

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

На правах рукописи
УДК:616.831-005.4-85.21+615.214.31.035.

САИДЖАНОВА ДИНАРА ХАБИБУЛЛАЕВНА

**СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОДТИПАХ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ**

14.00.13 - Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Ташкент – 2012

Работа выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Маджидова Ёкутхон Набиевна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Мирджураев Эльбек Миршавкатович

доктор медицинских наук, профессор
Джурабекова Азиза Тахировна

Ведущая организация: Казахский Национальный медицинский
университет имени С.Д. Асфендиярова.

Защита состоится «___» _____ 2012 года в _____ часов на заседании специализированного совета Д 087.49.02 при Ташкентском институте усовершенствования врачей (Республика Узбекистан, 100007, г. Ташкент, ул. Паркентская, 51).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентского института усовершенствования врачей.

Автореферат разослан «___» _____ 2012 г.

Ученый секретарь
Специализированного совета
доктор медицинских наук, профессор

Ешимбетова С.З.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, а также значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности (Гафуров Б.Г., 2010; Каримов Ш.И., Рахимбаева Г.С., Атаниязов М.К., 2010; Мирджурев и др., 2011). Ежегодно в мире около 9 млн человек страдают цереброваскулярными заболеваниями, среди которых основное место занимают ишемические инсульты (ИИ), каждый год поражающие от 5,6 до 6,6 млн человек и уносящие 4,6 млн жизней (Верещагин Н.В. и др., 2002; Виленский Б.С., Яхно Н.Н., 2006). Летальность в остром периоде инсульта достигает 39%, увеличиваясь к концу первого года жизни после перенесенного инсульта на 11-12% (Гусев Е.И., Скворцова В.Е., Стаховская Л.В., 2003). К труду возвращаются не более 15% выживших, а 20-25% больных до конца жизни нуждаются в посторонней помощи (Евзельман М.А., 2006).

В республике Узбекистан ежегодно отмечается до 46-48 тыс. случаев ОНМК. Не менее трети ИИ приводят к летальному исходу в остром периоде (42,4%), а в течение последующего года этот показатель увеличивается еще на 10-15% (Асадуллаев М.М., Ильхамов Ф.О., Джахонгиров А.Х., 2002). Причины высокой летальности клиницисты связывают как с недостаточной изученностью патогенеза ИИ (Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н., 2007; Гафуров Б.Г., Рахманова Ш. П., 2010), так и узким спектром выбора патогенетически обоснованных и эффективных лекарственных средств (Асланова С.Н. и др., 2007; Гафуров Б.Г., 2010; Маджидова Ё.Н. и др., 2010; Самиев А.С., Самиев Р.М., 2010; Скоромец А.А. и др., 2011).

В последние годы развернулась широкая дискуссия как в республике Узбекистан (Асадуллаев М.М., Закирова Е.В., Саттарова У.Ш., 2004), так и зарубежом (Bonetti P.O. et al., 2003; Noto A.T. et al., 2006; Esper R.J et al., 2006; Домашенко М.А. и др., 2007) о важности роли эндотелиальной дисфункции (ЭД) в патогенезе ИИ.

Степень изученности проблемы. В основном о состоянии функции эндотелия судят по изменению уровня эндогенного оксида азота (NO) – в тканях (Викторов И.В., 2000; Ковалев В.В., 2002; Алимова А.А., 2007; Волошин П.В. и др., 2007; Горбачев В.И. и др., 2009). Есть отдельные сведения об изменении содержания NO и активности NO-синтазы (nNOS, iNOS, eNOS), фактора Виллебранда (ФВ), эндотелина -1 при ИИ (Нечипуренко Н.И., 2004; Байдина Т.В. и др. 2005; Волошин П.В. и др., 2006; Малахов В.А., Завгородняя А.Н. 2007; Зинчук В.В., 2009). Однако в большинстве случаев, эти данные малочисленны, противоречивы и не отражают системный характер нарушений при ИИ в зависимости от его патогенетической гетерогенности (Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г., 2005). Недостаточное внимание исследователей обращено на изучение состояния функции эндотелия в тромбоцитах при ишемических инсультах (Kozuka K. et al. 2002; Cherian P. et al., 2003; Баркаган З.С. и др., 2004; Асадуллаев М.М. и др., 2005).

В последние годы установлено, что у больных с ИИ уровень NO в крови колеблется в зависимости от тяжести и периода патологического процесса (Волошин П.В. и др., 2007; Малахов В.А., Завгородняя А.Н., 2007). Важным фактором регуляции уровня NO является активность NOS (Салимова Н.Р., 2005). Вместе с тем, в литературе практически отсутствуют сведения об активности nNOS, eNOS во взаимосвязи с экспрессией ФВ в тромбоцитах, их влиянии на функцию эндотелия в NO-системе у больных с ИИ в зависимости от его патогенетической гетерогенности, а также при назначении антигипоксантов этим больным наряду с общепринятым лечением. Можно полагать, что понимание фундаментальных основ состояния функции эндотелия при ИИ в зависимости от патогенетической гетерогенности будет способствовать выяснению патогенеза ИИ, разработке методов дифференциальной диагностики, оптимизации и адекватной терапии этих больных.

Цель исследования: Оценка состояния функции эндотелия и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с ишемическим инсультом в зависимости от его патогенетической гетерогенности с последующей разработкой дифференцированного подхода к лечению.

Задачи исследования:

1. Провести оценку тяжести неврологической симптоматики с использованием шкал NIHSS, ESS и Скандинавской шкалы у больных с ИИ в зависимости от его патогенетической гетерогенности.
2. Оценить состояние ЭД у больных с ИИ в зависимости от его патогенетической гетерогенности по показателям экспрессии NO, e-NOS, АДФ-АТ и ФВ в тромбоцитах с помощью функциональной «манжеточной» пробы (МП).
3. Определить корреляционные связи между показателями, характеризующими функцию эндотелия с параметрами в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с ИИ в зависимости от его патогенетических подтипов.
4. Провести патогенетическое обоснование препарата Тиоцетам с учетом его влияния на степень ЭД и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, и разработать алгоритм дифференцированного включения в комплексную терапию больных с различными патогенетическими подтипами ИИ.

Объект и предмет исследования. Всего было обследовано 102 больных с ишемическими инсультами полушарной локализации в возрасте от 28 до 88 лет; обследование больных проводилось в отделении терапевтической реанимации, экстренной неврологии и реабилитации на базе Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП) РУз.

Методы исследования. В исследовании использовались: клиничко-неврологическое обследование, цветное дуплексное сканирование магистральных артерий головы (ЦДС МАГ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), биохимические методы исследования: определяли уровень NO, активность eNOS, ФВ и АДФ-АТ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Важным патогенетическим фактором, способствующим развитию ИИ является ЭД, проявляющаяся снижением концентрации NO и e-NOS, повышением уровня ФВ в тромбоцитах крови и агрегационной активности тромбоцитов. ЭД наиболее выраженная при кардиоэмболическом инсульте (КЭИ), в средней степени при атеротромботическом (АТИ) и гемодинамическом инсульте (ГДИ), наименее при лакунарном инсульте (ЛИ).

2. Относительная сопряженность выраженности неврологического дефицита и степени ЭД при ИИ подтверждается наличием прямых корреляционных связей. Построение корреляционных связей между активностью NO и ФВ выявила у больных с АТИ, КЭИ, ЛИ и ГДИ обратную корреляцию, т.е. увеличение экспрессии ФВ ведет к угнетению содержания в тромбоцитах NO. Аналогичная направленность обнаружена при изучении корреляции между параметрами ФВ и eNOS.

Клинико-инструментальный анализ ИИ выявил грубые изменения морфологических характеристик сосудистой стенки в виде утолщения комплекса интима-медиа (КИМ), наличие преимущественно эмбологенных атеросклеротических бляшек (АСБ) при АТИ и стабильных АСБ при ЛИ и ГДИ.

3. Изучение дифференцированного влияния препарата Тиоцетам на показатели ЭД и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза позволило включить новый компонент в схему рационального патогенетического лечения ИИ с учетом его патогенетических подтипов.

Научная новизна. Впервые в клинической ангионеврологии показано, что несмотря на значительный полиморфизм и гетерогенность ИИ, существуют универсальные патогенетические механизмы нарушения эндотелиально-гемостатических взаимодействий, лежащие в основе их развития. Установлено, что выявленные признаки ЭД тесно взаимосвязаны со значительными изменениями гемореологии, свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови для выявления которых наиболее информативной является МП, и преобладают у пациентов с ИИ (по сравнению с хронической ишемией мозга (ХИМ)). Обнаружена сопряженность степени ЭД с тяжестью клинического течения заболевания и патогенетического подтипа ИИ. Установлены связи между показателями, характеризующими функцию эндотелия с параметрами в системе тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у больных с различными гетерогенными подтипами ИИ с оценкой дифференцированного влияния препарата Тиоцетам.

