих дефиниций МС стало наличие абдоминального ожирения как наиболее вероятного основания формирования МС, независимо ассоциированного с каждым его компонентом, вследствие чего оно было принято в качестве обязательного компонента диагностики синдрома. Кроме того, измерить ОТ в рутинной практике проще, чем оценить степень ИР. Согласно этим критериям, МС диагностируется при наличии абдоминального ожирения в сочетании с любыми двумя факторами риска (табл. 2.2) [9, 10]. При этом необходимо учитывать этнические особенности: так, отрезные точки ОТ для монголоидного населения значительно ниже, чем для кавказоидного (европеоидного) населения Европы и США (табл. 2.3).

Для некоторых этнических групп критерии ожирения не определены:

- южно- и центральноамериканской (рекомендуется пользоваться критериями для южноазиатской группы, пока не будут выработаны специфические этнические критерии);
- африканской – Субсахара (рекомендуется пользоваться критериями для европейской группы, пока не будут выработаны специфические этнические критерии);
- восточносредиземноморской и средневосточной (арабская) (рекомендуется пользоваться критериями для европейской группы, пока не будут выработаны специфические этнические критерии).

Помимо основных диагностических критериев, IDF рекомендует также изучение ряда дополнительных факторов, сопряженных с МС, – критериев риска ССЗ. Их использование в исследованиях может привести к мо-

Таблица 2.3. Расовые и этнические критерии диагноза ожирения

Раса (этническая группа)	Пол	Окружность талии
Европеоидная (в США используются критерии АТР III: окружность талии для мужчин <102 см, для женщин <88 см)	Мужчины	≥94 см
	Женщины	≥80 см
Южноазиатская (Китай, Малайзия, Азия, Индия)	Мужчины	≥90 см
	Женщины	≥80 см
Китайская	Мужчины	≥90 см
	Женщины	≥80 см
Японская	Мужчины	≥90 см
	Женщины	≥80 см

Таблица 2.4. Способы исследования дополнительных критериев метаболического синдрома

Факторы риска	Показатели
Изменения жировой ткани	Общее распределение жира, абдоминальное ожирение, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), определение композиционного состава тела (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия). Биомаркеры жировой ткани – лептин, адипонектин
Атерогенная дислипидемия	Аполипопротеин В, малые плотные ЛПНП
Дисгликемия	Пероральный глюкозотолерантный тест
Инсулинорезистентность (помимо гипергликемии)	Оценка ИР методом НОМА-IR, клэмп-методом, определение инсулина, проинсулина, свободных жирных кислот (натошак и в ходе ПГТТ*)
Дисрегуляция сосудистой стенки (помимо АГ)	Исследование эндотелиальной дисфункции, микроальбуминурия
Провоспалительный статус	Повышение высокочувствительного С-реактивного белка, уровня цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6), снижение адипонектина
Протромботический статус	Прокоагуляционные и фибринолитические факторы, в том числе ингибитор активатора плазминогена-I и фибриноген
Гормональные факторы	Исследование состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

Примечание: * ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест.

дификации определения и новой клинической дефиниции в различных этнических группах (табл. 2.4)

Так, изменения, затрагивающие жировую ткань (общее распределение жира, абдоминальное ожирение, гепатическое отложение жира), предлагается определять с помощью компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии

(МРТ), изменение композиционного состава тела с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Целесообразно исследовать роль таких биомаркеров жировой ткани, как лептин, адипонектин. Оценивать атерогенную дислипидемию предлагается с определением аполипопротеина В и малых плотных ЛПНП, а дисгликемии – с помощью перорального глюкозотолерантного теста. Помимо гипергликемии, необходимо оценивать ИР методом гомеостатической модели для оценки резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) и клэмп-методом, а также определение инсулина, проинсулина, свободных жирных кислот (СЖК) натощак и в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Представляет интерес выявление дисрегуляции сосудистой стенки с исследованием эндотелиальной дисфункции, определением микроальбуминурии. Оценивать провоспалительный статус предлагается, выявляя повышенные значения высокочувствительного СРБ, цитокинов (фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и снижением уровня адипонектина. Протромботический статус рекомендовано оценивать с помощью прокоагуляционных и фибринолитических факторов, в том числе PAI-1 и ФГ. Определенный интерес представляет роль гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

V. Критерии Американской ассоциации сердца и Национального института сердца, легких и крови США (AHA/NHLBI, 2005). Эти критерии представляют модифицированные критерии АТР III в виде изменения уровня гликемии натощак. При этом, как и в предшествующих классификациях, диагноз ставят при наличии трех и более факторов (табл. 2.5) [11].

Таблица 2.5. Критерии AHA/NHLBI, 2005

Фактор риска	Показатель
Абдоминальное ожирение (окружность талии)	Мужчины >102 см (>40 дюймов)
	Женщины >88 см (>35 дюймов)
Триглицериды	≥1,7 ммоль/л (150 мг/дл) или медикаментозное лечение для снижения повышенного уровня триглицеридов
Липопротеиды высокой плотности	Мужчины <1,0 ммоль/л (40 мг/дл)
	Женщины <1,3 ммоль/л (50 мг/дл) или медикаментозное лечение
Артериальное давление	≥130/≥85 мм рт. ст. или наличие гипотензивной терапии
Гипергликемия натощак	≥5,6 ммоль/л или медикаментозное лечение

В том же 2005 году Американская диабетическая ассоциация и Европейская ассоциация по исследованию СД выступили с предложением о необходимости критического пересмотра различных аспектов МС. Были сформулированы рекомендации для практических врачей, согласно которым пациенты с параметрами сердечно-сосудистого риска, превышающими нормальные значения, должны модифицировать образ жизни, а в случае выявления явно патологических значений (например, АД $>140/90$ мм рт. ст., глюкоза плазмы натощак $- 7,0$ ммоль/л) лечение должно проводиться в соответствии с современными рекомендациями и стандартами. Однако в отсутствие завершенных рандомизированных контролируемых исследований о соответствующем фармакологическом лечении МС не следует считать доказанным, что медикаментозное лечение, направленное на снижение ИР, принесет явную пользу пациентам с МС. В табл. 2.6 приведены наиболее известные диагностические критерии МС.

VI. Критерии Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2007). В пересмотре рекомендаций ВНОК по диагностике и лечению МС (2009) последний характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и ГИ, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ. Основным критерием для диагностики МС является наличие у пациента центрального ожирения (ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин). Сочетание последнего с любым из двух дополнительных критериев является основанием для диагностирования у пациента МС.

Дополнительные критерии:

- АГ (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.);
- повышение уровня ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л);
- снижение уровня ХС ЛПВП ($<1,0$ ммоль/л у мужчин; $<1,2$ ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС ЛПНП $>3,0$ ммоль/л;
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л);
- НТГ (глюкоза в плазме крови через 2 ч. после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л).

Чуть позже, в 2010 г., ведущими российскими специалистами в области кардиологии, эндокринологии, гинекологии и гастроэнтерологии (как видим, в составе нет неврологов) были разработаны определение, диагностические

Таблица 2.6. Диагностические критерии метаболического синдрома

ВОЗ, 1998	EGIR, 1999	АТР III, 2001
Обязательно: ИР (клэмп-метод) или СД 2, гипергликемия натощак, НТГ + 2 признака: – ИМТ >30 кг/м ² или ОТ/ОБ >0,9 для мужчин и >0,85 для женщин; – ТГ ≥1,7 ммоль/л; – ЛПВП <1,0 ммоль/л у женщин и <0,9 ммоль/л у мужчин; – АД ≥140/90 мм рт. ст. или наличие гипотензивной терапии; – микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой >20 мкг/мин или соотношение альбумин/креатинин ≥30 мг/г)	Гиперинсулинемия натощак + 2 признака: – ОТ ≥94 см для мужчин и ≥80 см для женщин; – ТГ ≥1,7 ммоль/л и/или ЛПВП <1,0 ммоль/л; – АД ≥140/90 мм рт. ст. или наличие гипотензивной терапии; – глюкоза плазмы натощак ≥6,1 ммоль/л или НТГ (не СД)	3 признака: – ОТ >102 см для мужчин и >88 см для женщин; – ТГ >1,7 ммоль/л; – ЛПВП <1,29 ммоль/л у женщин и <1,03 ммоль/л у мужчин; – АД >130/85 мм рт. ст. – глюкоза >6,1 ммоль/л
IDF, 2005	АНА/NLBI, 2005	ВНОК, 2009
Ожирение центрального типа – ОТ ≥94 см для мужчин и ≥80 см для женщин + 2 признака: – ТГ ≥1,7 ммоль/л; – ЛПВП <1,29 ммоль/л у женщин и <1,03 ммоль/л у мужчин; – АД >130/85 мм рт. ст.; – глюкоза плазмы >5,6 ммоль/л или СД 2	3 признака: – ОТ >102 см для мужчин и >88 см для женщин; – ТГ >1,7 ммоль/л; – ЛПВП <1,3 ммоль/л у женщин и <1,0 ммоль/л у мужчин; – АД >130/85 мм рт. ст.; – глюкоза >5,6 ммоль/л	Ожирение центрального типа – ОТ ≥94 см для мужчин и ≥80 см для женщин + 2 признака: – АД ≥130/85 мм рт. ст.; – ТГ ≥1,7 ммоль/л; – ЛПВП <1,2 ммоль/л у женщин и <1,0 ммоль/л у мужчин; – ЛПНП >3 ммоль/л; – глюкоза >6,1 ммоль/л; – НТГ

критерии и основные направления первичной профилактики МС и его осложнений, которые и легли в основу документа «Консенсус российских экспертов по проблеме МС в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение». В этом документе подчеркивается особая важность мероприятий по выявлению и лечению МС для нашей страны [12]. Российские эксперты в области МС считают критерии, принятые ВНОК в 2007 г. и скорректированные в 2009 г., в которых центральным признаком является висцеральное ожирение, вполне обоснованными и корректными в РФ.

Предлагается использовать средние значения ОТ для европеоидной расы до тех пор, пока не будут установлены нормативы этого показателя для жителей РФ. Следует отметить, что различия во встречаемости МС в разных регионах свидетельствуют о том, что частота абдоминального

ожирения, МС и его отдельных форм зависит не только от расовых различий, но и от традиций, образа жизни, физической активности, характера питания (употребление высококалорийной, богатой животными жирами пищи), образования, пола, генетической предрасположенности, этнической принадлежности и многих других факторов.

Так, в динамике за 7 лет (1999–2006) распространенность МС в популяции некоренного населения Севера в целом увеличилась в 1,3 раза, преимущественно за счет пришлых мужчин (среди женщин пришлого населения распространенность МС осталась на прежнем уровне), в то время как у коренного населения Севера за 7 лет распространенность МС осталась без существенных изменений [13]. По данным Г.И. Симоновой с соавт. (2009), проводивших крупнейшее исследование в рамках международного многоцентрового эпидемиологического проекта HAPIEE II «Детерминанты ССЗ в Восточной Европе» с 2002 по 2007 г. в репрезентативной выборке (около 10 тыс. мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет) городских жителей Сибири, распространенность МС составила 25% (при этом отмечалась большая встречаемость МС у женщин) [14].

VII. Унифицированное определение метаболического синдрома. В 2009 г. ведущие мировые организации, занимающиеся проблемой МС, такие как *IDF, Национальный институт сердца, легких и крови, Американская кардиологическая ассоциация, Всемирная кардиологическая федерация, Международное сообщество по атеросклерозу и Международная ассоциация исследований в области ожирения (A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity)* – издали совместное научное заявление (*Joint Interim Statement*), нацеленное на гармонизацию диагностических определений МС. Результатом совместной работы ведущих международных организаций по изучению МС явилось создание нового определения. В этом документе были приведены единые критерии, за исключением ОТ. СД 2 не был исключен из определения, а большинство пациентов с СД 2 соответствуют критериям МС. ОТ нуждается в особом определении для различных стран. Было отмечено, что определение более точных пороговых значений ОТ для диагностики абдоминального ожирения среди различных этнических групп, среди мужчин и женщин требует долговременных проспективных исследований.

В этом документе обозначены существовавшие разногласия в трактовке МС, что вело к неоднородности групп лиц, соответствующих критериям МС. Так, при использовании критериев АТР III возможно 16 вариантов комбинаций, а при использовании критериев IDF – 11 вариантов. При сочетании различных комбинаций формируется большое количество весьма различающихся групп риска. Многообразие критериев, различия пороговых значений компонентов МС и отсутствие их четкой обоснованности делали концепцию МС крайне уязвимой. Вопрос включения или исключения СД из критериев МС связан со слишком очевидным прогностическим значением МС для последующего развития СД, а также с первоначальным предназначением синдрома не как фактора риска диабета, а как предиктора ССЗ. Также были обозначены следующие вопросы: о наличии четкого обоснования места в числе компонентов синдрома и других факторов риска кардиоваскулярной патологии; о равнозначности отдельных компонентов этого кластера симптомов.

Согласно обновленным консенсусным критериям, большинство пациентов с СД 2 имеют МС. Более того, подчеркивается, что лица с СД подвержены большему риску развития кардиоваскулярной патологии. Поэтому любой пациент с СД, имеющий другой метаболический фактор риска, должен получать лечение, включающее модификацию образа жизни, и при необходимости медикаментозную терапию с целью коррекции других компонентов синдрома [15, 16].

Для установления диагноза МС необходимо наличие трех из пяти нижеперечисленных критериев (табл. 2.7).

В 2010 г. был опубликован отчет Экспертного совещания ВОЗ, рассматривавший различные аспекты МС и его применения в практике.

Понятие МС исходно было предложено для выявления лиц с повышенным риском ССЗ и СД, поскольку МС является предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также смертности от СД 2 и всех причин. Однако критерии МС в сравнении с традиционными алгоритмами оценки сердечно-сосудистого риска могут быть менее эффективны. При этом определение МС не учитывает такие важные для СД и ССЗ факторы риска, как возраст, пол, наследственность, этническую принадлежность, предшествующие кардиоваскулярные события, уровень ХС ЛПНП, курение, физическую активность. Критерии МС имеют такие серьезные ограничения,

Таблица 2.7. Критерии МС (Совместное научное заявление (Joint Interim Statement) Международной федерации диабета, Национального института сердца, легких и крови, Американской кардиологической ассоциации, Всемирной кардиологической федерации, Международного сообщества по атеросклерозу и Международной ассоциации исследований в области ожирения)

Критерий	Показатель
Увеличение окружности талии	Специфические показатели для стран и популяций
Повышение уровня ТГ (или медикаментозное лечение по поводу повышения ТГ)	$\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл)
Снижение уровня ЛПВП (или медикаментозное лечение по поводу снижения ЛПВП)	у мужчин: $< 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл), у женщин: $< 1,3$ ммоль/л (50 мг/дл)
Повышение АД (антигипертензивная терапия с АД в анамнезе)	Систолическое ≥ 130 и/или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст.
Повышение уровня глюкозы натощак (или сахароснижающая терапия)	≥ 100 мг/дл

как включение пациентов с манифестным СД, сосудистыми заболеваниями и т. д. Очень важно, что до сих пор не существует доказанного специфического лечения МС, кроме изменения образа жизни. При этом каждый индивидуальный факт риска требует отдельного лечения. По заключению экспертов ВОЗ от 2010 г., МС фокусирует внимание на сложной многофакторной проблеме здравоохранения, но имеет ограниченное использование в качестве диагностического или терапевтического инструмента.

Перспективные направления в области исследования МС (ВОЗ, 2010): 1) Продолжение изучения общих метаболических путей, лежащих в основе патогенеза развития СД 2 и ССЗ. 2) Раннее выявление предикторов метаболического риска. 3) Развитие клинически эффективных и экономически обоснованных стратегий профилактики, направленных на снижение риска СД и ССЗ и основанных на эпидемиологических особенностях в различных популяциях. [17].

Активное обсуждение в течение более чем 20 лет проблемы МС, его патогенеза, диагностических подходов и возможностей лечебного воздействия высвечивает многие неразрешенные вопросы и сомнения о месте МС в клинической практике, правомочности существования МС как клинического диагноза [18]. Таким образом, многообразие подходов к диагностике МС, неоднозначное отношение к перспективам использования понятия МС в медицине стимулируют продолжение исследований по гармонизации представлений о его диагностических критериях, в том числе с использованием новейших возможностей и технологий.

3.1. Патогенез кластера факторов риска, входящих в состав метаболического синдрома

МС объединяет как клинические симптомы, так и лабораторные данные, которые позволяют идентифицировать ожирение, АГ, нарушения углеводного (в виде ИР и гиперинсулинемии) и липидного (особенно триглицеридемию) обмена. До настоящего времени нет единого мнения о том, предопределен ли МС генетически или он развивается исключительно вследствие воздействия факторов внешней среды. В этиопатогенезе МС выделяют две группы факторов: генетические и средовые. Вклад наследственного компонента в развитие МС варьирует от 30 до 70%, а вклад факторов окружающей среды оценивается приблизительно в 50% [1, 2]. Эпидемиологические исследования позволили сформулировать гипотезу экономного (бережливого) генотипа как основы его развития. Так, лица, проживающие в неблагоприятных условиях, должны обладать максимальной способностью к накоплению энергии в виде жировой ткани в благоприятный период. При смене условий среды на благоприятные генотип реализуется в нарушении углеводного обмена с развитием толерантности к глюкозе или в ожирении. Альтернативная гипотеза носит название фетального программирования и указывает на большое влияние внутриутробного питания в развитии МС. Так, пониженный вес при рождении может быть маркером повышенного риска возникновения ИР. При проведении семейных исследований выявлено, что снижение физической активности и высокоуглеводный характер питания являются основными факторами практически эпидемического роста заболеваемости МС. Высокая частота встречаемости МС в некоторых этнических группах доказывает существование генетической предрасположенности не только к частоте его возникновения, но и к тяжести клинических проявлений. Патогенез кластера факторов риска, входящих в состав МС, изучен не в полной мере, хотя по-прежнему в качестве основных остаются ИР и абдоминальное ожирение. Результаты последних лет свидетельствуют о том, что общим патогенетическим механизмом формирования основных компонентов МС является ИР – снижение

чувствительности тканей-мишеней к инсулину, приводящее к уменьшению инсулинозависимой утилизации глюкозы органами (печенью, мышцами). Хотя имеется тесная взаимосвязь между ожирением и ИР, до настоящего времени так и нет ответа на вопрос: что из них первично. По мнению одних авторов, первопричиной является наследственная предрасположенность к ИР, которая реализуется в условиях низкой физической активности и избыточного питания. В результате формирования компенсаторной ГИ блокируются инсулиновые рецепторы, экзогенные углеводы и жиры депонируются жировой тканью, липолитические процессы замедляются и прогрессирует ожирение. Другая гипотеза на передний план выдвигает висцеральное ожирение. Адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют СЖК, которые препятствуют связыванию инсулина с рецептором и нарушают передачу сигнала от рецептора в клетки, приводя к развитию ИР и компенсаторной гипергликемии. В качестве других вероятных дополнительных механизмов рассматриваются хроническая активация иммунной системы, дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, хронический стресс, влияние гормонов и цитокинов жировой ткани, влияние перинатальных факторов. Выявление взаимосвязи МС и жировой болезни печени, синдрома обструктивного апноэ во сне, онкологических заболеваний требует дальнейшего изучения. Существует генетическая теория возникновения МС, основанная на изменениях активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и нарушениях переноса глюкозы глюкозными транспортерами Glut-1 и Glut-4. Известно и описано более 50 мутаций гена к инсулиновым рецепторам, который локализуется на 19-й хромосоме. Однако генетический фактор в возникновении ИР чаще всего вторичен. К примеру, снижение веса тела приводит к уменьшению резистентности тканей к инсулину без воздействия на генетический аппарат пациента. В семьях больных СД 2 прослеживается наследственный компонент ИР. Данные, полученные в исследованиях близнецов, свидетельствуют о том, что наследование ИР варьирует от 47 до 66% случаев. Генетическая предрасположенность к развитию СД 2 показана во многих исследованиях, однако очень сложно различить влияние самих генов и формирование патологического фенотипа под воздействием факторов внешней среды. Даже появление ИР у монозиготных близнецов не всегда доказывает генетическую природу заболевания [3–5].

Например, курение во время беременности может повлиять на вес ребенка при рождении, а этот фактор потенциально связан с ИР. Кроме того, исследования показывают, что адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют непосредственно в воротную вену печени СЖК, высокие концентрации которых подавляют поглощение инсулина печенью, приводя к ГИ и относительной ИР [6]. В настоящее время доминирует теория патогенеза ИР при ожирении с участием самой жировой ткани, которая обладает эндокринной функцией, вырабатывая вещества, способные вызывать ИР [7]. Наиболее изучен вырабатываемый адипоцитами висцеральной жировой ткани лептин – гормон, участвующий в регуляции пищевого поведения и активности симпатической нервной системы, который тесно коррелирует с ИМТ. Установлена корреляция между содержанием лептина в сыворотке крови, ИР и ГИ. Лептин вырабатывается в процессе липогенеза и является стимулятором центра насыщения. При ожирении чувствительность рецепторов к лептину в гипоталамусе снижается, несмотря на повышение его уровня в крови. В то же время снижение веса приводит к нормализации уровня лептина, что, в свою очередь, повышает чувствительность к инсулину [8–10].

Эндокринный статус больных с МС характеризуется повышением уровней кортизола, тестостерона (у женщин), норадреналина, снижением уровней прогестерона, тестостерона (у мужчин) и соматотропного гормона. С ростом ГИ отмечается увеличение таких контринсулярных гормонов, как глюкагон, тиреотропный и тиреоидные гормоны, а также пролактина. Доказано патогенетическое влияние этих гормонов на развитие МС. У лиц с МС выявлены гендерные особенности гормонального статуса, состоящие в более высоких значениях базальной секреции лептина, инсулина, АКТГ и кортизола у женщин [11–14]. Попытки установить единственный фактор, ответственный за развитие МС, привели к выделению трех равноценных компонентов: глюкозо-инсулиновая ассоциация, липидный и гипертензивный компоненты (рис. 3.1). Активно изучаются и другие составляющие МС. Некоторые авторы вводят в состав МС гиперандрогению у женщин, обеспечивающую высокий уровень свободного тестостерона, гиперурикемию как индикатор метаболических сдвигов атеро- и диabetогенной направленности. Во многих исследованиях установлено, что уровень тестостерона положительно

и процессы перекисного окисления, угнетается синтез эндотелием оксида азота, обладающего антиагрегантным и сосудорасширяющим действием, что в конечном итоге приводит к развитию АГ. Кроме того, в результате увеличения поглощения глюкозы в клетках вентромедиальных ядер гипоталамуса повышается центральная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы. Это способствует поддержанию как вазоконстрикции, так и гипергликемии за счет снижения капиллярной сети и количества медленно сокращающихся волокон в скелетной мускулатуре, которая является основным потребителем глюкозы. Кроме того, гиперсимпатикотония стимулирует процессы липолиза в жировой ткани, способствуя прогрессированию ИР [15–17].

Нарушение углеводного обмена большинство исследователей считают центральным компонентом МС, поскольку основным интегральным механизмом, вокруг которого формируется цепь метаболических и гемодинамических нарушений, является ИР – снижение реакции тканей, чувствительных к инсулину (печень, мышечная, жировая ткань), на действие инсулина при его достаточной концентрации, приводящее к хронической компенсаторной ГИ [18–20]. Впервые феномен ИР был описан в 1939 г. Himsworth, который отметил невыраженный гипогликемический эффект инсулина у больных СД с избыточной массой тела. Невосприимчивость к инсулину может быть обусловлена тремя основными механизмами:

- 1) на пререцепторном уровне – синтезом аномального инсулина;
- 2) на рецепторном – снижением количества или аффинности рецепторов;
- 3) на пострецепторном – снижением количества молекул Glut4, нарушением фосфорилирования.

Инсулинорезистентность тесно ассоциирована с ожирением, отдельно оценить роль этих факторов в формировании МС весьма затруднительно. ИР имеется у 95% лиц с МС и у 25% людей, признаваемых здоровыми. ИР может быть генетически детерминированной и вторичной по отношению к ожирению, особенно висцеральному. Резистентность к инсулину ведет к снижению метаболических эффектов инсулина (подавление эндогенной продукции глюкозы, синтез гликогена, утилизация глюкозы на периферии, ингибирование липолиза в жировой ткани) и развитию компенсаторной ГИ. Влияние инсулина на обменные процессы происходит только после его связывания на мембране клетки со специфическими

гликопротеиновыми рецепторами, которые имеют высокое сродство к этому гормону. Основные биологические эффекты инсулина можно представить следующим образом:

1. Влияние на углеводный обмен: увеличивает утилизацию глюкозы мышечной и жировой тканями, синтез гликогена печенью и мышцами, повышает фосфорилирование глюкозы, уменьшает глюконеогенез и гликогенолиз.

2. Влияние на жировой обмен: повышает липогенез, активность липопротеидлипазы, увеличивает синтез жирных кислот, образование глицеринфосфата, эстерификацию жирных кислот в ТГ, уменьшает липолиз и кетогенез.

3. Влияние на белковый обмен: увеличивает поглощение аминокислот, синтез нуклеиновых кислот и белка, уменьшает белковый катаболизм. Рецепторы к инсулину присутствуют в большинстве тканей, но преимущественно биологическая активность инсулина проявляется в печени, скелетной мускулатуре и жировой ткани. Во многом состояние углеводного обмена зависит от количества рецепторов и их способности связываться с инсулином.

На молекулярном уровне резистентность к инсулину может быть вызвана нарушением передачи сигналов инсулина из-за повышенного фосфорилирования серина субстрата-рецептора инсулина-1 (IRS-1). Это изменение вызывает ингибирование фосфорилирования тирозина IRS-1, снижение связывания фосфатидилинозитол-3-киназы и снижение фосфорилирования и активации протеинкиназы. IRS-1 может быть фосфорилирован на сериновых остатках различными изоформами протеинкиназы C (PKC), которые активируются липидным диацилглицеролом или киназой стресс-киназы c-Jun N-концевой киназы при активации провоспалительными цитокинами [21] или в условиях стресса эндоплазматического ретикулула [22]. Было предложено много других механизмов, но их количественный вклад в резистентность к инсулину до сих пор не решен.

Экспансия жировой ткани вызвана гипертрофией адипоцитов, а не увеличением их количества. В свою очередь, крупные адипоциты менее чувствительны к антилиполитическому действию инсулина и обеспечивают высокий уровень экспрессии провоспалительного хемоки-

на – моноцитарного белка хемоаттрактанта. Основным компонентом инсулинорезистентности, связанным с ожирением является хронический воспалительный статус и инвазия жировой ткани моноклеарными клетками. Эти клетки высвобождают провоспалительные цитокины, которые способствуют нарастанию ИР в скелетных мышцах, печени и др. тканях. Скелетные мышцы являются основной тканью, обеспечивающей инсулин для стимулированной утилизации глюкозы, которая используется для синтеза гликогена и гликолиза. При резистентности к инсулину снижается передача сигналов инсулина, что в конечном итоге приводит к уменьшению транслокации переносчика глюкозы GLUT4 к плазматической мембране и нарушению инсулин-стимулированного транспорта глюкозы в клетку. В гепатоцитах действие инсулина подавляет глюконеогенез и гликогенолиз, результируя снижением продукции глюкозы печенью. ИР печени – главная причина тощачковой гипергликемии при МС. Дислипидемия при МС характеризуется повышением плазменных концентраций ЛПНП и мелких плотных ЛПНП. В результате гиперинсулинемии при МС отмечается увеличение уровней циркулирующих СЖК и ТГ. Печеночная резистентность к инсулину также способствует гиперлипидемии путем снижения клиренса ЛПНП и ЛПОНП. Наконец, отсутствие рецепторов инсулина в гепатоцитах увеличивает секрецию аполипопротеина В [23]. Продукция глюкозы печенью контролируется также и гипоталамусом с задействованием сигнальных путей n. Vagus. ИР на уровне гипоталамуса приводит к базальной (тощачковой) гипергликемии и нарушению регуляции аппетита. По крайней мере, часть анорексического эффекта опосредуется меланокортином, и он нарушается при ожирении. Ожирение связано с гиперактивностью симпатической нервной системы, которая может способствовать НТГ, стимулируя глюконеогенез и липолиз посредством симпатической иннервации печени и жира соответственно [24]. Действие инсулина также играет роль в контроле симпатической активности, которое увеличивается в ответ на повышенные уровни инсулина после смешанной еды или во время эугликемического гиперинсулинемического клэмп и уменьшается с голоданием. Инсулин может повышать активность симпатической НС, воздействуя на нейроны в дугообразном ядре гипоталамуса [25]. Симпатическая гиперактивность при ожирении способствует артериальной

гипертензии через вазоконстрикторные эффекты, в том числе сосудов почек. Последнее может приводить к гломерулярной гиперфилтрации, увеличению реабсорбции почечного натрия и увеличению продукции ренина. Симпатикотония ассоциирована с диастолической дисфункцией и гипертрофией левого желудочка, сердечной недостаточностью и нарушениями ритма сердца [26].

Нарушение симпато-вагального баланса с преобладанием симпатического тонуса коррелирует с ИР, АГ, дислипидемией и воспалением и может играть критическую роль в патогенезе МС в целом, рис 3.2 [27].

Изменения в передаче сигналов инсулина играют центральную роль в развитии метаболического синдрома, как обсуждалось выше. Эти нарушения могут играть определенную роль как в развитии ССЗ при МС, так и в развитии сосудистых осложнений СД, создавая среду гипергликемии, дислипидемии, воспаления и АГ. Однако аномальная сигнализация инсулина в артериях и других клетках органов-мишеней сама по себе способствует развитию заболеваний. ИР в эндотелиальных клетках участвует в гомеостазе глюкозы с использованием различных механизмов.

Прогрессирование легкой и умеренной ИР до манифестного СД зависит от способности клеток поджелудочной железы поддерживать уровни инсулина, достаточно высокие, чтобы преодолеть резистентность к инсулину и ограничить гипергликемию.

Избыток поступающих с пищей в организм питательных веществ, избыток липидов и углеводов сопровождается постоянной повышенной нагрузкой на инсулярный аппарат. До тех пор пока поджелудочная железа способна увеличивать секрецию инсулина, чтобы преодолеть инсулиновую резистентность, толерантность к глюкозе остается в норме. Гиперинсулинизм нарастает по мере развития ИР [28]. В свою очередь гиперинсулинизм усиливает ИР через снижение количества специфических рецепторов к инсулину, образуя порочный круг.

Говоря о генетической основе МС, ряд исследователей полагают, что его развитие обусловлено существованием одного (мажорного) или группы взаимодействующих между собой генов, которые могут одновременно стимулировать развитие всех компонентов МС, а также потенцироваться и/или реализовываться под влиянием факторов окружающей среды. В последнее время все большее внимание уделяется изучению молеку-

лярно-генетических факторов развития МС. Ведется активный поиск генов-кандидатов, и среди них рассматриваются следующие:

- ген инсулинового рецептора, многие известные мутации которого нарушают его функцию;
- гены белков семейства ИРС (ИРС-1 и ИРС-2) – белков, играющих ключевую роль в передаче инсулинового сигнала;
- гены PI-3-киназы, нарушение их функций приводит к снижению чувствительности к инсулину;
- ген ФНО- α , полиморфизм которого обнаруживает связь с различным риском ИР в большинстве исследований;
- PPAR- γ – в некоторых исследованиях показана связь его полиморфизма с риском развития ИР и абдоминального ожирения, а также с тяжестью течения заболевания;
- ген ангиотензинпревращающего фермента, для которого продемонстрирована связь полиморфизма с развитием МС среди пациентов, считающих себя практически здоровыми;
- гены белков – транспортеров глюкозы, мутации которых могут приводить к формированию ИР в раннем возрасте.

Согласно отечественным данным, риск развития МС в русской популяции связан с носительством аллеля Pro полиморфного маркера Pro12Ala гена PPARG2 и аллеля G полиморфного маркера G/T гена TCF7L2. Аллель Ala полиморфного маркера Pro12Ala гена PPARG2 и аллель T, напротив, ассоциированы с пониженным риском развития МС [29].

Полиморфные варианты генов FADS1, KCTD15, MAF, MAP2K5, TMEM18 являются важной составной частью генетической структуры предрасположенности к МС и/или к кластеру клинико-биохимических показателей риска МС [30].

При ИР и высокой чувствительности к катехоламинам активизируется липолиз, в адипоцитах высвобождается избыток СЖК. Ожирение характеризуется перераспределением отложения жира из подкожной клетчатки в абдоминальное депо и жировой эктопией и является типичным результатом ИР и резистентности к лептину. Это состояние вызывает метаболическую дисрегуляцию, повышение содержания СЖК, увеличение секреции жировой тканью провоспалительных факторов – адипокинов. В то же время это состояние вызывает липотоксичность,

хроническое воспаление, АГ, АС и в итоге сосудистые события [31], которые затрагивают все органы и системы органов человека. При висцеральном ожирении СЖК через систему воротной вены поступают в печень, где влияют на синтез липидов, вызывают ИР печеночной ткани и компенсаторную гиперинсулинемию. Помимо этого, СЖК вызывают липотоксическое воздействие на β -клетки поджелудочной железы, приводя к снижению их секреторной активности. На периферии избыток СЖК способствует нарушению поглощения глюкозы мышечной тканью, усугубляя ИР. ГИ также приводит к увеличению реабсорбции натрия, повышению активности симпатической нервной системы, еще больше активизируя процессы липолиза. В жировой ткани, помимо липолиза ТГ, происходит увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов: в плазме повышаются уровни ФНО- α , ИЛ-6 и т. п., которые увеличивают продукцию глюкозы печенью, ИР мышечной ткани, повышение образования ЛПОНП в печени. Повышенный уровень СЖК и цитокинов вызывает гиперпродукцию ФГ в печени и ингибитора тканевого активатора плазминогена в жировой ткани, приводя к формированию протромботического статуса. Включение этих механизмов определяет нарушения в различных сферах: эндотелии, тромбоцитах, системах фибринолиза и коагуляции, сосудистой архитектуре. Высокая концентрация СЖК при ИР – это путь к повреждению реактивности сосудистой стенки, эндотелиальной функции и инсулин-опосредованного метаболизма глюкозы [32]. Повышение уровня глюкозы вызывает компенсаторную ГИ, которая, с одной стороны, необходима для преодоления ИР и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки, с другой – имеет патологический характер, способствующей возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих к развитию СД 2, ишемической болезни сердца (ИБС) и других проявлений АС. Гипергликемия, ГИ и ИР играют большую роль в возникновении и развитии АС, в генезе которого при СД 2 решающая роль принадлежит двум механизмам: оксидативному стрессу и неферментативному гликированию. Следует отметить, что наличие МС и число его компонентов ассоциировано с наличием микро- и макрососудистых поражений у больных, что результирует возникновением цереброваскулярных и ССЗ [33].

тантного белка-1 и других цитокинов, в том числе в ответ на гипоксию жировой ткани или смерть адипоцитов. Циркулирующие цитокины, высвобождаемые макрофагами жировой ткани, также способствуют ИР в мышцах, печени и других тканях. В головном мозге нарушенная передача сигналов инсулина и скомпрометированное чувство насыщения способствуют усугублению переедания и ожирению.

Нарушение углеводного обмена – один из краеугольных камней в развитии и прогрессировании МС. В зависимости от степени этих нарушений их можно подразделить на следующие виды: предиабет (к нему относят нарушенную гликемию натощак (НГН), НТГ и явный СД. Предиабетические нарушения углеводного обмена – повышение глюкозы плазмы выше нормальных значений, но ниже, чем при клинически определяемом диабете (табл. 3.1). Предиабет может быть определен как изменение уровня глюкозы в плазме крови натощак или как НТГ, которое диагностируется при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе. Предиабет ассоциирован с МС и тесно связан с ожирением. Механизм, предопределяющий развитие при ожирении предиабета и МС, не изучен в полной мере, но имеет в своей основе общие метаболические нарушения.

Таблица 3.1. Критерии предиабета ADA (2019). no Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019 (American Diabetes Association Diabetes Care Jan 2019, 42 (Supplement 1) S13–S28; DOI: 10.2337/dc19-S002)

Глюкоза плазмы натощак	5,6–6,9 ммоль/л
Глюкоза плазмы через 2 часа после ПГТТ*	7,8–11,0 ммоль/л или HbA _{1c} 5,7–6,4%

Примечание: * ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест.

Следует отметить, что рядом организаций установлены менее жесткие критерии предиабета [35]. Для оценки нарушения углеводного обмена может быть использован такой показатель, как уровень гликированного (гликозилированного) гемоглобина (HbA_{1c}), в котором молекулы глюкозы конденсируются с β-концевым валином β-цепи молекулы HbA. Процент связанного с молекулой глюкозы гемоглобина дает представление о степени гипергликемии – он тем выше, чем длительнее и больше уровень глюкозы крови, и наоборот. Исследование должно быть выполнено с использованием метода определения HbA_{1c}, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization

Таблица 3.2. Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии [35]

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Н О Р М А		
Натощак и через 2 ч. после ПГТТ*	<5,6	<6,1
	<7,8	<7,8
Сахарный диабет		
Натощак, или через 2 ч. после ПГТТ, или случайное определение	≥6,1	≥7,0
	≥11,1	≥11,1
	≥11,1	≥11,1

Примечание: * ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест.

Program (NGSP) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Исследование HbA_{1c} в связи с простотой, большей комфортностью для пациента в сравнении с приемом 75 г безводной глюкозы при ПГТТ и с достаточной информативностью получает все большее распространение.

HbA_{1c}, по данным различных авторов, составляет 4–6% общего количества гемоглобина в крови здоровых людей, тогда как у больных СД уровень HbA_{1c} выше. В качестве диагностического критерия СД выбран уровень HbA_{1c} ≥6,5%, HbA_{1c} в диапазоне 5,7–6,4% идентифицирует лиц с предиабетом [36]. Кроме того, HbA_{1c} является более значимым предиктором развития СД и сердечно-сосудистых событий по сравнению с исследованием глюкозы крови натощак [37, 38]. По данным исследования EPIC-Norfolk [39], уровень HbA_{1c} служит независимым прогностическим фактором, позволяющим оценить риск смерти от ССЗ.

СД – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сочетается с повреждением, дисфункцией и развитием недостаточности различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов (ВОЗ, 1999). Для СД характерно длительное течение без клинических проявлений или со слабо выражен-

ной общей симптоматикой, на которую пациент длительно не обращает внимания. В настоящее время для диагностики СД используются критерии ВОЗ (табл. 3.2).

Требования к подтверждению диагноза у лиц, имеющих выраженные симптомы СД, отличаются от таковых у пациентов без симптомов. Также надо учитывать, что гипергликемия, выявленная при наличии острой инфекции, травмы или стресса, может быть транзиторной и не должна сама по себе относиться к диагнозу СД. Стандартом диагностики для определения концентрации глюкозы должен быть метод определения глюкозы в венозной плазме крови [40]. Для клинических целей диагноз СД всегда должен быть подтвержден повторным исследованием гликемии и определением HbA_{1c} в последующие дни, за исключением случаев уже установленного диагноза СД 2. При отсутствии симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз должен быть поставлен на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне, например, дважды определенный HbA_{1c} или однократное определение HbA_{1c} + однократное определение уровня глюкозы.

Еще одним методом оценки выраженности нарушений углеводного обмена может быть определение гликированного альбумина (ГА). Поскольку период полураспада альбумина сыворотки меньше, чем эритроцитов, определение содержания сывороточного ГА отражает контроль гликемии за меньший период времени по сравнению с уровнем HbA_{1c} . Хотя соотношение ГА (измеряемого в %) к HbA_{1c} (также в %) оценивается как 1:3, существует определенный диапазон (как правило, от 2 до 4) в распределении отношения ГА/ HbA_{1c} у пациентов с СД. В настоящее время этот показатель может рассматриваться как предиктор исходов сосудистых осложнений СД 2. Ранее в исследованиях было показано, что увеличение содержания ГА сопряжено с ухудшением течения ИБС. Кроме этого, у пациентов с СД 2 отмечается корреляция между снижением содержания прогениторных эндотелиальных клеток (клеток-предшественников) и повышением сывороточного ГА с прогрессированием асимптомного каротидного АС.

Вариабельность гликемии традиционно рассматривается в качестве ключевого механизма развития диабетических осложнений. Однако у пациентов с МС еще до развития манифестного СД показана роль вариабельности

гликемии на развитие цереброваскулярных событий [41]. Предполагается, что, поскольку функциональные варианты гена глутатион-S-трансферазы (GST) модулируют процессы клеточной детоксикации, возможна корреляция с вариабельностью гликемии, артериальной жесткостью и симпато-вагальным балансом, а GSTM1 может рассматриваться как локус риска развития МС и флуктуации глюкозы в неврологических нарушениях.

Другим важным звеном МС являются избыточный вес и ожирение, которые определяются как патологическое или чрезмерное накопление жира, представляющее риск для здоровья. Согласно ВОЗ диагноз «избыточный вес», или «ожирение», у взрослых ставится, когда ИМТ, рассчитанный по формуле $\text{вес (кг)}/\text{рост}^2 (\text{м}^2)$ больше или равен 25 кг/м^2 .

ИМТ является наиболее удобной мерой оценки уровня ожирения и избыточного веса в популяции, поскольку он одинаков для обоих полов и для всех возрастных категорий взрослых. Однако ИМТ следует считать приблизительным критерием, так как у разных людей он может соответствовать разной степени полноты. Основная причина ожирения и избыточного веса – энергетический дисбаланс, при котором калорийность рациона превышает энергетические потребности организма. Во всем мире отмечаются следующие тенденции:

- рост потребления продуктов с высокой энергетической плотностью и высоким содержанием жира;
- снижение физической активности в связи со все более сидячим характером многих видов деятельности, с изменениями в способах передвижения и возрастающей урбанизацией.

Изменения в рационе и физической активности часто становятся следствием экологических и социальных изменений в результате процесса развития, который не сопровождается соответствующей стимулирующей политикой в таких секторах, как здравоохранение, сельское хозяйство, транспорт, городское планирование, охрана окружающей среды, производство и сбыт продуктов питания, маркетинг и образование.

Повышенный ИМТ является одним из основных факторов риска таких неинфекционных заболеваний, как: ССЗ (главным образом, болезни сердца и инсульт), СД, нарушения опорно-двигательной системы, некоторые онкологические заболевания (в том числе рак эндометрия, молочной железы, яичника, предстательной железы, печени, желчного

пузыря, почки и толстой кишки). Риск этих неинфекционных заболеваний возрастает по мере увеличения ИМТ [42].

Ожирение, вызванное переением, существовало на протяжении всей человеческой истории (рис. 3.3). Портреты лиц с ожирением можно найти на барельефах храма в Карнаке (Египет), они присутствуют в мифологии стран Азии. Особый рост изображений МС наступает с расцветом художественной живописи и как символ знатности и богатства сохраняется до начала XX в. Среди семи смертных грехов, известных еще с библейских времен, два из них: чревоугодие и лень, известные в наше время как переение и низкая физическая активность, – являются основными причинами развития МС.

По оценкам ВОЗ, ожирение является пятым по важности фактором риска смерти в мире, следуя за повышением АД, курением табака, повышением уровня глюкозы крови и низкой физической активностью, однако в развитых странах оно выходит на 3-е место, вызывая 2,8 млн смертей в мире. Количество лиц с ожирением в настоящее время велико и продолжает расти. Во второй половине XX в. ожирение достигло масштабов глобальной эпидемии. К 2030 г. ожидается, что 38% населения всего мира будет иметь избыточную массу тела и 20% – ожирение [43].

Так, с 1980 по 2014 г. количество людей с избыточной массой тела удвоилось и составило 1,9 млрд, в том числе с ожирением – более чем 600 млн человек. По оценкам ВОЗ от 2015 г., в Российской Федерации 20,3% мужчин и 27,4% женщин старше 18 лет страдают ожирением.

Ожирение развивается вследствие взаимодействия генотипа и социальных, поведенческих и физиологических факторов. К ожирению следует относить ситуации, когда избыток жировой массы на 15% превышает идеальный вес или на 10% максимально допустимый вес тела. Меньший избыток веса определяется как избыточная масса тела и рассматривается как предболезнь. Увеличение массы тела достоверно связано с возрастом и снижением физической активности.

Жировая ткань – важнейшее энергетическое депо организма, а способность запасать энергию в виде жира является одной из основных жизненно важных ее функций, особенно при ограничении поступления энергии. В жировой ткани происходят процессы обмена жирных кислот, углеводов и образование жира из углеводов. Наряду с мышцами и печенью

жировая ткань является инсулинозависимой. Инсулин в жировой ткани подавляет активность гормон-чувствительной липазы, в результате чего уменьшается высвобождение СЖК и глицерина и снижается их уровень в плазме крови.

Причины избыточной массы тела кроются прежде всего в особенностях образа жизни и пищевого поведения (преимущественно избыточная калорийность пищи с преобладанием в рационе жиров при нарушенном суточном ритме питания), а также в недостаточной по отношению к потребляемой пище ежедневной физической активности. Несмотря на успехи современной генетики, очевиден вывод, что у подавляющего большинства людей нет моногенного наследования ожирения. В эволюционном плане развития человечества такие возможности запаса жира в организме ранее имели крайне важное значение. Согласно теории экономного, или бережливого, генотипа (*Thrifty genotype*), у наиболее приспособленных к выживанию представителей первобытно-общинных обществ (охотники-собиратели), вынужденных полагаться на циклическую доступность пищевых ресурсов по принципу «пир либо голод», постепенно развился экономный генотип. Термин «экономный генотип» применяется для обозначения гена или комплекса генов, обеспечивающих уменьшение утилизации энергии при избыточном поступлении в организм питательных веществ, и, наоборот, поддержание уровня энергообмена при недостатке питания или голоде. При естественном селекционном отборе это привело к избирательному преимуществу людей с экономным генотипом во времена существенных вариаций доступности пищи (ранние периоды истории человечества). Однако с изменением образа жизни в современном обществе (постоянное и обильное питание, гиподинамия) у многих популяций в настоящее время отмечается высокая степень предрасположенности к ожирению, СД и ССЗ [44].

Изучение центральных механизмов регуляции энергообмена позволило сформулировать нейроцентрическую гипотезу патогенеза СД 2 [45]. Основой для разработки данной гипотезы послужили следующие факты:

- 1) головной мозг является инсулиночувствительным органом, поскольку он получает сигналы от инсулина, лептина, ряда других гормонов и нутриентов и регулирует как массу тела, так и углеводный обмен;

2) нарушение восприятия данных афферентных сигналов приводит к увеличению потребления пищи, массы тела и снижению чувствительности к инсулину в печени;

3) ожирение тесно ассоциировано с лептино- и инсулинорезистентностью;

4) патология секреции инсулина поджелудочной железой, обусловленная генетической предрасположенностью в сочетании с неблагоприятными внешними факторами, сопровождается нарушением поступления гормона в центральную нервную систему (ЦНС), а также в периферические ткани, что предопределяет развитие СД 2.

В соответствии с нейрочентрической гипотезой ожирение и патология углеводного обмена являются следствием целого ряда факторов, которые препятствуют восприятию поступающей в мозг информации от ключевых периферических медиаторов энергообмена либо нарушают преобразование данной информации нейронами ЦНС. При этом снижение секреции инсулина может рассматриваться как первичное звено, поскольку ограничение поступления инсулина в головной мозг из сосудистого русла способствует увеличению массы тела и формированию ИР в печени. По мере прогрессирования ожирения вследствие увеличения количества жира в организме нарушение чувствительности тканей к инсулину усугубляется и в сочетании с патологией секреторной функции поджелудочной железы приводит к гипергликемии. ИР в нейронах ЦНС, поддерживающая избыточную массу тела, и ИР в ткани печени замыкают порочный круг [46].

Механизмы развития ожирения полностью не выяснены, однако известно, что оно является результатом активации двух основных процессов:

- а) увеличения объема жировых клеток вследствие накопления в них липидов без возрастания количества адипоцитов;
- б) усиленного образования жировых клеток из их предшественников – проадипоцитов [47].

Существует классификация ожирения по степени выраженности избытка веса, а также классификация ВОЗ (1997) по ИМТ (индекс Кетле):

- избыточная масса тела – ИМТ в пределах от 25 до 29,9 кг/м²;
- ожирение I степени – ИМТ от 30,0 до 34,9 кг/м²;
- ожирение II степени – ИМТ находится в пределах от 35,0 до 39,9 кг/м²;

- ожирение III степени – ИМТ $>40,0$ кг/м².

Ожирение также подразделяется по признаку распределения жира на андроидное (или абдоминальное), когда основная масса жира расположена в брюшной полости, на передней брюшной стенке, туловище, шее и лице (мужской тип ожирения), и гиноидное с преимущественным отложением жира на ягодицах и бедрах (женский, или глутеофеморальный, тип ожирения) [48].

Висцеральное ожирение напрямую связано с состоянием ИР. Этот тип ожирения характеризуется тем, что интраперитонеальный жир оказывает прямое воздействие на печень, а висцеральная жировая ткань является более метаболически активной, чем подкожная клетчатка. Прямое поступление СЖК и других биологически активных субстанций, секретируемых висцеральной жировой тканью в печень, представляется одним из патогенетических механизмов развития ИР. Очевидно, что именно висцеральное (андроидное) ожирение сочетается с низким уровнем ХС ЛПВП, повышением уровня ТГ и коагуляционными нарушениями, свойственными МС. ИР способствует ожирению, которое в свою очередь усугубляет ее [49]. Абдоминальный тип ожирения обычно развивается после 30 лет, по-видимому, вследствие возрастного повышения активности гипоталамуса. Это проявляется снижением чувствительности гипоталамуса и адренокортикотропного гормона к тормозящему влиянию кортизола, что ведет к небольшому, но все же хроническому избытку секреции кортизола. Не исключается, что в основе гиперпродукции кортизола может лежать генетическая предрасположенность. Для абдоминального ожирения характерны такие гормональные изменения, как:

- повышение кортизола;
- повышение тестостерона и андростендиона у женщин;
- снижение прогестерона;
- снижение тестостерона у мужчин;
- снижение соматотропного гормона;
- повышение инсулина;
- повышение норадреналина.

Абдоминальное ожирение вызывает интенсивный липолиз, что приводит не только к выделению большого количества СЖК, повышению концентрации внеклеточных липидов преимущественно в портальной

RCO – ацильный остаток высших жирных кислот

Рис. 3.3. Общая структура церамидов. Приводится по Н.А. Тюкавкина и соавт. (2010)

циркуляции и печени, но и к аккумуляции макрофагов в жировой ткани [50]. Эти состояния ассоциированы с ИР на уровне печени и с развитием системной ГИ и эндотелиальной дисфункции. Уровень развития ожирения и степень выраженности абдоминального накопления жира являются независимыми факторами риска развития МС. Гипотеза хронического переедания как пускового механизма метаболических и сосудистых нарушений была предложена R. Unger и Scherer Ph.E [51]. В ее основе лежат несколько патологических процессов, таких как липо-, церамидо- и холестеролотоксичность, причем каждый из них может привести к потенциально летальному заболеванию, вызванному эктопическим отложением липидов. Кроме того, липогенное воздействие в настоящее время рассматривается в качестве ведущей причины МС у лиц с хроническим потреблением избыточного количества калорий [51–53]. Взаимосвязь между эктопией холестерина и церамидами в патогенезе МС нуждается в дальнейшем исследовании, но оба этих фактора играют негативную роль.

Церамиды – это N-ацилированные производные спирта сфингозина. Чаще они входят в состав сложных липидов – сфингомиелинов, цереброзидов, ганглиозидов и др. (рис 3.3) по Н.А. Тюкавкина и соавт. (2010) [54].

Церамиды – метаболиты сфингомиелина, являющиеся вторичными мессенджерами многих патологических процессов. Известно, что ряд патологических состояний, в частности стеатогепатит, МС,

хроническое воспаление, СД 2, алиментарное ожирение, сопровождаются повышением содержания церамидов в тканях. Накопление церамидов в клетках сопровождается развитием пострецепторной инсулинорезистентности.

У пациентов с МС и ЦВЗ церамиды играют особую роль. В настоящее время накапливаются экспериментальные данные, свидетельствующие о ключевой роли сфинголипидов в патогенезе ССЗ, включая ИИ. Сфинголипиды, сигнальные молекулы, полученные из сфингомиелина, компонента клеточных мембран, играют важную роль во внутриклеточной и рецепторной передаче сигналов в состояниях здоровья и заболевания. Из этого класса сигнальных молекул церамиды регулируют плейотропные клеточные процессы, такие как пролиферация, дифференцировка, старение и апоптоз, и участвуют в реакциях клеточного стресса, например, ишемии. В частности, показано (несколько различных моделей ишемии/ реперфузионной травмы на животных), что накопление церамидов в ишемической ткани может быть решающим триггером апоптоза. Эндогенные церамиды выделяются, в частности, в плазматической мембране, эндоплазматическом ретикулуме, аппарате Гольджи и митохондриях. Отмечено взаимодействие между эффектами церамида, митохондриальной функцией и жизнеспособностью клеток [55].

По современным данным, у пациентов с ОНМК (вне зависимости от наличия СД) имеет место взаимно усиливающая патофизиологическая связь между гипергликемией, обусловленной инсультом, и накоплением церамида в веществе головного мозга. Считается, что церамиды индуцируют избыточную продукцию активных форм кислорода, приводящую к увеличению ишемического повреждения головного мозга, и этот процесс является глюкозозависимым [56].

Длительное избыточное поступление калорий рассматривается как основополагающая причина всего дальнейшего каскада процессов. От более ранних теорий развития МС эта концепция отличается принципиальными аспектами:

1) ожирение, считавшееся «заболеванием», описано как нормальный физиологический ответ на избыточное поступление калорий с пищей, что на самом деле играет защитную функцию (по крайней мере времен-

Рис. 3.4. Патогенез развития метаболического синдрома (Unger R. и Scherer Ph.E., 2010)

ную), депонируя токсические жирные кислоты в адипоцитах, не давая им тем самым повреждать другие органы;

2) ИР также рассматривается, скорее, как следствие (а не причина) отложений липидов;

3) резистентность к лептину показана как ключевая причина того, почему гиперлептинемия при избыточном питании со временем теряет протективную роль (то есть предотвращения накопления липидов в органах-мишенях), что ведет к развитию МС.

Вариабельный период от появления избытка массы тела до развития МС [57, 58] связывают с антилипотоксическим действием лептина

во время переедания (рис. 3.4). Секреция лептина возрастает параллельно с отложением жира в адипоцитах, предотвращает липотоксичность и минимизирует эктопическую аккумуляцию липидов вне адипоцитов. Хроническое поступление избытка калорий с пищей – *sine qua non* («необходимое условие», буквально – «то, без чего невозможно») МС. Развитие синдрома ускоряется, если повышенный калораж пищи связан с избытком жиров и глюкозы и/или других углеводов. Эти нутриенты потенцируют секрецию инсулина, приводя к ГИ, что активизирует экспрессию липогенного транскрипционного фактора SREBP-1c и его энзимов. Известно, что пищевые предпочтения формируются в течение первых лет жизни. И эти приобретенные в раннем детстве предпочтения могут доминировать на протяжении всей жизни.

Парадокс ожирения. Следует отметить, что МС и ожирение – не синонимы. Ранее было показано, что пациенты с ожирением, но без метаболических расстройств имеют меньший риск развития АС и ССЗ [59, 60].

Парадокс ожирения является активно и зачастую неожиданно эмоционально обсуждаемым в современных публикациях.

Имеются сообщения о том, что что больные с избыточным весом с ХСН имеют лучшую выживаемость, чем пациенты с низким весом [61]. Причина этого парадокса остается неясной. Одной из потенциальных причин парадокса ожирения является то, что липиды в циркулирующей крови связываются с эндотоксинами и/или рецепторами лейкоцитов и ингибируют их повреждающее воздействие. В качестве другого объяснения служит известное преобладание катаболических процессов при ХСН, а поэтому больший запас энергетических ресурсов рассматривается как полезный у пациентов с ожирением и ХСН [62]. Но эти предположения отвергаются в других исследованиях, где не найдено подтверждения пользы ожирения при ХСН [63].

Кроме того, парадоксальный эффект воздействия ожирения на состояние сосудистого русла в артериях кароидной системы не был подтвержден. Напротив, было показано, что ожирение является независимым фактором риска дестабилизации бляшки, особенно у мужчин моложе 70 лет, значительно увеличивая такой риск у лиц с МС [64].

Доказано, что висцеральное ожирение ассоциировано с ИМТ, оно увеличивает кардиометаболический риск независимо от возраста, расы

или ИМТ и может служить как маркером такого риска, так и целью терапии [65].

Наиболее ярким клиническим признаком МС является АГ, взаимосвязь которой с ИР считается твердо установленной и находит подтверждение и в современных исследованиях [66]. В ряде случаев АГ может быть первичным звеном в патогенезе МС. Длительная, плохо контролируемая АГ вызывает нарушения периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, к относительной ГИ и ИР. Основным сердечно-сосудистым фактором риска, связанным с инсультом, является системная гипертензия, сопровождаемая ожирением [67].

Еще в 1980-х гг. ученые пришли к выводу, что сочетание АГ с метаболическими факторами риска – это не механическое скопление, а закономерное проявление единой цепи целого ряда сложных биохимических нарушений на тканевом уровне. В 1985 г. было высказано предположение о том, что ГИ может служить связующим звеном между АГ, ожирением и НТГ. В ряде исследований по прямому определению ИР было показано, что больные с АГ в среднем утилизируют на 40% меньше глюкозы, чем лица с нормальным АД. В эпидемиологических исследованиях продемонстрировано, что 64% больных с АГ имели ИР и только у половины пациентов она клинически манифестировала с нарушением углеводного обмена. В то же время у 36% больных, имевших гиперлипотеинемию или избыточную массу тела, ИР не выявлена. Таким образом, даже на фоне имеющегося в настоящее время огромного интереса к МС было бы ошибочно связывать каждый случай эссенциальной АГ с проявлениями тканевой ИР. Был определен ряд механизмов, объясняющих связь между АГ и ГИ (рис. 3.5) [68, 69]. В условиях ГИ и ИР происходят следующие патобиохимические реакции:

- повышение активности вегетативной (симпатической) нервной системы, что ведет к увеличению сердечного выброса, спазму сосудов и повышению периферического сопротивления;
- активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- повышение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах

Рис. 3.5. Схема развития артериальной гипертензии в рамках метаболического синдрома (Reaven G.M. et al., 1996)

почек, что приводит к задержке жидкости в организме, гиперволемии, спазму артерий в ответ на накопление натрия и кальция в сосудистой стенке;

- блокада активности инсулиночувствительных Na^+/K^+ и $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ АТФазы и, как следствие, повышение концентраций внутриклеточного натрия и кальция, увеличение их чувствительности к прессорным агентам, таким как норадреналин и ангиотензин;
- усиление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов за счет реализации прямого и опосредованного митогенного действия, что способствует увеличению общего периферического сопротивления сосудов.

В то же время показано, что, кроме вазоконстрикторного действия, инсулин обладает прямым вазодилаторным эффектом. Общее влияние инсулина на АД представляет собой равновесие между его прямым вазодилаторным эффектом и непрямым вазоконстрикторным эффектом, опосредованным через адренергическую стимуляцию. Наиболее вероятно, что при хронической ГИ возникает парадоксальная реакция со стороны

сосудов в связи с преобладанием митогенного и симпатикостимулирующего компонентов. Особую роль в ассоциации АГ и ИР играет ожирение абдоминального типа. В адипоцитах брыжейки и сальника идет синтез метаболитически активных веществ, ингибирующих выработку эндогенного оксида азота, что стимулирует вазоконстрикцию. Говоря о патофизиологической роли в возникновении и развитии АГ РААС, следует отметить, что все факторы повышения общего периферического сосудистого сопротивления приводят к снижению почечного кровотока, вызывая активацию РААС. Тканевая РААС функционирует независимо от уровня циркулирующего в плазме ренина и приводит к стимуляции липогенеза и накоплению липидов в адипоцитах. Увеличение массы жировой ткани может привести к развитию системного действия тканевого ангиотензина II. В то же время при длительной АГ развитию ИР способствует снижение периферического кровотока. Активность ренина плазмы – мощный и независимый фактор инсульта и сердечно-сосудистого риска. Высокая активность ренин-ангиотензиновой системы на фоне дефицита объема циркулирующей крови может вызывать генерализованный спазм сосудов, уменьшение скорости объемного кровотока, нарушение реологических свойств крови и, таким образом, создавать условия для атеротромбоза [70]. Обнаружена тесная связь между повышением уровня ренина плазмы и ГИ. К тому же в развитии компонентов МС принимает участие повышение уровня альдостерона. Повышенные значения альдостерона достоверно ассоциированы с увеличением АД. Высокое альдостерон-рениновое соотношение, то есть относительный избыток альдостерона, является предиктором для инсульта, особенно в условиях высокого потребления натрия [71]. АГ развивается примерно у 60% больных ожирением.

В последние годы также активно обсуждается роль лептина в усилении активности симпатической нервной системы. АГ при ожирении и ИР может быть связана с гиперлептинемией. Концентрация лептина в плазме прямо пропорциональна степени ожирения. Уровень лептина тесно коррелирует с ИМТ, АД, концентрациями ангиотензина II и норадреналина. Инсулин и лептин регулируют чувство насыщения на уровне дугообразного и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, стимуляция которых приводит к активации ряда симпатических нервов (почечных, надпочечниковых и висцеральных) и повышению концен-

трации катехоламинов в плазме [72]. Наличие причинной связи между гиперлептинемией, повышенной активностью симпатической нервной системы и АГ у пациентов с ожирением дискутируется [73, 74]. Специфические мутации генов лептина и меланоокортина (на животных моделях) при ожирении, не сопровождаемом гипертензией, действие α -меланоцитостимулирующего гормона и активность симпатической нервной системы при индуцированной ожирением АГ играют потенциальную роль протективных и промотирующих факторов АГ. Кроме того, взаимодействия ген – среда могут потенциально модифицировать экспрессию генов, а эпигенетические механизмы могут также способствовать АГ, индуцированной ожирением. Наконец различия в питании, микрофлоре кишечника, пребывании на солнце и в физических нагрузках могут играть важную роль в наличии или отсутствии повышения АД при ожирении.

Основная триггерная роль в развитии АГ отводится ГИ и ИР. Допускается, что у разных больных эти факторы, являясь первичными метаболическими эффектами, могут вызвать развитие АГ разными путями или их сочетанием. Один и тот же механизм развития АГ может быть обусловлен разными причинами. Так, например, задержка натрия может быть вызвана как прямым действием инсулина, так и опосредованным – через активацию симпатoadреналовой системы и РААС. И если в последнем случае активность ренина плазмы будет повышена, то в других, где ведущим является механизм непосредственной задержки натрия под действием инсулина, активность ренина плазмы может быть компенсаторно снижена. По некоторым данным, у 50% больных АГ отмечают повышенное содержание инсулина крови, что в большинстве случаев сочетается с НТГ и дислипидемией. Это может служить основой для объяснения противоречивости полученных ранее данных о роли того или иного фактора в повышении АД при АГ [75]. Одной из отличительных черт АГ при МС является повышение тонуса симпатической нервной системы на фоне снижения тонуса парасимпатической. Именно этим, по мнению многих исследователей, объясняются нарушения суточного ритма АД. В норме суммарное время повышения АД в сутки не должно превышать 25%, причем исключительно важны для прогноза ночное снижение АД и урежение частоты сердечных сокращений. Клиниче-

ски метаболическая АГ имеет ряд особенностей – для нее характерны профили *pondipper* или даже *highdipper*, высокая вариабельность АД, как правило, высокая солечувствительность [76].

Дислипидемия при МС характеризуется повышением уровня ТГ и снижением ЛПВП. Дислипидемия сопутствует ИР в 88% случаев [77]. ГИ достоверно ассоциирована со специфическими изменениями липопротеинов: повышением уровня Апо-АI в составе липопротеинов, снижением индекса ЛПНП/Апо-В. Если сопоставить эти данные с метаболизмом липидов, очевидно, что именно такой дисбаланс является наиболее атерогенным (исключение – врожденные дислипидемии). Основное изменение липидного состава плазмы, связанное с синдромом ИР, включает повышение уровня липопротеинов, насыщенных ТГ, часто сопровождается снижением уровня ХС ЛПВП [78]. При этом увеличение ИР (определено по методу НОМА-IR) ассоциировано с приростом содержания окисленных ЛПНП и соотношения окисленных ЛПНП/ЛПВП [79]. Фракция ХС ЛПНП неоднородна. Показано, что Апо-B100, содержащие липопротеиды, имеют 15 разновидностей и 3 подкласса: большие легкие (1,02–1,03 г/мл), промежуточные (1,03–1,04 г/мл) и маленькие плотные частицы (1,04–1,06 г/мл). Маленькие плотные частицы наиболее атерогенны и в норме не превышают 30% фракции ЛПНП. Для них характерны плохое сродство к рецепторам ЛПНП, пролонгация времени пребывания в плазме, способность пенетрировать эндотелий, электростатическое связывание с протеогликанами, низкая резистентность к перексидации [80]. ИР повышает мобилизацию СЖК из жировой ткани, увеличивая выработку ЛПОНП в печени; дальнейшая регуляция экспрессии липопротеинлипазы в этих условиях приводит к сокращению внутрисосудистого катаболизма богатых ТГ ЛПОНП. В результате происходит окончательное повышение содержания ТГ, которые действуют как субстрат для переноса ХС, опосредованного белком, переносящим эфиры холестерина от ЛПВП. Этот процесс благоприятствует выработке ЛПНП и дефектных, богатых ТГ ЛПВП со сниженными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Действуя однонаправленно, эти изменения способствуют усиленному отложению ХС в артериальной стенке, что способствует атерогенезу [81].

Говоря о механизмах нарушений липидного обмена при МС, необходимо вспомнить, что условно выделяют два пути липидного обмена, в зависимости от поступления липидов в кровь. Экзогенный путь – поступление липидов с пищей через кишечник с формированием хиломикронов, циркуляция в плазме, поглощение гепатоцитами путем эндоцитоза. Эндогенный путь – синтез липидов в печени и выход их в плазму. Таким образом, проникновение липидов через эндотелий и циркуляция липидов в плазме являются единым звеном обоих путей, после которого происходит либо захват липидов гепатоцитами, либо расщепление в периферических тканях (преимущественно печень, мышечная и жировая ткани) или их депонирование (жировая ткань). До 75–80% ЛПНП метаболизируется в печени, связываясь с ЛПНП-рецепторами гепатоцитов при помощи аполипопротеина Е. Альтернативный путь выведения ЛПНП из кровотока – захват их особыми секвенджер-рецепторами макрофагов.

Богатые ТГ ЛПНП являются субстратом для гепатической липазы, а усиленный их липолиз приводит к формированию маленьких плотных ЛПНП [82], обладающих усиленной атерогенной активностью, механизмы которой включают:

- 1) низкое сродство к рецептору ЛПНП;
- 2) облегченный вход в артериальную стенку;
- 3) восприимчивость к окислению;
- 4) больший период полужизни [83].

Увеличение уровней маленьких плотных ЛПНП представляет собой увеличение числа атерогенных частиц, которые не могут быть отражены уровнями ЛПНП.

В ходе проспективного наблюдения за 1558 взрослыми добровольцами мужчинами в Упсале (Швеция) (у которых на момент включения не были установлены АГ, СД и гиперлипопротеинемия) с определением содержания жирных кислот при включении в исследование через 20 лет было выявлено, что развитие МС произошло у лиц со значительно более высокими исходными уровнями насыщенных жирных кислот [84]. В исследовании Esposito и соавт. [85] было показано, что пища, богатая жирами, способствует повышению уровня ИЛ-18 (маркер воспаления) и снижению уровня адипонектина, что свидетельствует об усилении воспаления и снижении чувствительности к инсулину после приема жирной

пищи. Спустя 2–4 ч. после приема пищи, богатой жирами, даже у здоровых людей повышаются уровни ФНО- α и ИЛ-6 [86]. Эти данные позволяют предположить, что сам по себе прием пищи, содержащей много жиров, провоцирует развитие процессов воспаления. Как показали современные исследования с использованием повторной биопсии жировой ткани, прием пищи, содержащей жиры и сладкие напитки, приводит к увеличению экспрессии генов провоспалительных цитокинов жировой ткани [87]. В то же время рацион питания, богатый углеводами, особенно легко усваиваемыми, способствует развитию ожирения и МС. Если рассматривать патогенез МС с позиции дислипидемии, происходит следующая цепочка событий (рис. 3.6), приводящих к формированию патологического состояния [88–90]:

Рис. 3.6. Схема атерогенеза

- поступление уже окисленных, активных форм ЛПНП, прошедших через эндотелий, в субэндотелиальный слой;
- поглощение их тканевыми макрофагами, обезвреживающими окисленные активные соединения;
- постепенное превращение макрофагов, избыточно накопивших ЛПНП и не сумевших справиться с их утилизацией, в пенные клетки;
- одновременное выделение макрофагами целого ряда биологически активных факторов – интерлейкинов, цитокинов, факторов роста и др.;
- развитие воспалительной реакции в субэндотелиальном слое сосудов, что сопровождается миграцией туда лимфоцитов, нейтрофилов, реакцией со стороны тучных клеток, тоже выделяющих различные активные вещества;
- повреждение эндотелия.

3.2. Провоспалительное состояние при метаболическом синдроме

Еще одной важной характеристикой МС является состояние активации многих «воспалительных» агентов, увеличение уровня которых в крови указывает на хроническое субклиническое воспаление, рассматриваемое как важный компонент МС.

Хроническое воспаление вкупе с висцеральным ожирением и дисфункцией адипоцитов и ИР играет ведущую роль в прогрессировании синдрома. Цитокины жировой ткани и неэстерифицированные жирные кислоты являются связующим звеном ожирения, ИР, воспаления и атерогенеза [91].

Так, в условиях висцерального ожирения и ИР усиливается инфильтрация жировой ткани макрофагами, что ведет к развитию провоспалительного статуса: жировая ткань продуцирует большое число адипокинов и цитокинов: ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β , СРБ, лептин, адипонектин и т. п. [92, 93], – что приводит к хроническому субклиническому воспалению. Свободные жирные кислоты активизируют воспалительные сигнальные пути через взаимодействие с представителями семейства толл-подобных рецепторов (Tolllike receptor – TLR) и секрецию цитокинов [94]. TLR – это рецепторы, распознающие патогены в иммунной системе, они служат для детекции микробов и передачи воспалительных сигналов [95, 96]. Была показана важная роль TLR в развитии ИР, индуцированной СЖК [97]. Инсулин обладает противовоспалительным действием, уменьшает содержание ФНО- α , ИЛ-6 и молекул адгезии, но развитие резистентности к инсулину блокирует этот важный механизм, а цитокины жировой ткани способствуют атерогенезу. ИЛ-6 – провоспалительный цитокин, он может стимулировать продукцию острофазовых белков, в том числе СРБ, ФГ и фактора Виллебранда (фФВ). СРБ синтезируется в печени и ассоциирован с воспалительными цитокинами ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1. Являясь медиатором эндотелиальной дисфункции (вызывает вазоконстрикцию, приводя к высвобождению эндотелина 1), СРБ считается важным предиктором развития ССЗ. Повышение уровня СРБ выше 3 мг/л является независимым предиктором ССЗ и используется как один из критериев американской национальной образовательной программы по контролю уровня холестерина в крови (National Cholesterol Education Program).

Показано, что уровни ИЛ-6 и СРБ поддерживают провоспалительный статус и ассоциированы с числом компонентов МС [98].

Инсулин в норме обладает вазодилатирующим эффектом благодаря способности стимулировать продукцию оксида азота (NO) эндотелием, что ведет к усилению кровотока и улучшает утилизацию глюкозы скелетной мускулатурой [99–101]. У пациентов с МС указанное действие инсулина становится неполноценным, что определяет снижение биодоступности NO и нарастание степени эндотелиальной дисфункции. NO, образующийся в эндотелии при участии фермента эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), представляет собой мощный сосудорасширяющий агент, который уменьшает АТ, замедляет адгезию моноцитов и лейкоцитов к эндотелию, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, а также препятствует окислению ХС ЛПНП [102]. Антитромботическое влияние NO также может быть связано с отрицательным воздействием на экспрессию PAI-1 – протромботического белка [103]. Показано, что под воздействием NO подавляются экспрессия и активность молекул адгезии и хемокинов, следствием чего является противовоспалительный эффект [104]. Стоит отметить, что в экспериментах на мышах, в которых присутствует нефункционирующая форма эндотелиальной синтазы NO, выявлено усиление взаимодействий между эндотелием и циркулирующими клетками крови [105]. Плазменная концентрация эндогенного ингибитора синтазы NO – асимметричного диметиларгинина (ADMA) – быстро повышается в ответ на избыточное употребление пищи: спустя 5 ч. после однократного приема порции еды (с повышенным содержанием жира) в плазме крови пациента с СД 2 более чем в 2 раза повышается уровень ADMA [106]. В эксперименте с искусственно вызванным СД 2 уровень ADMA был прямо пропорционален степени гипергликемии [107]. Дозозависимые корреляции циркулирующего в плазме крови ADMA и ИР были выявлены и в клинических исследованиях [108]. У пациентов с СД 2 отмечена корреляция уровня HbA_{1c} и ADMA [109]. Интересным представляется тот факт, что концентрация ADMA не была повышена у пациентов с АГ, если у них не были выявлены признаки резистентности к инсулину [110]. Такая тесная взаимосвязь ADMA и ИР позволяет предположить, что ADMA участвует в патогенетических путях, детерминирующих развитие МС [111]. Опосредованно ADMA запускает каскад

реакций, сопровождающихся образованием реактивных форм кислорода, активацией толл-подобного рецептора 4 (TLR4) и усилением образования провоспалительных цитокинов (в частности ИЛ-6) [112]. Указанные факты свидетельствуют об ADMA как о потенциально проатерогенном факторе, реализующем свое воздействие не только как антагонист NO, но и как биологический активный агент, принимающий непосредственное участие в поддержании ИР.

Особый вклад в развитие атерогенных изменений при МС вносят провоспалительные реакции, проходящие при участии различных медиаторных молекул. ФНО- α – один из основных медиаторов воспаления в организме, обладающий поливалентным и неоднозначным влиянием на сосудистую патологию [113]. ФНО- α продуцируется макрофагами жировой ткани. Ожирение сопряжено с избыточной продукцией этого провоспалительного медиатора, также влияющего на развитие ИР. ФНО- α является цитокином, активирующим многие воспалительные пути, в частности транскрипционный нуклеарный фактор (NF κ B). Помимо усиления прокоагулянтного потенциала, ФНО- α вызывает гиперэкспрессию провоспалительных, проатерогенных и протромботических генов [114]. ФНО- α – это паракринный медиатор адипоцитов, который вызывает снижение чувствительности последних к инсулину [115], индуцирует апоптоз адипоцитов, а также участвует в формировании ИР посредством ингибирования ФНО- α сигнального пути IRS-1. Паракринное действие фактора ФНО- α усиливает высвобождение СЖК, что в свою очередь способствует развитию атерогенной дислипидемии [116]. Плазменная концентрация ФНО- α положительно коррелирует с весом тела, ОТ и уровнем ТГ, в то время как обратная зависимость существует между уровнем ФНО- α и содержанием ХС ЛПВП.

Многие исследователи указывают на важную роль в атерогенезе хемокинов, заключающуюся в инициировании миграции лейкоцитов в зону атеросклеротического повреждения. Относительно малоизученным является хемокин CXCL16, обладающий (в качестве хемокина он усиливает провоспалительный потенциал гладкомышечных клеток) свойствами молекулы адгезии [117]. Именно с последним связывают медиаторную активность CXCL16 в отношении адгезии Т-лимфоцитов к эндотелию [118]. Концентрация растворимого CXCL16 значимо повышена при МС,

а также коррелирует с толщиной комплекса «интима-медиа» (КИМ) и наличием атеросклеротических бляшек (АСБ) в брахиоцефальных артериях [119].

Жировая ткань (как фактически самый крупный эндокринный орган в теле человека) продуцирует и секретирует определенное количество биоактивных молекул под общим названием адипоцитокины, которые вносят вклад в развитие заболеваний, связанных с ожирением.

К таким факторам относится резистин – адипокин, который, как предполагается, играет одну из ведущих ролей в формировании ИР, возникновении воспалений, развитии ожирения и ССЗ [120]. Резистин представляет собой пептидный коллагеноподобный гормон, который в большом объеме экспрессируется в моноцитах и макрофагах и в меньшей степени в адипоцитах. Наиболее активно резистин действует в отношении клеток воспаления, и с этим связывают его значение в развитии состояния хронического воспаления и ассоциированных патологий (в частности АС). Резистин может являться ценным биомаркером, отражающим процессы сосудистого воспаления у пациентов с МС. Подтверждена также медиаторная роль резистина в процессах атерогенеза. Плазменные уровни резистина коррелируют с толщиной КИМ и уровнем систолического АД, а также с резистентностью к инсулину. Концентрация резистина прямо пропорциональна количеству компонентов МС и НОМА-IR [121, 122].

Плазменный уровень такого гормона жировой ткани, как висфатин, коррелирует выраженностью провоспалительных изменений. Являясь многофункциональным протеином, висфатин играет важную роль в иммунных процессах, метаболизме, старении, реакции на стресс, а также участвует в нескольких патофизиологических процессах, способствующих развитию кардио- и церебральнососудистых заболеваний, включая АГ, АС, ИБС и ИИ. У пациентов с ИИ уровень висфатина повышается и может использоваться в определении долгосрочного прогноза клинических исходов ИИ [123].

Лептин – важный адипокин, также синтезируется в жировой ткани, принимает участие в регуляции массы тела, контролирует аппетит. Лептин влияет на глюкозный метаболизм независимо от потребления пищи. Лептин стимулирует окисление СЖК в печени, поджелудочной железе и скелетной мускулатуре. Вне зависимости от влияния на углеводный

и жировой метаболизм лептин воздействует на иммунную систему, увеличивая продукцию провоспалительных цитокинов и стимулируя Т-клеточную пролиферацию. У большинства пациентов с ожирением уровни лептина повышены, при этом отмечается снижение эффекта лептина на подавление аппетита. Это явление легло в основу концепции лептинорезистентности. Снижение чувствительности к лептину ведет к аккумуляции ТГ в жировой ткани, печени, поджелудочной железе, что служит причиной ИР.

В то же время есть концепция гипоталамической лептиновой недостаточности, обусловленной сниженной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, при этом способность лептина активировать гипоталамические сигналы снижена у лиц с МС. На фоне лептинорезистентности развиваются липотоксические нарушения, приводящие к развитию основных составляющих МС, как было описано выше: ИР, дислипидемии и гипергликемии. При этом предполагается, что лептин играет роль цитокина и может индуцировать острофазовые воспалительные реакции. Лептинорезистентность тканей и гиперлептинемия при МС также способствуют активации симпатической нервной системы, усилению сосудистого тонуса и повышению общего периферического сопротивления и, как следствие, повышению АД [124, 125].

Адипонектин продуцируется в жировой ткани и улучшает чувствительность к инсулину, ингибирует многие этапы воспалительного процесса. Ожирение приводит к уменьшению содержания в плазме адипонектина пропорционально висцеральному ожирению и риску развития АГ. Уровень адипонектина обратно коррелирует с выраженностью ИР. Адипонектин подавляет воспаление посредством снижения активности NF-κB. Снижение уровня адипонектина при висцеральном ожирении способствует эндотелиальной дисфункции, прогрессированию процессов атерогенеза. Гипоадипонектинемия является фактором риска развития АГ, независимо от ИР и СД 2. Адипоциты у пациентов с СД 2 становятся менее чувствительными к инсулину: возможно, именно этот факт определяет развитие гипоадипонектинемии при ИР. Снижение экспрессии адипонектина может также отражать синдром дисфункционального адипоцита. Неоднократно было показано, что в физиологических концентрациях адипонектин подавляет индуцированную ФНО-α экспрессию эндотелиальных молекул

адгезии, трансформацию макрофагов в пенистые клетки, а также экспрессию ФНО- α в последних [126, 127].