Практическая значимость результатов исследования. Проведена оценка и установлены связи между показателями, характеризующими состояние ЭД и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза с использованием функциональной МП у больных с ИИ в зависимости от его патогенетической гетерогенности. На основании клинических исследований и оценки состояния ЭД разработан алгоритм терапии больных с дифференцированным включением препарата Тиоцетам в зависимости от патогенетической гетерогенности ИИ, что может открыть новое направление в фармакотерапии основного заболевания.

Реализация результатов. По материалам диссертационной работы опубликована методическая рекомендация на тему: «Функция эндотелия и антиагрегационная активность стенки сосудов при различных подтипах ишемических инсультов», содержащая сведения о функции эндотелия при ИИ в зависимости от его патогенетической гетерогенности, предназначенная для врачей неврологов, студентов, магистров. Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Узбекистан (2011 г.) и внедрены в лечебно-диагностическую практику отделения терапевтической реанимации Бухарского Филиала РНЦЭМП и отделения неврологии 4- Государственной клинической больницы им. И. Эргашева г. Ташкента.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы доложены на конкурсе молодых ученых IV съезда неврологов Узбекистана – (Ташкент 2008 г.), научной конференции, посвященной 90-летию неврологии Узбекистана (Ташкент 2010г.).

Апробация работы проведена на заседании кафедры «Нервных болезней» Ташкентской медицинской академии (ТМА) (2011 год, протокол № 18), межкафедральном семинаре кафедр нервных болезней, факультетской и госпитальной хирургии, клинической фармакологии и биохимии лечебного факультета ТМА, отделений неврологии и интенсивной неврологии I клиники ТМА (2011 год, протокол № 5), на научном семинаре при Специализированном совете Д 087.49.02 при ТашИУВ (2012г., протокол № 45).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, включающих 3 журнальные статьи, 10 тезисов и 1 методическую рекомендацию.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 139 страницах компьютерного набора шрифтом Times New Roman, Кириллица (размер 14; интервалом 1,5). Работа состоит из оглавления, введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 30 таблицами, 42 рисунками, и 17 диаграммами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования. Клинические исследования проведены в отделениях терапевтической реанимации, неврологии и реабилитации РНЦЭМП (генеральный директор – проф. Хаджибаев А.М.).

Обследовано 102 пациента, основную группу составили 82 пациента с верифицированным первичным полушарным ИИ, в возрасте от 28 до 88 лет (средний возраст $63 \pm 1,37$ года), из них 39 (47,6 %) мужчин и 43 (52,4%) женщины, Группу сравнения составили 20 пациентов с ХИМ (средний возраст - $60 \pm 1,5$ лет, из них 11 (55%) мужчин и 9 (45%) женщин). Для объективизации степени выраженности имеющихся клинических симптомов и оценки тяжести ИИ у пациентов основной группы были использованы следующие унифицированные международные шкалы: NIHSS, ESS, Скандинавская шкала оценки неврологического дефицита. Исследование функции эндотелия проводилось по оценке состояния активности NO - системы: определяли уровень NO, активность

eNOS и ФВ с использованием функциональной МП по методу В.П. Балуда и соавт. (1987), которые проводились до и после лечения на базе ЦНИЛ ТМА под руководством Комарина А.С. АДФ-АТ изучалась по методу Born G. (1962) с использованием МП на базе клинико-диагностической лаборатории РНЦЭМП РУз. Больным проводилась МСКТ головного мозга и ЦДС МАГ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на компьютере IBM PC при помощи программы «Microsoft Excel» с расчетом средней арифметической величины (M), ошибки средней арифметической величины (m), коэффициента линейной корреляции (r), t-критерия Стьюдента-Фишера в программной среде StatSoft, Inc. (2003) при проверке нормальности распределения STATISTICA (data analysis software system), version 6. Достоверным считали различие сравниваемых величин при значении $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

Среди обследованных больных с ИИ преобладали женщины в возрасте от 50 до 80 лет и мужчины в возрасте от 50 до 70 лет. При распределении больных по поражению сосудистого бассейна выявлена следующая картина: ИИ в бассейне средней мозговой артерии (СМА) правого полушария головного мозга встречался у 25 (30,5%) больных, в бассейне левой СМА - у 53 (64,6%) больных, сочетанное поражение обеих СМА и вертебро-базиллярного бассейна (ВББ) отмечалось - у 4 (4,9 %) больных. У пациентов основной группы определялся патогенетический подтип ишемического инсульта: КЭИ - у 19 (23,2%) пациентов, АТИ - у 43 (52,4%) пациентов, ЛИ - у 11(13,4%) пациентов, ГДИ - у 9 (11%). В неврологическом статусе пациентов с ИИ при поступлении отмечались: двигательные нарушения - у 73 (89%) больных (гемипарез у 40 (48,8%), изолированный парез ноги у 1 (1,2%) больного, двигательного дефекта не было у 6 (7,3%) пациентов), речевые нарушения - 52 (63,4%) пациентов (афазия у - 40(48,8%), у 5 (6,1%) пациентов афазия была без двигательных нарушений; дизартрия - у 12 (14,6%)), нарушения чувствительности - у 73 (89%), патология со стороны черепно-мозговых нервов - у 74 (90%) (гемианопсия у 4(5%), нарушение чувствительности на лице - у 8 (10%), парез нижней мимической мускулатуры - у 66 (80%), нарушение глотания и фонации у - 18 (23 %)). Клиническая картина у пациентов группы сравнения была представлена цефалгическим синдромом у 11 (55%) пациентов, вестибулярно-атактическим синдромом у 14 (70%) пациентов, пирамидным синдромом у 17 (85%) пациентов и псевдобульбарным синдромом - у 8 (40%).

Степень тяжести неврологического дефицита у пациентов с ИИ определена с помощью унифицированных шкал оценки неврологического статуса, которые показали, что при поступлении тяжесть неврологической симптоматики в группе с АТИ составила $8,6 \pm 0,45$ балла по NIHSS, $79,5 \pm 3,56$ баллов по ESS и $53,5 \pm 1,63$ балла по Скандинавской шкале; с КЭИ - $9,3 \pm 0,76$; $84 \pm 2,04$ и $66,5 \pm 1,37$ баллов соответственно; при ЛИ $5,1 \pm 0,70$; $87 \pm 1,6$ и $53,5 \pm 0,6$ баллов и $8,1 \pm 1,31$; $80 \pm 2,02$ и $45,5 \pm 2,9$ баллов при ГДИ (табл.1).

Таблица 1.

Оценка тяжести неврологической симптоматики (в баллах) с применением унифицированных шкал при различных патогенетических подтипах ИИ

Унифицированная шкала	Подгруппы больных с ИИ			
	АТИ n=43	КЭИ n=19	ЛИ n=11	ГДИ n=9
NIHSS, балл	8,6±0,45*	9,3±0,76*	5,1±0,70*	8,1±1,31*
ESS, балл	79,5±3,56*	84±2,04*	87±1,6*	80±2,02*
Скандинавская шкала, балл	53,5±1,63*	66,5±1,37*	53,5±0,6*	45,5±2,9*

Примечание: * - P>0,05 по отношению к группе больных с ХИМ.

ЦДС МАГ проведено 57 больным с ИИ по стандартной методике. Результаты показали, что I-й и II-й тип АСБ выявлен у 9 (16%) больных; III-й тип - у 7 (12%) больных; IV тип - у 2 (3,5%) больных. У 7 больных (12%) имелось одновременно нескольких бляшек преимущественно 2 типа (рис. 1).

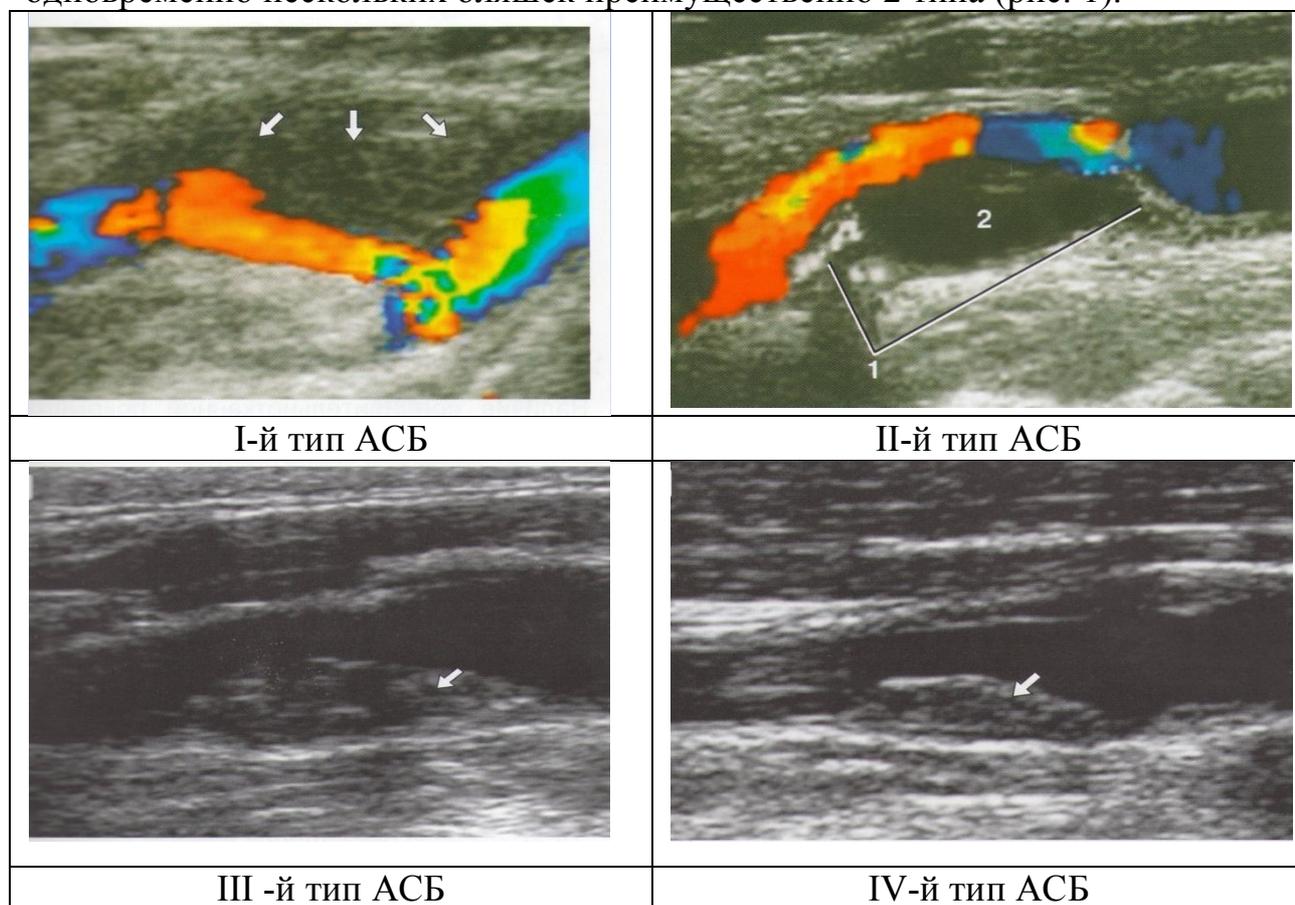


Рис.1 Типы атеросклеротических бляшек по данным ЦДС МАГ.

При оценке аномалий строения и хода артерий наиболее часто встречались S - и C-образная деформации общих и внутренних сонных артерий у 18 (32%) и 13 (23%) больных соответственно, кинг-кинг ВСА - у 1 (2%), септальный стеноз ВСА - у 1 (2%) больного. С-образная деформация позвоночных артерий у 2 (3,5%) больных, подковообразная деформация - у 2(3,5%) больных, гипоплазия ПА - у 1 (2%). Гемодинамически незначимый стеноз (<70%) выявлен у 33 больных (58%), гемодинамически значимый - у 7 больных (12%). Стенотические поражения,

эмбологенные АСБ, аномалии строения и хода артерий наиболее чаще выявлялись в группе больных с АТИ и ГДИ.

С целью оценки эндотелиально-гемостатических взаимодействий нами был отдельно проведен анализ состояния системы гемореологии и гемостаза по данным коагулограммы («гемостатический фон»), АДФ-АТ и ЭД сосудистой стенки по концентрации NO и активности e-NOS, а также экспрессии ФВ в тромбоцитах с использованием МП.

При анализе коагулограммы пациентов в первые 48 часов развития ИИ установлено повышение уровня фибриногена до 4,13 г/л (концентрация фибриногена в группе сравнения составила 3,58 г/л, $P < 0,05$), уменьшение протромбинового индекса до 83,5% (в группе сравнения - 94,9%, $P < 0,05$), уменьшение фибринолитической активности плазмы крови до 9% (в группе сравнения - 15,5% , $P < 0,05$). Таким образом, выявленные изменения могут свидетельствовать о гемостатической активации у пациентов с ишемическим инсультом (повышение фибриногена), проходящей на фоне истощения фибринолиза. Также нами проведен анализ коагулограммы в зависимости от патогенетического подтипа ИИ. Так, у больных с АТИ уровни гематокрита и фибриногена оставались повышенными в течение всего острейшего периода заболевания (4,4 г/л), не претерпевая существенных изменений. У больных с КЭИ в 1-е сутки заболевания были выявлены наибольшие среди обследованных подгрупп значения фибриногена (5,1 г/л), существенно снижавшиеся в последующие дни исследования ($P < 0,05$). Фибринолитическая активность плазмы крови была достоверно выше у пациентов с КЭИ по сравнению с другими инсультами ($P < 0,05$). У больных с ЛИ уровень фибриногена был несколько более низким, нежели у пациентов с другими подтипами инсульта ($P < 0,05$), однако на протяжении всего острейшего периода заболевания существенных изменений в его концентрации не происходило. Показатели фибринолитической активности плазмы крови у пациентов с данным подтипом ИИ были выше, чем при остальных подтипах; более того, на 7-е сутки показатели несколько превышали значения при поступлении.

Таким образом, в острейшем периоде ИИ наблюдается резкое ухудшение показателей гемореологии, гемостаза и фибринолиза в сторону усиления процессов гемостатической активации. пациенты с ЛИ - фибринолитического звена системы гемостаза. Острейший период ИИ у пациенты с КЭИ протекал на фоне стойких процессов гемостатической активации. Наиболее выражены эти изменения при КЭИ и несколько менее при АТИ.

Для более детального исследования нарушения резервных возможностей сосудистой системы как составной и неотъемлемой части системы гемостаза нами был проведен анализ изменения в тромбоцитах их агрегационного потенциала с использованием функциональной МП. В норме кратковременная окклюзия сосудов плеча приводит к существенному снижению агрегации тромбоцитов (антиагрегационная активность сосудистой стенки) из-за увеличения содержания антитромбина III (антикоагулянтная активность) и повышения фибринолитических свойств крови, связанного с синтезом в сосудистой стенке и высвобождением в кровь тканевого активатора плазминогена

(фибринолитическая активность). Результаты исследований показали, что у больных с ИИ отмечается существенное усиление прокоагулянтных свойств тромбоцитов, а также эндотелия сосудистой стенки (рис.2), из которого видно, что у больных с ХИМ и гетерогенными подтипами ИИ кривая показателя АДФ-АТ выше, чем в контроле на 13,0% ($P<0,05$), а у больных с АТИ, КЭИ, ЛИ и ГДИ – на 40,3 ($P<0,001$), 56,6 ($P<0,001$), 22,3($P<0,01$) и 30,4% ($P<0,01$) соответственно.