Структурным и функциональным аналогом адипонектина, по-видимому, является C1q/ФНО-связанный протеин – 3 (CTRP-3), обладающий противовоспалительными свойствами: он ингибирует связывание липополисахаридов с TLR4, а также снижает секрецию моноцитами ФНО- α и ИЛ-6. Плазменная концентрация CTRP-3 значительно снижается у пациентов с основными компонентами МС (ожирение, АГ), а его сходство с адипонектином предполагает наличие антиатерогенных свойств.

При анализе клеточных моделей ИР был описан провоспалительный адипокин – програнулин. Экспрессия последнего в эксперименте индуцировалась под влиянием ФНО- α , вызывая повышение другого провоспалительного цитокина – ИЛ-6 в жировой ткани. Сывороточные уровни програнулина существенно выше у пациентов с СД 2. Концентрация програнулина – независимый биомаркер доклинических, асимптомных стадий АС [128–131].

3.3. Гемореология, гемостаз, эндотелиальная дисфункция и протромботический статус при метаболическом синдроме

Кровь является важным посредником между ЦНС и внутренней средой организма, обеспечивая чрезвычайно высокие энергетические и метаболические потребности мозга. Биологическая система, обеспечивающая жидкое состояние циркулирующей крови и целостность стенок кровеносных сосудов, а также предупреждение и остановку кровотечений, обозначается как система гемостаза. Основная нагрузка функционирования системы гемостаза приходится на микрососудистое русло, в том числе в сосудах головного мозга. Система гемостаза в нормальных условиях находится в состоянии динамического равновесия, то есть в здоровом организме существует определенный гемостатический баланс (рис. 3.7), обеспечивающий синхронное функционирование механизмов свертывания крови и фибринолиза.

При нарушении этого баланса возрастает вероятность тромботических осложнений: так, неактивные факторы свертывания, присутствующие в 1 мм^3

Рис. 3.7. Гемостатический баланс

крови, достаточны для свертывания всего объема крови в течение 15 с. Активация коагуляционного звена гемостаза (клеточного и плазменного) сопровождается одновременным повышением активности фибринолитической системы и атромбогенной активности сосудистой стенки, что представляет собой проявление механизма обратной связи, обеспечивающей жидкое состояние крови и целостность стенок сосудов. Совокупность указанных процессов называется гемостатической активацией, и ее выраженность существенно различается в здоровом и больном организме. При этом способность свертывающих и противосвертывающих механизмов гемостаза компенсировать патологические процессы характеризуется как гемостатический потенциал. Процесс гемостаза можно разделить на пять последовательных этапов, частично дополняющих друг друга:

1) локальная вазоконстрикция, которая ограничивает первоначальную кровопотерю и способствует накоплению тромбоцитов и плазменных

Рис. 3.8. Тромбоцитарный (первичный) гемостаз: 1 — нормальные тромбоциты в кровотоке; 2 — местная вазоконстрикция с изменением формы тромба и секрецией; 3 — адгезия и активация GPIIb/IIIa; 4 — формирование тромбоцитарного агрегата

факторов свертывающей системы крови в месте повреждения сосудистой стенки;

2) адгезия и АТ, которые завершаются образованием тромбоцитарного тромба, или гемостатической пробки;

3) активация свертывающей системы крови, приводящая в конечном счете к образованию фибрина, который укрепляет тромбоцитарный тромб;

4) активация системы физиологических антикоагулянтов;

5) восстановление кровотока в результате удаления из просвета сосуда тромботических масс с помощью фибринолитических механизмов [132, 133].

Гемостаз состоит из двух взаимозависимых ступеней и соответственно различается как первичный и вторичный. В нормальных условиях гемостаз обеспечивается сосудистой стенкой, клетками крови, ферментными и неферментными компонентами плазмы. Особенно тесно связаны между собой сосудистая стенка и тромбоциты, которые выступают в роли связующего звена коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза.

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз обеспечивается тромбоцитами, эндотелием и гладкой мускулатурой сосудов.

Первичный гемостаз инициируется тромбоцитами по мере формирования ими тромбоцитарной пробки и, в свою очередь, может быть подразделен на три этапа: местную вазоконстрикцию, адгезию тромбо-

Рис. 3.9. Схема плазменного (коагуляционного) гемостаза (по Mc.Donald, K.Horn, 2002)

цитов к поврежденной стенке сосуда и их активацию, формирование тромбоцитарных агрегатов (рис. 3.8).

Вторичный гемостаз в норме включает активацию плазменных факторов коагуляции и фибринолитической системы, состоит из консолидации агрегатов фибрином и восстановления кровотока с помощью механизмов фибринолиза (рис. 3.9). Участие тромбоцитов в гемостазе представлено способностью к адгезии, агрегатообразованию, поддержанию нормальной структуры и функции стенок микрососудов и эндотелиальных клеток (ангиотрофическая функция), а также к секреции вазоактивных веществ и факторов роста, активации гемостаза и других веществ (секреторная функция). Пусковая роль тромбоцитов в первичном гемостазе предполагает их адгезию к поврежденному эндотелию, которая индуцирует высвобождение содержимого плотных и α-гранул, включая АТФ, серотонин, ионы Ca^{2+} , ФГ, катехоламины, ффВ, фибронектин, тромбоцитарный фактор 4, β-тромбоглобулин и др.

Поверхность тромбоцитов представляет собой функционально активное поле со специфичными рецепторами для тромбина, тромбоксана, коллагена, АДФ, ФГ и других лигандов, на котором происходит активация и взаимодействие факторов свертывания крови. Иначе говоря, тромбоциты выполняют уникальную роль места сопряжения двух основных

звеньев процесса внутрисосудистого тромбообразования – агрегации и выпадения сгустка фибрина. В процессе активации гемостаза гликопротеиновые рецепторы (количество которых на одной клетке превышает 50 тыс.), встроенные в мембрану тромбоцитов, меняют свои свойства. При этом интегрин – гликопротеин IIb/IIIa на поверхности тромбоцита – превращается в рецептор для ФГ, который формирует «мостики» с соседними тромбоцитами. Тромбоцитарные агрегаты, стабилизированные фибрином, быстро формируют гемостатическую пробку в местах деэндотелизации сосуда, его грубого стеноза или в областях с резким замедлением кровотока. Тромбоциты также защищают активированные факторы свертывания от разрушения. В ходе реакции высвобождения из кровяных пластинок секретируется большое количество факторов свертывания и физиологически активных веществ, способствующих гемокоагуляции, вовлечению в процесс новых тромбоцитов, ретракции сгустка, что в целом обеспечивает надежное восстановление целостности сосудистой стенки. Все эти соединения могут рассматриваться в качестве дополнительных признаков гемостатической активации – ее молекулярных маркеров.

Функциональное состояние тромбоцитов – это их способность совершать ряд закономерных, последовательных и взаимообусловленных превращений, включающих адгезию, агрегацию и реакцию высвобождения.

Длительное время считалось, что при тромбозе кровяные пластинки из неактивного состояния (в котором они циркулируют в кровотоке) переходят в активное. В 2002 г. концепция активации тромбоцитов была пересмотрена в связи с обнаружением особой субпопуляции тромбоцитов, имеющих высокий уровень фосфатидилсерина на внешнем слое мембраны. Тромбоциты, имеющие на внешней поверхности фосфолипиды, были названы прокоагулянтными, поскольку было показано, что присутствие фосфатидилсерина на их мембранах ускоряет свертывание крови. Прокоагулянтные тромбоциты морфологически представляют собой клетки округлой формы, что, возможно, связано с перестройкой их цитоскелета. Они характеризуются высокой концентрацией кальция в цитоплазме, отсутствием активной формы интегрина $\alpha\text{IIb}\beta_3$ на поверхности, способностью связывать белки α -гранулярного происхождения, в частности ФГ и ффВ. Из-за своей белковой «шубы» такие тромбоциты

некоторое время в литературе назывались «укутанными». У здоровых лиц уровень прокоагулянтных тромбоцитов варьирует от 30 до 33% [134].

«Укутанные» (прокоагулянтные) тромбоциты существенно ускоряют реакции плазменного гемостаза (рис. 3.10). Признание ведущей роли тромбоцитов в процессах тромбогенеза не снижает, однако, значимости других клеточных элементов крови. Способность эритроцитов образовывать агрегаты прежде всего обусловлена гемодинамическими факторами. Они имеют значение не только в сближении клеток, но и в разрушении уже образовавшихся агрегатов. Показано, что низкие скорости сдвига ($0,1-1,0 \text{ с}^{-1}$) потенцируют агрегацию, что связано с увеличением числа межклеточных столкновений, а скорости сдвига порядка 10 с^{-1} и более приводят к дезагрегации эритроцитов. Согласно теории «мостикового механизма» слипания эритроцитов, на поверхности эритроцита адсорбируются мостики из ФГ и других крупномолекулярных белков, в частности γ -глобулинов, которые при уменьшении сдвиговых сил способствуют агрегации эритроцитов (АЭ). Под действием самых разнообразных факторов (сдвиговые напряжения, изменения рН и др.) эритроциты способны изменять свою форму (деформироваться), при этом изменение формы и пластичности эритроцитов существенно влияет на увеличение образования агрегатов в потоке. Так, при тромбозах церебральных сосудов изменение реологических свойств эритроцитов проявляется укорочением времени образования «монетных столбиков» и трехмерных агрегатов, увеличением индекса агрегации и скорости полной дезагрегации. Эритроцитоз способствует усиленному отложению тромбоцитов на эндотелии сосудов.

В ходе АЭ возникают структуры различной конфигурации – агрегаты по типу «монетных столбиков» или образования неправильной глыбчатой формы с участием клейкого белкового преципитата – сладжи. При этом если в первом случае возможны обратимость процесса, восстановление проходимости сосуда и циркуляции в нем, то во втором эти изменения носят необратимый характер.

АЭ в крови неизбежно нарушает нормальную структуру кровотока, прежде всего в микрососудах. Уникальная форма красных клеток крови, форма двояковогнутого диска, позволяет эритроцитам менять свою форму, то есть деформироваться. Деформируемость эритроцитов – другой

Рис. 3.10. Активированные тромбоциты: а — общий пул активированных тромбоцитов; б — субпопуляция «укутанных» тромбоцитов

важный фактор, определяющий реологические свойства крови, особенно на микроциркуляторном уровне, где просвет сосудов бывает даже меньше недеформированных эритроцитов. Последние резко изменяют свою форму, вытягиваются в длину, чтобы преодолеть такие сосуды. Деформируемость нормальных эритроцитов так высока, что позволяет им проходить не разрушаясь через тончайшие трубочки диаметром 3 мкм и длиной 12 мкм. Эритроциты участвуют в регуляции гемостатического потенциала, поскольку в составе эритроцитарных мембран присутствует целый ряд факторов свертывания крови (тромбопластиноподобные вещества), и, напротив, при гиперкоагуляционных состояниях они могут адсорбировать на своей поверхности плазменные факторы свертывания крови и гепарин, препятствуя гемокоагуляции. Рассматривая роль клеток крови в ее реологических свойствах, необходимо отметить, что, несмотря на малочисленность лейкоцитов (их соотношение с эритроцитами 1:700), они имеют более сложное строение и теоретически могут значимо влиять на сосудистое сопротивление. Вязкость крови (ВК) является одной из интегральных характеристик микроциркуляции, существенно влияющих на гемодинамические параметры. Важное значение в регуляции ВК придается агрегации и деформируемости эритроцитов, концентрации жирных кислот, рН, насыщению кислородом. Синдром повышения ВК приводит к замедлению кровотока, повышению периферического сопротивления и увеличению нагрузки на сердце. Кроме того, образование тяжелых эритроцитарных агрегатов влечет за собой их осаждение, расслоение кровотока с нарушением функциональных свойств сосуди-

стой стенки, причем наиболее мелкие сосуды блокируются ригидными эритроцитами – начинается развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Гематокрит существенно влияет на уровень ВК, причем снижение гематокрита положительно отражается на МК, особенно в ишемизированном мозге.

Белок плазмы ФГ – белок, предшественник фибрина, составляющего основу сгустка при свертывании крови. Основной маркер коагуляционной системы является также важной детерминантой реологического поведения крови, играет мультифункциональную роль в гемостатических и тромботических механизмах. По мнению некоторых исследователей, повышение концентрации ФГ в плазме рассматривается как молекулярный маркер АС [133, 135].

В частности, центральными звеньями патогенеза МС являются нарушения различных компонентов системы гемостаза – тромбоцитарного, сосудистого и плазменного. Сдвиги в функционировании и взаимодействии данных компонентов системы гемостаза в условиях гемодинамических и метаболических нарушений способны приводить к тромбозам различной локализации с тяжелыми последствиями. К настоящему времени накоплено достаточно данных, указывающих на то, что ГИ может увеличить риск развития осложнений как МС, так и ССЗ и за счет индуцированных ею нарушений системы гемостаза.

При учете ряда показателей системы свертывания, противосвертывания и фибринолиза самая высокая прямая корреляция была обнаружена между уровнями инсулина и PAI-1. Известно, что фибринолиз осуществляется путем превращения неактивного плазминогена в активный плазмин в основном под воздействием тканевого активатора плазминогена (t-PA). Образовавшийся плазмин и разрушает фибрин тромба. В нормальных условиях активность активаторов и ингибиторов активаторов плазминогена находится в равновесии. Гипофибринолиз в основном обусловлен повышенной концентрацией в плазме крови PAI-1, который и является ключевым компонентом, регулирующим функционирование всей системы фибринолиза. С другой стороны, PAI-1, являясь независимым фактором риска ССЗ, ассоциируется с ожирением, гипертриглицеридемией и ИР. При ожирении уровень

PAI-1 в 3 раза выше, чем у здоровых лиц, независимо от концентрации активатора плазминогена.

К повышению продукции PAI-1 приводят ИР, ГИ, гипергликемия, ожирение, гипертриглицеридемия и повышенная экспрессия ряда факторов роста, вырабатываемых адипоцитами висцеральной жировой ткани. Таким образом, было выявлено, что у пациентов с МС снижается активность фибринолиза, что связано с повышением концентрации и активности PAI-1. Интенсивные усилия исследователей были направлены на поиск механизмов, опосредующих связь между инсулином и PAI-1. Известно, что PAI-1 синтезируется эндотелиальными клетками сосудистой стенки и гепатоцитами. В экспериментах с культурами клеток печени удалось показать, что инсулин в концентрации, соответствующей таковой в крови, протекающей через воротную вену, стимулирует синтез PAI-1. Предшественники инсулина, включая проинсулин, также способны вызывать зависимое от времени и концентрации повышение секреции PAI-1 гепатоцитами человека в культуре ткани [136–138].

В последние годы получены данные о том, что влияние инсулина на продукцию PAI-1 может быть не только непосредственным, но и опосредованным, например, через его воздействие на липопротеиды. ГИ, характеризующая состояние ИР, ускоряя, по-видимому, синтез PAI-1 и способствуя тем самым нарушению фибринолиза, увеличивает риск развития острых сосудистых событий. Гипофибринолиз, в свою очередь, может инициировать атеротромбоз. Именно это служит одним из объяснений взаимосвязи между синдромом ИР и ССЗ. В меньшей степени уровень инсулина положительно коррелирует с уровнем ФГ и активностью фактора VII. При МС отмечено достоверное повышение уровня ФГ крови. Этот гемостатический показатель регулируется как генетическими, так и средовыми факторами. Среди факторов внешней среды, способствующих повышению уровня ФГ, имеют значение ожирение, ГИ и курение. Механизмы генетической взаимосвязи инсулин – фибриноген до конца не изучены. Однако указывается роль избыточного поступления в кровь СЖК, что характерно для ИР. Обращает на себя внимание положительная корреляция между активностью фактора VII и уровнями в крови ХС и ТГ. Таким образом, при МС наблюдаются гиперкоагуляция и нарушения фибринолиза. МС часто ассоциируется с нарушениями в системе гемостаза,

в первую очередь с повышенным уровнем ФГ, повышенной активностью VII фактора и PAI-1. Повышенная концентрация в крови этих параметров гемостаза ассоциируется с ГИ, НТГ, гипертриглицеридемией, ожирением и АГ. МС оказывает существенное влияние на свойства тромбоцитов, которые связывают сосудистый компонент гемостаза с коагуляционным. Исследование роли инсулина в регуляции агрегационной способности тромбоцитов позволило сделать вывод о том, что его физиологические концентрации снижают чувствительность тромбоцитов. Предполагается, что это обусловлено увеличением количества мест связывания простагландина E₁ на тромбоците, последующей активацией аденилатциклазы тромбоцитов и угнетением активности циклооксигеназы – фермента для синтеза эндоперекисей. Не исключено, что ингибиторный эффект инсулина на АТ опосредуется через влияние на кислотно-основное состояние: снижение рН крови оказывает угнетающее действие на АТ. Дисфункция тромбоцитарного звена гемостаза проявляется высокой продукцией тромбоглобулина, тромбоцитарного фактора 4, а также избыточной продукцией тромбоксана A₂ – простагландина, вызывающего спазм сосудов и гиперагрегацию тромбоцитов. Гиперпродукция тромбоксана A₂ – основная причина повышенного тромбообразования при СД. Определенный вклад в функционирование тромбоцитов вносит и гипергликемия, характерная для больных с МС. Гипергликемия приводит к повышенному гликированию мембранных протеинов тромбоцитов, что снижает их упругость. В результате мембрана тромбоцита становится гиперчувствительной, а также снижается продолжительность жизни кровяных пластинок. Нарушения функциональной активности тромбоцитов проявляются в повышении их агрегационной активности, увеличение чувствительности к индукторам агрегации. При гипергликемии в крови больных циркулируют обратимые агрегаты тромбоцитов, в норме отсутствующие, а АДФ-индуцированная агрегация увеличена в среднем на 15% по сравнению с показателями здоровых людей. При этом у больных МС увеличен объем тромбоцитов, уменьшена продолжительность их жизни, повышена адгезия, агрегация наряду с усиленным тромбоцитарным синтезом продуктов арахидонового каскада, обладающих тромбогенной активностью. Повышение АТ положительно коррелирует со степенью компенсации СД, определенной по уровню

HbA_{1c}. Исследователями отмечено качественное изменение тромбоцитов у больных АГ под действием увеличения свободного кальция в плазме крови, что коррелирует с величиной систолического и диастолического АД. Электронно-микроскопическое исследование тромбоцитов больных АГ выявило наличие различных морфологических форм тромбоцитов, вызванных их повышенной активацией. Наиболее характерны такие изменения формы, как псевдоподиальный и гиалиновый типы. Отмечена высокая корреляционная связь между увеличением количества тромбоцитов с их измененной формой и частотой тромботических осложнений. У больных МС с АГ выявляется увеличение циркулирующих в крови тромбоцитарных агрегатов. В ряде исследований продемонстрировано наличие изменений структуры и функционального состояния тромбоцитов, выражающихся повышением экспрессии адгезивных гликопротеинов на поверхности тромбоцитов (GpIIb/IIIa, Р-селектин), усилением процессов свободнорадикального окисления липидов тромбоцитарных мембран и др. [139–143].

Дислипидемия, как один из основных компонентов МС, вносит существенный вклад в функциональную гиперактивность тромбоцитов. Увеличение содержания ХС, ЛПНП и ЛПОНП при МС вызывает патологическое усиление выделения тромбоксана А₂ с повышением агрегационной способности тромбоцитов. С другой стороны, ЛПВП снижают продукцию тромбоксана А₂, ингибируя АТ за счет связывания со специфическими рецепторами [144].

Выявляются изменения и в эритроцитах, которые обладают самостоятельной свертывающей и ФА и способны оказывать воздействие на функциональную активность тромбоцитов. У больных с МС в эритроцитарных мембранах наблюдаются существенные изменения, особенностями которых являются уменьшение содержания метаболически активных фосфолипидов и значительное увеличение содержания ХС. Изменения, происходящие в эритроцитах под действием гипергликемии, и ГИ затрагивают не только их способность к деформации, но и включают целый ряд других структурно-морфологических и функциональных нарушений. Так, показатели АЭ у больных с МС значительно выше, на что указывают повышенный индекс агрегации, отражающий скорость образования агрегатов, амплитуду агрегации, характеризующую

конечный размер агрегатов, и ряд других параметров. Также на фоне МС отмечается тенденция к более быстрому образованию эритроцитарных «монетных столбиков» и трехмерных агрегатов. Подобные изменения эритроцитов в основном обусловлены ИР, приводящей к структурно-функциональным изменениям мембран форменных элементов крови. Так, при СД реологически аномальные эритроциты играют роль в развитии диабетической микроангиопатии. При кардиальной патологии на фоне МС происходят увеличение АЭ и ухудшение их деформируемости. У больных с МС в эритроцитарных мембранах наблюдаются существенные изменения, особенностями которых является уменьшение содержания метаболически активных фосфолипидов и значительное увеличение содержания ХС. Данные нарушения сопровождаются активацией перекисного окисления липидов, трансмембранного АТФ-зависимого транспорта ионов и ухудшением энергетического обмена эритроцитов. Это приводит к повышению тромбопластической активности и, вследствие выброса эритроцитарной АДФ, способствует усилению АТ, гиперкоагуляции и тромбообразованию. У больных с МС отмечено ускорение образования мелких и крупных эритроцитарных агрегатов и ухудшение деформируемости эритроцитов. Повышенная агрегационная способность эритроцитов при МС тесно связана как с гипергликемией, так и с повышенным образованием и отложением на базальной мембране липопротеидов с последующим изменением электрического и коагуляционного потенциала стенок сосудов. Это ведет, с одной стороны, к возникновению и прогрессированию ангиопатии, с другой стороны, к снижению скорости кровотока и созданию благоприятных условий для АЭ. Увеличение количества эритроцитов при ИР способствует возрастанию АЭ за счет увеличения количества макромолекул адгезии на фоне снижения деформируемости эритроцитов. Результатом повышения адгезии, агрегации и снижения деформируемости эритроцитов является увеличение ВК, что приводит к ухудшению микроциркуляции [145, 146]. У больных с МС пониженная способность эритроцитов к деформации является следствием увеличения количества HbA1c. Высказано предположение, что связанные с этим затруднение кровообращения в капиллярах и изменение давления в них стимулируют утолщение базальной мембраны, ведут к снижению коэффициента диффузионной доставки кислорода

к тканям, то есть при СД аномальные реологические эритроциты играют триггерную роль в развитии диабетической микроангиопатии [147, 148]. Прогрессирование МС ведет к нарастанию гемокоагуляционных и гемореологических нарушений. Одновременно регистрируется активация свободнорадикальных процессов в организме, обнаруживаемая по увеличению в крови продуктов перекисного окисления липидов и снижению антиоксидантной защиты крови. Активация свободнорадикальных процессов обуславливает гемореологические нарушения, реализуемые через повреждения циркулирующих эритроцитов (окисление и потеря мембранных липидов, повышение жесткости липидного бислоя, гликозилирование и агрегация белков мембраны), опосредованно влияя на другие показатели кислородотранспортной функции крови и транспорта кислорода в ткани.

Эндотелий и метаболический синдром. Помимо форменных элементов крови, в сложной системе микроциркуляции на характеристики кровотока влияет еще одна клеточная структура – эндотелий. Он играет ведущую роль в поддержании адекватного тока крови по сосудистому руслу. Эндотелий был описан в 1865 г. анатомом Вильгельмом Гисом (Wilhelm His, 1831–1904). Дефиниции эндотелия пересматривались неоднократно, в настоящее время эндотелий определяется как моноклеточный слой, отделяющий ткани от циркулирующей крови. Притом что структура эндотелия проста и линейна, в сумме он весит до 1 кг и общая площадь его у взрослого человека может достигать 7 м². Кровеносные сосуды и эндотелий соответственно проникают во все ткани, при этом отмечены органоспецифичность, их структурная и функциональная гетерогенность. Функция эндотелия включает и поддержание васкулярного гомеостаза путем обеспечения баланса аутокринных и паракринных субстанций в ответ на физические, биологические и химические стимулы. Эндотелий обеспечивает контроль процессов тромбоза и тромболизиса, тромбоцитарных и лейкоцитарных взаимодействий с сосудистой стенкой, регуляцию сосудистого тонуса и новообразование сосудов [149–153].

Эндотелиальную дисфункцию можно определить как неадекватное (как пониженное, так и повышенное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ [154]. Под эндотелиальной дисфункцией обычно подразумевается снижение способности эндотелиальных клеток

Таблица 3.3. Производные эндотелия и их гемостатические свойства

Протромботическое действие, вазоконстриктор	Антитромботическое действие, вазодилататор
Супероксид анион-радикал (O_2^-)	Оксид азота (NO)
Эндотелин	Эндотелий-зависимый гиперполяризующий фактор (EDRF)
Тромбоксан A_2 (TxA_2)	Простациклин (PGI_2 , PGI_2)
Простагландин H_2 (PGH_2)	Экстонуклеотидазы
Фактор фон Виллебранда	Гепаран-сульфат
Фактор активирования тромбоцитов (PAF)	Связывание и синтез антитромбина III
Тромбопластин	Тромбомодулин
Фибронектин	
Фактор V	
Ингибиторы активаторов плазминогена	Тканевый активатор плазминогена (t-PA)
Тромбоспондин	Протеин S

выделять релаксирующие факторы при сохранении или увеличении уровня продукции сосудосуживающих факторов, что приводит к формированию сниженной способности к вазодилатации, провоспалительному состоянию, сопровождающемуся протромботической активностью. Эндотелиальная дисфункция является одним из ключевых звеньев в цепочке событий, объясняющих протромбогенную направленность действия МС на гемореологию и систему гемостаза. Очевидно, что ее состояние зависит от баланса веществ с про- и антитромботическим действием, про- и антикоагулянтными свойствами, которые синтезируются в эндотелиоцитах или реализуют свое действие на эндотелии сосудистой стенки (табл. 3.3).

Эндотелий сосудов функционирует в качестве ауто- или паракринного органа, модулируя функциональное состояние стенки и поддерживая гемостатический гомеостаз. Нормальный эндотелий синтезирует значительное количество простациклина – мощного ингибитора агрегации и вазодилататора, регулятора межклеточных взаимодействий и сосудистого тонуса, играющего, однако, в силу своей нестабильности умеренную роль в поддержании тромборезистентности. Синтез простагландина I_2 , стабильный метаболит которого 6-кетопростагландин E_2 обладает фибринолитическим эффектом, резко снижается при любом повреждении эндотелия. Другими важными продуцентами эндотелия является NO –

универсальный регулятор многих физиологических процессов, депонирующийся главным образом в самом эндотелии и предупреждающий АТ и их слипание с клетками эндотелия сосудов, а также остающийся пока малоизученным эндотелий-зависимый гиперполяризующий фактор. Атромбогенные свойства сосудистой стенки, помимо рассмотренной антиагрегационной активности, обусловлены также синтезом эндотелиальных клеток и в меньшей степени другими ее структурами и факторами, влияющими на свертывание крови и обеспечивающими ее антикоагулянтный потенциал (антитромбин III, α -2-макроглобулин и др.), и фибринолизом (тканевый активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена). Убедительно доказано существование функциональной взаимосвязи между тромбоцитами и эндотелием, а также между клеточным и сосудистым компонентами гемостаза. Биологически активные вещества, выделяемые поврежденным эндотелием, могут индуцировать АТ. В свою очередь вещества, высвобождаемые тромбоцитами, способны не только лавинообразно ускорять дальнейшую АТ, но и могут усугублять повреждение эндотелия. Предполагается, что при СД раньше всего наблюдается повреждение внутреннего слоя сосудистой стенки – эндотелия [155].

Именно эндотелию принадлежит главная роль в поддержании тонуса сосудов (вазодилатация и вазоконстрикция), гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и АТ), в развитии ремоделирования (синтез и ингибирование факторов пролиферации) и местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов). Эндотелий в норме обеспечивает трофическую и защитную функцию по отношению к другим слоям сосудистой стенки. Функциональная перестройка эндотелия при воздействии патологических факторов проходит несколько стадий:

I стадия – повышенная синтетическая активность клеток эндотелия: эндотелий работает как биосинтетическая машина.

II стадия – нарушение сбалансированной секреции факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза, процессы межклеточного взаимодействия. На этой стадии нарушается естественная барьерная функция эндотелия, повышается его проницаемость для различных компонентов плазмы.

III стадия – истощение эндотелия, сопровождающееся гибелью клеток и замедленными процессами его регенерации.

Из всех факторов, синтезируемых эндотелием, роль модератора его основных функций принадлежит эндотелиальному фактору релаксации, или NO. Именно это соединение регулирует активность и последовательность запуска всех остальных биологически активных веществ, продуцируемых эндотелием. NO не только вызывает расширение сосудов, но и блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствует адгезии клеток крови и обладает антиагрегантными свойствами. Таким образом, NO является базовым фактором антиатерогенеза. К сожалению, именно NO-продуцирующая функция эндотелия оказывается наиболее ранимой. Причина тому – высокая нестабильность молекулы NO, являющейся по природе своей свободным радикалом. В результате благоприятное антиатерогенное действие NO нивелируется и уступает место токсическому атерогенному действию других факторов поврежденного эндотелия. Снижение продукции NO эндотелиальными клетками наблюдается в условиях ИР, что приводит к активации митогенеза, росту гладкомышечных сосудистых клеток. На фоне ИР повышается концентрация СЖК, что снижает эндотелий-зависимую продукцию NO и вазодилатацию. Помимо этого, развитию эндотелиальной дисфункции может способствовать и другой компонент МС – АГ. В условиях АГ имеет место как прямое механическое повреждение, так и провоспалительное влияние на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Гипергликемия – еще один компонент МС – влияет путем повышения активности альдозоредуктазы, увеличения образования конечных продуктов гликирования, а также она повышает синтез триацилглицерола и протеинкиназы C. Все эти процессы способствуют повышенной продукции супероксида, что уменьшает доступность NO. Резистентность к инсулину в эндотелиальных клетках играет роль в гомеостазе глюкозы по меньшей мере через два потенциальных механизма: влияние инсулина на стимуляцию вазодилатации и трансэндотелиальный транспорт в доставке инсулина в его целевые ткани. Исследования на людях продемонстрировали, что стимулированная инсулином вазодилатация может быть существенным механизмом, способствующим поглощению глюкозы, который может быть заблокирован ингибитором NO-синтазы и который нарушен у людей с ожирением или СД 2 [156]. Последующие исследования показали, что эффект инсулина, приводящий к увеличению

числа перфузированных капилляров в данной ткани (явление, известное как капиллярный рекрутинг), может быть более важным для толерантности к глюкозе, чем эффект инсулина на общий кровоток [157]. Капиллярный рекрутинг может блокироваться ингибиторами NO-синтазы и уменьшается при ожирении. Инсулин-стимулированный капиллярный рекрутинг может влиять на поглощение глюкозы в мышцах путем перераспределения перфузии мышц с непитательного по питательному пути. Капиллярный рекрутинг может также способствовать увеличению доставки инсулина в мышцы и увеличению поверхности эндотелия, доступной для трансэндотелиального переноса инсулина.

Инсулинорезистентность эндотелиальных клеток развивается с помощью тех же механизмов, что и в других тканях, включая активацию толл-рецептора СЖК, ФНО- α или другими провоспалительными цитокинами.

В настоящее время существуют две точки зрения на причину эндотелиопатии при МС. Сторонники первой гипотезы утверждают, что дисфункция эндотелия вторична по отношению к имеющейся ИР, то есть является следствием тех факторов, которые характеризуют состояние ИР, – гипергликемии, АГ, дислипидемии. При гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа C, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов. Кроме того, гипергликемия активирует процессы перекисного окисления липидов, продукты которого угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия. При АГ повышенное механическое давление на стенки сосудов приводит к нарушению архитектоники эндотелиальных клеток, усилению их проницаемости для альбумина, увеличению секреции сосудосуживающего эндотелина-1, ремоделированию стенок сосудов. Дислипидемия повышает экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, что дает начало формированию атеромы. Таким образом, все перечисленные состояния, повышая проницаемость эндотелия, увеличивая экспрессию адгезивных молекул, снижая эндотелий-зависимую релаксацию сосудов, способствуют прогрессированию атерогенеза.

Сторонники другой гипотезы считают, что дисфункция эндотелия является не следствием, а причиной развития ИР и связанных с ней состояний (гипергликемии, гипертонии, дислипидемии). Действительно,

Рис. 3.11. Возможная роль дисфункции эндотелия в развитии синдрома инсулинорезистентности

для того чтобы соединиться со своими рецепторами, инсулин должен пересечь эндотелий и попасть в межклеточное пространство. В случае первичного дефекта эндотелиальных клеток трансэндотелиальный транспорт инсулина нарушается. Следовательно, может развиваться состояние ИР. В таком случае ИР будет вторична по отношению к эндотелиопатии (рис. 3.11). Само расположение эндотелия на границе с потоком крови делает его уязвимым к воздействию различных факторов риска развития сосудистых осложнений, в том числе к гипергликемии. Дисфункция эндотелия сопровождается нарушением коагуляции, снижением фибринолиза, повышением содержания ФГ, снижением экспрессии t-РА, увеличением PAI-1, ффВ, фактора VII и снижением активности антикоагулянтов (протеин С, АТ III). В ряде исследований была установлена их ассоциация с развитием тромботических сосудистых осложнений при СД.

Наиболее ранними событиями, происходящими в эндотелии сосудистой стенки при его дисфункции, являются взаимодействия полиморфноядерных лейкоцитов, моноцитов и макрофагов с поврежденным эндотелиальным слоем, что приводит к его активации. Этот процесс сопровождается значительным увеличением синтеза эндотелиальными клетками фактора, активирующего тромбоциты (PAF), и инициирует образование адгезивных белков. Моноциты и макрофаги, которые участвуют в процессах адгезии, в последующем способны синтезировать и секретировать хемокины, ци-

Рис. 3.12. Эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме и цереброваскулярных заболеваниях

токины и митогены, в частности фактор роста тромбоцитов. Они, в свою очередь, приводят к активизации миграции и роста гладкомышечных клеток и фибробластов, поддержанию хронического воспаления в мышечной стенке сосуда и к прогрессированию атеросклеротического поражения. Нарушение функции эндотелия сосудистого русла сопровождается изменениями в содержании эндотелинов, ффВ, тканевого активатора плазминогена и NO. Наряду со снижением вазодилататоров отмечается достоверное увеличение уровня вазоконстрикторов и прокоагулянтов, что ведет к ухудшению микроциркуляции, ишемизации окружающих тканей и их прогрессирующему повреждению в условиях длительной ишемии и гипоксии. Многими исследователями показано, что ИГ и сопутствующая ей ГИ, запускающая каскад патологических реакций, тесно ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией и формируют порочный круг, приводящий к метаболическим и сосудистым заболеваниям (рис. 3.12).

На сегодняшний день известно влияние на эндотелиальную функцию таких факторов, как уровень инсулина, глюкозы, АД и некоторых других. Потеря эффектов инсулина в макрофагах может влиять на прогрессирование атеросклероза за счет увеличения экспрессии CD36, или scavenger рецептора А, что приводит к усиленному поглощению модифицированного липопротеина. Однако эти эффекты на рост атеросклеротического

поражения в целом, по-видимому, скромны. При этом резистентность к инсулину в макрофагах способствует образованию некротического ядра в атеросклеротических бляшках путем усиления апоптоза макрофагов. Это важное событие у пациентов с выраженным атеросклерозом, поскольку в случае разрыва бляшки может ускорить тромбоз, что приводит к транзиторной ишемии головного мозга, инсульту, к нестабильной стенокардии или инфаркту миокарда [158]. Проапоптотические пути могут активироваться в резистентных к инсулину макрофагах, потому что они более восприимчивы к стрессу эндоплазматического ретикулума и активации ответа на белковое повреждение.

Гипергликемия играет важную роль в развитии микро- и макрососудистой цереброваскулярной патологии. Следствием хронической гипергликемии являются дилатация и гиперперфузия микрососудов головного мозга, повышение внутрикапиллярного гидростатического давления, нарушение ауторегуляции капиллярного кровотока, то есть способности сохранять кровоток стабильным при увеличении гидравлического давления. Расширение сосудов и гиперперфузия ткани головного мозга сопровождается повышением внутрикапиллярного давления, оказывающим влияние на эндотелий сосудов и его базальную мембрану. Предполагают, что высокая концентрация глюкозы в плазме крови блокирует адренорецепторы сосудов, что приводит к потере их способности сокращаться в ответ на воздействие катехоламинов и других вазоконстрикторов. Ответом на повышение гидравлического давления является активный синтез эндотелиальными клетками факторов релаксации сосудов (простациклин, эндотелиальный фактор релаксации), а также увеличение выработки коллагена, фибронектина, прокоагулянтных белков, ффВ; происходит нарушение фибринолитического потенциала, пролиферации и миграции. Повреждение эндотелия ведет к стимуляции синтеза факторов роста, цитокинов и вазоактивных агентов другими клетками. J.Y. Park и соавт. [159] установили, что у пациентов с СД увеличена выработка эндотелина-1 – мощного вазоконстриктора, содержание которого возрастает в условиях гипергликемии. Показано, что ускорение кровотока, наблюдающееся при манифестации СД 1, связано с повышением высвобождения NO в ответ на гипергликемию. В то же время длительная гипергликемия, стимулируя полиоловый путь обмена глюкозы, приводит к истощению

содержания в эндотелиальных клетках глутатиона и NADPH. Кроме того, гипергликемия способствует увеличению активности диацилглицерина и протеинкиназы-С, которые, ингибируя эндотелиальную NO-синтазу, также снижают образование NO. Хроническая гипергликемия способствует увеличению количества гликогемоглобина и других продуктов конечного гликозилирования и, как известно, является одним из самых важных факторов в патогенезе сосудистых осложнений СД. Конечные продукты гликозилирования снижают доступность или гасят активность NO, таким образом представляя еще один дополнительный фактор нарушения функции эндотелия. Неблагоприятное воздействие факторов риска АС при МС во многом реализуется через нарушение функции сосудистого эндотелия. Дисфункция эндотелия как эндокринного органа на фоне сопутствующей ИР и ГИ приводит к активации гемостатических реакций и угнетению противосвертывающей и фибринолитической системы крови. Оценка скрытых возможностей эндотелия при помощи ультразвуковой и биохимической манжеточных проб (МП) выявила более выраженное нарушение атромбогенной активности сосудистой стенки у пациентов с МС по сравнению с лицами без него, причем начиная уже со стадии начальных проявлений хронического цереброваскулярного заболевания (ХЦВЗ). Учитывая, что устойчивость к тромбообразованию в значительной степени зависит от атромбогенности эндотелия сосудов, можно полагать, что частичное или полное истощение его у этих больных может являться одним из механизмов, предрасполагающих к возникновению тромбоза и реализации ОНМК [160, 161]. До настоящего времени не получено достаточных данных в пользу первичной или вторичной роли эндотелиопатии в генезе ИР. В то же время неоспоримым является факт, что эндотелиальная дисфункция является первым звеном в развитии АС, связанного с синдромом ИР, и играет критическую роль в развитии заболевания. У пациентов с АГ и СД 2 эндотелиальная дисфункция лежит в основе формирования и прогрессирования органических поражений. Множество механизмов, таких как воспаление, увеличение образования активных форм кислорода, клеточный апоптоз, увеличение продукции вазоконстрикторов, снижение образования вазодилататоров и сосудистое ремоделирование, определяют эндотелиальную дисфункцию как патологию, требующую дальнейшего изучения и поиска путей

коррекции [162]. Физиологическое состояние эндотелия определяют при помощи функциональных проб, направленных на форсирование его скрытых возможностей. Так, ультразвуковая МП на поток-зависимую вазодилатацию (ПЗВД) плечевой артерии основана на феномене реактивной гиперемии плечевой артерии после ее компрессии манжетой сфигмоманометра [163]. О функциональном состоянии эндотелия также можно судить по содержанию в крови различных его производных (ффВ, АТ III и т. п. и функций клеток крови) и исследуемых на фоне проведения провокационных проб (в частности МП с кратковременной ишемией тканей плеча). Показатели функционального состояния эндотелия используют в качестве маркеров ранних атеросклеротических изменений и для определения риска тромботических осложнений АС [164]. На основании результатов обследования 45 больных с МС и 20 здоровых лиц, у которых была исследована ПЗВД, была установлена обратно пропорциональная зависимость между дисфункцией эндотелия и уровнем ЛПВП в сыворотке крови у больных с МС, а также положительная корреляционная со следующими показателями: уровнем глюкозы в сыворотке крови, систолическим АД, уровнем ЛПНП, возрастом пациентов [165]. По результатам исследования 108 мужчин с АГ в возрасте $52,6 \pm 4,24$ года было выявлено достоверное снижение ПЗВД у больных как с АГ I и II степени без МС, так и у больных с МС и АГ по сравнению со здоровыми лицами. При этом наиболее низкие значения ПЗВД зарегистрированы в группе больных с МС и АГ: ПЗВД при АГ I степени – $5,46 \pm 0,2\%$; АГ II степени – $4,92 \pm 0,3\%$; АГ + МС – $4,25 \pm 0,4\%$; в группе контроля – $12,6 \pm 0,3\%$. Анализ значений ПЗВД у больных с МС и АГ, в зависимости от количества компонентов МС, выявил достоверные отличия у лиц с тремя (АГ, ИР, ожирение) и четырьмя (АГ, ИР, ожирение, дислипидемия) компонентами МС по сравнению с лицами без МС (АГ II степени): $4,03 \pm 0,2$; $3,62 \pm 0,3$ и $4,92 \pm 0,3\%$ соответственно ($p < 0,05$) [166]. У больных с МС выявлено достоверное прогрессирующее снижение ПЗВД по мере нарастания степени ожирения ($p < 0,001$): при I степени ожирения данный показатель составлял $11,37 \pm 0,86\%$; при II – $7,13 \pm 0,88\%$; при III степени – $5,66 \pm 0,69\%$ [167].

Межклеточная адгезия и, следовательно, адгезивные молекулы играют важную роль в различных физиологических и патологических процессах,

таких как эмбриогенез, рост тканей, регенерация в иммунологических реакциях. Молекулы межклеточной адгезии (англ. – intercellular adhesion molecule, ICAM) – это связанные с плазматической мембраной белки, которые обеспечивают механическое взаимодействие клеток друг с другом. Впервые ICAM были выделены в 1970-х гг. В настоящее время бесспорна роль ICAM в воспалительных процессах (прилипание лейкоцитов и их миграция через эндотелий), в ходе формирования тромба, опухолевого роста и пр. Установлена важная роль ICAM в атерогенезе, в том числе при начальных асимптомных поражениях ВСА [168]. Выделяют два класса ICAM: кальций-зависимые и кальций-независимые. С физиологической точки зрения, адгезивные молекулы могут быть разделены на 3 группы:

- 1) молекулы, вовлекаемые в адгезию к эндотелию;
- 2) молекулы, вовлекаемые в адгезию к экстрацеллюлярному матриксу;
- 3) молекулы, вовлекаемые в межклеточную адгезию.

К настоящему времени число известных ICAM можно разделить на пять семейств, структурно и функционально родственных молекул: кадгерины; селектины; интегрины; иммуноглобулиновое суперсемейство; муцины (сахарид-опосредованные ICAM).

Кадгерины являются Ca^{2+} зависимыми ICAM (кальциевая адгезия), которые объединяют клетки в ткани и поддерживают целостность ткани, то есть удерживают вместе контактирующие мембраны соседних клеток.

Селектины – группа ICAM, которые связываются с углеводными остатками в составе гликопротеинов, то есть обладают лектиноподобными свойствами (лектины – молекулы, связывающиеся с углеводами). Интегрины – это обширная группа ICAM, которая участвует не только в межклеточных взаимодействиях, но и во взаимодействиях с компонентами внеклеточного матрикса. Иммуноглобулиновое суперсемейство – это группа ICAM, структура внеклеточной части которых напоминает структуру молекул иммуноглобулинов. Все ICAM, принадлежащие к этому суперсемейству, делятся на две группы: образующие гомо- и гетерофильные связи. К первой группе относятся нейрональные ICAM – NCAM (обеспечивают адгезию аксонов к мышечным клеткам, миграцию нервных клеток вдоль глиальных и пр.). Ко второй группе относятся иммуноглобулиновые ICAM, которые осуществляют межклеточную адгезию

путем связывания с ICAM других классов (гетерофильное связывание), чаще всего с интегринами. К ним относятся ICAM1 (intercellular adhesion molecule-1), ICAM2, ICAM3 на поверхности эндотелия, VCAM1 (vascular cellular adhesion molecule1) – молекула адгезии сосудистого эндотелия и пр. ICAM1 – молекула межклеточной адгезии 1-го типа (молекула эндотелиальных клеток). Синтезируемые в клетках эндотелия ICAM–ICAM1 и PECAM1 – являются важными характеристиками эндотелиальной активности. Вырабатываемые эндотелием в ответ на воздействие тромбина, гистамина, фактора активации тромбоцитов, компонентов системы комплемента и некоторых других стимулов, эти связанные с плазматической мембраной белки обеспечивают механическое взаимодействие клеток друг с другом, в частности адгезию и АТ. ICAM-1 является чувствительным иммунологическим маркером атеросклеротических изменений при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. PECAM-1 – тромбоцитарно-эндотелиальная адгезивная молекула, которая также участвует в трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, ангиогенезе, активации интегринов, часто используется как клеточный механосенсор, в том числе при иммуногистологическом анализе тканей [169].

ICAM-1 играет роль маркера заболеваний для большого числа различных патологических ситуаций. Высокая экспрессия ICAM – сывороточного ICAM-1 – у больных с сердечно-сосудистой патологией, повышает вероятность смертельного исхода заболевания, а высокий уровень этой молекулы коррелирует с факторами риска ССЗ: АГ, гиперлипидемией, ожирением, маркерами воспаления (СРБ и ФГ) [170].

Патологические состояния, ассоциированные с метаболическим синдромом

МС принято рассматривать как кластер риска ССЗ, однако результаты исследований последних десятилетий изменяют эти представления.

Совершенствование диагностических и инструментальных возможностей позволило расширить список состояний, которые ассоциируются с МС: гипертрофия ЛЖ сердца с нарушением диастолической функции, нарушения системы гемостаза (увеличение концентрации ФГ и снижение фибринолитической активности крови), подагра, микроальбуминурия, хроническое субклиническое воспаление (увеличение уровня СРБ), син-

дром поликистозных яичников, эректильная дисфункция и ряд других. Патофизиологические закономерности их возникновения не зависят от конкретной нозологии и объединяются общностью патогенетических механизмов, основу которых составляют нарушения обмена, обусловленные ИР. Мы хотели бы кратко остановиться на патогенетических аспектах некоторых наиболее часто встречающихся заболеваний, ассоциированных с МС, и охарактеризовать их роль в развитии ОНМК.

Неалкогольный стеатогепатит, или неалкогольная жировая болезнь печени, многофакторно связан с компонентами МС: ожирением, ИР, оксидативным стрессом, липотоксичностью и характеризуется развитием процессов воспаления в печени с исходом в фиброз [171]. ГИ усиливает липогенез и подавляет окисление СЖК, способствуя накоплению в печени токсичных СЖК; сам же жировой гепатоз, в свою очередь, усугубляет ИР, снижая клиренс инсулина. При этом активируется каскад перекисного окисления липидов. Взаимодействуя, эти процессы вызывают структурные изменения ткани печени. Кроме того, цитокины, включая ФНО- α , также вовлечены в патогенез неалкогольного стеатогепатита и его возможных осложнений [172]. ИР печени является ключевым фактором, отвечающим за гипергликемию натощак. Предиктором тяжелого течения неалкогольной жировой болезни печени являются компоненты МС: абдоминальное ожирение, гипергликемия, АГ, гипертриглицеридемия. Риск ИИ повышен у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, однако его наличие не является независимым фактором развития ИИ [173].

Синдром поликистозных яичников (синдром гиперандрогении). Это эндокринно-метаболическое расстройство, характеризующееся множественными гормональными нарушениями, в клинической манифестации которых доминирует гиперандрогения. Одним из ведущих механизмов возникновения гиперандрогении в настоящее время считается ГИ, вызванная ИР, которая является единственной уникальной характеристикой синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), отличающей его от других состояний, сопровождающихся АГ и нарушениями овуляторной функции. Считается, что существует ген или группа генов, которые делают яичники части женщин с МС более чувствительными к стимуляции инсулином продукции андрогенов – именно у этих пациенток развивается СПКЯ (~26%). Генетические факторы играют важную роль в развитии этого

синдрома, обуславливая высокий уровень синтеза андрогенов в ткани яичников. Наиболее распространенная модель предполагает менделевский паттерн наследования, где ключевые генетические дефекты передаются потомству аутосомно-доминантно, хотя и с переменной пенетрантностью, что зависит от ряда экологических и эпигенетических факторов [174–176]. Однако клиническое течение СПКЯ не ограничивается гинекологической сферой. Для этих пациенток характерно наличие ряда коморбидностей, таких как ожирение, дислипидемия, АГ, МС, СД 2. Эти состояния наряду с эндотелиальной дисфункцией и хроническим воспалением формируют условия высокого риска развития кардиоваскулярных заболеваний и увеличения смертности от всех причин [177]. Для пациенток с СПКЯ характерно повышение риска нефатального инсульта [178].

Подagra. Гиперурикемия четко ассоциирована с ожирением и МС и может быть предиктором висцерального ожирения и ИР. Кроме того, повышение содержания мочевой кислоты может рассматриваться в качестве медиатора провоспалительного эндокринного дисбаланса в жировой ткани пациентов с МС [179]. Механизмы, объясняющие повышение уровня мочевой кислоты при ИР, пока полностью не ясны. Предполагается, что основным патогенетическим звеном формирования подагры при МС является уменьшение секреции уратов при ГИ (в том числе эугликемической) за счет усиления реасорбции не только натрия, хлоридов и гидрокарбонатов, но и органических анионов, к которым и относятся ураты. При этом подагра ассоциирована с развитием инсульта, увеличивая риск ОНМК до 2 раз [180].

Канцерогенез. В настоящее время признана роль ИР в предрасположенности к развитию ряда онкологических заболеваний, а также выявлены общие черты патогенеза МС и канцерогенеза. В реализации данной предрасположенности патогенетически задействованы ИР, ожирение, дислипидемия и нарушения углеводного обмена. При ИР изменения в основных гомеостатических системах способны создавать условия, благоприятствующие опухолевому росту. Это происходит, в частности, посредством усиления пролиферации и угнетения клеточного иммунитета под влиянием формирующегося при ИР набора гормонально-метаболических сдвигов. Часто характерные для МС локальное эстрогенообразование и гиперандрогенизация способствуют увеличению

риска возникновения таких заболеваний, как эндометриоз, рак молочной железы, толстой кишки, простаты, а также многих других локализаций. МС ассоциирован с увеличением риска онкологических заболеваний в целом, для ряда нозологий имеются различия с учетом пола, популяции и используемых критериев МС [181]. Так, МС коррелирует с более высокой, чем ожидалось, заболеваемостью раком молочной железы у женщин [182]. Следует отметить, что риск инсульта увеличивается у пациентов с онкологическими заболеваниями. Это отмечено при миеломе [183], а при неметастатической форме рака молочной железы кардиоваскулярные заболевания являются основной причиной смерти [184].

4.1. Особенности течения цереброваскулярных заболеваний на фоне метаболического синдрома

Глобальное воздействие различных компонентов МС очень активно отражается на деятельности нейронов головного мозга. Чрезвычайно обильное кровоснабжение головного мозга (трехуровневая артериальная система: магистральные артерии головы, внутримозговые артерии и микроциркуляторное русло) с возможностью ауторегуляции МК (необходимость адекватной перфузии в разных ситуациях), предусмотренное эволюционным развитием, дает больший шанс этому органу для противодействия МС. Однако мозг человека чрезвычайно чувствителен к недостатку кислорода и глюкозы: составляя всего 2% от всей массы тела, мозг утилизирует 20–25% получаемого организмом кислорода, при этом особенностью головного мозга являются отсутствие запасов глюкозы и высокий уровень окислительного обмена. Чувствительность мозга к токсичному воздействию свободных радикалов определяется высоким содержанием в мембранах нейронов мозга липидов с полиненасыщенными жирными кислотами и ионов металлов с переменной валентностью. В большинстве случаев в организме человека достаточно антиоксидантных молекул, позволяющих нейтрализовать свободные радикалы. Увеличение количества конечных продуктов гликозилирования, повышение уровня свободных радикалов при истощении или недостаточности системы антиоксидантной защиты, повышение активности полиолового пути метаболизма глюкозы и изменения синтеза простаноидов способствуют развитию нерегулируемого окислительного стресса.

Известно, что различные состояния, такие как старение, АГ, гиперхолестеринемия, СД, ожирение и атеросклероз повышают цереброваскулярный риск, способствуют церебральной гипоперфузии и возникновению и прогрессированию КН [1]. Было высказано предположение, что вредные эффекты МС на функцию головного мозга обусловлены окислительным стрессом, нейровоспалением и нарушением сосудистой

Рис. 4.1. Роль компонентов метаболического синдрома в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний

реактивности с постепенным снижением плотности сети микрососудов [2–3]. Результатом этих патологических изменений является повреждение ауторегуляции и сосудистого резерва, что ведет к КН [4].

Гипергликемия (как один из основных компонентов МС) играет важную роль в развитии микро- и макрососудистой цереброваскулярной патологии. Следствием хронической гипергликемии являются расширение сосудов и гиперперфузия ткани головного мозга, что сопровождается повышением внутрикапиллярного давления, влиянием на эндотелий сосудов и базальную мембрану. Хроническая гипергликемия способствует также увеличению количества гликогеоглобина и других продуктов конечного гликозилирования, что, в свою очередь, является одним из основных факторов патогенеза сосудистых осложнений при гипергликемии [5, 6]. Важнейшей причиной цереброваскулярной патологии на сегодняшний день признается АС и его осложнения: атеростеноз, атеротромбоз, атеротромбоэмболия, обуславливающие развитие до 80% всей сосудистой патологии головного мозга. При МС реализуются различные патогенетические механизмы, приводящие к прогрессированию атеросклеротического поражения головного мозга (рис. 4.1).

Ассоциация атерогенного действия основных компонентов МС: ГИ, АГ, дислипидемии и ожирения на фоне дизрегуляции системы гемостаза и гемореологии – существенно увеличивает риск прогрессирования атеросклеротического процесса и способствует развитию и прогрессированию различных проявлений ЦВЗ. Спровоцированные и/или усугубленные МС морфологические и функциональные изменения сосудов, сердца, крови способствуют развитию различных проявлений ишемии и обуславливают развитие острой и прогрессирование хронической цереброваскулярной патологии.

Каждый компонент МС вносит вклад в развитие и прогрессирование ЦВЗ. Метаболические нарушения приводят как к формированию метаболического повреждения вещества мозга, так и играют роль в генезе поражения его сосудов. При МС в процесс вовлекаются сосуды разного калибра – изменения отмечаются как на макро-, так и на микрососудистом уровне. Наличие ИР является предиктором АС и сосудистых событий независимо от других факторов риска. Нарушения системы гемореологии и гемостаза, эндотелиальная дисфункция, возникающие на фоне МС, играют огромную роль в формировании и прогрессировании цереброваскулярной патологии. Эти изменения взаимно усиливают друг друга, что при отсутствии должной коррекции модифицируемых факторов риска приводит к необратимым последствиям: развитию субклинических ишемических поражений мозга и сосудистым катастрофам в виде острых ишемических и геморрагических НМК [7–9].

Говоря о поражении сосудистой системы и вещества головного мозга при МС, надо отметить, что в их основе лежат основные патогенетические механизмы всех компонентов. Такая важная составляющая МС, как АГ, приводит к изменениям микроциркуляторного русла и развитию микроангиопатии, которые, в свою очередь, влекут поражение вещества головного мозга соответствующей локализации. Возможны два варианта развития патологии мозговых артерий при АГ: ОНМК и хроническое прогрессивное течение сосудистой энцефалопатии с нередким исходом в деменцию. Изменения МК при АГ – это комплекс первичных (острых, повторных) деструктивных, вторичных (репаративных) изменений и адаптивных процессов, развивающихся в сосудистой системе головного мозга. Среди острых форм патологии сосудов при АГ особое внимание занимает гипертонический

стеноз, возникающий при тяжелых плазморрагиях с набуханием стенки и резким сужением, а иногда окклюзией сосуда, приводящей к очаговой ишемии и/или инфаркту мозга. Репаративные процессы: проникновение макрофагов в сосудистую стенку, поглощение ими продуктов распада и образование гиалиноза и рубца – также способствуют перекалибровке сосуда или полной его облитерации, причем другие компоненты МС активно вмешиваются в этот процесс [10]. Другим крупным комплексным компонентом МС, влияющим на повреждение вещества головного мозга, является нарушение углеводного обмена. ИР и ГИ подавляют гематоэнцефалический барьер, приводя к снижению нейротрансмиссии ацетилхолина и МК. Причина поражения мелких церебральных сосудов при гипергликемии не до конца ясна. Предполагают, что формирование конечных продуктов гликирования, как и активация альтернативных путей углеводного метаболизма, способствуют развитию окислительного стресса, что приводит к повреждению эндотелия сосудов и ишемии мозга [11].

В России ОНМК являются второй по частоте причиной смерти среди больных СД 1 и СД 2 [12].

Несколько крупных исследований, включая Фрамингемское, подтверждают повышенный риск развития ИИ у лиц с СД 2. По данным проспективного исследования по СД, проведенного в Великобритании (UK Prospective Diabetes Study – UKPDS, 1998), повышение уровня HbA_{1c} крови на каждый 1% увеличивает вероятность летального исхода вследствие ССЗ на 37% [13–14]. Распространенность СД 2 в изученном контингенте не превышала 30%, он не оказывал существенного влияния на показатели смертности в течение первого года после перенесенного ИИ, однако смертность на отдаленных этапах заболевания у лиц с СД 2 была на 15% выше, чем у аналогичных больных без данной патологии. Это может быть связано с более быстрыми темпами прогрессирования атеросклеротических изменений сердечно-сосудистой системы при СД 2 [15]. Кроме того, сама по себе гипергликемия способствует апоптозу нейронов за счет увеличения генерации свободных радикалов, продуктов гликирования и повышению перекисного окисления липидов. Концепция диабетического повреждения головного мозга при СД зародилась в 1922 г., когда появились сообщения о диабет-индуцированной когнитивной дисфункции [16]. Термин «диабетическая

энцефалопатия» был введен в 1950 г. для описания диабетического осложнения, проявляющегося в нарушении функции ЦНС и ведущего к КН [17]. Традиционно эти клинические проявления связывают с развитием диабетических ангиопатий. Следует отметить, что при СД 2 отмечается ускорение нейродегенерации независимо от наличия болезни Альцгеймера. Этот процесс, как показывают современные исследования, связывают с фосфорилицией β -амилоида или τ -фосфорилицией [18]. Все эти изменения в сочетании с дислипидемией усугубляют повреждение вещества мозга.

Нарушения кровоснабжения головного мозга, спровоцированные и/или усугубленные МС, приводят к различным проявлениям сосудистого поражения головного мозга – церебральному артериосклерозу.

Церебральный АС – это прогрессирование микро-, макроангио- и энцефалопатии. Дальнейшее развитие сценария с вовлечением нейроваскулярной единицы на молекулярно-клеточном уровне (в том числе повышение активности цитокинов, дисфункция эндотелия, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера) приводит к распространению патологического процесса на паренхиму мозга с развитием очагового и диффузного поражения вещества мозга – как ишемического генеза (в сером и белом веществе на фоне уменьшения сосудистого тонуса, увеличения периваскулярных пространств, увеличения гипоксии), так и геморрагического (кровоизлияния и микроинфаркты при церебральной амилоидной ангиопатии) (рис. 4.2).

Многочисленные проспективные исследования последних лет подтверждают, что МС повышает риски ССЗ (в первую очередь ИБС и ИИ) и смертность от них [19–22].

Современный алгоритм обследования состоит из следующих основных этапов: выявления основных факторов риска (табл. 4.1) и клинических проявлений атеросклероза (данные опроса и осмотра); определение ОХС и по возможности липидного профиля (венозная кровь); оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE; исключение/верификация субклинического и клинически значимого атеросклероза (инструментальные методы обследования). Скрининг с целью выявления/оценки риска ССЗ рекомендуется проводить у всех мужчин старше 40 лет и у всех женщин старше 50 лет.

Рис. 4.2. Патогенетические аспекты прогрессирования ангиоэнцефалопатии

Европейская шкала SCORE для расчета риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания в ближайшие 10 лет (рис. 4.3) разработана для стран с высоким уровнем смертности от ССЗ (включая Россию) на основании следующих факторов: возраст, пол, курение, уровень систолического АД и ОХС. Уровень ХС ЛВП не учитывается. Общая оценка риска с помощью SCORE рекомендуется у бессимптомных взрослых старше 40 лет, без ССЗ, СД, хронической болезни почек (ХБП) или семейной гиперхолестеринемии (СГХС).

Выделяют 4 категории сердечно-сосудистого риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий табл. 4.2.

Согласно большинству эпидемиологических исследований [22–25], среди лиц азиатской популяции в сравнении с западной преобладает

Таблица 4.1. Факторы риска развития атеросклероза (по «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза». Российские рекомендации. VI пересмотр. Москва, 2017 год)

Факторы риска		Класс	Уровень
Возраст	Мужчины >40 лет, женщины >55 лет или с ранней менопаузой	I	C
Курение	Вне зависимости от количества	I	C
Артериальная гипертензия	АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов	I	C
Сахарный диабет 2-го типа	Глюкоза натощак $>6,1$ и $7,0$ ммоль/л (капиллярная и венозная кровь соответственно)	I	C
Раннее начало ИБС у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте <55 лет, у женщин <60 лет	I	C
Семейная гиперлипидемия, по данным анамнеза	IIa, IIb и III тип	I	C
Абдоминальное ожирение	Объем талии: у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см	I	C
Хроническое заболевание почек	Снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин	I	C

Таблица 4.2. Категории сердечно-сосудистого риска

Очень высокий риск	Зарегистрированное ССЗ. Наличие в анамнезе ИБС, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, ишемического инсульта или атеросклеротического поражения периферических артерий. Наличие значимой (стеноз $\geq 50\%$) или осложненной атеросклеротической бляшки любой локализации. СД с поражением органов-мишеней, например, протеинурия, или с одним из ФР (курение, АГ, ДЛП). ХБП тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/ $1,73$ м ²). 10-летний риск фатального исхода ССЗ по SCORE $\geq 10\%$
Высокий риск	Уровень одного из ФР заметно повышен, в частности, холестерин >8 ммоль/л (потенциальная семейная гиперхолестеринемия) или АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. Наличие неструктивной (стеноз 20–49%) атеросклеротической бляшки в любой локализации. Большинство других пациентов с СД (некоторые молодые люди с диабетом 1-го типа могут быть с низким или умеренным риском). Умеренная ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/ $1,73$ м ²). 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 5\%$ и $<10\%$
Умеренный (средний) риск	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $\geq 1\%$ и $<5\%$
Низкий риск	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE $<1\%$

Рис. 4.3. Европейская шкала SCORE для расчета риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания в ближайшие 10 лет

смертность от ИИ, а показатели летальности от ИБС существенно ниже. Результаты 18-летнего проспективного исследования показали, что МС в целом приводил к 1,5- и 2,5-кратному увеличению риска ИБС и ИИ соответственно. При этом с увеличением числа компонентов МС

возрастал риск как ИБС, так и ИИ. Так, при наличии четырех и более компонентов МС риск развития ИБС увеличивался в 4 раза, а риск ИИ – в 8 раз. При наличии одного или двух метаболических факторов риска регистрировалось 4- и 6-кратное увеличение частоты ИИ, при этом в 65–85% случаев у этих лиц присутствовала АГ. Другие метаболические факторы риска встречались менее чем в 40% случаев.

Аналогичные данные приводят S. Cronin и соавт. [26]. Повышенный в 2 раза риск развития ИИ с увеличением числа компонентов МС также возрастает: при наличии полного МС отмечается почти 5-кратное увеличение риска инсульта, при этом наибольшее значение среди составляющих МС имеют АГ и ГИ. При этом отмечено, что успешное лечение МС снижает частоту инсульта в среднем на 19% у мужчин и на 30% у женщин [27]. J. Wang и соавт. [28] установили прогностическое значение следующих компонентов в отношении риска развития инсульта:

- 1) НТГ (уровень глюкозы крови 7,8–11,0 ммоль/л через 2 ч. после перорального теста);
- 2) ИР (верхняя граница инсулина натощак);
- 3) абдоминальное ожирение (ОТ >102 см для мужчин и >88 см для женщин);
- 4) повышенный уровень ТГ крови (>2,0 ммоль/л);
- 5) низкий уровень ЛПВП (<0,9 ммоль/л у мужчин и <1,0 ммоль/л у женщин);
- 6) микроальбуминурия (отношение альбумина к креатинину в моче <3,39 мг/ммоль). За время наблюдения средний период развития инсульта составил 13,5 лет.

По данным Protopsaltis и соавт. [29], вероятность развития инсульта возрастала с увеличением уровня систолического АД, ОТ и снижением уровня ЛПВП. Среди вышеуказанных факторов наибольшую значимость имела ОТ (как показатель абдоминального ожирения): при увеличении ОТ на 10 см риск инсульта возрастал на 5,8%. Подобные данные о том, что абдоминальное ожирение является независимым фактором риска развития ИИ, приводит S.M. Haffner с соавт. [30]. Это объясняется, в частности, результатом интенсивной секреции адипоцитами адипокинов (лептина, ФНО- α , ИЛ-6, резистина и адипонектина) либо ИР тканей [31, 32].

На основании 12 когортных европейских исследований показано, что повышение ИМТ на каждые 5 единиц коррелирует с ростом сердечно-сосудистых осложнений на 34% у мужчин и на 29% у женщин [31], что позволило рассматривать данный показатель в качестве маркера для выявления лиц с высоким риском ИИ среди больных с МС. Наиболее неблагоприятный прогноз в отношении риска инсульта наблюдался при следующей комбинации компонентов МС: гипергликемия + АГ + высокий уровень ТГ.

Однако в начале XXI в. появились работы о положительной роли ожирения в образовании патологических процессов, приводящих к развитию и прогрессированию ЦВЗ. За последние 5 лет получены сведения, что люди с избыточной массой тела и ожирением I степени, наоборот, имеют более высокую продолжительность жизни, чем индивиды с нормальным весом.

В 2009 г. G. Lundberg опубликовал данные о том, что ожирение не ухудшает прогноз пациентов с сердечно-сосудистой патологией: так, избыточная масса тела коррелирует с уменьшением общей смертности на 25%, а при ожирении I степени (такие пациенты составляют около 80% популяции с лишним весом) риск смерти снижается на 12%. Подобный факт получил название «парадокс ожирения» и в последующих работах были получены сходные данные [32, 33]. В 2012 г. были опубликованы результаты крупного исследования, охватившего 38 тыс. пациентов с острым коронарным синдромом. В течение 3 лет наблюдения наибольшая смертность от всех причин наблюдалась в группе пациентов с дефицитом веса, затем – с нормальным весом, а наименьшая – у лиц с избыточной массой тела. При ИМТ >35 смертность начинала возрастать. Ученые объяснили полученные результаты кардиопротективным эффектом жировой ткани либо действием других, еще неизученных факторов.

В более ранних исследованиях было установлено, что высокий уровень ТГ [34], низкий уровень ЛПВП [35] и АГ [36] являются факторами риска ИБС, в то время как низкий уровень ЛПВП [37], СД 2и АГ [38] – факторами риска ИИ. Было показано увеличение частоты инсульта у лиц с МС при уровне общего ХС выше 6–7 ммоль/л, при этом частота ИИ возрастала на 25% на каждые 1 ммоль/л повышения уровня общего ХС, а также при низких значениях ЛПВП (<1 ммоль/л). Напротив, увеличение

содержания ЛПВП на каждые 1 ммоль/л приводило к уменьшению риска возникновения инсульта у обоих полов на 5%.

В проспективном исследовании, оценивающем влияние компонентов МС на риск развития инсульта, было выяснено, что как АГ, так и СД 2 независимо повышают риск развития инсульта, а их сочетание значительно увеличивают эту возможность. Дополнительный учет ИМТ, уровня ХС, курения, потребления алкоголя и физической активности существенно не отражался на этой зависимости.

Повышению значений маркеров воспаления и генетической предрасположенности больных к развитию сосудистых осложнений, в том числе ОНМК, уделяется все больше внимания. Увеличение содержания провоспалительных факторов ассоциировано с развитием атеросклеротического повреждения сосудистой стенки и, как следствие, с прогрессированием ишемии мозга. Показано, что полиморфизм генов, кодирующих молекулы воспаления, сопряжен с развитием ИИ. Так, результаты исследования Go DARTS свидетельствуют, что полиморфизм генов (rs1800795, rs5498, rs5361, rs1024611 и rs679620), кодирующих ИЛ-6, ICAM1, селектин Е (seleE) и матриксную протеиназу 3 (MMP3), ассоциирован с развитием ИИ у больных СД 2 [39].

Важным этапом патобиохимического каскада при цереброваскулярной патологии является активизация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Окислительный стресс играет роль в развитии и нарастании ИР. Увеличение количества конечных продуктов гликозилирования, повышение уровня свободных радикалов при истощении или недостаточности системы антиоксидантной защиты, активизация полиолового пути метаболизма глюкозы и изменения синтеза простаноидов способствуют развитию нерегулируемого окислительного стресса, который через активирование транскрипционного нуклеарного фактора NF- κ B непосредственно изменяет функцию многих генов, ответственных за синтез белков, являющихся компонентами клеток сосудистой стенки и других тканей организма.

Ожирение может провоцировать нарушения воспалительной и оксидативной сигнальных систем. Единым фактором, связывающим воспаление и оксидативный стресс, является провоспалительный и прооксидный фермент NADPH-оксидаза. Чтобы выявить ее роль в развитии метаболи-

ческих энзим и неврологических последствий ожирения, J.K. Pepping с соавт. провели экспериментальное исследование, которое показало, что в повреждении головного мозга на фоне ожирения, вызванного питанием, содержащим высокое количество жиров (оценивали с помощью маркеров цереброваскулярной целостности, синаптической плотности и реактивного глиоза), большую роль играет NADPH-оксидаза [40]. Авторы полагают, что она увеличивает вероятность воспаления висцеральных адипоцитов в формировании метаболических и неврологических нарушений на фоне МС.

4.2. Состояние вещества головного мозга

В настоящее время нейровизуализация занимает одно из ключевых мест в нейронауке. Современные высокопольные магнитно-резонансные томографы и мультиспиральные компьютерные томографы в режиме реального времени позволяют не только исследовать структурные изменения ЦНС, но и оценивать церебральный метаболизм, кровоток и функциональное состояние тех или иных отделов головного мозга. Революционные технические достижения обогатили неврологию уникальным опытом клинико-нейровизуализационных сопоставлений.

Эволюция нейровизуализации шла по пути повышения скорости получения изображений магнитно-резонансных (МР) и компьютерно-томографических сканеров, создания новых методик регистрации данных, алгоритмов их обработки. В настоящее время повсеместное распространение перфузионной магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной томографии (КТ), диффузионно-взвешенной (ДВИ) и диффузионно-тензорной (ДТИ) МРТ, воксельной МРТ-морфометрии, МР-спектроскопии, функциональной МРТ и т. п. расширяет наши знания, во многом определяя перспективы развития всей нейронауки.

Особую актуальность сегодня приобретает проблема идентификации так называемых немых инфарктов мозга, в том числе в контексте всевозрастающей хирургической (кардио-, ангиохирургической и др.) активности с проведением длительных анестезиологических пособий, нередко с неблагоприятным гемодинамическим фоном. Ни пациенты, ни неврологи при клиническом обследовании не обнаруживают

признаков послеоперационного поражения мозга, однако показано, что в дальнейшем их наличие коррелирует с когнитивными изменениями. Именно современные диффузионные методики позволяют своевременно обнаружить изменения вещества мозга, и МРТ-данные в данном случае выступают в качестве маркера и предиктора последующих отсроченных изменений [41, 42].

Новой последовательностью для визуализации геморрагических изменений в веществе мозга является susceptibilityweighted imaging (SWI) – эти изображения содержат информацию о любом веществе (например, деоксигенированной крови, гемосидерине, ферритине, кальции и др.), магнитная восприимчивость которых отличается от окружающих тканей. Использование режима SWI обеспечивает специалистов дополнительной информацией при оценке множества заболеваний головного мозга. Ишемия вещества мозга в результате тромбоэмболии или атеросклеротического стеноза, приводящая к инфаркту мозга, также является интересным объектом исследования с помощью SWI. В случае присутствия геморрагического компонента он может быть с легкостью обнаружен при помощи данной методики. Кроме того, снижение артериального кровотока приводит к увеличению количества дезоксигемоглобина и депонированию деоксигенированной крови в области снижения перфузии, что тоже можно увидеть с помощью SWI. Причем эти данные совпадают с картами среднего времени транзита (mean time transit – МТТ), по данным перфузионных методик исследования, что свидетельствует о возможности совместного использования ДВИ и SWI при оценке зоны ишемической полутени (пенумбры) в случае острого ИИ. С целью исследования локализации тромба также можно использовать SWI, так как свежие тромбоэмболы содержат большое количество дезоксигемоглобина и имеют гипоинтенсивный МР-сигнал.

Функциональная МРТ (фМРТ) – методика МРТ, измеряющая гемодинамический ответ (изменение кровотока), связанный с активностью нейронов. Данный феномен представляет региональное изменение кровотока в ответ на активацию близлежащих нейронов, поскольку при усилении их активности они нуждаются в большем количестве кислорода и питательных веществ, приносимых с током крови.

Существуют два основных метода проведения фМРТ:

1) с измерением функциональной активности коры головного мозга при выполнении определенного задания по сравнению с его активностью в покое или с контрольным заданием (так называемая task fMRI);

2) с измерением функциональной активности коры головного мозга в покое (так называемая resting state fMRI – RS-fMRI).

При проведении фМРТ-исследования с выполнением определенной парадигмы задания, которые выполняет испытуемый, могут быть различными: моторными (двигательными), зрительными, когнитивными, речевыми и т.д. Наряду с двигательными и речевыми функциями не менее важна оценка когнитивных компонентов при различных патологических процессах. В этом свете особый интерес представляет сочетание исследования препаратов, влияющих на когнитивные функции, и фМРТ (фармакологическая фМРТ). Например, при проведении подобных исследований у пациентов с хронической ишемией мозга для оценки эффективности проводимой нейропротективной терапии были выявлены разнонаправленные изменения размеров зон активации головного мозга и паттерны реорганизации, коррелировавшие как с улучшением когнитивного профиля у данной группы больных, так и с отсутствием эффекта. В последнем случае препарат заменяли другим, также с последующим фМРТ-контролем эффекта его действия. Таким образом, проведение фармацевтической фМРТ головного мозга позволяет персонифицированно подбирать терапию у пациентов с хронической ишемией мозга с выраженным положительным эффектом [43]. Перспективно фМРТ-картирование различных сетей головного мозга при расстройствах пищевого поведения (ожирение и анорексия как проявления континуума, входящего в МС). Задача подобных исследований – раскрыть механизмы этих нарушений, а также впоследствии выделить зону (ы), к которым можно применять стимуляционные методики (например, транскраниальную магнитную стимуляцию) для нормализации регуляторных процессов.

В последние годы благодаря развитию новых вычислительных технологий и улучшению разрешающей способности изображений отмечается скачок интереса к МРТ-морфометрии. Первоначально нормальная морфология, а также атрофия головного мозга оценивались качественно (описательно), например, в виде расширения желудочков, субарахноидальных пространств и уменьшения объема вещества мозга. Следующим этапом

стала полуавтоматическая количественная оценка объема головного мозга без дифференцирования на серое и белое вещества. В настоящее время в исследованиях используются различные МРТ-измерения для оценки глобального объема (головной мозг в целом) и отдельных районов. Широкие возможности ангионейровизуализации позволили в целом охарактеризовать основные патоморфологические характеристики изменения вещества мозга и сосудистой системы при ЦВЗ на фоне МС. При этом необходимо отметить, что у пациентов с МС введение контрастного вещества затруднено нередко из-за сопутствующей почечно-печеночной недостаточности и необходимости отмены препаратов метформина, в связи с чем использование рентгеновской КТ при исследовании сосудистого русла (компьютерная ангиография) ограничено.

Установлено, что даже у клинически здоровых людей факторы риска МС могут способствовать поражениям белого вещества мозга [44]. Так, с помощью методов морфометрии и ДТИ показано уменьшение объема серого вещества и плотности белого вещества у молодых лиц, страдающих только избыточной массой тела без других признаков МС.

Изучение связи между МС и локализацией гиперинтенсивного белого вещества важно для понимания того, как сосудистые факторы риска в комплексе могут приводить к структурно-функциональным нарушениям головного мозга. Показано, что МС ассоциирован с меньшим объемом ткани мозга [45, 46], а факторы риска, его составляющие, ассоциированы с истончением коры головного мозга. Наличие МС, в частности АГ и дислипидемии, ассоциировано с большим объемом гиперинтенсивного белого вещества преимущественно в височно-теменной области [47], однако есть результаты исследований, говорящие об отсутствии связи между МС и очаговыми поражениями вещества мозга или его объема [48]. Интерес представляют вопросы нейродегенерации при повышении массы тела, поскольку ожирение и старение имеют общие механизмы и ожирение может увеличивать риск нейродегенерации. Результаты кросс-секционного анализа данных МРТ головного мозга здоровых людей без признаков неврологических заболеваний показали, что избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с большей скоростью возрастной атрофии и уменьшением объема белого вещества [49, 50]. Отмечено, что у людей с выявленными изменениями в височно-теменной области

выше вероятность развития болезни Альцгеймера в последующие 8 лет по сравнению с контрольной группой, что позволяет предположить высокую ассоциацию этих состояний.

Поражение головного мозга при МС может протекать несколькими путями: за счет повышения уровня медиаторов воспаления, увеличения выделения свободных радикалов, изменения уровня нейротрофических факторов, воздействия на эндотелий сосудов, уменьшения транспорта инсулина в головной мозг.

Неблагоприятный в большинстве случаев функциональный исход острого инфаркта мозга на фоне гипергликемии также связывают с рядом механизмов. Во-первых, гипергликемия может оказывать прямое токсическое воздействие на ишемизированные нейроны. В экспериментальных моделях гипергликемия усиливает клеточный ацидоз в ишемической пenumбре и в результате способствует формированию инфаркта мозга больших размеров. Глюкоза усиливает индуцированный пероксидами эффект повреждения и клеточной гибели нейронов. Постишемическая гипергликемия развивается через 6 ч. от окклюзии средней мозговой артерии (СМА) и усиливает развитие церебральной ишемии. Определенную роль в этом играют натриевые глюкозные транспортеры (sodium glucose transporter – SGLT), являясь медиатором церебральной ишемии в условиях гипергликемии. SGLT транспортируют глюкозу в клетку вместе с ионами натрия, используя градиент концентрации. Супрессия мозговых SGLT усиливает нейрональное повреждение в условиях церебральной ишемии. Помимо этого, гипергликемия может нарушать гематоэнцефалический барьер и способствовать геморрагической трансформации инфаркта [51].

В исследовании С. Rosso с соавт. (2015) при изучении корреляции показателя измеряемого коэффициента диффузии (ADC) при диффузионно-взвешенной МРТ с функциональным исходом через 3 месяца после инсульта было продемонстрировано, что более низкие значения ADC у пациентов с плохим прогнозом ишемического инсульта регистрировались в глубоких отделах больших полушарий головного мозга (области corona radiata) ($p < 0,0001$). При этом такие значения ADC могут расцениваться как маркер плохого функционального исхода инсульта: в указанной области мозга они регистрировались у пациентов с гипер-

Рис. 4.4. Исследования в режиме ДВИ (b1000): а – острый субкортикальный лакунарный инфаркт; б – ишемический инфаркт корково-подкорковой локализации; в – обширный ишемический инфаркт, занимающий бассейн средней мозговой артерии

гликемией по сравнению с пациентами с нормогликемией, однако интенсивная инсулинотерапия не позволяла предотвратить переход этой зоны из области потенциально обратимой (пенумбры) в инфаркт [52].