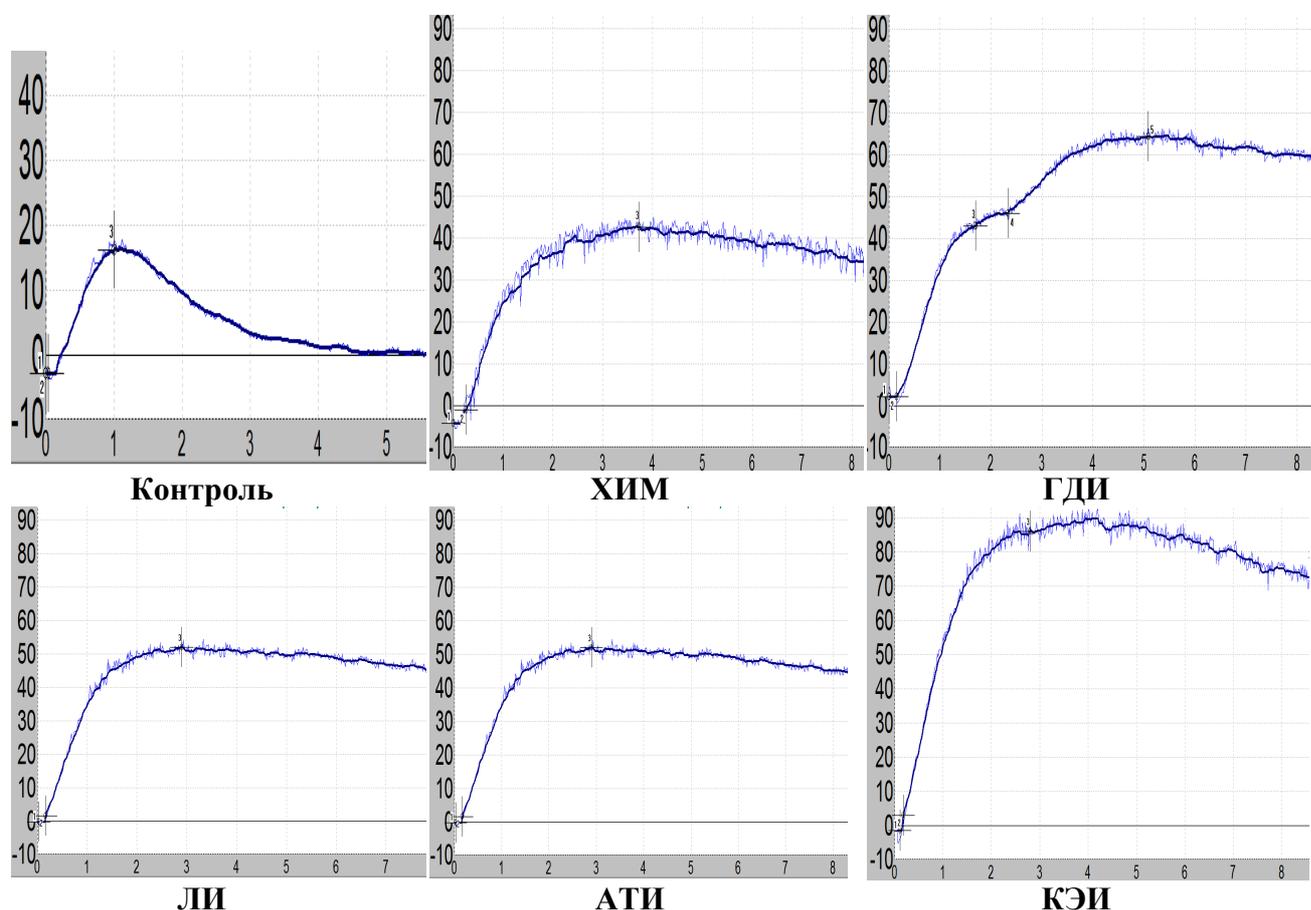


Рис. 2. Показатели АДФ-АТ у больных в группе контроля, ХИМ и гетерогенными подтипами ИИ .

После проведения МП у здоровых лиц показатель АДФ-АТ практически не изменился, хотя имел явную тенденцию к снижению. В то же время у больных с ХИМ, АТИ, КЭИ, ЛИ и ГДИ отмечалось, наоборот, повышение показателей АДФ-АТ после МП, которые соответственно превышали данные контроля на 36,4%; 114,8%; 152,5%; 60,8% и 90,4% ($P<0,001$) соответственно, а по сравнению с данными у больных с ХИМ – на 57,5% ($P<0,001$); 85,1% ($P<0,001$); 17,9% ($P<0,05$) и 39,6% ($P<0,001$) соответственно (рис.3). Так, у больных с ХИМ разница показателей до и после МП составила 10%, в то время как у больных с АТИ, КЭИ, ЛИ и ГДИ соответственно 39,8; 47,1; 20,0 и 33,3%. Это означает, что максимальное повышение показателя АДФ-АТ в тромбоцитах крови отмечено у больных с КЭИ и АТИ, затем ГДИ и ЛИ, что соответствует тяжести клинического течения заболевания. Таким образом, среди возможных причин в механизмах развития ЭД важное место занимает усиление проагрегационных свойств эндотелия сосудистой стенки и агрегационной активности тромбоцитов.

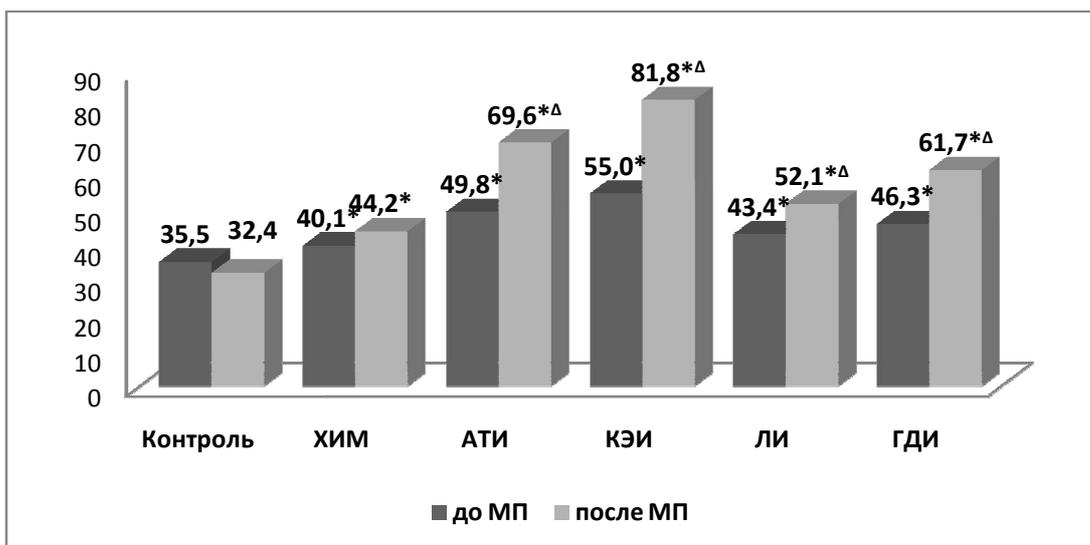


Рис.3. Динамика агрегации тромбоцитов крови, оцениваемая при помощи МП у больных с ИИ в зависимости от его патогенетической гетерогенности.

К наиболее селективным маркерам ЭД относят ФВ. Работы, касающиеся состояния ЭД при различных патогенетических подтипах ИИ с использованием МП по показателю ФВ дают противоречивые результаты. Анализ полученных нами данных показал, что у всех обследованных больных, в том числе с ХИМ, до МП отмечается существенное увеличение показателей ФВ. Сравнение показателей ФВ в контроле и у больных с ХИМ, выявило его повышение на 37,5% ($p < 0,01$), тогда как показатель ФВ в контрольной группе после МП оказался снижен на 29%. У больных с ИИ ФВ также превышал нормальные показатели при АТИ - на 74,3% ($p < 0,001$), при КЭИ – на 76,6% ($p < 0,001$), ЛИ – на 51,2% ($p < 0,001$), ГДИ – на 63,3% ($p < 0,001$). Следует отметить, что у больных с АТИ, КЭИ, ЛИ и ГДИ экспрессия ФВ в тромбоцитах оказалась существенно выше – на 26,7% ($P < 0,001$), 28,5% ($P < 0,01$), 10,0% ($P < 0,05$) и на 18,5% ($P < 0,05$) соответственно, чем у больных с ХИМ. По степени экспрессии ФВ в тромбоцитах максимальный уровень был выявлен у больных с КЭИ, менее выраженные у больных с АТИ и ГДИ и в меньшей степени у больных ЛИ. Важно подчеркнуть, что после МП все исследуемые показатели ФВ у больных с гетерогенными подтипами ИИ значительно повысились по сравнению с данными до МП. Так, у больных с АТИ – на 19,1% ($P < 0,05$), с КЭИ – на 26,4% ($P < 0,001$), ЛИ и ГДИ – на 11,2 и 17,3% ($P < 0,05$), что сопоставимо с больными с ХИМ, где показатели не превышали 6,2% ($P < 0,05$) (рис. 5).