Важной нейровизуализационной особенностью течения острых ИИ на фоне МС является формирование больших очагов поражения. Размеры очагов ишемического поражения головного мозга у пациентов с МС могут варьировать от небольших лакунарных инфарктов до обширных ишемических изменений (рис. 4.4). При этом последние встречаются чаще и обуславливают плохой функциональный выход и даже летальные исходы.

Нередко отмечается корреляция увеличения размеров очага с уровнем гликемии, особенно неконтролируемой [53–55].

Нейровизуализационная картина инфарктов головного мозга в случаях с верифицированным СД 2 представлена преимущественно множественными очагами, которые характеризуются сочетанием свежего или организующегося обширного, большого либо среднего инфаркта с одним или несколькими организованными лакунарными, а также со средними и малыми поверхностными инфарктами. При этом в случаях со множественными инфарктами нередко выявляются один или несколько организованных лакунарных инфарктов, которые не сопровождалось, в том числе анамнестически, развитием очаговой неврологической симптоматики.

В связи с высокой частотой обнаружения организованных бессимптомных немых малых глубинных инфарктов их можно рассматривать в качестве значимых предикторов крупных инфарктов, обусловивших возникновение тяжелых ИИ.

Рис. 4.5. а – очаг в стволе головного мозга (по данным КТ головного мозга); б – «старый» лакунарный инфаркт (режим T1)

Длительное, зачастую некорригируемое течение АГ с повторными цереброваскулярными эпизодами идентифицируется очаговым поражением вещества головного мозга в виде инфарктов, преимущественно мелких лакунарных, нередко по типу немых, в том числе повторных (рис. 4.5). Кроме того, еще одним нейровизуализационным феноменом, выявляемым у пациентов с МС, является перивентрикулярный лейкоареоз и интракраниальный ангиосклероз [56–59].

Клинически МС связан с развитием различных по генезу инфарктов мозга. Для нарушений углеводного обмена как одного из основных компонентов МС весьма характерно развитие макроангиопатии, одним из проявлений которой, является АС церебральных артерий, приводящий к развитию атеротромботического инсульта [60]. При этом в случаях с СД 2 весьма часто обнаруживаются атеростенозы не только экстракраниальных, но и интракраниальных артерий, то есть тандемные атеростенозы [61].

Тандемные атеростенозы могут обуславливать возникновение ИИ гемодинамического подтипа при формировании инфарктов мозга различной величины и локализации, в том числе малых глубинных [62]. У больных с СД 2 также могут развиваться инсульты кардиоэмболического подтипа, обусловленные эмбологенными формами ИБС [63], однако достоверные различия в частоте кардиоэмболических инсультов между группами больных с СД 2 и без него отсутствуют [64].

При немых инфарктах головного мозга наиболее часто поражаются белое вещество и базальные ганглии. Как правило, немые очаги в белом веществе головного мозга чаще связаны с АГ и возрастом, в то время как немые инфаркты в базальных ганглиях – с системным АС. Фактором риска развития немых инфарктов головного мозга являются как все компоненты МС (не менее 3 из 5), так и отдельные его составляющие, причем отмечена прямая зависимость их количества и частоты поражения

Рис. 4.6. Множественные сосудистые очаги (а), лейкоареоз (б) и расширение желудочковой системы (в) у пациента с СД 2 (по данным МРТ головного мозга)

вещества мозга. Наиболее выраженная корреляция обнаружена при повышенном АД, снижении уровня ЛПВП и повышении уровня ТГ [65–66].

Собственный анализ нейровизуализационных портретов пациентов (рис. 4.6) с различными проявлениями ЦВЗ на фоне сопутствующего МС выявил более чем 2-кратное увеличение по сравнению с пациентами без МС трех основных видов субклинических поражений мозга:

- немых инфарктов мозга (очаг диаметром 3 мм и более);
- подкорковых поражений белого вещества с развитием лейкоареоза;
- расширения желудочковой системы и субарахноидальных пространств мозга.

Локализация очаговых изменений в глубоких отделах белого вещества, подкорковых ядрах и основании моста мозга обусловлена ангиоархитектоникой головного мозга и кровоснабжением этих участков мозга длинными медуллярными артериями, наиболее уязвимыми к повреждению (рис. 4.7).

Количество лакунарных инфарктов может быть различно, а их появление связано с поражением сосудов диаметром от 200 до 800 мкм.

Рис. 4.7. Схема кровоснабжения коры, белого вещества и подкорковых образований головного мозга:
1) короткие медуллярные артерии;
2) длинные медуллярные артерии;
3) глубокие ветви средней мозговой артерии;
4) средняя мозговая артерия;
5) внутренняя сонная артерия;
6) артериальная сеть на поверхности полушарий мозга

Поэтому так называемых асимптомных больных, у которых при КТ или МРТ выявляются ишемические очаги, в связи с необратимыми изменениями в ткани мозга условно можно считать симптомными больными независимо от клинических проявлений (зачастую преходящего характера, не запоминающихся пациентом) и рассматривать их как лиц с повышенным риском развития повторных НМК.

Другим нейровизуализационным феноменом, выявляющимся при МС, является диффузное поражение белого вещества полушарий большого мозга.

Для описания этих изменений на томограммах используется термин «лейкоареоз» (от греч. – leuko – белый и araiosis – разрежение), впервые введенный V. Hachinski в 1987 г., позже этот термин был принят для обозначения гиперинтенсивного сигнала в T2-взвешенных и FLAIR-режимах МРТ [67]. В основе его возникновения лежит микроангиопатия – повреждение сосуда менее 150 мкм. Надо отметить, что, кроме диффузных изменений, встречаются очаговые с аналогичным изменением плотности и интенсивности – их, скорее всего, можно называть очаговым лейкоареозом. В основе и лакунарных инфарктов, и лейкоареоза лежат одни и те же изменения микроциркуляторного русла.

В зарубежной литературе вместо хорошо известного термина «лейкоареоз» в последние годы для характеристики заболеваний мелких сосудов стал использоваться термин «гиперинтенсивность белого вещества предположительно сосудистого генеза» для разграничения поражения белого вещества на фоне сосудистых заболеваний от других заболеваний, таких как рассеянный склероз или лейкодистрофия [68–69]. Гиперинтенсивность белого вещества предположительно сосудистого генеза определяется как гиперинтенсивный сигнал от вещества мозга в режимах T2 и FLAIR и может быть изо- или гипоинтенсивным (хотя не настолько гипоинтенсивным, как сигнал от цереброспинальной жидкости) в T1-взвешенных изображениях, в зависимости от тяжести патологических изменений [70].

Для количественной оценки степени выраженности данного феномена используют визуальную шкалу Fazekas (1987):

- 0 стадия – нет лейкоареоза
- 1 стадия – незначительный лейкоареоз
- 2 стадия – умеренный сливающийся лейкоареоз
- 3 стадия – выраженный сливной лейкоареоз

Рис. 4.8. Гиперинтенсивность белого вещества

Поражение белого вещества характеризуется билатеральным, чаще всего симметричным изменением МР-сигнала, часто характерным для пожилого возраста (рис. 4.8). Хотя в большинстве случаев это поражение связано с цереброваскулярной патологией и сосудистыми факторами риска, патогенез изменений белого вещества не до конца изучен и может носить мультифакториальный характер.

Расширение ликворосодержащего пространства часто сопровождается вышеописанными состояниями (рис. 4.9). Однако прямой связи между диффузно-очаговыми изменениями белого вещества и расширением желудочков мозга и субарахноидального пространства не прослеживается, в то время как длительность заболевания коррелирует с этой патологией.

Учитывая чрезвычайную актуальность выявления немых инфарктов для персонификации дальнейшей тактики лечения пациента, был проведен анализ взаимосвязи клинических проявлений тех или иных составляющих МС и этих нейровизуализационных изменений.

Установлено, что АГ имела у 50% больных с немymi инфарктами, причем в ряде случаев она была неконтролируемой. В собственном исследовании показано, что наличие немых инфарктов чаще всего сочетается со средними

Рис. 4.9. Смешанная гидроцефалия у пациента:
а – режим КТ; б – режим T2 МРТ; в – режим T1 МРТ.
Данные ФГБНУ «НЦН»

Рис. 4.10. Наличие лакунарных инфарктов (ЛИ) (а) и лейкоареоза (ЛА) различной степени выраженности (б) у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и без него

значениями ИМТ $22,1 \pm 3,2$ кг/м², в то время как у лиц без очаговых изменений вещества головного мозга ИМТ был значительно ниже – $20,8 \pm 3,2$ кг/м². Концентрация ХС крови (общий ХС, ЛПНП) является значительным фактором риска развития немых инфарктов, причем количество выявленных очагов в базальных ганглиях тесно коррелирует с уровнем ЛПНП.

Проведенное исследование анализа частоты встречаемости лакунарных инфарктов и лейкоареоза в группах больных с ЦВЗ с сопутствующим МС и без него не выявило достоверных различий между группами по встречаемости этих нейровизуализационных феноменов (рис. 4.10).

Рис. 4.11. Наличие лакунарных инфарктов (ЛИ) (а) и лейкоареоза (ЛА) различной степени выраженности (б) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) и без него

Рис. 4.12. МРТ головного мозга, режим T2*. Микрокровоизлияние

Однако при вычленении из группы пациентов с МС больных с СД 2 у последних обнаружен достоверно более выраженный лейкоареоз и чаще выявлялись лакунарные инфаркты. Данный факт свидетельствует о негативном влиянии хронической гипергликемии на состояние белого вещества полушарий большого мозга, что реализуется через механизмы непосредственного повреждения вещества мозга и через поражения сосудов микроциркуляторного русла (рис. 4.11).

Микроангиопатия может быть причиной не только ишемических, но и геморрагических изменений вещества мозга. Микрокровоизлияния (микрогеморрагии) также, как лакуны, часто локализуются в глубоких отделах белого вещества и подкорковых ядрах (рис. 4.12). В основе их появления лежат амилоидоз и фибриноидный некроз сосудистой стенки [71].

Они чаще характерны для церебральной амилоидной ангиопатии, но встречаются и у пациентов с плохо контролируемой АГ. Ранее также подчеркивалась роль венул и капилляров в патогенезе развития церебральных микрокровоизлияний у пациентов с АГ, которые связаны

Рис. 4.13. Микрокровоизлияния в глубоких отделах белого вещества (а), зрительных буграх (а) и средняя лобарная гематома (б) в левой теменной области

с болезнью мелких сосудов. Следует отметить, что результаты аутопсии свидетельствуют о гетерогенности гистопатологии болезни мелких сосудов [72].

Микрокровоизлияния в мозг являются небольшими гипointенсивными поражениями (обычно 2–5 мм в диаметре, максимально – до 10 мм), визуализируемыми в режиме T2*, обычно не видны на КТ или FLAIR, на T1 или T2-режимах и чаще всего располагаются между корой и подкоркой и в глубоких отделах серого и белого вещества в полушариях головного мозга и мозжечка (рис. 4.13). Результаты некоторых исследований предполагают, что видимое на МРТ поражение соответствует отложению гемосидерина в макрофагах периваскулярной ткани вследствие повреждения сосудов кровеносного русла [73].

Некоторые поражения или структуры могут мимикрировать церебральные микрокровоизлияния, к примеру, кальцификаты, отложения железа вследствие нарушения обмена микроэлементов, метастазы (например, меланомы) и диффузное аксональное повреждение вследствие травмы [74]. Церебральные микрокровоизлияния также следует дифференцировать от старых малых глубинных спонтанных интрацеребральных кровоизлияний, потому что последние больше по размеру, периодически имеют кистозные полости и могут быть видимы в T1, T2 или FLAIR-режимах.

4.3. Изменения сердца и периферических артерий

Многочисленные клинические и эпидемиологические исследования свидетельствуют о тесной взаимосвязи ИБС с ЦВЗ, что обусловлено близким характером этиопатогенетических механизмов их развития. Факторы риска развития этих заболеваний во многом схожи. По данным исследований INTERHEART [75] и INTERSTROKE [76], к общим факторам риска ИБС и инсульта следует относить АГ, дислипидемию, курение, ожирение, СД, психосоциальный стресс, нерациональную физическую активность, а также возраст и мужской пол. В качестве самостоятельного фактора риска развития инсульта в исследовании INTERSTROKE отмечены и так называемые кардиальные причины: фибрилляция предсердий (ФП), перенесенный инфаркт миокарда, ревматическое поражение и про-

тезирование клапанов сердца, что также соответствует представлениям о тесной взаимосвязи этих заболеваний. Важная роль АГ в развитии ИБС и ЦВЗ несомненна (до 80% всех случаев). АГ является основным фактором риска развития не только атеросклеротического поражения коронарного русла, но и магистральных артерий головы и, как следствие, инсульта [77, 78].

У пациентов с ЦВЗ на фоне МС часто отмечаются различные изменения сердца и периферических сосудов, в связи с чем необходимо вкратце отразить эту сторону проблемы МС.

АГ, резистентность к инсулину и избыточное накопление жировой ткани у лиц с ЦВЗ и МС в совокупности приводят к развитию гипертрофии ЛЖ сердца, вероятность развития которой у лиц с ожирением составляет 30%, в то время как у людей с нормальной массой тела – 5% [79, 80].

По данным Фрамингемского исследования, развитие гипертрофии миокарда ЛЖ повышает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в 6–8 раз [81]. Отражением процесса ремоделирования ЛЖ является нарушение его функции, в первую очередь диастолической [82].

МС влечет различные варианты ремоделирования и диастолической дисфункции ЛЖ, так как ГИ способна стимулировать рост гладкомышечных клеток и интерстициальный фиброз в миокарде. Основным механизмом ремоделирования ЛЖ является гипертрофия миокарда, концентрическая гипертрофия – превалирующий тип геометрической модели ЛЖ у лиц с МС и диастолической дисфункцией. Наряду с этим у пациентов с МС без сопутствующей диастолической дисфункции ЛЖ основной механизм ремоделирования – дилатация полости ЛЖ, что подтверждается формированием геометрической модели по типу эксцентрической гипертрофии. Прогноз сердечно-сосудистых рисков у лиц с концентрической гипертрофией ЛЖ значительно выше, чем у пациентов с эксцентрической гипертрофией.

ГИ непосредственно и через стимуляцию медиаторов симпатической активности и гормонов РААС приводит к усилению клеточного роста и перестройке коллагенового матрикса в миокарде [83–85]. Для лиц с андронидным типом ожирения наиболее характерны концентрические

Рис. 4.14. Распространенность изменений со стороны сердца у лиц с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома (по данным ЭхоКГ)

варианты ремоделирования миокарда, что, вероятно, является следствием более выраженной нейрогуморальной активации.

У больных с умеренной АГ в структуре МС чаще отмечается концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, по своим характеристикам аналогичная изменениям миокарда у пациентов с тяжелой АГ, тогда как у пациентов без МС такие изменения миокарда выявляются реже.

При МС АГ и ожирение взаимно усугубляют друг друга, создавая в конечном итоге смешанную нагрузку на миокард. Не исключено наличие генетической предрасположенности к АГ, ожирению и гипертрофии миокарда ЛЖ [86].

У больных с МС и АГ уже на самых ранних стадиях гипертензии (I степень) развиваются нарушения диастолической функции ЛЖ по 1-му типу (замедленная релаксация), при этом систолическая функция миокарда ЛЖ еще остается сохранной, а имеющиеся незначительные диастолические нарушения не способны вызвать вторичных адаптивных изменений со стороны гемодинамики

Согласно данным исследования А.Т. Chinali и соавт., в которое вошли 1436 пациентов без СД и ССЗ, у лиц с МС регистрировалось увеличение объема и массы миокарда ЛЖ, а также увеличение диаметра левого предсердия. Среди лиц молодого и среднего возраста даже без сопутствующих ССЗ МС приводит к увеличению массы миокарда ЛЖ, размера левого предсердия, большей распространенности гипертрофии ЛЖ [87–88].

Наличие сопутствующей (острой или хронической) цереброваскулярной патологии значительно ухудшает насосную функцию сердца.

По собственным данным, у пациентов с ишемическими ЦВЗ на фоне МС при трансторакальной эхокардиографии более чем в 90% случаев регистрируются структурно-функциональные изменения сердца в виде увеличения полости ЛЖ и/или левого предсердия, нарушения диастолической функции и гипертрофии ЛЖ. У всех обследованных с ишемическими ЦВЗ на фоне МС имеются признаки атеросклеротического поражения восходящего отдела аорты, у подавляющего большинства (68%) – утолщение или кальциноз створок клапанов (рис. 4.14).

При проведении кросс-секционного анализа на развитие гипертрофии миокарда ЛЖ из компонентов МС наибольшее влияние оказывают: вес ($r=0,4$; $p=0,02$) и уровень ТГ крови ($r=0,31$; $p=0,05$).

Показано, что задолго до клинических проявлений сосудистых осложнений МС и СД 2 уже имеют место морфологические изменения сосудистой стенки. Жесткость сосудистой стенки аорты является независимой детерминантой диастолической дисфункции при МС. Кроме того, в том же исследовании отмечено увеличение ИМТ (или ОТ) как независимого предиктора таких изменений [89, 90]. С помощью ультразвукового исследования можно не только определять структурные изменения сосудистой стенки, но и оценивать ее функциональную активность. Сосудодвигательная функция эндотелия оценивается с помощью ультразвуковой МП по методике D. Celermayer (1992) с исследованием эффекта эндотелий-зависимой (поток-зависимой) вазодилатации плечевой артерии. Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2–10 см выше локтевого сгиба с помощью линейного датчика (L7) с частотой 5–10 МГц на ультразвуковом приборе Aspen (Acuson & Siemens Company, Германия). Полученное изображение синхронизировали с зубцом R на ЭКГ. Измеряли диаметр плечевой артерии и максимальную скорость кровотока в ней, после чего проводили ее транзиторную окклюзию путем компрессии плеча манжетой сфигмоманометра выше места локализации плечевой артерии и создания в ней давления, на 50 мм рт. ст. превышающего систолическое в течение 5 мин. Сразу после выпуска воздуха из манжеты в течение первых 15 с. измеряли скорость кровотока в артерии и через 60–90 с. записывали ее диаметр. Оценивали максимальную степень увеличения диаметра и нарас-

Рис. 4.15. Показатели ПЗВД в норме, при ХЦВЗ и ОНМК

тание скорости кровотока в исследуемой артерии. Нормальной реакцией плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией принято считать ее дилатацию более чем на 10% от исходного диаметра; вазодилатация менее 10% или вазоконстрикция считаются патологическими.

У подавляющего большинства больных с ишемическими ЦВЗ на фоне МС имеются ультразвуковые признаки эндотелиальной дисфункции, представленные недостаточным расширением плечевой артерии в пробе на ее ПЗВД. У пациентов с ДЭ значения ПЗВД плечевой артерии чаще находились в диапазоне от 6 до 9% (что соответствует умеренному ее снижению), в то время как у большинства больных с перенесенным НМК исследуемый показатель был значительно снижен (<6%) (табл. 4.3), что указывает на постепенное истощение функции эндотелия у пациентов с ишемическими ЦВЗ по мере прогрессирования ишемии мозга и реализации ОНМК (рис. 4.15).

Проведенное исследование пациентов с ишемическими ЦВЗ на фоне МС выявило, что лишь у 18% из них отсутствовали клиничко-ультразвуковые признаки поражения артерий нижних конечностей, в 55% случаев были обнаружены ультразвуковые признаки атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей на доклинической стадии заболевания, а в 27% наблюдений – на фоне клинических проявлений ишемии нижних конечностей. Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей среди обследованных больных по результатам дуплексного сканирования чаще отмечалось у лиц, перенесших инсульт, по сравнению с пациентами с медленно прогрессирующим хроническим

Таблица 4.3. Показатели ПЗВД у больных с ЦВЗ и МС

Группа	ПЗВД, %
ДЭ+МС	7,44±3,4
НМК+МС	5,6±3,0
ОНМК+МС	4,2±1,9
ДЭ без МС	7,78±3,1
НМК без МС	6,8±3,1
ОНМК без МС	4,8±2,1
Контроль	10,9±3,0

течением цереброваскулярной патологии (90 против 70% соответственно). Атеросклеротические изменения у больных с ЦВЗ на фоне МС в артериях бедренно-подколенного сегмента были в основном представлены гемодинамически незначимыми стенозами (у 48 и 67% пациентов соответственно), в то время как в артериях голени в 42% случаев встречались гемодинамически значимые атеросклеротическое поражения.

Именно на этой доклинической стадии развития патологического процесса в сосудистом русле необходимы ранняя диагностика и патогенетическая терапия, препятствующая прогрессированию структурных нарушений.

У больных с СД 2 как с диабетической полинейропатией, так и с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы отмечается достоверное влияние на структурно-функциональное состояние стенки магистральных артерий нижних конечностей таких факторов риска АС, как длительность СД 2 и уровень HbA_{1c} , а также АГ, ожирения и гиперхолестеринемии.

Подобные изменения периферических нервов у больных с цереброваскулярными заболеваниями могут отмечаться и на этапе предиабета. Ультразвуковые изменения артерий нижних конечностей коррелировали с изменениями, полученными при электронейромиографическом (ЭНМГ) исследовании у данного контингента больных. При анализе полученных ЭНМГ-ответов были определены два основных типа патологических изменений периферических нервов:

- первый тип с первично демиелинизирующим характером поражения сенсорных волокон n. plantaris medianus (27,5%):

у пациентов данной группы средняя скорость распространения возбуждения по сенсорным волокнам медиального подошвенного нерва (СРВс) составила $34 \pm 3,9$ м/с (норма > 40 м/с) при амплитуде S-ответа (А) – $6,8 \pm 2,2$ мкВ (норма > 6 мкВ);

- второй тип с первично аксональным характером поражения сенсорных волокон n. plantaris medianus (37,5%): у пациентов этой группы средняя СРВс указанного нерва была в пределах нормы ($49,3 \pm 4,9$ м/с), тогда как амплитуда S-ответа оказалась сниженной – $3,7 \pm 2,5$ мкВ.

При сопоставлении клинических проявлений и данных ЭНМГ была получена следующая зависимость: пациенты с первично демиелинизирующим характером поражения сенсорных волокон нижних конечностей, как правило, предъявляли жалобы на онемение и парестезии, тогда как пациентов с аксональным типом поражения чувствительных нервов ног прежде всего беспокоили боли невропатического характера.

Наиболее чувствительными к повреждению оказались самые дистальные участки чувствительных нервов – медиальные подошвенные нервы, при исследовании которых изменения различной степени выраженности были выявлены практически у всех пациентов, притом что ЭНМГ-параметры стандартно исследуемых двигательных и чувствительных нервов (мало- и большеберцовых, поверхностных малоберцовых и икроножных) оказывались в пределах нормы. Полученные данные могут свидетельствовать о вкладе атеросклеротических изменений артерий нижних конечностей в развитие диабетической полинейропатии [91].

4.4. Структурные изменения артерий, кровоснабжающих головной мозг

МС значимо влияет на частоту развития цереброваскулярной патологии, в том числе из-за большого вклада в развитие и прогрессирование АС. Развитие ишемических НМК у больных со стенозирующим атеросклеротическим поражением артерий, кровоснабжающих головной мозг, может реализовываться по всем известным механизмам. Атеросклеротическое поражение артерий является доминирующим сосудистым процессом при всех гетерогенных подтипах НМК. Наряду

с атеротромботическим генезом инсульта достаточно частой причиной лакунарных малых глубинных инфарктов в последнее время признается изолированное атеросклеротическое поражение интракраниальных артерий [92]. ИБС, чаще всего атеросклеротического происхождения, нередко приводит к нарушениям ритма сердца, а нарушения холестеринового обмена могут спровоцировать атеросклеротические разрастания на клапанном аппарате. Оба эти фактора являются первопричиной кардиоэмболического по механизму, но атеротромботического по происхождению ИИ. Частота обнаружения окклюзии и резко выраженного атеросклеротического стеноза (атеростеноза) экстракраниальных частей внутренних сонных и позвоночных артерий (ПА) у больных с СД выше, чем у пациентов без него.

Атеросклеротическое «тандемное, эшелонированное» поражение брахиоцефальных артерий (БЦА) нередко является причиной гемодинамического инсульта, а активация сосудистого звена гемостаза при атеротромбозе может спровоцировать развитие гемореологического подтипа инсульта.

Таким образом, атеротромботическая составляющая играет весомую роль в пуске и реализации различных ишемических НМК.

Механизмы тесной связи между МС и АС пока окончательно не определены. Некоторые авторы указывают на то, что АС, развивающийся в условиях метаболических нарушений, является результатом процессов, происходящих при недиабетическом АС, но ускоренных, усиленных и протекающих более агрессивно. Действительно, есть данные о том, что у пациентов, страдающих СД, повышена активность факторов, приводящих к недиабетическому АС, например, адгезивных молекул, оксидативных субстанций, цитокинов, нарушен баланс между системами фибринолиза и коагуляции.

Дополнительным иммуновоспалительным феноменом при диабете является образование иммунных комплексов, включающих модифицированные липопротеины и антитела к ним классов IgA и IgG, которые повышаются только при СД

В литературе встречаются данные, согласно которым МС на 36% повышает риск возникновения АСБ в сонных артериях [93], при этом у лиц с МС регистрируются большие показатели общего объема АСБ в сонных артериях, чем у лиц без МС.

У больных с МС по сравнению с больными без этой патологии характерно трехсосудистое поражение артериальных бассейнов, диффузное (многоsegmentарное поражение одной артерии), дистальное атеросклеротическое поражение сосудов с большей кальцификацией сосудов и меньшим развитием коллатералей. По данным внутрисосудистого ультразвукового исследования, у больных с МС отмечается большая распространенность атеросклеротических поражений с неадекватным компенсаторным ремоделированием сосудистой стенки. При этом у пациентов с МС наблюдается ускоренное прогрессирование АСБ с увеличением объема атеромы.

Кроме того, для АСБ при СД 2 характерны большой объем липидного ядра и воспалительная инфильтрация, увеличение количества трещин, что может приводить к сужению просвета сосудов и повышенному риску ишемических событий. По данным ультразвукового исследования, у больных диабетом чаще, чем у больных без диабета, встречаются изъязвление бляшек и внутрисосудистое образование тромба. Наличие МС в 5 раз увеличивает вероятность раннего атеросклеротического поражения сонных артерий по сравнению с пациентами без метаболических нарушений, причем возрастание риска развития этих изменений связывают с ГИ и уровнем ЛПНП [94]. По данным В. Iglseder с соавт. (2005), риск возникновения атеросклеротических изменений в сонных артериях повышается в большей степени у женщин, а не у мужчин [95].

В случаях с МС в 2 раза чаще, чем в случаях без такового, выявлялись АСБ в экстра- и интракраниальных артериях, в том числе обуславливающие стеноз этих артерий на 50% и более. Отличительной особенностью атеросклеротических изменений при МС, особенно при СД, является их распространенный характер, определяемый одинаковой частотой обнаружения АСБ в артериях каротидной и вертебрально-базилярной систем.

Возможность диагностики атеросклеротического поражения артерий, кровоснабжающих головной мозг, как одной из основных причин развития ишемических НМК впервые возникла после внедрения в клиническую практику методов ультразвуковой доплерографии и церебральной ангиографии, а затем она оказалась особенно актуальной после появившейся возможности прижизненного исследования методом дуплексного скани-

рования структуры АСБ. Дуплексное сканирование позволяет оценить не только степень сужения просвета артерии, но и строение бляшки и, следовательно, определить ее тромбогенность.

Показанием к исследованию сосудов, кровоснабжающих головной мозг, являются клинические признаки недостаточности мозгового кровообращения или наличие факторов риска развития цереброваскулярных заболеваний (таких как курение, гиперлипидемия, АГ, СД и др.). В большинстве случаев комплексное ультразвуковое исследование сосудистой системы мозга позволяет ответить на вопрос: могут ли выявленные изменения явиться причиной развития клинической симптоматики, а также решить вопрос о целесообразности оперативного лечения. Во время исследования оценивается дистальный отдел брахицефального ствола (а. anopima), обе подключичные артерии на всем протяжении, общие сонные артерии (ОСА) от устья до бифуркации, внутренние и наружные сонные на всем доступном протяжении (обычно на отрезке 2–4 см от устья), ПА (от устья до входа в позвоночный канал и в позвоночном канале, чаще до уровня С2 – С3 позвонков). Устье правой ПА визуализируется чаще, чем устье левой, что связано с анатомическими особенностями расположения. Также из-за глубокого залегания не удастся визуализировать устье левой подключичной артерии. Достоверно оценить структурные изменения в устье ПА, даже при ее хорошей визуализации, чаще всего затруднительно из-за небольшого диаметра, поэтому диагностика стенозов ПА основывается на косвенных данных.

С помощью метода дуплексного (триплексного) сканирования можно рассчитать процент стеноза артерии более точно, чем по данным ангиографии. Увеличение разрешающих возможностей современных ультразвуковых приборов позволило судить и о морфологических характеристиках АСБ, взаимосвязи между ее прижизненной структурой и опасностью возникновения инсульта. По данным различных авторов, возможность дуплексного сканирования в определении структурных особенностей АСБ варьирует от 85 до 90%. Этот метод также позволяет оценить эмболический потенциал бляшки, то есть выявить такие бляшки, на поверхности которых могут сформироваться микротромбы; бляшки, склонные к изъязвлению и распаду, впоследствии могут быть источниками тромбоэмболов. Кроме того, дуплексное сканирование в режиме реального времени позволяет диагностировать и оценить

гемодинамическую значимость различных вариантов развития и хода артерий, таких как гипоплазия, артерии малого диаметра, извитость и перегибы артерий [96–98].

Состояние комплекса «интима-медиа». За нормальную величину КИМ в дистальном участке ОСА принимают значение, в среднем равное 1,0 мм (0,9–1,1 мм). При начальной фазе АС отмечается изолированное изменение состояния интимы: изменяется ее эхогенность, нарушается дифференцировка на слои, появляется неоднородность и неровность поверхности. Динамическое исследование состояния КИМ как наиболее раннего маркера АС проводится при оценке эффективности медикаментозного лечения или наблюдении за естественным течением АС.

В пожилом возрасте при наличии СД 2 толщина КИМ в области бифуркации ОСА больше по сравнению с группой без него. Уровень инсулина через 1 ч. после нагрузки глюкозой, уровень концентрации ХС ЛПНП в сыворотке крови, ТГ и апопротеина В коррелируют с толщиной сосудистой стенки, что наряду с синдромом ИР позволяет считать их ведущими факторами, влияющими на толщину КИМ при СД 2.

По данным Kota и соавт. (2013) [99], у лиц с МС средние значения толщины КИМ в ОСА достоверно выше по сравнению с пациентами без МС ($p=0,039$) независимо от пола и возраста. При этом толщина КИМ в ОСА нарастает по мере увеличения числа компонентов МС, достигая максимальных значений у лиц с полным МС ($p=0,0014$). Аналогичные результаты получены в работе S.D. Radjen и соавт. (2011) [100] при исследовании толщины КИМ в ОСА у лиц (средний возраст – $39,69 \pm 5,56$ года)

Рис. 4.16. Толщина комплекса «интима-медиа» у пациентов с ЦВЗ и МС

Рис. 4.17. Толщина комплекса «интима-медиа» (по данным дуплексного сканирования) у пациентов в норме (до 1,0 мм) (а) и при МС (до 1,5 мм) (б)

без предшествующей сердечно-сосудистой патологии и СД 2. Среди исследованных лиц МС был диагностирован в 28% случаев наблюдений, причем у 72% пациентов значения этого показателя превышали норму ($\geq 0,9$ мм), а толщина КИМ нарастала по мере увеличения числа компонентов МС, ИМТ и повышения уровня общего холестерина в крови. Сходные данные о превышающих в 1,8 раза значения толщины КИМ у лиц с МС приводят J.Ph. Empana и соавт. [101], при этом нарастание данного показателя в наибольшей степени ассоциировано с повышением уровня АД, гипертриглицеридемией и увеличением ОТ. У женщин старшей возрастной группы МС ассоциирован с большими показателями толщины КИМ ОСА.

Уже на стадии клинически асимптомного поражения сонных артерий выявлены большие значения КИМ у лиц с МС, причем ее толщина достоверно коррелирует с базальным уровнем ТГ и ФГ. У лиц с развернутым МС отмечена достоверная связь между толщиной КИМ в ОСА и уровнем ТГ, уровнем АД, ОТ, уровнем ЛПНП, общего холестерина, ИМТ [94, 102–104].

В проведенном нами исследовании при анализе толщины КИМ ОСА у пациентов с ЦВЗ и сопутствующим МС были выявлены более высокие величины этого показателя по сравнению с лицами без МС ($p < 0,005$) (рис. 4.16, 4.17).

Статистический анализ обнаружил прямые корреляции значений КИМ с возрастом пациентов ($p = 0,005$), уровнями ТГ ($p = 0,04$) и глюкозы ($p = 0,002$) в сыворотке крови. Достаточно интересен был обнаруженный факт реализации острого церебрального эпизода (не только инсульт,

но и преходящее НМК), который также влияет на его значения. При хроническом подостром течении ЦВЗ (по типу ДЭ) величины КИМ были близкими к нормальным значениям, а у лиц с перенесенным НМК его значения не только оказались выше, но и было выявлено больше случаев с критическими значениями КИМ.

Процент стеноза внутренней сонной артерии. АСБ, локализуящиеся в области синуса внутренней сонной артерии (ВСА), встречаются с высокой частотой и часто служат причиной ишемических НМК. Общеизвестно, что структура АСБ – значимый момент реализации ЦВЗ. Имеются противоречивые сообщения о значении степени стеноза ВСА как фактора риска развития ИИ. Некоторые авторы придерживаются мнения, что развитие ишемических НМК в значительной степени зависит не от степени стеноза ВСА, а от строения АСБ. По данным других авторов, исследование связи между степенью стеноза и частотой развития инсульта показало их прямую зависимость: так, при стенозах гомолатеральной ВСА выраженностью более 90% частота развития инсульта достигает 32–35% [104–107].

Несмотря на то что у большинства обследованных больных имелись двусторонние стенозы ВСА (83%), неврологическая симптоматика в виде ТИА или стойких НМК была односторонней. Лишь у 9% больных при двусторонних стенозах ВСА стойкие или преходящего характера НМК отмечались в обоих полушариях. При сочетанном поражении сонных, позвоночных и подключичных артерий (45% от всего числа обследованных) только у 15% пациентов отмечалась очаговая неврологическая

Рис. 4.18. Результаты ультразвукового исследования сонных артерий у пациентов с ишемическими ЦВЗ и МС

симптоматика как в бассейне сонных артерий, так и вертебрально-базилярной системе; 20% больных имели клинические симптомы, указывающие на недостаточность кровоснабжения в вертебрально-базилярном бассейне. У 10% при аналогичном поражении магистральных артерий головы клинических проявлений не было. Таким образом, наличие одновременного поражения сонных и ПА не может служить показателем возрастающего риска развития НМК, но в некоторых случаях при выраженном стенозирующем процессе в сонных артериях сочетанность поражения может влиять на коллатеральное кровообращение.

По данным дуплексного сканирования и ангиографии, более чем у половины больных с ишемическими НМК был выявлен стеноз гомолатеральной ВСА <70% (40% больных в группе с ТИА и 73% – перенесших стойкие НМК). В то же время среди асимптомных больных в 29% случаев выявлены стенозы >70%. Среди больных с ТИА преобладают выраженные стенозы более 70%, из них примерно 1/5 составляют стенозы >90%. По-видимому, в этих случаях в патогенезе развития очаговых изменений ведущую роль может иметь падение перфузионного давления дистальнее места стеноза.

Однако от 30 до 50% больных с классическими полушарными симптомами ТИА или стойкими НМК имеют стеноз симптомной ВСА <70%, и связывать развитие ишемических НМК только со степенью стеноза не совсем правильно [108, 109].

Нами выявлено, что у пациентов с сопутствующим МС чаще выявлялись АСБ в сонных артериях, что вместе с вышеуказанными критическими значениями КИМ свидетельствует о более тяжелом течении церебрального АС у пациентов с МС (рис. 4.18). По результатам исследования, стено-окклюзирующие поражения в области бифуркации и/или в устье ВСА зарегистрированы у 58% больных с ЦВЗ без МС и у 90% пациентов с ЦВЗ на фоне МС ($p<0,05$). Достоверных различий по частоте встречаемости гемодинамически незначимого стеноза в области бифуркации и/или в устье ВСА среди двух групп пациентов не выявлено (в 50 и 60% наблюдений соответственно), в то время как гемодинамически значимые стенозирующие поражения достоверно чаще выявлялись среди пациентов с МС по сравнению с больными без него (в 8 и 30% случаев соответственно, $p<0,05$).

При проведении корреляционного анализа было установлено, что на степень стеноза ВСА из компонентов МС достоверное влияние оказывало

Рис. 4.19. Ультразвуковая характеристика атеросклеротических бляшек внутренней сонной артерии: а – гипоэхогенная (мягкая) атеросклеротическая бляшка; б – однородная гиперэхогенная атеросклеротическая бляшка; в – гетерогенная атеросклеротическая бляшка с изъязвлением в центре бляшки и зонами кальциноза

ожирение: получена взаимосвязь с ИМТ ($r=0,49$; $p=0,008$), весом ($r=0,47$; $p=0,01$) и ОТ ($r=0,44$; $p=0,02$).

Ультразвуковая характеристика АСБ. По ультразвуковым данным АСБ могут быть гипо- (гипоэхогенными относительно окружающих просвет артерии тканей), гипер- (гиперэхогенные) и изоденсивными (рис. 4.19).

Гиподенсивные АСБ выявляются только в режиме цветного картирования и соответствуют наиболее нестабильным по морфологической структуре.

Гиперденсивные АСБ часто содержат кальций, который поглощает ультразвуковые лучи, создавая акустическую тень. Из-за этого оценить структуру АСБ и степень стеноза часто затруднительно.

Необходимо также оценить протяженность АСБ на продольном сечении. Здесь выделяют локальные бляшки (занимающие 1,0–1,5 см) и пролонгированные (более 1,5–2,0 см). Для хирурга очень важна степень протяженности АСБ в ВСА, так как это определяет объем хирургического вмешательства. По локализации различают локальные АСБ (занимающие одну стенку артерии), полуоконцентрические (занимающие две стенки артерии) и concentрические (занимающие 2 и более стенок).

Становится ясно, что структура АСБ и связанная с ней способность к образованию эмболов имеет более важное значение в генезе развития ишемических НМК, чем стеноз, ограничивающий кровоток по артерии. АСБ в сонных артериях не является стабильной структу-

рой, она подвергается постоянному развитию. Такая эволюция характеризуется как постоянными внутрибляшечными кровоизлияниями, приводящими к увеличению объема бляшки в просвете артерии и к разрушению интимы, а также регрессом АСБ вследствие ее разрушения с выходом атероматозных масс в просвет артерии. Наличие соединительнотканной покрышки в АСБ способствует повышению резистентности ее содержимого к гидродинамическому давлению крови со стороны просвета артерии. Покрышка бляшки выглядит как тонкая полоса более высоких значений ультразвуковой плотности, и начало ее формирования идет по направлению потока крови с более проксимальных отделов бляшки. Гистологически определяемая ульцерация (изъязвление) бляшки – признак, менее отчетливо идентифицируемый на сонограммах. По данным различных авторов, имеется зависимость между степенью стеноза и структурой АСБ. При малых степенях стеноза в меньшем проценте случаев встречаются гетерогенные АСБ, а по мере возрастания степени стеноза все больше АСБ приобретают гетерогенную структуру [107]. С ростом процента стеноза, то есть с ростом самой бляшки, признаков такой трансформации становится больше, и при средних степенях стеноза с симптомной стороны преобладают гетерогенные поражения. По-видимому, при дальнейшем разрастании бляшек укрепляется их соединительнотканный матрикс, поэтому в наблюдениях с критическими стенозами частота встречаемости гомогенных бляшек опять возрастает.

Полученные результаты показывают, что имеется четкая корреляция между появлением клинических симптомов в отдаленные сроки и экоструктурой АСБ, то есть эхонегативные АСБ более ассоциированы с гомолатеральными полушарными симптомами.

При ультразвуковой оценке структуры АСБ было выявлено, что при МС у пациентов с ЦВЗ независимо от степени стеноза чаще присутствуют неоднородные гетерогенные (нестабильные) АСБ, которые больше подвержены разрывам с развитием дистальной эмболии в сосудах мозга. Анализ структурных особенностей выявленных АСБ показал, что достоверных отличий по частоте встречаемости однородных и неоднородных по структуре АСБ среди пациентов без МС не выявлено (в 42 и 58% соответственно), в то время как в группе больных с МС неоднородные

по структуре АСБ регистрировали достоверно чаще, чем однородные (67% и 33% соответственно, $p < 0,05$) (рис. 4.20).

У больных с ишемическими ЦВЗ на фоне МС среди выявленных АСБ в области бифуркации и/или в устье ВСА чаще всего встречаются неоднородные по структуре бляшки с преобладанием гиперэхогенного компонента: в 47% наблюдений у лиц с подостро нарастающей ишемией мозга и в 59% случаев у больных с перенесенным НМК. Однако, отмечая этот факт как неблагоприятный, можно зафиксировать и некоторую компенсаторно-защитную функцию подобных образований. Так, по мнению ряда исследователей, отложения кальция и образование костной субстанции в АСБ не только не увеличивает риск развития инсульта, но и может играть стабилизирующую и защитную роль.

Морфологическая характеристика АСБ. Помимо ультразвуковых характеристик бляшек каротидного синуса появилась уникальная возможность провести сопоставления с морфологической структурой бляшки.

Рис. 4.21. Морфологическая характеристика атеросклеротических бляшек (АМ-атероматоз)

Такие исследования играют важную роль в определении патогенетических механизмов развития ишемических НМК в бассейне артерий каротидной системы. В проведенном в нашем центре исследовании биоптатов, удаленных во время каротидной эндартерэктомии (КЭЭ), было выявлено, что эхогетерогенность АСБ обусловлена сочетанием таких основных компонентов, как атероматоз, некроз, кровоизлияния в бляшку, кальциноз и фиброз. При сопоставлении морфологических данных с ультразвуковыми результатами обнаружено, что свежие кровоизлияния в бляшку, атероматоз и зоны некроза выглядят как гиподенсивный сигнал, в то время как старые, организованные кровоизлияния, фиброз и кальциноз дают гиперинтенсивный сигнал. Отмечено преобладание атероматоза в так называемых мягких (нестабильных) бляшках, а в плотных (стабильных) – кальциноза. В исследованных АСБ низкой эхоплотности в липидной сердцевине содержались кристаллы холестерина, холестериновые эфиры и клеточный детрит, причем увеличение объема липидов внутри бляшки способствовало деформации ее фиброзной капсулы, кровоизлияниям и разрыву с выбросом холестериновых эмболов или развитием пристеночного тромбоза.

В 26% биоптатов люминальная поверхность и покрышка бляшки были истончены и изъязвлены в области очагов атероматоза и кальциноза, при этом в этой области определялся потенциально эмбологенный материал в виде атероматозных масс, кристаллов ХС, кальцификатов (рис. 4.21).

Эти процессы в АСБ, по-видимому, являются предпосылкой для активации тромбообразования на ее поверхности и формирования тромбоза, устремляющегося с током крови в более мелкие дистальные артерии.

При раздельном сопоставлении результатов исследования биоптатов АСБ в зависимости от наличия МС было показано, что у пациентов с СД 2 АСБ содержат мало гладкомышечных клеток, нередко имеют рыхлую фиброзную оболочку, которая легко разрывается, и бляшки часто оказываются нестабильными. У этих пациентов чаще встречаются фиброзно-атероматозные бляшки с тонкой покрышкой, некротическим ядром, кровоизлиянием в бляшку, кальцификацией и тонким слоем соединительной ткани. При рассмотрении анамнестических подробностей течения ЦВЗ у пациентов с МС было обнаружено, что сам факт наличия

Рис. 4.22. Морфологическая структура атеросклеротической бляшки у пациентов с метаболическим синдромом

нарушений углеводного обмена, равно как и других компонентов МС (АГ и дислипидемии), влияет на недоброкачественность структуры АСБ. Аналогичные результаты о влиянии длительности течения СД на структуру АСБ приводят и другие исследователи [109].

Проведенный сравнительный анализ клинических данных и морфологической структуры АСБ каротидного синуса выявил, что для пациентов с СД 2 характерны более частое развитие критического атеростеноза и признаки более активного течения атеросклероза ВСА в виде преобладания больших очагов атероматоза и большего количества липофагов в составе АСБ, а также явлений очагового фиброза с кальцинозом в средней оболочке артерий при сравнении с пациентами без СД (рис. 4.22).

Проведенные сопоставления ультразвуковых изображений с гистологическим материалом показали, что экзогенные бляшки являются большей частью фиброзными и их экзогенность прогрессивно возрастает с увеличением количества коллагена в составе матрикса. Наличие кристаллов кальция приводит к возникновению наиболее ярких эхосигналов, которые, как правило, сопровождаются ультразвуковой тенью. Бляшки с гиподенсивным компонентом имеют в своем составе либо аморфный липидный компонент, либо внутреннее кровоизлияние. Данные морфологического исследования гетерогенных и эхонегативных АСБ свидетельствуют о преобладании в них процессов атероматоза и некроза, что при отсутствии соединительнотканной покрышки в АСБ способствует выходу содержимого в просвет артерий.

Таким образом, зоны гиподенсивности или эгогетерогенности связаны с нестабильностью АСБ, то есть с идущими в ней процессами атероматоза, некроза, неоваскулогенеза и организацией очагов некроза и мелких внутритканевых кровоизлияний. Именно эти процессы могут трансформировать асимптомную бляшку с любой степенью стеноза (в том

числе с небольшой и умеренной) в симптомную или, другими словами, стабильную АСБ в нестабильную. По своим эхогенным свойствам, выявляемым при дуплексном сканировании, такие бляшки соответствуют гетерогенным с преобладанием гиподенсивного компонента. Именно больные, у которых при исследовании выявляются АСБ соответствующего строения, составляют группу повышенного риска развития инсульта и нуждаются в проведении профилактической ангиохирургической операции.

Установлено, что прогрессирование в бляшке атероматоза, фиброза, кальциноза, развитие кровоизлияния во многом определяют увеличение степени атеростеноза ВСА. Особую роль в развитии ишемических НМК в бассейне ветвей ВСА играет тромбоз на поверхности АСБ, который может быть причиной резкого увеличения степени стеноза ВСА вплоть до окклюзии. Частыми причинами ишемических НМК в бассейне артерий каротидной системы при атеросклерозе ВСА могут быть не только атеростеноз и атеротромбоз, но и артерио-артериальные атеро- и тромбоземболия, обусловленные главным образом структурными особенностями АСБ.

4.5. Биомаркеры атерогенеза и воспаления при метаболическом синдроме

Диагностическая концепция при МС, за небольшим исключением, достаточно четко определена – с учетом вышеперечисленных критериев (см. гл. 1–2) подтверждение у пациента этой патологии не должно вызывать у лечащего врача серьезных сомнений. Известно, однако, что многие заболевания, протекающие на фоне МС или развившиеся при непосредственном его влиянии, отличаются более агрессивным типом течения, сопровождающимся частым возникновением ассоциированных осложнений. Отдельное место в ряду таких состояний занимает АС – системный процесс, являющийся этиопатогенетической основой ССЗ в целом и цереброваскулярной патологии в частности. Вклад компонентов МС в развитие и прогрессирование АС неоднозначен и не исчерпывается лишь влиянием отдельных нозологических единиц (АГ, ИР и т. д.), но в совокупности приводит к стойким проатерогенным

изменениям: нарастанию эндотелиальной дисфункции, формированию протромботического состояния крови, усилению воспалительных реакций, в конечном итоге реализующихся дестабилизацией АСБ. В связи с этим представляют интерес различные биомаркеры течения и активности атеросклеротического процесса, причем как с позиций фундаментальной медицинской науки (как возможность идентификации новых патогенетических путей влияния МС на сосудистую патологию), так и с точки зрения прикладной клинической практики – как способ определения индивидуального риска и прогнозирования осложнений.

В соответствии с докладом Рабочей группы по биомаркерам (Biomarkers-Definitions Working Group), «биологический маркер (биомаркер) – объективно измеряемый показатель, являющийся индикатором нормального биологического процесса, патологической реакции или фармакологического ответа на терапевтическое воздействие» [109]. Как видно из определения, биомаркер – это достаточно широкое понятие, включающее различные модальности: биохимические, клинические, генетические, ангио- и нейровизуализационные и т. п. Ниже предпринята попытка остановиться на биохимических показателях как на наиболее применимых в практике врача (и более подходящих для скрининговых обследований): именно в этом, более узком, смысле мы в дальнейшем будем использовать термин «биомаркер».

Применительно к АС можно с определенной степенью условности разделить биомаркеры на про- и антиатерогенные (ангиопротективные) (табл. 4.4).

В определении основных категорий биомаркеров мы руководствовались потенциальными патогенетическими звеньями атерогенеза в контексте

Таблица 4.4. Биомаркеры атерогенеза

Категория	Проатерогенные	Антиатерогенные (ангиопротективные)
Эндотелиальная дисфункция	ADMA	Оксид азота (NO)
Воспаление	ФНО-α CXCL16	–
Адипокины	Лептин Резистин Програулин	Адипонектин CTRP3
Гемореология и гемостаз	PAI-1	t-PA

его взаимосвязи с МС. Известно, например, что одну из ведущих ролей в инициации атеросклеротического повреждения стенки артерий в настоящее время приписывают нарушению функции эндотелия – моно-слоя клеток, выстилающего внутреннюю оболочку сосудов и играющего чрезвычайно важную роль в обеспечении нормального, адекватного кровотока. Эндотелиальная дисфункция характеризуется тенденцией к снижению способности к вазодилатации, провоспалительному состоянию, протромботической активности, а также часто сочетается с ИР, одним из ведущих этиопатогенетических компонентов МС [110].

О влиянии NO на состояние сосудистой стенки было сказано в гл. 3. Здесь хотелось бы остановиться на собственных данных, продемонстрировавших значимое снижение активности NO, наблюдаемое у пациентов с выраженным АС БЦА, которое потенциально может свидетельствовать об истощении антиатерогенного потенциала сосудистой стенки (рис. 4.23)

У этой когорты больных также обнаружена отрицательная корреляция уровней NO с плазменной концентрацией эндогенного ингибитора синтазы NO – асимметричного диметиларгинина (ADMA) [111].

Увеличение концентрации ADMA с последующим снижением образования NO предлагалось некоторыми исследователями в качестве одной из ведущих причин развития и прогрессирования АС [112]. Продemonстрировано сочетание высоких концентраций ADMA с другими факторами риска прогрессирования АС, являющимися составными частями МС: гиперхолестеринемией, АГ, гипертриглицеридемией, СД, ИР, гипергомоцистеинемией. В исследовании Miyazaki с соавт. (1999) методом пошагового регрессионного анализа была показана статистически

Рис. 4.23. Показатели системы NO у пациентов в исследуемых группах

Таблица 4.5. Состояние фибринолитического звена системы гемостаза у пациентов группы исследования и контроля

Показатель	Группа исследования (n=117)	Группа контроля (n=105)	Значение p
t-PA (нг/мл)	1,95 [1,67; 2,74]	2,45 [2,0; 3,16]	0,006
PAI-1 (Ед/мл)	5,1 [2,5; 6,15]	2,87 [2,48; 3,92]	0,002

значимая корреляция уровня ADMA и толщины КИМ сонных артерий, являющегося важным суррогатным маркером для определения риска развития сердечно-сосудистых событий. ADMA влияет и на экспрессию генов, отвечающих за пролиферацию, и на рост эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Опосредованно ADMA запускает каскад реакций, сопровождающихся образованием реактивных форм кислорода, активацией TLR4 и усилением образования провоспалительных цитокинов (в частности ИЛ-6). У пациентов с АС коронарных артерий выявлены более высокие уровни ADMA, чем у здоровых пациентов, а у лиц с нестабильной стенокардией активность этого соединения выше, чем у пациентов со стабильной формой коронарной недостаточности. Указанные факты свидетельствуют об ADMA как о потенциально проатерогенном факторе [113–116].

В собственных исследованиях было продемонстрировано, что t-PA выступает и как атеропротективный биомаркер атерогенеза, уровень которого значимо снижается у пациентов с выраженным АС БЦА (табл. 4.5).

Кроме того, при корреляционном анализе выявлены положительные корреляции между уровнем t-PA и NO у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий (рис. 4.24)

Статистически значимых отличий в содержании данных маркеров в крови в зависимости от пола не получено ($p=0,21$ для t-PA и $p=0,57$ для PAI-1), однако у лиц мужского пола выявлена обратная зависимость содержания PAI-1 от активности NO ($R=-0,33$). В женской популяции такой корреляции не прослеживалось, что может косвенно подтверждать выявленную ранее в многочисленных исследованиях протективную роль гормонального фона в отношении развития и прогрессирования атеросклеротического процесса.

К формированию нестабильной АСБ предрасполагает, по данным исследования, низкая экспрессия рецепторов к адипонектину 1-го типа (ADRI), что в купе с изначально имеющейся у пациентов высокого риска

Рис. 4.24. Корреляционный анализ между уровнем t-РА и NO у пациентов с атеросклерозом и МС

гипоадипонектинемией может приводить к озлокачествлению АС с развитием цереброваскулярных катастроф. Также было показано, что хроническое повышение ИЛ-6 ведет к ускоренному прогрессированию каротидного АС [117–119].

Среди биомаркеров воспалительной реакции, тесно ассоциированной с развитием АС, наибольшей специфичностью в отношении церебрального АС обладает липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (ЛпФЛА2), в то время как прочие биомаркеры, например высокочувствительный СРБ, отражают наличие системного воспаления. ЛпФЛА2 синтезируется макрофагами в АСБ (особенно интенсивно в бляшках сонных артерий), а затем через повреждения в покрышке атеромы проникает в общий кровоток, где связывается с циркулирующими в плазме атерогенными частицами ЛПНП. Установлена связь повышения массы и активности ЛпФЛА2 с риском развития кардио-церебральных событий. Проведенные нами исследования взаимосвязи воспалительных маркеров и прогрессирования АС сонных артерий обнаружили повышение значений ЛпФЛА2 у лиц с ЦВЗ на фоне МС по сравнению с пациентами без сопутствующего МС (324 и 302 нг/мл соответственно) (рис. 4.25), причем более частая встречаемость у пациентов с МС неоднородности структуры АСБ с гипоехогенным компонентом коррелирует с повышенным содержанием ЛпФЛА2 в сыворотке крови ($p < 0,05$) [120].

Рис. 4.25. Структура атеросклеротической бляшки и содержание Лп-ФЛА₂ в крови у пациентов с ЦВЗ и МС

Рис. 4.26. Сопоставление структуры атеросклеротической бляшки и ряда биохимических показателей у пациентов с МС

При анализе взаимосвязи между строением АСБ (по данным дуплексного сканирования, а также исследования удаленных биоптатов) и биохимическими маркерами было получено, что у пациентов с развитием НМК на фоне нестабильных АСБ уровень ЛпФЛА₂ был выше, чем в группе со стабильными АСБ, и составил $348,27 \pm 54,56$ и $303,83 \pm 52,31$ нг/мл соответственно ($p=0,04$) (рис. 4.26). Кроме того, при «обострении» ЦВЗ при этом достоверно выше содержание ФГ и глюкозы в сыворотке крови больных с нестабильными АСБ.

У пациентов с ЦВЗ, подвергшихся ангиореконструктивным операциям на сонных артериях, согласно нашим исследованиям, гиперплазия неointимы и рестеноз в оперированной артерии чаще отмечались у боль-

ных с МС, и это сочеталось с повышением уровня СРБ и ЛпФЛА2 (3,08 и 3,17 нг/мл соответственно) и ФНО- α ($86,82 \pm 16,5$ и $48,45 \pm 12,2$ нг/мл, $p=0,02$) соответственно у лиц с и без МС.

Таким образом, повышение уровня ЛпФЛА2 позволяет предположить определение этого показателя как маркера активности атеросклеротического процесса прогрессирования проявлений ЦВЗ и МС.

Изменение уровня тех или иных биомаркеров свидетельствует о прогрессировании атерогенеза, а проведение корреляционного анализа между их содержанием и другими характеристиками (например, ультразвуковой характеристикой АСБ) может дать предикторную информацию о клиническом ухудшении. Биомаркерный профиль (или биомаркерная отягощенность) пациентов с МС представляет потенциально специфичный инструмент для своевременной диагностики ассоциированных состояний. Анализ изменений вышеуказанных биомаркеров наряду с дуплексным сканированием БЦА, позволяющий оценить структуру и поверхность АСБ сонной артерии, в сопоставлении с клиническими параметрами может дать характеристику активности атеросклеротического процесса. Прогрессирующее и «злокачественное» течение АС на фоне МС может быть выявлено на ранних этапах, что позволит начать интенсивную и таргетную коррекцию указанной патологии. Следует сказать, что, не обладая абсолютной специфичностью и чувствительностью по отдельности, определение проатерогенных и атеропротективных биомаркеров в совокупности позволит выявить группу пациентов высокого риска по развитию сердечно-сосудистых осложнений и сформировать персонифицированный, многокомпонентный подход к таким больным.

4.6. Цереброваскулярные заболевания, метаболический синдром и нарушения гемореологии

Как известно, ведущим, а иногда решающим моментом в развитии сосудистых заболеваний головного мозга являются нарушения в системе гемореологии и гемостаза. Любой патогенетический подтип ИИ, будь то атеротромбоз или гемореологическая микроокклюзия, в конечном итоге развивается при непосредственном участии компонентов свертывающей и противосвертывающей систем крови, то есть при участии

системы гемостаза. В свою очередь основные сосудистые процессы (АС, АГ и их сочетание), на фоне которых реализуются гетерогенные ишемические НМК, активно воздействуют на состояние гемореологии, гемостаза и атромбогенной активности сосудистой стенки. Состояние этих систем на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы мозга не только влияет на обеспечение адекватной доставки кислорода к тканям мозга, но и кардинальным образом включается в формирование и прогрессирование ишемических НМК [121-123]. Как уже говорилось выше, МС приводит к выраженным изменениям гемореологии и системы гемостаза, которые имеют определяющее значение в возникновении, прогрессировании и прогнозе ЦВЗ. У пациентов с ЦВЗ на фоне МС отмечено потенцирование действия в виде нарушения всех звеньев процесса свертывания крови – от адгезии и АТ и эритроцитов до коагуляции и фибринолиза [124] (рис. 4.27).

Изменения в системах гемореологии и гемостаза, вызванные МС, с одной стороны, способствуют нарушению кровообращения на микроциркуляторном уровне, что приводит к развитию и прогрессированию

Рис. 4.27. Изменения гемореологии и гемостаза у пациентов с ЦВЗ и МС

ХЦВЗ, а с другой – приводят к гиперкоагуляции, гипофибринолизу и тромбозу крупных сосудов, вызывая развитие острого цереброваскулярного эпизода. Гемореологические и гемостатические показатели имеют однонаправленные изменения в сторону гиперкоагуляции не только при ОНМК на фоне МС, но и при ХЦВЗ, причем степень вышеуказанных изменений усугубляется по мере увеличения компонентов МС [125, 126].

Важнейшим достижением ангионеврологии является концептуальный подход к рассмотрению основных проблем. И если концепция гетерогенности ишемических НМК свидетельствует о многообразии этиологических и патогенетических механизмов их развития и возможности клинического полиморфизма, то следующим этапом явилось создание концепции изменения гемореологии, гемостаза и атромбоцитарной активности сосудистой стенки как универсального фактора развития всех ишемических НМК.

Сущность ее состоит в:

- повышении свертывающих свойств крови;
- депрессии противосвертывающих и фибринолитических свойств крови;
- уменьшении атромбогенного резерва сосудистой стенки;
- существенном ухудшении гемореологических свойств;
- нарушении реактивности клеток крови и сосудистой стенки.

Нарушения системы гемостаза имеются у пациентов с различной степенью ХЦВЗ, включая их начальные стадии, однако при дальнейшем прогрессировании (включая выраженность симптоматики и ее длительность) при ДЭ они становятся более существенными. Можно предположить, что длительное персистирование МС, так же как и прогрессирование ХЦВЗ, приводит к ухудшению мембранных характеристик клеток крови и постепенному ухудшению микрореологических свойств крови, в то время как развитие инсульта сопряжено с активацией патохимического каскада, в том числе с повышением уровня глюкозы, что приводит к резкому изменению этих показателей. Таким образом, воздействие МС на патобиохимические процессы приводит к ухудшению вязкостных и текучих характеристик крови и, провоцируя дальнейшую ишемизацию тканей, способствует прогрессированию ХЦВЗ.

Рис. 4.28. Изменения уровня фибриногена у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в зависимости от наличия МС

Данные исследований системы гемореологии при острых ИИ на фоне МС свидетельствуют об однонаправленных изменениях в сторону повышения протромботической активности, более выраженных на фоне сопутствующего МС. При этом отмечаются значимые изменения микрореологических характеристик крови как исходно, так и в динамике заболевания, что проявляется образованием более крупных и прочных эритроцитарных агрегатов и изменениями деформируемости эритроцитов. Кроме того, при ИИ установлено неблагоприятное влияние МС на изменения макрореологических характеристик крови (ВК, АТ) с дальнейшим их ухудшением в динамике заболевания. В процессе изучения гемореологического профиля при НМК отмечен факт существенного ухудшения фибринолитических показателей у больных с повторными инсультами в анамнезе. Хотя гемореологический профиль каждого повторного инсульта в целом сходен с предыдущим, он протекает на фоне усиления процессов гемостатической активации. В конце острого периода ИИ сохраняется ухудшение основных гемореологических детерминант – ФГ, ВК, гематокрита, снижение уровня естественных антикоагулянтов и активности фибринолиза, что может стать реологическим субстратом для возникновения повторных инсультов [125, 127].

В исследованиях, посвященных изменениям гемореологии при ХЦВЗ, было установлено, что у таких больных имеют место повышенные значения ВК, ФГ, агрегационной активности тромбоцитов и ухудшение деформи-

Рис. 4.29. Изменения основных показателей гемореологии у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями

руемости эритроцитов [128, 129]. Среди показателей гемостаза у больных с острыми ЦВЗ на фоне МС в нашем исследовании наиболее отчетливо прослеживалось повышение уровня ФГ (рис. 4.28). Его наиболее высокие значения наблюдались у пациентов с ИИ, причем при определении этого параметра в динамике развития заболевания подобные соотношения сохранялись у пациентов с МС и без него как через неделю, так и через 3 недели после развития ИИ.

При рассмотрении другого интегративного показателя – гематокрита было выявлено достоверное превышение его нормальных значений у всех больных с ХЦВЗ. При этом у больных с начальными формами хронической ишемии мозга МС не влияет на изменения этого параметра крови, в то время как при нарастании неврологической симптоматики отмечены достоверно высокие значения гематокрита у больных с МС. В других исследованиях, посвященных изменениям гемореологии при ЦВЗ, также были установлены повышенные значения ВК, ФГ, агрегационной активности тромбоцитов и ухудшение деформируемости эритроцитов (рис. 4.29).

Одним из ключевых моментов, определяющих риск развития тромбоза, является состояние фибринолитической системы крови. У больных с ИИ на фоне МС уровень фибринолитической активности крови и индекс фибринолиза оказались достоверно ниже, чем у больных с ХЦВЗ без МС ($p < 0,01$).

К важным составляющим фибринолитического звена гемостаза относятся активаторы плазминогена и их ингибиторы. Концентрация тканевого

Рис. 4.30. Концентрации t-PA и PAI-1 у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и метаболическим синдромом

активатора плазминогена в крови оказалась максимальной у больных с ИИ и составила в среднем на фоне МС 6,43 нг/мл, без МС – 6,12 нг/мл. При этом концентрация t-PA в крови больных с ХЦВЗ оказалась достоверно ниже ($p < 0,05$) и составила в среднем на фоне МС 5,71 нг/мл, без МС – 5,41 нг/мл.

Концентрация PAI-1 была минимальной в группе больных с ХЦВЗ без МС и составила в среднем 6,12 ед/мл, что было достоверно ниже, чем в других группах ($p < 0,01$). У больных с МС уровень PAI-1 определялся достоверно выше (рис. 4.30) нормы ($p < 0,05$) независимо от наличия или отсутствия ИИ. При этом концентрация PAI-1 была выше в группе больных с ИИ и составила в среднем 9,24 ед/мл, тогда как без ИИ этот показатель был равен в среднем 8,04 ед/л. В группе больных с ИИ без МС уровень PAI-1 немного превышал норму и был ниже, чем у больных с МС, но выше, чем у больных без МС и без ИИ.

В нашем исследовании было показано, что при развитии ИИ концентрация t-PA возрастает. Причем сопутствующий МС существенно не влияет на этот показатель. Концентрация PAI-1, напротив, в большей степени зависит от наличия или отсутствия МС. У больных на фоне МС, независимо от факта перенесенного ИИ, этот показатель превышал и норму, и его уровень в крови больных без МС [130].

При исследовании концентрации t-PA в динамике развития ИИ как при сопутствующем МС, так и без него этот показатель во время всего наблюдения находился в пределах нормальных величин. К 5–7-м суткам от начала заболевания было выявлено повышение содержания t-PA у обе-

Рис. 4.31. Изменение PAI-1 у больных с ишемическим инсультом в динамике заболевания

их групп больных, более выраженное у пациентов с МС, а к 21-м суткам концентрация t-PA у всех пациентов снизилась до уровня, близкого к исходному.

Показатель PAI-1 в динамике, напротив, в острейшем периоде ИИ существенно различался и намного превышал норму (1–7 ед/л), а у больных без МС лишь слегка превышал ее. К 5–7-м суткам течения ИИ содержание PAI-1 в крови снизилось приблизительно до одинакового уровня в обеих группах больных, а к 21-м суткам заболевания этот параметр увеличился до уровня незначительно ниже исходного (рис. 4.31). Тромбоцитарно-сосудистое звено гемостаза, инициирующее тромбообразование, активно участвует в развитии и прогрессировании ЦВЗ [131].

В цикле работ нашего Научного центра, было показано, что у пациентов с ЦВЗ на фоне МС выявлено усиление АТ под влиянием АДФ, причем как у пациентов с ОНМК на фоне МС, так и в группе пациентов с ХЦВЗ [126].

При рассмотрении этого звена гемостаза у пациентов с ЦВЗ на фоне МС была выявлена бóльшая выраженность этих сдвигов, что выражалось в усилении их агрегации под влиянием АДФ, у пациентов с ОНМК на фоне МС в группе пациентов с ХЦВЗ эти показатели были ниже ($p=0,035$).

При развитии ОНМК у пациентов с уже имевшейся хронической цереброваскулярной патологией при МС отмечено дальнейшее ухудшение

Рис. 4.32. Изменения показателей агрегации тромбоцитов у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома

изначально повышенных значений АТ (что может косвенно свидетельствовать об их резистентности к проводимой терапии) [132].

Исследование показателя АДФ АТ в динамике показывает значительное снижение его в группе больных без МС, в то время как у больных с МС, несмотря на тенденцию к снижению, значения его оставались повышенными (рис. 4.32).

На фоне сопутствующего МС отмечаются значимые изменения микрореологических характеристик крови как исходно, так и в динамике заболевания, образование более крупных и прочных эритроцитарных агрегатов и изменения деформируемости эритроцитов (рис. 4.33).

Большое количество клинических работ, посвященных гемореологии при ЦВЗ и МС, выявили, что у данной категории больных пониженная

Рис. 4.33. Агрегация эритроцитов при цереброваскулярных заболеваниях и метаболическом синдроме (амплитуда, у.е.)

способность эритроцитов к деформации является следствием увеличения количества HbA1c. Было высказано предположение, что связанное с этим затруднение кровообращения в капиллярах и изменение давления в них стимулируют утолщение базальной мембраны, ведут к снижению коэффициента диффузионной доставки кислорода к тканям, то есть в условиях гипергликемии и ГИ аномальные эритроциты играют триггерную роль в развитии диабетической микроангиопатии [133, 134]. При кардиальной патологии на фоне МС происходит увеличение АЭ и ухудшение их деформируемости. Рассмотрение деформируемости эритроцитов у больных с ЦВЗ выявило, что у большинства пациентов с МС по величине этого показателя отмечена тенденция к ухудшению по сравнению с больными без МС, хотя они и оставались в пределах нормальных значений [134]. Это несколько отличается от результатов исследования при ОНМК, где были продемонстрированы значительно более худшие показатели деформируемости эритроцитов у больных с МС [130]. Так, при ОНМК на фоне МС индекс предельной деформируемости эритроцитов примерно на 10% отличался от нормальных величин, а время возвращения эритроцита к исходной форме увеличивалось примерно на 20% (рис. 4.34).

Можно предположить, что длительное персистирование МС, так же как и прогрессирование ХЦВЗ, приводит к ухудшению мембранных характеристик клеток крови и постепенному ухудшению деформируемости эритроцитов, в то время как развитие инсульта сопряжено с активацией патохимического каскада, в том числе с повышением уровня глюкозы, что приводит к резкому изменению микрореологи-

Рис. 4.34. Деформируемость эритроцитов при цереброваскулярных заболеваниях и метаболическом синдроме

ческих характеристик крови и в первую очередь – деформируемости эритроцитов. При изучении влияния МС в продольном срезе прогрессирования ХЦВЗ была установлена разбалансировка всех агрегационных характеристик эритроцитов, которые у пациентов с МС имели четкую направленность к ухудшению [128]. Детальный анализ обследованных подгрупп выявил, что индекс АЭ у большинства больных с МС превышает нормальные показатели. Так, было установлено, что уже у больных с НПНМК наличие МС сопровождалось увеличением уровня индекса агрегации (AI, %) и тенденцией к повышению ее амплитуды, что приводило к достоверному сокращению времени образования одноцепочечных эритроцитарных агрегатов (Tf) ($p < 0,05$) и некоторому уменьшению времени образования трехмерных агрегатов (Ts). В то же время у больных с ДЭ отмечены лишь изменения амплитудных характеристик АЭ, которые были выше у лиц с МС (соответственно 7,8 и 7,1 у. е., $p < 0,05$), однако величины, характеризующие образование и дезагрегацию эритроцитов, были одинаковыми и не отличались от нормальных значений. Худшие показатели АТ наблюдались у пациентов с ОНМК, причем даже при отсутствии сопутствующего МС. У больных с острыми ИИИ на фоне МС отмечено ускорение образования мелких и крупных эритроцитарных агрегатов и ухудшение деформируемости эритроцитов.

С учетом содружественности изменений гемореологических, гемостатических и других важнейших биохимических параметров крови и с целью выявления возможной взаимосвязи и последующей

Рис. 4.35. Корреляционные взаимосвязи в группе больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома:

а – прямая корреляция вязкости крови (10 с^{-1}) и HbA_{1c} ;

б – прямая корреляция АТ-АДФ и уровня HbA_{1c} ;

в – прямая корреляция уровня АТ-АДФ и активности фактора фон Виллебранда

коррекции был проведен корреляционный анализ вышеуказанных характеристик.

ВК на малых скоростях сдвига (10 с^{-1}) напрямую коррелировала как с АТ под влиянием АДФ ($r=0,67$; $p<0,05$), так и с HbA_{1c} ($r=0,67$; $p<0,05$); также имела место прямая корреляция уровня гематокрита с коэффициентом атерогенности ($r=0,73$; $p<0,05$). Выявлена прямая взаимосвязь АТ под влиянием АДФ с уровнем HbA_{1c} ($r=0,69$, $p<0,05$), а также прямая взаимосвязь АТ под влиянием АДФ с уровнем активности фФВ (рис. 4.35). Функциональные изменения в системе гемостаза и гемореологии также определяют ответ пациентов на проводимую терапию. С гипергликемией, в частности, связывают феномен аспиринорезистентности (см. гл. 6). Интересны результаты работ, которые

пытаются объяснить механизмы возникновения этого эффекта. Так, в исследовании I. Russo и соавт. [134] было показано, что высокая концентрация глюкозы уменьшает антиагрегационный эффект аспирина, не затрагивая аспирининдуцированное ингибирование синтеза тромбосана и ингибирует аспирининдуцированную активацию сигнального пути NO-зависимой протеинкиназы. Проведение пробы с аспирином *in vitro* у пациентов с АС показывает, что сопутствующий МС повышает риск развития резистентности к аспирину у данной категории больных, что свидетельствует об отрицательном влиянии МС на чувствительность к аспирину у пациентов с его наличием. Аспиринорезистентность ассоциирована с более тяжелым течением инсульта и развитием инфарктов мозга больших размеров [135].

Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярных заболеваниях на фоне метаболического синдрома

Эндотелиальную дисфункцию оценивали с помощью функциональных МП (биохимической и ультразвуковой). Проведенное нами исследование антиагрегационной, антикоагуляционной и фибринолитической активности эндотелия сосудистой стенки при помощи функциональной МП показало ее значительное снижение у больных в острой стадии ИИ. Так, отмечена недостаточная реакция сосудистой стенки, проявляющаяся инертностью показателей АТ, АТ III, фибринолитической активности, индекса фибринолиза, тканевого активатора плазминогена и его ингибитора.

Было выявлено, что антиагрегационная активность эндотелия у больных с ИИ заметно снижена. Однако, если без МС к 21-м суткам от начала заболевания отмечается ее улучшение – АТ в ответ на МП снижается на 50%, то при МС происходит окончательное истощение резервов эндотелия – показатели агрегации в ответ на МП не изменяются (рис. 4.36) [130]. Мы обнаружили достоверное снижение фибринолитической активности эндотелия у больных с ИИ на фоне сопутствующего МС. При этом выявлено, что на фоне МС это свойство сосудистой стенки нарушено уже исходно. Учитывая, что устойчивость к тромбообразованию в значительной степени зависит от запаса активаторов плазминогена в эндотелии сосудов, можно полагать, что его частичное или полное

Рис. 4.36. Динамика изменения агрегации тромбоцитов у обследованных больных при проведении манжеточной пробы

истощение у этих больных может являться одним из механизмов, predisposing к возникновению тромбоза.

При прослеживании реакции сосудистой стенки на МП в течение всего периода наблюдения нарушение фибринолитической функции эндотелия подтверждается также при проведении МП у больных с МС без ИИ – у них отмечается более слабая фибринолитическая реакция сосудистой стенки по сравнению с больными без МС (рис. 4.37). По-видимому, хроническое воздействие метаболических нарушений вызывает изменение фибринолитической активности сосудистой стенки, что, возможно, играет определенную роль в возникновении ИИ у таких больных. Недостаточная реакция сосудистой стенки выявляется и в отношении антикоагуляционной активности. Это проявляется инертностью показателя АТ III у всех обследованных больных.

При проведении биохимической МП было установлено, что ФА у пациентов с ХЦВЗ как с МС, так и без него в ответ на МП не изменилась, тогда как в норме она повышается в среднем на 70%. На фоне прогрессирующего АС и МС ФА в ответ на МП снизилась на 12 и 8% соответственно у пациентов с НМК и ДЭ. В то же время в группе без МС при прогрессировании атеросклероза ФА в ответ на МП снизилась на 3%, а у лиц без прогрессирования – увеличилась на 10% (тогда как в норме

Рис. 4.37. Изменение фибринолитической активности при проведении манжеточной пробы в динамике ишемического инсульта

она должна повышаться в среднем на 70%). Эти данные свидетельствуют о негативном влиянии МС на фибринолитический потенциал сосудистой стенки.

Антикоагулянтная реакция сосудистой стенки на МП у всех больных заключалась одинаково в небольшом увеличении концентрации АТ III (в среднем на 5–8% при сравнении с нормой – повышение на 27%) независимо от наличия сопутствующего МС.

Отчетливо прослеживалась выраженная прокоагулянтная направленность атерогенной активности эндотелия, проявлявшаяся в различной степени увеличения активности ффВ. У больных с НПНКМ на фоне МС значения этого фактора увеличивались на 24%, а без МС – на 9% ($p < 0,05$), в то время как у пациентов с ДЭ и МС это увеличение составило 29%, а без МС – 18% (рис. 4.38). Иначе говоря, увеличение активности ффВ у больных с НПНКМ было меньшим, чем с ДЭ, при этом у пациентов с МС этот показатель изменялся в худшую сторону более выражено. При нормальной активности эндотелия после МП происходит снижение активности ффВ в среднем на 15%.

Как известно, АТ под влиянием ристомидина косвенно отражает состояние ффВ, являющегося маркером эндотелиальной дисфункции. В связи с этим, по данным АТ под влиянием ристомидина, можно кос-

Рис. 4.38. Атромбогенная активность эндотелия

Примечание: АА – антиагрегационная активность; ФА – фибринолитическая активность; АК – антикоагулянтная активность; ПК – прокоагулянтная активность.

венно судить об эндотелиальной дисфункции. Данное предположение было подтверждено нами при определении достоверного повышения уровня антигена к фФВ у всех обследованных пациентов. Сравнительный анализ значений этого показателя у больных при наличии МС и без него выявил более существенное его повышение на фоне сопутствующего МС. Так, у пациентов с ХЦВЗ на фоне МС уровень антигена к фФВ составил 149% (119; 164), у больных без МС – 121% (109; 149).

Таким образом, эндотелий сосудистой стенки подвергается значительным изменениям при наличии МС, даже если последний не сопровождается острым цереброваскулярным эпизодом. Не исключено, что возникающие на фоне МС изменения сосудистой стенки играют важную роль в патогенезе ИИ, предрасполагая к его развитию. При динамическом наблюдении у больных ИИ отмечается постепенное истощение антиагрегационных, антикоагулянтных и фибринолитических возможностей эндотелия. Следует отметить, что при МС ряд показателей говорит уже об исходно нарушенной реактивности эндотелия. Полученные данные позволяют заключить, что у больных с МС, даже независимо от стадии хронической цереброваскулярной патологии, имеют место выраженная дисфункция эндотелия и склонность к протромботическому состоянию [128, 132].

Отдельно были проанализированы данные пациентов с атеросклеротической патологией сонных артерий в зависимости от наличия МС.

Рис. 4.39. Атромбогенная активность сосудистой стенки у больных с каротидным атеросклерозом на фоне метаболического синдрома

Примечание: АТ-Адр – агрегация тромбоцитов под влиянием адреналина; АТ-АДФ – агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ; ФП – фибринолитический потенциал; АкП – антикоагулянтный потенциал; ПкП – прокоагулянтный потенциал.

Известно, что наличие каротидного АС ухудшает показатели эндотелиальной функции. В условиях присоединения метаболических сдвигов (в частности гипергликемии) происходит еще больше нарушений функции сосудистой стенки со сдвигом в сторону протромботического состояния.

Так, проведение МП у больных с прогрессирующим каротидным АС и МС выявило повышение АДФ и адреналин-индуцированной АТ в ответ на МП, тогда как в соответствующей группе больных без МС после МП АТ несколько снизилась. У пациентов без прогрессирующего церебрального АС при наличии МС в ответ на МП АДФ и адреналин-индуцированная АТ также снижались без достоверных различий, тогда как в соответствующей группе без МС адреналин-индуцированная АТ снижалась на 15%, а АДФ-индуцированная АТ – на 10% (рис. 4.39). ФА у пациентов с церебральным АС (с прогрессированием и без него) и МС в ответ на МП снизилась на 12 и 8% соответственно. В группах больных без МС: с прогрессирующим АС снизилась на 3%; без прогрессирования – увеличилась на 10% (тогда как в норме она должна повышаться в среднем на 70%) [136–138].

Антикоагулянтная реакция сосудистой стенки на МП во всех группах больных заключалась одинаково в небольшом увеличении концентрации

Таблица 4.5. Растворимые молекулы межклеточной адгезии у больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне МС

Показатель	ЦВЗ и МС	ЦВЗ без МС	Группа контроля
sICAM–I, нг/мл	332 [288; 523]	391 [334; 463]	252,7 [184,7; 320,7]
sPECAM–I, нг/мл	203,22 [174; 279]	185 [170; 250]	158,8 [133,8; 183,8]

АТ III (в среднем на 5–8% при сравнении с группой контроля – повышение на 25%) независимо от наличия сопутствующего МС.