Полученные результаты означают, что у больных с различными гетерогенными подтипами ИИ резистентность сосудистого эндотелия его компенсаторная возможность значительно ниже по сравнению с больными с ХИМ. Полученные нами результаты в совокупности с данными увеличения АДФ-АТ свидетельствуют об однонаправленных нарушениях в эндотелиально-гемостатических взаимодействиях при гетерогенных ИИ и связаны с депрессией антикоагулянтных резервов сосудистого эндотелия.

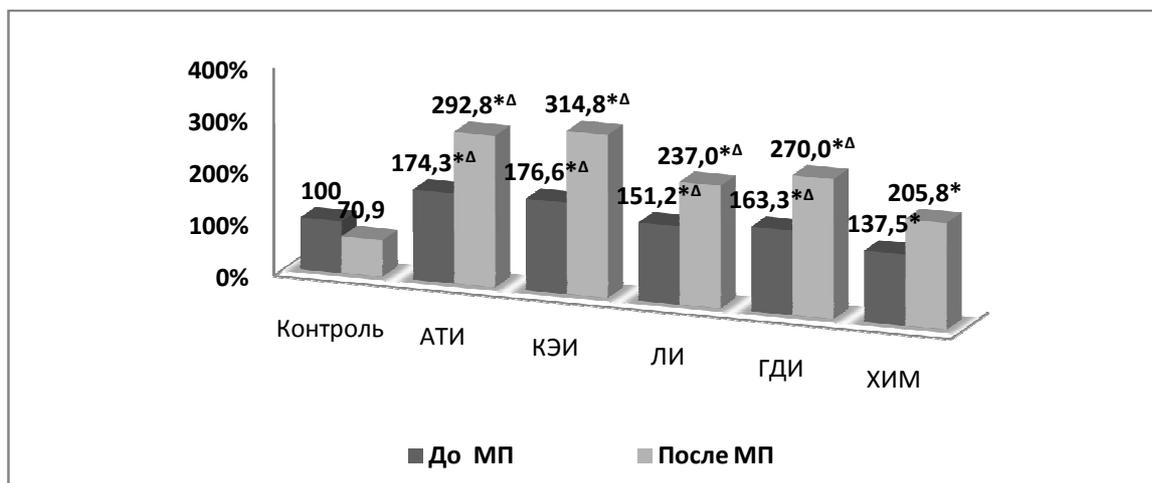


Рисунок 5. Изменения уровня ФВ до и после манжеточной пробы у пациентов с ИИ и ХИМ, по сравнению с контролем (К).

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к К; Δ - по отношению к ХИМ.

Важное место в развитии ЭД занимает угнетение eNOS и снижение уровня в эндотелии NO, значение которых при гетерогенных подтипах ИИ до конца не выяснено. Концентрация NO, оценивалась по сумме основных стабильных метаболитов – NO_2^- и NO_3^- . По сравнению с данными в группе контроля уровень NO до МП был ниже у больных с ХИМ всего на 9,0 % ($P < 0,5$). В группе с ИИ уровень NO был гораздо более выше: АТИ – на 39,9% ($P < 0,001$), КЭИ – на 40,2% ($P < 0,001$), ЛИ – на 22,1 ($P < 0,01$) и ГДИ - на 34,4% ($P < 0,001$). После проведения МП полученные результаты показали, что в контрольной группе уровень NO повысился на 3,5% ($P < 0,05$), у больных с ХИМ этот показатель понизился на 9,7% ($P < 0,05$), у больных с АТИ он превысил данные до МП - на 3,2% ($P < 0,01$), КЭИ – на 46,8 ($P < 0,001$), ЛИ и ГДИ - на 19,1 ($P < 0,05$) и 26,4% ($P < 0,01$). Следовательно, у больных с ИИ отмечается существенное снижение экспрессии в тромбоцитах NO^- основного показателя функции эндотелия, среди возможных причин снижения которого относят угнетение активности ферментов NO^- системы и прежде всего e-NOS. Проведенные исследования показали, что в тромбоцитах крови больных с ХИМ и при ИИ отмечается грубое снижение активности eNOS, что отличается от данных в группе контроля. Так, у больных с ХИМ уровень активности eNOS в тромбоцитах крови был ниже на 24,1% ($p < 0,05$), в то время как у больных с АТИ, КЭИ, ЛИ и ГДИ - на 38,6% ($p < 0,001$), 41,9% ($p < 0,001$), 25,7% ($p < 0,01$) и 29,8% ($p < 0,01$) соответственно. После проведения МП в группе больных с АТИ активность eNOS оказалась ниже, чем у больных с ХИМ 41,7% ($p < 0,001$), с КЭИ – на 59,0% ($p < 0,001$), ЛИ – на 18,8% ($p < 0,05$) и ГДИ – на 32,4% ($p < 0,001$). Выявленные различия в снижении уровня концентрации NO и eNOS, позволили нам прийти к выводу, о том, что данные после МП являются более точными, отражают истинное состояние реактивности эндотелия синхронно меняющиеся в соответствии с динамикой клинического течения заболевания. Это позволяет использовать МП в изучении экспрессии NO и активности eNOS в целях разработки дополнительных дифференциально-диагностических критериев гетерогенных подтипов ИИ.

Далее нами проведен корреляционный анализ между всеми изученными параметрами. Результаты исследования показали, что в группе контроля корреляция между параметрами NO и e-NOS составила $r = 0,44$ ($p < 0,05$), что означает слабую корреляцию. У больных с ХИМ показатели корреляционной связи Пирсона составили - $r = 0,65$ ($p < 0,01$), в то время как у больных с АТИ $r = 0,87$ ($p < 0,01$); КЭИ - $r = 0,92$ ($p < 0,001$); ЛИ- $r = 0,91$ ($p < 0,01$) и ГДИ $r = 0,84$ ($p < 0,01$) соответственно (рис.6).

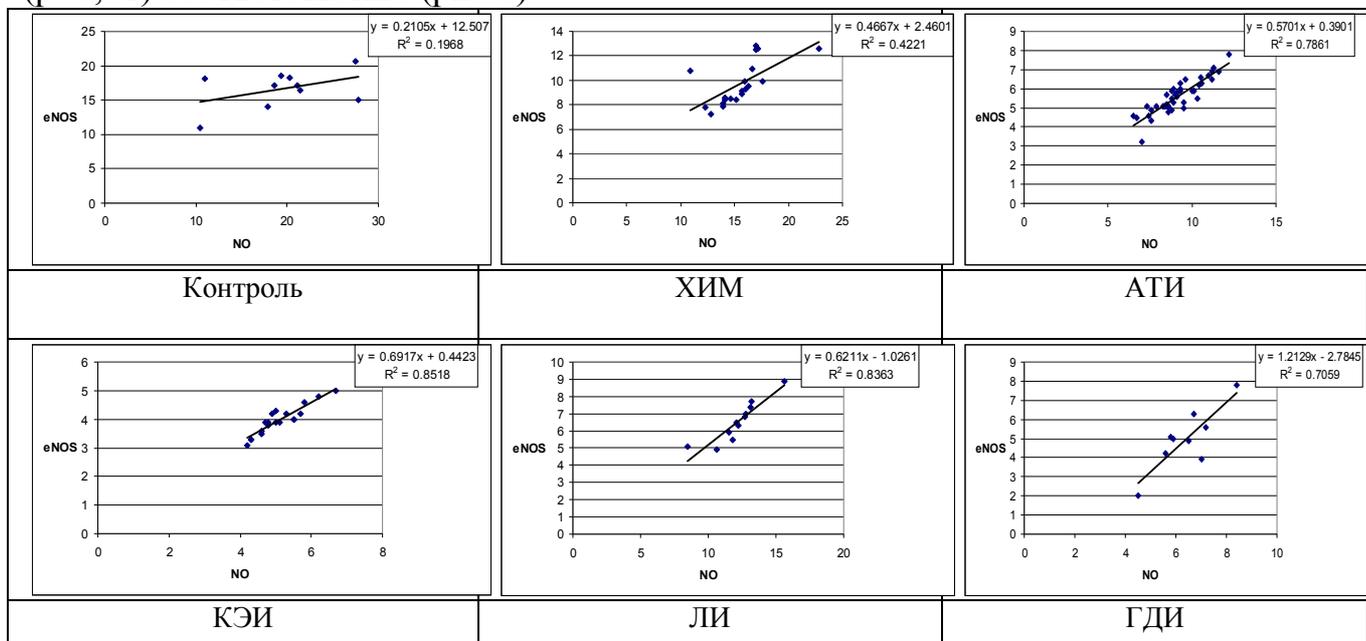


Рис.6 Корреляционная связь между параметрами NO и NOS в тромбоцитах у больных с ХИМ и ИИ до лечения по сравнению с контролем, $M \pm m$.