Отчетливо прослеживалась выраженная прокоагулянтная направленность активности эндотелия, проявлявшаяся в различной степени увеличения ффВ у больных с каротидным АС на фоне МС (значения этого фактора увеличивались на 18%), а без МС – на 10% ($p < 0,05$) (при нормальной активности эндотелия после МП снижение активности ффВ происходит в среднем на 15%). Иначе говоря, более выражено этот показатель изменялся в худшую сторону у больных с МС. Нами также было проведено исследование уровней молекул межклеточной адгезии – sICAM1 и sPECAM1, являющихся важными характеристиками функциональной активности эндотелия (табл. 4.5).

У обследованных пациентов независимо от наличия МС изначально концентрации sICAM1 и sPECAM1 были значительно выше нормы. При нормальных значениях для sICAM1–252 нг/мл, уровни ее при МС в среднем составили – 332 нг/мл, у пациентов без МС – 391 нг/мл. Концентрация sPECAM1 была соответственно в среднем при МС – 203 нг/мл, в группе без МС – 185 нг/мл при норме – 158 нг/мл. При этом концентрация sPECAM1 была выше у пациентов с МС, что отражает его негативное влияние на данное звено систем гемореологии и гемостаза.

Проведение функциональной МП, в норме приводящей к снижению уровней молекул межклеточной адгезии, обнаружило различную направленность их продукции у обследованных больных в зависимости от наличия сопутствующего МС. Так, было выявлено, что концентрация sICAM1 проявила выраженную тенденцию к росту у пациентов с МС, тогда как у больных без МС данный показатель имел тенденцию к снижению. Обращает на себя внимание рост sPECAM1 в обеих группах больных после МП, который оказался достоверно более значимым у пациентов без МС [128].

Рис. 4.40. Пути формирования протромботического статуса при метаболическом синдроме

При рассмотрении атромбогенных возможностей эндотелия у больных с ЦВЗ в целом отмечено однонаправленное изменение всех его звеньев. Установлено ухудшение антиагрегантной, антикоагулянтной, фибринолитической и прокоагулянтной активности эндотелия, причем наиболее значимо страдала прокоагулянтная активность. Сопутствующий ХЦВЗ МС активно влияет на атромбогенные возможности эндотелия сосудистой стенки, нередко значимо ухудшая их. Полученные данные указывают на постепенное истощение функции эндотелия у пациентов с ишемическими ЦВЗ на фоне МС по мере прогрессирования ишемии мозга и ее резкого ухудшения при развитии острой мозговой дисциркуляции [132].

Основные звенья патогенеза атеротромбоза при МС суммированы (рис 4.40).

Таким образом, значительное влияние МС на формирование протромботического состояния (за счет как непосредственного влияния на параметры гемореологии и гемостаза, так и воздействия на функции эндотелия, ответственные за продукцию антитромботических веществ)

обуславливает неблагоприятное клиническое течение сосудистых заболеваний головного мозга. Выявлены корреляционные связи между отдельными параметрами, характеризующими реологические свойства крови, и определенными маркерами функции эндотелия, что позволяет прогнозировать течение болезни и предложить стратегию адекватной патогенетической терапии больных с ишемическими НМК на фоне МС.

5.1. Острые нарушения мозгового кровообращения на фоне метаболического синдрома

Вопросы влияния МС, нарушений углеводного обмена (гипергликемии и СД) на риск, тяжесть и прогноз ОНМК очень актуальны. В условиях катастрофического роста МС в популяции проблема ОНМК приобретает все большее значение. В связи с этим изучению факторов, сопряженных с развитием цереброваскулярных поражений при МС, отводится все больше внимания.

АГ является ведущим, а иногда и решающим фактором реализации острого цереброваскулярного эпизода. Данный факт широко освещен в литературе и не вызывает сомнений. Мы остановимся на других компонентах МС, оказывающих влияние на течение ОНМК. Особую значимость в развитии и течении ОНМК играют нарушения углеводного обмена, в том числе СД. В 1976 г. впервые были опубликованы данные о том, что у 28% больных с инсультом без анамнестических данных о нарушении углеводного обмена в дебюте развития ОНМК отмечалась гипергликемия [1].

При этом гипергликемия в первые часы или дни после развития инсульта может явиться стрессовой реакцией организма на острую церебральную дисфункцию. Диагностика СД в период острых состояний представляет определенные трудности. Гипергликемия при отсутствии повышения уровня HbA_{1c} требует уточнения: имеет место стрессовая реакция или это дебют СД. Динамический контроль гликемии позволяет выявить пациентов со стойкой гипергликемией.

В метаанализе Саpes и соавт. было показано, что риск смерти и риск худшего функционального восстановления после ИИ при субдиабетическом уровне гликемии от 6,1 до 7,0 ммоль/л был выше, чем у пациентов с нормальными гликемическими показателями [2]. Уровни гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и гипергликемии по HbA_{1c} являются независимыми факторами риска смерти в течение 72 ч. с момента развития церебральной ишемии, особенно при предшествующем СД

[3, 4]. Так, значения от 5,6 ммоль/л и выше в линейной прогрессии увеличивают риск ИИ, а уровень глюкозы от 7,5 ммоль/л сопровождается максимальным увеличением его риска.

Известно, что уровень гликемии может стать одним из важных прогностических критериев течения и исхода ОНМК. Кроме того, гипергликемия при госпитализации часто ассоциирована с геморрагической трансформацией при остром инсульте. Надо отметить, что и у пациентов без предшествующего анамнеза СД гипергликемия является независимым фактором внутрибольничной смертности в неврологических отделениях интенсивной терапии [5, 6]. При проведении мультивариационного анализа у пациентов с ИИ выявлено, что ИБС, гиперлипидемия, атеротромботические и лакунарные инфаркты, подострое начало и таламические инфаркты независимо ассоциированы с СД.

Наши собственные многолетние наблюдения позволили установить, что ОНМК у лиц с полным МС протекают тяжелее. У этих больных отмечаются более выраженные симптомокомплексы при поступлении. Кроме того, в процентном отношении при рассмотрении двух групп больных (сопоставимых по возрасту, полу, основным этиопатогенетическим характеристикам ИИ) наибольшее количество пациентов с выраженными двигательными, чувствительными, когнитивно-мнестическими и афатическими симптомами зафиксировано при ИИ на фоне МС [7].

В проведенном нами сравнительном исследовании клинической симптоматики у больных в остром периоде ИИ было установлено, что при наличии сопутствующего МС неврологический дефицит более выражен, чем без него, а состояние углеводного обмена, предшествующее развитию инсульта, влияет на восстановление нарушенных неврологических функций. Анализ клинических характеристик показал, что тяжесть неврологического дефицита в момент поступления среди больных с МС по Европейской шкале инсульта составила 62 балла (норма 100 баллов), а среди больных без МС – 76 баллов. Проведение унифицированного лечения пациентов обеих подгрупп в течение 4 недель привело к более выраженному уменьшению неврологической симптоматики у больных без МС. Так, у больных с МС оценка по Европейской шкале инсульта составила 84 балла против 93 баллов в сравниваемой группе больных. Таким образом, ИИ у больных на фоне МС протекает тяжелее, чем без него,

Рис. 5.1. Распределение больных с неврологической симптоматикой в зависимости от наличия метаболического синдрома

а восстановление пострадавших функций имеет более медленное течение и худший результат (рис. 5.1).

Аналогичная ситуация сохранялась в группах и по прошествии острого периода – на 21-е сутки, несмотря на проводимую унифицированную терапию ОНМК. Проведенное изучение состояния углеводного обмена у больных с ОНМК выявило, что у 56% пациентов с ОНМК был впервые выявлен СД 2 с уровнем гликемии при поступлении $9,4 \pm 3,4$ ммоль/л. У 23% больных ранее диагностировался СД 2 длительностью менее 5 лет, у 17% больных – сроком от 5 до 10 лет и у 4% – более 10 лет. Впервые выявленный СД без повышения HbA_{1c} диагностирован у 15% больных. У 58% пациентов обнаружено значительное повышение уровня HbA_{1c} , в среднем по группе составившее $7,8 \pm 2,0\%$. Эти данные подтверждают предшествовавшую развитию ОНМК гипергликемию (рис. 5.2) [8].

Данные о влиянии уровня HbA_{1c} на течение цереброваскулярной патологии весьма противоречивы – не все авторы признают влияние уровня значений HbA_{1c} на ИИ; не выявлена взаимосвязь между типом цереброваскулярного повреждения и уровнем HbA_{1c} у лиц без СД. Более того, выявлена обратная взаимосвязь HbA_{1c} у пациентов с СД с развитием поражения крупных сосудов и лейкоареоза как проявление микрососудистого поражения [9].

Были опубликованы результаты исследования, в котором выявлена связь между уровнем HbA_{1c} и худшими клиническими исходами ИИ [10, 11]. При этом постпрандиальный контроль, коррекция вариабельности гликемии, возможно, важнее, чем просто достижение целевых значений HbA_{1c} [12].

Рис. 5.2. Распределение больных с ОНМК в зависимости от уровня HbA_{1c}

Состояние углеводного обмена, предшествующее развитию инсульта, влияет на восстановление нарушенных неврологических функций. Согласно нашим результатам, повышенные показатели HbA_{1c} (от 7%) ассоциируются с незначительным восстановлением неврологических функций, иногда с нарастанием неврологической симптоматики к концу острого периода ИИ (в 26,7% случаев). При СД 2 зафиксировано более тяжелое течение ОНМК с большей частотой осложнений, причем эти состояния часто коррелируют со степенью декомпенсации СД 2.

Ретроспективный анализ данных анамнеза показал, что ОНМК в большинстве случаев развивалось при относительно небольшой (до 10 лет) длительности СД 2. В связи с этим встает вопрос об отсутствии реальной оценки истинного периода гипергликемии в случае поздней диагностики СД. Доля пациентов с впервые выявленным СД 2 в нашем исследовании была неожиданно велика и составила 56%. Это несколько больше, чем было получено другими авторами: 13,5–15,0% от общего числа всех пациентов с ОНМК до разделения на больных с СД и без него, притом что около трети больных с инсультом страдают СД [13]. Нами показано, что в сомнительных случаях СД необходимо диагностировать в конце острого периода ОНМК на фоне стабилизации состояния больных и отсутствия парентерального или зондового питания. У 15,4% пациентов был впервые выявлен СД 2, при этом уровень HbA_{1c} составил менее 6,5%, что свидетельствует об отсутствии гипергликемии до момента ОНМК и вероятном начале СД 2 при развитии инсульта.

При рассмотрении динамики неврологических нарушений при ИИ, развившемся на фоне СД, в течение острого периода отмечен выраженный

Рис. 5.3. Динамика неврологических нарушений в зависимости от уровня HbA_{1c}

регресс в неврологическом статусе при уровне HbA_{1c}, соответствующем целевым значениям (<7%) в 53% случаев, в то время как при высоких цифрах HbA_{1c} (≥7%) выраженное улучшение неврологической симптоматики наблюдалось лишь в 28% случаев ($p=0,04$) [14]. В то же время нарастание неврологических нарушений у пациентов с HbA_{1c} <7% отмечено только в 5,9% случаев, а при значениях HbA_{1c} с ≥7% – в 26,7% случаев ($p<0,05$) (рис. 5.3).

У пациентов с геморрагическим инсультом взаимосвязь между восстановлением неврологических функций и уровнем HbA_{1c} не выявлена. При оценке функционального исхода у этих же больных по модифицированной шкале Рэнкина (табл. 5.1) были получены лучшие значения у больных с предшествующей компенсацией углеводного обмена. Иначе говоря, согласно нашим результатам, повышенные показатели HbA_{1c} (>7%) ассоциируются с незначительным восстановлением неврологических функций, иногда даже с нарастанием симптоматики к концу острого периода (в 27% случаев). При СД 2 установлено более тяжелое течение ОНМК с большей частотой осложнений, причем эти состояния часто коррелируют со степенью декомпенсации СД 2. Рассматривая значимость нарушений углеводного обмена в динамике ОНМК, необходимо отметить, что нередко усиление терапевтического сахароснижающего вмешательства чревато увеличением риска гипогликемических состояний, являющихся серьезным фактором риска смерти.

Существует гипотеза о том, что избыток глюкозы в условиях ишемии головного мозга приводит к образованию молочной кислоты и развитию ацидоза, увеличению отека мозга, аккумуляции экстраклеточного глута-

Таблица 5.1. Распределение пациентов по модифицированной шкале Рэнкина в зависимости от уровня HbA_{1c} (%)

Оценка по шкале Рэнкина, баллы	6	5	4	3	2	1	0
$HbA_{1c} < 7$	–	–	10	15	15	40	20
$HbA_{1c} \geq 7$	3	16	15	16	25	16	9

мата, ухудшению митохондриальной функции клеток в зоне ишемической полутени и ускорению клеточной смерти [15–17]. В то же время нейроны головного мозга более чувствительны к гипогликемии, и у больных СД они адаптированы к высокому уровню глюкозы [18].

Возрастание в популяции числа лиц с метаболическим синдромом и СД, в частности, может приводить к увеличению числа лиц с худшим восстановлением после ОНМК и росту осложнений тромболитической терапии [19].

5.2. Хронические цереброваскулярные заболевания и метаболический синдром

Значительные успехи реализации профилактических мероприятий, в том числе в рамках Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации (2002–2008)», позволили уменьшить количество больных с развитием urgentных цереброваскулярных состояний [20]. В настоящее время в рамках национального проекта «Здравоохранение» (2019–2024) выделен федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», целью которого является снижение к 2024 г. показателя смертности от болезни системы кровообращения в Российской Федерации до 450 на 100000 человек путем смещения парадигмы на пациент-ориентированную медицину, реализуемую на всех этапах от профилактики до реабилитации больных болезнями системы кровообращения в условиях низкой плотности населения, социальной гетерогенности и различной доступности медицинской помощи.

В свою очередь, достижения нейронауки позволили достичь определенных успехов в лечении ОНМК, однако это способствовало росту в общей популяции лиц с различными проявлениями ХЦВЗ. Другим важным фактором увеличения лиц этой нозологической категории стал

важнейший демографический феномен современности, который привел к глобальному увеличению продолжительности жизни.

Имеющая место при МС ассоциация атерогенного действия основных его компонентов (ГИ, АГ, дислипидемии и ожирения) на фоне дизрегуляции системы гемостаза и гемореологии поддерживает хроническую гиперкоагуляцию и риск возникновения тромбоза артерий головного мозга, способствуя развитию и прогрессированию ХЦВЗ, в том числе с возникновением острых и/или повторных НМК.

Говоря о хронической цереброваскулярной недостаточности, мы имеем в виду полный и достаточно широкий объем ее проявлений: это и различные проявления начальных форм недостаточности мозгового кровообращения, и ДЭ различных стадий, и наличие КН. Пациенты с хронической цереброваскулярной патологией представляют собой разнородную группу – лица с подостро нарастающей симптоматикой, а также больные после НМК, нередко повторного [21]. К группе пациентов с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения (НПНМК) отнесены лица, у которых так называемые церебральные жалобы – головная боль, головокружение, шум в голове, ухудшение памяти и снижение работоспособности – возникали преимущественно при неблагоприятных условиях и уменьшались или исчезали при улучшении качества жизни. У всех этих лиц диагностировалось сосудистое заболевание и отсутствовали в анамнезе указания на перенесенные ОНМК, а при неврологическом осмотре, в отличие от более тяжелой формы заболевания, в частности ДЭ, отсутствовала очаговая микросимптоматика. Пациенты с ДЭ в отличие от синдрома НПНМК характеризовались стабильным характером церебральных жалоб, не исчезающих после отдыха, при осмотре выявляется очаговая микросимптоматика, в анамнезе отмечались гипертонические церебральные кризы, ТИА, инсульт, а при нейровизуализации выявлены различные изменения вещества мозга, описанные выше. В зависимости от основного сосудистого заболевания, лежащего в основе развития энцефалопатии, она подразделяется на:

- ДЭ гипертонического типа – результат часто повторяющихся гипертонических кризов, причем протекает она остро и быстро прогрессирует;
- атеросклеротическую энцефалопатию – следствие развиваю-

Рис. 5.4. Неврологическая симптоматика у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома

щейся атеросклеротической макроангиопатии с повторными эпизодами тромбозов и эмболии церебральных артерий.

Некоторые авторы выделяют венозную энцефалопатию, представляющую собой особый вид ДЭ, который наблюдается при болезнях, связанных с нарушениями венозного оттока из мозга. В ткани мозга происходит венозный застой, который сопровождается последующим отеком.

Достижения ангионейровизуализации позволяют уточнить прижизненную диагностику сосудистых заболеваний мозга. В контексте МС очень важны правильные подходы к проблеме ангиоэнцефалопатии как атеросклеротической, так и гипертонической.

Проведенное нами обследование случайно отобранных пациентов с хроническими НМК выявило, что большая их часть имела те или иные компоненты МС. У лиц с полным МС (сочетание СД 2/гипергликемии, АГ, абдоминального ожирения и дислипидемии) достоверно чаще диагностируются ХЦВЗ (как начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга, так и ДЭ I–II стадий) по сравнению с больными, у которых отмечается неполная форма МС. Особый акцент был сделан на нарушениях углеводного обмена. Обнаружена корреляция между частотой выявления хронических форм ЦВЗ и длительностью течения СД.

Клинические проявления хронических форм сосудистой патологии мозга, протекающих на фоне МС, так же как и ОНМК, характеризуются относи-

тельной «злокачественностью» возникновения и течения неврологической симптоматики. Однако в последнем случае значительный вклад в развитие и прогрессирование клинической картины вносят другие компоненты МС.

Основные жалобы всех обследованных касались таких симптомов, как головная боль, головокружение и неустойчивость при ходьбе. При этом при рассмотрении симптоматики у лиц с НПНМК основные неврологические нарушения были представлены астеноневротическим, цефалгическим и кохлеовестибулярным синдромами, а у лиц с прогрессирующей энцефалопатией – вестибулярно-мозжечковым, цефалгическим синдромами и КН (рис. 5.4).

5.3. Когнитивные нарушения при метаболическом синдроме

В литературе имеются данные о связи МС со снижением когнитивных функций и развитием деменции как сосудистого, так и нейродегенеративного генеза. В ряде исследований прослеживается связь деменции с АГ, МС и СД [22–24]. Отличительной особенностью клинической симптоматики ЦВЗ на фоне МС является повышение риска КН и депрессии, которые возрастают по мере прогрессирования сосудистой патологии мозга. Показано, что молодые люди с нарушениями углеводного обмена хуже выполняют тесты на логическую и ассоциативную память независимо от уровня глюкозы крови в момент тестирования. 20% пациентов с МС имеют более низкие показатели, по данным нейропсихологического тестирования по Mini Mental Scale (MMSE), а коморбидная депрессия является серьезной и частой проблемой когнитивной дисфункции [25].

У больных МС/СД 2 как с перенесенными ОНМК, так и с немymi инфарктами чаще развиваются и прогрессируют КН. В целом отклонения от возрастной нормы обнаруживаются у 20–40% пациентов с СД 2, но в большинстве случаев когнитивный дефект остается легким или умеренным, хотя он способен негативно влиять на качество жизни пациентов. Когнитивная дисфункция нарушает социальную адаптацию пациентов, приводя не только к ухудшению качества жизни, но и к снижению адекватного контроля за течением заболевания (как сосудистой патологии, так и коморбидных состояний – АГ, АС, СД), и, следовательно, увеличивает риск развития серьезных осложнений, приводящих к тяжелой

инвалидизации и смерти. Показано, что наличие у пожилых больных СД 2 когнитивного снижения ассоциировано с увеличением риска смерти на 20% в течение 2 лет [26–30].

Обсуждается множество гипотез влияния хронической гипергликемии на структуру и функцию головного мозга, среди них: сосудистые нарушения, дегенерация нейронов, изменение глиального метаболизма, синаптической пластичности нейронов гиппокампа, нарушение обмена инсулина в мозге. Много общего найдено в механизмах формирования КН в условиях нарушения углеводного обмена и в процессе естественного старения. Ряд ученых полагает, что СД приводит к КН опосредованно, стимулируя развитие АС, дислипидемии и АГ. Однако результаты широких эпидемиологических исследований доказывают, что СД является независимым фактором риска как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера [31–35].

Первые попытки описать нарушения когнитивных функций при СД были предприняты еще в 1922 г. W.R. Miles, H.F. Root [36]. С середины прошлого века создано немало работ, посвященных исследованию качественных особенностей когнитивных расстройств при СД, связи клинических характеристик диабета и состояния когнитивных функций, нейрофизиологическим и нейрохимическим основам нарушения высших мозговых функций при СД [37–39].

Термин «диабетическая энцефалопатия» был предложен E. Reske Nielsen в 1965 г. [40]. Под ним обычно понимают церебральное осложнение СД, характеризующееся прогрессирующими КН. Условно выделяют первичную диабетическую энцефалопатию (предположительно связанную с нарушением действия инсулина и гипергликемией) и вторичную энцефалопатию (возникающую в результате присоединившихся макрососудистых осложнений). Одним из субстратов деменции при СД может быть мультиинфарктное состояние, которое обусловлено наличием у этой категории пациентов АС интрацеребральных артерий и АГ [41, 42].

Пожилым возраст пациентов, длительность сосудистых заболеваний и СД повышают вероятность обнаружения когнитивного снижения. Основными расстройствами когнитивных функций у пациентов с СД 2 являются преобладание нейродинамических и регуляторных нарушений, выявляемых в тестах на внимание, скорость психомоторных реакций, речевую активность, способность к переключению. В то же время функция

памяти часто остается более сохранной или страдает вторично по отношению к вниманию и регуляции психической деятельности. Тем не менее в некоторых исследованиях отмечен дефект, выходящий за пределы нейродинамических и регуляторных КН и связанный, например, с первичным расстройством памяти или зрительно-пространственных функций [43, 44].

Показано, что уровень HbA_{1c} коррелирует с выраженностью когнитивной дисфункции. Более того, при успешном контроле гипергликемии выраженность КН может уменьшаться, по крайней мере частично [45]. Таким образом, развитие когнитивной дисфункции может быть индикатором неадекватной терапии СД и в свою очередь способствовать низкой приверженности лечению. С учетом связи когнитивного дефицита с метаболическими расстройствами, непосредственно вызываемыми СД, его нередко рассматривают в рамках специфической диабетической энцефалопатии, существование и статус которой продолжает вызывать дискуссии [46]. Показано, что быстрый подъем уровня глюкозы (в том числе после приема пищи) напрямую сопряжен у больных СД 2 со снижением внимания и других нейродинамических функций. Острая гипогликемия может снижать регионарную перфузию мозга и нарушать осмотическое равновесие в церебральных нейронах. Нарушение перфузии глубоких отделов мозга приводит к снижению резерва ауторегуляции, то есть к ослаблению вазодилатации в ответ на ишемию, что способствует развитию инсультов, которые в 4–7 раз чаще встречаются у больных СД даже без гемодинамически значимых стенозов экстракраниальных артерий [47].

Влияние хронической гипергликемии может быть и более выраженным. Оно может быть опосредовано образованием конечных продуктов гликирования, активацией альтернативных полиолового и гексозного метаболических путей, активацией протеинкиназы С и воспалительных процессов в мозге (доказывается усилением продукции провоспалительных цитокинов, например, ИЛ-6 или ФНО- α). В целом гипергликемия, безусловно, играет роль в развитии когнитивной дисфункции, но непосредственно с ней удастся связать лишь умеренный, преимущественно нейродинамический когнитивный дефицит. По-видимому, большее значение в развитии когнитивного снижения может иметь цереброваскулярная или нейродегенеративная патология, ускоряемая метаболическими расстройствами, характерными для СД, а также гипогликемические эпизоды [48].

В исследовании, проведенном В.Б. Сосиной и соавт. (2010), первичные расстройства памяти в виде нарушения запоминания новой информации и сочетания дизрегуляторных и первичных дисмнестических нарушений, отражающие дисфункцию структур гиппокампового комплекса, встречались у 22% пациентов. Расстройства памяти у остальных обследованных пациентов были связаны преимущественно с недостаточностью самостоятельного воспроизведения при сохранной способности запоминания и хранения информации, что характерно для мнестических расстройств при патологии лобно-подкорковых структур. Эмоциональные нарушения были достаточно выражены: у большинства пациентов выявлялся высокий уровень личностной тревоги и легкие или умеренные депрессивные расстройства. Средний уровень депрессии по шкале Бека соответствовал легкой депрессии ($13,8 \pm 7,6$), уровень личностной тревоги (в тесте Спилбергера) был высоким ($48,3 \pm 7,7$), уровень реактивной (ситуативной) тревоги был умеренным ($37,0 \pm 7,1$) [49].

Собственное нейропсихологическое и нейрофизиологическое исследование 200 пациентов с использованием методики вызванных потенциалов Р300 выявило разницу в наличии КН в зависимости от наличия или отсутствия МС. Так, КН отсутствовали в большинстве случаев при наблюдении лиц без МС, в то время как при его наличии имели место лишь в 44%. Однако необходимо отметить, что в последней группе были пациенты с неполным МС [50]. Нарушения когнитивной сферы, как умеренные, так и выраженные, преобладали у обследованных пациентов с МС. Выявлено 42 и 22% соответственно для больных с МС и без него по умеренным КН и 14 и 8% – по выраженным (рис. 5.5).

Можно предположить, что сосудистые и дегенеративные механизмы взаимодействуют в процессе развития деменции. Общим звеном между нейродегенерацией и цереброваскулярной патологией является воспалительный процесс, связанный с повышенной выработкой в головном мозге провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкинов, активацией микроглии, а также гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, приводящей к увеличению уровня кортизола в крови [51–53].

В развитии деменции при СД большее значение имеет поражение мелких мозговых сосудов, что вызывает диффузную патологию белого вещества больших полушарий, множественные лакунарные очаги

Рис. 5.5. Когнитивные нарушения у больных с цереброваскулярными заболеваниями и метаболическим синдромом

и микроинфаркты. В исследовании (аутопсия) 196 пациентов с деменцией, было показано, что у больных СД число микроинфарктов в мозге было в 2 раза выше, чем у лиц, не имевших СД [54]. Более важную роль в развитии когнитивного снижения играли микроваскулярные поражения в глубинных отделах мозга, кровоснабжаемых пенетрирующими артериями. Депрессия является частой психической патологией у больных СД, встречаясь в 2 раза чаще, чем у людей без СД (14,4–32,5% больных) [55].

Очень часто снижение настроения у пациента с СД рассматривается как нормальная психологическая реакция больного, а симптомы депрессии остаются незамеченными.

Первое описание сочетания депрессии у пациента с СД было сделано в 1684 г. Т. Willis. Автор считал, что развитие СД является последствием горя и длительной печали. Длительное время депрессия рассматривалась только как следствие переживаний и забот пациента, связанных с СД.

В исследованиях, проводимых позднее, было отмечено более частое наличие аффективных расстройств у пациентов с нарушениями углеводного обмена. В 1988 г. было выдвинуто предположение, что депрессия может уменьшать чувствительность периферических тканей к инсулину [56].

В конце 1990-х гг. вопросам сочетания нарушений углеводного обмена и депрессии было уделено значительное число исследований. Так, в 1996 г. W. Eaton указал, что риск развития СД 2 при депрессии выше, чем в популяции [57]. В 2008 г. были опубликованы данные, свидетельствующие

о том, что пациенты с депрессией имеют высокий риск развития нарушений углеводного обмена [58].

Развитие нарушений углеводного обмена у пациентов с депрессией может быть связано с несколькими факторами. Во-первых, поведенческие особенности при депрессии часто включают увеличение потребления сигарет, низкую двигательную активность, изменение диеты, что может провоцировать развитие СД и усугублять течение уже развившихся нарушений углеводного обмена. Во-вторых, особенности патофизиологии депрессии включают активацию системы «гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников», симпатoadреналовой системы и образование провоспалительных цитокинов. Эти явления могут приводить к уменьшению чувствительности периферических тканей к инсулину, а также к снижению секреции инсулина [59].

Пациентам после установления диагноза СД приходится значительно изменить привычный образ жизни: самостоятельно контролировать гликемию, принимать фармакологические препараты, внести ограничения в диету, расширить физическую нагрузку, более часто посещать врача для коррекции лечения и обследования. В связи с этим у части больных обнаруживается страх диабетических осложнений и гипогликемии.

Таким образом, осознание заболевания СД и необходимость изменения образа жизни могут привести к депрессии [60]. Пациенты с недиагностированным СД 2 реже страдают депрессией, чем пациенты с установленным диагнозом. Предполагается, что хроническое вялотекущее воспаление и нарушение трофики нервной ткани при СД может приводить к снижению пластичности нервной системы и в последующем к депрессии [61–63]. При этом наличие депрессии у пациента с СД характеризуется ухудшением течения заболевания, повышением риска развития хронических осложнений СД, ухудшением приверженности к лечению, а также снижением качества жизни [64–65]. В исследовании, проведенном А.В. Чацкой с соавт. (2015), показано, что в группе пациентов с ЦВЗ и МС преобладали психоэмоциональные нарушения в виде дисфории, раздражительности, демонстративности поведения, снижения уровня внимания и более быстрого истощения при выполнении задачи [66].

При объективизации тревожно-депрессивных расстройств с помощью шкалы HADS среди пациентов с СД 2 значимо преобладали лица с кли-

Таблица 5.2. Психоземotionalные нарушения у пациентов с ХЦВЗ и МС (по шкале HADS)

HADS	МС, без СД 2	МС, СД 2	Без МС
HADS тревога, балл ≥ 11 , количество больных (%)	16	19	9
HADS депрессия балл ≥ 11 , количество больных (%)	3 *	19 *	14
HADS тревога, общий балл	$6,8 \pm 3,7$	$6,8 \pm 4$	$6,8 \pm 3,8$
HADS депрессия, общий балл	$6,4 \pm 3,6^*$	$7,5 \pm 3,7^*$	$6,5 \pm 3,8$

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении подгруппы МС, СД 2 с больными МС, без СД 2

нически выраженной депрессией (балл > 11), и средний балл в группе тестирования уровня депрессии был выше в сравнении с пациентами без СД 2 ($p < 0,05$) (табл. 5.2).

У больных с ЦВЗ на фоне МС с нарушением углеводного обмена, в том числе на стадии предиабета, обнаруживается вегетативная невропатия, предиктором развития которой может быть снижение амплитуды симпатического ответа по данным кожно-симпатических вызванных потенциалов как следствие аксонопатии постганглионарных симпатических нервов. В частности, отмечается изменение вегетативного профиля в виде преобладания симпатикотонии, удлинения времени симпатического ответа, нарушения габитуации как при базовом исследовании, так и при функциональных пробах (холодовой нагрузке, гипервентиляции), что отражает дисрегуляцию на уровне надсегментарных структур с формированием избыточного возбуждения и нарушением тормозных механизмов.

При анализе функционального состояния ВНС по данным КСВП в группе нормы чаще регистрировалась кривая трехфазной формы, что является признаком смешанного тонуса и говорит о нормальном регулировании на уровне центральных структур в ВНС. В группе без МС наряду со смешанным тонусом (45%) было получено преобладание парасимпатического тонуса (у 41% больных), что, возможно, обусловлено снижением интенсивности симпатической составляющей с возрастом. В целом преобладание симпатического вегетативного тонуса у пациентов с МС наблюдалось в 49% случаев (рис. 5.6).

В группе МС выявлены высокая вариабельность формы и амплитуд ответа, иногда с грубым усилением вегетативного тонуса, повышением

Рис. 5.6. Вегетативный тонус у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и метаболическим синдромом

длительности ответа, дополнительными колебаниями на кривой, и замедление привыкания к стимулу – дефицит габитуации (признак повышенного уровня тревоги) (рис. 5.7).

При суммации результатов исследования КСВП в группе MC получено значимое усиление как парасимпатического, так и симпатического вегетативного тонуса (в сравнении с группой нормы), повышение интенсивности вегетативной реакции и удлинение времени ответа, замедление габитуации. Патологическое повышение вегетативной активности сочетается с наличием психоэмоциональных нарушений, снижением амплитуды корковой активности (десинхронный тип ЭЭГ).

Более выраженные КН у пациентов с сосудистой патологией головного мозга на фоне MC, в том числе при наличии СД 2, подтверждаются изменением когнитивных вызванных потенциалов (P300): удлинением латентности и снижением амплитуды пика P300, нарушением распознавания стимула. Эти нейрофизиологические данные ассоциируются с гипергликемией, неадекватным контролем СД, ИР, повышением уровня лептина, мочевой кислоты, диффузным поражением белого вещества головного мозга.

Гипогликемия, связанная с передозировкой экзогенного инсулина и оральных гипогликемических средств, – один из важнейших факторов,

Рис. 5.7. А, Б. Примеры усиления вегетативного тонуса в группе больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа
Примечание: цена деления А – 1 с/1 мВ, Б – 1 с/2 мВ.

способствующих снижению внимания и скорости психомоторных процессов. При гипогликемическом эпизоде клетки мозга лишаются необходимых питательных веществ. Наличие эпизодов тяжелой гипогликемии, потребовавших госпитализации или обращения за неотложной помощью, существенно повышает риск развития деменции: при однократном эпизоде риск повышается в 1,4 раза, а при повторных – в 2,4 раза. Абсолютный риск деменции после тяжелого эпизода гипогликемии увеличивается на 2,4% в год [67, 68]. Оказывают ли влияние на риск развития деменции более легкие приступы гипогликемии, пока не ясно. Неблагоприятное действие гипогликемии может быть связано с гибелью нейронов, особенно в нескольких наиболее уязвимых зонах мозга, таких как гиппокамп. Повреждающее действие гипогликемии, по-видимому, преимущественно сказывается у пожилых пациентов, которые в силу более низкого когнитивного (мозгового) резерва и низкой пластичности в меньшей степени способны нивелировать последствия повреждения. У молодых больных СД 1, несмотря на высокую частоту гипогликемических эпизодов, существенного когнитивного снижения даже при многолетнем наблюдении не отмечено.

У пожилых пациентов гипогликемия является причиной развития деменции, а также транзиторной церебральной ишемии, сердечно-сосудистых заболеваний, развития почечной недостаточности. Гипогликемия вызывает выраженные психологические и патофизиологические эффекты,

изменение работы кардиоваскулярной системы, активацию автономной системы и изменение высвобождения регуляторных гормонов. Эти эффекты обеспечивают изменение гемодинамики, включая учащение ЧСС, повышение периферического и снижение центрального АД; изменения электрофизиологии миокарда включают уплощение или инверсию зубца Т, удлинение интервала QT, депрессию сегмента ST, что отмечено при инсулин-индуцированной и спонтанной гипогликемии. Причиной этих явлений является активация симпатoadреналовой системы, которая вызывает катехоламинопосредованную гипокалиемию. Кроме того, гипогликемия способствует активации тромбоцитов, она ассоциирована с воспалительными процессами и атерогенезом.

Снижение уровня глюкозы в крови имеет важное значение в возникновении нарушений функции ЦНС. При исследовании влияния уровня глюкозы на метаболизм головного мозга установлено, что при гипо- или гипергликемии МК остается неизменным или может повышаться. Снижение уровня глюкозы в крови не сопровождается уменьшением потребления кислорода, но скорость потребления глюкозы снижается.

Частой причиной гипогликемической энцефалопатии является передозировка инсулина вследствие приема гипогликемических препаратов, при инсулиноме, алкоголизме, тяжелых заболеваниях печени. Неврологические проявления при гипогликемии включают эпилептические припадки (с характерными изменениями ЭЭГ), очаговую симптоматику, делирий, кому. Четкой корреляции между уровнем концентрации глюкозы в крови и клинической симптоматикой не отмечено.

Снижение уровня глюкозы в крови до 1,5–2,5 ммоль/л сопровождается нарушением сознания, вплоть до комы. В головном мозге происходят значительные функциональные изменения. По-видимому, при недостаточном поступлении глюкозы головной мозг, кроме глюкозы, использует эндогенный гликоген. При значениях ниже 2 ммоль/л по крови глюкоза в веществе мозга практически не определяется.

По-видимому, большее значение в развитии когнитивного снижения может играть цереброваскулярная или нейродегенеративная патология, ускоряемая метаболическими расстройствами, характерными для СД, а также гипогликемические эпизоды. Гипогликемия, в том числе связанная с передозировкой инсулина и оральных гипогликемических средств, –

один из важнейших факторов, способствующих снижению внимания и скорости психомоторных процессов.

С другой стороны, наличие цереброваскулярного заболевания, неврологический дефицит и нарушения в когнитивной сфере могут ухудшать возможности поддержания адекватного гликемического контроля.

Нами проведена оценка показателей углеводного обмена и выявления гипогликемических состояний у пациентов с СД 2 и ишемическими цереброваскулярными заболеваниями.

Анализ показателей углеводного обмена у обследованных нами больных показал, что пациенты с СД 2 и ЦВЗ имеют различные результаты лечения. Притом что уровень HbA_{1c} в среднем составил $7,8\% \pm 1,9$ (5,3–14,7%), достаточно низкие для этой возрастной группы значения $\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$ имел 21 (21,2%) больной, а существенно повышенные (более 8%) – 35 (35,3%) пациентов. Снижение гликемии от 3,9 ммоль/л в разное время суток отмечены у 15% пациентов, и только у половины из них были жалобы, которые могут быть расценены как симптомы гипогликемии. У ряда пациентов отмечено нарастание выраженности речевых нарушений на фоне снижения гликемии. Надо отметить, что данные жалобы у пациента с наличием дисциркуляторной энцефалопатии могут быть ошибочно расценены как симптомы декомпенсации основного сосудистого заболевания, а не проявления гипогликемии, обусловленные принимаемыми препаратами. При детализации параметров обследованных нами пациентов, перенесших гипогликемический эпизод, было отмечено, что длительность заболевания была существенно выше, чем у больных без отмеченных гипогликемических состояний и достигала в среднем 11 лет. В половине случаев у пациентов имели место нераспознаваемые гипогликемические состояния. Нежелательное снижение гликемии отмечено у больных, терапия которых включала препараты сульфонилмочевины и инсулинотерапию, а уровень HbA_{1c} варьировал от 5,6 до 14,7%. Кроме того, у этих больных чаще отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м². По данным литературы, снижение СКФ, особенно в сочетании с пожилым возрастом, наличием артериальной гипертензии и СД является риском ССЗ, из которых большинство (69%) являлись цереброваскулярными [69]. Высокие уровни HbA_{1c} при неэффективности других методов требуют

назначения инсулинотерапии [70], что обуславливает необходимость более тщательного контроля гликемии. Ключевым положением при переводе на инсулинотерапию является необходимость обучить пациента или его родственников методам контроля [71]. При выборе в пользу препаратов сульфонилмочевины также следует учитывать риск гипогликемии и рекомендовать регулярное определение глюкозы крови. У пациентов с ЦВЗ и СД, получающих сахароснижающую терапию, усиление речевых нарушений может служить важным признаком гипогликемии и потребовать внепланового определения глюкозы крови.

Pramming с соавт. (1988) изучали ЭЭГ изменения во время инсулин-индуцированной гипогликемии при СД 1. Они обнаружили, что изменения при ЭЭГ не выявлялись, когда концентрация глюкозы в крови была >3 ммоль/л. При средней концентрации глюкозы в крови – 2,0 ммоль/л – α -активность (8–12 Гц) уменьшается, а выраженность активности (4–8 Гц) увеличивается, что отражает дисфункцию коры. Когда уровень глюкозы в крови нормализовался, регистрировалась нормальная ЭЭГ и концентрация глюкозы в крови превышала уровень 2,0 ммоль/л. Был сделан вывод, что изменения ЭЭГ во время гипогликемии появляются и исчезают в столь узком диапазоне концентраций глюкозы в крови, что термин «пороговая концентрация глюкозы в крови» для наступления таких изменений представляется оправданным [72].

Ряд других исследователей [73–77] также регистрировал разнообразные изменения ЭЭГ при гипогликемических состояниях, хотя и отмечалось некоторое расхождение относительно пространственного расположения изменений ЭЭГ и сохранение этих изменений после нормализации уровня глюкозы крови.

При снижении нормального уровня глюкозы в крови на ЭЭГ отмечается уменьшение выраженности α -ритма (замедление и снижение его амплитуды), усиление выраженности медленной активности в разных областях. Наиболее выраженные изменения отмечаются в лобных отделах. А при инсулиновой коме наблюдается медленная активность δ -диапазона с высокой амплитудой волн. Хотя не существует четкой корреляции между уровнем гликемии и картиной ЭЭГ: может наблюдаться нормальная ЭЭГ при уровне гликемии 16,6 ммоль/л. У больных инсулиномой на ЭЭГ вне приступа (гипогликемии натошак или после завтрака) могут отмечаться высокоамплитудные разряды

$\theta\delta$ -волн, острые волны, их разряды. А во время гипогликемии наряду с описанными изменениями ЭЭГ регистрируется высокоамплитудная медленная активность, которая у большинства больных на высоте приступа доминировала на протяжении всей записи ЭЭГ. Сравнение данных ЭЭГ до и после оперативного лечения инсулиномы показало, что у части больных с большей длительностью заболевания и часто повторяющимися приступами гипогликемии оставались необратимые органические изменения в головном мозге. Изменения ЭЭГ у больных диабетом отмечаются в дневное и ночное время. Дневные изменения ЭЭГ отмечены у 7 больных из 8 наблюдаемых, а в ночное время – у 9 из 10 больных. Ночная гипогликемия является опасным осложнением инсулинотерапии СД. Поэтому нарушение чувствительности к гипогликемии увеличивает риск развития тяжелой гипогликемии. Субъективные ощущения гипогликемии (слабость, потливость и др.) отсутствовали у 8 из обследованных пациентов, они были разбужены спецсигналом в связи с изменениями ЭЭГ, которые отмечались при снижении уровня глюкозы крови меньше 2,0 ммоль/л.

Данные этого и других исследований позволяют сделать вывод, что непрерывный мониторинг ЭЭГ и автоматический анализ в режиме реального времени может представлять собой метод косвенной оценки критического (тревожного) уровня гипогликемии для максимально быстрой коррекции состояния больного.

Критический порог снижения уровня глюкозы крови варьирует у разных больных СД. Поэтому ряд исследователей вводит понятие биосигнала в виде ЭЭГ, который включает постоянный контроль функции мозга в реальном времени с постоянной обработкой получаемых ЭЭГ-данных. Такой ЭЭГ-биосенсор должен чутко реагировать на тонкие изменения функционального состояния мозга, что ускорит предпринятие необходимых действий для предотвращения последствий гипогликемии.

Таким образом, при снижении нормальных показателей уровня глюкозы крови отмечается постепенное замедление ритмов ЭЭГ с нарастанием медленной активности $\theta\delta$ -диапазонов во всех отделах, а при гипогликемической (инсулиновой) коме доминирует высокоамплитудная.

Таким образом, при снижении нормальных показателей уровня глюкозы крови отмечается постепенное замедление ритмов ЭЭГ с нарастанием медленной активности $\theta\delta$ -диапазонов во всех отделах, а при гипогликемической коме доминирует высокоамплитудная δ -активность в разных областях.

6.1. Особенности ведения больных с острым нарушением мозгового кровообращения

Система лечения пациентов с ОНМК включает неотложную госпитализацию в стационары со специализированными отделениями, проведение базисной и специфической терапии инсульта, определение и проведение мер ранней вторичной его профилактики, а также раннюю активизацию и реабилитацию пациентов.

Под проведением базисной терапии понимают мероприятия по уходу за пациентами, а также контроль и своевременную коррекцию нарушений жизненно важных функций (коррекция нарушений оксигенации, поддержание адекватных показателей гемодинамики, волеии, кислотно-щелочного и электролитного состояния и др.), температуры тела, гликемии, профилактику и лечение неврологических (отек головного мозга, окклюзионная гидроцефалия) и висцеральных осложнений (инфекционные осложнения, тромбоз вен нижних конечностей, тромбоэмболические осложнения, аспирационные осложнения у пациентов с нарушениями глотания и др.).

Основные направления ведения пациентов с инсультами отражены в большом количестве монографий, руководств и нормативных документов. Мы с акцентируем внимание на особенностях ведения больных с МС.

6.1.1. Особенности базисной терапии у пациентов с ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома

6.1.1.1. Контроль гликемии

Оценка уровня гликемии, ее мониторинг и коррекция являются важными компонентами ведения больных в острейшем периоде НМК у пациентов с МС и на догоспитальном этапе при подозрении на ОНМК. Как подчеркивается в современных рекомендациях по лечению больных с ИИ [1] АНА/АА (American Heart Association/American Stroke Association, 2018), только глюкоза крови является обязательным параметром для из-

мерения у всех пациентов, и при необходимости коррекция гипо- и гипергликемии относятся к разряду неотложных мероприятий¹.

Целевой уровень глюкозы крови у больного с ОНМК 7,8–10 ммоль/л (IIa). При этом пациентам с ОНМК не рекомендовано использовать таблетированные сахароснижающие препараты при выявлении гипергликемии, а также вводить декстрозу пациентам без гипогликемии.

Гипогликемия. Снижение гликемии, как правило, ассоциировано с приемом антидиабетических препаратов. Известно, что тяжелая гипогликемия может вызывать автономные или неврологические симптомы (в том числе общемозговую симптоматику и судорожный синдром). Комбинация симптомов, характерных для гипогликемии, и их выраженность могут различаться у пациентов. У здоровых лиц автономные симптомы (дрожь, потливость, тревога) обычно возникают при уровне гликемии ниже 3,2 ммоль/л, появление неврологической симптоматики (dezориентация, головокружение и замедленная речь) отмечаются при снижении гликемии ниже 2,6 ммоль/л [2, 3]. При этом следует иметь в виду, что у пациентов с неадекватным контролем СД симптомокомплекс, характерный для гипогликемии, может отмечаться при более высоких уровнях глюкозы. Более того, согласно нашим собственным данным, гипогликемические состояния у больных с ОНМК часто протекают бессимптомно, что требует тщательного контроля гликемии. Одним из наиболее недооцениваемых симптомов гипогликемии является дизартрия, возникающая у пациентов с инсультом на фоне гипогликемии.

Для больных, получающих непрерывное внутривенное введение инсулина (НВВИ) крайне важно определять гликемию не менее 1 раза в час до ее стабилизации в выбранном целевом диапазоне минимум 4 ч.; затем 1 раз в 2 ч. в течение 4 ч.; в дальнейшем – 1 раз в 4 ч. У пациентов в критическом состоянии – 1 раз в час даже при стабильно хорошей гликемии. Итак, при в/в введении инсулина интервал исследования может составлять от 30 мин. при нестабильном состоянии больного до 2–4 ч. в случае достижения и стойкого удержания глюкозы крови в целевом диапазоне.

¹ Это положение распространяется и на пациентов с установленным инсультом, находящихся на стационарном лечении в специализированных отделениях для больных с ОНМК.

При подкожном введении инсулина: определение гликемии перед каждым приемом пищи, при отсутствии питания – интервал не более 4–6 ч.

Существуют системы непрерывного мониторинга содержания глюкозы в интерстициальной жидкости. Характер исследования может быть ретроспективным или в режиме реального времени, в том числе со звуковым сигналом, извещающим медицинский персонал о гипогликемии.

В случае быстрой коррекции гипогликемии ее вышеуказанные симптомы быстро регрессируют, однако при отсутствии своевременной помощи тяжелая и пролонгированная гипогликемия может вызывать повреждение головного мозга. В большинстве случаев гипогликемия может быть быстро скорректирована внутривенным струйным введением 40–100 мл 40%-ного раствора глюкозы. Прием растворов быстро усваиваемых углеводов *per os* медленнее повышает уровень глюкозы крови и не применим для пациентов с дисфагией.

Таким образом, у пациентов с ОНМК (особенно страдающих СД и получающих сахароснижающие препараты) **уровень глюкозы крови должен быть определен так быстро, как только это возможно. Низкий уровень гликемии должен быть скорректирован незамедлительно.**

Гипергликемия. Важность коррекции гипергликемии у пациентов с инсультом обусловлена прежде всего ее ассоциацией с худшими функциональными исходами (по сравнению с больными с нормогликемией) [1].

Более того, в ряде исследований продемонстрирована корреляционная связь между гипергликемией в остром периоде инсульта и большими размерами инфаркта головного мозга по данным МРТ [5, 6]. Несмотря на то что в обсервационных исследованиях показана ассоциация между гипергликемией и худшим исходом инсульта, следует иметь в виду, что, строго говоря, на основании дизайна данных исследований четкую причинно-следственную связь между гипергликемией и плохим прогнозом установить невозможно.

По данным ряда исследований, более чем у 40% пациентов с ИИ при поступлении выявляется повышенный уровень глюкозы крови [7, 8]. Повышение уровня глюкозы крови у пациентов в остром периоде ОНМК может быть как проявлением СД (как имеющегося у пациента в анамнезе, так и впервые выявленного), так и стрессовой гипергликемии. Вместе с тем сбор анамнестических данных у пациентов с ОНМК

зачастую затруднен. В этом случае быстрая диагностика СД возможна при определении уровня HbA_{1c} , которое в острейшем периоде ОНМК позволяет не только своевременно диагностировать СД, оценить качество углеводного обмена в период, предшествовавший развитию инсульта, но и сделать прогноз восстановления нарушенных неврологических функций. В большинстве случаев определение HbA_{1c} является более точным способом, чем другие лабораторные методы диагностики СД непосредственно в острейшем периоде.

Следует отметить, что целевой уровень гликемии для больных с ОНМК и методы его достижения продолжают оставаться предметом обсуждения. В настоящее время однозначно не доказаны ни преимущества жесткого контроля гликемии у больных с острым инсультом, ни предпочтительный способ введения инсулина: НВВИ или подкожное.

К сожалению, к настоящему времени только одно рандомизированное контролируемое исследование по лечению гипергликемии в остром периоде инсульта завершено и опубликовано – GISTUK [9]. 933 пациента с острым ИИ, ранее не получавших инсулинотерапию, были разделены на группы НВВИ (совместно с растворами калия и глюкозы) и контроля с введением физиологического раствора. Лечение назначалось в течение 24 ч. ИИ. В исследовании не было продемонстрировано различий в клиническом исходе у пациентов двух исследуемых групп. Однако следует отметить, что исследование имело ряд ограничений, в связи с чем ключевой вопрос даже с полученными нейтральными результатами остался без ответа.

Во-первых, выборка включенных в исследование пациентов (изначально запланированное количество – 2355 человек) была недостаточной для выявления возможного терапевтического эффекта. Во-вторых, средний уровень гликемии в группе пациентов, получавших инсулин, был на 10 мг/дл (0,55 ммоль/л) ниже, чем в группе плацебо. Более того, в группе контроля средний уровень гликемии был невысоким (≈ 122 мг/дл, то есть 6,78 ммоль/л в первые 8–24 ч. ИИ). В основном это было связано с критериями выборки: 84% пациентов, включенных в исследование, до рандомизации не страдали СД. В-третьих, среднее время начала терапии инсулином в данном исследовании составило 13 ч. Несмотря на то что оптимальное время начала терапии гипергликемии в остром

периоде ИИ не установлено, возможно, более ранний старт инсулинотерапии мог бы привести к значимому терапевтическому эффекту.

Следует отметить, что пилотные исследования продемонстрировали безопасность быстрого снижения гликемии на фоне НВВИ [10, 11]. Отечественные данные показали, что при одинаковом целевом уровне гликемии в 7,8–10,0 ммоль/л внутривенная инфузионная инсулинотерапия ассоциировалась с более благоприятной динамикой неврологических нарушений, оцениваемых по шкале NIHSS и индексу повседневной функциональной активности Бартел, на фоне меньшей вариабельности гликемии ($p < 0,01$) и меньшей частоты гипогликемических событий, чем при подкожных инъекциях инсулина [12]. Было продемонстрировано, что непрерывная инфузия инсулина более безопасна по сравнению с дискретным подкожным его введением, обеспечивает постепенное снижение гликемии до целевых значений и более стабильное удержание ее в заданном диапазоне [13]. Эти результаты демонстрируют преимущества метода в/в введения инсулина для контроля гликемии у пациентов с СД 2 в острейшем периоде инсульта.

Вместе с тем в исследовании С. Rosso и соавт. (2015) при клинико-нейровизуализационном сопоставлении пациентов в острейшем периоде ИИ были получены противоположные результаты. Авторы изучали корреляцию показателя измеряемого коэффициента диффузии (apparent diffusion coefficient – ADC) при ДВМРТ с функциональным исходом через 3 месяца после инсульта. Было продемонстрировано, что более низкие значения ADC у пациентов с плохим прогнозом ИИ регистрировались в глубоких отделах больших полушарий головного мозга (области corona radiata) ($p < 0,0001$). При этом более низкие значения ADC (как маркера плохого функционального исхода инсульта) в указанной области мозга регистрировались у пациентов с гипергликемией (по сравнению с пациентами с нормальными показателями углеводного обмена), однако интенсивная инсулинотерапия не позволяла предотвратить переход этой зоны из области потенциально обратимой (пенумбры) в инфаркт [14].

С большим интересом ожидаются результаты рандомизированного контролируемого мультицентрового исследования 3-й фазы SHINE [15], в которое планируется включить до 2020 г. 1400 больных с гипергликемией, получающих стандартное подкожное введение инсулина с целью

поддержания гликемии на уровне 4,44–9,93 ммоль/л и НВВИ с целевым уровнем гликемии 4,44–7,21 ммоль/л, начатое в течение 12 ч. после развития симптомов инсульта.

Таким образом, в настоящий момент нет однозначных данных о том, какой целевой уровень гликемии в остром периоде инсульта безопасен и позволяет улучшить клинический исход, поскольку основным лимитирующим фактором является риск гипогликемии, требующий тщательного мониторинга уровня глюкозы. Эффективность и безопасность раннего и агрессивного снижения гликемии пока не доказаны.

Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования для определения соотношения риска и пользы быстрой коррекции гипергликемии у пациентов с острым инсультом. Для пациентов с ОНМК также не определены уровни гликемии, при которых дальнейшее ее снижение представляет опасность. В последнем издании рекомендаций АНА/ASA (2018) по ведению больных в остром периоде ИИ постулируется целевой диапазон гликемии в 7,8–10,0 ммоль/л для всех госпитализированных с инсультом пациентов, при этом в случае выявленной гипергликемии можно использовать как подкожное, так и в/в введение инсулина. Подкожное введение инсулина позволяет безопасно снижать и поддерживать гликемию ниже 10 ммоль/л у пациентов с острым инсультом без привлечения дополнительных медицинских ресурсов. В ряде стационаров возможно непрерывное введение инсулина больным с ОНМК для коррекции гипергликемии, при этом целевой уровень глюкозы крови может быть повышен до 11,1 ммоль/л. Для контроля уровня гликемии в условиях лечебно-профилактических учреждений, согласно современным отечественным рекомендациям [16], необходимо использовать глюкометры для профессионального применения (многопользовательские, госпитальные), обладающие более высокой точностью измерений по сравнению с индивидуальными глюкометрами и выдерживающие многократные циклы дезинфекции в соответствии с хорошо валидированными методами, представленными производителем. Многопользовательский глюкометр необходимо дезинфицировать после каждого измерения уровня глюкозы крови у каждого пациента дезинфицирующими средствами, обладающими фунгицидной, антибактериальной и противовирусной активностью и не влияющими на функциональные свойства глюкометра.

Ниже приведен алгоритм выявления нарушений углеводного обмена и его коррекции у больных в остром периоде ОНМК, который должен включать следующие этапы:

1. Учет клинической ситуации: сбор жалоб, анамнеза с указанием времени диагностики и/или клинической манифестации СД. Определение наличия симптомов гипергликемии.

2. Определение гликемии у всех больных с ОНМК на догоспитальном этапе и при поступлении в стационар. Поскольку получить достоверные данные у пациента с острым инсультом о том, принимал ли он пищу, затруднительно, повышенными цифрами гликемии можно считать значения $\geq 6,1$ ммоль/л (венозная плазма).

При наличии анамнеза СД или обнаружении гипергликемии $\geq 6,1$ ммоль/л рекомендованы контроль гликемии и определение HbA_{1c} в первые 1–2 дня, что позволяет своевременно диагностировать СД и прогнозировать течение инсульта.

- Для пациентов без указаний на наличие СД в анамнезе: выявление гликемии в венозной плазме $\geq 7,0$ ммоль/л натощак (или $\geq 11,1$ ммоль/л при случайном определении) и $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5\%$ подтверждают наличие СД и определяют менее благоприятный прогноз ОНМК и риск нарастания неврологического дефицита по сравнению с лицами без СД.
- Для пациентов без указаний на наличие СД в анамнезе: выявление гликемии в венозной плазме $\geq 6,1$ ммоль/л и $> 7,0$ ммоль/л натощак и $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5\%$ – провести повторное определение HbA_{1c} в другой день. Повторное значение $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5\%$ подтверждает наличие СД и определяет менее благоприятный прогноз ОНМК и риск нарастания неврологического дефицита по сравнению с лицами без СД.
- Для пациентов без указаний на наличие СД в анамнезе: выявление гликемии в венозной плазме $\geq 7,0$ ммоль/л натощак (или $\geq 11,1$ ммоль/л при случайном определении) и $\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$ – наличие СД не считать доказанным у пациента с ОНМК, отложить диагностику СД до конца острого периода инсульта.
- Для всех пациентов: выявление гипергликемии и $\text{HbA}_{1c} \geq 7,0\%$

подтверждает СД, длительный период гипергликемии, предшествовавший развитию инсульта, и определяет менее благоприятный прогноз ОНМК и риск нарастания неврологического дефицита по сравнению с больными, имеющими значения $HbA_{1c} < 7,0\%$.

3. Лечение гипогликемии. Следует отметить, что уровень гликемии, требующий вмешательства, в различных актуальных на данный момент рекомендациях, отличается. Так, согласно рекомендациям АНА/ASA (2018), значения глюкозы крови $\leq 3,3$ ммоль/л и $\leq 3,9$ ммоль/л по отечественным алгоритмам [16] у больных, получающих сахароснижающую терапию, расцениваются как состояние, требующее вмешательства. Таким образом, целесообразно оказание помощи пациентам с уровнем гликемии 3,8 ммоль/л и ниже.

В большинстве случаев гипогликемия может быть быстро скорректирована в/в струйным введением 40–100 мл 40%-ного раствора глюкозы. Пероральный прием растворов быстро усваиваемых углеводов менее эффективен. Гипогликемические состояния у больных с ОНМК, согласно данным Научного центра неврологии, часто протекают бессимптомно, что требует тщательного контроля гликемии.

Неотложные меры лечения тяжелой гипогликемии.

- Тяжелая гипогликемия (потеря сознания): глюкоза 40%-ный раствор в/в струйно 40–100 мл до восстановления сознания. Пациента уложить на бок и перорально растворы не вливать!
- Если пациент не пришел в сознание – далее 5–10%-ный раствор глюкозы до восстановления сознания.
- При затянувшейся коме дексаметазон в/в струйно 4–8 мг или преднизолон 30–60 мг.
- Если гипогликемия связана с передозировкой таблетированных препаратов пролонгированного действия, наблюдение и лечение (в/в капельно глюкоза 5–10%) до окончания периода действия.

4. Целевой уровень гликемии и методы коррекции гипергликемии.

- Коррекция гипергликемии препаратами инсулина с поддержанием целевого диапазона гликемии 7,8–10,0 ммоль/л. Можно использовать подкожное или в/в введение инсулина. Пациен-

ты в критическом состоянии должны получать в/в введение инсулина по безопасному алгоритму [37].

- Тщательный мониторинг уровня глюкозы крови для предотвращения гипогликемии. У больных при непрерывном введении инсулина контроль гликемии 1 раз в час до ее стабилизации в выбранном целевом диапазоне минимум 4 ч.; затем 1 раз в 2 ч. в течение 4 ч.; в дальнейшем – 1 раз в 4 ч. У пациентов в критическом состоянии – 1 раз в час. Эпизоды гипогликемии должны быть документированы.

6.1.1.2. Антигипертензивная терапия

Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что своевременная и адекватная антигипертензивная терапия, особенно у пациентов с МС, способна предотвратить развитие тяжелейших сосудистых осложнений. По данным крупных проспективных исследований (CAST, IST), повышенный уровень АД ($>140/90$ мм рт. ст.) был зафиксирован почти у 80% пациентов с инсультом, причем фактически у каждого четвертого больного систолическое АД превышало 180 мм рт. ст. [17, 18].

В целом для коррекции артериальной гипертензии рекомендовано снижение АД на 15%, которое считается безопасным [1].

В настоящее время существуют определенные разночтения в отношении тактики гипотензивной терапии у больных в остром периоде ИИ, что связано с представлением о нарушениях в системе регуляции МК [19, 20]. Очевидно, что повышение АД, обусловленное внутричерепной гипертензией, имеет компенсаторный характер и направлено на поддержание адекватного перфузионного давления. Как известно, стабильность кровоснабжения мозга является залогом его нормального функционирования и обеспечивается сложной системой ауторегуляции, которая поддерживает постоянство МК на необходимом уровне в условиях изменяющегося системного АД. В норме эффективная ауторегуляция возможна в диапазоне среднего АД 50–150 мм рт. ст. При хронической АГ происходит адаптация системы в виде сдвига диапазона в сторону более высоких значений АД. При инсульте возможности ауторегуляции практически утрачиваются. В зоне тяжелой ишемии мозга регистрируется остаточный неэффективный кровоток (5–9 мл/100 г/мин), который не зависит от уровня системного и перфузионного

давления. В области обратимой ишемии (пенумбра) ситуация иная: МК еще обеспечивает поддержание жизнедеятельности нейронов, но показатели кровоснабжения линейно взаимосвязаны с системным и перфузионным давлением. При этом относительно небольшое дополнительное снижение АД может нарушить шаткое равновесие и привести к расширению зоны некроза. Поэтому оптимизация АД является важнейшей стратегией лечения острого инсульта. Гипотензивное лечение теоретически способно уменьшить вероятность отека мозга, а также геморрагической трансформации инфаркта мозга. Однако, с другой стороны, снижение АД может сопровождаться ухудшением перфузии мозга в перинфарктной зоне и нарастанием ишемического повреждения. Риск церебральной гипоперфузии вследствие выраженного снижения АД весьма реален, так как АГ в остром периоде ОНМК характеризуется лабильностью и определенным хронобиологическим ритмом. Так, у большинства больных выявляются нарушения суточного ритма АД: почти у половины имеется недостаточное снижение АД в ночные часы, у 20% – его дополнительное повышение. Значительное повышение АД в большинстве случаев имеет преходящий характер, и к 3–7-м суткам инсульта его спонтанное снижение отмечается у 2/3 больных. Такая тенденция наблюдается независимо от проведения антигипертензивной терапии [21].

В целом лабильность АД в остром периоде инсульта в сочетании с острым срывом ауторегуляции МК обуславливают существование в настоящее время двойственного отношения к активному снижению АД у этой категории больных, при этом выжидательная тактика доминирует. Более того, лечение повышенного АД остается предметом многочисленных дискуссий. В современных рекомендациях по лечению больных с острым ИИ в основном излагаются мероприятия по неотложной коррекции чрезмерно повышенного АД (свыше 200–220/120–140 мм рт. ст.). При этом не акцентируется внимание на сроках от начала заболевания более суток, наличии АГ в анамнезе, особенностях и эффективности предшествующего антигипертензивного лечения. Однако в условиях высокой распространенности АГ и активизации ее лечения эти вопросы представляются актуальными и требуют решения.

Стратегическая цель раннего начала антигипертензивной терапии в остром периоде инсульта заключается в снижении риска невроло-

гических и сердечно-сосудистых осложнений, включая смертность в ранний (первые 2–3 недели) и отдаленный сроки (месяцы, годы), а также в улучшении функционального восстановления больных. И хотя проблема антигипертензивной терапии этих больных пока еще далека от окончательного решения, знание особенностей динамики АД позволяет уже сегодня решать тактические вопросы повседневной лечебной практики. В соответствии с современными рекомендациями показания к неотложной антигипертензивной терапии определяются не только степенью повышения АД, но и возможностью осуществления специального лечения, в частности выполнения медикаментозного тромболизиса (см. ниже). В зависимости от выбора тактики ведения пациентов с ИИ их стратифицируют по интенсивности и агрессивности снижения исходно повышенного АД. В более жестком контроле АД нуждаются пациенты с инфарктом мозга в случае применения медикаментозного тромболизиса либо других реперфузионных вмешательств. **В целом АД у этих больных не должно превышать 180/100 мм рт. ст., а при АД выше 185/110 мм рт. ст. тромболитическая терапия противопоказана.** Более того, имеющиеся данные свидетельствуют, что у пациентов, подвергшихся системному тромболизису, риск смерти и тяжелой инвалидизации был наименьшим в диапазоне систолического АД 140–160 мм рт. ст. [22].

Таким образом, в настоящее время при наличии показаний и возможности выполнения медикаментозного тромболизиса или иного вмешательства, направленного на восстановление церебральной перфузии, неотложное снижение АД рекомендуется при АД выше 185/110 мм рт. ст. Предпочтение отдается средствам, исключающим срыв реакции ауторегуляции МК, с быстрым наступлением гипотензивного эффекта, а также легко титруемым препаратам. Используются формы для парентерального введения. В России доступными средствами для экстренного снижения АД являются эналаприлат, эсмолол, урапидил, нитропруссид натрия. Снижение АД после в/в введения эналаприлата отмечается в пределах 15 мин. и длится до 4–6 ч. Урапидил при быстром начале действия (3–4 мин.) обладает наибольшей его продолжительностью (до 8–12 ч.). Эсмолол характеризуется быстрым и непродолжительным эффектом (до 10–30 мин.). Наиболее быстрым и краткосрочным действием обладает нитропруссид натрия. Выбор гипотензивного средства осуществляется с учетом степени

Рис. 6.1. Функциональный исход пациентов в зависимости от уровня артериального давления: а – до проведения системного тромболизиса; б – во время проведения тромболизиса; в – в первые 24 ч. после проведения тромболизиса
Примечание: * Уровень статистической значимости $p < 0,05$ между группами.

и стойкости повышения АД, временной потребности снижения АД (то есть срочности) и индивидуального профиля безопасности – наличия противопоказаний вследствие соматических заболеваний. В частности, применение β -адреноблокатора эсмолола недопустимо при бронхолегочной обструкции, брадикардии и нарушениях проводимости сердца. Нитропруссид натрия не только является токсичным, но и вызывает выраженную рефлекторную тахикардию, что нежелательно при сопутствующей коронарной патологии. Напротив, урапидил, блокируя периферические постсинаптические α -1-адренорецепторы и влияя на активность сосудодвигательного центра путем стимуляции центральных рецепторов серотонина 5-HT_{1A} , приводит к быстрому снижению АД и предотвращает рефлекторное увеличение тонуса симпатической нервной системы и учащение ЧСС. Благоприятный профиль гипотензивной эффективности и нежелательных побочных явлений позволил позиционировать урапидил как предпочтительное средство для неотложного снижения АД при остром инсульте. Помимо тщательного наблюдения за состоянием больного, подвергнувшегося тромболизису, осуществляется мониторинг АД для своевременной коррекции лечения, в том числе антигипертензивными препаратами: каждые 15 мин. – в течение первых 2 ч., каждые 30 мин. – следующие 6 ч. и далее каждый час – на протяжении суток.

Согласно данным ФГБНУ «НЦН» [23], ургентное снижение АД в период окна терапевтических возможностей до уровня ниже 180/105 мм рт. ст. позволяет осуществить тромболитическую терапию, при этом сам факт повышения АД и назначения гипотензивных препаратов не влияет на функциональный исход пациентов после тромболитической терапии. Факт повышения АД во время тромболизиса (несмотря на своевременное его снижение гипотензивными препаратами) ухудшает функциональный исход, а повышение АД в течение первых суток после тромболитической терапии сопряжено как с более тяжелым функциональным исходом, так и с более высокими показателями летальности в первые 3 месяца после инсульта (рис. 6.1).

Уровень АД является чрезвычайно важным параметром, влияющим на функциональный исход пациентов с ИИ. Современные рекомендации по ургентной антигипертензивной представлены в табл. 6.1.

Раннее лечение артериальной гипертензии у пациентов с острым ишемическим инсультом может быть необходимым при сопутствующих заболеваниях (острое коронарное событие, острая сердечная недостаточность, расслаивающая аневризма аорты, посттромболитическое симптоматическое внутримозговое кровоизлияние или преэклампсия/эклампсия). Снижение уровня артериального давления на 15% считается безопасным.

При АД <220/120 мм рт. ст. у пациентов, не получавших альтеплазу или эндоваскулярную терапию при отсутствии сопутствующих заболеваний, требующих интенсивной антигипертензивной терапии, начало и возобновление лечения при артериальной гипертензии в течение первых 48–72 ч. после наступления инсульта не снижает уровень смертности.

Уровень АД значимо влияет на функциональный исход пациентов при проведении тромболитической терапии. Ургентное снижение АД в период окна терапевтических возможностей ниже 180/105 мм рт. ст. позволяет осуществить тромболитическую терапию, при этом сам факт повышения АД и назначения гипотензивных препаратов не влияет на функциональное состояние пациентов после тромболитической терапии. Повышение АД как во время тромболизиса, так и в течение первых суток после тромболитической терапии сопряжено с более тяже-

Таблица 6.1. Варианты лечения при артериальной гипертензии у пациентов с острым ишемическим инсультом, требующим реперфузионной терапии (AHA/ASA, 2018)

Рекомендации IIb, C-E0
Пациентам, соответствующим критериям пригодности для реперфузионной терапии, но исключенным при уровне артериального давления >185/110 мм рт. ст.
Лабеталол 10–20 мг внутривенно в течение 1–2 мин; повторно 1 раз; или Никардипин 5 мг/ч внутривенно, повышая дозировку на 2,5 мг/ч каждые 5–15 мин, максимум – 15 мг/ч; по достижении целевого уровня артериального давления определить поддерживающую надлежащие пределы дозировку; или Клевидипин 1–2 мг/ч внутривенно, удваивая дозировку каждые 2–5 мин. до достижения целевого уровня артериального давления, максимум – 21 мг/ч
Другие терапевтические агенты, такие как гидралазин и эналаприлат могут быть рассмотрены
При невозможности поддержания артериального давления на уровне $\leq 185/110$ мм рт. ст. внутривенное введение альтеплазы не назначается
Коррекция уровня артериального давления во время и после внутривенного введения альтеплазы или другого вида реперфузионной терапии для поддержания целевого значения $\leq 180/105$ мм рт. ст.:
Рекомендуется измерять уровень артериального давления каждые 15 мин. в течение 2 ч. с начала внутривенного введения альтеплазы, затем каждые 30 мин. в течение 6 ч., а затем каждый час в течение 6 ч.
При уровне артериального давления, систолического >180–230 мм рт. ст. или диастолического >105–120 мм рт. ст.:
Лабеталол 10 мг внутривенно, вводимый непрерывно, струйно со скоростью 2–8 мг/мин; или Никардипин 5 мг/ч внутривенно, повышая дозировку на 2,5 мг/ч каждые 5–15 мин, максимум – 15 мг/ч до достижения желаемого целевого уровня; или Клевидипин 1–2 мг/ч внутривенно, удваивая дозировку каждые 2–5 мин. до достижения желаемого уровня артериального давления, максимум – 21 мг/ч
Если уровень артериального давления не поддается контролю или диастолическое артериальное давление >140 мм рт. ст., рекомендуется рассмотреть возможность внутривенного введения нитропруссида натрия

лым функциональным исходом, а также с более высокими показателями летальности в первые 3 месяца после инсульта.

6.1.2. Особенности специфической терапии у пациентов с ишемическим инсультом на фоне метаболического синдрома

6.1.2.1. Реперфузия

Результатами многочисленных экспериментальных и клинических исследований подтверждено, что реперфузия – устранение или растворение тромба, вызвавшего закупорку сосуда головного мозга, – наиболее эффективна в первые минуты/часы развития ишемии мозга, когда большая

часть выявляемых при помощи методов нейровизуализации изменений носит обратимый характер, а каскад ишемических изменений находится на начальной стадии снижения МК.

В настоящее время разработаны многочисленные способы достижения реперфузии: в/в введение фибринолитика – рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) (так называемый системный тромболизис), интратеартериальное введение тромболитиков непосредственно в место закупорки интрацеребрального сосуда (так называемый селективный тромболизис), комбинация системного и селективного тромболизиса (так называемая методика «bridging» проведения тромболизиса), механическая тромбоэкстракция и ее комбинация с в/в применением rt-PA. С целью предотвращения тромбообразования в остром периоде ИИ также применяются антиагреганты и антикоагулянты.

Системный тромболизис. В/в введение rt-PA (альтеплазы) в дозе 0,9 мг/кг (максимально – 90 мг; 10% болюсно и с последующей инфузией в течение 60 мин.) в первые 4,5 ч. от начала ИИ в настоящий момент является «золотым стандартом» реперфузионной терапии, получив самый высокий уровень доказательности (класс I, уровень A) как в европейских (ESO, 2008/2009), так и в североамериканских (AHA/ASA, 2018) руководствах по ведению пациентов с острым ИИ. Столь высокий уровень доказанности этого терапевтического метода основан на результатах опубликованных к настоящему времени 6 международных контролируемых исследований – ECASS [24], NINDSrt-PA [25], ECASS II [26], ATLANTIS [27], ECASS III [28], IST3 [29], метаанализов [30–33], а также данных международного регистра SITS по изучению эффективности и безопасности в/в введения rt-PA для лечения острого ИИ [34, 35]. В 2014 г. Всероссийским обществом неврологов одобрены отечественные Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ИИ (www.neurologia.info). Обобщенные показания и противопоказания к проведению системного тромболизиса, применяемые в Научном центре неврологии, представлены в табл. 6.2.

Как видно из представленных данных, нарушения углеводного обмена имеют принципиальное значение для определения противопоказаний к проведению тромболитической терапии: так, гипогликемия <2,7 ммоль/л является противопоказанием к проведению системного тромболизиса.

Таблица 6.2. Показания и противопоказания к проведению системного тромболизиса rt-PA у пациентов с ИИ в течение первых 4,5 ч. от развития неврологической симптоматики. Критерии назначения тромболитической терапии (класс рекомендации; уровень доказательности) (АНА, 2018)

Показания к применению (I)	
В течение 3 ч	Внутривенное введение альтеплазы (0,9 мг/кг массы тела, максимальная доза – 90 мг в течение 60 мин. с начальным объемом 10% общей дозы, вводимым струйно в течение 1 мин) рекомендовано в течение 3 ч. после появления симптомов ишемического инсульта, или ранее, или в исходном состоянии (I; A).
Возраст	С 18 лет (I; A).
Клиническое состояние	При симптомах тяжелого инсульта рекомендуется внутривенное введение альтеплазы в течение 3 ч. с начала их развития (I; A). Для недееспособных пациентов с умеренными симптомами инсульта внутривенное введение альтеплазы назначается так же – в течение 3 ч. с начала их появления (I; B-R).
Между 3–4,5 ч. Возраст Сахарный диабет Тяжесть инсульта Пероральная антикоагулянтная терапия Визуализация	Внутривенное введение альтеплазы в часовом окне от 3 до 4,5 ч. рекомендовано всем пациентам ≤ 80 л, без наличия сахарного диабета, предшествующего инсульта, с оценкой по шкале NIHSS ≤ 25 баллов, не принимающим никаких пероральных антикоагулянтов, при отсутствии признаков ишемического поражения, охватывающего более $\frac{1}{3}$ территории бассейна средней мозговой артерии (I; B-R). Для пациентов, принимающих варфарин, при значении INR $\leq 1,7$ в часовом окне 3–4,5 ч. течения острого ишемического инсульта внутривенное введение альтеплазы представляется безопасным и может быть результативным (IIb; B-NR).
Артериальное давление	Внутривенное введение альтеплазы рекомендовано пациентам, у которых уровень артериального давления может быть безопасно снижен до $<185/110$ мм рт. ст. при помощи антигипертензивных средств, для чего необходимо оценить стабильность артериального давления пациента до начала тромболитической терапии (I; B-NR).
Глюкоза крови	Внутривенное введение альтеплазы рекомендовано пациентам, соответствующим прочим критериям альтеплазы, с исходным уровнем глюкозы в крови >50 мг/дл (I; A).
Антиагрегантная терапия	Внутривенное введение альтеплазы рекомендуется пациентам, применявшим комплексную антитромбоцитарную терапию до инсульта (например ацетилсалициловую кислоту или клопидогрел), если ожидаемая выгода превосходит вероятный риск симптоматического внутримозгового кровоизлияния (I; B-NR).

Показания к применению (I)	
Противопоказания (III)	
	<p>Внутривенное введение альтеплазы не рекомендовано при ишемическом инсульте, если не выяснен период наступления симптомов или известно, что они наступили более 3 или 4,5 ч. назад (III: не рекомендуется; B-NR).</p> <p>Применение альтеплазы у пациентов с повторным острым ишемическим инсультом в течение последних 3 мес. может иметь негативные последствия (III: опасно; B-NR).</p> <p>Пациентам с острым ишемическим инсультом, перенесшим тяжелую травму головы в течение последних 3 мес., внутривенное введение альтеплазы противопоказано (III: опасно; C-EO).</p> <p>Пациентам, госпитализированным по причине тяжелой травмы головы, не следует назначать внутривенное введение альтеплазы (III: опасно; C-EO).</p> <p>Для пациентов с острым ишемическим инсультом и внутричерепными/ интраспинальными хирургическими вмешательствами в течение последних 3 мес. внутривенное введение альтеплазы представляет потенциальную опасность (III: опасно; C-EO).</p> <p>Внутривенное введение альтеплазы пациентам с внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе представляет потенциальную опасность (III: вредно; C-EO).</p>
Рак или желудочно-кишечное кровотечение за 21 день до инсульта	Для пациентов с выявленным злокачественным новообразованием или желудочно-кишечным кровотечением за 21-дневный период до ишемического инсульта внутривенное введение альтеплазы представляет потенциальную опасность (III: вредно; C-EO).
Низкомолекулярный гепарин	Не следует вводить альтеплазу пациентам, получавшим низкомолекулярный гепарин в течение предыдущих 24 ч. (III: опасно; B-NR).
Ингибиторы тромбина и фактора свертывания Ха	Возможность назначения внутривенной альтеплазы во время использования ингибиторов тромбина или прямого фактора свертывания Ха достоверно не установлена, но это может нанести вред пациентам (III: опасно; C-EO).
Ингибиторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa	Антитромбоцитарные агенты, являющиеся ингибиторами рецептора гликопротеина IIb/IIIa, вне клинических испытаний одновременно с альтеплазой вводить не следует (III: опасно; B-NR).
Внутричерепное новообразование	Внутривенное введение альтеплазы при остром инсульте пациентам с внутричерепным новообразованием потенциально опасно (III: опасно; C-EO).
Дополнительные рекомендации применения альтеплазы при остром ишемическом инсульте (II)	
Расширенное 3–4,5-часовое окно	У пациентов в возрасте старше 80 лет применение альтеплазы при остром ишемическом инсульте в часовом окне от 3 до 4,5 ч. столь же безопасно и эффективно, как и у пациентов более молодого возраста (IIa; B-NR).