В целях обоснования патогенетической значимости роли ФВ в генезе различных подтипов ИИ нами проведен корреляционный анализ его среднего значения со средним значением показателя NO. Результаты исследования показали, что у больных с АТИ, КЭИ, ЛИ и ГДИ корреляция во всех случаях была выраженная и обратная, составив соответственно $r = -0,82$; $r = -0,91$; $r = -0,78$ и $r = -0,82$ ($P < 0,001$). Это означает, что увеличение экспрессии ФВ ведет к угнетению содержания в тромбоцитах NO. Так, у больных с АТИ показатель корреляции Пирсона (r) был высоким и обратным и составил $r = -0,81$ ($P < 0,001$) у больных КЭИ, ЛИ и ГДИ соответственно $r = -0,93$; $r = -0,80$ и $0,82$.

Далее нами проведен корреляционный анализ между показателями NO, eNOS, ФВ и АДФ-АТ, который выявил сильную обратную связь, представленную в виде снижения показателя NO и повышения АДФ-АТ. Наиболее слабо выраженная у больных с ХИМ - $r = -0,49$ ($P > 0,05$) и ЛИ - $r = -0,66$ ($P < 0,05$) и более выражена у больных с АТИ - $r = -0,81$; КЭИ - $r = -0,89$ и ГДИ - $r = -0,80$ ($P < 0,001$) соответственно. Параметр eNOS с АДФ-АТ имел ту же направленность, что и показатель NO. У больных с ХИМ, АТИ, КЭИ, ЛИ и ГДИ - это связь соответственно составила $r = -0,59$ ($P < 0,05$); $r = -0,87$ ($P < 0,001$); $r = -0,90$ ($P < 0,001$); $r = 0,74$ ($P < 0,01$) и $r = -0,80$ ($P < 0,001$). С показателем ФВ параметры АДФ-АТ имели четкую прямую корреляцию. Так, у больных с ХИМ эта связь составила - $r = 0,70$ ($P < 0,01$), а в группе с АТИ - $r = 0,86$ ($P < 0,001$); КЭИ - $r = -$

0,93(P<0,001); с ЛИ – $r = 0,78(P<0,001)$ и у больных с ГДИ – $r = 0,80(P<0,001)$ соответственно.

Таким образом, проведенные исследования показали, что между исследуемыми показателями NO – системы, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза существует четкая зависимость. Это обосновывает то, что они играют важную роль в механизмах развития патогенетически гетерогенных подтипов ИИ и наиболее выражены при КЭИ и АТИ.

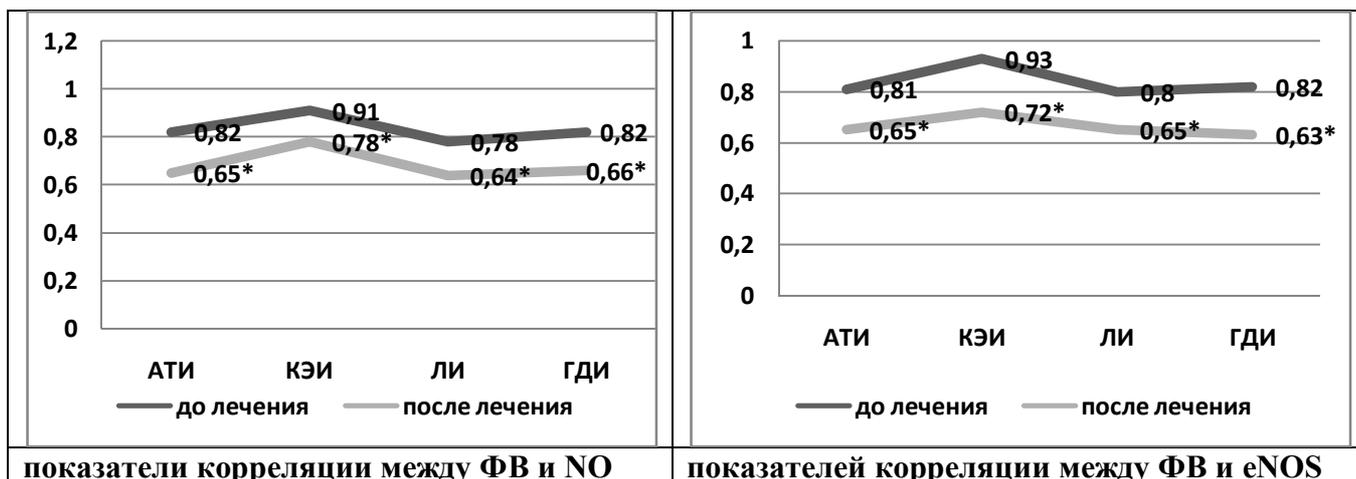
В соответствии с целями и задачами настоящей работы, больные с ИИ были разделены на 2 подгруппы: в I подгруппу включены 42 пациента, получавшие стандартную терапию, больным II-ой подгруппы – 40 пациентов на фоне стандартной терапии дополнительно назначался Тиоцетам в дозе 20-30- мл в/в, кап на 200,0 мл физиологического раствора в течение 5-7 суток. В группе больных с АТИ на фоне стандартной терапии после МП отмечалось повышение в тромбоцитах уровня NO и активности e-NOS на 30,8% и 43,9% (P<0,01 и P<0,001) соответственно, а при дополнительном назначении в курс стандартного лечения препарата Тиоцетам на 56,1% и 103,2% (P<0,01 и P<0,001), что превышало аналогичные показатели в конце курса стандартной терапии на 19,3% (P<0,05) и 41,2% (P<0,001). В группе больных с КЭИ на фоне стандартной терапии по сравнению с данными до лечения уровень NO в тромбоцитах повысился на 64,2% (P<0,001), активность e-NOS на 81,9% (P<0,001), а с дополнительным назначением препарата Тиоцетам на 120,9% и 160,7% (P<0,001 и P<0,001) соответственно, превышая показатели уровня NO и e-NOS в тромбоцитах в группе больных леченных стандартной терапией на 34,6% и 43,4% (P<0,01 и P<0,001). Показатели NO и e-NOS в тромбоцитах больных с ЛИ после лечения стандартным методом повысились на 13,6% и 28,2% (P<0,05 и P<0,002), а при дополнительном назначении препарата Тиоцетам – на 37,9% и 77,4% (P<0,01 и P<0,001). При сравнении стандартной терапии с группой больных, которым в курс терапии назначали препарат Тиоцетам, показатели уровня NO и активности фермента e-NOS превышал на 21,4 и 38,3% (P<0,05 и P<0,01). У больных с ГДИ уровень NO и активность фермента e-NOS повысилась после традиционной терапии на 40,3% (P<0,001) и 45,2% (P<0,001), а после включения в традиционную терапию препарата Тиоцетам – на 82,5% и 111,2% (P<0,001 и P<0,001) по сравнению с исходными данными. Содержание NO и активность e-NOS оказалась выше в тромбоцитах больных, леченных с дополнительным назначением в курс терапии препарата Тиоцетам на 30,1% и 45,5% (P<0,01 и P<0,001). Для выяснения наибольшей эффективности стандартной терапии при дополнительном назначении препарата Тиоцетам на активность NO по сравнению с данными до лечения нами была использована формула Спирмена: $\frac{Tr./2}{Tr.+T/2} \times 100\%$, где Tr. составляют данные показателей NO + e-NOS/2 при традиционной терапии, а Tr. +T/2 - данные показателей NO + e-NOS в тромбоцитах в группах больных, с дополнительным назначением препарата Тиоцетам. Эффективность терапии на показатели активности NO-системы с дополнительным назначением препарата Тиоцетам в группе больных с АТИ возросла на 28,3% (p>0,01), в группе больных

с КЭИ – на 38,5% ($p>0,001$), ЛИ и ГДИ на 27,8% ($p>0,01$) и 37,0% ($p>0,001$). Максимальный эффект повышения NO- системы нами выявлен у больных с КЭИ и ГДИ, несколько в меньшей степени у больных с АТИ и ЛИ.