Показания к применению (I)	
Степень тяжести в часовом окне от 3 до 4,5 ч.	В течение 3 ч. с начала появления первых признаков может быть рассмотрена возможность лечения пациентов со легкими (не приводящими к утрате дееспособности) симптомами ишемического инсульта (IIb; C—LD).
	Преимущества внутривенного введения альтеплазы в часовом окне 3–4,5 ч. от начала очень тяжелых симптомов ишемического инсульта (NIHSS >25) остаются невыясненными (IIb; C—LD).
	Пациентам с деменцией при ишемическом инсульте введение альтеплазы может быть целесообразно. Индивидуальные обстоятельства, такие как ожидаемая продолжительность жизни и преморбидный уровень функциональности, в таких случаях помогает оценить клиническую пользу от тромболитической терапии (IIb; B-NR).
Приступ в начале инсульта Глюкоза в крови	Внутривенное введение альтеплазы целесообразно у пациентов с эпилептиком в дебюте острого ишемического инсульта, если данные свидетельствуют о том, что остаточные нарушения вторичны по отношению к инсульту и не являются послеэпилептическим расстройством (IIa; C—LD).
	Лечение с применением внутривенного введения альтеплазы у пациентов с острым ишемическим инсультом при исходном уровне глюкозы <50 или >400 мг/дл (<2,7 или >22,2 ммоль/л), который впоследствии нормализован, а также при соответствии критериям назначения может быть целесообразным (IIb; C—LD). Клиницисты должны учитывать, что гипо- и гипергликемия могут имитировать симптомы острого инсульта, поэтому следует определить уровень глюкозы в крови до начала внутривенного введения альтеплазы, назначение которой недопустимо при клинических состояниях внесосудистого происхождения (III: не рекомендуется; B-NR).
Коагулопатия Спинномозговая пункция	Внутривенное введение альтеплазы может быть целесообразным пациентам, применявшим варфарин, если их значение INR ≤1,7 и/или тромбиновое время <15 с (IIb; B-NR).
	Внутривенное введение альтеплазы при остром ишемическом инсульте рассматривается даже в тех случаях, когда пациентам в течение последних 7 дней была выполнена люмбальная спинномозговая пункция (IIb; C—EO).
Недавнее крупное хирургическое вмешательство Желудочно-кишечное и урогенитальное кровотечение	Данные исследований свидетельствуют о низком риске кровотечения в результате внутривенного применения альтеплазы у пациентов с желудочно-кишечным и урогенитальным кровотечением в анамнезе. Назначение альтеплазы этим пациентам может быть целесообразным (IIb; C—LD).
Менструация	Внутривенное применение альтеплазы во время менструации при остром ишемическом инсульте допустимо, если в анамнезе нет истории меноррагии (IIa; C—EO).

Показания к применению (I)	
Диссекция интракраниальных артерий Неразорвавшаяся интракраниальная аневризма	Внутривенное введение альтеплазы при остром ишемическом инсульте, ассоциируемом с диссекцией экстракраниальных шейных артерий, в течение 4,5 ч. с начала инсульта является обоснованным (IIa; C-LD).
	Целесообразность и возможные риски внутривенного введения альтеплазы при остром ишемическом инсульте пациентам с гигантскими неразорвавшимися незащищенными интракраниальными аневризмами не установлены (IIb; C-LD).
Церебральные микрокровоизлияния	Пациентам, соответствующим прочим критериям назначения альтеплазы, с небольшим количеством (менее 10) предварительно выявленных при магнитно-резонансном исследовании микрокровоизлияния, внутривенное введение альтеплазы является целесообразным (IIa; B-NR).
Острый инфаркт миокарда	Пациентам с острым ишемическим инсультом в сочетании с инфарктом миокарда целесообразно назначать внутривенное введение альтеплазы с последующей коронарной ангиопластикой и стентированием (по показаниям) (IIa; C-EO).
Недавно перенесенный инфаркт миокарда	При остром ишемическом инсульте у пациентов с недавно перенесенным (в течение предшествующих 3 мес.) инфарктом миокарда целесообразно назначать внутривенное введение альтеплазы, за исключением случаев инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (IIa; C-LD).

СД в анамнезе до недавнего времени являлся противопоказанием к в/в введению rt-PA у пациентов с ИИ в окне терапевтических возможностей 3,0–4,5 ч. независимо от уровня глюкозы крови. Следует отметить, что эта рекомендация была изменена и применение альтеплазы у пациентов с предшествующим инсультом и СД в окне терапевтических возможностей от 3 до 4,5 ч. может быть столь же эффективной, как и в окне от 0 до 3 часов.

Следует отметить, что и в отечественных рекомендациях по тромболитической терапии (www.neurologia.info), и в предпоследних рекомендациях АНА/ASA гипергликемия выше 22,0 ммоль/л является противопоказанием к системному тромболизису. Это обусловлено прежде всего тем, что у пациентов, подвергшихся тромболитической терапии rt-PA, гипергликемия ассоциирована с большей частотой развития геморрагической трансформации зоны инфаркта, недостаточной реканализацией, а также с худшим клиническим исходом [36, 37]. Так, по данным Р. Vanacker с соавт. (2015), гипергликемия выше 7 ммоль/л уже является независимым предиктором неэффективности системного тромболизиса [38].

Комбинированное применение тромболизиса и нейропротекции.
Применение альтеплазы в комбинации с тем или иным нейропротектором

теоретически может способствовать увеличению степени клинического улучшения пациентов или позволит расширить диапазон «терапевтического окна» и снизить частоту геморрагических осложнений за счет поддержания жизнеспособности нейронов в области ишемической полутени. С другой стороны, существует мнение, что неэффективность изолированного применения нейропротекторов в клинических условиях обусловлена фактическим отсутствием субстрата для их приложения (то есть жизнеспособной ткани в пенумбре) за пределами «терапевтического окна» и использование самой по себе нейропротекции без реперфузии недостаточно для достижения значимого клинического улучшения. Тем не менее поиски в этом направлении пока не увенчались сколько-либо значимым успехом. Предполагается, что тромболизис и нейропротекция обладают не столько аддитивным, сколько синергичным эффектом, доказать преимущество которого по сравнению только с тромболизисом непросто. Наиболее многообещающим в этом плане выглядит уже упоминавшееся комбинированное применение гипотермии и тромболизиса. Среди фармакологических препаратов, которые в настоящее время изучаются в качестве дополнения к альтеплазе, следует отметить мочевую кислоту, однократное в/в применение которой в дозе 1 г в комбинации с системным тромболизисом изучается в настоящее время в многоцентровом исследовании 2/3-й фазы. В Научном центре неврологии разработан собственный алгоритм ведения пациентов после тромболитической терапии.

Повышение уровня глюкозы крови также служит фактором риска появления одного из самых грозных осложнений тромболизиса – симптомной геморрагической трансформации (ГТ) инфаркта. Известно, что гипергликемия является провоцирующим фактором развития ГТ при ИИ [39], что было продемонстрировано как на экспериментальных моделях ИИ на фоне окклюзии СМА у крыс [40], так и в проспективных клинических исследованиях пациентов с инфарктами головного мозга [41]. Более того, продемонстрировано, что повышение уровня глюкозы крови – предиктор самого прогностически неблагоприятного варианта ГТ – паренхиматозной гематомы, что сопряжено с худшим клиническим исходом ИИ через 3 месяца после инсульта [42] (рис. 6.2). И у пациентов с ИИ, и у больных после системного тромболизиса гипергликемия яв-

* Препараты АСК назначаются всем пациентам спустя 24 часа после ТЛТ вне зависимости от подтипа ИИ

** Выбор антиагрегантного препарата осуществляется индивидуально в соответствии с характером сопутствующей патологии, социально-экономическими аспектами

*** Выбор препаратов вторичной профилактики при КЭИ осуществляется индивидуально в зависимости от характера кардиальной патологии (клапанная/неклапанная фибрилляция предсердий, постинфарктный кардиосклероз и т.д.), социально-экономическими аспектами.

**** У ряда пациентов в течение часа после ТЛТ/тромбэктомии проводились инфузии нейропротективного препарата церебролизин. Подтверждена безопасность его применения в остром периоде инсульта.

ляется одним из значимых факторов риска развития геморрагической трансформации. Так, по данным А.М. Demchuk с соавт., вероятность развития симптомной ГТ повышается при уровне глюкозы крови >300 мг/дл (16,7 ммоль/л) [43]. Последующие работы подтвердили эти данные [44], а метаанализ 55 клинических исследований доказал практически линейную взаимосвязь повышения уровня глюкозы и развития симптомной ГТ после системного тромболизиса (OR 1,10 на 1 ммоль/л, 95% CI, 1,05–1,14) [45].

В последующих исследованиях было продемонстрировано, что и уровень HbA_{1c} является предиктором развития ГТ у пациентов с ИИ после терапии rt-PA [46], что может свидетельствовать о том, что в патогенезе развития ГТ играет роль не только острая гипергликемия [47], но и длительно протекающий процесс повреждения сосудистой стенки. Таким

Рис. 6.2. Взаимосвязь между гипергликемией и объемом поражения вещества головного мозга при острых нарушениях мозгового кровообращения

образом, по мнению исследователей, именно уровень HbA_{1c} является более значимым в определении вероятности развития ГТ, чем однократное исследование глюкозы крови или анамнестические указания на СД.

С одной стороны, по данным J.F. Arenillas с соавт. (2008), МС является предиктором худшего исхода терапии rt-PA, что, по мнению авторов, обусловлено многофакторным гиперкоагуляционным состоянием пациентов с МС, лежащим в основе резистентности к системному тромболизису [48]. Более того, у больных с большим числом компонентов МС в работе R.C. Seet с соавт. (2014) отмечалось худшее восстановление неврологических нарушений после внутривенного тромболизиса [49]. С другой стороны, по данным этих же авторов, не было выявлено значимой ассоциации между количеством факторов риска и компонентов МС с частотой развития симптомной ГТ. Сходные результаты в отношении влияния МС на риск развития ГТ получены М. Reiter с соавт. (2014), более того, по мнению авторов, тромболитическая терапия, проведенная пациентам с МС, сопряжена с большим процентом достижения хорошего функционального исхода (оцениваемого по модифицированной шкале Рэнкина) по сравнению со стандартной терапией [50].

По данным М.А. Домашенко определены клиничко-анамнестические характеристики пациентов с ишемическим инсультом в первые

часы его развития, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом заболевания после выполнения тромболитической терапии. Хроническая сердечная недостаточность (OR 2,2 (1,1–5,6), $p=0,03$), СД 2 (OR 2,5 (1,1–6,3), $p=0,04$), а также постинфарктный кардиосклероз (OR 2,4 (1,1–5,3), $p=0,03$) сопряжены с худшим функциональным исходом (оценка по модифицированной шкале Рэнкина 3–5 баллов через 3 месяца после инсульта). Бóльшая вероятность наступления летального исхода отмечена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (OR 2,4 (1,1–5,3), $p=0,03$) [51].

Таким образом, если в отношении острой и хронической гипергликемии на развитие геморрагической трансформации инфаркта головного мозга и функциональный исход ИИ после системного тромболизиса существует определенное мнение экспертов, то результаты исследований, посвященных эффективности в/в введения rt-PA больным с ИИ, сопутствующим ожирением и МС, противоречивы и неоднозначны. Следует также отметить, что эффективность мер по коррекции гипергликемии при проведении тромболизиса также не изучена.

Достижение реперфузии как фундаментальной основы уменьшения выраженности неврологической симптоматики и удовлетворительного прогноза инсульта на фоне тромболитической терапии не ограничивается реканализацией, а включает и другие механизмы. Так, постепенная реканализация, усиление коллатерального кровотока и др., отражающие «системный» эффект rt-PA, выражаются в нивелировании исходного прокоагулянтного состояния крови, уменьшенного атромбогенного потенциала сосудистой стенки и нарушения микроциркуляции в виде снижения уровня фибриногена, уменьшения изначально повышенной агрегационной активности тромбоцитов, удлинения активированного частичного тромбопластинового времени, снижения уровня лейкоцитов крови, а также улучшения реологических характеристик эритроцитов.

Антиагреганты. Из всего широкого спектра имеющихся на фармацевтическом рынке антиагрегантов (аспирин, клопидогрел, дипиридамо́л и их комбинации) единственным антиагрегантным препаратом, эффективность которого при назначении в остром периоде ИИ подкреплена данными доказательной медицины, является аспирин.

Оценке эффективности терапии аспирином при его назначении в течение первых 48 ч. ИИ посвящено 2 крупных исследования: IST (1997) и CAST (1997). В каждом была продемонстрирована тенденция к уменьшению летальности и улучшению функционального исхода при назначении препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) в течение первых 48 ч. ИИ [52, 53]. При объединении данных этих исследований преимущества терапии АСК достигли статистической значимости. В абсолютных цифрах результаты этих двух исследований можно представить как дополнительно 13 выживших и независимых пациентов на каждую 1000 пролеченных больных. Более того, лечение аспирином увеличивало шансы благоприятного функционального исхода. Сопоставление результатов этих двух исследований позволило рекомендовать как можно более раннее назначение аспирина в течение первых 24–48 ч. при ИИ как с целью улучшения функционального исхода, так и с целью ранней профилактики повторных сосудистых событий (AHA/ASA, 2018; ESO, 2008). Назначение аспирина в случаях с проведением тромболитической терапии или механической тромбоэкстракции обычно отсрочивается на 24 ч.

Опыт применения клопидогрела и дипиридамола, а также комбинированной антиагрегантной терапии в остром периоде ИИ достаточно ограничен. Назначение клопидогрела в стандартной дозировке 75 мг/сут не обеспечивало адекватного ингибирования АТ в течение 5 суток острого периода ИИ, что имеет принципиальное значение при его назначении именно в острейшем периоде ИИ. Использование нагрузочных доз клопидогрела (300–600 мг) позволяет достичь быстрого и адекватного антиагрегантного эффекта. Схемы назначения высоких доз клопидогрела с последующим переходом на дозу в 75 мг широко используются в кардиологии для терапии при остром коронарном синдроме.

Заслуживают внимания результаты двух небольших исследований. В открытое рандомизированное мультицентровое исследование EARLY [54] были включены 543 пациента с ИИ. Больным назначалась монотерапия АСК в дозе 100 мг или комбинация 25 мг АСК и 200 мг дипиридамола медленного высвобождения в течение 24 ч. ИИ или ТИА (ряду пациентов назначался переход с монотерапии АСК на комбинированную антиагрегантную терапию через 7 суток ИИ). В случаях комбинированной антиагрегантной терапии (назначаемой в первые сутки или через 7 дней после

ИИ) 56% пациентов по окончании периода наблюдения достигли хорошего функционального исхода (0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкина) по сравнению с 52% пациентов, получавших монотерапию АСК. Частота развития сосудистых событий (композитная конечная точка данного исследования) составила 10 и 15% при назначении комбинированной терапии в первые и на 7-е сутки ИИ соответственно. В пилотном исследовании FASTER [55] пациенты с ИИ с негрубой выраженностью неврологической симптоматики (оценка по шкале NIHSS <4 баллов) по сходному дизайну были рандомизированы в группы клопидогрел/плацебо или симвастина/плацебо в течение первых 24 ч. ИИ. Исследование было досрочно остановлено (на момент окончания исследования включены 394 пациента) в связи с широким распространением терапии статинами в широкой популяции. У пациентов, получавших клопидогрел, отмечено статистически достоверное уменьшение риска повторного ИИ в течение 90 суток (7,1% по сравнению с 10,8% в контрольной группе, $p=0,019$). На фоне терапии клопидогрелом у 2 пациентов развилось интрацеребральное кровоизлияние (в контрольной группе подобных осложнений не зарегистрировано).

Таким образом, два вышеуказанных исследования демонстрируют, что у пациентов, не получавших реперфузионную терапию, раннее назначение более агрессивной антиагрегантной терапии является в равной степени безопасным и эффективным (по сравнению с более поздним назначением антиагрегантов).

Если резюмировать международный опыт применения терапии антиагрегантами в остром периоде ИИ, то «золотым стандартом» является назначение АСК (согласно рекомендациям АНА/ASA, 2018) в первые 24–48 ч. (класс I, уровень доказательности A). Исключение составляют пациенты, которым проводился системный тромболизис, этой группе применение антиагрегантных препаратов противопоказано в течение первых суток после реперфузионного лечения.

Безопасность и преимущества аспирина в лечении пациентов с ИИ были установлены двумя крупными клиническими испытаниями с использованием доз от 160 до 300 мг. Это было подтверждено большим Кокрановским обзором исследований антитромбоцитарной терапии при ИИ [56]. У пациентов с нарушением глотания может быть рассмотрено ректальное или назогастральное введение.

Имеются ограниченные данные об использовании альтернативных антиагрегантов в лечении ИИ. Однако у пациентов с наличием противопоказаний к назначению аспирина возможно назначение альтернативных антиагрегантов.

Следует отметить, что в 2018 г. была изменена конкретная рекомендация по дозировке «первоначальная доза составляет 325 мг», поскольку клинические исследования, рекомендуящие использование аспирина в терапии пациентов с ИИ, включали дозы от 160 до 300 мг (AHA/ASA, 2018).

В последние годы появились определенные свидетельства в пользу эффективности и безопасности применения клопидогрела в первые 24 ч. малого ИИ, вместе с тем целесообразность широкого использования клопидогрела у пациентов в остром периоде ИИ до конца не определена (класс IIb, уровень доказательности C) и требует дальнейших исследований.

Более подробно на особенностях терапии антиагрегантами у пациентов с МС мы остановимся в части, посвященной лечению хронических ЦВЗ.

Антикоагулянты. Прямые антикоагулянты широко используются в остром периоде ИИ у пациентов с высоким риском тромбозов глубоких вен нижних конечностей и тромбозмболии легочной артерии. Вместе с тем эффективность подкожного введения нефракционированного гепарина в низких или средних дозах, а также нефракционированных гепаринов не была доказана для лечения ИИ при назначении препаратов в первые 24–48 ч. от развития симптоматики (ESO, 2008/2009; AHAASA, 2018). Улучшению исхода заболевания и снижению частоты повторных инсультов было противопоставлено увеличение частоты геморрагических осложнений. По итогам метаанализа, включившего результаты 22 исследований, на 1000 пациентов с инсультом, пролеченных антикоагулянтами, повторные ИИ развивались у 9 пациентов, внутричерепные гематомы – более чем у 9 больных. Однако следует отметить, что качество этих исследований было разным и в большинстве случаев не соответствовало критериям GCP.

Ряд исследователей оценивали взаимоотношение риск/польза при очень раннем назначении нефракционированного гепарина в остром периоде ИИ. Так, по данным М. Camerlingo и соавт. (2005), у пациентов с нелакunarным инсультом, которым назначалась антикоагулянтная терапия

в первые 3 ч. от развития заболевания, был выше как индекс самообслуживания, так и частота симптомных внутримозговых гематом [57]. По данным исследования RAPID (2005), пациенты, которым назначался нефракционированный гепарин, имели меньший процент повторных инсультов и примерно сходный процент серьезных геморрагических осложнений по сравнению с группой, получавшей аспирин [58].

Также в клинических исследованиях еще не определена эффективность гепаринотерапии при разных подтипах инсульта [59]. Метаанализ исследований, включивших только пациентов с кардиоэмболическим инсультом, которым антикоагулянтная терапия назначалась в первые 48 ч. от развития симптоматики, выявил недостоверное снижение частоты повторных инсультов, смертности и инвалидизации [59, 60]. Несмотря на небольшое количество данных, некоторые специалисты рекомендуют назначение полной дозы гепарина пациентам с кардиальным источником эмболии и высоким риском реэмболии, артериальной диссекцией и высокой степенью стеноза артерий перед оперативным лечением. Международными рекомендациями (ESO, 2008/2009, AHA/ASA, 2013) постулируется ряд противопоказаний к их назначению, такие как большой объем инфаркта (более 50% бассейна СМА), неконтролируемая АГ и микроциркуляторные нарушения в мозге. Однако до конца не ясно, как оценивать последние.

6.1.2.2. Нейропротекция

Под нейропротекцией подразумевается любая стратегия лечения, которая защищает клетки головного мозга от гибели в результате ишемии, то есть предотвращает, останавливает или замедляет повреждающие окислительные, биохимические и молекулярные процессы, которые имеют место при развитии необратимого ишемического повреждения [61].

В минувшее десятилетие было опубликовано значительное число работ, посвященных поиску новых эффективных нейропротекторов. Традиционно были получены положительные результаты на экспериментальных моделях ИИ, не нашедшие отражения при клинической оценке эффективности нейропротекторов в условиях клинической практики с применением критериев медицины, основанной на доказательствах. В качестве примера следует отметить крупные рандомизированные

исследования, завершившиеся в последние годы, которые были посвящены исследованию эффективности церебролизина – CASTA [62], цитиколина – ICTUS [63] и закончились нейтральными результатами, а также альбумина – исследование ALIAS 2 [64], прерванное досрочно по соображениям безопасности. Полемика в отношении причин нейтральных и/или негативных результатов рандомизированных исследований нейропротекторов заслуживает отдельной публикации, вместе с тем даже нейтральные результаты исследований позволили выявить узкие целевые группы пациентов, у которых эффективность нейропротекторов превышала эффект плацебо (а по сути, базисной терапии в лучших специализированных клиниках мира, где проводились контролируемые исследования). Так, например, подгрупповой анализ исследования ICTUS продемонстрировал, что применение цитиколина было более эффективным у пациентов в возрасте старше 70 лет при инсульте умеренной тяжести и у пациентов, которым не проводился тромболизис. Подгрупповой анализ исследования CASTA выявил, что эффект церебролизина превышал эффект плацебо у пациентов с тяжелым ИИ [62]. Несмотря на некоторое скептическое отношение к подгрупповому анализу ряда экспертов [65], подобные результаты могут лечь в основу новых протоколов изучения указанных препаратов, а критический анализ протоколов исследований, посвященных изучению нейропротекторов, завершившихся нейтрально и/или негативно, возможно, станет ключом к созданию более тонко спланированных контролируемых исследований такого потенциально эффективного класса препаратов, как нейропротекторы.

Основные направления нейропротекции связаны с восстановлением клеток ишемической полутени и стимуляцией репаративных процессов. В Российской Федерации накоплен большой эмпирический опыт применения нейроцитопротекторов при ишемическом инсульте, для большинства препаратов этой группы успешно продемонстрирована безопасность их применения. Ряд экспертов полагает, что применение безопасных видов нейропротекции полезнее, чем отказ от нее. Ниже представлен короткий критический обзор наиболее важных для клинической практики препаратов (в обзоре используются только МНН препаратов) и вмешательств, обладающих нейропротективным действием и в том или ином объеме используемых в мировой или отечественной практике.

Нимодипин. Ион кальция играет центральную роль в ишемическом повреждении церебральной ткани. Блокатор кальциевых каналов нимодипин обладает эффектом в отношении нейронов, препятствуя входу кальция в клетку, а также вызывает расширение церебральных сосудов. В 5 крупных клинических исследованиях нимодипина при приеме внутрь и в/в введении, а также в метаанализе, проведенном Кокрановским сообществом, были получены отрицательные результаты применения нимодипина при ИИ.

Магния сульфат. Магний рассматривается как эндогенный антагонист кальция, нейропротективный эффект которого связывается с целым рядом механизмов: блокадой NMDA-рецепторов, ингибированием высвобождения эксайтотоксических медиаторов, блокированием кальциевых каналов, а также с расслаблением гладкой мускулатуры. Несмотря на относительно неплохую переносимость препарата в остром периоде инсульта, многоцентровые исследования IMAGES (пациенты с острым инсультом в течение 12 ч. от начала заболевания) и FAST-MAG (пациенты с инсультом в первые 2 ч.) не продемонстрировали эффективности магния сульфата.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат. Этилметилгидроксипиридина сукцинат представляет собой производное янтарной кислоты, которое оказывает антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое действие. В ряде проведенных в РФ открытых исследований на небольших выборках пациентов в первые несколько суток от начала инсульта была продемонстрирована безопасность препарата и положительный эффект в плане уменьшения выраженности двигательного дефицита и восстановления повседневной активности, а также улучшения когнитивных функций. В двойном слепом контролируемом исследовании у пациентов с острым ИИ в первые сутки заболевания (2006) при применении этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол®) в дозе 300 мг/сут в/в в течение 14 суток отмечалось значимое уменьшение выраженности неврологического дефицита. В 2017 году были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром

и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). В исследование был включен 151 пациент в возрасте от 40 до 79 лет с первичным полушарным ишемическим инсультом (ИИ), госпитализированные не позднее 72 ч. от начала развития ИИ; длительность последовательной терапии составила 66 дней, а длительность наблюдения – от 67 до 71 суток. Мексидол® назначался в течение 10 дней по 500 мг/сут внутривенно капельно с последующим приемом по 1 таблетке (125 мг) 3 раза в сутки в течение 8 недель.

По результатам исследования отмечено достоверно более выраженное по сравнению с плацебо улучшение жизнедеятельности (измеренное по модифицированной шкале Рэнкина), более низкий уровень неврологического дефицита и более быстрое купирование депрессивных расстройств. Уже с первой недели терапии выявлено улучшение качества жизни с сохранением преимущества к окончанию лечения, а также более быстрое восстановление двигательных функций. Также в ходе исследования продемонстрирован сопоставимый профиль безопасности препарата Мексидол® (раствор для внутривенного и внутримышечного введения и таблетки, покрытые оболочкой) и плацебо [66].

Холина альфосцерат. Холина альфосцерат оказывает нейропротективное действие благодаря увеличению синтеза ацетилхолина и участия в синтезе фосфатидилхолина, что в итоге улучшает синаптическую, в том числе холинергическую нейротрансмиссию. В трех неконтролируемых исследованиях у пациентов с острым инсультом и ТИА препарат улучшал функциональное восстановление. Кроме того, в одном многоцентровом исследовании было продемонстрировано положительное влияние холина альфосцерата на когнитивные функции. Безопасность препарата и его эффект в отношении уменьшения выраженности двигательного дефицита у пациентов с ИИ в первые сутки от его развития были продемонстрированы в небольшом отечественном исследовании с внутривенным введением холина альфосцерата. В другом российском пилотном открытом многоцентровом исследовании холина альфосцерата при остром инсульте у пациентов, получавших исследуемый препарат, отмечалось уменьшение неврологического дефицита и увеличение способности пациентов к самообслуживанию. Вместе с тем малая выборка участвовавших в указанных отечественных

исследованиях пациентов, а также ряд методологических аспектов их проведения не позволяют говорить о доказательствах эффективности холина альфосцерата в лечении пациентов в остром периоде ИИ.

Церебролизин. Церебролизин представляет собой смесь пептидов с низкой молекулярной массой и свободных аминокислот, полученных из мозга свиней. Он обладает плеiotропным механизмом действия и оказывает ряд эффектов, включая нейропротективное, нейротрофическое и нейро-регенеративное действие, блокируя ряд элементов ишемического каскада. В большом количестве небольших клинических исследований с участием в общей сложности около 1500 пациентов была продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость препарата у пациентов с острым инсультом наряду с улучшением двигательных функций и когнитивных функций и повседневной активности. В завершившемся в 2012 г. крупном постмаркетинговом контролируемом исследовании CASTA не удалось продемонстрировать эффект церебролизина в отношении уменьшения выраженности неврологического дефицита и восстановления повседневной активности. Вместе с тем подгрупповой анализ исследования CASTA выявил уменьшение показателей смертности и инвалидизации при терапии церебролизинем (по сравнению с плацебо) у пациентов с тяжелым ИИ (оценка выраженности неврологической симптоматики более 12 баллов по шкале NIHSS). Исследование CARS (2015) и метаанализ вышеперечисленных контролируемых исследований (2015) показали статистически значимое улучшение показателей восстановления (прежде всего двигательных нарушений) к 90-му дню инсульта при применении препарата в остром периоде заболевания

Цитиколин. Цитиколин (цитидин-5 – дифосфохолин) – природное эндогенное соединение, представляющее из себя мононуклеотид, состоящий из рибозы, цитозина, пирофосфата и холина. Фосфатидилхолин мембран клеток головного мозга под действием фосфолипаз в условиях ишемии распадается до жирных кислот и свободных радикалов. За счет восстановления активности Na^+/K^+ -АТФазы клеточной мембраны, снижения активности фосфолипазы A_2 и участия в синтезе фосфатидилхолина реализуется мембранно-стабилизирующий эффект цитиколина. Кроме того, цитиколин влияет на образование СЖК, синтез ацетилхолина и увеличение содержания норадреналина и дофамина в нервной ткани.

Цитиколин также способен ингибировать глутамат-индуцированный апоптоз и усиливать механизмы нейропластичности.

Доказательная база эффективности цитиколина представлена результатами 5 контролируемых исследований, проведенных в 1980-е и 1990-е годы в небольших группах пациентов с острым ИИ, и их метаанализа, осуществленного Кокрановской группой. Суммарный показатель смертности и инвалидизации после инсульта в группе цитиколина был ниже, чем в группе плацебо. В 2012 году были опубликованы результаты крупного международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ICTUS. При оценке первичной точки эффективности (частота клинического восстановления через 90 дней, которая оценивалась по комбинированному показателю, включавшему в себя оценку по индексу Бартел ≥ 95 баллов, оценку по mRS ≤ 1 балла и оценку по NIHSS ≤ 1 балла через 90 дней) достоверных различий между группами выявлено не было. Вместе с тем была установлена гетерогенность эффекта от лечения в зависимости от ряда факторов: применение цитиколина было более эффективным (по сравнению с плацебо) у пациентов в возрасте старше 70 лет, при инсульте с выраженностью неврологических нарушений менее 14 баллов по шкале NIHSS и у больных, которым не проводился тромболизис. Основываясь на результатах исследования ICTUS, был обновлен метаанализ эффективности цитиколина при остром ИИ, в соответствии с которым был подтвержден общий благоприятный эффект препарата. Следует также подчеркнуть, что информация о препарате внесена в ряд европейских национальных рекомендаций по лечению инсульта (Шотландия, Испания), а также в рекомендации ESO (2008).

Полипептиды коры головного мозга скота (кортексин). Препарат содержит комплекс низкомолекулярных пептидов, обладающих тканеспецифическим действием на кору головного мозга. Механизм его действия связан с регуляцией соотношения тормозных и возбуждающих аминокислот, уровнем серотонина и дофамина. Кроме того, препарат обладает ГАМКергическим действием. Безопасность применения кортексина, а также улучшение степени функционального восстановления через 2 месяца после полушарного ишемического инсульта было продемонстрировано в отечественном многоцентро-

вом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании «Эскорт» (2012).

Полипептиды мозга эмбрионов свиней (целлекс). Отечественный препарат, представляющий из себя смесь белков и полипептидов с разной молекулярной массой, полученных из мозга эмбрионов свиней. Наличие тканеспецифичных сигнальных белков и факторов роста и дифференцировки нервных клеток обуславливает прямое нейрорепаративное действие препарата в условиях острой ишемии мозга. Препарат обладает хорошим профилем безопасности и переносимости. В рамках отечественного двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования (TSEL-IV-2013) продемонстрировано уменьшение процента пациентов с прогрессированием неврологической симптоматики на фоне терапии препаратом к концу острого периода ишемического инсульта.

Семакс. Препарат является синтетическим аналогом фрагмента АКТГ (метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин), лишенным гормональной активности. Основным механизмом его действия является влияние на процессы, связанные с обменом глюкозы и синтезом АТФ в нейронах и глиальных клетках и способствующие лучшей переносимости гипоксии нервной ткани. Кроме того, описаны возможности снижения интенсивности ПОЛ, восстановления физико-химических свойств мембран клеток, а также активизация синтеза нейротрофических факторов. Опубликованы результаты исследования эффективности и безопасности интраназального применения семакса как в максимально ранние сроки, так и в более поздние периоды ишемического инсульта.

Актовегин. Актовегин представляет собой высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом диализа и ультрафильтрации из крови телят. В его состав входят аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, олигосахариды, гликолипиды, обуславливающие биологическую активность и терапевтический эффект. В крупном мультицентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ARTEMIDA (2015) продемонстрировано достоверно более значительное восстановление когнитивных функций больных в течение первых 6 месяцев после ишемического инсульта, а также снижение риска формирования выраженных постинсультных КН.

Гипотермия. На данный момент умеренная терапевтическая гипотермия, применяемая с целью нейропротекции, обладает наиболее основательной

доказательной базой. В течение последних 20 лет было доказано, что, замедляя метаболические механизмы повреждения ткани мозга, гипотермия оказывает выраженный нейропротективный эффект. Продemonстрировано, что умеренная терапевтическая гипотермия приводит к значимому снижению смертности и нарушению неврологических функций после остановки сердца. Несмотря на то что крупных клинических исследований терапевтической гипотермии при ИИ до настоящего времени не проводилось, это метод нейропротекции является одним из наиболее перспективных. Применение гипотермии у пациентов с ИИ встречает ряд трудностей, даже несмотря на то, что окно терапевтических возможностей этой методики подходит для данной категории пациентов. Проблемы связаны с организационными сложностями, особенностями ведения пациентов в состоянии гипотермии и связанными с ней нежелательными явлениями. В пилотных исследованиях была продемонстрирована возможность применения гипотермии у пациентов в течение 12 ч. от начала инсульта, длительность охлаждения составила 24 ч. На данный момент установлено, что ключевым моментом является быстрое достижение целевой температуры ($<35^{\circ}\text{C}$), для чего используется комбинированный подход: в/в введение охлажденного физиологического раствора и применение эндоваскулярных охлаждающих устройств. Вторым важным фактором эффективного и безопасного охлаждения является борьба с судорогами с помощью соответствующих фармакологических препаратов. Наконец, особое значение имеет продолжительность согревания пациента.

В настоящее время проводится ряд исследований гипотермии в комбинации с тромболитической терапией, в одном из которых уже была продемонстрирована доступность и безопасность применения в течение 6 ч. после начала инсульта эндоваскулярной гипотермии до 33°C на протяжении 24 ч. с последующим согреванием в течение 12 ч.

Суммируя современные данные в отношении применения методов нейропротекции в лечении ИИ, следует отметить, что, несмотря на множество положительных результатов применения нейропротекторов в экспериментальных работах, в настоящее время, по данным международных рекомендаций, действие подобной категории препаратов не является доказанным в рамках медицины, основанной на доказательствах, поскольку ни один из используемых препаратов данной группы не подтвердил свою

эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы (AHA/ASA, 2018). Критический обзор наиболее важных для клинической практики препаратов и вмешательств (нимодипин, парацетам, магния сульфат, мексидол, холина альфосцерат, цитиколин, актовегин, цитофлавин, церебролизин, целлекс, эдаравон, гипотермия), обладающих нейропротективным действием и в том или ином объеме используемых в мировой или отечественной практике, был опубликован нами ранее [67, 68]. Следует отметить, что наличие или отсутствие МС, а также его компонентов не влияет на стратегию назначения нейропротекторных препаратов в остром периоде инсульта в отличие от хронических форм ЦВЗ (см. ниже).

6.2. Особенности ведения больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома

При лечении больных с ЦВЗ и МС необходимо учитывать ряд особенностей. Так, коррекция метаболических нарушений играет важную роль при ведении пациентов с МС и макрососудистым поражением (в том числе церебральных сосудов), а лечение нарушений углеводного и липидного обмена должно сочетаться с адекватным контролем АД и терапией АГ. Мультифакториальная патология нуждается в лечении с позиций мультидисциплинарного подхода к терапии. Лечебные мероприятия организуют таким образом, чтобы они синергически взаимодействовали друг с другом и не вызывали побочных эффектов, затрудняющих лечение синдрома в целом. Так, например, нормализация гликемии по возможности не должна сопровождаться нарастанием выраженности гиперинсулинизма, а гипотензивная и антилипидемическая терапия не должна обладать диабетогенным действием.

6.2.1. Модификация образа жизни

Принято считать, что основой успешного лечения МС является изменение образа жизни. Перед пациентом в этом случае стоят две задачи: достижение идеальной массы тела и увеличение физической нагрузки. Изменение образа жизни влияет на все компоненты МС, включая ожирение, ИР и повышенный уровень провоспалительных цитокинов [69–72]. Медикаментозная терапия способна корригировать лишь отдельные

факторы риска МС, в то время как диета и физические упражнения воздействуют на компоненты МС в комплексе [73, 74].

Снижение веса – неотъемлемая часть ведения больных с МС. Даже умеренное снижение веса на 5–10% оказывает благотворное действие, ослабляя проявления МС, снижая АД и выраженность гликемии. В большинстве случаев это труднодостижимая цель для пациентов с ЦВЗ, особенно для перенесших ОНМК, однако стратегически не следует отказываться от нее, учитывая долгосрочное (пожизненное) лечение заболевания. Надо отметить, что роль питания в развитии самого МС и подбор оптимальной диеты для лечения ожирения остаются предметом споров. Однако, несомненно, больным МС необходимо рекомендовать придерживаться определенных рекомендаций.

Рекомендации по коррекции веса и диете больным МС:

1. Снижение веса на 5–10%.
2. Включение в рацион мононенасыщенных жиров и сокращение потребления насыщенных жиров (<7%).
3. Сокращение потребления легкоусвояемых углеводов.
4. Включение в рацион большого количества овощей, фруктов (если нет СД), увеличение потребления клетчатки.

В последнее время на первый план в терапии МС выходит не только контроль уровня гликемии (как это было до недавнего времени), но и снижение массы тела как не просто важной, но приоритетной терапевтической задачи. Данное положение нашло отражение в формировании революционной гравичесентрической (от лат. *gravis* – тяжелый) концепции терапии нарушений углеводного обмена. В этом ключе рассматриваются терапия, основанная на инкретинах (см. ниже), и эффекты бариатрической хирургии.

6.2.2. Антитромботическая терапия

Антитромботическая терапия показана всем пациентам, перенесшим ИИ или ТИА. С этой целью применяют две группы препаратов – непрямые (оральные) антикоагулянты (ОАК) и тромбоцитарные антиагреганты. В настоящее время в основе выбора между этими двумя группами лежит разделение ИИ по патогенетическому подтипу на кардиоэмболический и некардиоэмболический (атеротромботический, лакунарный, криптогенный) ИИ.

Антитромботическая терапия пациентов с кардиоэмболическим ИИ.

В настоящее время установлено более 20 кардиальных источников, способных вызвать инсульт. Согласно классификации, предложенной J. Hanna (1995), кардиальные источники могут быть связаны с патологией камер и клапанов сердца [75]. При этом самой частой из кардиогенных причин ИИ, несомненно, является постоянная или пароксизмальная форма ФП. Так, около 15% всех инсультов может предшествовать хроническая ФП. Препаратами выбора во вторичной антитромботической профилактике кардиоэмболического инсульта являются ОАК. К данной группе относятся препараты, непосредственно влияющие на образование факторов свертывания крови в печени путем ингибирования эпоксидредуктазы витамина К – так называемых антагонистов витамина К (АВК), а также так называемых новых оральных антикоагулянтов (НОАК) – прямых ингибиторов тромбина (дабигатран) и Ха-фактора свертывания крови (ривароксабан и апиксабан).

Антагонисты витамина К. В настоящее время опубликовано большое количество клинических исследований и метаанализов, продемонстрировавших преимущества терапии АВК (в большинстве исследований – варфарина) по сравнению с плацебо (относительное снижение риска 68%; 95% CI, 50–79%) для первичной профилактики кардиоэмболических ТИА и ИИ [76]. Объединенный анализ данных 5 крупных исследований по первичной профилактике ИИ продемонстрировал снижение частоты ИИ с 4,5 до 1,4% в год, что отражает предотвращение дополнительно 31 ИИ на 1000 пациентов в год при применении варфарина. Доза препаратов из группы АВК, обеспечивающая максимальную их эффективность, в большой мере зависит от индивидуальной чувствительности больного и сопутствующей терапии. В связи с этим в качестве контроля проводимой терапии в настоящее время используется тест международного нормализованного отношения (МНО), равный отношению протромбинового времени пациента (в секундах) к референтному (нормальному) протромбиновому времени (в секундах), возведенному в степень МИЧ (международный индекс чувствительности). В большинстве клинических ситуаций оптимальный антикоагуляционный эффект варфарина обеспечивается достижением уровня МНО от 2,0 до 3,0. Результаты клинических исследований продемонстрировали существенное уменьшение эффективности терапии АВК при уровне МНО менее 2,0. При этом

показатель МНО $>3,0$ сопряжен с большим риском геморрагических осложнений. Тем не менее назначение АВК (варфарина) при условии достижения пациентами целевых показателей МНО (2,0–3,0) сопровождается статистически недостоверным повышением частоты клинически значимых геморрагических осложнений по сравнению с пациентами, получавшими плацебо или терапию препаратами АСК (АНА/ASA, 2018).

Преимущества АВК (варфарина) во вторичной профилактике ИИ перед монотерапией АСК и комбинированной антиагрегантной терапией (АСК и клопидогрел) наиболее ярко представлены в исследованиях EAFIT [77] и ACTIVE W [78]. К сожалению, в реальной клинической практике высок процент пациентов, не достигающих целевых значений МНО и, как следствие, не получающих адекватную профилактику ИИ. Вместе с тем, согласно современным Европейским рекомендациям по лечению пациентов с ФП, профилактика инсульта с применением варфарина должна осуществляться с адекватным контролем среднего времени пребывания пациента в терапевтическом интервале МНО. При этом профилактика ИИ с применением АВК считается эффективной только при достижении данного показателя не менее 70% [79].

Узкое терапевтическое окно МНО, при котором лечение варфарином является эффективным и безопасным, необходимость регулярного лабораторного мониторингирования МНО во время приема АВК, взаимодействие варфарина с пищевыми продуктами и рядом препаратов обусловили поиск НОАК. В настоящее время опубликованы результаты нескольких исследований НОАК в первичной профилактике ИИ.

Новые оральные антикоагулянты. На современном фармацевтическом рынке представлены три препарата группы НОАК: прямой конкурентный ингибитор тромбина дабигатран, а также ингибиторы Ха-фактора свертывания крови – ривароксабан и апиксабан. Согласно данным международных рандомизированных контролируемых исследований RELY, ROCKET AF и ARISTOTLE, дабигатран, ривароксабан и апиксабан соответственно как минимум так же эффективны, как и варфарин, в профилактике инсульта и системных тромбоэмболических событий у пациентов с неклапанной ФП. Вместе с тем НОАК обладают рядом безусловных преимуществ: так, применение НОАК не требует лабораторного контроля (препараты принимаются в фиксированных дозировках), на фоне их приема статистически

достоверно ниже вероятность развития внутричерепных кровоизлияний. При этом ривароксабан сопоставим с варфарином по эффективности профилактики инсульта с идентичной частотой геморрагических осложнений, апиксабан превосходит варфарин по эффективности профилактики инсульта с меньшей частотой геморрагических осложнений, дабигатран в дозировке 110 мг 2 раза в сутки сопоставим с варфарином по эффективности профилактики инсульта с меньшей частотой геморрагических осложнений, а в дозировке 150 мг 2 раза в сутки превосходит варфарин по эффективности профилактики инсульта с идентичной частотой геморрагических осложнений. Дабигатран в дозировке 150 мг 2 раза в сутки – единственный антикоагулянт, превосходящий варфарин по эффективности профилактики ИИ. Следует отметить, что сравнительных исследований НОАК между собой не проводилось [80–83].

Человеческий фактор коагуляции XIa представляет собой сериновую протеазу в плазме, которая значительно отличается от других протеаз коагуляции. Он в основном синтезируется гепатоцитами. Ингибирование FXI представляет новый механизм системного антитромботического воздействия без увеличения риска клинически значимых кровотечений, поскольку другие пути коагуляции будут интактны. В настоящее время проводимые клинические исследования, посвященные эффективности и безопасности применения новой молекулы предполагают, что фактор XIa (FXIa) является очень вероятной целью фармакологического воздействия для разработки эффективных и безопасных антикоагулянтов с ограниченным риском кровотечений.

Таким образом, фундаментальные и эпидемиологические исследования, а также клинические наблюдения приводят к парадигме, которая начинает формировать область применения антикоагулянтов. Выбор в качестве цели воздействия протеаз внутреннего пути, особенно FXIa, может служить мощным путем к антитромботическим средствам, которые безопаснее, чем те, которые ингибируют FXa и тромбин.

Суммируя данные об эффективности АВК и НОАК во вторичной профилактике ИИ, следует отметить, что, согласно международным рекомендациям, АВК с целевыми значениями МНО 2,0–3,0 (класс I; уровень доказательности A), апиксабан (класс I; уровень доказательности A), дабигатран (класс I; уровень доказательности B) рекомендованы в качестве средств вторичной

профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП (как постоянной, так и пароксизмальной). Выбор антикоагулянта осуществляется индивидуально в зависимости от сопутствующих факторов риска, стоимости препарата, переносимости терапии, предпочтений пациента, потенциальных лекарственных взаимодействий, а также от других клинических характеристик, включающих функцию почек (у пациентов, принимающих НОАК) и время пребывания в терапевтическом диапазоне МНО (у пациентов, принимающих АВК). Вместе с тем у пациентов с кардиоэмболическим ИИ, развившимся вследствие иной причины (неклапанной ФП), препаратами выбора в большинстве случаев остаются АВК (варфарин).

Антикоагулянтную терапию необходимо продолжать длительное время. Существуют противоречивые мнения о том, когда необходимо начинать терапию антикоагулянтами. Так, по мнению экспертов АНА/ASA (2014) см. табл. 6.3, в большинстве случаев целесообразно начинать терапию ОАК в течение первых 14 суток после перенесенного ИИ (класс IIa; уровень доказательности В), однако при высоком риске развития геморрагических осложнений (большие размеры инфаркта, геморрагическая трансформация при нейровизуализации при поступлении пациента, неконтролируемая артериальная гипертензия и т. д.) ОАК назначаются после 14 суток (класс IIa; уровень доказательности В). В то же время Европейское общество специалистов по лечению пациентов с нарушениями ритма сердца (EHRA) рекомендует при определении времени начала терапии ОАК руководствоваться правилом 1–3–6–12: после ТИА ОАК назначаются в первые сутки (немедленно), после малого инсульта – спустя 3 суток, после ИИ средней тяжести – спустя 6 суток, после тяжелого инсульта – после 12 суток. При этом критерием тяжести ИИ может служить оценка выраженности неврологической симптоматики по шкале Национальных институтов здоровья США (NIHSS) (см. приложение): 0 баллов – ТИА, 1–4 балла – малый инсульт, 5–15 баллов – инсульт средней тяжести, 16 и более баллов – тяжелый инсульт. Вместе с тем нельзя не отметить, что и рекомендации АНА/ASA, и рекомендации EHRA в отношении времени назначения ОАК основаны на мнении экспертов, а не на основании конкретных клинических исследований, поэтому данный вопрос во многом остается дискуссионным и требующим индивидуального подхода в каждой конкретной клинической ситуации [84].

Таблица 6.3. Рекомендации АНА-АSА (2018) по вторичной профилактике кардиоэмболического ИИ

Фактор риска	Рекомендации	Класс/уровень доказательности
Фибрилляция предсердий	Для пациентов с клапанной формой ФП с высоким риском развития инсульта (оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 баллов) и низким риском геморрагических осложнений рекомендован варфарин с достижением целевого уровня МНО от 2,0 до 3,0	Уровень доказательности А
	Пациентам с неклапанной формой ФП (оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 баллов) и низким риском геморрагических осложнений рекомендуется прием пероральных антикоагулянтов: варфарина (МНО 2,0–3,0), дабигатрана, апиксабана, ривароксабана	Уровень доказательности А
	Для пациентов с неклапанной формой ФП (оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc 1) и низким риском геморрагических осложнений рекомендовано рассмотреть назначение пероральных антикоагулянтов	Класс IIb; уровень доказательности В
	Пациентам с неклапанной формой ФП (оценка по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc 0) разумно не назначать антиагрегантную или антикоагулянтную терапию	Уровень доказательности В
	В большинстве случаев целесообразно начинать терапию ОАК в течение первых 14 суток после перенесенного ИИ (класс IIa; уровень доказательности В), однако при высоком риске развития геморрагических осложнений (большие размеры инфаркта, геморрагическая трансформация при нейровизуализации при поступлении пациента, неконтролируемая артериальная гипертензия и т.д.) ОАК назначаются после 14 суток	Класс IIa; уровень доказательности В
	В случае необходимости временной отмены терапии ОАК рекомендовано назначение низкомолекулярных гепаринов (или гепарина)	Класс IIa; уровень доказательности С
Кардиомиопатия	Пациентам с ИИ или ТИА на фоне дилатационной кардиомиопатии (фракция выброса 35% и менее) без тромбоза левого предсердия или левого желудочка сравнительные исследования ОАК и антиагрегантов не проводились, вследствие чего выбор должен быть осуществлен индивидуально	Класс IIb; уровень доказательности В
Ревматический митральный порок сердца	Пациентам с ревматическим митральным пороком и ФП, перенесшим ИИ или ТИА, рекомендована длительная терапия ОАК с поддержанием МНО 2,0–3,0	Класс I; уровень доказательности А
	Пациентам с ревматическим митральным пороком, перенесшим ИИ или ТИА, без ФП и иной причины развития ИИ (например, АС БЦА) рекомендована длительная терапия ОАК с поддержанием МНО 2,0–3,0	Класс IIb; уровень доказательности С
	В случае развития ИИ у пациентов с ревматическим митральным пороком, находившихся на адекватной терапии АВК, рекомендовано добавление препаратов АСК	Класс IIb; уровень доказательности С
Другие приобретенные пороки сердца	Пациентам с аортальным пороком сердца, а также с неревматическим митральным пороком сердца, у которых не выявлена ФП и отсутствуют другие показания к назначению ОАК, рекомендована терапия антиагрегантами	Класс I; уровень доказательности С
	Пациентам с ИИ или ТИА и кальцинозом митрального кольца, пролапсом митрального клапана без ФП и с отсутствием других показаний к назначению ОАК рекомендована терапия антиагрегантами	Класс I; уровень доказательности С

Окончание табл. 6.3

Механические клапаны сердца	Пациентам с механическим аортальным клапаном и указанием в анамнезе на ИИ или ТИА до его установки рекомендована терапия АВК с поддержанием МНО 2,0–3,0	Класс I; уровень доказательности В
	Пациентам с механическим митральным клапаном и указанием в анамнезе на ИИ или ТИА до его установки рекомендована терапия АВК с поддержанием МНО 2,5–3,5	Класс I; уровень доказательности С
	Пациентам с механическим аортальным или митральным клапаном и указанием в анамнезе на ИИ или ТИА до его установки, а также с низким риском кровотечений рекомендована комбинация АСК (75–100 мг/сут) и терапии АВК	Класс I; уровень доказательности В
	Пациентам с механическим митральным клапаном и развитием ИИ, несмотря на адекватную антитромботическую терапию, рекомендовано ее усиление либо увеличение дозы АСК до 325 мг/сут или АВК в зависимости от риска геморрагических осложнений	Класс IIa; уровень доказательности С
Биологические протезы клапанов сердца	Пациентам с биологическими протезами аортального или митрального клапана и указанием в анамнезе на перенесенный ИИ или ТИА до их установки, а также с отсутствием других показаний к терапии ОАК по истечении 3–6 месяцев (после установки клапана) рекомендована длительная терапия АСК в дозировке 75–100 мг/сут	Класс I; уровень доказательности С
	Пациентам с биологическим митральным или аортальным клапаном и развитием ИИ, несмотря на адекватную антиагрегантную терапию, рекомендовано добавление АВК с поддержанием МНО 2,0–3,0	Класс IIb; уровень доказательности С

Следует подчеркнуть, что выбор того или иного антитромботического препарата для первичной и вторичной профилактики инсульта базируется на оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений (в большинстве случаев на основании шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂ – VASc) в сочетании с оценкой вероятности тяжелых геморрагических осложнений (на основании шкалы HASBLED). При этом наличие СД в анамнезе является дополнительным фактором, увеличивающим риск развития сердечно-сосудистых осложнений в вышеуказанных шкалах, что следует учитывать при сочетании ФП у пациентов с ЦВЗ на фоне МС.

Антитромботическая терапия пациентов с некардиоэмболическим ИИ.

В отличие от кардиоэмболического инсульта препаратами выбора во вторичной профилактике некардиоэмболических ИИ являются тромбocитарные антиагреганты.

С одной стороны, это связано с результатами ряда рандомизированных исследований, продемонстрировавших, что у пациентов с некардиоэмболическим инсультом (включая атеротромботический инсульт

при поражении экстра- и интракраниальных отделов магистральных артерий головы, лакунарный и криптогенный инсульты) эффективность ОАК сопоставима с таковой при использовании антиагрегантов, однако выше риск геморрагических осложнений. С другой стороны, эффективность и безопасность применения антиагрегантов с целью профилактики повторных ИИ подтверждена многими исследованиями: результаты метаанализа данных 287 исследований, включивших 212 тыс. пациентов с высоким риском окклюзирующих сосудистых событий, показали, что на фоне антитромбоцитарной терапии число случаев нефатального инсульта сократилось в среднем на 25%, а сосудистой смертности – на 23%. Более того, согласно данным метаанализа 21 рандомизированного исследования, в которых сравнивали антиагрегантную терапию с плацебо, у 18270 пациентов, перенесших инсульт или ТИА, антиагрегантная терапия приводит к снижению относительного риска развития нефатального инсульта на 28%, а фатального – на 16% [85–87].

Ацетилсалициловая кислота. Клиническая эффективность препаратов АСК для вторичной профилактики ИИ впервые была описана в 1977 г. В последующем в многочисленных международных плацебо-контролируемых исследованиях было продемонстрировано, что АСК в дозе 50–1300 мг/сут эффективна в профилактике повторного ИИ или ТИА [88].

Следует подчеркнуть, что в мировой клинической практике одним из первых описаний возможности использования малых доз АСК (1 мг/кг/сут) у больных ЦВЗ был опыт НИИ неврологии РАМН (в настоящее время ФГБНУ «НЦН») [89]. В дальнейшем в крупных международных контролируемых исследованиях [90] было продемонстрировано, что АСК в высокой (300 мг и выше) и низкой дозировках (30–300 мг) оказалась в равной степени эффективной в профилактике ИИ, однако ее более высокие дозы связаны с более сильным риском желудочно-кишечных кровотечений.

Клопидогрел. Эффективность клопидогрела оценивали при сравнении с АСК в исследовании CAPRIE [91]. Более 19 тыс. пациентов с инсультом, ИМ или патологией периферических сосудов были рандомизированы для приема АСК в дозе 325 мг/сут или клопидогрела в дозе 75 мг/сут. Первичное конечное событие (ИИ, ИМ, смерть вследствие

сосудистой патологии) наступало с частотой на 8,7% ниже у пациентов, получавших клопидогрел, по сравнению с группой АСК. Тем не менее у больных, перенесших инсульт, влияние клопидогрела было не столь убедительным: частота развития первичной конечной точки составила в группе клопидогрела 7,2% по сравнению с 7,7% в группе АСК ($p=0,26$). Из всей когорты пациентов, участвовавших в исследовании, только у пациентов с АС с преимущественным поражением периферических артерий клопидогрел показал дополнительное снижение относительного риска сердечно-сосудистых осложнений (на 23,8%). Частота побочных эффектов на фоне приема клопидогрела была сопоставима с таковой при назначении АСК, при этом нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта чаще регистрировались при лечении АСК, а диарея и сыпь – при назначении клопидогрела.

Представляют интерес исследования D.L. Bhatt с соавт. (2002) [92] и P.A. Ringleb с соавт. (2004) [93], в которых была продемонстрирована сравнительно бо́льшая эффективность клопидогрела (по сравнению с АСК) среди пациентов с СД 2 и среди больных, уже перенесших ИИ или ИМ.

Нами также было показано, что клопидогрел наряду с антиагрегантной активностью обладает эндотелий-протекторными (улучшение атромогенной активности сосудистой стенки) и антилипидемическими свойствами у больных с ишемическими ЦВЗ и МС. Так, у пациентов с исходной дислипидемией на фоне лечения клопидогрелом была отмечена нормализация этих параметров на 4-й неделе терапии [94].

Таким образом, учитывая данные рандомизированных исследований, следует заключить, что клопидогрел незначительно более эффективен по сравнению с АСК в профилактике сосудистых событий. Клопидогрел может быть более эффективным у пациентов с высоким сосудистым риском (инсультом в анамнезе, АС периферических артерий, симптомным поражением коронарных артерий или СД 2).

Комбинированная антиагрегантная терапия. В исследованиях MATCH [95] и CHARISMA [96] проводили сравнение комбинированной антиагрегантной терапии клопидогрелом и АСК по сравнению с клопидогрелом и АСК соответственно во вторичной профилактике ИИ. В этих исследованиях не продемонстрировано дополнительной пользы от длительного приема комбинации АСК и клопидогрела наряду с уве-

личением риска геморрагических осложнений. Исключение составляют лишь пациенты после реконструктивных операций на брахиоцефальных артериях, которым рекомендована двойная антиагрегантная терапия в течение 3–6 месяцев.

В исследованиях ESPS2 [97] и ESPRIT [98] продемонстрирована бóльшая эффективность комбинации АСК и дипиридамола МВ по сравнению с монотерапией АСК во вторичной профилактике сосудистых осложнений ИИ атеротромботического генеза. Последовавший вслед за публикацией результатов ESPRIT метаанализ исследований по комбинированному применению дипиридамола МВ и АСК, включивший вышеописанные исследования, подтвердил достоверность их выводов.

Сопоставимая эффективность и безопасность комбинации АСК и дипиридамола МВ и клопидогрела в профилактике повторных инсультов в дальнейшем была продемонстрирована в самом крупном на сегодняшний день из когда-либо проведенных контролируемых рандомизированных исследований по вторичной профилактике инсульта PRoFESS [99].

Обобщенные рекомендации по антитромботической вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта представлены в табл. 6.4.

Резистентность к антиагрегантным препаратам можно определить как лабораторный или клинический феномен. Она определяется как недостаточное блокирование остаточной реактивности тромбоцитов (в частности для АСК, ассоциированной с продуцируемым TxA_2), несмотря на использование антитромбоцитарных препаратов. Клиническая резистентность представляет собой развитие на фоне приема антиагрегантов атеротромботических событий – последнее также можно отнести к понятию «клинического неуспеха терапии аспирином».

Наиболее изучена аспиринорезистентность. Распространенность этого явления варьирует в достаточно широких пределах (от 2 до 43%) [101, 102], которая в первую очередь связана отсутствием общепринятой методики оценки указанного состояния и широкой вариабельностью и малой воспроизводимостью результатов. Несмотря на это, считается, что аспиринорезистентность ассоциирована с ухудшением клинического прогноза заболевания. Так, данные исследований HOPE и CHARISMA продемонстрировали, что более высокие уровни 11 дегидротромбоксана B_2 в моче (метаболита TxA_2 и потенциального биомаркера нечувствительности

Таблица 6.4. Основные принципы антиагрегантной терапии (на основании рекомендаций ESO, 2008/2009, и АНА-АSА, 2014) у пациентов, перенесших некардиоэмболический ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку

Рекомендация	Класс/уровень доказательности*
Всем пациентам с некардиоэмболическим ИИ или ТИА рекомендовано назначение антиагрегантов (а не ОАК) для профилактики повторных ИИ и других ишемических ССО	Класс I; уровень доказательности А
Монотерапия АСК (50–325 мг/сут), комбинация АСК 25 мг и дипиридамола МВ 200 мг 2 р/сут. (класс I; уровень доказательности В), монотерапия клопидогрелом 75 мг/сут. (класс IIa; уровень доказательности В) являются препаратами выбора для профилактики повторного инсульта. Монотерапия клопидогрелом предпочтительна при аллергии на АСК	Класс I; уровень доказательности А
Выбор антиагрегантного препарата осуществляется индивидуально на основании профиля факторов риска, стоимости, переносимости, а также других клинических и фармакологических свойств препарата	Класс I; уровень доказательности С
Комбинация АСК и клопидогрела, доказанно эффективная к назначению в течение 24 часов при малом инсульте, может продолжаться до 90 сут. (класс IIb; уровень доказательности В) с последующим переходом на монотерапию антиагрегантами, поскольку более длительный период комбинированной антиагрегантной терапии после малого инсульта сопряжен с высоким риском геморрагических осложнений по сравнению с монотерапией	Класс III; уровень доказательности А
Пациентам, перенесшим ИИ или ТИА, на фоне терапии АСК увеличение дозировки необоснованно. Целесообразнее изменить схему антиагрегантной терапии, вместе с тем сравнительных исследований монотерапии или комбинированной терапии у данной категории пациентов не проводилось	Класс IIb; уровень доказательности С

Примечание. * Указаны класс и уровень доказательности в соответствии с рекомендациями АНА-АSА, 2014.

к аспирину) соответствовали повышенному риску развития сердечно-сосудистых катастроф [103, 104]. В метаанализе данных 2930 пациентов с ССЗ выявлено повышение отношения рисков развития сосудистых осложнений (OR 2,95, 95% CI 3,08–4,80), смерти (OR 5,99, 95% CI 2,28–15,72) и острого коронарного синдрома (OR 4,06, 95% CI 2,96–5,56) у больных, по результатам ряда методик, являвшихся не чувствительными к аспирину [105].

В настоящее время наиболее вероятными причинами резистентности к аспирину признаны усиление образования метаболитов арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути, приводящих к ингибированию синтеза простагличина в эндотелиальных клетках, несмотря на снижение продукции тромбоксана А₂; низкая приверженность пациентов к лечению аспирином (у 2% пациентов) или неадекватность его дозировки; полиморфизм гена циклооксигеназы, приводящий к синтезу аспириночувствительной или аспиринорезистентной изоформ фермента;

полиморфизм гена гликопротеина GP IIb/IIIa, обуславливающий синтез гликопротеинов с повышенным сродством к ФГ; дисфункция эндотелия, сопровождающаяся повышением активности ффВ и снижением уровня простациклина; гиперхолестеринемия, увеличивающая ригидность мембран тромбоцитов и ухудшающая чувствительность гликопротеиновых рецепторов [106–110]. Совместное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и аспирина также может приводить к уменьшению антиагрегантного эффекта последнего, поскольку НПВП конкурируют за место ацетилирования серина в ферменте циклооксигеназы 1-го типа, тем самым препятствуя реализации механизма действия АСК.

В число возможных причин аспиринорезистентности в результате интенсивных исследований прошедшего десятилетия вошел МС. Так, до 30% пациентов с МС не чувствительны к аспирину. Этот факт приобретает еще большее значение, если отметить, что у пациентов с СД 2 (одним из составляющих компонентов МС) не показана значимая эффективность аспирина в отношении первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. При помощи пробы с аспирином *in vitro* у пациентов с АС сонных артерий показано, что сопутствующий МС повышает риск развития резистентности к аспирину у данной категории больных [111, 112].

Одну из основных патологических ролей в снижении чувствительности к проводимой антиагрегантной терапии играет, по-видимому, хроническая гипергликемия, являющаяся отличительной чертой МС. Так, ранее было показано, что нарушения углеводного обмена (в частности СД 2) приводят к гиперреактивности тромбоцитов и *in vivo* тромбоцитарной активации, проявляющейся гиперагрегационным состоянием. В то же время более выраженная активация тромбоцитов на фоне проводимой антиагрегантной терапии (что можно рассматривать как лабораторную резистентность) чаще наблюдалась у пациентов с СД [113]. Показано, что аспиринорезистентность ассоциирована с такими показателями, как ИМТ, уровень HbA_{1c} и концентрация ФГ. Одной из возможных причин развития аспиринорезистентности на фоне хронической гипергликемии является интенсификация гликирования тромбоцитарных белков и факторов свертывания, которые могут вмешиваться в процессы ацетилирования и приводить к неадекватному антиагрегационному эффекту аспирина [114–116].

Важной составляющей МС, которая также может играть роль в неэффективности аспиринотерапии, является развитие провоспалительного состояния крови. Одним из основных медиаторов воспаления является ИЛ-6, причем его повышение у пациентов с компонентами МС ассоциировано с развитием аспиринорезистентности [117]. Некоторыми исследователям была также выявлена связь повышения уровня высокочувствительного СРБ с неэффективностью аспирина у этой когорты больных. Значимая роль приписывается влиянию оксидативного стресса у пациентов с МС, который может приводить к снижению антиагрегантного эффекта аспирина [118].

Еще одним серьезным проявлением МС является формирование протромботического состояния крови с резким снижением фибринолитической активности. Плазменный уровень ФГ является отражением неэффективности фибринолиза и, что необходимо отметить, также ассоциирован с наличием резистентности к аспирину [119–120]. У пациентов с недостаточным эффектом аспирина выявляются и более выраженные нарушения гемореологии, в частности повышение гематокрита и агрегационной способности эритроцитов [121]. Отмечена и тесная связь снижения чувствительности к АСК с нарушениями липидного обмена: у пациентов с аспиринорезистентностью чаще наблюдались более высокие уровни ТГ и ХС ЛПНП [122]. До 69% пациентов с гиперлипидемией имеют признаки аспиринорезистентности. Предполагается, что у пациентов с МС гиперхолестеринемия приводит к увеличению ригидности тромбоцитарной мембраны и ухудшению чувствительности гликопротеиновых рецепторов, одним из их проявлений может быть снижение чувствительности к аспирину [123].

6.2.3. Терапия нарушений углеводного обмена

При лечении нарушений углеводного обмена у пациентов с ХЦВЗ на фоне МС следует учитывать, что у больных с МС лекарственные средства должны назначаться не только при наличии СД 2, но и при начальных нарушениях углеводного обмена, причем гипергликемия и ИР требуют активной терапевтической тактики.

Стратегия профилактики нарушений углеводного обмена включает три этапа [124]: выявление групп риска, адекватная его оценка и уменьшение степени риска.

На первом этапе должны учитываться следующие факторы:

- абдоминальное ожирение (ОТ >94 см у мужчин и >80 см у женщин);
- семейный анамнез СД;
- возраст >45 лет;
- АГ и другие ССЗ;
- гестационный СД;
- использование препаратов, способствующих гипергликемии или прибавке массы тела.

Для выявления групп риска возможно применение простых опросников.

На втором этапе оценивают уровень глюкозы, который включает как определение гликемии натощак, так и проведение ПГТТ с 75 г глюкозы при необходимости (особенно при гликемии 6,1–6,9 ммоль/л натощак). Также проводится оценка других сердечно-сосудистых факторов риска, особенно у лиц с предиабетом. И, наконец, на третьем этапе с целью уменьшения степени риска нарушений углеводного обмена показано активное изменение образа жизни пациентов, которое включает рекомендации по снижению массы тела и профилактике гиподинамии. Пациентам рекомендуют умеренно гипокалорийное питание с преимущественным ограничением жиров и простых углеводов. При этом очень низкокалорийные диеты дают кратковременные результаты и не рекомендуются. Противопоказано и голодание. У лиц с предиабетом целевым является снижение массы тела на 5–7% от исходной. Профилактика гиподинамии включает рекомендации по регулярной физической нагрузке умеренной интенсивности (быстрая ходьба, плавание, велосипед, танцы) длительностью не менее 30 минут не реже 5 дней в неделю.

Медикаментозная терапия возможна, если не удастся достичь желаемого снижения массы тела и/или нормализации показателей углеводного обмена одним изменением образа жизни.

- При отсутствии противопоказаний у лиц с очень высоким риском (НТГ или НГН) может быть рассмотрено применение метформина 500–850 мг 2 раза в день (в зависимости от переносимости) – особенно у лиц моложе 60 лет с ИМТ >30 кг/м².
- В случае хорошей переносимости также может быть рассмотрено применение акарбозы.

Аналогичный алгоритм профилактики нарушений углеводного обмена представлен в рекомендациях ADA (2018) по предупреждению развития СД [125]:

1. Мониторинг развития СД рекомендовано проводить как минимум ежегодно.

2. Пациенты с НТГ, НГН или уровнем HbA_{1c} 5,7–6,4% должны быть включены в эффективную профилактическую программу, целью которой является снижение веса на 7% и увеличение умеренной физической активности (ходьба) по крайней мере до 150 минут в неделю.

3. Технологические инструменты, в том числе социальные сети, дистанционное обучение и мобильные приложения, которые включают двунаправленную связь, могут быть полезными элементами эффективной модификации образа жизни, направленной на предотвращение СД.

4. Учитывая экономическую эффективность профилактики диабета, такие программы вмешательства должны финансироваться сторонними плательщиками.

5. Применение метформина для профилактики СД 2 может быть рассмотрено у пациентов с предиабетом, особенно при ИМТ $>35 \text{ кг/м}^2$, у лиц моложе 60 лет и у женщин с предшествующим гестационным СД.

6. Долгосрочное использование метформина может быть связано с дефицитом витамина B_{12} , необходимо проводить периодическое измерение уровня витамина B_{12} у пациентов, получавших метформин, особенно у пациентов с анемией или периферической невропатией.

7. Рекомендовано осуществлять скрининг и лечение модифицируемых факторов риска ССЗ.

8. Программы обучения и поддержки могут быть эффективны для разработки и поддержания поведения, которое может предотвратить или замедлить развитие СД 2.

Использование HbA_{1c} для скрининга на предиабет может быть проблематичным при наличии определенных гемоглобинопатий или состояний, которые влияют на состояние эритроцитов.

Коррекцию гликемии у пациентов с СД следует проводить путем модификации образа жизни и назначения индивидуальной сахароснижающей терапии. Фармакотерапия у пациентов с СД и ЦВЗ является важным компонентом первичной и вторичной профилактики инсульта.

В условиях эпидемии СД гликемический контроль становится приоритетной задачей для уменьшения смертности. Современная стратегия лечения СД – это персонифицированный подход к выбору целей контроля углеводного обмена. Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска развития гипогликемии [124].

Общепризнано, что достижение терапевтической цели HbA_{1c} менее 7% является необходимой мерой по профилактике осложнений диабета, не позволяющей, однако, в полной мере уменьшить опасность развития такого грозного состояния, как ОНМК. Так, терапевтическая стратегия, направленная на достижение более низких целевых значений компенсации СД ($HbA_{1c} < 6,5\%$), хоть и приводит к снижению риска ИМ, но не уменьшает риск инсульта и смерти от ССЗ. Более того, гипогликемия, чаще встречающаяся у пациентов, получающих интенсивную сахароснижающую терапию, наряду с увеличением продолжительности заболевания также приводит к увеличению опасности смерти от кардиоваскулярной патологии. Вышеуказанные факты привели к пересмотру целевых значений гликированного гемоглобина и необходимости выбора индивидуализированных целей лечения каждого отдельного пациента с учетом различных факторов риска. Так, для пациентов среднего и пожилого возраста, имеющих тяжелые цереброваскулярные осложнения, цифры индивидуализированного целевого значения HbA_{1c} могут быть несколько выше, чем $< 7\%$. Стратегия лечения нарушений углеводного обмена в этом случае нацелена уже не на предотвращение или замедление макро- и микрососудистых осложнений СД, а на улучшение качества жизни.

В большинстве руководств рассматривается в качестве общей цели контроля глюкозы уровень $HbA_{1c} < 7\%$. В ряде случаев (молодые пациенты без осложнений) HbA_{1c} должен быть $< 6,5\%$. Хотя риск диабетических осложнений снижается с более низкими значениями HbA_{1c} вплоть до нормального диапазона, основная проблема снижения HbA_{1c} до цели, намного ниже 7,0%, приносит больше вреда, чем пользы при использовании агрессивных методов лечения, которые вызывают гипогликемию и увеличение веса (рекомендации IDF).

В некоторых рекомендациях упоминается ремиссия в виде конечной цели. Ремиссия определяется $HbA_{1c} \leq 6\%$ в течение 6 месяцев без лекарственной

Таблица 6.5. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c}

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилых и/или ОПЖ < 5 лет
Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5 %	< 7,0 %	< 7,5 %
Есть тяжелые макрососудистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0 %	< 7,5 %	< 8,0 %

Примечание: ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни

терапии, и это может быть осуществимо, если пациент начнет лечение на ранней стадии заболевания и достигает цели изменения образа жизни.

Значения HbA_{1c} выше 8% обычно оцениваются как неприемлемые. Цель HbA_{1c} – от 7,5% до 8% может быть рассмотрена у пациентов, лечение которых осуществляется с использованием нескольких сахароснижающих препаратов, где прогнозируемая выживаемость коротка (например, <10 лет), с КН, ХБП или тяжелым ССЗ, связанным со множественными коморбидными состояниями [126]. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c} представлен в табл. 6.5.

Рабочая группа Европейского общества кардиологов опубликовала программный документ по сахароснижающей терапии у пациентов с установленными ССЗ [127].

Пациенты с СД 2 и ССЗ имеют особенно высокий риск повторных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE). По сравнению с пациентами с ССЗ без СД риск для MACE увеличивается примерно на 1,7 – в случае сочетания ССЗ и СД 2, который является более сильным фактором риска для MACE, чем ангиографические признаки тяжести ИБС. Снижение риска, связанного с СД 2, имеет первостепенное значение. Контроль уровня HbA_{1c} важен для предотвращения как микрососудистых заболеваний, так и прогрессирования атеросклероза. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) рекомендуют значения HbA_{1c} <7% для пациентов с ССЗ

В ряде случаев терапия ССП приводит к снижению MACE, более того, и этот эффект, по-видимому, независимо от исходного уровня HbA_{1c} или снижения HbA_{1c} у ряда препаратов. У пациентов с СД 2 и ССЗ анти-

диабетическую фармакотерапию следует выбирать на основе благоприятного воздействия на сердечно-сосудистые события, подтвержденного в исследованиях III фазы и постмаркетинговых исследованиях. Европейское агентство по лекарственным средствам недавно заявило, что улучшение гликемического контроля и сокращение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности должны быть основными целями в лечении больных СД 2. Хотя препараты сульфонилмочевины широко используются, нет данных о их безопасности у пациентов с ССЗ. Кроме того, они способствуют увеличению веса, могут вызывать гипогликемию – эти два неблагоприятных эффекта связаны с повышенным сердечно-сосудистым риском.

Европейские рекомендации 2016 года по предупреждению ССЗ предлагают у пациентов с ССЗ и СД 2 использовать ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на ранней стадии терапевтического вмешательства для снижения сердечно-сосудистой и общей смертности (рекомендация класса IIa).

В то время как мощность данных по исходам для метформина ограничена, экономические причины, обширный клинический опыт и безопасность использования в сочетании с другими антидиабетическими средствами являются поводом для продолжения использования этого препарата в качестве первого выбора.

В настоящее время терапию с использованием ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа эмпаглифлозина и агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида – 1 лираглутида можно считать предпочтительным выбором. В случае, когда предпочтительные методы лечения недостаточны для достижения цели или противопоказаны, пиоглитазон, эксенатид и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 могут быть дополнительными вариантами, учитывая их нейтральное или потенциально благоприятное влияние на сердечно-сосудистые события в адекватно спланированных исследованиях.

Группа современных препаратов постепенно пополняется все новыми лекарственными средствами, предоставляя широкие возможности терапии при хорошем профиле безопасности в целом и минимальном риске гипогликемических состояний в частности. У этих препаратов отмечается минимальное количество гипогликемических реакций в сравнении как с другими сахароснижающими препаратами, так и с плацебо.

Интересны результаты в отношении уменьшения зоны церебральной ишемии на фоне применения ситаглиптина [128].

Помимо того, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 уменьшают проявления воспаления и стабилизируют АСБ на экспериментальных моделях [129], в клинических же исследованиях улучшают функцию эндотелия [130], а также обладают дозозависимой антиагрегантной активностью (ингибируют АТ у здоровых и больных СД 2) [131].

Как было указано выше, именно риск гипогликемических состояний является важным лимитирующим фактором как при выборе целевых значений гликемии, так и при выборе лекарственных средств для их достижения. Это имеет колоссальное значение для пациентов с ХЦВЗ и последствиями перенесенных ОНМК, в частности при ограничении самообслуживания и способности распознавания симптомов гипогликемии, обеспечения самоконтроля глюкозы и принятия мер по купированию жизнеугрожающего состояния – гипогликемии. Вред, связанный с тяжелой гипогликемией, может уравновесить потенциальные выгоды интенсивной сахароснижающей терапии [132].

6.2.4. Антигипертензивная терапия

С ростом числа лиц, страдающих ожирением или избыточной массой тела, увеличивается и распространенность АГ. АД, особенно систолическое АД, увеличивается по мере повышения возраста. Так, свыше 2/3 лиц в возрасте от 65 лет и старше имеют АГ [133–135].

Категория АД определяется по наивысшему значению, не важно – систолическому или диастолическому. Изолированной систолической АГ следует присваивать степень I, II или III в зависимости от того, в какой из указанных диапазонов попадают значения систолического АД. Классификация артериальной гипертензии по уровню артериального давления приведена в табл. 6.6.

Более 40 лет клинических исследований показали, что лечение АГ играет важнейшую роль в профилактике инсульта, равно как и в профилактике ИБС, инфаркта миокарда и ХБП. Терапия АГ у пациентов с ЦВЗ на фоне МС складывается из рекомендаций по модификации образа жизни (ограничение употребления поваренной соли, снижение веса, диета, обогащенная фруктами и овощами, а также рацион с огра-

Таблица 6.6. Классификация артериальной гипертензии по уровню артериального давления (EHS/ESC 2003, 2007, 2013)

Категория	Систолическое		Диастолическое
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89
АГ I степени	140–159	и/или	90–99
АГ II степени	160–179	и/или	100–109
АГ III степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая АГ	≥140	и	<90

ничением жирной пищи, регулярные аэробные нагрузки, ограничение употребления алкоголя), а также из антигипертензивной терапии. К настоящему моменту обобщены результаты 7 крупнейших исследований по эффективному лечению АГ и одновременному снижению риска инсульта у 15527 пациентов [136], перенесших инсульт в анамнезе, наблюдаемых проспективно в течение от 2 до 5 лет. Согласно результатам метаанализа, назначение гипотензивной терапии способствует снижению относительного риска повторного инсульта на 19%, а уменьшение абсолютного риска инсульта составляет 25%.

Клиническое исследование PROGRESS является первым опубликованным крупномасштабным проспективным исследованием по контролю АД, определяемого в ходе вторичной профилактики у лиц, перенесших инсульт [137]. Результаты исследования PROGRESS показали, что длительная (4-летняя) антигипертензивная терапия, основанная на комбинации периндоприла и индапамида, снижает частоту повторного инсульта в среднем на 28% и частоту основных ССЗ (инсульт, ИМ, острая сосудистая смерть) в среднем на 26%. Показано, что антигипертензивная терапия приводит к снижению инсульта не только у гипертоников, но и у нормотоников, хотя у гипертоников ее эффект более значителен. Комбинация периндоприла (4 мг/сут) и индапамида (2,5 мг/сут), применяемая в течение 5 лет, предупреждает 1 повторный инсульт у 14 больных, перенесших инсульт или ТИА.

Данные, полученные в ходе исследований LIFE и ACCESS, свидетельствуют, что назначение антагонистов рецептора ангиотензина II 1-го типа может также оказывать положительный эффект на пациентов,

Таблица 6.7. Целевые уровни показателей артериального давления при СД

Возраст	Систолическое АД, мм рт. ст.*	Диастолическое АД, мм рт. ст.*
≤70 лет	>120 и ≤140	>70 и ≤85
>70 лет	>120 и ≤150	>70 и ≤90
Любой при наличии ХБП АЗ	>120 и ≤130	>70 и ≤85

Примечание. * Нижняя граница целевых показателей АД относится к лицам на антигипертензивной терапии.

страдающих цереброваскулярными заболеваниями. Это положение подтвердили результаты исследования MOSES, которые свидетельствуют о снижении числа впервые возникших сердечно-сосудистых событий и общего числа цереброваскулярных эпизодов у пациентов, перенесших ОНМК, при терапии эпросартаном, а также указывают на преимущества данного блокатора рецепторов к ангиотензину II над пролонгированным дигидропиридиновым антагонистом кальция по степени профилактического воздействия на пациентов группы высокого риска.

Следует также упомянуть и тот факт, что рациональная антигипертензивная терапия у пациентов с ЦВЗ ассоциирована с замедлением прогрессирования когнитивных расстройств и способствует снижению риска коронарных осложнений АГ (прежде всего ИМ и внезапной сердечной смерти).

Суммируя данные опубликованных исследований, а также рекомендации ESO (2008/2009) и АНА/ASA (2014), антигипертензивная терапия рекомендована всем пациентам, перенесшим НМК, независимо от наличия в анамнезе АГ при стабильном повышении систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. (класс I; уровень доказательности В в соответствии с рекомендациями АНА/ASA, 2014) с целью профилактики повторных инсультов и других сосудистых катастроф (класс I; уровень доказательности А в соответствии с рекомендациями АНА/ASA, 2014).