На фоне проводимой терапии у больных обеих подгрупп отмечалось снижение АДФ-АТ, которое было более выражено в подгруппе больных, получавших Тиоцетам. Так, в группе сравнения у больных с КЭИ до лечения показатели АДФ-АТ были наибольшими из всех групп $82,7\pm 4,22$ ммоль/АДФ, что проявлялось в повышении максимальной амплитуды волны агрегации со снижением данного показателя на фоне проводимой терапии до $66,9\pm 9,83$. Средние показатели АДФ-АТ у больных с ГДИ составили $62,2\pm 2,54$ до и $48,1\pm 2,58$ после проводимой терапии, в группе ЛИ до лечения АДФ-АТ составила $54,4\pm 2,13$ до и $44,6\pm 2,81$ после лечения. В группе больных с АТИ - $25,5\pm 0,8$ до лечения и $18\pm 2,49$ после лечения. Таким образом, полученные данные свидетельствует о положительном воздействии препарата Тиоцетам на агрегационную активность тромбоцитов и улучшение антиагрегационной активности сосудистой стенки у всех больных с ИИ, с наиболее выраженным эффектом в группе больных с кардиогенными инсультами - КЭИ и ГДИ.

При анализе влияния стандартной терапии на экспрессию ФВ в тромбоцитах отмечено снижение данного показателя у больных с АТИ и КЭИ – на 8,9 и 4,6 % ($P>0,01$), а у больных с ЛИ и ГДИ на 9,0% ($P>0,05$) и 7,4% ($P>0,05$) соответственно. При дополнительном назначении Тиоцетама в курс стандартной терапии уровень ФВ при АТИ снизился на 38,2% ($P<0,001$), у больных с КЭИ, ЛИ и ГДИ, соответственно на 32,1%; 29,5% и 36,3% ($P<0,001$). По сравнению со стандартным лечением экспрессия ФВ в тромбоцитах больных снижена у пациентов с АТИ – на 15,2% ($P<0,05$), КЭИ – на 10,1% ($P<0,05$), ЛИ и ГДИ – на 9,9% ($P<0,05$) и 20,2% ($P<0,01$). Из полученных данных следует, что при включении Тиоцетама в курс стандартной терапии улучшается антикоагулянтная функция эндотелия, проявляющаяся снижением экспрессии ФВ в тромбоцитах, для подтверждения которых нами проведен корреляционный анализ связи ФВ с NO и активностью eNOS в группе больных с гетерогенными подтипами ИИ в конце курса терапии с включением препарата Тиоцетам. Результаты показали, что у больных с АТИ, КЭИ, ЛИ и ГДИ корреляция ФВ с NO снизилась на 16,1; 14,2; 16,8 и 19,8% ($P<0,05$) по сравнению с данными до лечения. Аналогичная тенденция сохранялась и при изучении корреляции в фВ с активностью eNOS, которая была ниже на 19,2; 17,1; 18,1 22,3% ($P<0,01$) соответственно (рис.7).

Следовательно, полученные данные указывают, что повышение эффективности терапии при дополнительном назначении препарата Тиоцетам происходит через механизмы нормализации не только основных показателей, характеризующих функциональную активность NO- системы, но и активности ФВ. Таким образом, показано положительное влияние Тиоцетама на изменение уровня ФВ, наиболее выраженное у пациентов с КЭИ и ГДИ.



Примечание: *- $P < 0,05$ по сравнению с данными до лечения.

Рис.7. Динамика снижения показателей корреляции между ФВ, NO и eNOS в тромбоцитах у больных с гетерогенными ИИ после терапии Тиоцетамом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы:

1. Сбор анамнеза, оценка клинико-неврологического статуса по унифицированным шкалам инсульта: NIHSS, ESS и Скандинавской шкалы позволяет определить тяжесть клинического течения и дифференцированно подойти к проведению целенаправленного лечения и адекватной вторичной профилактики.
2. При ИИ выявлено нарушение показателей, характеризующих функцию эндотелия (NO, eNOS, ФВ) и сосудисто – тромбоцитарного гемостаза (АТ-АДФ, Фг, ПТИ, ФАП, ВСК, Нt), что свидетельствует об эндотелиальных механизмах данного заболевания. Выявленные изменения баланса в системе регуляции функции эндотелия при различных патогенетических подтипах ИИ наиболее выражены у больных с КЭИ и АТИ и менее у больных с ГДИ и ЛИ.
3. Выявлена четкая достоверная корреляция (r) между степенью дисфункции эндотелия, параметрами нарушения NO-системы и состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, оцениваемой при помощи манжеточной пробы. Определение уровней NO, e-NOS, АДФ-АТ и ФВ являются информативными показателями ЭД у больных с гетерогенными подтипами ИИ. Степень развития дисфункции эндотелия и нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза адекватно сопряжены с тяжестью клинической симптоматики в соответствии с установлением патогенетической гетерогенностью ИИ. Выявление ЭД по результатам МП является прогностическим маркером неблагоприятного течения ИИ, что следует учитывать при разработке тактики лечения больных с ИИ.
4. Включение в стандартную терапию препарата Тиоцетам в острейшем периоде (5-7 суток) ИИ оказывает выраженный статистически достоверный эффект, направленный на коррекцию дисфункции эндотелия, нарушенного сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Эффект которого выше на 32,0% ($P < 0,01$). Разработанный алгоритм может применяться для поддержки принятия

решений при дифференциальной диагностики и оптимизаций терапии в зависимости от патогенетической гетерогенности ИИ.

Практические рекомендации:

1. Для объективной оценки клинического лечения, дифференциальной диагностики и прогноза ишемического инсульта в зависимости от его патогенетической гетерогенности и оптимизации терапии помимо общетрадиционных клинико-неврологических, лабораторно-инструментальных исследований, мы рекомендуем дополнительно проводить изучение состояния резистентности эндотелия и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при помощи манжеточной пробы по концентрации NO и активности фермента e-NOS в тромбоцитах крови. Методы легко воспроизводимы, не требуют остродефицитных реактивов и медицинского оборудования и могут проводиться в амбулаторных условиях.
2. В целях повышения эффективности лечения и оптимизации фармакотерапии, улучшение функции эндотелия и показателей гемостаза больных с гетерогенными подтипами ИИ в комплекс лечебно-профилактических мероприятий рекомендуем дифференцированно назначать препарат Тиоцетам.
3. Анализ проведенных исследований позволяет охарактеризовать Тиоцетам как высокоэффективный и безопасный препарат для лечения ишемического инсульта в зависимости от патогенетической гетерогенности. Переносимость препарата хорошая, побочных явлений не зафиксировано. Обладает выраженным корригирующим эффектом на нарушенную функцию эндотелия и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, приводит к существенному регрессу неврологического дефицита, улучшению неврологического статуса больного.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Саиджанов К.С., Саиджанова Д.Х. Методы исследования эндотелиальной дисфункции периферических артерий // Неврология. - Ташкент, 2007. – № 2 - С. 58-60.
2. Маджидова Ё.Н., Саиджанова Д.Х. Антиагрегационная активность сосудистой стенки в остром периоде ишемического инсульта // Матер. Респ. Конференц. «Современные направления в диагностике и хирургическом лечении хронической сосудисто-мозговой недостаточности». – Ташкент. – 2008. – С. 67-70.
3. Маджидова Ё.Н., Саиджанова Д.Х. Применение Тиотриазолина у больных с ишемическим инсультом // Матер. VII Респуб. научно-практич. конференц. «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи: вопросы нозокомиальной инфекции в экстренной медицине». – Самарканд. – 2008– С. 441-442.
4. Маджидова Ё.Н., Саиджанова Д.Х. Функциональное состояние эндотелия у больных с ишемическим инсультом и оценка эффективности тиотриазолина// Неврология. Матер. IV съезда неврологов Узбекистана. - Ташкент. – 2008. – № 3-4. - С. 65.