В рекомендациях по профилактике инсульта не определены ни оптимальная стратегия лекарственной терапии АГ (выбор конкретного гипотензивного препарата, а также его дозировка), ни абсолютный целевой уровень АД, а также степень снижения АД. Предпочтительно достижение целевых значений систолического АД < 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст. (класс IIa; уровень доказательности В в соответствии с рекомендациями АНА/ASA, 2014), а для пациентов, перенесших лакунарный ИИ, обосновано достижение целевых значений АД $< 130/85$ мм рт. ст. (класс IIb; уровень доказательности В в соответствии с рекомендациями АНА/ASA, 2014).

вано достижение систолического АД <130 мм рт. ст. (класс IIb; уровень доказательности В в соответствии с рекомендациями АНААSA, 2014). При подборе гипотензивной терапии чрезвычайно важно избегать резкого его снижения (особенно у пациентов с гемодинамическим инсультом или у больных билатеральным стенозом сонных или ПА).

Лечение АГ у больных с ЦВЗ на фоне МС также имеет свои особенности. Это касается как целевых значений АД, так и выбора оптимальной гипотензивной терапии.

Как показало исследование ACCORD (2010), у пациентов с СД 2 и высоким риском сердечно-сосудистых событий целевое снижение АД ниже 120 мм рт. ст. не приводит к снижению частоты фатальных и нефатальных основных сердечно-сосудистых событий [138]. Таким образом, целевые показатели АД для больных с СД составляют $\leq 130/80$ мм рт. ст. (табл. 6.7.).

Идеальный антигипертензивный препарат в данной клинической ситуации должен обладать доказанным влиянием на конечные сердечно-сосудистые точки, не иметь отрицательных метаболических эффектов, воздействовать на патогенетические звенья АГ при ИР, а также обладать рядом протективных эффектов (кардио-, нефро-, вазопротекция с благоприятным воздействием на эндотелиальную функцию, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и фибринолиз). Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, а также антагонисты рецепторов ангиотензина II у пациентов с МС являются препаратами выбора. Это связано с патогенетической обоснованностью их применения, поскольку при ИР имеет место активация РААС. В ряде крупных многоцентровых исследований (HOPE, UKPDS, STOP Hypertension 2, ALLHAT, LIFE, MOSES, PRoFESS) была доказана способность этих препаратов предупреждать сердечно-сосудистые осложнения. Противопоказаны при МС диуретики и β -адреноблокаторы из-за множества нежелательных эффектов: снижения чувствительности периферических тканей к инсулину с компенсаторной ГИ; повышения гликемии; неблагоприятного влияния на липидный профиль (повышение содержания в крови ТГ, общего ХС, ХСЛПНП) и др.

Следует также отметить, что модификация образа жизни (ограничение употребления поваренной соли, снижение веса, диета, обогащенная фруктами и овощами, а также рацион с ограничением жирной пищи,

Таблица 6.8. Оптимальные значения липидных параметров (ммоль/л) в зависимости от категории риска (по «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза». Российские рекомендации VI пересмотр Москва 2017 год)

Параметр	Умеренный и низкий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ОХС	<5,0	<4,5	<4,0
ХСЛНП*	<3,0	<2,5	≤1,5
ХС ЛВП	мужчины >1,0; женщины >1,2		
ТГ	≤1,7		
Лп(а), мг/дл**	<50		

Примечание. Значения всех липидов представлены в ммоль/л, за исключением Лп(а).

* Уровень ХС ЛНП рассчитывается по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ} / 2,2$ (в ммоль/л). Если уровень ТГ > 4,5 ммоль/л, определение ХС ЛНП следует проводить прямым методом.

** Частица Лп(а) на 30–45% состоит из ХС ЛНП. При уровне Лп(а) > 30 мг/дл целесообразно использовать модификацию формулы Фридвальда $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ} / 2,2 - 0,3 \times \text{Лп(а)} / 38,7$. Уровень Лп(а) рекомендуется исследовать в отдельных случаях при наличии высокого риска (раннее развитие ССЗ, семейная гиперхолестеринемия, рецидив ССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию, 10-летний риск фатального события по шкале SCORE ≥5%) или у пациентов с наследственным анамнезом ранней ИБС, а также для рестратификации у пациентов с умеренным риском по шкале SCORE 1–5% (класс IIa, уровень С).

Таблица 6.9. Целевые уровни ХС ЛНП в зависимости от категории риска

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП <1,5 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС ЛНП 1,5–3,5 ммоль/л	I	B
У пациентов высокого риска целевой уровень ХС ЛНП <2,5 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС ЛНП 2,5–5,0 ммоль/л	I	B
У пациентов умеренного и низкого риска целевой уровень ХС ЛНП <3,0 ммоль/л	IIa	C

регулярные аэробные нагрузки, ограничение употребления алкоголя) ассоциирована со снижением АД и может являться частью рекомендаций по снижению АД пациентам, перенесшим ИИ или ТИА (класс IIa; уровень доказательности С в соответствии с рекомендациями АНА/ASA, 2014).

6.2.5. Гиполипидемическая терапия

Следует отметить, что назначение статинов при МС и СД 2 является одним из основополагающих принципов современной терапии подобных больных. Доказательства, полученные в результате клинических исследований,

Таблица 6.10. Рекомендации по медикаментозной терапии гиперхолестеринемии (по «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза». Российские рекомендации VI пересмотр Москва 2017 год)

Рекомендации	Класс	Уровень
Назначить один из статинов до максимально возможной или переносимой дозы для достижения целевого уровня ХС ЛНП	I	A
В случае непереносимости статина назначить эзетимиб	Ila	B
Если целевой уровень ХСЛНП не достигнут, добавить к статинам эзетимиб	Ila	C
У пациентов с очень высоким риском и невозможностью достичь целевого уровня ХСЛНП, несмотря на применение максимальной переносимой дозы статинов в монотерапии или в комбинации с эзетимибом, или у пациентов с непереносимостью статинов назначить ингибитор PCSK9 алирокумаб или эволокумаб	Ila	B

создали статинам общепринятую репутацию эффективных и безопасных гиполипидемических препаратов, несмотря на наличие таких побочных эффектов, как повышение печеночных ферментов и явления рабдомиолиза.

Статины являются одними из наиболее изученных классов препаратов в профилактике ССЗ. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что статины значительно снижают заболеваемость и смертность от ССЗ при первичной и вторичной профилактике во всех возрастных группах как у мужчин, так и у женщин. Рекомендованные значения липидных параметров представлены в табл. 6.8, 6.9. В клинических исследованиях статины замедляли прогрессирование и даже вызывали регрессию атеросклероза коронарных артерий. В РФ представлены аторвастатин в дозах 10, 20, 30, 40 и 80 мг/сут, розувастатин – 5, 10, 15, 20 и 40 мг, питевастатин – 1, 2 и 4 мг, симвастатин – 10, 20 и 40 мг, флувастатин – 40 и 80 мг.

Максимальное снижение ХС ЛНП на 50–55% возможно при применении высоких доз аторвастатина и розувастатина.

Рекомендации по выбору медикаментозной терапии гиперхолестеринемии представлены в табл. 6.10.

Доказано, что эзетимиб в комбинации с симвастатином снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у следующих категорий больных: перенесших острый коронарный синдром, страдающих ХБП.

Ингибиторы PCSK9, будучи моноклональными антителами, в клинических исследованиях показали возможность выраженного снижения уровня ХС ЛНП и снижения сердечно-сосудистого риска у больных

с заболеваниями сердца атеросклеротического генеза. Препарат вводится подкожно 1–2 раза в месяц. В РФ одобрены к применению оба представителя этого класса: эволокумаб в дозировке 140 мг и алирокумаб в дозировках 75 и 150 мг в одном шприце-ручке. Оба препарата приводят к снижению уровня ХС ЛНП на 60% и Лп(а) на 30%. У больных очень высокого риска при недостижении целевого уровня ХС ЛНП эволокумаб в комбинации с умеренной и высокоинтенсивной статинотерапией дополнительно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений на 15–20%. Имеются данные ретроспективного анализа о снижении риска сердечно-сосудистых осложнений при длительном применении алирокумаба у пациентов высокого и очень высокого риска, не достигающих целевого уровня ХС ЛНП на максимально переносимых дозах статинов.

В течение последних лет настойчиво обсуждаются случаи неблагоприятного воздействия статинов на показатели углеводного обмена как у больных СД, так и у лиц, не страдавших ранее этим заболеванием. При этом наиболее часто их связывают с использованием аторвастатина.

В связи с этим был проведен обширный метаанализ, посвященный влиянию статинов на показатели углеводного обмена [139]. Он включил все рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, которые описывали результаты частоты возникновения СД 2 при наблюдении за больными (при этом 3 исследования (WOSCOPS, ASCOT, JUPITER) были посвящены первичной, а 3 других (HPS, LIPID, CORONA) – вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений). В метаанализ были включены данные более чем 57 тыс. пациентов. Первичный анализ этих исследований показал, что применение статинов снижает риск развития ССЗ от 8 до 44%. В данном метаанализе было показано, что возраст и женский пол ассоциируются с повышенным риском статин-индуцированного СД.

Считается, что у пациентов с нарушениями углеводного обмена целесообразно использовать гидрофильные статины: правастатин и розувастатин. В настоящее время эти препараты представляются наиболее безопасными в отношении возможного ухудшения углеводного обмена, особенно при гипергликемии [140]. Целевые показатели липидного обмена пациентов с СД и рекомендации по лечению представлены в табл. 6.11. и 6.12.

Таблица 6.11. Целевые показатели контроля липидного обмена для лиц с сахарным диабетом [123]

Показатели, ммоль/л	Целевые значения	
	мужчины	женщины
Общий холестерин	<4,5	
Холестерин ЛНП	<2,5*	
Для лиц с ССЗ и/или ХБП С За и более	<1,8*	
Холестерин ЛВП	>1,0	>1,3
Триглицериды	<1,7	

Примечание. * Или снижение холестерина ЛНП на 50% и более от исходного уровня при отсутствии достижения целевого уровня.

Таблица 6.12. Рекомендации по лечению дислипидемии у больных сахарным диабетом (по «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза». Российские рекомендации VI пересмотр Москва 2017 год)

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем больным СД 1 типа с наличием микроальбуминурии и/или болезни почек рекомендуется назначить один из статинов с целью снизить уровень ХС ЛНП как минимум на 50%. При отсутствии ожидаемого эффекта показана комбинированная терапия с эзетимибом или фенофибратом	I	C
У пациентов с СД 2 типа и ССЗ или ХБП, а также у пациентов в возрасте >40 лет без ССЗ, но с наличием других ФР или с признаками поражения органов-мишеней рекомендуемый уровень ХС ЛНП <1,5 ммоль/л	I	B
У пациентов с СД 2 типа без других ФР основной целью гиполипидемической терапии является достижение уровня ХС ЛНП <2,5 ммоль/л	I	B

Интересны результаты исследования ANDROMEDA Влияние розувастатина на липидный спектр, уровни липопротеинов и апо-липопротеинов у пациентов с диабетом и дислипидемией [141]. Двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование было направлено на оценку влияния розувастатина и аторвастатина (в дозе 10 мг/сут в течение 8 недель, после чего – в дозе 20 мг/сут в течение еще 8 недель) на уровень ХС ЛПНП и несколько других вторичных конечных точек (параметры липидного спектра и ЛП). В ходе исследования было установлено, что за 16 недель терапии розувастатин снижал средний уровень ХС ЛПНП (по сравнению с исходным) на 57,4%, аторвастатин – на 46,0% ($p < 0,001$). Кроме того, розувастатин статистически значимо больше снижал (в среднем по сравнению с исходным) уровни общего ХС, аполипопротеина

В и соотношение уровней липидов. При терапии розувастатином больше пациентов достигли целевых уровней (по Европейским рекомендациям 2003 года) ХС ЛПНП ($<2,5$ ммоль/л) и общий ХС ($<4,5$ ммоль/л), чем при терапии аторвастатином. В отличие от аторвастатина, терапия розувастатином была ассоциирована со значительно меньшим средним (%) повышением уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) по сравнению с исходным; однако в обеих группах терапии поддерживался хороший контроль гликемии. Оба статина хорошо переносились. Результаты этого исследования продемонстрировали, что по сравнению с аторвастатином терапия розувастатином (в эквивалентных дозах) приводила к более выраженному снижению уровня ХС ЛПНП, благодаря чему большая доля пациентов с СД 2 смогла достигнуть целевого уровня (по Европейским рекомендациям 2003 года) ХС ЛПНП.

Метаанализ VOYAGER (терапия статинами по индивидуальным пациентам в группах риска: эффекты розувастатина, аторвастатина и симвастатина) [142] является уникальным банком индивидуальных данных пациентов (по 32258 пациентам) в 37 рандомизированных исследованиях, в которых сравнивались липидснижающие эффекты розувастатина с эффектами аторвастатина и симвастатина. В число этих пациентов входили почти 8859 пациентов с СД, дислипидемией и более 15000 пациентов с атеросклеротическими заболеваниями.

Целью этого метаанализа было изучение влияния повышения дозировок статинов на изменение уровней липидов у пациентов с СД. Оценивалась связь между дозировкой статинов и изменениями уровней ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ХС не-ЛПВП. Согласно результатам представленного метаанализа индивидуальных данных пациентов, увеличение дозировки статинов действительно сопровождается более выраженным изменением уровней атерогенных липидов у пациентов высокого риска с СД и дислипидемией. Однако в отличие от людей без СД у пациентов с СД увеличение дозировки статинов приводит к менее выраженному изменению уровня ХС ЛПВП.

Единственным исследованием, оценивающим эффективность и безопасность назначения статинов у пациентов, перенесших ТИА или ИИ (то есть во вторичной профилактике инсульта), было исследование

SPARCL. В исследовании приняло участие более 4,5 тыс. пациентов, перенесших некардиоэмболический ИИ или ТИА за 1–6 месяцев перед включением в исследование и не страдавших ИБС. На фоне длительной (в среднем 4,9 года) агрессивной терапии аторвастатином (в дозе 80 мг/сут) продемонстрировано снижение частоты развития повторных инсультов и ТИА по сравнению с плацебо на 16% [143]. Терапия статинами приводила к снижению уровня ХС ЛПНП на 38% (по сравнению с 7%-ным снижением в группе плацебо), а также была ассоциирована со снижением частоты развития ишемического, фатального и нефатального инсультов, с уменьшением частоты развития коронарных событий. Результаты исследования SPARCL позволили экспертам рассматривать некардиоэмболический ИИ как самостоятельное показание к назначению агрессивных дозировок статинов с целью вторичной профилактики инсульта.

В отличие от ИБС и СД целевые значения ХС и ХС ЛПНП у пациентов, перенесших ИИ, пока не определены, однако, согласно имеющимся рекомендациям по гиполипидемической терапии, за последнее десятилетие установлено, что статины обладают не только выраженным холестерин-снижающим действием, но и оказывают дополнительные противовоспалительное и антитромботическое действие (так называемый плейотропный эффект статинов):

- уменьшение экспрессии адгезивных молекул (Р-селектин, VCAM, ICAM);
- снижение адгезии и АТ;
- снижение образования провоспалительных цитокинов;
- модулирование продукции цитокинов в ЦНС;
- улучшение функции эндотелия (повышают NO);
- уменьшение процессов окисления ЛПНП;
- стабилизация фиброзной капсулы АСБ;
- стабилизация липидного ядра.

Терапевтический аферез (ЛНП-аферез) Экстракорпоральные методы удаления ХС ЛНП.

ЛНП-аферез назначается пациентам, у которых после 6 месяцев комбинированной гиполипидемической терапии в максимально переносимых дозах не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП. Помимо этого, ЛНП-аферез проводится по следующим показаниям: гомозиготная

СГХС и ХС ЛНП $>7,8$ ммоль/л, или гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП $>7,8$ ммоль/л + 1 дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска, или гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП $>5,0$ ммоль/л + 2 фактора риска или уровень липопротеида (а) >50 мг/дл; гетерозиготная СГХС и ХС ЛНП $>4,1$ ммоль/л у лиц очень высокого риска; СГХС при отмене гиполипидемической терапии в связи с беременностью при высоком риске сердечно-сосудистых осложнений. Аферез проводится еженедельно или 1 раз в две недели. Во время процедуры из плазмы крови пациента удаляется до 80% ХС ЛНП, при этом концентрация ХС ЛНП в плазме крови пациента в зависимости от объема обработанной плазмы снижается на 70–80%. В настоящее время существует ряд методов афереза ХС ЛНП: каскадная плазмофильтрация, гепарин-преципитация ЛНП, аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов, иммуносорбция ЛНП.

6.2.6. Ангиореконструктивные операции у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями и метаболическим синдромом

Достижения современной ангионеврологии четко определили значение ангиореконструктивных операций на брахиоцефальных артериях для профилактики и лечения ишемических НМК у пациентов с атеросклеротическим поражением этих сосудов. Широко применяемые в ангиохирургической практике КЭАЭ и каротидная ангиопластика со стентированием (КАС) имеют разные показания, которые остаются предметом дискуссий между сосудистыми и эндоваскулярными хирургами.

КЭАЭ впервые была выполнена в 1954 г., стентирование ВСА в 1994 г. Проспективные рандомизированные мультицентровые исследования продемонстрировали долговременную эффективность КЭАЭ у симптомных и асимптомных пациентов при выраженном стенозе сонных артерий по сравнению с консервативной терапией [144, 145]. Эндоваскулярное стентирование было предложено как альтернатива КЭАЭ для определенной группы больных со стенозами ВСА и получило высокую оценку благодаря малой инвазивности, относительной простоте и сокращению сроков пребывания в стационаре. Необходимость оперативного лечения как метода вторичной профилактики ИИ у больных с симптомным стенозом сонных артерий, превышающим 70%, обоснована с позиции доказатель-

ной медицины. КЭАЭ остается «золотым стандартом» и в большинстве случаев является методом выбора при лечении стенозов сонных артерий. Как превентивная мера для предотвращения развития инсульта КЭАЭ более чем за 60-летнюю историю своего клинического применения ярко продемонстрировала свою эффективность при выраженных (70–90%) стенозах сонных артерий, снижая риск инсульта [146–148]. Эндоваскулярное стентирование у больных со стенозами сонных артерий также получило высокую оценку среди сосудистых хирургов благодаря малой инвазивности, относительной простоте и снижению сроков пребывания в стационаре и стало равноценной альтернативой КЭАЭ для определенной группы больных, имеющих высокую степень хирургического риска. Безопасность и клиническая эффективность КАС были оценены многочисленными рандомизированными исследованиями, такими как CAVATAS, EVA 3S, ICSS, SPACE, CREST [149–151].

Прогресс ангиохирургии сопровождается неуклонным ростом количества выполняемых вмешательств на сонных артериях. В России наблюдается четкая положительная динамика роста как открытых, так и эндоваскулярных вмешательств. Так, всего за 2016 г. на сонных артериях сделано 22115 операций, из них 2777 – стентирование ВСА, эндартерэктомий – 17179, резекций ВСА с последующим протезированием – 431, сонно-подключичных шунтирований – 733, наложений ЭИКМА – 166, резекций и редрессаций ВСА по поводу извитости – 1979 [152]. Корректный отбор пациентов является одним из важнейших залогов успеха инвазивной манипуляции. При определении показаний к оперативному вмешательству учитывается, что эта операция выполняется исключительно в целях профилактики ишемических НМК в системе кровоснабжения ВСА. Поэтому следует чрезвычайно жестко подходить к оценке показаний для тех или иных вмешательств. Вынося показания к реконструктивным операциям на брахиоцефальных артериях, необходимо помнить о профилактическом значении операции, в связи с чем частота осложнений операции не должна превышать риска естественного течения заболевания. Комитетом по КЭАЭ Совета по инсульту Американской ассоциации кардиологов определены допустимые уровни осложнений КЭАЭ, согласно которым частота летальных исходов не должна превышать 2%. В 2013 г. были

опубликованы национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеванием БЦА [153].

КЭАЭ показана и может быть предпочтительней стентирования у больных с недавним эпизодом проявления неврологической симптоматики, имеющих симптомный каротидный стеноз 70–99%, при ожидаемой продолжительности жизни не менее 5 лет. При этом не должно быть тяжелого поражения сердечно-сосудистой, легочной систем, которые могут значительно увеличивать риск хирургических осложнений. У этой категории больных КЭАЭ имеет предпочтение перед стентированием.

Баллонная ангиопластика со стентированием показана больным с симптомным каротидным стенозом 70–99% при отсутствии технической возможности для проведения КЭАЭ или при наличии тяжелого поражения сердечно-сосудистой, легочной систем, в случае если стеноз вызван лучевой терапией или при лечении рестеноза после КЭАЭ.

КЭАЭ эффективна у больных с асимптомным каротидным стенозом 60–99%. Однако эффективность операции не настолько велика, как у симптомных больных. При этом метаанализ данных ACAS и ACST не подтвердил эффективности КЭАЭ при асимптомных стенозах у женщин. Анализ данных всех проведенных исследований по хирургическому лечению асимптомных стенозов артерий каротидного бассейна показал незначительный абсолютный успех данного вида лечения: снижение частоты развития ишемического инсульта на 1% в год, при частоте развития периперационного инсульта и смерти, равной 3%. Таким образом, можно сделать вывод, что наиболее оправданным методом лечения большинства пациентов с «асимптомными» стенозами ВСА все-таки является рациональная медикаментозная терапия.

Несмотря на общие черты клинических результатов, исследования КАС значительно различаются в отношении сообщаемой периперационной безопасности данного метода лечения по сравнению с КЭАЭ. В исследовании CREST продемонстрирован схожий уровень 30-дневной летальности и инсульта, а в исследованиях EVA 3S и ICSS пациенты группы КАС имели в два раза большую вероятность развития инсульта в периперационном периоде. На фоне относительно низкого числа периперационных неврологических осложнений процедура стентирования связана

с повышенным риском образования новых ишемических повреждений в веществе мозга, по данным ДВМРТ, по сравнению с КЭАЭ [154, 155].

Риск развития периперационных НМК различается в зависимости от вида проведенного вмешательства. Так, по данным различных рандомизированных исследований, показано, что риск периперационного ИИ составляет 3,35% для асимптомных больных без симптомов и 5,18% для больных с симптомными стенозами [156, 157]. Р. Rothwell и соавт. на основании изучения 50 хирургических статистик выявили риск развития НМК у 7,7% пациентов, наблюдавшихся неврологами, и у 2,3% у больных, наблюдавшихся хирургами. В группе больных с каротидным стенозом, имеющих тяжелое поражение коронарных артерий, показатели летальности и количество осложнений особенно высоки и могут достигать 18% [158].

КАС является технически успешным методом хирургического лечения в 97% наблюдений. Большая часть осложнений приходится на периперационный период и представлена синокаротидным синдромом (38% случаев) и ТИА (7,5% пациентов), развитие которых определяется структурой АСБ. Относительно низкая частота развития инсульта на стороне вмешательства в пери- и отдаленном послеоперационном периодах (4,1 и 0,8% соответственно). При анализе результатов 177 каротидных стентирований, проведенных в нашем центре, острая очаговая неврологическая симптоматика с развитием симптомов на стороне вмешательства в момент проведения КАС развилась у 8,8% пациентов, из них ТИА у 4,7% и инсульт у 4,1%, из которых по типу малого инсульта неврологическая симптоматика протекала у 2,05% больных. В некоторых случаях при ангиопластике и стентировании сонных артерий ИИ может быть следствием длительной брадикардии и гипотензии, возникшей как результат барорефлекса при манипуляциях в синокаротидной зоне [159].

Проведено исследование анализ риска ишемического повреждения вещества головного мозга у пациентов с СД 2, подвергшихся открытому хирургическому (КЭАЭ) или эндоваскулярному (КАС) вмешательствам у 109 пациентов (89 мужчин и 20 женщин, средний возраст $62 \pm 7,4$ года с атеросклеротическим стенозом синуса ВСА). В зависимости от вида хирургического вмешательства в 1-ю группу вошли 62 пациента, которым выполнена КАС с использованием защитного устройства фильтрующего типа, в 2-ю группу – 47 больных, которым проведена КЭАЭ из ВСА.

Рис. 6.3. Острые очаги ишемии в субкортикальном белом веществе лобной доли правого полушария (по данным ДВ МРТ через 24 ч. после вмешательства)

Каротидная эндартерэктомия и КАС рекомендованы симптомным пациентам со стенозом ВСА более чем 50% или асимптомным – со стенозом более 70%

Эндоваскулярное вмешательство выполняли в случаях противопоказаний к КЭАЭ в соответствии с критериями исследования SAPHIRE (Stenting and Angioplasty With Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy), а также с учетом результатов исследования CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial).

Состояние вещества головного мозга до вмешательства и через 24 ч. после него определяли по результатам диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ МРТ) (Magnetom Verio 3 Тл, Siemens). В целях выявления очагов малых размеров оценивали поражение вещества головного мозга методом диффузионно-взвешенных изображений (с коэффициентом диффузионного взвешивания $b=1000$).

Всем пациентам с СД 2 в периоперационном периоде при необходимости проводили инсулинотерапию.

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что проведение ангиохирургических операций на сонных артериях сопряжено с определенным риском ишемического повреждения головного мозга. Ближайший периоперационный период сопровождался образованием острых очагов ишемии (ООИ) в веществе мозга у пациентов группы КАС в 42% наблюдений, группы КЭАЭ – в 25%. В подавляющем большинстве случаев ООИ (по данным ДВ МРТ) имели клинически асимптомное течение (рис. 6.3). Периоперационный инсульт в группах КАС и КЭАЭ диагностирован лишь в 6,4 и 2,1% наблюдений соответственно. Следует, однако, отметить, что Р.М. Rothwell et al. [160] в метаанализе 16 тыс. случаев КЭАЭ у симптомных больных установили интересную «закономерность»: частота периоперационных инсультов

при постановке диагноза неврологом составляла 7,7%, сосудистым хирургом – 2,3%.

Согласно полученным результатам, наличие СД может оказывать влияние на риск периперационного повреждения вещества мозга. Ранее была показана связь между структурными тканевыми характеристиками бляшки и риском развития ишемического нарушения мозгового кровообращения. По данным ультразвукового исследования, наличие бляшек, содержащих очаги атероматоза и кровоизлияния, способствует повышению риска эмболий во время проведения КАС. При выполнении КЭАЭ возникновение периперационных ишемических изменений в мозге связывают с частичной интраоперационной деструкцией участков покрышки, атероматозных масс, множественных кальцификатов, расположенных в очагах атероматоза и поверхностных отделах бляшки, с последующей эмболизацией ветвей ВСА [161].

СД 2 является распространенным заболеванием среди пациентов с каротидным стенозом, подвергающихся оперативному вмешательству. При этом необходимо отметить важность эффективной терапии СД 2.

Потребность в инсулинотерапии до операции может служить фактором более чем семикратного увеличения риска периперационного инсульта и летального исхода после проведения КЭАЭ. Это свидетельствует о том, что хронические метаболические нарушения чаще приводят к ишемическим событиям и летальности, в связи с чем требуется более «агрессивный» гликемический контроль у пациентов с СД 2. Следует отметить, что в приведенном нами исследовании инсулинотерапия проводилась по показаниям: в периперационный период среди больных СД без нарушения сознания и других перечисленных выше осложнений, способных самостоятельно принимать пищу, путем подкожной интенсифицированной инсулинотерапии, при условии по возможности поддерживать целевой диапазон гликемии и избегать гипогликемии. Интраоперационно гликемия определялась ежечасно. Для управления гликемией использовали инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный). Эпизоды гипогликемии на фоне введения в ходе данного исследования отмечены не были.

Следует отметить, что пациенты с СД 2 являются первоочередными кандидатами на проведение ангиореконструктивных операций. Оценка

возможности улучшения прогноза благодаря долгосрочному обеспечению нормализации состояния углеводного обмена перед вмешательством требует дополнительных исследований. Кроме того, неясно, что имеет первостепенное значение для прогноза жизни пациента: коррекция углеводных нарушений, которая может потребовать достаточно много времени (месяцы), или проведение операции, направленной на предотвращение ОНМК.

Выявленные показатели периоперационных цереброваскулярных осложнений, в том числе нередко клинически асимптомные, могут быть отчасти объяснены высокой информативностью нейровизуализационной части проведенной работы. Отнюдь не умаляя успешность ангиохирургических вмешательств, авторы вынуждены констатировать развитие ООИ после эндоваскулярного и открытого вмешательств. Это потребует более детального проспективного исследования, посвященного данным операциям, именно с акцентом на изучение факторов риска, приводящих к формированию изменений в веществе мозга. Такая чрезвычайно актуальная проблема должна быть поставлена как перед ангиохирургами, так и перед неврологами, поскольку даже клинически асимптомные очаги могут являться морфологическим базисом для развития в последующем когнитивных нарушений у этих пациентов [162].

Оценивая влияние МС на ближайшие и отдаленные результаты оперативного лечения, можно говорить о высокой эффективности хирургического лечения атеросклеротической патологии сонных артерий у пациентов с СД 2, несмотря на исходно более высокую отягощенность этих пациентов. Основной причиной смерти при катamnестическом наблюдении являлась кардиальная патология. Так, ОИМ перенесли 11% пациентов [163]. Это говорит о необходимости тщательного кардиологического контроля у больных СД 2, учитывая склонность таких пациентов к безболевым формам ишемии миокарда. В 67% случаев инфаркт миокарда в отдаленном периоде развивался у пациентов, имевших отрицательные нагрузочные пробы в дооперационном периоде. Недооценка коронарного резерва у этих больных приводит к высокой смертности в отдаленные сроки после операций. По данным А.А. Фокина с соавт. (2011), основными причинами смерти в обеих группах являлись кардиальные осложнения и онкологические заболевания, в то время как летальный ИИ со стороны оперированных

СА в группе СД 2 не превышал 4,7% [164]. Больные с МС подвержены более быстрому прогрессированию атеросклеротического процесса, о чем свидетельствует большее количество перенесенных реконструкций контралатеральных ВСА. У больных с нарушениями углеводного обмена достоверно чаще выявлялись двусторонние стенозы ВСА по сравнению с пациентами без МС. После вмешательств на ВСА все пациенты, особенно больные СД 2, должны рассматриваться как кандидаты на реконструкцию других артериальных бассейнов. В отдаленном периоде после каротидных реконструкций прогрессирование атеросклеротического процесса требует более частой реваскуляризации коронарного бассейна у больных СД 2, а своевременное выявление и рациональное лечение атеросклеротических поражений магистральных артерий нижних конечностей у больных СД 2 в большинстве случаев (84%) помогает избежать развития критической ишемии и сохранить конечность.

Аналогичные данные были получены и в исследовании Е.М. Баркаускас с соавт. (2008). Наличие СД у больных стенозом ВСА меняет значимость сердечно-сосудистых факторов риска и характер клинических проявлений болезни, а также повышает операционный риск КЭАЭ. Пациенты с СД и стенозом ВСА были моложе, среди них было в 3 раза больше больных с ожирением, а курящих – в 2 раза меньше по сравнению с больными, не страдавшими СД. Смерть и инсульт после операции чаще регистрировались в группе больных СД, чем в группе без СД (12 против 3,4%; $p < 0,001$), однако периоперационных инфарктов миокарда у пациентов с СД не было [165].

Развитие новых немых очагов в веществе мозга после хирургического вмешательства способствует прогрессированию имеющейся хронической цереброваскулярной патологии у пациентов с МС, и в первую очередь нарастанию КН [166]. Имеющиеся в настоящее время данные о динамике когнитивных функций после вмешательств на сонных артериях довольно противоречивы [167–169]. Наряду с позитивным влиянием восстановления церебральной перфузии обсуждается риск преходящего или стойкого ухудшения высших психических функций, обусловленный последствиями глобальной анестезии при проведении КЭАЭ, а также существенной гемодинамической нестабильностью (брадикардия, артериальная гипотония) при КАС. Самостоятельным негативным фактором считают также интраоперационную церебральную микроэмболизацию.

Результатом совокупного неблагоприятного влияния перечисленных причин являются новые ишемические очаги в веществе мозга, которые при целенаправленной нейровизуализации выявляются у 17% больных, подвергшихся КЭАЭ, и до 50% пациентов после КАС [170]. Влияние этих изменений на динамику когнитивных функций в отдаленные сроки нуждается в уточнении, так как в перспективе может изменить подход к выбору метода хирургической коррекции и тактики ведения пациентов в послеоперационном периоде.

6.2.7. Антиоксидантная и нейрометаболическая терапия хронических цереброваскулярных заболеваний на фоне метаболического синдрома

В попытке максимально возможным образом оказать помощь пациенту с ХЦВЗ врач вынужден выписывать несколько препаратов одновременно, увеличивая риск развития их потенцирующего влияния или несовместимости. Кроме того, пациент с КН, принимающий большое число различных препаратов, часто забывает вовремя принять лекарства или самостоятельно меняет дозировку и продолжительность курса. Во избежание подобных ситуаций предпочтение следует отдавать препаратам с многофакторным поливалентным действием, имеющим достаточную доказательную базу эффективности и безопасности применения. Использование комплексного обследования, в том числе с исследованием метаболизма нервной ткани, позволяет не только более точно установить характер неврологического дефекта и состояние высших мозговых функций пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью, но и оценить эффективность проводимого лечения.

В течение последних 20 лет в ФГБНУ «НЦН» разрабатываются принципы лекарственной терапии у пациентов с хроническими формами ЦВЗ – ДЭ и последствиями НМК. В результате этих исследований была определена нейропротективная эффективность ряда лекарственных препаратов при лечении ЦВЗ [171].

В лечении ишемических ХЦВЗ широко используются препараты, воздействующие на микроциркуляторное русло: пентоксифиллин, винпоцетин, экстракт гинкго билоба и др.; блокаторы кальциевых каналов (циннаризин, флюнаризин, нимодипин); блокаторы α_2 -адренорецепторов

(ницерголин). Улучшению когнитивных функций при ХЦВЗ могут способствовать препараты, обладающие нейрометаболическим действием: гинкго билоба, пирацетам, энцефабол, актовегин, кортексин, церебролизин.

Так как активизация процессов ПОЛ, особенно при ее сочетании с МС, является важным этапом патобиохимического каскада при развитии цереброваскулярной патологии, патогенетическим компонентом терапии хронической ишемии мозга является назначение препаратов, обладающих антиоксидантной и противогипоксической активностью, то есть способностью обрывать цепь реакций свободнорадикального окисления, связывать свободные радикалы и стимулировать антиоксидантную систему тканей [172].

Свободные радикалы могут нарушать синтез NO, который в норме уменьшает АТ, замедляет адгезию моноцитов и лейкоцитов к эндотелию, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, а также препятствует окислению ХС ЛПНП. Чувствительность мозга к токсическому воздействию свободных радикалов определяется высоким содержанием в мембранах нейронов мозга липидов с полиненасыщенными жирными кислотами и ионов металлов с переменной валентностью. Достижение целевого уровня показателей углеводного обмена не обеспечивает ликвидацию проявлений окислительного стресса у пациентов с МС/СД 2. Предпочтение следует отдавать препаратам с многофакторным поливалентным действием, имеющим доказательную базу эффективности и безопасности применения. Рассмотренные выше патогенетические особенности диктуют необходимость применения у данной категории пациентов фармакологических препаратов комплексного воздействия на основные патогенетические звенья ЦВЗ, протекающие на фоне сосудистой патологии. Одним из таких препаратов является широко используемый в ангионеврологической практике оригинальный отечественный препарат Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Действие мексидола обусловлено его антиоксидантными, антигипоксантами и мембранопротективными эффектами, которые реализуются различными путями: он ингибирует свободнорадикальное окисление липидов клеточных мембран; стабилизирует клеточные мембраны эритроцитов и тромбоцитов; повышает активность супероксиддисмутазы (основного антиоксидантного фермента), ингибирует синтез простагландинов, повышает соотношение простагландин/тромбоксан А,

и тормозит образование лейкотриенов; оказывает липид-регулирующее действие, снижая соотношение холестерина/фосфолипиды; модулирует активность таких ферментов, как фосфодиэстераза, циклические нуклеотиды, аденилатциклаза, ацетилхолинэстераза и др.; усиливает способность рецепторных комплексов мембран клеток мозга к связыванию с нейромедиаторами. Все эти свойства мексидола обуславливают его основные фармакологические эффекты – противоишемическое, антигипоксическое, ноотропное и антиатерогенное действие.

Собственный опыт использования мексидола у больных ХЦВЗ свидетельствует об улучшении состояния пациентов и уменьшении выраженности наиболее часто встречающихся клинических проявлений данной патологии: вестибуломозжечкового, астено-невротического и цефалгического синдромов. При общей оценке эффекта лечения было выявлено четкое превалирование положительных результатов. В этих случаях улучшение состояния с уменьшением или исчезновением симптомов отметили 89% пациентов. Положительная оценка терапии была дана и врачом-исследователем в 90% случаев.

При оценке биохимических проявлений МС (ИР, нарушения углеводного и липидного обмена) на фоне курсового лечения мексидолом (в/в капельно по 500 мг (утром по 10,0 мл 5%-ного раствора на 250,0 физиологического раствора) в течение 14 дней, затем по 125 мг 3 раза в день в течение 3 месяцев) был получен четкий положительный эффект в виде существенного уменьшения явлений ГИ и ИР ($p < 0,05$).

Улучшение уровня гликемии отмечено у подавляющего большинства (66%) больных. При этом снижение гликемии происходило не за счет наращивания ГИ, а, наоборот, сопровождалось существенным улучшением чувствительности к инсулину, снижением уровня базального С-пептида с $4,06 \pm 2,55$ до $2,7 \pm 1,1$ ($p = 0,0035$). Эти процессы нашли отражение в значимом снижении индекса ИР НОМА-2 – с $3,42 \pm 2,1$ до $2,22 \pm 0,96$ ($p = 0,001$). Этому сопутствовало также достоверное снижение уровня С-пептида с $4,03 \pm 2,52$ до $2,7 \pm 1,09$ ($p < 0,003$) (рис. 6.4).

Улучшение показателей липидного спектра крови проявилось в виде существенного снижения уровня ТГ – с $2,3 \pm 0,9$ (до лечения) до $1,9 \pm 0,77$ ммоль/л после ($p = 0,00005$). При этом отмечено значимое снижение уровня ХС ЛПНП с $3,05 \pm 0,83$ до $2,77 \pm 0,67$ ммоль/л ($p = 0,01$) (рис. 6.5).

Рис. 6.4. Динамика показателей углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне терапии мексидолом (* $p=0,001$, ** $p=0,0035$)

Рис. 6.5. Динамика показателей холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов на фоне терапии мексидолом у больных сахарным диабетом 2-го типа (* $p=0,01$, ** $p=0,00005$)

Так, в проведенных исследованиях у пациентов с ЦВЗ была установлена зависимость клинической эффективности препарата от исходного состояния процессов ПОЛ. Максимальный терапевтический эффект мексидола наблюдался у больных с изначально повышенным содержанием продуктов ПОЛ и истощенной антиоксидантной защитой, что свидетельствует в пользу большой роли окислительного стресса в патогенезе ХЦВЗ (рис. 6.6).

Проведение вышеуказанного курса лечения способствовало значимому снижению плазменной концентрации нитрита и уровня NO как показателей окислительного стресса и биомаркеров атерогенеза ($p<0,005$) (рис. 6.7).

С полученными биохимическими изменениями коррелируют и структурные изменения сосудистой стенки (по данным ультразвукового иссле-

Рис. 6.6. Корреляция между исходным уровнем гидроперекисей липидов (а, б) и динамикой неврологических симптомов в баллах (в, г) под действием мексидола; а, в – группа терапии мексидолом, б, г – контрольная группа, корреляция отсутствует

Рис. 6.7. Изменения биомаркеров атерогенеза на фоне антиоксидантной терапии

дования). Так, у пациентов с СД 2 и исходным утолщением КИМ на фоне лечения мексидолом в 26% случаев отмечено уменьшение его толщины.

Представляют интерес полученные новые данные, свидетельствующие о том, что применение мексидола в терапии сопутствующего МС способствует уменьшению таких его основных проявлений, как ИР, гипертриглицеридемия и гипергликемия [173].

6.2.8. Персонализация нейрометаболической терапии

Проблема когнитивных расстройств сосудистого генеза в последнее время актуализировалась как в связи с возрастанием требований к когнитивной сфере человека по мере развития современного общества, так и с увеличением в целом в популяции продолжительности жизни. КН при сосудистом поражении головного мозга варьируют от минимальных расстройств до деменции и включают дефицит внимания и ухудшение способности быстрой ориентации в меняющейся обстановке, снижение памяти, особенно на текущие события, замедленность мышления, быструю истощаемость при напряженной умственной работе [174]. По степени тяжести развивающихся КН выделяют легкие, умеренные и тяжелые. Особую значимость, в том числе в контексте профилактической направленности, в настоящее время приобрела проблема умеренных КН, поскольку именно раннее их выявление и своевременное проведение адекватной терапии позволяет существенно улучшить прогноз [175].

За последние 20 лет проведено огромное количество экспериментальных и клинических исследований, которые позволили выявить различные механизмы повреждения нервной ткани при ишемии и установить мишени для терапевтического вмешательства: практически каждый элемент патофизиологического каскада является точкой приложения того или иного нейропротективного агента [176]. Несмотря на спорные моменты в отношении доказательной базы назначения этой категории лекарственных средств [177], они являются одними из самых востребованных и назначаемых в реальной клинической практике.

Широкое внедрение различных методов нейровизуализации стало существенным базисом для количественной и качественной трансформации наших представлений о патологии мозга. Настоящим прорывом в этой области стало внедрение в медицинскую практику фМРТ, позволяющей изучать структурные и функциональные аспекты различных систем ЦНС *in vivo*.

Большинство методик фМРТ основываются на BOLD-контрасте (blood oxygen level-dependent). Основная концепция данного эффекта может быть сформулирована следующим образом: BOLD-контраст основан на изменении гемодинамики в отдельных участках головного мозга в ответ на их активацию и заключается в снижении уровня дезоксигемоглобина

и повышении уровня оксигемоглобина. Подобное приводит к повышению гомогенности магнитного поля и, следовательно, к усилению интенсивности сигнала на серии T2*-изображений. Количественная оценка усиления сигнала, таким образом, позволяет определить нейрональную активацию. Это достигается при выполнении испытуемым, находящимся в МР-томографе, определенных заданий – парадигм, в которых происходит чередование так называемых активных состояний (выполнение задания) с пассивными (фаза покоя). Во время выполнения какого-либо действия в участке мозга, отвечающем за выполнение этой функции, происходит усиление перфузии и сатурации кислорода, что приводит к усилению МР-сигнала. При сравнении (субтракции) фаз покоя и фаз активации возможно точно локализовать структуры мозга, отвечающие за выполнение изучаемой функции. Так называемые «сети покоя» позволяют исследовать изменения, происходящие вследствие болезни в анатомии функциональных сетей, и выявить нейровизуализационные фенотипы заболеваний ЦНС [178].

Благодаря фМРТ было показано, что патологический процесс, как правило, выходит за рамки предполагаемого основного фокуса заболевания и вовлекает различные сети взаимодействий. Эти фенотипы могут явиться базисом – своеобразными маркерами для проведения фармакологической фМРТ (фарм-фМРТ) при исследовании действия различных лекарственных веществ, а также для установления эффективности лечения, зависимости доза-эффект и определения побочных явлений от препаратов [179].

В настоящее время большой интерес представляет применение фМРТ при фармакологических исследованиях препаратов с заявленным нейрометаболическим действием. Проводимое параллельно нейропсихологическое исследование позволяет визуализировать объем и локализацию зон активации в ответ на различные когнитивные стимулы. Корреляционный анализ выявленных нейровизуализационных и нейропсихологических данных с большей долей вероятности может выявить нейропротективное влияние различных препаратов.

В течение последних 10 лет в Научном центре неврологии был проведен ряд клинико-нейровизуализационных исследований для оценки эффективности и механизмов действия препаратов с заявленным

нейрометаболическим действием. Целью этих исследований являлась объективизация их воздействия на когнитивную сферу у больных с различными проявлениями хронической ишемии мозга.

Всего в исследования были включены 154 пациента с диагнозом «Цереброваскулярная болезнь: Дисциркуляторная энцефалопатия», сопоставимых по полу и возрасту, имевших сходную неврологическую симптоматику, представленную в том числе умеренными КН. При определении характера ЦВЗ использовалась «Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга», разработанная в НИИ неврологии [180]. Критерием включения в исследование являлась оценка по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) не менее 24 баллов, критерием исключения – грубые двигательные и речевые нарушения.

Для клинической оценки влияния исследуемых препаратов был использован унифицированный подход с определением основных субъективных и объективных симптомов хронической ишемии мозга по 5-балльному рейтингу (от 0 баллов – отсутствие до 4 баллов – максимальное проявлением симптома). Анализ нейропсихологической сферы проводился с помощью когнитивных тестов (исследование слухоречевой памяти, тест «свободные ассоциации», таблица Шульте, тест МоСа, серийный счет) до и после курса лечения. Все пациенты получали базисную терапию, регламентированную Федеральным стандартом [181], исключалось назначение вазоактивных и ноотропных препаратов (кроме исследуемого).

В нейровизуализационной части исследования проводилось сканирование головного мозга на МР-томографе с напряженностью магнитного поля 1,5T (Magnetom Avanto, Siemens, Германия).

Всем пациентам предлагалось выполнить ряд мнестических заданий, адресованных к зрительной памяти. Была разработана собственная оригинальная методика с использованием когнитивных заданий для определения тех или иных зон максимальной активности головного мозга при выполнении фМРТ [182]. В основе данной когнитивной парадигмы лежит возможность реализации пациентом следующих зрительных стимулов:

1. Идентифицировать по полу (муж/жен) предъявляемые лица людей – 24 карточки;

Рис. 6.8. Динамика клинических симптомов на фоне лечения винпоцетином (кавинтоном)

Рис. 6.9. Динамика когнитивных функций на фоне лечения винпоцетином (кавинтоном)

2. Узнать из других 24 карточек 12 ранее предъявленных;
3. Определить правильность решения арифметических примеров (действия + и -).

Исследование проводилось двукратно (до начала приема препарата и после курса лечения). В течение одной сессии сканирования каждый пациент выполнял задание, которое было прорепетировано с ним до начала исследования. В результате статистической обработки были получены индивидуальные карты активации головного мозга для каждого пациента, а также суммарная карта активации для всей выборки.

До лечения

После лечения

Рис. 6.10. Результаты функционального МРТ-исследования до и после лечения винпоцетином (кавинтоном) (групповой анализ)

Для анализа изменений зон активации мозга в динамике использовался парный тест.

Одним из первых препаратов для изучения с использованием фМРТ явился винпоцетин (кавинтон), эффективность которого у пациентов с хроническими ЦВЗ хорошо известна. Всего в исследование был включен 41 пациент. При использовании его в нарастающей дозировке в течение 10 дней: 1–2-й день по 20 мг, 3–4-й день по 30 мг, 5–6-й день по 40 мг, 7–10-й день – по 50 мг на 400 мл физиологического раствора в/в капельно – отмечен положительный клинический эффект в виде регресса основной неврологической симптоматики (головокружения и атаксии при ходьбе, головные боли), уменьшения субъективных симптомов заболевания, а также улучшения общего состояния у 85% больных (рис. 6.8).

Вместе с этим выявлено улучшение выполнения нейропсихологических тестов у 81% больных (рис. 6.9).

Сопоставление результатов фМРТ головного мозга до и после курса инфузий винпоцетина (кавинтона) обнаружило расширение исходных зон активации (в теменно-затылочной области и парамедиально в зоне

Рис. 6.11. Динамика клинических симптомов на фоне лечения церебролизин

Рис. 6.12. Динамика когнитивных функций на фоне лечения церебролизин

проекции ассоциативных связей полушарий мозга) и усиление их интенсивности (рис. 6.10).

Еще одним из препаратов, доказавшим свою безусловную эффективность при лечении больных с хронической ишемией мозга, является церебролизин. Курс лечения церебролизин составил 14 дней, в течение которых 22 пациента получали препарат в/в капельно в дозе 30 мл на 250 мл физиологического раствора 1 раз в сутки.

При оценке эффективности церебролизина на неврологические проявления заболевания получен положительный эффект в отношении таких симптомов, как головные боли, астенические проявления

(слабость, общая утомляемость), а также уменьшение выраженности вестибулярно-мозжечковой симптоматики. В половине случаев пациенты отметили улучшение качества сна. В целом улучшение состояния с уменьшением или исчезновением симптомов отметили 96% пациентов (рис. 6.11).

При оценке КН на фоне двухнедельного курса в/в инфузий получены позитивные изменения в виде улучшения ассоциативной деятельности и устойчивости к интерферирующим воздействиям у 56% больных. Вследствие улучшения внимания более высокие результаты были получены в тестах на оперативную память. Следует отметить, что более четкая динамика выявлялась при легких и средней степени тяжести КН, в то время как у пациентов с выраженными изменениями когнитивной деятельности курс лечения приводил к незначительной динамике мнестических нарушений (рис. 6.12).

Анализ нейровизуализационных данных до и после курса лечения церебролизином выявил реорганизацию зон активации при предъявлении стимула, характеризующуюся уменьшением активности зрительной и двигательной коры, и достоверное уменьшение зон активации как основных когнитивных зон, так и в лобно-височных областях. Кроме того, обнаружено уменьшение активации в проекции ассоциативных областей (межполушарная область) (рис. 6.13).

Эффективность отечественного препарата пептидной структуры Кортексин также была изучена по аналогичному дизайну. 44 пациента получали кортексин в суточной дозе 20 мг в сутки (в/м по 10 мг 2 раза в день в течение 14 дней).

По окончании этого курса лечения в преобладающем количестве случаев отмечалось уменьшение выраженности субъективных и объективных симптомов: эмоциональной лабильности, тревоги и депрессивных реакций, утомляемости, головной боли, головокружения (рис. 6.14).

После лечения кортексином выявлена четкая тенденция к увеличению объема слухоречевой памяти (как непосредственной, так и отсроченной), а также увеличение продуктивности ассоциативно-вербальной деятельности при подборе слов по категориальному признаку (рис. 6.15).

Достигнутый положительный клинический и нейропсихологический эффект при сопоставлении с результатами функциональной МРТ соче-

Рис. 6.13. Результаты фМРТ-исследования до и после лечения церебролизин (групповой анализ) тался с достоверным уменьшением зон активации после лечения препаратом кортексином, особенно в височных и лобных долях (рис. 6.16).

В клинической практике широко и успешно используется актовегин, однако существует различное мнение относительно доз препарата, необходимых для лечения различных форм ЦВЗ. Для уточнения оптимальной

Рис. 6.14. Динамика клинических симптомов на фоне лечения кортексином

Рис. 6.15. Динамика когнитивных функций на фоне лечения кортексином

дозы препарата при лечении КН сосудистого генеза пациенты методом случайной выборки были разделены на две группы: в 1-й группе (23 пациента) препарат назначался в виде в/в капельных инфузий с дозой препарата 1000 мг/сут, пациентам 2-й группы (24 пациента) – в дозе 160 мг/сут в течение 14 дней.

Показано благоприятное влияние препарата актовегин на основные неврологические проявления у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. При этом отмечен значительный дозозависимый эффект актовегина – при увеличении дозы препарата показан достоверно лучший клинический эффект в виде регресса вестибулярно-мозжечковых

Рис. 6.16. Результаты фМРТ-исследования до и после лечения кортексином (групповой анализ)

Рис. 6.17. Динамика субъективных симптомов на фоне лечения актовегином в 1-й группе (1000 мг актовегина/сут) и вегетативных нарушений: улучшение в 90% случаев в первой группе, по сравнению со второй – 61% случаев, ($p<0,05$) (рис. 6.17, 6.18).

Нейропсихологическое исследование показало, что в 1-й группе пациентов, получавших актовегин в дозе 1000 мг/сутки, несмотря на изначально худшие показатели, отмечено более выраженное и значимое улучшение основных исследуемых когнитивных параметров (рис. 6.19).

При проведении фМРТ головного мозга до и после курса лечения актовегином в целом по всей выборке пациентов выявлено увеличение зон функциональной активности мозга у подавляющего большинства обследованных пациентов как при дозе 160 мг/сут, так и при 1000 мг/сут, однако большие дозы препарата вызывают

Рис. 6.18. Динамика субъективных симптомов на фоне лечения актовегином в 2-й группе (160 мг актовегина/сут)

Рис. 6.19. Динамика когнитивных функций на фоне лечения различными дозами актовегина (* $p < 0,005$)

достаточно большое увеличение силы сигнала и зон активации (рис. 6.20, 6.21).

Имеющийся на сегодняшний день большой исследовательский багаж, современные клинические рекомендации и стандарты отводят нейропротекторам при лечении хронических ЦВЗ особое место [184].

Основными современными тенденциями использования препаратов с нейропротективными, нейрометаболическими и нейрорегенеративными свойствами являются применение значительно более высоких доз, а также длительный (до полугода) прием лекарственных средств на фоне адекватной

Рис. 6.20. Результаты функционального МРТ-исследования до и после лечения актовегином в 1-й группе (доза 1000 мг) (групповой анализ)

Рис. 6.21. Результаты функционального МРТ-исследования до и после лечения актовегином у пациентов 2-й группы (доза 160 мг) (групповой анализ)

базисной терапии основного сосудистого заболевания. Вместе с тем все актуальнее звучит необходимость индивидуализированного, персонифицированного подхода, который в вопросе лечения КН должен являться доминирующим, учитывая базовый преморбидный фон каждого пациента.

Чрезвычайно большие надежды на верификацию происходящих в веществе мозга изменений отводятся современным методам ней-

ровизуализации (прежде всего фМРТ). Положительные особенности фарм-фМРТ заключаются в возможности исследования эффектов фармакологических препаратов на уровне нейрональных сетей, в то время как позитронная эмиссионная томография и молекулярные методы могут выявить области максимальной концентрации препарата, рецепторов к нему, но не дают информации о его воздействии на функциональном уровне [184]. Следовательно, фарм-МРТ позволяет «системно» оценить эффекты применения препарата, независимо от его биохимического механизма действия. Препараты зачастую действуют на несколько подтипов рецепторов, расположенных в различных областях, поэтому и эффективность лекарственных средств может зависеть от совместной активации различных структур мозга. Вместе с тем фМРТ позволяет определять совокупный эффект на нескольких областях мозга [185]. В связи с этим с помощью фарм-МРТ возможно построение так называемых карт активации для дальнейшего тестирования эффектов препарата. Немаловажным преимуществом данного метода является отсутствие ионизирующего излучения и биологических побочных эффектов.

Использование фарм-фМРТ вместе с комплексным клинико-лабораторным подходом позволяет раскрыть новые аспекты действия уже хорошо известных и используемых при лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения препаратов [183, 187-189].

В таблице 6.13 отражены предполагаемые варианты церебропротективного воздействия исследованных в цикле работ нашего Центра препаратов на функции мозга, что, однако, не исключает другие варианты их действия.

Разработка наиболее рационального подхода к коррекции КН у больных с ЦВЗ – сложная и комплексная задача, требующая тщательной оценки клинических, нейрофизиологических, нейропсихологических и нейровизуализационных данных. Особый оптимизм в плане выработки индивидуализированных карт фМРТ для каждого пациента сменяется некоторым пессимизмом. Так, в связи с определенными методологическими трудностями метод фМРТ косвенно определяет нейрональную активность за счет изменения концентрации дезоксигемоглобина в крови в ответ на изменение метаболических потребностей нейронов (BOLD-эффект). Кроме того, применение препаратов вызывает

очень небольшие изменения сигнала на фМРТ. Поэтому, как правило, используют так называемую фМРТ покоя. В этом случае сравнивают паттерны активации, определяемые на фМРТ на фоне приема препаратов и без них (или при приеме плацебо). Изменение BOLD-сигнала может происходить за счет работы препарата как на нейрональном, так и на васкулярном уровне, что усложняет интерпретацию результатов. Для более правильной интерпретации изменений BOLD-сигнала дополнительно оценивают скорость МК с помощью метода меченых артериальных спинов (ASL).

Подводя итоги, можно констатировать, что имеющийся на сегодняшний день недостаток знаний в области такого важнейшего стратегического направления лечения ишемических ЦВЗ и сопряженных с ним КН может быть восполнен более широким и адаптированным к клинической практике внедрением метода фармакологической фМРТ [190].

6.2.9. Новые подходы к лечению ожирения

Современные методы нейровизуализации позволяют оценить работу тех или иных звеньев регуляторной пищевой системы, ее изменения, гипер- или гипоактивацию тех или иных областей коры и подкорковых структур. Так при позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии используют радиоактивные препараты для определения концентрации интересующих молекул в тканях – например, рецепторов дофамина в стриатуме. Однако получаемые результаты исследования противоречивы: получена как прямая, так и обратная зависимость между способностью дофаминовых рецепторов связываться с радиофармпрепаратами и ИМТ [22]. Кроме того, оба метода обладают низким пространственным разрешением и несут лучевую нагрузку на организм пациента. Поэтому большую популярность приобрел метод фМРТ, в основе которого лежит отражение локальных изменений нейрональной активности через изменения парамагнитных свойств гемоглобина крови, притекающей к функционально активным участкам головного мозга. Кроме того, набирает популярность методика генетической фМРТ, когда проводится сопоставление активации участков головного мозга, богатых дофаминовыми рецепторами, и аллелей генов, связанных с повышенным ИМТ [192].

Таблица 6.13. Преимущественный механизм действия препаратов на зоны когнитивной ответственности

Препарат	Механизм действия	Данные фМРТ до лечения	Данные фМРТ после лечения	Уточнение механизма действия
Винпоцетин (кавинтон)	Вазоактивный, антиагрегантный	Активация зон в теменно-затылочной, лобной областях	Расширение зон первичной активации и усиление интенсивности сигнала от них, появление новых зон активации парамедианно в проекции ассоциативных волокон	Цереброактивирующее действие, улучшение микроциркуляции
Кортексин	Нейротрофический	Активация зон в височных и лобных долях	Уменьшение зон первичной активации	Уменьшение энергетических затрат мозга
Церебролизин	Нейротрофический	Активация зон в теменно-затылочной, лобной областях	Уменьшение активации зон в теменно-затылочной, лобной областях	Уменьшение энергетических затрат мозга
Актовегин	Вазоактивный и метаболический	Активация зон в теменно-затылочной, лобной областях	Увеличение первичных зон активации мозга	Улучшение микроциркуляции и метаболизма нейронов

Все вышеперечисленное диктует необходимость поиска новых подходов к терапии ожирения, таких как, например, методики нейростимуляции, осуществляемых с помощью неинвазивной стимуляции головного мозга.

Активация алиментарных зон головного мозга при помощи фМРТ достигается путем предъявления различных стимулов – зрительных, обонятельных или вкусовых [193]. Исследование, как правило, проводится натощак. Одной из наиболее простых в техническом плане и воспроизводимой методикой является предъявление изображений преимущественно высококалорийной пищи, чередующихся с изображениями нейтральных пейзажей [194]. Получаемая в результате активация отражает все звенья регуляторной системы пищевого поведения с возможностью их оценки: обширную активацию зрительной коры (рис. 6.22) как следствие выбранного сенсорного входа информации и участия ее в регуляции пищевого поведения и распознавании потенциальной пищи, особенно в условиях отсутствия запаха и вкуса; активацию элементов интегративного звена – таламуса, верхних теменных долек (7 ПБ) – зон, включенных в дальнейшую обработку информации, поступающей от затылочных долей (зрительной коры) и передачу ее во фронтальную кору [195]. И, наконец, активацию

Рис. 6.22. Зоны активации для группы здоровых добровольцев (групповой анализ) при выполнении парадигмы, наложенные на объемное изображение головного мозга (вверху) и срезы в аксиальной проекции (внизу). ПП – правое полушарие большого мозга, ЛП – левое полушарие. Зеленым цветом обозначена ДЛПФК (9 и 46 ПБ), желтым – верхняя теменная доля (7 ПБ), синим – нижняя теменная доля (40 ПБ). $T > 6.32$, $pFWECorr < 0,05$

орбито-фронтальной, префронтальной коры, передних отделов поясной извилины, островковой коры и гиппокампов – областей, формирующих пищевое поведение в ответ на поступившие сигналы. С точки зрения нейровизуализации, особый интерес представляет дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПФК – 9, 46 ПБ). Она получает сенсорную информацию как о самом организме, так и об окружающей среде, а также эмоциональную и когнитивную информацию от лимбической системы и тесно связана с зонами, ответственными за планирование движения и его выполнение. Поэтому эта область идеально подходит для трансляции всей имеющейся информации о гомеостазе и окружающей среде в адаптивные поведенческие ответы, то есть для принятия решений и проблем выбора [196]. В литературе описано различное изменение объема активации (как уменьшение, так и увеличение) ДЛПФК в левом и/или правом полушариях у пациентов с ожирением [18, 193].

В основе лечения ожирения лежит модификация образа жизни, сопряженная с соблюдением принципов рационального питания со снижением суточной калорийности рациона и ограничением доли жиров до 25–30%, а также с регулярными аэробными физическими нагрузками. Почти в ста процентах случаев ожирение сочетается с нарушением пи-

щевое поведения того или иного типа, в связи с чем даже при наличии достаточной мотивации уменьшение количества употребляемой пищи и изменение ее состава трудно переносится больным. Это определяет сложности в достижении клинически значимого снижения массы тела и поддержания достигнутого результата. В таких случаях показана фармакотерапия ожирения [13]. Однако выбор лекарственных средств для коррекции данного заболевания ограничен, подавляющее большинство из них имеют центральный механизм действия, что, с одной стороны, обеспечивает более выраженное и стойкое снижение массы тела, с другой – сопряжено с определенным риском побочных эффектов.

На сегодняшний день не существует таргетных препаратов для лечения ожирения, достаточно медленно продвигается разработка новых лекарственных средств [197, 198]. В ряде случаев показано применение бариатрических операций [199]. Однако, несмотря на хорошие результаты в плане снижения массы тела и коррекции сопутствующих метаболических нарушений, этот вид лечения связан с риском развития ранних и отдаленных послеоперационных осложнений, а также требует пожизненной заместительной терапии препаратами железа, кальция и поливитаминов [200, 201]. Все вышеперечисленное диктует необходимость поиска новых подходов к терапии ожирения, таких как, например, методики нейро-стимуляции, осуществляемых с помощью неинвазивной стимуляции головного мозга.

К технологиям неинвазивной стимуляции мозга относят две методики: транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) и транскраниальную электрическую стимуляцию (ТЭС).

ТМС – метод неинвазивной стимуляции головного мозга, основанный на принципе электромагнитной индукции, состоящем в возникновении токов проводимости в проводящем теле, помещенном в магнитное поле, за счет изменений магнитного поля со временем (либо при изменении положения этого тела) [202, 203]. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) – метод, состоящий в последовательном нанесении нескольких (как правило, более 1000) стимулов с заданной постоянной частотой и способный оказывать долговременные эффекты на возбудимость коры. В качестве возможных механизмов обсуждаются эффекты рТМС на синаптическую пластичность, секрецию нейротрансмиттеров

и нейротрофических факторов, генетический аппарат нейронов, глиальные клетки, предотвращение клеточной гибели, а также собственные биофизические эффекты магнитного поля [204].

ТЭС, в отличие от ТМС, не способна вызвать деполяризацию мембраны нейрона и формирование потенциала действия. Механизмы долгосрочных эффектов ТЭС изучены в меньшей степени и связаны с механизмами синаптической пластичности.

Методики неинвазивной стимуляции достаточно широко распространены в неврологической и психиатрической практике. Согласно клиническим рекомендациям наивысшим уровнем доказанности эффекта с позиции доказательной медицины обладает применение рТМС в терапии фармакорезистентного рекуррентного депрессивного расстройства и хронической боли [205]. Несколько меньшей доказанностью использование ТЭС (уровень рекомендации В) применяется и у пациентов с фибромиалгией, нефармакорезистентной депрессией, а также с аддиктивными расстройствами различных модальностей [206].

Коррекция нарушений пищевого поведения является относительно новым показанием для применения методов неинвазивной стимуляции мозга. С учетом полученных в экспериментальных и нейровизуализационных исследованиях данных о важной роли дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) в регуляции пищевого поведения в мире в основном используются протоколы неинвазивной стимуляции, увеличивающие активность этого участка [191, 194, 207].

В 2017 г. были опубликованы результаты первого метаанализа исследований, посвященных изучению влияния неинвазивной стимуляции мозга на пищевое поведение. Было показано, что однократная сессия рТМС или ТЭС обладает умеренным и крайне гетерогенным эффектом в отношении влияния на влечение к пище (со статистически значимым эффектом только при применении рТМС). При этом не отмечено влияния стимуляции мозга на фактическое употребление пищи. В исследованиях с проведением курса неинвазивной стимуляции были получены противоречивые результаты [208].

В 2009 г. были опубликованы рекомендации по безопасному применению рТМС, регламентирующие отбор пациентов, показания и противопоказания к проведению рТМС, были рассмотрены такие параметры

стимуляции, как частота, интенсивность, длительность одной серии стимулов и межстимульного интервала и др. [209]. К наиболее частым нежелательным эффектам ТМС относится головная боль, боль в шее, дискомфорт в месте стимуляции, преходящие изменения слуха, синкопе, транзиторные изменения настроения и когнитивных функций [210]. Самым опасным эффектом рТМС является эпилептический приступ, однако риск развития данного побочного эффекта крайне низкий [211]. Четкое соблюдение мер по организации проведения рТМС, описанных Rossi и соавт., позволяет минимизировать все возможные риски для пациента. Так, в проведенных 1000 исследований и сеансов за период с 2013 по 2017 гг. в ФГБНУ «Научный центр неврологии» не было зарегистрировано ни одного ТМС-индуцированного эпилептического приступа.

ТЭС обладает более меньшим спектром нежелательных эффектов и FDA (Food and Drug Administration) рассматривает сеансы ТЭС как не несущие существенного риска [212]. К нежелательным эффектам ТЭС относятся поверхностные ожоги кожи и болезненные ощущения, а также потенциальное повреждение нервной ткани. Использование стандартных протоколов стимуляции и устройств для ТЭС практически полностью исключает возможность превышения безопасных параметров, таких как сила тока и плотность тока [213, 214]. Таким образом, при соблюдении имеющихся рекомендаций по безопасному применению технологий неинвазивной стимуляции мозга они могут считаться безопасными для пациентов.

Подводя итог вышесказанному, можно отметить, что неинвазивная стимуляция мозга является перспективным и безопасным методом модуляции пищевого поведения. Вместе с тем остаются неосвещенными многие вопросы, касающиеся компетенции как эндокринологов, так и неврологов, в том числе с постижением глубинных механизмов стимуляции и ответа мозга, верифицируемых современными методами нейровизуализации. Очевидно, что истинное значение и эффективность новых нейростимуляционных подходов к коррекции пищевого поведения возможно оценить лишь в результате проспективного наблюдения за пациентами с различными формами ожирения. Это, в свою очередь, позволит провести четкое ранжирование показаний и противопоказаний для определения места и объема нейростимуляционных методик в лечении ожирения.

Заключение

Витрувианский человек Леонардо да Винчи – это иллюстрация канонических пропорций человеческого тела, но в наши дни этот стандарт не соответствует реалиям в связи с глобальным наступлением метаболического синдрома.

Подводя итог, можно отметить, что метаболический синдром – прогрессирующее комплексное нарушение обмена веществ, характеризующееся изменениями АД, углеводного, белкового и липидного обменов и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий.

Являясь комплексом патогенетически взаимосвязанных метаболических и сосудистых нарушений, МС стал одной из приоритетных проблем современной медицины. Это связано с взаимоопотенцирующим действием его компонентов, приводящих к быстрому прогрессированию и развитию осложнений сосудистых заболеваний, в том числе и заболеваний головного мозга. В связи с этой глобальностью МС врачи самых разных специальностей должны иметь единые лечебные подходы, включающие воздействие как на процессы патогенеза МС, так и профилактику его осложнений.

Изучение различных аспектов формирования, манифестации, развития осложнений МС чрезвычайно актуально в связи с ранним прогнозированием и профилактикой ЦВЗ. Сведений, которыми обладают неврологи на сегодняшний день, недостаточно для выработки адекватной тактики ведения такого рода больных. Остается много неясных вопросов относительно антигипертензивной, гиполипидемической, антитромботической, метаболической и других составляющих терапии больных с ишемическими ЦВЗ на фоне МС, что должно стать стимулом для продолжения научных исследований в этом направлении.

Важна разработка и реализация стратегии не только профилактики и лечения, но и реабилитации больных с ЦВЗ, которая должна быть направлена как на группы высокого риска, так и на популяцию в целом. Сегодня на передовой рубеж выходит концепция индивидуализированной профилактики – «переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения...» (Указ Президента РФ от 01.12.2016 N 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации»)

Очевидно, в настоящее время от медицинской науки требуется изыскание эффективных мер, направленных на предотвращение развития и прогрессирования цереброваскулярной патологии, а от практической медицины – реализация мультидисциплинарного подхода к ведению

пациентов с высоким риском сосудистых катастроф с позиций следующих стратегических перспектив:

1. Ускорение трансляции экспериментальных и преклинических исследований (развитие новых и более эффективных стратегий предотвращения инсульта, защита мозга от ишемии, от реперфузионных осложнений).

2. предотвращение когнитивных сосудистых нарушений&

а. Изучение взаимосвязи между церебральной микроангиопатией и деменцией,

б) определение молекулярных и клеточных механизмов развития когнитивных нарушений,

в) разработка новых моделей на животных,

г) разработка новых потенциальных терапевтических средств, проведение клинических исследований, в т. ч. мультидисциплинарных.

3. Разработка новых нейровизуализационных индикаторов, радиолигандов и МРТ-маркеров.

4. Создание, внедрение и валидация новых информативных биомаркеров ЦВЗ.

1. Классификация уровней доказательности Оксфордского центра доказательной медицины

Таблица 1. Уровни доказательности

Уровень	Терапия/Профилактика, Этиология/Риск
1a	Систематические обзоры (метаанализы) рандомизированных клинических испытаний (РКИ)
1b	Отдельные РКИ
1c	Серия случаев «All-or-none results» (Все или нет результатов)
2a	Систематические обзоры (с однородностью) когортных исследований
2b	Отдельные когортные испытания (включая низкокачественные РКИ, например, <80% follow-up)
2c	Отчеты по исследованиям. Экологические исследования
3a	Систематические обзоры (с однородностью) исследований «Случай-контроль»
3b	Отдельные исследования «Случай-контроль»
4	Серии случаев (и низкокачественные когортные, и исследования «Случай-контроль»)
5	Мнение экспертов без точной критической оценки или основанное на физиологии и других принципах

Таблица 2. Степени рекомендаций

A	Соответствующий 1-му уровню исследований
B	Соответствующий 3-му уровню исследований или экстраполированный (измененный) из 1-го уровня
C	4-й уровень или экстраполированные из 2-го или 3-го уровня
D	5-й уровень или противоречивые, или неполные данные любого уровня

Oxford Centre for Evidence-based Medicine — Levels of Evidence (March 2009) <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>

2. Индекс CHA₂DS₂-VASc

C	(congestive heart failure) = сердечная недостаточность	1 балл
H	(hypertension) = артериальная гипертензия	1 балл
A	(age) = возраст ≥75лет	2 балла
D	(diabetes mellitus) = сахарный диабет	1 балл
S2	(stroke) = перенесенный инсульт, или транзиторные ишемические атаки, или тромбоэмболии	2 балла
V	(Vascular disease) = сосудистые заболевания, к примеру заболевания периферических артерий (атеросклероз сосудов нижних конечностей), инфаркт миокарда, атеросклероз аорты	1 балл
A	(Age 65–74 years) = возраст от 65 до 74 лет	1 балл
Sc	(Sex) = пол женский	1 балл

3. Шкала CHA₂DS₂-VASc и рекомендации по терапии

Индекс CHA ₂ DS ₂ -VASc	Риск инсульта в %	Риск	Антикоагулянтная терапия	Рекомендации
0	0	Низкий	Антитромботическая терапия не показана или аспирин	Аспирин 75–325 мг/сут или не назначать анти тромботические средства. Предпочтительно не применять анти тромботические препараты
1	1,3	Средний	Пероральные антикоагулянты или аспирин	Оральные антикоагулянты: варфарин под контролем МНО в рамках 2,0–3,0; дабигатран или аспирин 75–325 мг ежедневно. Пероральные антикоагулянты имеют преимущество перед аспирином
2	2,2	Высокий	Пероральные антикоагулянты	Пероральные антикоагулянты: варфарин под контролем МНО в рамках 2,0–3,0; дабигатран, апиксабан, ривороксабан
3	3,2			
4	4,0			
5	6,7			
6	9,8			
7	9,6			
8	6,7			
9	15,2			

4. Модифицированная шкала Рэнкина (MRS, Modified Renkin Scale)

0 – Нет симптомов.

1 – Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов болезни; пациент способен выполнять все обычные повседневные обязанности.

2 – Легкое нарушение жизнедеятельности; пациент не способен выполнять некоторые прежние обязанности, но справляется с собственными делами без посторонней помощи.

3 – Умеренное нарушение жизнедеятельности; потребность в некоторой помощи, но ходит самостоятельно.

4 – Выраженное нарушение жизнедеятельности; не способен ходить без посторонней помощи, справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи.

5 – Грубое нарушение жизнедеятельности; прикован к постели, недержание кала и мочи, потребность в постоянной помощи медицинского персонала.

6 – Смерть пациента.

0	Нет симптомов.
1	Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов: способен выполнять все повседневные обязанности
2	Легкое нарушение жизнедеятельности: не способен выполнять некоторые прежние обязанности, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи
3	Умеренное нарушение жизнедеятельности: требуется некоторая помощь, однако способен ходить без посторонней помощи
4	Выраженное нарушение жизнедеятельности: не способен ходить без посторонней помощи, не способен справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи
5	Тяжелое нарушение жизнедеятельности: прикован к постели, недержание мочи и кала, требует постоянной помощи и присмотра персонала
6	Смерть
ИТОГ (0–6):	

5. Шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale, Brott T., Adams H.P., 1989)

Неврологическая оценка по шкале инсульта NIH проводится для определения уровня неврологического дефицита после инсульта. Высокая оценка соответствует более тяжелому инсульту, даже если он не выявляется при ранней нейровизуализации. Эта шкала применяется в большинстве клинических исследований, также она необходима для оценки состояния пациентов после тромболизиса или антикоагулянтной терапии. Оценка по данной шкале должна проводиться для всех пациентов с инсультом. Последующая оценка поможет оценить изменение состояния пациента.

Уровень сознания	
0 = В сознании, четко отвечает на вопросы	Оценка
1 = Сонлив, но реагирует даже на минимальный стимул – команду, вопрос	
2 = Реакция только в виде двигательных или вегетативных рефлексов либо полная арефлексия	
Уровень сознания: ответы на вопросы. Пациента просят назвать месяц года и свой возраст	
0 = Правильные ответы на оба вопроса или наличие языкового барьера	Оценка
1 = Правильный ответ на один вопрос	
2 = Неправильные ответы на оба вопроса или не может ответить	
Уровень сознания: выполнение команд. Пациента просят закрыть глаза и сжать кулак	
0 = Правильные ответы на оба вопроса или наличие языкового барьера	Оценка
1 = Правильный ответ на один вопрос	
2 = Неправильные ответы на оба вопроса или не может ответить	
Движения глазных яблок	
0 = Полный объем движений	Оценка
1 = Частичный паралич взора или изолированный паралич	
2 = Фиксированная девиация глазных яблок или полный паралич взора, непреодолимый с помощью приема «глаз куклы»	
Поля зрения: исследуется в каждом поле с помощью движений пальцами, которые исследователь выполняет одновременно с обеих сторон	
0 = Норма или давняя слепота	Оценка
1 = Асимметрия или частичная гемианопсия	
2 = Полная гемианопсия	
3 = Билатеральная гемианопсия или кома	

Паралич лицевой мускулатуры	
0 = Нет или седация	Оценка
1 = Минимальный (только сглаженность носогубной складки)	
2 = Частичный (нижняя половина лица)	
3 = Полный (вовлечена вся половина лица) или кома	
Движения в левой руке: пациент удерживает вытянутую руку под углом 90°	
0 = Пациент удерживает руку под углом 90° в течение 10 с, отек или ампутация	Оценка
1 = Пациент вначале удерживает руку в заданном положении, рука начинает опускаться до истечения 10 с	
2 = Пациент не удерживает руку в заданном положении в течение 10 с, но все же несколько удерживает ее против силы тяжести	
3 = Рука падает сразу, пациент не может преодолеть силу тяжести	
4 = Нет движений	
Движения в правой руке: пациент удерживает вытянутую руку под углом 90°	
0 = Пациент удерживает руку под углом 90° в течение 10 с, отек или ампутация	Оценка
1 = Пациент вначале удерживает руку в заданном положении, рука начинает опускаться до истечения 10 с	
2 = Пациент не удерживает руку в заданном положении в течение 10 с, но все же несколько удерживает ее против силы тяжести	
3 = Рука падает сразу, пациент не может преодолеть силу тяжести	
4 = Нет движений	
Движения в левой ноге: пациент поднимает ногу на 30° в течение 5 с	
0 = Пациент удерживает ногу в заданном положении в течение 5 с, отек или ампутация	Оценка
1 = Нога опускается до промежуточного положения к концу 5 с	
2 = Нога падает в течение 5 с, но пациент все же несколько удерживает ее против силы тяжести	
3 = Нога падает сразу, пациент не может преодолеть силу тяжести	
4 = Нет движений	
Движения в правой ноге: пациент поднимает ногу на 30° в течение 5 с	
0 = Пациент удерживает ногу в заданном положении в течение 5 с, отек или ампутация	Оценка
1 = Нога опускается до промежуточного положения к концу 5 с	
2 = Нога падает в течение 5 с, но пациент все же несколько удерживает ее против силы тяжести	
3 = Нога падает сразу, пациент не может преодолеть силу тяжести	
4 = Нет движений	

Речь: оценивается при назывании стандартных картинок	
0 = Нормальная	Оценка
1 = Легкие или средней степени тяжести ошибки в назывании, подборе слов или парафазии	
2 = Тяжелая: полная афазия Брока (моторная) или Вернике (сенсорная)	
3 = Мутизм, или тотальная афазия, или кома	
Дизартрия	
0 = Нет	Оценка
1 = Легкая или средней степени невнятность речи, пациента можно понять	
2 = Выраженная дизартрия (речь невнятная, неразборчивая)	
Атаксия в конечностях: Пальценосовая и пяточно-коленная пробы	
0 = Нет (нет движений в конечностях), невозможно оценить	Оценка
1 = Атаксия имеется в одной конечности	
2 = Атаксия в двух конечностях	
Чувствительность: исследуется с помощью булавки. Если уровень сознания снижен, оценивается только при наличии гримасы или асимметричного отдергивания	
0 = Нормальная, седация или ампутация	Оценка
1 = Легкая и умеренная. Пациент чувствует укол менее остро, но осознает прикосновение	
2 = Значительная или полная утрата чувствительности, не осознает прикосновение	
Синдром «отрицания» (игнорирование)	
0 = Нет или седация	Оценка
1 = Зрительное, тактильное или слуховое игнорирование половины пространства	
2 = Глубокое игнорирование половины пространства по двум и более модальностям	
Итог:	

6. Индекс Бартел (BI, D. Barhtel, 1955)

Индекс активности повседневной жизни (ADL) Бартел. Инструкция:

1. Индекс должен отражать реальные действия больного, а не предполагаемые.
2. Основной целью является установление степени независимости от любой помощи, физической или вербальной, как бы незначительна ни была эта помощь и какими бы причинами ни вызывалась.

3. Необходимость присмотра означает, что пациент не является независимым.

4. Уровень функционирования должен определяться наиболее оптимальным и доступным для конкретной ситуации путем, чаще всего путем опроса пациента, его родственников и друзей, а также медицинского персонала, однако также важно непосредственное наблюдение и здравый смысл. Прямое исследование не требуется.

5. Обычно оценивается функционирование больного за период предшествовавших 24–48 часов, однако иногда обоснован и более длительный период оценки.

6. Средние категории означают, что пациент осуществляет более 50% необходимых для выполнения функции усилий.

7. Категория «независим» допускает использование вспомогательных средств.

Действие	Оценка
ПРИЕМ ПИЩИ	
0 = полностью несамостоятелен (зависим от окружающих)	
5 = частично нуждается в помощи при разрезании, намазывании масла и т.д. или требует специальной диеты	
10 = независим (не нуждается в помощи)	
ПРИЕМ ВАННЫ	
0 = зависим (нуждается в помощи)	
5 = принимает ванну без посторонней помощи (или при приеме душа)	
ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ	
0 = нуждается в помощи при выполнении процедур личной гигиены	
5 = самостоятельно чистит зубы, умывается, причесывается	
ОДЕВАНИЕ	
0 = полностью зависим	
5 = частично нуждается в помощи, но может выполнять примерно половину действий самостоятельно	
10 = не нуждается в помощи (в том числе при застегивании пуговиц, «молний», завязывании шнурков и т.д.)	
АКТ ДЕФЕКАЦИИ	

0 = недержание (или необходимо применение клизмы)	
5 = периодическое недержание	
10 = полностью контролирует	
АКТ МОЧЕИСПУСКАНИЯ	
0 = недержание, или катетеризация, или задержка мочеиспускания	
5 = периодическое недержание	
10 = полностью контролирует	
ПОЛЬЗОВАНИЕ ТУАЛЕТОМ	
0 = полностью зависим от окружающих	
5 = нуждается в некоторой помощи, но часть действий может выполнять самостоятельно	
10 = не нуждается в помощи (одевается, осуществляет гигиенические процедуры)	
ПЕРЕМЕЩЕНИЕ (С КРОВАТИ НА СТУЛ И ОБРАТНО)	
0 = перемещение невозможно, не удерживает равновесие сидя	
5 = нуждается в значительной помощи (физической, одного или двух человек), может сидеть	
10 = нуждается в незначительной помощи (вербальной или физической)	
15 = не нуждается в помощи	
ПЕРЕДВИЖЕНИЕ (НА РОВНОЙ ПОВЕРХНОСТИ)	
0 = не способен к передвижению или <50 м	
5 = самостоятельное перемещение в инвалидном кресле, включая углы, >50 м	
10 = ходит с помощью одного лица (вербальной или физической) >50 м	
15 = не нуждается в помощи (но может использовать вспомогательные средства, например трость), >50 м	
ХОДЬБА ПО ЛЕСТНИЦЕ	
0 = не способен подниматься по лестнице, даже с поддержкой	
5 = нуждается в помощи (вербальной, физической, во вспомогательном средстве)	
10 = не нуждается в помощи	
Максимальная оценка: 100.	
Чем выше оценка, тем выше уровень независимости	
ИТОГ (0–100):	

7. Мини-исследование когнитивного состояния (MMSE, Mini-Mental State Examination, M. Folstein et al., 1975)

Показатель			Балл	Оценка
A	Ориентировка			
	1.	Какой сейчас год?	1	
	2.	Какое сейчас время года?	1	
	3.	Какая сегодня дата?	1	
	4.	Какой сегодня день недели?	1	
	5.	Какой сейчас месяц?	1	
	6.	Скажите, где Вы сейчас находитесь? (например, в каком районе Вы находитесь?)	1	
	7.	В какой стране Вы находитесь?	1	
	8.	В каком городе Вы находитесь?	1	
	9.	Как называется место, где Вы находитесь?	1	
	10.	На каком этаже Вы находитесь?	1	
B	Восприятие			
	11.	Я назову Вам три предмета. После того как я их назову, повторите их, так как через несколько минут я попрошу Вас назвать их снова. АВТОБУС ДВЕРЬ РОЗА Пожалуйста, повторите названные мной слова (по 1 секунде на каждое). (При первой попытке оцените в 1 балл каждый правильный ответ. Сосчитайте, с какой попытки пациент повторил все слова). Запишите число попыток: _____	3	
C	Внимание и счет			
	12.	Отнимайте от 100 по 7, и так 5 раз (100 – 93 – 86 – 79 – 72 – 65) (Оценка: число правильно выполненных вычитаний)	5	
D	Память			
	«Какие три слова я попросил Вас запомнить?»			
	13.	Автобус _____	1	
	14.	Дверь _____	1	
	15.	Роза _____	1	
E	Речь, чтение и письмо			
	16.	(Покажите наручные часы) Как это называется? _____	1	

Показатель			Балл	Оценка
	17.	(Покажите карандаш) Как это называется? _____	1	
	18.	Повторите за мной фразу: «Никаких если, но и нет». Только одна попытка	1	
	19.	Прочитайте, что здесь написано, и сделайте это. На бумаге написано: «Закройте глаза». Считается правильным, если пациент закрывает глаза.	1	
	20.	Я дам Вам лист бумаги. Возьмите его правой рукой, сложите пополам двумя руками и положите себе на колени. Сначала прочтите здание целиком, затем дайте пациенту лист бумаги. Не повторяйте задание (оцените в 1 балл каждый правильно выполненный шаг)	3	
	21.	Напишите на листе бумаги законченное предложение.	1	
	22.	Срисуйте этот рисунок. Считается правильным, если пересечение двух пятиугольников образует четырехугольник и если все углы пятиугольников сохранены.	1	
		Итоговая оценка:	30	

Анализ результата оценки:

I) Снижение когнитивных функций

Отсутствие образования ≤ 17

Среднее образование ≤ 20

Высшее образование ≤ 24

II) Деменция

> 23 (норма)

13–23 (легкая деменция)

5–12 (деменция средней степени)

< 5 (выраженная деменция)

28–30 баллов – нет когнитивных нарушений

24–27 баллов – легкие когнитивные расстройства

20–23 балла – деменция легкой степени выраженности

11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности

0–10 баллов – тяжелая деменция

8. Батарея лобной дисфункции (FAB, Frontal Assessment Batter, B. Dubois et al., 1999)

Методика была предложена для скрининга деменции с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур, то есть когда чувствительность MMSE может быть недостаточной.

1. Концептуализация. Пациента спрашивают: «Что общего между яблоком и грушей?». Правильным считают ответ, который содержит категориальное обобщение («Это фрукты»). Если больной затрудняется или дает иной ответ, ему говорят правильный ответ. Потом спрашивают: «Что общего между пальто и курткой?», «Что общего между столом и стулом?». Каждое категориальное обобщение оценивается в 1 балл. Максимальный балл в данном субтесте – 3, минимальный – 0.

2. Беглость речи. Попросят закрыть глаза и в течение минуты называть слова на букву «с». При этом имена собственные не засчитываются. Результат: более 9 слов за минуту – 3 балла, от 7 до 9 – 2 балла, от 4 до 6 – 1 балл, менее 4 – 0 баллов.

3. Динамический праксис. Больному предлагается повторить за врачом одной рукой серию из трех движений: кулак (ставится горизонтально, параллельно поверхности стола) – ребро (кисть ставится вертикально на медиальный край) – ладонь (кисть ставится горизонтально, ладонью вниз). При первом предъявлении серии больной только следит за врачом, при втором предъявлении – повторяет движения врача, наконец, последующие две серии делает самостоятельно. При самостоятельном выполнении подсказки больному недопустимы. Результат: правильное выполнение трех серий движений – 3 балла, двух серий – 2 балла, одной серии (совместно с врачом) – 1 балл.

4. Простая реакция выбора. Дается инструкция: «Сейчас я проверю Ваше внимание. Мы будем выстукивать ритм. Если я ударю один раз. Вы должны ударить два раза подряд. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз». Выстукивается следующий ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата: правильное выполнение – 3 балла, не более 2 ошибок – 2 балла, много ошибок – 1 балл, полное копирование ритма врача – 0 баллов.

5. Усложненная реакция выбора. Дается инструкция: «Теперь если я ударю один раз, то Вы ничего не должны делать. Если я ударю два раза

подряд, Вы должны ударить только один раз». Выстукивается ритм: 1-1-2-1-2-2-1-1-2. Оценка результата аналогично п. 4.

6. Исследование хватательных рефлексов. Больной сидит, его просят положить руки на колени ладонями вверх и проверяют хватательный рефлекс. Отсутствие хватательного рефлекса оценивается в 3 балла. Если больной спрашивает, должен ли он схватить, ставится оценка 2. Если больной хватает, ему дается инструкция не делать этого и хватательный рефлекс проверяется повторно. Если при повторном исследовании рефлекс отсутствует, ставится 1, в противном случае – 0 баллов.

Таким образом, результат теста может варьировать от 0 до 18; при этом 18 баллов соответствуют наиболее высоким когнитивным способностям.

В диагностике деменции с преимущественным поражением лобных долей имеет значение сопоставление результата FAB и MMSE: о лобной деменции говорит крайне низкий результат FAB (менее 11 баллов) при относительно высоком результате MMSE (24 и более баллов). При деменции альцгеймеровского типа легкой выраженности, напротив, снижается прежде всего показатель MMSE (20–24 балла), а показатель FAB остается максимальным или снижается незначительно (более 11 баллов). Наконец, при умеренной и тяжелой деменции альцгеймеровского типа снижается как показатель MMSE, так и показатель FAB.

9. Модифицированная шкала спастичности Ашфорта (Modified Ashworth Scale of Muscle Spasticity, по R. Bohannon, V. Smith, 1987; D. Wade, 1992)

Балл	Описание тонуса
0	Тонус не изменен
1	Легкое повышение тонуса, ощущаемое при сгибании или разгибании сегмента конечности в виде незначительного сопротивления в конце движения
2	Незначительное повышение тонуса в виде сопротивления, возникающего после выполнения не менее половины объема движений
3	Умеренное повышение тонуса, выявляющееся в течение всего движения, но не затрудняющее выполнение пассивных движений
4	Значительное повышение тонуса, затрудняющее выполнение пассивных движений
5	Пораженный сегмент конечности фиксирован в положении сгибания или разгибания

10. Шкала оценки функции гнозиса и праксиса

АГНОЗИЯ

1	Зрительная агнозия	
	предметная агнозия	
	прозопагнозия	
	цветовая агнозия	
	буквенная агнозия	
	цифровая агнозия	
	оптико-пространственная агнозия	
	симультанная агнозия	
2	Слуховая агнозия	
3	Тактильная агнозия	
4	Обонятельная агнозия	
5	Вкусовая агнозия	
6	Аутопагнозия	
7	Анозогнозия	
8	Пальцевая агнозия	

Критерии оценки

0 баллов – отсутствие данного вида агнозии

1 балл – наличие данного вида агнозии

Оценка результатов

11 баллов и более – восстановление отсутствует

8–10 баллов – минимальная степень восстановления

4–7 баллов – удовлетворительная степень восстановления

1–3 балла – достаточная степень восстановления

0 баллов – полная степень восстановления

Руководство к использованию шкалы оценки агнозии

Выявление зрительной агнозии:

- *Предметная агнозия* – узнавание реальных предметов и предметов на обычных рисунках и рисунках Поппельрейтера (т.н. зашумленные рисунки).
- *Прозопагнозия* – пациенту предлагается идентифицировать широко известных людей на представленных портретах, узнавать родственников и знакомых на представленных фотографиях.
- *Цветовая агнозия* – опрос пациента на предмет, какой цвет имеют широко известные предметы (например, морковь, апельсин и т.д.).
- *Буквенная агнозия* – пациенту предлагают назвать буквы:
 - в различных шрифтах,
 - в прямом виде,
 - в перевернутом виде,
 - в зачеркнутом виде,
 - в зеркально изображенном виде.
- *Цифровая агнозия* – пациенту предлагают назвать арабские и римские цифры:
 - в прямом виде,
 - в перевернутом виде,
 - в зачеркнутом виде,
 - в зеркально изображенном виде.
- *Оптико-пространственная агнозия* – пациенту предлагают: назвать время по стрелкам часов, сделать расстановку стрелок на немом циферблате, назвать основные изображения на контурной географической карте, нарисовать план палаты, провести деление линии на части.
- *Симультанная агнозия* – пациенту предъявляют картинку с изображением более одного предмета для их идентификации и описания.

Выявление слуховой агнозии – узнавание предметов по звуку (например, по звону – связку ключей, по тиканью – часы); оценка и воспроизведение ритмов: определение характера ритма (одиночный, двоянный, строенный); выполнение ритма по принципу подражания при непосредственном воспроизведении; выполнение ритма по речевой инструкции.

Выявление тактильной агнозии (астереогноза) – пациенту предъявляют предметы для узнавания при ощупывании с закрытыми глазами.

Выявление обонятельной агнозии – узнавание характерных запахов:

- чеснока,
- мяты,
- апельсина,
- канцелярского клея.

Выявление вкусовой агнозии – узнавание характерных вкусов:

- морковного сока,
- томатного сока,
- апельсинового сока,
- виноградного сока.

Выявление аутотопагнозии – пациента просят показать части тела, а также выявляют наличие признаков аутотопагнозии (метаморфопсии, полимелии).

Выявление анозогнозии – выявляют наличие синдрома Антона Бабинского – недооценка собственного дефекта.

Выявление пальцевой агнозии (фингерагнозии) – пациента просят назвать пальцы руки.

АПРАКСИЯ

1	Кинестетическая (афферентная)	
2	Кинетическая (эфферентная)	
3	Пространственная	
4	Идеаторная	

Критерии оценки

- для кинестетической и кинетической форм апраксии:
0 баллов – отсутствие данного вида апраксии
1 балл – наличие данного вида апраксии
- для пространственной и идеаторной форм апраксии:
0 баллов – отсутствие данного вида апраксии
2 балла – наличие данного вида апраксии

Оценка результатов

6 баллов – восстановление отсутствует

4–5 баллов – минимальная степень восстановления

2–3 балла – удовлетворительная степень восстановления

1 балл – достаточная степень восстановления

0 баллов – полная степень восстановления

Руководство к использованию шкалы оценки апраксии

Выявление кинестетической апраксии:

- выполнение простых инструкций в горизонтальной и вертикальной плоскостях (перебор пальцами, сжимание в кулак пальцев рук);
- определение праксиса позы, для чего оценивался правильный перенос позы одной руки на другую, то есть воспроизведение пальцами одной руки позы пальцев другой руки;
- исследование орального праксиса выполняется по принципу подражания и по инструкции, для чего оцениваются:
 - праксис губ (оскал зубов, вытягивание губ в трубочку);
 - праксис языка (высовывание и убирание языка, повороты его вправо, влево);
 - праксис щек (надувание и втягивание щек);
 - выполнение условных оральных движений (посвистывание, цокание, целование).

Выявление кинестетической апраксии – исследование динамического праксиса с помощью пробы «кулак-ребро-ладонь», для чего пациенту предлагают выполнить серию последовательных движений кистью по смене ее позы: постукивание кулаком, ребром кисти и ладонью.

Выявление пространственно-конструктивного праксиса:

- проба на исследование пространственной координации движений по подражанию действиям исследующего с одной и двумя руками;
- проба Хэда: пациента просят правой рукой показать левый глаз, левой рукой показать правый глаз, правой рукой показать левое ухо, левой рукой показать правое ухо;
- проба на выкладывание из палочек квадрата или ромба;
- проба на рисование по вербальному заданию какого-либо предмета;
- проба на рисование трехмерной пространственной геометрической фигуры.

Выявление идеаторной апраксии:

- тест выполнения действий с реальными предметами: застегнуть пуговицы, надеть рубашку, зажечь спичку;

- тест выполнения действий с воображаемыми предметами: пациента просят показать, как забивают гвоздь, размешивают сахар в чашке;
- тест выполнения символических действий: пациента просят показать, как грозят или манят пальцем;
- тест исследования простых условных реакций в виде действия: на один стук поднять правую руку, на два – левую;
- тест исследования конфликтных условных реакций: пациента просят в ответ на сжатие пальцев кисти в кулак поднять палец, в ответ на поднимание пальца – сжать пальцы в кулак.

11. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)

Имя:									
Образование:					Дата рождения:				
Пол:					Дата:				
Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки					Нарисуйте ЧАСЫ (10 минут двенадцатого – 3 балла)				Баллы
Контур []	Цифры []	Стрелки []		
Называние									_/3

[]		[]				[]			
Память	Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 мин		лицо	бархат	церковь	фиалка	красный	нет баллов	
		Попытка 1							
		Попытка 2							
Внимание	Прочтите список цифр (1 цифра в 1 с)	Испытуемый должен повторить их в прямом порядке [] 2 1 8 5 4							_/2
		Испытуемый должен повторить их в обратном порядке [] [] 7 4 2 /2							
Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при наличии более двух ошибок		[] Ф Б А В М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж М О Ф А А Б							_/1

Серийное вычитание по 7 из 100			[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65					_ /3			
4–5 правильных ответов – 3 балла; 2–3 правильных ответа – 2 балла; 1 правильный ответ – 1 балл; 0 правильных ответов – 0 баллов											
Речь			Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. []					_ /2			
			Кошка всегда пряталась под диваном, когда собака была в комнате. []								
Беглость речи. За 1 мин назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л [] (N≥11 слов)										_ /1	
Абстракция		Что общего между словами, например: банан – яблоко = фрукты			[] поезд – велосипед		[] часы – линейка		_ /2		
Отсроченное воспроизведение	Необходимо назвать слова без подсказки	лицо []	бархат []	церковь []	фиалка []	красный []	Баллы только за слова без подсказки	_ /5			
Дополнительно по желанию	Подсказка категории										
	Множественный выбор										
Ориентация		[] Дата	[] Месяц	[] Год	[] День недели	[] Место	[] Город	_ /6			
Норма 26/30					Количество баллов			_ /30			
					Добавить 1 балл, если образование ≤12						
© Z. Nasreddine MD Version 7.1 Норма 26/30											

Тесты для оценки общего состояния когнитивных функций

1. Ориентировка во времени. Попросите больного полностью назвать сегодняшнее число, месяц, год, время года и день недели. Вопрос необходимо задавать медленно и четко, темп речи – не более одного слова в 1 с. Максимальный балл (5) дается, если больной самостоятельно и правильно дает полный ответ.

2. Ориентировка в месте. Задается вопрос: «Где мы находимся?». Больной должен назвать страну, область (для областных центров необходимо назвать район города), город, учреждение, в котором происходит

обследование, этаж (или номер комнаты). Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на 1 балл.

3. Запоминание. Дается инструкция: «Повторите и постарайтесь запомнить 3 слова: карандаш, дом, копейка». Слова должны произноситься максимально разборчиво со скоростью 1 слово в 1 с. Правильное повторение слова больным оценивается в 1 балл для каждого из слов. Следует предъявлять слова столько раз, сколько это необходимо, чтобы испытуемый правильно их повторил. Однако оценивается в баллах лишь первое повторение.

4. Внимание и счет. Просят последовательно вычитать из 100 по 7. Инструкция может быть приблизительно следующей: «Пожалуйста, от 100 отнимите 7, от того, что получится, – еще раз 7 и так несколько раз». Исследуются 5 вычитаний. Каждое правильное вычитание оценивается в 1 балл.

5. Воспроизведение. Просят больного вспомнить слова, которые заучивались в п. 3. Каждое правильно названное слово оценивается в 1 балл.

6. Речь. Показывают ручку и спрашивают: «Что это такое?», аналогично – часы. Каждый правильный ответ оценивается в 1 балл. Просят больного повторить сложную фразу. Правильное повторение оценивается в 1 балл. Устно дается команда, которая предусматривает последовательное совершение трех действий. Каждое действие оценивается в 1 балл. Дается письменная команда; больного просят прочитать ее и выполнить. Команда должна быть написана достаточно крупными печатными буквами на чистом листе бумаги. Затем дается устная команда: «Напишите предложение». Правильное выполнение команды предусматривает, что больной должен самостоятельно написать осмысленное и грамматически законченное предложение.

7. Конструктивный праксис. За правильное выполнение каждой из команд дается 1 балл. За правильное выполнение рисунка дается 1 балл. Больному дается образец (2 пересекающихся пятиугольника с равными углами). Если при перерисовке возникают пространственные искажения или несоединение линий, выполнение команды считается неправильным.

Результат теста определяется путем суммирования баллов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит. Пациенты с де-

менцией альцгеймеровского типа набирают менее 24 баллов, с подкорковой деменцией – менее 26 баллов.

Методика обследования и оценка результатов

Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA) разработана для быстрого скрининга мягких когнитивных нарушений. Она оценивает различные когнитивные функции: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственную деятельность, концептуальное мышление, счет и ориентированность. Обследование пациента при помощи MoCA занимает приблизительно 10 минут. Максимальное количество баллов – 30; норма – 26 и больше.

1. Черчение ломаной линии:

Методика: Обследуемого просят: «Нарисуйте линию от цифры к букве в порядке увеличения. Начните здесь (указать на 1) и проведите линию от 1 к А, а затем к 2 и так далее. Закончите здесь (указать на Д)».

Оценка: Поставьте один балл, если обследуемый правильно соединяет знаки в следующем порядке: 1-А-2-Б-3-В-4-Г-5-Д – так, чтобы линии не пересекались. Любая ошибка, не исправленная немедленно самостоятельно, оценивается как 0.

2. Оптико-пространственная деятельность (куб):

Методика: Дают следующие инструкции, указывая на куб: «Аккуратно перерисуйте эту фигуру на пустом пространстве под ней».

Оценка: За правильно перерисованную фигуру ставят один балл:

- фигура должна быть трехмерной;
- должны быть нарисованы все линии;
- не должно быть лишних линий;
- линии должны быть относительно параллельны и незначительно отличаться по длине (принимается рисунок прямоугольной призмы).

Задание не засчитывается, если не выполнено какое-либо из вышеуказанных условий.

3. Оптико-пространственная деятельность (часы):

Методика: Указывая на правую треть графы, дают следующие инструкции: «Нарисуйте часы. Расставьте все цифры и нарисуйте стрелки так, чтобы часы показывали десять минут двенадцатого».

Оценка: За выполнение каждого из условий дают 1 балл:

- контур (1 б): циферблат должен быть круглым, возможно с погрешностями формы (например, слегка незамкнутым);
- цифры (1 б): должны быть все цифры циферблата и не должно быть лишних; цифры должны располагаться в правильном порядке и приблизительно в соответствии с квадрантами циферблата; допускаются римские цифры; цифры могут располагаться снаружи циферблата;
- стрелки (1 б): должны быть две стрелки, показывающие правильное время; часовая стрелка должна быть отчетливо короче минутной; стрелки должны сходиться внутри контура циферблата и пересекаться близко к его центру.

Балл за пункт не засчитывается, если не выполнено какое-либо из вышеуказанных условий.

4. Называние:

Методика: Слева направо указывают на рисунок и просят: «Назовите это животное».

Оценка: За каждый ответ дают балл: (1) лев, (2) носорог, (3) верблюд.

5. Память:

Методика: Называют 5 слов со скоростью одно слово в секунду и дают следующие инструкции: «Это тест для проверки памяти. Я прочитаю набор слов, которые нужно запомнить сейчас и вспомнить через некоторое время. Слушайте внимательно. После того как я закончу, назовите слова, которые вы запомнили. Порядок не имеет значения». Ставят отметку в графе под каждым словом, которое обследуемый называет при первой попытке. После того как обследуемый заканчивает перечислять слова (говорит, что не может вспомнить больше), список слов читают второй раз и дают следующие указания: «Я прочитаю те же слова второй раз. Постарайтесь запомнить и назвать как можно больше слов, включая те, которые вы называли в первый раз». Ставят знак в графе, соответствующей каждому слову, которое обследуемый называет при второй попытке.

В конце второй попытки обследуемому говорят: «Я попрошу вас назвать эти же слова в конце обследования».

Оценка: За первую и вторую попытку не дают баллов.

6. Внимание:

Называние чисел в прямом порядке:

Методика: Дают следующие указания: «Я назову несколько чисел, а потом вы должны повторить их за мной». Называют пять чисел со скоростью одно число в секунду.

Называние чисел в обратном порядке:

Методика: Дают следующие указания: «Сейчас я назову еще несколько чисел, а потом вам нужно будет их назвать в обратном порядке». Называют три числа со скоростью одно число в секунду.

Оценка: Дают один балл за каждую правильно повторенную последовательность (N.B.: правильный ответ для чисел в обратном порядке – 2-4-7).

Реакция:

Методика: Читают последовательность букв со скоростью одна буква в секунду и дают следующие указания: «Я прочитаю ряд букв. Каждый раз, когда я буду называть букву А, нужно будет один раз хлопнуть рукой по столу. Когда я буду называть другие буквы, хлопать по столу не нужно».

Оценка: Дают 1 балл, если задание выполнено без ошибок или с одной ошибкой (ошибка – хлопок не на ту букву или отсутствие хлопка на букву А).

Последовательное вычитание по 7:

Методика: Дают следующие указания: «Сейчас отнимите от ста семь, а затем продолжайте вычитать из полученного числа по 7, пока я вас не остановлю». При необходимости повторите указания.

Оценка: Задание оценивают тремя баллами. При отсутствии правильного вычитания дают 0 баллов, за одно правильное вычитание – 1 балл, 2 балла дают при 2–3 правильных вычитаниях, 3 – при 4–5 правильных вычитаниях. Подсчитайте все правильные вычитания по 7, начиная с 100. Каждое вычитание оценивают независимо, то есть, если обследуемый делает ошибку, но продолжает правильно вычитать из результата 7, дают балл за каждое правильное действие.

Например, обследуемый может отвечать: «92-85-78-71-64», но даже учитывая, что 92 – неправильный результат, все последующие действия выполнены правильно. Такой результат будет оценен в 3 балла.

7. Повторение предложений:

Методика: Дают следующие указания: «Я прочитаю предложение. Повторите его за мной слово в слово (пауза). “Я не знаю ничего, кроме того что Ваня сегодня дежурит”». После ответа говорят: «А теперь

я прочитаю другое предложение. Повторите его за мной слово в слово (пауза). «Кошка всегда пряталась под диваном, когда собака была в комнате»».

Оценка: Дают 1 балл за каждое правильно повторенное предложение. Повторять нужно точно. Внимательно следите за ошибками, например похожими словами (того – всего), и за заменами/добавлениями («что она сегодня дежурит», «спряталась» вместо «пряталась», изменение числа и т.п.).

8. Скорость:

Методика: Дают следующие указания: «Назовите как можно больше слов, которые начинаются с определенной буквы, которую я вам сейчас назову. Можете называть любые слова, за исключением имен собственных (например, Марина, Москва), чисел или однокоренных слов (например, дом, домик, домовой). Через минуту я вас остановлю. Вы готовы? (Пауза) Теперь называйте как можно больше слов на букву К. (60 с) Стоп».

Оценка: Один балл дают, если обследуемый называет 11 или более слов за минуту. Запишите результат обследуемого.

9. Абстрактное мышление:

Методика: Просят объяснить, чем похожи предметы в каждой паре. Начинают с примера: «Скажите, чем похожи апельсин и банан». Если обследуемый дает определенный ответ, ему задают следующий вопрос: «А еще чем они похожи?». Если обследуемый не дает ответа «фрукты», говорят: «Да, а еще все это фрукты». Ничего больше не объясняют.

После пробы говорят: «А сейчас скажите, чем похожи поезд и велосипед?». После ответа дайте следующее задание: «А чем похожи часы и линейка?». Не давайте дополнительных указаний и подсказок.

Оценка: Оцениваются только 2 задания после пробного. Дают 1 балл за каждый правильный ответ. Принимаются следующие ответы:

Поезд – велосипед = средства передвижения, транспорт, на них можно ездить;

Линейка – часы = измерительные приборы, используются для измерения.

Не принимаются ответы: поезд – велосипед = у них есть колеса; линейка – часы = на них есть цифры.

10. Отсроченное воспроизведение:

Методика: Дают следующие указания: «Я называл вам слова и просил вас их запомнить. Назовите из этих слов те, которые вы помните».

Поставьте галочку в графах, соответствующих словам, которые были названы самостоятельно без подсказки.

Оценка: За каждое названное без подсказки слово дают 1 балл.

Не обязательно:

После самостоятельного вспоминания подсказывают смысловую категорию для всех слов, которые не были названы. Отмечают галочкой соответствующую графу, если обследуемый вспоминает слово при помощи категории или выбирает из нескольких предложенных. Такие подсказки дают для всех слов, которые не были названы. Если обследуемый не вспоминает слово после категориальной подсказки, ему дают выбрать из нескольких слов, например, «Как вы думаете, какое это было слово: НОС, ЛИЦО или РУКА?»

слово	категория	выбор
ЛИЦО	часть тела	нос, лицо, рука
ВЕЛЬВЕТ	вид материала	бархат, хлопок, вельвет
ЦЕРКОВЬ	строение	церковь, школа, больница
МАРГАРИТКА	цветок	роза, маргаритка, тюльпан
КРАСНЫЙ	цвет	красный, синий, зеленый

Оценка: Слова, названные с подсказкой, не оцениваются баллами. Подсказки используют только для клинической оценки. Они позволяют получить дополнительную информацию о виде расстройства памяти. При нарушениях вспоминания можно улучшить результат подсказкой. При нарушениях запоминания (кодирования) результат не улучшается с подсказкой.

11. Ориентировка:

Методика: Дают следующие указания: «Назовите сегодняшнюю дату». Если обследуемый не дает полный ответ, ему помогают: «Скажите год/месяц/число/день недели». Затем просят: «Назовите название места, где мы находимся, и этого города».

Оценка: За каждый правильный ответ дают балл. Обследуемый должен назвать точные дату и место (название клиники, больницы, поликлиники). Не засчитывается ответ с ошибкой в дате или дне недели на один день.

Сумма баллов: К сумме баллов добавляют один балл, если обследуемый имеет 12 лет образования или меньше. Максимальное количество баллов – 30. В норме количество баллов – 26 и выше.

12. Шкала MRC (Medical Research Council Scale) – Шкала Медицинского исследовательского совета

Критерии оценки

0 – отсутствие всех движений;

1 – сокращение части мышц без двигательного эффекта в соответствующем суставе;

2 – сокращение мышц с двигательным эффектом в суставе без возможности подъема конечности;

3 – сокращение мышц с подъемом конечности без возможности преодоления дополнительной нагрузки, прикладываемой рукой исследующего;

4 – активное движение конечности с возможностью преодоления дополнительной нагрузки, прикладываемой рукой исследующего;

5 – исследующий не может преодолеть сопротивление обследуемого при разгибании его руки – нормальная сила.

13. Скандинавская шкала инсульта (SSS, Scandinavian Stroke Study Group, 1985г.)

Функция (клинические симптомы)	Оценка
Сознание	
В ясном сознании	6
Сонлив, но может быть разбужен до ясного сознания	4
Реагирует на речевые команды, но не вполне в сознании	2
Кома или сопор (реакция только на боль)	0
Отсутствие паралича зрения	4
Паралич зрения	2
Сопряженное отклонение глаз	0
Поднимание с нормальной силой	6
Поднимание со сниженной силой	5
Поднимание руки со сгибанием в локте	4
Движения рукой возможны только в плоскости опоры (без преодоления силы тяжести)	2
Паралич	0
Нормальная сила	6
Сниженная сила движений сохранена в полном объеме	4
Некоторые движения кистью сохранены, но пальцы не могут быть приведены к ладони	2
Паралич	0
Нормальная сила	6
Поднимание выпрямленной ноги со сниженной силой	5
Поднимание ноги со сгибанием в колене	4
Движения ногой возможны только в плоскости опоры (без преодоления силы тяжести)	2
Паралич	0
Правильная ориентация во времени, месте, собственной личности	6
Два из вышеперечисленных признаков	4
Один из вышеперечисленных признаков	2
Полная дезориентация	0
Отсутствие афазии	10
Ограниченность словарного запаса или бессвязная речь	6
Больше чем «да»/«нет» или меньше	0
Отсутствует или сомнительный	2

Имеется	0
Может пройти 5 м без помощи или опоры (трости)	12
Может идти с опорой (тростью)	9
Может идти с посторонней помощью	6
Сидит без поддержки	3
Прикован к постели или креслу	0
Максимальная оценка 60	

14. Индекс произвольных движений (Индекс мотрисайти, модифицированный для оценки степени нарушений движений в конечностях, Motricity index)

Задания (положение сидя):

1. Щипковый захват кубика с гранью 2,5 см, находящегося на гладкой поверхности, между большим и указательным пальцами.

2. Рука согнута в локтевом суставе под углом 90°, предплечье находится в горизонтальном положении, плечо в вертикальном положении. Сгибание руки в локтевом суставе таким образом, чтобы пальцы кисти коснулись плеча при оказании сопротивления реабилитологом на область запястья пациента.

3. Рука полностью согнута в локтевом суставе и прижата к грудной клетке. Отведение руки в плечевом суставе. Отведение руки за счет движений плечевого пояса не засчитывается.

4. Стопа расслаблена и находится в положении подошвенного сгибания. Дорсофлексия в голеностопном суставе, как будто больной стоит на пятках.

5. Нога согнута в коленном суставе под углом 90°. Разгибание ноги в коленном суставе.

6. Нога согнута в тазобедренном суставе под углом 90°, руки за спиной. Сгибание ноги в тазобедренном суставе, при этом следить, чтобы больной не наклонялся.

Таблица 1

Задание 1

Баллы	Оценка
0	нет движений
11	попытка выполнения задания, любое движение большого или указательного пальцев
19	захватывает кубик, но не может преодолеть силу тяжести, роняет поднятый кубик
22	захватывает кубик, удерживая его в воздухе, но при этом кубик легко выпадает из пальцев при малейшем толчке
26	удерживает кубик при толчке, но слабо
33	нормальный щипковый захват

Таблица 2

Задания 2–6

Баллы	Оценка
0	нет движений
9	пальпируется сокращение мышцы, но движения нет
14	движение есть, но не в полном объеме/не против действия силы тяжести
19	полный объем движений, движение совершается с преодолением силы тяжести, но больной не может преодолеть сопротивление, оказываемое реабилитологом
25	движение с преодолением сопротивления, но слабое
33	нормальная мышечная сила

Этот тест предполагает суммирование баллов для каждой конечности. При этом суммарный балл для руки равен сумме баллов по первым трем заданиям плюс единица (при нормальной мышечной силе), суммарный балл для ноги равен сумме баллов по 4–6 заданиям плюс единица (при нормальной мышечной силе), суммарный балл для четырех конечностей равен сумме баллов каждой, деленной на 4.

V. Parker, 1986; D. Wade, 1992

15. Индекс активности повседневной жизни Катц (Katz Activities of Daily Living) (S. Katz)

Индекс независимости в сфере повседневной жизнедеятельности выражается буквами от А до О (англ.) или от – А до Ж (рус.). Выделяются семь различных категорий индекса независимости в повседневной жизни. Для каждого конкретного клиента категория определяется на основании установления его «независимости» либо «зависимости» в отношении шести функций (купание, одевание, посещение туалета, перемещение, контроль мочеиспускания и дефекации, питание), при этом «независимость» для каждой из функций соответствует тем уровням осуществления данной функции, после номера которых стоит знак «*».

Инструкция по применению

Для каждой сферы функционирования, указанной ниже, отметьте подходящее описание. Слово «помощь» означает присмотр, руководство или непосредственную помощь. Знак «*» после номера пункта показывает, что данный уровень функций согласно ниже приведенной классификации расценивается как «независимость».

Купание (обтирание губкой, или купание в ванне, или использование душа)

2* – не получает помощи: самостоятельно входит в ванну и выходит из нее, если моется в ванне.

1* – получает помощь лишь при мытье одной части тела, например, спины или ноги.

0 – получает помощь при мытье более чем одной части тела (или не моется).

Одевание (доставание одежды из шкафов и ящиков, включая нижнее белье и верхнюю одежду, застегивание застёжек и подтяжек, если таковые используются)

2* – достаёт вещи и полностью одевается без помощи.

1* – достаёт вещи и полностью одевается без помощи, за исключением помощи при завязывании шнурков на ботинках.

0 – получает помощь при доставании одежды, или при одевании, или остается частично или полностью не одетым.

Отправление естественных потребностей (посещение уборной с целью опорожнения мочевого пузыря или кишечника, выполнение после этого необходимых гигиенических процедур и приведение в порядок одежды)

2* – посещает уборную, выполняет после этого необходимые гигиенические процедуры и приводит в порядок одежду без помощи. Может использовать для поддержки костыль (трость) или инвалидное кресло, ночью может пользоваться ночным горшком или судном, опорожняя их утром.

1 – получает помощь при посещении уборной при выполнении необходимых гигиенических процедур после этого, или при приведении в порядок одежды, или при использовании ночного горшка либо судна.

0 – не посещает уборную для отправления естественных потребностей.

Перемещение

2* – ложится в постель и встает с постели, садится на стул и встает со стула без помощи. Может использовать для поддержки костыль или палку.

1 – ложится в постель и встает с постели, садится на стул и встает со стула с посторонней помощью.

0 – не встает с постели.

Способность контролировать мочеиспускание и дефекацию

2* – полностью и самостоятельно контролирует мочеиспускание и дефекацию.

1 – допускает отдельные «инциденты».

0 – присмотр помогает контролировать мочеиспускание и дефекацию, или используется катетер, или наблюдается недержание мочи/кала.

Питание

2* – принимает пищу самостоятельно.

1* – принимает пищу самостоятельно, за исключением помощи при разрезании мяса или намазывании масла на хлеб.

0 – получает помощь при приеме пищи, или питается частично либо полностью путем интубации, или парентеральное питание.

Индекс независимости в повседневной жизни (классификация степеней независимости в сфере повседневной жизнедеятельности). Выделяются семь различных категорий индекса независимости в повседневной жизни. Для каждого конкретного клиента категория определяется на основании установления его «независимости» либо «зависимости» в отношении шести указанных выше функций (купание, одевание, посещение туалета, перемещение, контроль мочеиспускания и дефекации, питание), при этом «независимость» для каждой из функций соответствует тем уровням осуществления данной функции, после номера которых стоит знак «*».

Обозначения индекса:

Англоязычное обозначение индекса	Русскоязычное обозначение индекса	Пояснение
A	A	Независимость во всех вышеуказанных функциях
B	Б	Независимость во всех вышеуказанных функциях, кроме одной
C	В	Независимость во всех вышеуказанных функциях, кроме функции купание и еще одной
D	Г	Независимость во всех вышеуказанных функциях, кроме функции купание, одевание и еще одной
E	Д	Независимость во всех функциях, кроме функции купание, одевание, посещение туалета и еще одной
F	Е	Независимость во всех вышеуказанных функциях, кроме функции купание, одевание, посещение туалета, перемещение и еще одной
G	Ж	Зависим в отношении всех шести функций
O	З	Зависим в отношении по крайней мере двух функций, но не попадает под определения В, Г, Д или Е

(по S. Katz и соавт., 1963, 1976; Г. Филленбаум, 1987; D. Wade, 1992)

Литература

Литература. Введение

1. Lloyd-Jones D., Adams R., Brown T. et al. Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2010. Vol. 121. P. 46–215.
2. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению // *Кардиология*. 2009. № 2. С. 67–72.
3. Bonita R., de Courten M., Dwyer T., Jamrozik K., Winkelmann R. Summary. Surveillance of Risk Factors for Noncommunicable Diseases: The WHO STEP wise Approach. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2001.
4. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics- 2015 update: A report from the American Heart Association // *Circulation*. 2015. Vol. 131. P. 29–322.
5. University of Washington, Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare: Global Burden of Disease data visualizations. Global, deaths, both sexes, all ages, 2010; <http://vizhub.healthdata.org/gbdcompare>. [Accessed July 31, 2014.]
6. [http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
7. Wang H., Abajobir A. A., Abate K.H. et al.. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 *The Lancet*. 2017. Vol. 390, no. 10100. P. 1084–1150. [DOI 10.1016/s0140-6736(17)31833-0]
8. Пирадов М.А., Танащян М.М., Максимова М.Ю. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения.-МЕДпресс-информ Москва, 2018.–360 с.
9. Варакин В.Я., Горностаева ЕВ., Манвелов Л.С., Константинов В.В., Суслина З.А. Клинико-эпидемиологическое исследование патологии нервной системы по данным скрининга открытой популяции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2012. № 1. С. 6–13.
10. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. с соавт. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018. Том 12, № 3; стр. 5–11.
11. Ключихина О.А., Стаховская Л.В. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально – популяционных регистров 2009–2012 гг. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. Т. 114, № 6. С. 63–70.

12. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. – Geneva: World Health Organization, 2009.
13. Bo Norrving, Jon Barrick, Antoni Davalos, Martin Dichgans et al. Action Plan for Stroke in Europe. 2018–2030. *European Stroke Journal*. 2018, Vol. 3 (4) 309–336.
14. Kissella B.M., Khoury J.C. et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population // *Neurology*. 2012. Vol. 79, N 17. P. 1781–1787.
15. Ощепкова Е.В. Пятилетние итоги реализации Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» (2002–2006 гг.) *Терапевтический архив*. 2007. Т. 79, №9. С. 25–30.
16. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 352 с.
17. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М. Д, Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013. №5. С. 4–10.
18. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology* 2017; 16 (11):877–897.
19. Кадыков А. С» Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. М.: ЕЭОТАР-Медиа, 2013. 232 с.
20. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A., Gordon D.J., Krauss R.M., Savage P.J., Smith S.C., Jr, Spertus J.A., Costa E American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005. Т. 112, № 17. С. 2735–2752.
21. Консенсус Российских экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. № 12. С. 41–81.
22. Aguilar M., Bhuket T., Torres S., Liu B., Wong R.J. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003–2012 // *The Journal of the American Medical Association*. 2015, May 19; Vol. 313, N 19. P. 1973–1974.
23. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of the American Medical Association* 2002, Jan 16. Vol. 287. P. 356–359.

24. Vishram J.K., Borglykke A., Andreasen A.H. et al. Impact of age and gender on the prevalence and prognostic importance of the metabolic syndrome and its components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project. MORGAM Project Public Library of Science Medicine One. 2014, Sep 22. N 9. el07294.
25. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома. Кардиология. 2004. № 9. С. 4.
26. Weiss R., Dziura J., Burgert T. Obesity and the Metabolic Syndrome in children and adolescents. New England Journal of Medicine 2004. Vol. 350, N 23. P. 2362–2374.
27. Болотова Н.В., Лазебникова С.В., Аверьянов А.П. Особенности формирования метаболического синдрома у детей и подростков // Педиатрия. 2007. № 3. С. 35–39.
28. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение в подростковом возрасте. Результаты российского эпидемиологического исследования. Терапевтический архив. 2007. № 10. С. 28–32.
29. Леонтьева И.В. Метаболический синдром у детей и подростков: спорные вопросы. Педиатрия. 2010. Т. 89, № 2. С. 146150.
30. Bianchi C., Miccoli R., Bonadonna R.C., GENFIEV Investigators et al. Metabolic syndrome in subjects at high risk for type 2 diabetes: the genetic, physiopathology and evolution of type 2 diabetes (GENFIEV) study. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2011. Vol. 21. P. 699–705.
31. Онлайн-версия Атласа диабета IDF: www.diabetesatlas.org
32. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. P. 1047–1053.
33. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. Сахарный диабет. 2011. С. 15–18.
34. Дедов И.И., Шестакова М.В., Еалстян ЕР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19 (2):104–112. DOI: 10.14341/DM2004116–17
35. Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K, et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. Stroke. 2013; 44 (6): 1500–1504. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001318.
36. Vangen-Lonne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, et al. Declining Incidence of Ischemic Stroke. Stroke. 2017;48:544–550, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014377>
37. Электронный ресурс http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0015/243321/Russian-Federation-WHO-Country-Profile.pdf

38. Cronin S., Kelly P.J. Stroke and the metabolic syndrome in populations: the challenge ahead. *Stroke*. 2009, Jan. Vol. 40. P. 3–4.
39. Ashtari E, Salari M., Aminoroaya A., Deljoo B.K., Moeini M. Metabolic syndrome in ischemic stroke: A case control study. *Journal Research Medical Sciences*. 2012. Vol. 17. P. 167–170.
40. Li M., Li Y., Liu J. Metabolic syndrome with hyperglycemia and the risk of ischemic stroke. *Yonsei Medical Journal*. 2013, Mar 1. Vol. 54. P. 283–287.
41. Garni A.S., Witt B.J., Howard D.E. et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and metaanalysis of longitudinal studies. *Journal of the American College of Cardiology* 2007. N 9. P. 403–414.
42. Wilson P.W., D'Agostino R. B., Parise H. et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005. N 112. P. 3066–3072.
43. Нефедьева Д.Л., Демин Т.В. Ишемический инсульт у больных сахарным диабетом. *Практическая медицина*. 2007. № 22. С. 9–11.
44. Backman J.A., Creager M.A., Libby R, Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology and management. *Journal of the American Medical Association* 2002. Vol. 287. P. 2570–2581.
45. Dorman J.S., LaPorte R. E., Kuller L.H. et al. The Pittsburgh insulindependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study. *Mortality Results. Diabetes*. 1984. N 33. P. 271–276.
46. Laing S.P., Swerdlow A.J., Carpenter L.M. et al. Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke*. 2003, Feb. N 34. P. 418–421.
47. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Journal of the American Medical Association* 1982, Sep 24. Vol. 248, N 12. P. 1465–1477.
48. Stamler J., Neaton J.D., Cohen J.D., Cutler J., Eberly L., Grandits G., Kuller L.H., Ockene J., Prineas R., M. D., PhD for the MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial Revisited: A New Perspective Based on Nonfatal and Fatal Composite Endpoints, Coronary and Cardiovascular, During the Trial. *Journal of the American Heart Association* 2012. N 1. P. 1–7.
49. Горбачева Ф.Е., Телышева Ю.В. Церебральный инсульт у больных сахарным диабетом 2 типа. *Неврологический журнал*. 2008. № 13. С. 19–23.
50. Woodward M., Zhang X., Barzi E, Pan W, Ueshima LL, Rodgers A., MacMahon S. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia Pacific region. *Diabetes Care*. 2003. N 26. P. 360–366.

51. Pham T.M., Fujino Y., Tokui N., Ide R., Kubo T, Shirane K., Mizoue T, Ogimoto I., Yoshimura T. Mortality and risk factors for stroke and its subtypes in a cohort study in Japan. *Preventive Medicine* 2007. N 44. P. 526–530.
52. Banerjee C., Moon Y.P., Paik M.C., Rundek T, Mora Me Laughlin C., Vieira J.R., Sacco R.L., Elkind M.S. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: The Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2012, May. N 43. P. 1212–1217.
53. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017. Т. 20. № 1. С. 13–41
54. Daulatzai M.A. (2017). Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience Research* 95, 943–972. 10.1002/jnr. 23777.
55. Herrera MI, Udovin LD, Toro-Urrego N, et al. Neuroprotection Targeting Protein Misfolding on Chronic Cerebral Hypoperfusion in the Context of Metabolic Syndrome. *Frontiers in Neuroscience*. 2018; 12:339. doi:10.3389/fnins. 2018.00339.
56. Sugimori H., Tomoda F, Koike T. Blood Rheology and Platelet Function in Untreated Early Stage Essential Hypertensives Complicated with Metabolic Syndrome. *International Journal of Hypertension*. 2012. P. 1–5.
57. Matadamas-Zarate C., Hernandez-Jeronimo J., Perez-Campos E., Majluf-Cruz A. Platelet abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Archivos de Cardiologia de Mexico* 2009. N 79. P. 102–108.
58. Кип J.H., Bae H.Y., Kim S.Y. Clinical marker of platelet hyperreactivity in diabetes mellitus. *Diabetes Metab. J*. 2013, Dec. N 37. P. 423–428.
59. JuhanVague I, Alessi M.C., Vague P. Thrombogenic and fibrinolytic factors and cardiovascular risk in noninsulindependent diabetes mellitus. *Annals of Medicine* 1996. N 28. P. 371–380.
60. Cozma A., Orasan O. et al. Endothelial dysfunction in Metabolic Syndrome. *Rom. Journal of Internal Medicine* 2009. Vol. 47, N 2. P. 133–140.
61. Tousoulis D., Papageorgiou N., Androulakis E., Siasos G., Latsios G., Tentolouris K., Stefanadis C. Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches. *Journal of the American College of Cardiology* 2013, Aug 20. N 62 P. 667–676.
62. Hermann DM, El Ali. The abluminal endothelial membrane in neurovascular remodeling in health and disease. *A Science Signaling*. 2012 Aug 7; 5 (236):re4.

63. Otero-Losada M., Me Loughlin S., Rodriguez-Granfflo G., Muller A., Ottaviano G., Moriondo M., et al. (2013). Metabolic disturbances and worsening of atherosclerotic lesions in ApoE^{-/-} mice after cola beverages drinking. *Cardiovascular Diabetology* 12:5710.1186/1475-2840-12-57
64. <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
65. Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Марковский В.Б. и соавт. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с избыточной массой тела, сочетающейся с артериальной гипертензией, и их коррекция. *Русский медицинский журнал*. 2009. № 10. С. 349.

Литература к главе 1

1. Enzi G., Busetto L., Inelmen E.M., et al. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity. J.B. Morgagni»s. De sedibus et causis morborum per anatomen indagata // *International journal of obesity and related metabolic disorders* 2003, Apr. N 27. P. 534–535.
2. Kylin E. Studien liber das HypertonieHyperglykemieHyperurikemiesyndrom. *Zentralblatt fur Innere Medizin*. 1923. Bd. 7. S. 105.
3. Мясников А., Еротель Д. О содержании в крови холестерина и мочевой кислоты в связи с конституцией и болезнями обмена. *Труды IX съезда терапевтов СССР*. – М. Л., 1926.
4. Vague J. La differenciation sexuelle, facteur determinant des formes de lobesity. *Presse Medicale*. 1947. N 30. P. 339–340.
5. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, a Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische Syndrom. *Dt GesundhWesen*. 1981. N 36. P. 545–551.
6. Camus J.P. Gout, diabetes, hyperlipemia: A metabolic trisyndrome. *Rev. Rhum.Mai. Osteoartic*. 1966. Vol. 33. P. 10–14.
7. Hanefeld M., Leonhardt W. Das metabolische Syndrom. *Dt GesundhWesen*. 1981. N 36. P. 545–551.
8. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988. N 37. P. 1595–1607.
9. Resnick L.M. Cellular calcium and magnesium metabolism in the pathophysiology and treatment of hypertension and related metabolic disorders. *American Journal of Medicine* 1992. Vol. 93, N 2. P. 11–20.
10. Resnick L.M. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease and related disorders. *American Journal of Hypertension* 1993. Vol. 6. S123 – S134.

11. Gale A.E. Chronic fatigue syndrome associated with insulin resistance. Poster presented at Chronic Fatigue Syndrome Conference. Sydney. 1998. Online Available from URL: <http://www.agale.com.au/CFS.htm>.
12. Haller H., Hanefeld M. Synoptische Betrachtung metabolischer Risikofaktoren. H. Haller, M. Hanefeld, W. Jaross. Lipidstoffwechselstörungen. Jena: Gustav Fischer Verlag. 1975. P. 254–264.
13. Haller H. Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia. Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete. 1977. Bd. 32. P. 124–128.
14. Прекина Н.В., Тюркина Н.А. Актуальные проблемы современной медицины. 1999. № 1. С. 164.

Литература к главе 2

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. Русский медицинский журнал. 2001. № 2. С. 56–60.
2. Чазова И.Е., Мычка Е.Б. Метаболический синдром. Consilium medicum. 2002. Т. 4, №11. С. 587–592.
3. Старкова Н.Т., Дворяшина И.В. Метаболический синдром инсулинорезистентности: основная концепция и следствие (обзор). Терпевтический архив. 2004. № 10. С. 54–58.
4. Ройтберг Е.Е. Метаболический синдром. – М.: МЕДпрессинформ, 2007.
5. Алексеева О.П., Востокова А.А. Метаболический синдром: современные понятия, факторы риска и некоторые ассоциированные заболевания. Н. Новгород: Изд-во НижГМА, 2009.
6. Ахметжанов Т.М., Бутрова С.А., Дедов И.И. и др. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика, лечение. Consilium medicum. Кардиология. 2010. Т. 12, № 5. С. 5–12.
7. Balkau B. Charles M.A. Comment on the provisional report from the WEIO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabetic Medicine 1999. N 16. P. 442–443.
8. NCEP, Adult Treatment Panel III, 2001. The Journal of the American Medical Association 2001;285:2486–2497.
9. Международная Федерация Диабета (IDF): консенсус по критериям метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2005. Том 2, № 3; С. 47–49
10. International Diabetes Federation, 2005; http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf.

11. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112:2735–52.
12. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. *Consilium Medicum*. 2010. С. 5–11.
13. Лубяко Е.А. Метаболический синдром: современный взгляд. *Вестник угроветения*. 2014. № 1 (16).
14. Симонова Е.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А., Рымар О.Д., Никитин Ю.П. Эпидемиологические предпосылки контроля нарушений углеводного обмена. *Болезни сердца и сосудов*. 2009. № 2. С. 18–23.
15. Учамприна В.А., Романцова Т.И., Калашникова М.Ф. Метаболический синдром: аргументы За и Против. // *Ожирение и метаболизм*. 2012; 2:17–27.
16. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009, Oct 20. Vol. 120, N 16. P. 1640–1645.
17. Simmons R.K., Alberti K.G., Gale E.A. et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia*. 2010, Apr. N 53. P. 600–605.
18. Silva V., Stanton K.R., Grande A.J. Harmonizing the Diagnosis of Metabolic Syndrome. Focusing on Abdominal Obesity. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2013; 11 (2): 102–108. doi: 10.1089/met. 2012.0060.

Литература к главе 3

1. Лифшиц Г.И., Николаев К.Ю., Отева Э.А. и др. Метаболический синдром: этиология, патогенез, диагностика, лечение // *Терапевтический архив*. 2000. № 12. С. 10–13.
2. Salazar M.R., Carbajal H.A., Espeche W. G, et al. Identifying Cardiovascular Disease Risk and Outcome: Use of the Plasma Triglyceride/HighDensity Lipoprotein Cholesterol Concentration Ratio versus Metabolic Syndrome Criteria. *Journal of Internal Medicine* 2013, 273 (6): 595–601.
3. Kubaszek A., Pihlajamaki J., Punnonen K. et al. The C174G promoter polymorphism of the IE6 gene affects energy expenditure and insulin sensitivity. *Diabetes*. 2003;52: P. 558–561.
4. Eakso M., Kubaszek A. Candidate genes for insulin resistance: what's new? The metabolic syndrome: diabetes, obesity, hyperlipidemia & hypertension. Под ред. Gaetano Crepaldi G., Tiengo A., Avogaro A. 2003. P. 55–61

5. Hone J., Accili D., AlGazali E. I. et al. Homozygosity for a new mutation (IEeMet) in the insulin receptor gene in five sibs with familial insulin resistance. *Journal of Medical Genetics* 1994; 31: 715–716.
6. Arner R, Ryden M. Fatty Acids, Obesity and Insulin Resistance. *Obesity Facts*. 2015;8: 147–155.
7. Cinti S. Adipose Organ Development and Remodeling. *Comprehensive Physiology*. 2018;14;8 (4):1357–1431. doi: 10.1002/cphy. c 170042.
8. Sahin Efe A., Polyzos S.A., Dincer E, Zaichenko E. Intracellular leptin signaling following effective weight loss. *Metabolism*. 2015;64: 888–895.
9. Borer K.T. Counterregulation of insulin by leptin as key component of autonomic regulation of body weight. *World Journal of Diabetes*. 2014;15 (5):606–629.
10. Khoo J., Dhamodaran S., Chen D.D., et al. Exercise Induced Weight Loss is More Effective Than Dieting for Improving Adipokine Profile, Insulin Resistance and Inflammation Obese Men. *Internal Journal of Sport Nutrition Exercise Metabolism*. 2015;25 (6):566–75. doi: 10.1123/ijnsnem. 2015–0025
11. Wang C, Jackson G, Jones TH, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34 (7): 1669–75. doi: 10.2337/dcl0-2339.
12. Tchernof A, Brochu D, Maltais-Payette I, et al. Androgens and the Regulation of Adiposity and Body Fat Distribution in Humans. *Comprehensive Physiology*. 2018 Sep 14;8 (4): 1253–1290. doi: 10.1002/cphy. cl 70009.
13. Донцов А.В. Рендерные различия гормонального профиля у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом // Вестник РЕМУ 2013. № 4. 10–12.
14. Баянова Е. F Взаимосвязь между компонентами метаболического синдрома у больных ожирением. *Международный эндокринологический журнал*. 2017; 13:209–12. doi: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100615
15. Shoelson S.E., Herrero L., Naaz A. Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance. *Gastroenterology*. 2007; 132, N 6. P. 2169–2180.
16. Благосклонная Я.В., Шляхто Е. В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. *Русский медицинский журнал*. 2001. № 9. С. 67–71.
17. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Профилактика, диагностика и лечение метаболического синдрома. М., 2005. С. 48.
18. Caro J Insulin resistance in obese and nonobese man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991;73: 691–695.

19. Grundy S.M. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47: 1093–1100.
20. De Fronzo R., Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabet Care*. 1991; 14:173–194.
21. Donath MY, Shoelson SE Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology* 2011; 11 (2):98–107.
22. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU et al. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones (Athens)*. 2018 Sep;17 (3):299–313. doi: 10.1007/S42000-018-0051-3.
23. Biddinger SB, Hernandez-Ono A, Rask-Madsen C, et al. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis. *Cell Metabolism*. 2008 Feb; 7 (2):125–34.
24. Lambert GW, Straznicky NE, Lambert EA, et al. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome – causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacology and Therapeutics* 2010 May; 126 (2): 159–72. doi: 10.1016/j. pharmthera. 2010.02.002.
25. Cassaglia PA, Hermes SM, Aicher SA, Brooks VL. Insulin acts in the arcuate nucleus to increase lumbar sympathetic nerve activity and baroreflex function in rats. *The Journal of Physiology*. 2011 Apr 1; 589 (Pt 7):1643–62.
26. Lambert GW, Straznicky NE, Lambert EA, et al. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome – causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacology and Therapeutics* 2010 May; 126 (2): 159–72.
27. Licht, C. M., de Geus, E. J., Penninx, B.W. Dysregulation of the autonomic nervous system predicts the development of the metabolic syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013; 98:2484–2493.
28. Ashcroft FM, Rorsman P/Diabetes mellitus and the (1 cell): the last ten years. *Cell Journal*. 2012 Mar 16; 148 (6): 1160–71
29. Бирюкова Е.В. Молекулярно-генетические, гормонально-метаболические и клинические аспекты метаболического синдрома: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. М., 2009.
30. Кочетова О.В., Ахмадишина Л.З., Корытина Е.Ф., и др. Анализ роли полиморфных вариантов генов, ассоциированных с ожирением, в развитии метаболического синдрома у женщин // *Ожирение и метаболизм*. – 2017. – Т. 14. – № 2. – С. 33–40. doi: 10.14341/omet2017233–4

31. Gade W., Schmit J., Collins M., Cade J. Beyond obesity: the diagnosis and pathophysiology of metabolic syndrome. *Clinical Laboratory Science Journal* 2010. N 23. P. 51–61.
32. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: results from the San Antonio metabolism study. *Diabetes* 2017; 66:815–822
33. Lee MY, Hsiao PJ, Huang JC, et al. Association Between Metabolic Syndrome and Microvascular and Macrovascular Disease in Type 2 Diabetic Mellitus. *The American Journal of the Medical Sciences* 2018 Apr;355 (4):342–349. doi: 10.1016/j. amjms. 2017.12.004.
34. Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32 (9):2052–2059. doi:10.1161/ATVBAHA.111.241919.
35. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 8-й выпуск // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – №1S. – С. 1–121. doi: 10.14341/DM20171S8.
36. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care*. 2016;39, (1): 1–119.
37. Selvin E., Steffes M.W., Zhu H. et al Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *New England Journal of Medicine* 2010; 362:800–811.
38. Ackermann R.T., Cheng Y.J., Williamson D.F., Gregg E.W. Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin Alc National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *American Journal of Preventive Medicine*. 2011; 40:11–17.
39. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Welch A, Luben R, et al. Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: The EPIC-Norfolk Prospective Population Study. 2008. *Public Library of Science Medicine* 5 (3): e70. doi:10.1371/journal. pmed. 0050070
40. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation [Internet], 2006; [http:// www. idf. org/ webdata/docs/WHO_IDF_definition_diagnosis_of_diabetes. pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/WHO_IDF_definition_diagnosis_of_diabetes.pdf).
41. Buscemi, S., Re, A., Batsis, J. A., et al. Glycaemic variability using continuous glucose monitoring and endothelial function in the metabolic syndrome and in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2010; 27:872–878.
42. <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> электронный ресурс/
43. Smith K.B., Smith M.S. Obesity statistics. *Primary Care*. 2016; 43:121–135.

44. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения. Ожирение и метаболизм. 2004. № 1. С. 3–9.
45. Schwartz M.W., Porte D. Diabetes, obesity, and the brain. *Science*. 2005; 307: 375–379.
46. Романцова Т.И. Патогенетический подход к лечению ожирения и сахарного диабета 2 типа. Ожирение и метаболизм. 2008. № 4. С. 3–10.
47. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: МИА, 2004.
48. Гинзбург М.М., Козупица Г.С. Значение распределения жира при ожирении. Проблемы эндокринологии. 1996. Т. 42, № 6. С. 30–34
49. Reaven G.M. Insulin Resistance: The Link Between Obesity and Cardiovascular Disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North American*. 2008; 37:581–601.
50. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology* 2011 Feb; 11 (2):98–107.
51. Unger R.H. Lipotoxic diseases. *Annual Review of Medicine*. 2002;53: 319–336.
52. Unger R.H. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2003; 14:398–403.
53. Unger R.H. The physiology of cellular liporegulation. *Annual Review of Physiology*. 2003; 65:333–347.
54. Биоорганическая химия: учебник / Н.А. Тюкавкина, Ю.И. Бауков, С.Э. Зурабян. – 2010.–416 с.
55. Morales A, Lee H, Goni FM, et al. Sphingolipids and cell death. *Apoptosis* 2007; 12:923–939.
56. Luger S, Schwebler A, Vutukuri R, et al. Beta adrenoreceptor blockade ameliorates impaired glucose tolerance and alterations of the cerebral ceramide metabolism in an experimental model of ischemic stroke. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2018; 11:1756286418769830. doi: 10.1177/1756286418769830.
57. Lee Y. et al. Liporegulation in dietinduced obesity. The antisteatotic role of hyperleptinemia. *Journal of Biological Chemistry* 2001. N 276. P. 5629–5635.
58. Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: What have we learned about leptin and obesity? *Current opinion in endocrinology diabetes, and obesity*. 2015;22 (5):353–359. doi:10.1097/MED. 0000000000000184.
59. Wildman R.P. et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Archives of Internal Medicine*. 2008; 168, (15):1617–1624.

60. Dhana K. et al. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the Elderly Population. *Public Library of Science One*. 2016. Vol. 11, N 4. e0154273.
61. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, and Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63: 1345–1354,
62. Charnigo R, and Guglin M. Obesity paradox in heart failure: statistical artifact, 146 or impetus to rethink clinical practice? *Heart failure reviews*. 2017; 22: 13–23,
63. Tourki B, Halade GV. The failing of the obesity paradox in the failing heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2018 Aug 3. doi: 10.1152/ajpheart.00496.2018. [Epub ahead of print]
64. Rovella V, Anemona L, Cardellini M, et al. The role of obesity in carotid plaque instability: interaction with age, gender, and cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Diabetology*. 2018; 17:46. doi: 10.1186/s 12933-018-0685-0.
65. Shah R.V., Murthy V.L., Abbasi S.A. et al. Visceral Adiposity and the Risk of Metabolic Syndrome Across Body Mass Index: The MESA Study. *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular imaging*. 2014. Vol. 7, N 12. P. 1221–1235.
66. De Almeida A.R., MonteAlegre S., Zanini M.B., et al. Association between prehypertension, metabolic and inflammatory markers, decreased adiponectin and enhanced insulinemia in obese subjects. *Nutrition and Metabolism*. 2014; 11:25.
67. Rheume Cl, Leblanc ME, Poirier P. Adiposity assessment: explaining the association between obesity, hypertension and stroke. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2011 Dec;9 (12):1557–64. doi: 10.1586/erc. 11. 167.
68. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертензия. *Consilium medicum*. 2002. Т. 11. С. 587–590.
69. Мамедов М.Н. Компоненты метаболического синдрома у больных с артериальной гипертензией. Дисс.... канд. мед. наук. – М., 1997.
70. Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С. и соавт. Роль и целевой уровень отдельных компонентов ренин – ангиотензин – альдостероновой системы в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. – 2009. – № 3. – С. 26–33.
71. Satoh MI, Kikuya M, Ohkubo T, et al. Aldosterone-to-renin ratio as a predictor of stroke under conditions of high sodium intake: the Ohasama study. *Am J Hypertens*. 2012 Jul;25 (7):777–83. doi: 10.1038/ajh. 2012.33
72. Simonds SE, Cowley MA. Hypertension in obesity: is leptin the culprit? *Trends Neuroscience* 2013 Feb;36 (2):121–32. doi: 10.1016/j. tins. 2013.01.004.

73. Brown R.J., Meehan C.A., Gorden P. Cell. Leptin Does Not Mediate Hypertension Associated With Human Obesity. 2015, 30 (162):465–466/
74. Kotsis VI., Nilsson R, Grassi G. et al. New developments in the pathogenesis of obesityinduced hypertension. Journal of Hypertension. 2015, Aug 33:1499–1508.
75. Оганов RE, Александров А.А. Еиперинсулинемия и артериальная гипертония: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study. Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10, № 11. С. 486–491.
76. Мычка В.Б., Еорностаев В.В., Богиева Р.М., Чазова И.Е. Артериальная гипертония у больных сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом. Consilium Medicum. Приложение «Артериальная гипертония». 2001. № 1. С. 25–30.
77. Ginsberg H.N. Insulin resistance and cardiovascular disease. Journal of Clinical Investigation. 2000; 106:453–458.
78. Biddinger SB, Hernandez-Ono A, Rask-Madsen C, et al. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis Cell Metabolism. 2008 Feb; 7 (2): 125–34.
79. Linna M.S., Ahotupa M., KukkonenHarjula K. et al. Coexistence of insulin resistance and high concentrations of circulating oxidized LDL lipids. Annals of Medicine. 2015;47 (5):394–8. doi: 10.3109/07853890.2015.1043939
80. Климов А.Н., Никульчева Н. Е Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: «Питер», 1999. С. 291–360.
81. Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, et al. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. Journal of the American College of Cardiology 2014 Dec 16;64 (23):2525–40. doi: 10.1016/j. jacc. 2014.09.042.
82. Rashid S, Watanabe T, Sakaue T, Lewis GF Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. Clinical Biochemistry 2003 Sep; 36 (6):421–9.
83. Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2014 May; 34 (5):1069–77.
84. Wahrensjo E., Ris er us U. Vessby B. Fatty acid composition of serum lipids predicts the development of metabolic syndrome in men // Diabetologia. 2005; 48:1999–2005.
85. Esposito K., Pontillo A., Di Palo C. et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inf lammator y markers in obese women: a randomized trial. The Journal of the American Medical Association 2003;289, (14): 1799–1804.

86. Nappo E, Esposito K., Giugliano F. et al. Meal modulation of circulating interleukin 18 and adiponectin concentrations in healthy subject and in patients with type 2 diabetes mellitus. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2003; 78:1135–1140.
87. Dordevic A.L., Pendergast F.J., Morgan H. et al. Postprandial Responses to Lipid and Carbohydrate Ingestion in Repeated Subcutaneous Adipose Tissue Biopsies in Healthy Adults // *Nutrients*. 2015 Jul; 1 (7):5347–5361.
88. Getz G.S., Reardon C.A. Atherogenic lipids and macrophage subsets. *Current Opinion in Lipidology*. 2015 Oct; 26 (5):357–61. doi: 10.1097/MOL. 0000000000000217.
89. Писаржевский С.А. Проницаемость эндотелия и атеросклероз // *Кардиология*. 2005. № 12. С. 27–42.
90. Ховаева Я.Б., Шаврин А.П., Головской Б.В. Характер действия метаболических и инфекционных факторов на различных стадиях развития атеросклеротического процесса // *Артериальная гипертензия*. 2008. № 2. С. 147–150.
91. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, Manzoor S, Lone KR Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones (Athens)*. 2018 Sep;17 (3):299–313. doi: 10.1007/s42000-018-0051-3.
92. Weisberg S. R, McCann D., Desai M., et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // *Journal of Clinical Investigation*. 2003; 112:1796–1808.
93. Harford K.A., Reynolds C.M., McGillicuddy F. C., Roche H.M. Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and Tcell accumulation in adipose tissue // *Proceedings of the Nutrition Society*. 2011; 70:408–417.
94. Martins A.R., Nachbar R.T., Gorjao R. et al. Mechanisms underlying skeletal muscle insulin resistance induced by fatty acids: importance of the mitochondrial function. *Lipids in Health and Disease* 2012; 1:30.
95. Nguyen M.T., Favelyukis S., Nguyen A.K., et al. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Tolllike receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *Journal of Biological Chemistry* 2007;282: 35279–35292.
96. Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K., et al. TLR4 links innate immunity and fatty acidinduced insulin resistance // *Journal of Clinical Investigation*. 2006. Vol. 116. P. 3015–3025.
97. Jialal I., Huet B.A., Kaur H., et al. Increased toll-like receptor activity in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2012; 35: 900–904.
98. Ding Y., Li S., Ma R.L., et al. Association of homeostasis model assessment of insulin resistance, adiponectin, and lowgrade inflammation with the course of the metabolic syndrome. *Clinical Biochemistry* 2015 May; 48 (7-8):503–7. doi: 10.1016/j. clinbiochem. 2015.02.005.

99. Zeng G., Quon M.J. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;98: 894–898.
100. Vincent M.A., Clerk L.H., Lindner J.R., et al. Microvascular recruitment is an early insulin effect that regulates skeletal muscle glucose uptake in vivo. *Diabetes*. 2004; 53:1418–1423.
101. Clerk L.H., Vincent M.A., Jahn L.A., et al. Obesity blunts insulinmediated microvascular recruitment in human forearm muscle. *Diabetes*. 2006; 55:1436–1442.
102. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circulation. Res*. 2001;88: 756–762.
103. Bouch J.L., Hansen H., Feener E.P. Natriuretic factors and nitric oxide suppress plasminogen activator inhibitorl expression in vascular smooth muscle cells. Role of cGMP in the regulation of the plasminogen system. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1998; 18:1771–1779.
104. De Caterina R., Libby R, PengH. B., et al. Nitric oxide decreases cytokineinduced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;96:60–68.
105. Lefer D.J., Jones S.P., Girod W.G. et al. Leukocyteendothelial cell interactions in nitric oxide synthasedeficient mice. *American Journal of Physiology* 1999; 276:1943–1950.
106. Fard A., Tuck C.H., Donis J.A. et al. Acute elevations of plasma asymmetric dimethylarginine and impaired endothelial function in response to a highfat meal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care*. 2000; 23:171–175.
107. Patients with type 2 diabetes. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000; 20:2039–2044.
108. Masuda H., Goto M., Tamaoki S. Accelerated intimal hyperplasia and increased endogenous inhibitors for NO synthesis in rabbits with alloxaninduced hyperglycemia. *British Journal of Pharmacology* 1999; 126:211–218.
109. Yeni-Komshian H., Carantoni M., Abbasi E, Reaven G.M. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulinmediated glucose disposal in Zaciragic A., Huskic J., Mulabegovic N. et al. An assessment of correlation between serum asymmetric dimethylarginine and glycated hemoglobin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2014; 14:21–24.
110. Stuhlinger M.C., Abbasi E, Chu J.W., et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *The Journal of the American Medical Association* 2002; 287: 1420–1426.

111. Bestermann WH. Jr. The ADMA Metformin Hypothesis: linking the cardiovascular consequences of the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Cardiorenal Medicine*. 2011;1:211–219.
112. Yang Z.C., Wang K.S., Wu Y. et al. Asymmetric dimethylarginine impairs glucose utilization via ROS/TLR4 pathway in adipocytes: an effect prevented by vitamin E. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2009; 24:115–124.
113. Kleinbongard P., Heusch G., Schulz R. TNF- α in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure. *Pharmacology and Therapeutics* 2010; 127:295–314.
114. Bergh N. Ulfhammer E., Glise K., et al. Influence of TNF- α and biomechanical stress on endothelial anti and prothrombotic genes. *Biochemical and Biophysical Research Community* 2009; 385:314–318.
115. Lau D.C. W., Dhillon B., Yan H., et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005;288: 2031–2041.
116. Krauss R.M. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1496–1504.
117. Lehrke M., Millington S.C., Lefterova M., et al. CXCL16 is a marker of inflammation, atherosclerosis, and acute coronary syndromes in humans. *J. Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49:442–9.
118. Shimaoka T, Nakayama T, Fukumoto N., et al. Cell surface anchored SRPSOX/CXC chemokine ligand 16 mediates firm adhesion of CXC chemokine receptor 6 expressing cells. *Journal of Leukocyte Biology* 2004; 75:267e74.
119. Yongqing L.V., Xiaoyang H, Yun T, Peili B. Associations of CXCL16/CXCR6 with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Clinical Nutrition*. 2013;32: 849–854.
120. Aquilante C.L., Kosmiski L.A., Knutsen S.D., Zineh I. Relationship between plasma resistin concentrations, inflammatory chemokines, and components of the metabolic syndrome in adults. *Metabolism*. 2008; 57: 494–501.
121. Lee S.E., Kim H.S. Human resistin in cardiovascular disease. *Journal of Smooth Muscle Research*. 2012; 48:27–35.
122. Chen XY, Zhang JH, Liu F, et al. Association of serum resistin levels with metabolic syndrome and early atherosclerosis in obese Chinese children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2013; 26 (9-10): 855–860.
123. Hognogi L.D., Simiti L.V. The cardiovascular impact of visfatin – an inflammation predictor biomarker in metabolic syndrome. *Clujul Medical*. 2016; 89 (3): 322–326.

124. Ho JE, Lyass A, Courchesne P et al. Protein Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality in the Community. *Journal of the American Heart Association* 2018 Jul 13;7 (14). pii: e008108. doi: 10.1161/JAHA.117.008108.
125. Kalra S.P. Central leptin insufficiency syndrome: an interactive etiology for obesity, metabolic and neural diseases and for designing new therapeutic interventions. *Peptides*. 2008; 29:127–138.
126. Rasouli N, Kern P.A. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2008;93:64–73.
127. Rabe K., Lehrke M., Parhofer K.G., Broedl U.C. Adipokines and insulin resistance. *Journal of Molecular Medicine*. 2008; 14:741–751.
128. Kopp A., Bala M., Buechler C., et al. Clq/TNFRelated protein³ represents a novel and endogenous lipopolysaccharide antagonist of the adipose tissue. *Endocrinology*. 2010 Nov; 151, (11):5267–5278.
129. Deng W., Li C., Zhang Y. et al. Serum Clq/TNFRelated protein³ (CTRP3) levels are decreased in obesity and hypertension and are negatively correlated with parameters of insulin resistance. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2015; 7:33.
130. Matsubara T., Mita A., Minami K., et al. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL6 in adipose tissue. *Cell Metabolism*. 2012, Jan; 4. (15): 38–50.
131. Yoo H.J., Hwang S.Y., Hong H.C., et al. Implication of progranulin and Clq/TNFRelated protein³ (CTRP3) on inflammation and atherosclerosis in subjects with or without metabolic syndrome // *Public Library of Science One*. 2013. N 8.
132. Танашян М.М., Максимов М.Ю., Захарова М.Н., Иллариошкин С.Н., Шабалина А.А., Лагода О.В. Диагностические технологии, основанные на исследовании крови // *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей* / Под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танашян. М.: АТМО. С. 304–328.
133. Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Т. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М., 2005.
134. Шабалина А.А., Костырева М.В., Танашян М.М. Укутанные тромбоциты – новые возможности лабораторной диагностики нарушений тромбообразования // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 56–60.
135. Ройтман Е.В. Клиническая гемореология // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2003. № 3. С. 13–27.

136. Le Devehat C, Vimeux M, Khodabandehlou T. Blood rheology in patients with diabetes mellitus. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2004;30 (3-4):297–300.
137. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2004.
138. Щепанкевич Л.А., Пилипенко П.И., Вострикова Е.В., Танащян М.М. Клинико-реологические корреляции у больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2 типа // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2014. № 8. С. 76–83.
139. Mylotte D., Kavanagh G.F., Peace A.J., et al. Platelet reactivity in type 2 diabetes mellitus: a comparative analysis with survivors of myocardial infarction and the role of glycaemic control. *Platelets*. 2012; 23:439–446.
140. Кошкин В.М., Каралкин А.В., Кошкина И.В. Особенности микроциркуляции у больных сахарным диабетом типа 2. *Consilium Medicum*. 2008; 8:28–31.
141. Шилов А.М., Авшалумов А.С., Синицина Е.Н., и соавт. Изменения реологических свойств крови у больных с метаболическим синдромом. *Русский медицинский журнал* 2008. Т. 16, № 4. С. 200–205.
142. Шилов А.М., Мельник М.В. Артериальная гипертония и реологические свойства крови. – М.: БАРС, 2005.
143. Brun J.F., Aloulou I., Varlet Marie E. Hemorheological aspects of the metabolic syndrome: markers of insulin resistance, obesity or hyperinsulinemia? *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2004; 30 (3-4): 203–209.
144. Танащян М.М., Ионова В. Е, Орлов С.В., и соавт. Хронические цереброваскулярные заболевания, метаболический синдром и состояние систем гемореологии и гемостаза // *Терапевтический архив*. 2010. № 10. С. 19–24.
145. Toker S., Rogowski O., Melamed S., et al. Association of components of the metabolic syndrome with the appearance of aggregated red blood cells in the peripheral blood. An unfavorable hemorheological finding // *Diabetes/ Metabolism Research and Reviews*. 2005; 21:197–202.
146. Ilhan D., Ozbabalik D., Gulcan E., et al. Evaluation of platelet activation, coagulation, and fibrinolytic activation in patients with symptomatic lacunar stroke. *Neurologist*. 2010. 16: 188–191.
147. Sasaki S., Inoguchi T. The role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic vascular complications // *Diabetes and Metabolism Journal* 2012; 36:255–261.
148. Negrean V, Suciu I, Sampelean D, Cozma A. Rheological changes in diabetic microangiopathy. *Romanian Journal of Internal Medicine* 2004;42 (2):407–13.

149. Gori T, Dragoni S., Di Stolfo G., Forconi S. Endothelium and haemorheology. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*. 2007; 43:124–129.
150. Yano K., Gale D., Massberg S. et al. Phenotypic heterogeneity is an evolutionarily conserved feature of the endothelium. *Blood*. 2007; 109:613–615.
151. Verhamme R, Hoylaerts M.F. The pivotal role of the endothelium in haemostasis and thrombosis // *Acta Clinica Belgica*. 2006, SepOct; 61: 213–219.
152. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J. et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *International Journal of Biological Sciences*. 2013;9 (10): 1057–1069.
153. Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А. Физиологические функции сосудистого эндотелия. *Фундаментальные исследования*. 2011. № 11 (Ч. 3). С. 611–617.
154. Ройтман, А. П., Танхилевич, Б. М., Долгов, В. В., Яковлев, В.Н. Динамика лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции при лечении больных с нестабильной стенокардией. *Клиническая медицина*, 2012. 90 (9), 43–46.
155. Wang E Guo X, Shen X, Kream RM, Mantione KJ, Stefano GB. Vascular Dysfunction Associated with Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease: A Potential Etiological Linkage. *Medical Science Monitor Basic Research*. 2014;20:118–129. doi:10.12659/MSMBR.891278.
156. Clark MG, Wallis MG, Barrett EJ, et al. Blood flow and muscle metabolism: a focus on insulin action. *American Journal of Physiology -Endocrinology and Metabolism*. 2003 Feb; 284 (2):E241–58.
157. Vincent MA, Clerk LH, Lindner JR, Klibanov AL, et al. Microvascular recruitment is an early insulin effect that regulates skeletal muscle glucose uptake in vivo. *Diabetes*. 2004 Jun; 53 (6): 1418–23.
158. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*. 2011 Apr 29; 145 (3):341–55.
159. Park J.Y., Takahara N., Gabriele A., et al. Induction of endothelin expression by glucose: an effect of protein kinase C activation. *Diabetes*. 2000, Ju 1. Vol. 49. P. 1239–1248.
160. Танащян М.М., Ионов В. Е, Орлов СВ., и соавт. Хронические цереброваскулярные заболевания, метаболический синдром и состояние систем гемореологии и гемостаза. *Терапевтический архив*. 2010; 10:19–24.
161. Орлов С.В., Домашенко М.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Метаболический синдром и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007; 1 (3) 5–11.
162. Su J. B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J. Cardiology*. 2015; 7 (11): 719–741.