5. Саиджанова Д.Х., Маджидова Ё.Н. Оксидантный и антиоксидантный статус больных с ишемическим инсультом // Неврология. Матер. IV съезда неврологов Узбекистана. - Ташкент. – 2008. – № 3-4. - С. 80.
6. Маджидова Ё.Н., Саиджанова Д.Х. Влияние тиотриазолина на антиагрегационную активность сосудистой стенки в остром периоде ишемического инсульта // Журнал Практическая неврология и нейрореабилитация. - Москва. – 2010. – № 1, С. 7-10.
7. Маджидова Ё.Н., Саиджанова Д.Х. Прокоагулянтная функция эндотелия у больных с ишемическим инсультом // Неврология. Матер. Междунар. научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» Ташкент. – 2010. – № 4. - С.125.
8. Маджидова Ё.Н., Саиджанова Д.Х. Функциональное состояние эндотелия и антиагрегационная активность сосудистой стенки при различных подтипах ишемических инсультов // Неврология. Ташкент. – 2011. –№ 3. - С. 6-8.
9. Дадамьянц Н.Г., Саиджанова Д.Х. О роли дуплексного сканирования в острейшем периоде ишемического инсульта // Тезисы конфер. «Нейрокогнитивные расстройства». – Ташкент. – 2011. – С. 87.
10. Маджидова Ё.Н., Захидов А.Я., Саиджанова Д.Х. Оценка состояния NO-системы в тромбоцитах больных с гетерогенными ишемическими инсультами // Тезисы конфер. «Нейрокогнитивные расстройства». – Ташкент. – 2011. – С. 98.
11. Маджидова Ё.Н., Захидов А.Я., Саиджанова Д.Х. Влияние препарата Тиоцетам на активность NO -системы тромбоцитов у больных с гетерогенными ишемическими инсультами // Тезисы конфер. «Нейрокогнитивные расстройства». – Ташкент. – 2011. – С. 99.
12. Маджидова Ё.Н., Захидов А.Я., Саиджанова Д.Х. Дисфункция эндотелия при гетерогенных подтипах ишемических инсультов // Тезисы конфер. «Нейрокогнитивные расстройства». – Ташкент. – 2011. – С. 100.
13. Саиджанова Д.Х., Джамалдинова Р.К., Юсупова Ф.С. Состояние системы гемостаза в зависимости от патогенетической гетерогенности ишемического инсульта // Тезисы конфер. «Нейрокогнитивные расстройства». – Ташкент. – 2011. – С. 110.
14. Маджидова Ё.Н., Захидов А.Я., Саиджанова Д.Х. Функция эндотелия и антиагрегационная активность сосудистой стенки при различных подтипах ишемических инсультов // Методические рекомендации. - Ташкент. – 2011. – 75 С.

**Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Саиджанова Динара
Хабибуллаевнанинг 14.00.13 – Асаб касалликлари ихтисослиги бўйича
“Ишемик инсультнинг хар хил патогенетик турларида эндотелиал
функциясини холати ва дифференциал даволаш йуллари” мавзусидаги
диссертациясининг
РЕЗЮМЕСИ**

Таянч сўзлар: ўткир ишемик инсульт, патогенетик турлар, атеротромботик, лакунар, кардиоэмболик, гемодинамик инсульт, эндотелиал функция, NO, Виллебранд фактори, Тиоцетам.

Тадқиқот объектлари: 82-та ишемик инсультли беморлар ва 20-та бемор миянинг сурункали ишемияси билан текширилганлар.

Ишнинг мақсади: ўткир ишемик инсультга дучор булган беморларда, касалликнинг патогенетик гетерогенлигини инобатга олган холда, эндотелий функцияси ва томир-тромбоцитар гемостазини бахолаш ва кейинчалик даволашнинг дифференциалланган йулларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот методлари: клиник-неврологик текширув, неврологик симптоматика оғирлигини NIHSS, ESS ва Скандинавия курсатгичлари ёрдамида бахолаш, мия магистрал артерияларини рангли дуплекс сканерлаш, мультиспирал компьютер томографияси, шунингдек тадқиқотда куйидаги биохимик усуллардан фойдаланилди: NO даражаси аникланаш, eNOS активлиги, Виллебранд омили, АДФ-тромбоцитларнинг индуцирланган агрегацияси функционал «манжет пробаси» ни ишлатган холда.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Гетероген ишемик инсультларга чалинган беморларда, Тиоцетам препаратининг таъсирини инобатга олинган холда, томир-тромбоцитар гемостаз тизимидаги параметрлар билан эндотелий функциясини характерловчи курсатгичлар уртасида алоқа борлиги аникланди. Ишемик инсультларнинг ахамиятли полиморфизм ва гетерогенлигига карамай, уларнинг ривожланиш асосида ётувчи эндотелиал-гемостатик хамкорлигининг универсал патогенетик бузилиш механизми мавжудлиги курсатилган. Эндотелий дисфункцияси даражаси билан касалликнинг клиник давом этиш оғирлигига алоқадорлиги аникланди.

Амалий ахамияти: Клиник тадқиқотлар ва эндотелий функциясини бахолаш ва ИИ нинг патогенетик гетерогенлигини инобатга олиб, Тиоцетам препаратини дифференциаллаб куллаш асосида касаллар терапиясининг алгоритми ишлаб чиқилди. Бу уз йулида, асосий касаллик Фармокотерапиясида янги йуналишни очиши мумкин.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: мазкур иш натижалари Тошкент шаҳар И. Эргашев номидаги 4-Шаҳар Клиник Касалхонаси хузуридаги неврология булими ва Республика Шошилинч Тиббий Ёрдам Илмий Маркази Бухоро филиали Неврология ва Реанимация булимларида даволаш-диагностика жараёнига тадбиқ қилинган.

Қўлланиш соҳаси: неврология, интенсив терапия, реаниматология, ангио- ва кардионеврология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Саиджановой Динары Хабибуллаевны на тему: «Состояние функции эндотелия при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта и дифференцированные подходы к лечению» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.13 – Нервные болезни

Ключевые слова: острый ишемический инсульт, патогенетическая гетерогенность, атеротромботический, лакунарный, кардиоэмболический инсульт, эндотелиальная дисфункция, Тиоцетам.

Объекты исследования: 80 больных с ишемическим инсультом и 20 исследованных с хронической ишемией мозга.

Цель работы: Оценка состояния функции эндотелия и сосудистотромбоцитарного гемостаза у больных с ишемическим инсультом в зависимости от его патогенетической гетерогенности с последующей разработкой дифференцированного подхода к лечению.

Методы исследования: клинико-неврологическое обследование, цветное дуплексное сканирование магистральных артерий головы (ЦДС МАГ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), биохимические методы исследования: определяли уровень NO, активность eNOS и фактор Виллебранда, АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Полученные результаты и их новизна: Установлены связи между показателями, характеризующими функцию эндотелия с параметрами в системе тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у больных с гетерогенными ИИ с оценкой влияния препарата Тиоцетам. Обнаружена сопряженность степени дисфункции эндотелия с тяжестью клинического течения заболевания.

Практическая значимость: На основании клинических исследований и оценки состояния функции эндотелия разработан алгоритм терапии больных с дифференцированным включением препарата Тиоцетам в зависимости от патогенетической гетерогенности ИИ, что может открыть новое направление в фармакотерапии основного заболевания.

Степень внедрения и экономическая эффективность: результаты работы внедрены в лечебно-диагностическую практику отделений терапевтической реанимации Бухарского Филиала Республиканского Научного Центра Экстренной Медицинской Помощи, отделения неврологии 4 ГКБ им. И. Эргашева г. Ташкента.

Область применения: неврология, интенсивная терапия, реаниматология, ангио- и кардионеврология.

SUMMARY

Thesis of Dinara Habibullaevna Saidjanova on the scientific degree competition of the doctor of philosophy in Medical sciences, specialty 14.00.13 – Neurology on subject: «Status of endothelial function in different subtypes of ischemic stroke pathogenesis and differential treatment approaches"»

Key words: acute ischemic stroke, the pathogenetic heterogeneity, atherothrombotic, lacunar, cardioembolic stroke, endothelial dysfunction, Tiotsetam.

Subjects of research: 80 patients with ischemic stroke and 20 with chronic investigated cerebral ischemia.

Purpose of work: Assessment of endothelial function and vessel-platelets hemostasis in patients with ischemic stroke, depending on its pathogenetic heterogeneity with the subsequent development of a differentiated approach to treatment.

Methods of research: clinical and neurological examination, color duplex scanning of the main arteries of the head (CDS MAG), multispiral computed tomography (MSCT), biochemical methods: measured levels of NO, the activity of eNOS and vWF, ADP-induced platelet aggregation

The results obtained and their novelty: The relationship between indicators of the endothelial function with parameters in the platelet-vascular hemostasis in patients with heterogeneous AI with assessing the effects of the drug Tiotsetam. Found the degree of conjugation of endothelial dysfunction with the severity of the clinical course of disease.

Practical value: Based on clinical studies and assessment of endothelial function algorithm therapy in patients with differentiated Tiotsetam inclusion of the drug, depending on the pathogenetic heterogeneity of AI, which may provide a new direction in the pharmacotherapy of underlying disease.

Degree of embed and economic effectivity: the results have been implemented in medical and diagnostic practice offices therapeutic resuscitation of Bukhara branch of the National Research Center of Emergency Medicine, Department of Neurology 4 CCH them. I. Ergashev Tashkent.

Field of application: neurology, intensive care, resuscitation, angio- and cardioneurology.