163. Балуда В.П., Соколов Е.И., Балуда М.В. и др. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза. Гематология и трансфузиология. 1987; 9:51–53.
164. Zaheer Dr. Endotelial Dysfunction in Metabolic Syndrome may predict cardiovascular risk. American Journal of Clinical Pathology (ASCP). 2008. Annual Meeting: Poster 45. Presented Oct 17, 2008. <http://www.medscape.com/viewarticle/582262>.
165. Шарапова С.П. Показатели эндотелиальной функции у больных артериальной гипертонией и метаболическим синдромом и их динамика под влиянием фозиноприла натрия: Дисс. канд. мед. наук. Уфа, 2004.
166. Линдина М.Л. Клинические особенности эндотелиальной дисфункции у больных с метаболическим синдромом: Дисс.... канд. мед. наук. – СПб., 2010.
167. Глотова Н.А. Гематовазальные взаимодействия у больных с асимптомным поражением внутренних сонных артерий: Дисс.... канд. мед. наук. – М., 2009.
168. Каштанова Е.В. Патогенетически значимые биомаркеры коронарного атеросклероза и его осложнений: Дисс.... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2016.
169. Королева О.С., Затеищikov Д.А. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления. Фарматека. 2007. № 8–9. С. 30–36.
170. Chou C-H, Ueng K-C, Liu Y-F, et al. Impact of Intercellular Adhesion Molecule-1 Genetic Polymorphisms on Coronary Artery Disease Susceptibility in Taiwanese Subjects. International Journal of Medical Sciences. 2015;12 (6):510–516. doi:10.7150/ijms. 12097.
171. Agrawa I S., Duseja A.K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: East Versus West.J. Clin. Experiment. Hepatology. 2012; N: 122–134.
172. Haghgoo SM, Sharafi H, Alavian SM. Serum cytokines, adipokines and ferritin for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease: a systematic review. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2018 Sep 19. pii: /j/cclm. ahead-of-print/cclm-2018-0357/cclm-2018-0357. xml. doi: 10.1515/cclm-2018-0357.
173. Moshayedi H., Ahrabi R., Mardani A., et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and ischemic stroke. Iranian Journal of Neurology. 2014; 13 (3): 144–148.
174. Teede H., Deeks A., Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. BMC Med. 2010 Jun;30 (8): 41.
175. Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism. 2007, Feb; 3: 103–111.

176. Jacewicz-Swi^cka M1, Kowalska I. Polycystic ovary syndrome and the risk of cardiometabolic complications in longitudinal studies. *Diabetes/ Metabolism Research and Reviews*. 2018 Aug 8; e3054. doi: 10.1002/dmrr. 3054.
177. Wild R.A. Longterm health consequences of PCOS. *Human Reproduction Update*. 2002, Mayjun; 8:231–241.
178. Anderson S.A., Barry J.A., Hardiman P.J. Risk of coronary heart disease and risk of stroke in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Internal Journal of Cardiology* 2014Д76 (2): 486–487.
179. Baldwin W., McRae S., Marek G. et al. Hyperuricemia as a Mediator of the Proinflammatory Endocrine Imbalance in the Adipose Tissue in a Murine Model of the Metabolic Syndrome. *Diabetes*. 2011; 60:1258–1269.
180. Seminog O., Goldacre M. Editor»s Choice: Gout as a risk factor for myocardial infarction and stroke in England: evidence from record linkage studies. *Rheumatology*. 2013; 52 (12): 2251–2259.
181. Esposito K., Chiodini R, Colao A., et al. Metabolic Syndrome and Risk of Cancer: A systematic review and metaanalysis. *Diabetes Care*. 2012;35 (11): 2402–2411.
182. Bitzur R., Brenner R., Maor E. et al. Metabolic syndrome, obesity, and the risk of cancer development. *European Journal of Internal Medicine* 2016, Aug 18. S09536205 (16) 30259X.
183. Lee G.Y., Lee Y.T., Yeh C.M. et al. Risk of stroke in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a retrospective cohort study. *Journal of Hematology and Oncology*. 2017 Dec;35 (4):726–733. doi: 10.1002/hon. 2340
184. Jones L.W., Habel L.A., Weltzien E. Exercise and Risk of Cardiovascular Events in Women with Nonmetastatic Breast Cancer. *Journal of clinical Oncology*. 2016, Aug; Vol. 34 (23): 2743–2749.

Литература к главе 4

1. Yang T., Sun Y., Lu Z. et al. The impact of cerebrovascular aging on vascular cognitive impairment and dementia. *Ageing Research Reviews*. 2017 Mar; 34:15–29. doi: 10.1016/j. arr. 2016.09.007.
2. Aoqui C., Chmielewski S., Scherer E. et al. Microvascular dysfunction in the course of metabolic syndrome induced by high-fat diet. *Cardiovascular Diabetology* 2014 Feb 3; 13:31.
3. Czernichow S., Greenfield J.R., Galan R et al. Macrovascular and microvascular dysfunction in the metabolic syndrome. *Hypertension Research*. 2010 Apr; 33 (4):293–7.

4. Chantler P.D., Shrader C.D., Tabone L.E. et al. Cerebral Cortical Microvascular Rarefaction in Metabolic Syndrome is Dependent on Insulin Resistance and Loss of Nitric Oxide Bioavailability. *Microcirculation*. 2015 Aug; 22 (6):435–45.
5. Ahmad Kiadaliri A., Gerdtham U.G., Nilsson P., Eliasson B., Gudbjrnsdottir S., Carlsson K.S. Towards renewed health economic simulation of type 2 diabetes: risk equations for first and second cardiovascular events from Swedish register data. *Public Library of Science One*. 2013, May 9. N 8. e62650.
6. Zhou H., Zhang X., Lu J. Progress on diabetic cerebrovascular diseases. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2014. Vol. 14. P. 185–190.
7. Kernan W.N. Insulin resistance, metabolic syndrome and stroke. *International Journal of Stroke*. 2008. Vol. 3, Supl. 1. P. 34.
8. Sarrafzadegan N., Gharipour M., Sadeghi M. et al. Metabolic syndrome and the risk of ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease* 2017; 26:286–94.
9. Li X., Li X., Fang F. et al. Is Metabolic syndrome associated with the risk of recurrent stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease* 2017; 26:2700–5.
10. Hu G., Sarti C., Jousilahti P. et al. The impact of history of hypertension and type 2 diabetes at baseline on the incidence of stroke and stroke mortality. *Stroke*. 2005, Dec. Vol. 36, N 12. P. 2538–2543.
11. Fang X., Liu H., Zhang X. et al. Metabolic syndrome, its components, and diabetes on 5-year risk of recurrent stroke among mild-to-moderate ischemic stroke survivors: a multiclinic registry study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease* 2016; 25:626–34.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета // *Сахарный диабет*. – 2017. – Т. 20. – № 1. – С. 13–41. doi: 10.14341/DM8664.
13. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *The Journal of the American Medical Association*. 1979. Vol. 241. P. 2035–2038.
14. Stevens R.J., Coleman R.L., Adler A.I. et al. Risk factors for myocardial infarction case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. P. 201–207.
15. Bloomgarden Z.T. Cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. P. 1260–1266.
16. Miles W.R., Root H.F. Psychologic tests applied to diabetic patients // *Archives of Internal Medicine*. 922. Vol. 30. P. 767–777.

17. De Jong R.N. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes // *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1950. Vol. 111. R 181–206.
18. Moran C., Beare R., Phan T.G. et al. Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration // *Neurology*. 2015, Sep 29. Vol. 85, N 13. R 1123–1130.
19. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middleaged men // *The Journal of the American Medical Association*. 2002. Vol. 288. P. 2709–2716.
20. Ford E.S. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. Atherosclerosis. 2004. Vol. 173. P. 309–314.
21. McNeil A. M., Schmidt M.I., Rosamond W.D. et al. The metabolic syndrome and llyear risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. P. 385–390.
22. Iso H., Sato Sh., Kitamura A. et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Ishemic Heart Disease and Stroke Among Japanese Men and Women // *Stroke*. 2007, June. P. 1744–1750.
23. Ueshima H., Iida M. et al. Highdensity lipoproteincholesterol levels in Japan 11 *The Journal of the American Medical Association*. 1982. Vol. 247. P. 1985–1987.
24. Yoshiike N. Kaneda F. et al. Epidemiology of obesity and public health strategies for its control in Japan // *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2002. Suppl. 8. P. 727–731.
25. Iso H., Imano H., Kitamura A. et al. Type 2 diabetes and risk of nonembolic ishemic stroke in Japanese men and women // *Diabetologia*. 2004. Vol. 47. P. 2137–2144.
26. Cronin S., Kelly P.J. Stroke and the metabolic syndrome in populations. *Stroke*. 2009. Vol. 40. P. 3–10.
27. BodenAlbala B., Sacco R.L., Lee H.S. et al. Metabolic syndrome and ishemic stroke risk // *Stroke*. 2008. Vol. 39. P. 30–35.
28. Wang J., Ruotsalainen S. et al. The metabolic syndrome predicts incident stroke: a 14-year followup study in elderly people in Finland // *Stroke*. 2008. Vol. 39. P. 1078–1083.
29. Protosaltis I., Korantzopoulos P. et al. Metabolic Syndrome and Its Components as Predictors of Ishemic Stroke in Type 2 Diabetic // *Patients*. 2008. Vol. 39, N 3. P. 1036–1039.
30. Halfner S.M., Despers J.P. et. al. Waist circumference and body mass index are both independently associated with cardiovascular disease: The International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA) survey // *Journal of the American College of Cardiology* 2006. N 4 (Suppl.). P. 358.

31. Dudina A., Cooney M.T., Basquer D.D. Relationships between body mass index, cardiovascular mortality and risk factors: a report from the SCORE-investigators // *The European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2011. N 18. P. 731–742.
32. Lundberg G.D. Is there a relationship between waist circumference and mortality? 2008. N 10. P.
33. Angeras O., Albertsson E, Karason K. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry // *European Heart Journal* 2013. N 34. P. 345–353.
34. Iso H., Naito Y., Sato S. et al. Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women // *American Journal of Epidemiology* 2001. Vol. 153, N 5. P. 490–499.
35. Kitamura A., Iso H., Niato Y. et al. Highdensity lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men // *Circulation*. 1994. Vol. 89. P. 2533–2539.
36. Shimozato M., Nakayama T, Yokoyama T. et al. 15,5year cohort study on risk factors for possible miocardial infarction and sudden death within 24 hours in a rural Japanese community// *International Journal of Epidemiology* 1996. N 6. P. 15–22.
37. Soyama Y., Miura K., Morikawa Y. et al. Highdensity lipoprotein cholesteroland risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study // *Stroke*. 2003. N 34. P. 863–868.
38. Goldstein L.B., Adams R., Becker K. et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association // *Stroke*. 2001. Vol. 32. P. 280–299.
39. Palmer C., KimberCh., DoneyA. Combined Elfect of Inflammatory Gene Polymorphisms and the Risk of Ischemic Stroke in a Prospective Cohort of Subjects With Type 2 Diabetes: AGoDARTS Study// *Diabetes*. 2010. Vol. 59, N 11. P. 2945–2948.
40. Pepping J.K., Freeman L.G., Gupta S., Keller J.N. et al. N0X2 Deficiency Attenuates Markers of Adiposopathy and Brain Injury Induced by High Fat Diet // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2013 Feb 15; 304 (4): E392-E404.
41. Пирадов М.А., Танащян М.М., Кротенкова М.В., Брюхов В.В., Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н. Передовые технологии нейровизуализации // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2015. – Т. 9. – № 4. – С. 11–18.
42. Кунцевич Е.И., Танащян М.М., Скрылев С.И. и соавт. Интраоперационное мониторирование мозгового кровотока и состояние вещества головного мозга при открытых и эндоваскулярных вмешательствах в каротидной системе // *«Ангиология и сосудистая хирургия»* – 2011. – Т. 17. – № 3. – С. 43–48.

43. Ануфриев П.Л., Танашян М.М., Булевская Т.С. и соавт. Особенности атеросклероза церебральных артерий и патоморфологии инфарктов головного мозга при сахарном диабете 2 типа // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*- 2015. – № 5. – С. 4–9.
44. Portet E, Brickman A.M., Stern Y. et al. Metabolic syndrome and localization of white matter hyperintensities in the elderly population // *Alzheimer's and Dementia* 2012, Oct. Vol. 8, 5 Suppl. S88–95.
45. Tiehuis A., van der Graaf Y., Mali W.P. et al. SMART Study Group. Metabolic syndrome, prediabetes, and brain abnormalities on MRI in patients with manifest arterial disease: the SMARTMR study// *Diabetes Care*. 2014, Sep. Vol. 37. P. 2515–2521.
46. Kwon H.M., Kim B.J., Lee S.H. et al. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people // *Stroke*. 2006. Vol. 37. P. 466–470.
47. Firbank M. J., Wiseman R.M., Burton E.J., et al. Brain atrophy and white matter hyperintensity change in older adults and relationship to blood pressure. Brain atrophy, WMH change and blood pressure // *Journal of Neurology* 2007. Vol. 254. P. 713–721.
48. Cavalieri M., Ropele S., Petrovic K. et al. Metabolic syndrome, brain magnetic resonance imaging, and cognition // *Diabetes Care*. 2010, Dec. Vol. 33, N 12. P. 2489–2495.
49. Birdsall A.C., Carlsson C.M., Wfflette A.A. Low cerebral blood flow is associated with lower memory function in metabolic syndrome // *Obesity (Silver Spring)*. 2013, Jul. Vol. 21. P. 1313–1322.
50. Kaur S.S., Gonzales M.M., Eagan D.E. Inflammation as a mediator of the relationship between cortical thickness and metabolic syndrome. *Brain Imaging and Behavior*. 2015 Dec;9 (4):737–43. doi: 10.1007/s 11682-014-9330-z.
51. Anderson R.E., Tan WK, Martin H.S., Meyer F.B. Effects of glucose and PaO₂ modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra // *Stroke*. 1999, Jan. Vol. 30. P. 160–170.
52. Rosso C., Pires C., Corvol J.C. et al. Hyperglycaemia, Insulin Therapy and Critical Penumbra Regions for Prognosis in Acute Stroke: Further Insights from the INSULINFARCT Trial // *Public Library of Science One*. 2015. N 10. e0120–230
53. Parsons M.W., Barber P.A., Desmond P.M. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study // *Annals of Neurology* 2002. N 52. P. 20–28.
54. Park J.H., Kwon H.M. Association between metabolic syndrome and previous ischemic lesions in patients with intracranial atherosclerotic stroke // *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2008. Vol. 110. P. 215–221.

55. Kwon H.M., Кип В.Ж., Park J.H. et al. Significant association of metabolic syndrome with silent brain infarction in elderly people // *Journal of Neurology* 2009. Vol. 256. P. 1825–1831.
56. Brickman A.M., Zahra A., Muraskin J. et al. Reduction in cerebral blood flow in areas appearing as white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging // *Psychiatry Research* 2009. Vol. 172. P. 117–120.
57. Bokura H., Yamaguchi S., Iijima K. et al. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions // *Stroke*. 2008. Vol. 39. P. 1607–1609.
58. Enzinger C., Fazekas E, Matthews P.M. et al. Risk factors for progression of brain atrophy in aging: sixyear followup of normal subjects // *Neurology*. 2005. Vol. 64. P. 1704–1711.
59. Kwon H., Kim B., Lee S. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people // *Stroke*. 2006. Vol. 37. P. 466–470.
60. He C., Yang Z., Chu Z. et al. Carotid and cerebrovascular disease in symptomatic patients with type 2 diabetes: assessment of prevalence and plaque morphology by dual source computed tomography angiography// *Cardiovascular Diabetology* 2010. N 9. P. 91–96.
61. Евдокименко А.Н., Гулевская Т.С. Одиночные и множественные инфаркты головного мозга при атеросклерозе: морфология и патогенез // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. –2011, – № 5. -С. 11–18.
62. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертонии. – М.: Медицина, 2009.
63. Tuttolomondo A., Pinto A., Salemi G. et al. Diabetic and nondiabetic subjects with ischemic stroke: differences, subtype distribution and outcome // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2008. N 18. P. 152–157.
64. Жетишев Р.Р. Асимптомные инфаркты головного мозга: Дисс.... канд. мед. наук. – М» 2015.
65. Eguchi K., Kario K., Shimada K. Greater impact of coexistence of hypertension and diabetes on silent cerebral infarcts // *Stroke*. 2003, Oct. Vol. 34, N 10. P. 2471–2474.
66. Masuda J., Nabika T., Notsu Y. Silent stroke: pathogenesis, genetic factors and clinical implications as a risk factor // *Current Opinion in Neurology* 2001. N 14. P. 77–82.
67. Hachinski V.C., Potter E, Merskey H. Leukoaraiosis // *Archives of neurology*. 1987. Vol. 44. 21e³.
68. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges // *The Lancet Neurology*. 2010. N 9. E 689–701.

69. DeBette S., Markus H.S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and metaanalysis // *British Medical Journal*, 2010. Vol. 341. c3666.
70. Gouw A.A., Seewann A., van der Flier W.M. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2011. Vol. 82. P. 126–135.
71. Greenberg S.M., Vernooij M.W., Cordonnier C. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation // *The Lancet Neurology*. 2009. N 8. P. 165–174.
72. Gouw A.A., Seewann A., van der Flier W.M. et al. «Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations», *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 82,126–135 (2011). 10.1136/jnnp.2009.204685.
73. Grinberg L.T., Thai D.R. Vascular pathology in the aged human brain // *Acta Neuropathologica*. 2010. Vol. 119. P. 277e90.
74. Shoamanesh A., Kwok C.S., Benavente O. Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging // *Cerebrovascular Diseases* 2011. Vol. 32. P. 528–534.
75. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. Agespecific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *The Lancet* 2002. N 360. P. 1903–1913.
76. Kjeldsen S.E., Narkiewicz K., Burnier M., Oparil S. The INTERSTROKE Study: hypertension is by far the most important modifiable risk factor for stroke. *Blood pressure* 2017 Jun; 26 (3): 131–132. doi: 10.1080/08037051.2017.1292456. Epub 2017 Feb 15.
77. Бойцов С.А. Руководство по артериальной гипертензии. – М.: Медиа Медика, 2005. –С. 201–217.
78. Agunloye A.M., Owolabi M.O. Exploring carotid sonographic parameters associated with stroke risk among hypertensive stroke patients compared to hypertensive controls. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2014 Jun;33 (6):975–83. doi: 10.7863/ultra.33.6.975.
79. Alpert M.A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of clinical syndrome // *The American Journal of the Medical Sciences*.2001. Vol. 32. P. 225–236.
80. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность // *Сердечная недостаточность*. – 2000. Т. 1. – № 2. – С. 40–44.
81. Соловьев Д.А. Особенности геометрии левого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом и диастолической дисфункцией по типу нарушения релаксации // *Молодой ученый*. – 2015. – № 20. – С. 142–145.

82. Саидова М.А., Сергакова Л.М., Атауллаханова Д.М., Ботвина Ю.В., Салтыкова М.М. Современные эхокардиографические подходы к оценке гипертрофии миокарда и структурного состояния левого желудочка у больных артериальной гипертонией: Методическое пособие для врачей. – М., 2007.
83. Eguchi K., Schwartz J.E., Roman M.J. et al. Metabolic syndrome less strongly associated with target organ damage than syndrome components in a healthy, working population // *The Journal of Clinical Hypertension* 2007. N9. P. 337–344.
84. Конради А.О., Жукова А.В., Винник Т.А., Шляхто Е.В. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена // *Артериальная гипертензия*. – 2002. – № 8. – С. 12–17.
85. Шарипова ЕХ. Особенности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертонией в зависимости от наличия и отсутствия метаболического синдрома: Дисс.... д-ра мед. наук. – М., 2009.
86. Butler M.G. Genetics of hypertension. Current status. *Le Journal medical libanais*. 2010 Jul-Sep;58 (3):175–8.
87. Chinali M., Devereux R.B., Howard B.V. et al. Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (the Strong Heart Study) // *The American Journal of Cardiology*. 2004. Vol. 93. P. 40–44.
88. Mule G., Cerasola G. The metabolic syndrome and its relationship to hypertensive target organ damage. *The Journal of Clinical Hypertension* 2006. Vol. 8. P. 195–201.
89. Танашян М.М., Кунцевич Е.И., Кудухова А.В., Хамидова З.М., Орлов С.В., Лагода О.В. Атеросклеротическое поражение сонных артерий у больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома // *Клиническая неврология* – 2012. – № 2. – С. 3–8
90. Кунцевич Г.И., Танашян М.М., Кудухова А.В. Структурно-функциональные особенности бассейна сонных артерий у больных с нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу на фоне метаболического синдрома // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. – 2011. – № 4. – С. 108–109.
91. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В., Гришина Д.А. Полинейропатия и предиабетические нарушения углеводного обмена у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями: диагностика и пути коррекции // *Нервные болезни*. – 2016. – № 2. – С. 24–28.
92. Максимова М.Ю. Малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга при артериальной гипертонии и атеросклерозе: Дисс.... д-ра мед. наук. – М., 2002.

93. Kawamoto R., Tomita H., Ohtsuka N. et al. Metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis as assessed by carotid intimamedia thickness // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2007. Vol. 14. P. 78–85.
94. Rincon F., Sacco R., Kranwinkel G. et al. Incidence and risk factors of intracranial atherosclerotic stroke: the Northern Manhattan stroke study. *Cerebrovascular Diseases* 2009;28: 65–71.
95. Iglseider B., Cip P., Malaimare L. et al. The Metabolic Syndrome Is a Stronger Risk Factor for Early Carotid Atherosclerosis in Women Than in Men // *Stroke*. 2005. Vol. 36. P. 1212–1217.
96. Никитин Ю.М., Чечеткин А.О., Лагода О.В. Рентгеновская ангиография и ультразвуковые технологии визуализации сосудов головного мозга. Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной. – М.: Атмосфера, 2005. – С. 162–187.
97. Чечеткин А.О., Лагода О.В. Возможности дуплексного сканирования в диагностике патологии сосудов головного мозга // *Атмосфера. Нервные болезни*. – 2004. – № 3- С. 19–24.
98. Protack C.D., Bakken A.M., Xu J. et al. Metabolic syndrome: A predictor of adverse outcomes after carotid revascularization // *Journal of Vascular Surgery* 2009. Vol. 49, N 5. P. 1172–1180.
99. Kota S.K., Mahapatra G.B., Naveed S. et al. Carotid intima media thickness in type 2 diabetes mellitus with ischemic stroke // *Ind.J. Endocrinol. Metab.* 2013, Jul. Vol. 17. P. 716–722.
100. Radjen S.D., Jovelic A.S., Radjen G.S. Hajdukovich Z.S. et al. Metabolic syndrome and carotid arter y intimamedia thickness in militar y pilots // *Aviat. Space Environ. Med.* 2011, Jun. Vol. 82. P. 622–626.
101. Empana J.Ph., Zureik M., Gariepy J. et al. The Metabolic Syndrome and the Carotid Arter y Structure in Noninstitutionalized Elderly Subjects. The Three City Study // *Stroke*. 2007. N 3. P. 893–899.
102. Rundek T., White H., BodenAlbala B. et al. The metabolic syndrome and subclinical carotid atherosclerosis: The Northern Manhattan Study II *Journal of the CardioMetabolic Syndrome*. 2007, Winter. N 2. P. 24–29.
103. Liapis C., Kakisis J., Kostakis A. Carotid stenosis: Factors alFecting symptomatology // *Stroke*. 2001. N 32. P. 2782–2786.
104. Rothwell P.M., Gibson R., Warlow C.P. Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis // *Stroke*. 2000. Vol. 31. P. 615–621.

105. Джибладзе Д.Н., Бархатов Д.Ю., Лагода О.В. и соавт. Роль факторов риска в развитии ишемического инсульта при патологии экстракраниального отдела сонных артерий // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2004. – Т. 10. – № 2. – С. 15–20.
106. Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Ануфриев П.Л., Лагода О.В., Джибладзе Д.Н., Покровский А.В. Морфологическая структура атеросклеротических бляшек синуса внутренней сонной артерии и их ультразвуковая характеристика // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. – 2004. – № 4. – С. 68–77.
107. Гулевская Т.С., Кунцевич Б.И., Танашян М.М., Скрылев С.И., Ануфриев П.Л., Щипакин В.Л., Лагода О.В., Медведев Р.Б. Ультразвуковая и морфологическая характеристика атеросклеротических бляшек, удаленных при каротидной эндатерэктомии // *Функциональная диагностика*. – 2011. – С. 4–10.
108. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol. 69. P. 89–95.
109. Lavalley P.C., Labreuche J., Faille D. et al. Lacunar B. I.C. H. A.T. Investigators. Circulating markers of endothelial dysfunction and platelet activation in patients with severe symptomatic cerebral small vessel disease. *Cerebrovascular Diseases* 2013. Vol. 36. P. 131–138.
110. Танашян М.М., Лагода О.В., Евдокименко А.Н., Шабалина А.А., Раскуражев А.А. Церебральный атеросклероз: биомаркерный профиль // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018 – № 5. – С. 23–29.
111. Танашян М.М., Лагода О.В., Булевская Т.С. и соавт. Клинико-морфологические и биохимические маркеры прогрессирования атеросклероза сонных артерий // *Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского*. – 2013. – № 1. – С. 38–42.
112. Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a cardiovascular and renal risk factor on the move // *J. Hypertens.* 2006. N 24. P. 611–619.
113. Boger R.H., Bode-Boger S.M., Szuba A. et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia // *Circulation*. 1998. Vol. 98. P. 1842–1847.
114. Miyazaki H., Matsuoka H., Cooke J.P. et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis // *Circulation*. 1999. Vol. 99. P. 1141–1146.
115. Abbasi E., Asagmi T., Cooke J.P. et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus // *The American Journal of Cardiology* 2001. Vol. 88. P. 1201–1203.
116. Smith C.L., Anthony S., Hubank M. et al. Effects of ADMA upon gene expression: an insight into the pathophysiological significance of raised plasma ADMA // *Public Library of Science Medicine* 2005. N 10. P. 1031–1043.

117. Yang Z.C., Wang K.S., Wu Y. et al. Asymmetric dimethylarginine impairs glucose utilization via ROS/TLR4 pathway in adipocytes: an effect prevented by vitamin E // *Cellular Physiology and Biochemistry* 2009. Vol. 24. P. 115–124.
118. Okazaki S., Sakaguchi M., Miwa K. et al. Association of interleukin6 with the progression of carotid atherosclerosis: a 9year followup study // *Stroke*. 2014, Oct. Vol. 45, N 10. P. 2924–2929.
119. Танащян М.М., Раскуражев А.А., Шабалина А.А., Лагода О.В., Гнедовская Е.В. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2015. – Т. 9. – № 3. – С. 20–25.
120. Танащян М.М., Максюткина Л.Н., Лагода О.В., Раскуражев А.А., Шабалина А.А., Костырева М.В. Цереброваскулярные заболевания и каротидный атеросклероз: биомаркеры воспаления и коагуляции // *Клиническая неврология*. – 2013. – № 3. – С. 16–23.
121. Танащян М.М. Ишемические инсульты и основные характеристики гемореологии, гемостаза и фибринолиза: Дисс.... д-ра мед. наук. М., 1997.
122. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова ВТ. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. – М., 2005.
123. Sakkinen P.A., Wahl E, Cushman M., Lewis M.R., Trasy R.P. Clustering of procoagulant, inflammation and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome // *American Journal of Epidemiology* 2000. Vol. 152. P. 897–907.
124. Орлов С.В., Домашенко М.А., Танащян М.М., Костырева М.В., Шабалина А.А., Ионова ВТ. Емореология и гемостаз у больных с ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома // *Клиническая медицина* – 2007. – № 1. – С. 40–44.
125. Танащян М.М., Ионова ВТ., Орлов С.В., Омельченко Н. Е, Шабалина А.А., Костырева М.В. Хронические цереброваскулярные заболевания, метаболический синдром и состояние систем гемореологии и гемостаза // *Терапевтический архив*. – 2010. – № 10. – С. 19–24.
126. Танащян М.М., Щепанкевич Л.А., Орлов С.В., Теленкова Н.Г., Шабалина А.А., Костырева М.В. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014. – Т. 8. – № 3. – С. 14–19.

127. Теленкова Н.Г. Гематовазальные взаимодействия при хронических цереброваскулярных заболеваниях на фоне метаболического синдрома: Дисс.... канд. мед. наук. – М» 2010.
128. Орлов С.В., Домашенко М.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Метаболический синдром и ишемический инсульт // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. – Т. 1. – № 3.-С. 5–11.
129. Орлов С.В. Гемореология и гемостаз при ишемических инсультах у больных с метаболическим синдромом: Дисс.... канд. мед. наук. – М., 2006.
130. Глотова Н.А. Гематовазальные взаимодействия у больных со стенозирующим поражением внутренней сонной артерии: Дисс.... канд. мед. наук. М., 2009.
131. Домашенко М.А., Орлов С.В., Костырева М.В. и соавт. Состояние функции эндотелия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения // Неврологический журнал. – 2007. – Т. 12. – № 6. – С. 10–14.
132. Щепанкевич Л.А., Пилипенко П.И., Вострикова Е.В., Танащян М.М. Клинико-релогические корреляции у больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2 типа // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии – 2014. – № 8. – С. 76–83.
133. Toker S., Rogowski O., Melamed S. et al. Association of components of the metabolic syndrome with the appearance of aggregated red blood cells in the peripheral blood. An unfavorable hemorheological finding // Diabetes/Metabolism Research and Reviews 2005; 21:197–202.
134. Russo I., Viretto M., Barale C. et al. High Glucose Inhibits the Aspirin Induced Activation of the Nitric Oxide/cGMP/cGMPDependent Protein Kinase Pathway and Does Not Affect the AspirinInduced Inhibition of Thromboxane Synthesis in Human Platelets // Diabetes. 2012, Nov. Vol. 61. P. 2913–2921.
135. Oh M.S., Yu K.H., Lee J.H. et al. Aspirin resistance is associated with increased stroke severity and infarct volume. Neurology. 2016 May 10;86 (19): 1808–1817. doi: 10.1212/WNL.0000000000002657.
136. Хамидова З.М. Цереброваскулярная патология: гемореологические и генетические факторы прогрессирования: Дисс.... канд. мед. наук. – М., 2013.
137. Танащян М.М., Лагода О.В., Гулевская Т.С. и др. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты // Анналы клинической и экспериментальной неврологии – 2013. – Т. 7. – № 4. – С. 4–9.

138. Маркина Н.В. Роль инсулинорезистентности в развитии эндотелиальной дисфункции и нарушении пуринового обмена. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – М., 2009.

Литература к главе 5

1. Melamed E. Reactive hyperglycaemia in patients with acute stroke. *Journal of the Neurological Sciences* 1976; 29: 267–275.
2. Capes S.E., Eium D., Malmberg K. et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001; 32: 2426–2432.
3. Nardi K., Milia P, Eusebi P et al. Predictive value of admission blood glucose level on shortterm mortality in acute cerebral ischemia. *Journal of Diabetes and its Complications* 2012; 26: 70–76.
4. Stettler C., Allemann S., Juni E, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: metaanalysis of randomized trials. *The American Heart Journal* 2006.; 152: 27–38.
5. Joohon Sung, YunMi Song, Shah Ebrahim. Fasting Blood Glucose and the Risk of Stroke and Myocardial Infarction. *Circulation*. 2009; 119: 812–819.
6. Whitcomb B.W., Pradhan E.K., Pittas A. G et al. Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Critical Care Medicine* 2005; (Dec); 33 (12): 2772–2777.
7. Орлов С.В., Домашенко М.А., Танащян М.М., Ионова В. Е Метаболический синдром и ишемический инсульт // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2007. Т. I.-№ 3. С. 5–11.
8. Антонова К.В., Танащян М.М., Романцова Т.И., Максимова М.Ю. Острые нарушения мозгового кровообращения: клиническое течение и прогноз у больных с сахарным диабетом 2 типа // *Ожирение и метаболизм*. – 2016. – Т. 13. – № 2 – С. 20–24.
9. Heo S.H., Lee S.H., Kim B.J. et al. Does glycated hemoglobin have clinical significance in ischemic stroke patients? *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2010; Feb 112; 98–102.
10. Kamouchi M., Matsuki T., Hata J. et al. Prestroke Glycemic Control Is Associated With the Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2011; 42: 2788–2794.
11. Li H., Kang Z., Qiu W. et al. Hemoglobin A1C is independently associated with severity and prognosis of brainstem infarctions. *Neurological Sciences* 2012, Jun 15 (317); 1–2: 87–91.

12. Ceriello A. The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management // *International Journal of Clinical Practice* 2010, Nov. 64 (12): 1705–1711.
13. Huisa B.N., Roy G., Kawano J., Schrader R. Glycosylated hemoglobin for diagnosis of prediabetes in acute ischemic stroke patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2013; Nov. 22:564–567.
14. Танащян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Максимова М.Ю., Глебов М.В., Шабалина А.А. Острые нарушения мозгового кровообращения и сахарный диабет 2 типа // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2014. – Т. 8. – № 3. – С. 4–8.
15. Ермолова А.И. Особенности течения цереброваскулярных заболеваний при сахарном диабете типа 2 и гипотиреозе: Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. – 2009. – 50 с.
16. Jorgensen H.S., Nakayama H., Raaschou H.O. et al. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1994; Vol. 25:1977–1984.
17. MeeuwissePasterkamp S. H., van der Klauw M.M., Wolffenbutter B.H. Type 2 diabetes mellitus: prevention of macrovascular complications. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2008; Mar. Vol. 6: 323–341.
18. McCowen K. C. et al. Stress-induced hyperglycemia. *Critical Care Medicine* 2001; 17: 107–124.
19. Seet R.C., Zhang Y., Wijedicks E.F., Rabinstein A.A. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome In Stroke Patients Undergoing Intravenous Thrombolysis. *Stroke*. 2012; 43:15.
20. Ощепкова Е.В. Пятилетние итоги реализации Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» (2002-2006) // *Терапевтический архив*. 2007. – Т. 79. – № 9. – С. 25–30.
21. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. – М.: МЕДпрессинформ, 2015.–440 с.
22. Messier C., Awad N. Gagnon M. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia. *Neurological Research*. 2004; 26:567–572.
23. Luchsinger J.A., Tang M.X., Stern Y., et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *American Journal of Epidemiology* 2001; 154: 635–641.
24. Xu W.L., Qiu C.X., Wahlin A. et al. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project. A 6year follow-up study. *Neurology*. 2004; 63: 1181–1186.

25. Raffaitin C., Feart C., Le Goff M. et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders: The Three-City Study. *Neurology*. 2011; 76:518–525.
26. Шестакова М.В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: особенности клиники, диагностики и лечения// *Consilium medicum*. 2002; 4 (10): 115–119.
27. Чугунов П.А., Семенова И.В. Сахарный диабет и когнитивные нарушения // Сахарный диабет. – 2008. – № 1 (38). – С. 61–68.
28. Шпрах В.В., Фалиева Е.М., Акулова Е.М., Саятина С.Б., Михалевич И.М. Дисциркуляторная энцефалопатия у больных сахарным диабетом // *Неврологический журнал*. – 1998. – № 6. – С. 32–34.
29. Okereke O. et. al. Type 2 Diabetes Linked to Cognitive Decline in Seniors. *Journal of the American Geriatrics Society* 2008; 56:1028–1036.
30. Ott A. et al. Association of diabetes mellitus and dementia: The Rotterdam Study. *Diabetologia*. 1996; 39: 1392–1397.
31. Biessels G.J., van der Heide L.P., Kamal A. et al. Ageing and diabetes: implications for brain function. *European Journal of Pharmacology* 2002;441: 1–14.
32. Vanhanen M. Cognitive function in glucose intolerance in the elderly: the role of hyperinsulinemia. *Current Opinion in Neurology* 1998;11: 673–677.
33. Arvanitakis Z., Wilson R.S., Yan L. et al. Diabetes and Function in Different Cognitive Systems in Older Individuals Without Dementia. *Diabetes Care*. 2006; 29: 560–565.
34. Curb J.D., Rodriguez B.L., Abbott R.D. et al. Longitudinal association of vascular and Alzheimer»s dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology*. 1999; 52: 971–975.
35. Luchsinger J.A., Tang M.X., Stern Y., et. al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer»s disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *American Journal of Epidemiology* 2001; 154: 635–641
36. Miles W.R., Root H. E Psychologic tests applies in diabetic patients. *Arch.Int. Med*. 1922; 30: 767–770.
37. De Jong R.N. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1950;111: 181–206.
38. Harris M.I. Prevalence of diabetes, unpaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U. S. adults. *Diabetes Care*. 1998; 21: 518–524.
39. Lezak M.D. Neuropsychology assessment. – New York University Press, 1983. – 768 p.
40. ReskeNielsen E., Lundbaek K., Rafeisen Q.J. Pathological changes in the cerebral and peripheral nervous system of young longterm diabetics. *Diabetic encephalopathy. Diabetologia*. 1965; 1: 233–241.

41. Котов С.В., Рудакова И. Е, Исакова Е.В. Энцефалопатия у больных сахарным диабетом II типа. Клиника и лечение // Неврологический журнал – 2001. – № 3. – С. 35–37.
42. Салтыков Б.Б., Пауков В.С. Диабетическая микроангиопатия. – М.: Медицина, 2002–176 с.
43. Ерохина М.Н. Клинические и нейропсихологические особенности энцефалопатии у больных сахарным диабетом: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – Н. Новгород, 2000.
44. Захаров В.В. Возрастные когнитивные нарушения / Под ред. Н.Н. Яхно. – М., 2004.
45. Yaffe K., Blackwell T. Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. The Journal of Nutrition, Health and Aging 2006; 10: 293–295.
46. Строков И.А., Моргоева Ф.А. Стратегия профилактики и лечения неврологических осложнений сахарного диабета // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 6. – С. 342–345.
47. Cosentino E, Battista R, Scuteri A. et al. Impact of Fasting Glycemia and Regional Cerebral Perfusion in Diabetic Subjects. Stroke. 2009; 40: 306
48. Deedwania P.C. Metabolic syndrome and vascular disease: is nature or nurture leading the new epidemic of cardiovascular disease? Circulation. 2004; 109: 2–4.
49. Сосина В.Б. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – М., 2010.
50. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Antonova K.V. Chronic Cerebrovascular Diseases on the Background of Metabolic Syndrome: New Approaches to Treatment. J. Neuroscience Behavioral Physiology. 2014. 44 (2): 163–168.
51. Vanhanen M., Koivisto K., Moilanen L et al. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. Neurology. 2006; 67:843–847.
52. Strachan M., Deary I., Ewing E, Frier B. Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. Diabetes Care. 1997; 20: 438–445.
53. Yaffe K., Kanaya A., Lindquist K., et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. The Journal of the American Medical Association. 2004. 292 (18): 2237–2242.
54. Sala M., de Roos A., van den Berg A. et al. Microstructural brain tissue damage in metabolic syndrome. Diabetes Care. 2014, Feb 37. P. 493–500.

55. De Groot M., Jacobson A.M., Samson J.A., Welch G. Glycemic control and major depression in patients with Type 1 and Type 2 diabetes mellitus *The Journal of Psychosomatic Research* 1999; 46:425–435.
56. Winokur A., Maislin G., Phillips J.L., Amsterdam J.D. Insulin resistance after oral glucose tolerance testing in patients with major depression. *American Journal of Psychiatry* 1988; 145:325–330.
57. Eaton W.W., Armenian H.A., Gallo J. Depression and risk for onset of type II diabetes: a prospective populationbased study. *Diabetes Care*. 1996; 19: 1097–1102.
58. Mezuk B., Eaton W.W., Albrecht S., Golden S.H. Depression and Type 2 Diabetes Over the Lifespan. *Diabetes Care*. 2008; 31: 2383–2390.
59. Ворохобина Н.В., Форт С.Н., Волкова Е.А., Шадричева Ф.В./ Сахарный диабет и депрессия// Лечащий врач. – 2014. – № 1. – С. 81–83.
60. Nouwen A., Nefs G., Caramlau I., et al. Prevalence of Depression in Individuals With Impaired Glucose Metabolism or Undiagnosed Diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34:752–762.
61. Pickup J.C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 813–823.
62. Lustman P.J., Anderson R.J., Freedland K.E. et al. Depression and poor glycemic control: a meta analytic review of the literature. *Diabetes Care*. 2000; 23: 434–442.
63. De Groot M., Anderson R., Freedland K.E. et al. Association of Depression and Diabetes Complications: A Meta- Analysis. *Psychosomatic Medicine*. 2001;63:619–630.
64. Whitmer R.A., Karter A.J., Jaffe K. et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *The Journal of the American Medical Association*.2009;301: 1565–1572.
65. Yang S.W., Park K.H., Zhou Y. The Impact of Hypoglycemia on the Cardiovascular System: Physiology and Pathophysiology. *Angiology*. 2016; Oct. 67 (9): 802–809.
66. Чацкая, А. В., Корепина О.С., Гнездицкий В.В., Танашян М.М. Вегетативная дисфункция у больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2015. Т. 9. – № 1.-С. 12–19.
67. van de Ven K.C., van der Graaf M., Tack C.J. et al. Steady state brain glucose concentrations during hypoglycemia in healthy humans and patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2012. 61 (8): 1974–1977.
68. Cosentino F, Battista R., Scuteri A. et al. Impact of Fasting Glycemia and Regional Cerebral Perfusion in Diabetic Subjects. *Stroke*. 2009; 40:306–308. doi:10.1161/STROKEAHA.108.520627

69. Yuan J., Zou X-R., Han S-P. et al. Prevalence and risk factors for cardiovascular disease among chronic kidney disease patients: results from the Chinese cohort study of chronic kidney disease (C-STRIDE). *BMC Nephrology*. 2017; 18:23. doi: 10.1186/s 12882-017-0441-9.
70. Балаболкин М.И., Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Клебанова Е.М., Антонова К.В. Роль инсулиновой терапии в компенсации сахарного диабета // *Русский медицинский журнал* 2007; 15 (27): 2072–20178.
71. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой – 8-й выпуск. М.: 2017 год.
72. Pramming S., Thorsteinsson B., Stigsby B., Binder C. Glycaemic threshold for changes in electroencephalograms during hypoglycaemia in patients with insulin dependent diabetes. *British Medical Journal* —1988; 296 (6623): 665–667.
73. Snogdal L.S., Folkestad L., Elsborg R., et al. Detection of hypoglycemia associated EEG changes during sleep in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2012; Oct. 98: 91–97.
74. Fabris C., Sparacino G., Sejling A.S., et al. Hypoglycemia-related electroencephalogram changes assessed by multiscale entropy // *Diabetes Technology and Therapeutics* 2014, Oct. 16 (10):688–694.
75. Вотякова О.И., Питерская О.Ю., Вотякова Н.А. Влияние на центральную нервную систему у детей с сахарным диабетом острых метаболических нарушений // *Вестник новых медицинских технологий* 2013. – № 1 [Электронный журнал].
76. Elsborg R., Remvig L., BeckNielsen H., Juhl C. Biosensors for Health, Environment and Biosecurity. – InTech, Rijeka, Croatia, 2011.
77. Juhl C.B., Hojlund K., Elsborg R. et al. Automated detection of hypoglycemia-induced EEG changes recorded by subcutaneous electrodes in subjects with type 1 diabetes – the brain as a biosensor. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010; Apr. 88: 22–28.

Литература к главе 6

1. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49 (3):e46- el 10. doi: 10.1161/STR. 000000000000158.
2. Cryer P.E., Davis S.N., Shamon H. Hypoglycemia in diabetes // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. P. 1902–1912.
3. Service F.J. Hypoglycemic disorders // *The New England Journal of Medicine* 1995. Vol. 332. P. 1144–1152.

4. Baird T.A., Parsons M.W., Phan T. et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome // *Stroke*. 2003. Vol. 34. P. 2208–2214.
5. Parsons M.W., Barber P.A., Desmond P.M. et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study // *Annals of Neurology*. 2002. Vol. 52. P. 20–28.
6. Shimoyama T., Shibasaki K., Kimura K. et al. Admission hyperglycemia causes infarct volume expansion in patients with ICA or MCA occlusion: association of collateral grade on conventional angiography // *European Journal of Neurology* 2013. Vol. 20. P. 109–116.
7. Gentile N.T., Seftchick M.W., Huynh T. et al. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke // *Academic Emergency Medicine* 2006. Vol. 13. P. 174–180.
8. Williams L.S., Rotich J., Qi R. et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke // *Neurology*. 2002. Vol. 59. P. 67–71.
9. Gray C.S., Hildreth A.J., Sandercock P.A. et al. Glucosepotassiuminsulin infusions in the management of poststroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GISTUK) // *The Lancet Neurology* 2007. N 6. P. 397–406.
10. Bruno A., Kent T.A., Coull B.M. et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial // *Stroke*. 2008. Vol. 39. P. 384–389.
11. Walters M.R., Weir C.J., Lees K.R. A randomised, controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke patients // *Cerebrovascular Diseases*. 2006. Vol. 22. R 116–122.
12. Стронгин Л.Г., Григорян И.Г., Густов А.В., Беляева Н.Г. Инсулинотерапия сахарного диабета 2-го типа в остром периоде инсульта: значение метода введения инсулина // *Проблемы эндокринологии*. – 2014. – Т. 60. – С. 4–8.
13. Григорян И.Г., Беляева Н.Г., Яшина Е.С. и др. Оптимизация технологии контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа в острейшем периоде инсульта // *Современные технологии в медицине*. – 2012. – Т. 1. – С. 94–96.
14. Rosso C., Pires C., Corvol J.C. et al. Hyperglycaemia, Insulin Therapy and Critical Penumbra Regions for Prognosis in Acute Stroke: Further Insights from the INSULINFARCT Trial // *Public Library of Science One* 2015. Vol. 10. e0120230.
15. Bruno A., Durkalski V.L., Hall C.E. et al. The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) Trial protocol; a randomized, blinded, efficacy trial of standard versus intensive hyperglycemia treatment in acute stroke // *International Journal of Stroke* 2014. N 9. P. 246–251.

16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – № IS.-С. 1–121.
17. Robinson T. et al. The predictive role of 24hour compared to causal blood pressure levels on outcome following acute stroke // *Cerebrovascular Diseases* 1997. N 7. P. 264–272;
18. Leonardi Bee J. et al. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial // *Stroke*. 2002. Vol. 33. P. 1315–1320.
19. Goldstein L.B. Blood pressure management in patients with acute ischemic stroke // 2004. Vol. 43. P. 137–144.
20. Spengos K., Tsvigoulis G., Zakopoulos N. Blood pressure management in acute stroke: a longstanding debate // *European Neurology* 2006. Vol. 55. P. 123–133.
21. Практическая кардионеврология / Под ред. З.А. Суслиной, А.В. Фоякина. – М.: ИМАПРЕСС, 2010. – 304 с.
22. Ahmed N. et al. Relationship of Blood Pressure, Antihypertensive Therapy, and Outcome in Ischemic Stroke Treated with Intravenous Thrombolysis: Retrospective Analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke International Stroke Thrombolysis Register. (SITSISTR) // *Stroke*. 2009. Vol. 40. P. 2442–2449.
23. Домашенко М.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В., Максимова М.Ю. Ургентная гипотензивная терапия при ишемическом инсульте и системный тромболизис // *Труды II Национального конгресса «Кардионеврология»*. – М., 2012. – С. 123–127.
24. Hacke W, Kaste M., Fieschi C. et al. for the ECASS Study Group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) // *The Journal of the American Medical Association*. 1995. Vol. 274. P. 1017–1025.
25. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke // *New England Journal of Medicine* 1995. Vol. 333. P. 1581–1587.
26. Hacke W, Kaste M., Fieschi C. et al. Randomized doubleblind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II) // *The Lancet*. 1998. Vol. 352. P. 1245–1251.
27. Clark WM. Recombinant Tissue Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset. The ATLANTIS Study: A Randomized Controlled Trial // *The Journal of the American Medical Association*. 1999. Vol. 282. P. 2019–2026.

28. Hacke W, Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke // *New England Journal of Medicine*. 2008. Vol. 359. P. 1317–1329.
29. Sandercock E, Wardlaw J.M., Lindley R.I. et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST3]): a randomised controlled trial // *The Lancet*. 2012. Vol. 379. P. 2352–2363.
30. Hacke W, Donnan G., Fieschi C. et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials // *The Lancet*. 2004. Vol. 363. P. 768–774.
31. Lees K.R., Bluhmki E., von Kummer R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials // *The Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 1695–1703.
32. Emberson J., Lees K.R., Lyden R et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomized trials // *The Lancet*. 2014. Vol. 384. P. 1929–1935.
33. Wardlaw J.M., Murray V, Berge E., del Zoppo G.J. Thrombolysis for acute ischaemic stroke // *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 7: CD000213.
34. Wahlgren N. et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study (SISTMOST): an observational study// *The Lancet*. 2007. Vol. 369. P. 275–282.
35. Ahmed N. et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITSISTR // *The Lancet Neurology*. 2010. N 9. P. 866–874.
36. Cucchiara B., Tanne D., Levine S.R. et al. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke // *The Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2008. Vol. 17. P. 331–333.
37. Saqqur M., Shuaib A., Alexandrov A.V. et al. The correlation between admission blood glucose and intravenous rt-PA-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke: a multicentre TCD study// *International Journal of Stroke*. 2015 Oct; 10 (7): 1087–92. doi: 10.1111/ijss. 12517.
38. Vanacker E, Heldner M.R., Seiffge D. et al. ASTRALR score predicts nonrecanalisation after intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke // *Thrombosis and Haemostasis* 2015. Vol. 113. P. 911–917.

39. Zhang J., Yang Y., Sun H., Xing Y. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges // *The Annals of Translational Medicine* 2014. Vol. 2. P. 81.
40. Xing Y., Jiang X., Yang Y. et al. Hemorrhagic transformation induced by acute hyperglycemia in a rat model of transient focal ischemia // *Acta neurochirurgica supplement* 2011. Vol. 111. P. 49–54.
41. Paciaroni M., Agnelli G., Corea R. et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction P. rate, predictive factors, and influence on clinical outcome, results of a prospective multicenter study // *Stroke*. 2008. Vol. 39. P. 2249–2256.
42. Paciaroni M., Agnelli G., Caso V. et al. Acute hyperglycemia and early hemorrhagic transformation in ischemic stroke // *Cerebrovascular Disease* 2009. Vol. 28. P. 119–123.
43. Demchuk A.M., Morgenstern L.B., Krieger D.W. et al. Serum glucose level, and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke // *Stroke*. 1999. Vol. 30. P. 34–39.
44. Lansberg M.G. et al. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after t-PA therapy for acute stroke // *Stroke*. 2007. Vol. 38. P. 2275–2278.
45. Whiteley W. N., Slot K.B., Fernandes P. et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and metaanalysis of 55 studies // *Stroke*. 2012. Vol. 43, N 11. P. 2904–2909.
46. Rocco A., Heuschmann P.U., Schellinger P.D. et al. Glycosylated Hemoglobin A1c Predicts Risk for Symptomatic Hemorrhage After Thrombolysis for Acute Stroke // *Stroke*. 2013. Vol. 44. P. 2134–2138.
47. Xing Y., Jiang X., Yang Y. et al. Hemorrhagic transformation induced by acute hyperglycemia in a rat model of transient focal ischemia // *Acta neurochirurgica supplement* 2011. Vol. 111 (Supp. L). P. 49–54.
48. Arenillas J.F., Ispuerto L., Millan M. et al. Metabolic syndrome and resistance to IV thrombolysis in middle cerebral artery ischemic stroke // *Neurology*. 2008. Vol. 71. P. 190–195.
49. Seet R.C., Zhang Y., Wijdicks E.F., Rabinstein A.A. Thrombolysis outcomes among obese and overweight stroke patients: an age and National Institutes of Health Stroke Scale-matched comparison // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014. Vol. 23. P. 1–6.
50. Reiter M., Teuschl Y., Matz K. et al. Diabetes and thrombolysis for acute stroke: a clear benefit for diabetics // *Eur. J. Neurol.* 2014. Vol. 21. P. 5–10.
51. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Гафарова М.Э., Танащян М.М., Антонова К.В., Пирадов М.А. Персонализация подходов к реперфузионной терапии ишемического

- инсульта // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* – 2017. – Т. 11. – № 1. – С. 7–13.
52. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CASTP. randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke // *The Lancet*. 1997. Vol. 349. P. 1641–1649.
 53. ISTP. a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke // *The Lancet*. 1997. Vol. 349. P. 1569–1581.
 54. Dengler R., Diener H.C., Schwartz A. et al. Early treatment with aspirin plus extended release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, openlabel, blinded endpoint trial // *The Lancet Neurology*. 2010. Vol. 9. P. 159–166.
 55. Kennedy J., Hill M.D., Ryckborst K.J. et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial // *The Lancet Neurology* 2007. Vol. 6. P. 961–969.
 56. Sandercock P.A., Counsell C., Tseng MC, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014: CD000029/
 57. Camerlingo M., Salvi R, Belloni G. et al. Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions // *Stroke*. 2005. Vol. 36. P. 2415–2420.
 58. Chamorro A., Busse O., Obach V. et al. The rapid Anticoagulation Prevents Ischemic Damage Study in Acute StrokeP Final results from the writing committee // *Cerebrovascular Diseases* 2005. Vol. 19. P. 402–404.
 59. Paciaroni M., Agnelli G., Micheli S., Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a metaanalysis of randomized controlled trials // *Stroke*. 2007. Vol. 38. P. 423–430.
 60. Sandercock P.A., Counsell C., Kamal A.K. Anticoagulants for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. CD000024.
 61. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future // *Neuropharmacology*. 2008. Vol. 55. P. 363–369.
 62. Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double blind, placebo-controlled randomized trial // *Stroke*. 2012. Vol. 43. P. 630–636.
 63. Davalos A. et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) // *The Lancet*. 2012. Vol. 380. P. 349–357.

64. Ginsberg M.D. et al. Highdose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) part 2: a randomized, double blind, phase 3, placebo-controlled trial // *The Lancet Neurology*. 2013. Vol. 12, N 11. P. 1049–1055.
65. Roth well P.M. Subgroup analysis in randomized controlled trials: importance, indications, and interpretation // *The Lancet*. 2005. Vol. 365. P. 176–186.
66. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е. В, Агафьина А.С., Роликов К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рошковская Л.В., Лукиных Л.В., Локштанова Т.М., Повереннова И.Е., Щепанкевич Л.А. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА)// *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2017. – № 3, Выпуск 2 «Инсульт». – С. 55–65.
67. Пирадов М.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. и др. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2015. -№ 9. – С. 41–50.
68. Академия инсульта: Материалы школы Научного центра неврологии по сосудистым заболеваниям. / Под редакцией Пирадова М.А., Танащян М.М. – Альманах № 3. – М.: Медиа Менте, 2015. – 175 с.
69. Grundy S.M., Hansen B., Smith S.C. Jr. et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management 11 *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. 551–556.
70. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // *Circulation*. 2005. Vol. 112. P. 2735–2752.
71. Orchard T.J., Temprosa M., Goldberg R. et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial // *Annals of Internal Medicine* 2005. Vol. 142. P. 611–619.
72. Vassallo E, Driver S.L., Stone N.J. Metabolic Syndrome: An Evolving Clinical Construct // *Progress in Cardiovascular Diseases* 2016, Aug 3.
73. Grundy S.M. Metabolic syndrome: therapeutic consideration // *Handbook of experimental pharmacology* 2005. Vol. 170. P. 107–133.

74. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *The Journal of the American Medical Association*. 2002. Vol. 287. P. 356–359.
75. Hanna J.P., Furlan A.J. Cardiac disease and embolic sources // *Brain ischemia: basic concepts and clinical relevance* / Ed. by L.R. Caplan. – L.: Springer Verlag, 1995.
76. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. Варфарин во вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта // *Нервные болезни*. – 2013; 1:10–15.
77. European Atrial Fibrillation Trial Study Group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke // *The Lancet*. 1993. Vol. 342. P. 1255–1262.
78. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial // *The Lancet*. 2006. Vol. 367. P. 1903–1912.
79. Camm A.J. et al. 2012 focus update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation // *European Heart Journal* 2012. Vol. 33. P. 2719–2727.
80. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *The New England Journal of Medicine* 2009. Vol. 361. P. 1139–1151.
81. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *The New England Journal of Medicine*. 2011. Vol. 365. P. 883–891.
82. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J. J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *The New England Journal of Medicine* 2011. Vol. 365. P. 981–992.
83. Ruff C.T., Giugliano R. R., Braunwald E. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A metaanalysis of randomised trials // *The Lancet*. 2014. Vol. 383. R 955–962.
84. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Europace*. 2013. N 15. P. 625–651.
85. ESPRIT Study Group Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomized controlled trial // *The Lancet Neurology* 2007. N6. P. 115–124.
86. Turan T.N., Maidan L., Cotsonis G. et al.; for the WASID Investigators. Failure of antithrombotic therapy and risk of stroke inpatients with symptomatic intracranial stenosis // *Stroke*. 2009. Vol. 40. P. 505–509.

87. Antithrombotic Trialists» Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *British Medical Journal*. 2002. Vol. 324. P. 71–86.
88. The Dutch TIA trial: protective effects of low dose aspirin and atenolol in patients with transient ischemic attacks or nondisabling stroke: the Dutch TIA Study Group // *Stroke*. 1988. N 19. P. 512–517.
89. Суслина З. А., Высоцкая ВТ. Антиагрегационное действие и клинический эффект малых доз аспирина при лечении больных с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии // *Клиническая медицина*. – 1983. – № 9. – С. 51–59.
90. Farrell B., Godwin J., Richards S. et al. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack (UKTIA) aspirin trial: final results // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1991. Vol. 54. P. 1044–1054.
91. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE): CAPRIE Steering Committee // *The Lancet*. 1996. Vol. 348. P. 1329–1339.
92. Bhatt D.L., Marso S.P., Hirsch A.T. et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus // *The American Journal of Cardiology* 2002. Vol. 90. P. 625–628.
93. Ringleb P.A., Bhatt D.L., Hirsch A.T. et al. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events // *Stroke*. 2004. Vol. 35. P. 528–532.
94. Танащян М.М. и др. Особенности лечения больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома // *Атмосфера. Нервные болезни*. – 2006. – № 1. – С. 12–16.
95. Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in highrisk patients (MATCH): randomised, double blind, placebo-controlled trial // *The Lancet*. 2004. Vol. 364. P. 331–337.
96. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. for CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // *The New England Journal of Medicine* 2006. Vol. 354. P. 1706–1717.
97. Diener H.C., Darius H., Bertrand Hardy J.M. et al. Cardiac safety in the European Stroke Prevention Study 2 (ESPS2) // *International Journal of Clinical Practice* 2001. Vol. 55. P. 162–163.

98. Algra A. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): A randomised controlled trial // *The Lancet Neurology*. 2007. N 6. P. 115–124.
99. Sacco R.L., Diener H.C., Yusuf S. et al. Aspirin and extended release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke // *The New England Journal of Medicine*. 2008. Vol. 359. P. 1238–1245.
100. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Aspirin resistance // *The Lancet*. 2006. Vol. 367. P. 606–617.
101. Суслина З. А., Танашян М.М., Домашенко М.А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения с позиций доказательной медицины. – М., 2009.
102. Macchi L., Sorel N., Christiaens L. Aspirin resistance: definitions, mechanisms, prevalence, and clinical significance // *Current Pharmaceutical Design* 2006. N 12. P. 251–258.
103. Eikelboom J.W. et al. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction: stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105 (14): 1650–5.
104. Eikelboom J.W. et al. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: determinants and effect on cardiovascular risk. *Circulation*. 2008; 118 (17): 1705–12.
105. Krasopoulos G. et al. Aspirin resistance and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and metaanalysis. *British Medical Journal* 2008; 336:195–8.
106. Grottemeyer K. et al. Two year follow up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot study including 180 poststroke patients. *Thrombosis Research* 1993; 71: 397–403.
107. Michelson A. et al. Resistance to antiplatelet drugs. *European Heart Journal* 2006; 8 (suppl. G): 53–8.
108. Halushka M. et al. Genetic variation in cyclooxygenase: effects on response to aspirin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2003; 73: 122–30.
109. Andrioli G. et al. Defective platelet response to arachidonic acid and thromboxane A₂ in subjects with P1 (A₂) polymorphism of beta [3] subunit (glycoprotein IIb/IIIa). *British Journal of Haematology* 2000; 110:911–8.
110. Суслина З.А. Ишемические нарушения мозгового кровообращения и система простагландинов (клинико-биохимическое исследование): Дис.... докт. мед. наук. – М., 1990. – 339 с.
111. Sacco M., Pellegrini E., Roncaglioni M.C. et al. Primary prevention of cardiovascular events with low dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care*. 2003 Dec; 26 (12):326–472.

112. Хамидова З.М. Цереброваскулярная патология: гемореологические и генетические факторы прогрессирования. Автореф.... канд. мед. наук. – М., 2012.
113. Davi G., Gresele E, Violi E et al. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease perse are associated with persistent platelet activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease. *Circulation* 1997; 96:69-75).
114. Angiolillo D.J., Fernande Ortiz A., Bernardo E. et al. Platelet reactivity profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005; 54: 2430–5.
115. Ertugrul D.T., Tutal E., Yildiz M. et al. Aspirin resistance is associated with glycemic control, the dose of aspirin, and obesity in type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010; 95: 2897–901.
116. Angiolillo D.J. Antiplatelet therapy in type 2 diabetes mellitus. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2007; 14: 124–31.
117. Liu L., Cao J., Fan L. et al. Prevalence and Risk Factors for Aspirin Resistance In Elderly Patients With Type 2 Diabetes. *International Journal of Gerontology* 2011; 5: 112–6.
118. Cipollone E, Ciabattini G., Patrignani R et al. Oxidant stress and aspirin insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation*. 2000; 102: 1007–13.
119. Nieuwdorp M., Stoes E.S., Meijers J.C., Buller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Current Opinion in Pharmacology* 2005; 5 [1]: 155–9.
120. Liu Z., Yu Y., Mao Y. et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with metabolic syndrome. *The American Journal of Geriatric Cardiology* 2008; 5: 7–10.
121. Chen W.H., Cheng X., Lee P.Y. et al. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *The American Journal of Medicine* 2007; 120: 631–5.
122. Karepov V., Tolpina G., Kuliczowski W., Serebruany V. Plasma triglycerides as predictors of platelet responsiveness to aspirin in patients after first ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2008; 26 [1]: 272–6.
123. Friend M., Vucenik I., Miller M. Research pointers: Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *British Medical Journal*. 2003; 326:82–3.
124. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 8-й выпуск. – М., 2017.
125. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 American Diabetes Association. *Diabetes Care*. Jan 2018;41 (Supplement 1) S51-S54; DOI: 10.2337/dcl8-S005
126. IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care International Diabetes Federation – 2017. Электронный ресурс <https://www.idf>.

- org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care. html.
127. Niessner A., Tamargo J., Roller L., Saely C. et al. Non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with established cardiovascular disease: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *European Heart Journal* 2018 Jun 21; 39 (24):2274–2281. doi: 10.1093/eurheartj/ehx625.
 128. Rohnert R, Schmidt W., Emmerlich P. et al. Dipeptidyl peptidase IV, aminopeptidase N and DPIV/APNlike proteases in cerebral ischemia. *Journal of Neuroinflammation*. 2012; 9:44. doi: 10.1186/17422094944.
 129. Vittone F. Liberman A., Vasic D. et al. Sitagliptin reduces plaque macrophage content and stabilises arteriosclerotic lesions in Apoe (-/-) mice. *Diabetologia* 2012; 55: 2267–75.
 130. Ayaori M., Iwakami N., Uto-Kondo H. et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Attenuate Endothelial Function as Evaluated by Flow-Mediated Vasodilatation in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2013; 2: e003277.
 131. Gupta A.K., Verma A.K., Kailashiya J., Singh S.K., Kumar N. Sitagliptin: antiplatelet effect in diabetes and healthy volunteers. *Platelets*. 2012; 2:565–570.
 132. Boussageon R., BejanAngoulvant T, SaadatianElahi M. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: metaanalysis of randomised controlled trials. *British Medical Journal* 2011; 343: d4169.
 133. Cutler J.A., Sorlie P.D., Wolz M. et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment and control rates in United States adults between 1988–1994 and 1999–2004. *Hypertension*. 2008; 52: 818–27.
 134. Baskin M.L., Ard J., Franklin E, Allison D.B. Prevalence of obesity in the United States. *Obesity Reviews* 2005; 6: 5–7.
 135. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *The Journal of the American Medical Association*. 2003; 289: 2560–72.
 136. Rashid R, LeonardiBee J., Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003; 34:2741–8.
 137. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindoprilbased blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet*. 2001; 358: 1033–41.

138. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362:1575–1585.
139. Rajpathak S.N., Kumbhani D.J., Crandall J. et al. Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A MetaAnalysis. *Diabetes Care*. 2009; 32 (10):1924–9.
140. Александров А.А., Ядрихинская М.Н., Кухаренко С.С., Шацкая О.А. Статины и сахарный диабет: цена сотрудничества// Сахарный диабет. – 2012;70–6.
141. Betteridge D.J., Gibson J.M. Effects of rosuvastatin on lipids, lipoproteins and apolipoproteins in the dyslipidaemia of diabetes. *Diabetic Medicine*. 24, 541–549 (2007)
142. Karlson B.W., Wiklund O., Palmer M.K. et al. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2016 Oct; 2 (4):212–7. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw006.
143. Amarenco R et al. Highdose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 355: 549–59.
144. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with highgrade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *The New England Journal of Medicine*. 1991; 325: 445–453.
145. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *The Journal of the American Medical Association*. 1995; 273: 1421–1428.
146. Halliday A., Mansfield A., Marro J. et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *The Lancet*. 2004; 363: 1491–1502.
147. Biller J., Feinberg W.M., Castaldo J.E. et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1998; 29: 554–562.
148. Dumont T.M., Rughani A.I. National trends in carotid artery revascularization surgery. *Journal of Neurosurgery* 2012; 116: 1251–1257.
149. CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (cavatas): a randomized trial. *The Lancet*. 2001; 357: 1729–1737.
150. Mas J.L., Chatellier G., Beyssen B. et al. EVA3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 355:1660–1671.

151. Eckstein H.H., Ringleb P., Allenberg J.R. et al. Result of the StentProtected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenosis at 2 years: a multinational, prospective, randomized trial. *The Lancet Neurology*. 2008; 7: 893–902.
152. Покровский А.В., Ивандеев А.С. Состояние сосудистой хирургии в России в 2016 году. – М., 2017. – 76 с.
153. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013. – Т. 19: 2.
154. Bonati L.H., Jongen L.M., Haller S. et al. I CSSMRI studygroup: New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *The Lancet Neurology*. 2010; 9: 353–362.
155. Gensicke H., Zunft T., Jongen L.M. et al. ICSSMRI Substudy Investigators: Characteristics of ischemic brain lesions after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid artery stenosis: results from the international carotid stenting study magnetic resonance imaging substudy. *Stroke*. 2013; 44: 80–86.
156. Hill M.D., Brooks W., Mackay A. et al. Stroke after carotid stenting and endarterectomy in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST) // *Circulation*. 2012; 126:30543061.
157. Nicolaides A.N., Kakkos S.K., Kyriacou E., Griffin M., Sabetai M., Thomas D.J. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *Journal of Vascular Surgery* 2010; 52:1486–1496. 1–5.
158. Rothwell P.M., Warlow C. E Low risk of ischemic stroke in patients reduced internal carotid artery lumen diameter distal to severe symptomatic carotid stenosis: Cerebral protection due to low poststenotic flow // *Stroke*. 2000. – Vol. 31. – E 622–630.
159. Чечеткин А.О. Комплексная оценка атеросклеротического поражения ветвей дуги аорты на этапах рентгенэндоваскулярных вмешательств. Дис.... д-ра мед. наук. – М., 2012.
160. Rothwell P.M., Slattery J., Warlow C.P. A systematic review of the risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 1996; 27: 260–265.
161. Медведев Р.Б. Церебральная гемодинамика и состояние вещества головного мозга при ангиохирургических операциях на внутренних сонных артериях (клиникоинструментальное исследование). Дисс.... канд. мед. наук – М., 2011.
162. Медведев Р.Б., Танашян М.М., Кунцевич ЕИ., Лагода О.В., Скрылев С.И., Кротенкова М.В., Кошечев А.Ю., Суслин А.С., Гемджян Э. Е Ишемические повреждения

- головного мозга после каротидного стентирования // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015.-Т. 21, – № 1. – С. 65–70.
163. Чечеткин А.О., Кунцевич Г.И., Скрылев С.И., Кошечев А.Ю., Процкий С.В., Лагода О.В., Красников А.В., Суслина З.А. Стентирование сонных артерий: ближайшие и отдаленные результаты // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2011. – Т. 5. – № 4. С. 4–10.
164. Фокин А.А., Борсук Д.А. Отдаленные исходы реконструктивных операций на сонных артериях у больных с мультифокальными атеросклеротическими изменениями и сахарным диабетом 2 типа //Вестник экспериментальной и клинической хирургии. –2011; IV 715–8.
165. Баркаускас Е.М., Гайгалайте В.Б., Мешкаускене А.И. Взаимосвязь сахарного диабета с другими сердечно-сосудистыми факторами риска у больных со стенозом внутренней сонной артерии// Терапевтический архив. – 2008. – № 1. – С. 45–48.
166. Жетишев Р.Р., Михайлова Н.А., Иващенко Р.А. и др. Асимптомные инфаркты головного мозга: факторы риска и когнитивные нарушения // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова – 2014. – № 3. – С. 3–6.
167. Saito H., Ogasawara K., Nishimoto H. et al. Postoperative changes in cerebral metabolites associated with cognitive improvement and impairment after carotid endarterectomy: a 3T proton MR spectroscopy study. American Journal of Neuroradiology 2013; 34: 976–982.
168. Wasser K., Pilgram Pastor S.M., Schnaudigel S. et al. New brain lesions after carotid revascularization are not associated with cognitive performance. Journal of Vascular Surgery 2011; 53: 61–70.
169. Feliziani F.T., Polidori M.C., De Rango P. Cognitive performance in elderly patients undergoing carotid endarterectomy or carotid artery stenting: a twelvemonth followup study// Cerebrovascular Diseases. 2010. Vol. 30. P. 244–251.
170. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with prestroke and poststroke dementia: a systematic review and metaanalysis // The Lancet Neurology. 2009. N 8. P. 1006–1018.
171. Пирадов М.А., Танашян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения// Journal of Vascular Surgery – 2015. – № 9. – С. 10–20.
172. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Смирнова И.Н., Степанченко О.А. Антиоксидантная терапия при цереброваскулярных заболеваниях на фоне сахарного диабета и метаболического синдрома // Трудный пациент. – 2013. – № 1. – С. 26–31.

173. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В., Раскуражев А.А. Основные патогенетические механизмы развития сосудистой патологии мозга при атеросклерозе и метаболическом синдроме: поиск путей коррекции // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2016. – Т. 10. – № 2. – С. 5–10.
174. Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение / В.В. Захаров // *Эффективная фармакотерапия*. – 2016. – № 1. – С. 22–31.
175. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia. Edited by Brien J., Ames D., Gustafson L., Folstein M., Chie E. Martin Dunitz-2004.
176. Преображенская И С., Яхно Н.Н. Возрастная когнитивная дисфункция: диагностика и лечение// *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006; 11 (106): 33–38.
177. Шпрах В.В., Саютина С.Б., Ромазина Т.А. Лечение когнитивных нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях: метод, рекомендации / В.В. Шпрах, С.Б. Саютина, Ромазина Т.А. – Иркутск: РИО ИЕИУВа, 2009. – 24 с.
178. Bullmore E. The future of functional MRI in clinical medicine. *Neuroimage* 2012; № 2 (62), pp. 1267–1271. DOI: 10.1016/j. neuroimage. 2012.01.026
179. Nathan P.J., Phan K.L., Harmer C.J., Mehta M.A. and Bullmore E.T. Increasing pharmacological knowledge about human neurological and psychiatric disorders through functional neuroimaging and its application in drug discovery. *Current Opinion in Pharmacology* 2014; vol. 14, pp. 54–61. DOI: 10.1016/j. coph. 2013.11.009
180. Шмидт Е.В. / Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 1985; 9: 1281–1288.
181. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / под ред. проф. Л.В. Стаховской. – М., 2017–208 с.
182. Танащян М.М., Лагода О.В., Федин П.А., Коновалов Р.Н., Родионова Ю.В. / Применение винпоцетина для лечения когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2007. – Т. 107, № 10. – С. 41–43.
183. Строков И.А., Федорова О.С., Фокина А.С., Еоловачева В.А. / Актовегин: механизмы действия и эффективность при неврологических осложнениях сахарного диабета // *Атмосфера. Нервные болезни*. 2012; 3; 21–26.

184. Пирадов МА., Танашян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. / Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 10–19.
185. Mehta M.A. O Daly O. G. Pharmacological application of fMRI. *Methods in Molecular Biology* 2011; vol. 711, pp. 551–65.
186. D. Borsook, L. Becerra, R. Hargreaves. A role for fMRI in optimizing CNS drug development. *Nature Reviews Drug Discovery* 2006; vol. 5, no. 5, pp. 411–24. doi:10.1038/nrd2027
187. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В., Бутакова Ю.С., Бодрова Т.В. / Оценка эффективности винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по уровню нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови // *Клиническая фармакология и терапия*. 2016; 25 (1): стр 49–54.
188. Танашян М.М., Лагода О.В., Федин П.А., Коновалов Р.Н., Родионова Ю.В. / Современные подходы к лечению больных с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга // *Нервные болезни*. – 2010. – № 4. – С. 19–22.
189. Шавловская О.А. / Новые аспекты применения Актовегина: от механизмов действия к клиническим эффектам. // *Эффективная фармакотерапия*. – «Неврология» – 2016. – № 2 (9). – С. 2–6.
190. Танашян М.М., Коновалов Р.Н., Лагода О.В. Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12 (3): 30–39.
191. Logothetis N.K. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*. 2008; vol. 453, no. 7197, pp. 869–78. doi: 10.1038/nature06976.
192. Val-Laillet D., Aarts E., Weber B., Ferrari M., Quaresima V, Stoeckel L.E. et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *Neuroimage Clinical*. 2015; 8:1–31.
193. Stice E., Yokum S., Burger K., Epstein L., Smolen A. Multilocus genetic composite reflecting dopamine signaling capacity predicts reward circuitry responsivity. *The Journal of Neuroscience* [Internet]. 2012; 32 (29):10093–100. Available from: <http://www.jneurosci.org/content/32/29/10093>. full, pdf
194. Carnell S., Gibson C., Benson L., Ochner C.N., Geliebter A. Neuroimaging and obesity: Current knowledge and future directions. Vol. 13, *Obesity Reviews*. 2012. p. 43–56.

195. Кремнева Е.И., Суслин А.С., Еоворин А.Н., Кротенкова М.В., Танашян М.М., Пирадов М. А. / ФМРТ-картирование алиментарных функциональных зон головного мозга // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015; 9 (1):32–6.
196. Verhagen J. V The neurocognitive bases of human multimodal food perception: Consciousness. Vol. 53, *Brain Research Reviews*. 2007. p. 271–86.
197. Balleine B. W The Neural Basis of Choice and Decision Making. *J Neurosci* [Internet]. 2007; 27 (31):8159–60. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNeurosci.1939-07.2007>
198. Heymsfield S.B., Wadden T.A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *The New England Journal of Medicine* 2017; 376 (3):254–66.
199. Romantsova T.I. Sibutramine: efficacy and safety of prescribing in routine clinical practice. *ObeMetab*. 2015; 12 (3):18.
200. Schauer P.R., Mingrone G., Ikramuddin S., Wolfe B. Clinical Outcomes of Metabolic Surgery: Efficacy of Glycemic Control, Weight Loss, and Remission of Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Jun; 39 (6):902–11.
201. Puzifferri N., Roshek T.B., Mayo H.G., Gallagher R., Belle S.H., Livingston E.H. Long-term Follow-up After Bariatric Surgery. *The Journal of the American Medical Association*. 2014 Sep; 312 (9):934.
202. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Огнева Н.А. / Нарушение метаболизма кальция после бариатрических вмешательств (лекция для врачей) // *Consilium Medicum*. 2014; 4:72–4.
203. Пойдашева А. Е, Бакулин И.С., Чернявский А.Ю., Супонева Н.А., Пирадов М.А. / Картирование корковых представителей мышц с помощью навигационной транскраниальной магнитной стимуляции: возможности применения в клинической практике // *Медицинский алфавит*. 2017; 2 (22):21–5.
204. Chervyakov A.V., Poydasheva A.G., Korzhova J.E., Suponeva N.A., Chernikova L.A., Piradov M. A. [Repetitive transcranial magnetic stimulation in neurology and psychiatry]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Im S.S. Korsakova*. 2015; 115 (12):7–18.
205. Chervyakov A.V., Chernyavsky A.Y., Sinitsyn D.O., Piradov M.A. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience* [Internet]. 2015; 9. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnhum.2015.00303/abstract>
206. Lefaucheur J.-PP, Andre-Obadia N., Antal A., Ayache S.S., Baeken C., Benninger D.H. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Journal of Clinical Neurophysiology* [Internet]. 2014; 125 (11):2150–206. Available

- from: <http://www.clinph-journal.com/article/S138824571400296X/fulltext%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25034472>
207. Lefaucheur J.-R., Antal A., Ayache S.S., Benninger D.H., Brunelin J., Cogiamanian E et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology* [Internet]. 2016; 128 (1): 56–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27866120>
 208. Hall P.A., Vincent C.M., Burhan A.M. Non-invasive brain stimulation for food cravings, consumption, and disorders of eating: A review of methods, findings and controversies. *Appetite*. 2017 Mar;
 209. Lowe C.J., Vincent C., Hall P.A. Effects of Noninvasive Brain Stimulation on Food Cravings and Consumption: A Meta-Analytic Review. *Psychosomatic Medicine*. 2017 Jan; 79 (1):2–13.
 210. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2009; 120 (12):2008–39.
 211. Супонева Н.А., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Пирадов М.А. / Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные // *Нервно-мышечные болезни*. – 2017; 7(2):21-36.
 212. Perera T., George M.S., Grammer G., Janicak P.G., Pascual-Leone A., Wirecki T.S. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimulation* 2016; 9 (3):336–46.
 213. Fregni F, Nitsche M.A., Loo C.K., Brunoni A.R., Marangolo R, Leite J. et al. Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): Review and recommendations from an expert panel. *Clinical Research and Regulatory Affairs* [Internet]. 2015; 32 (1):22–35. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10601333.2015.980944>
 214. Bikson M., Grossman R, Thomas C., Zannou A.L., Jiang J., Adnan T. et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. Vol. 9, *Brain Stimulation*. 2016. p. 641-61.

Монография

Цереброваскулярная патология и метаболический синдром

М.М. Танашиян

Подписано в печать 08.05.2019

Формат издания 60х90 ¹/₁₆. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 23. Тираж 1400 экз. Заказ № 11983

ISBN 978-5-6041430-2-5

9 785604 143025