Изменения системы гемостаза и свободнорадикального окисления липидов в остром периоде ишемического инсульта на фоне нейропротективной терапии

Г.И. ИЖБУЛЬДИНА

Changes in the hemostasis system and free-radical lipid oxidation in the acute stage of ischemic stroke in patients on neuroprotection treatment

G.I. IZHBULDINA

Городская клиническая больница №18, Уфа

Обследованы 163 пациента с первичным ишемическим инсультом, поступившие в стационар в течение первых 12 ч после дебюта заболевания. При поступлении и в динамике на 21-й день инсульта оценивались: неврологический статус по шкале Оргогозо и лабораторные показатели крови — липидный спектр, уровень свободнорадикального окисления липидов с помощью хемилюминесцентного метода, параметры системы гемостаза. В зависимости от проведенного лечения все больные были разделены на 3 группы: 1-ю (*n*=59), пациенты которой в дополнение к стандартной базисной терапии инсульта в течение первых 10 дней получали мексидол по 500,0 мг внутривенно и церебролизат по 1,0 мл внутримышечно; 2-ю (*n*=60), в которой в дополнение к базисной терапии был назначен церебролизат по 1,0 мл внутримышечно в течение 10 дней, 3-ю группу сравнения (*n*=44), получавшую только базисную терапию. Исходно при сравнении с показателями здоровых лиц у больных с ишемическим инсультом выявлено достоверное (*p*<0,05) увеличение атерогенности плазмы крови, интенсивности свободнорадикального окисления липидов, возрастание тромбогенного потенциала крови, сопряженные с тяжестью заболевания. Применение нейропротекторов мексидола и церебролизата в составе комплексной терапии инсульта способствовало коррекции липидного спектра, уменьшению интенсивности процессов свободнорадикального окисления, стабилизировало показатели гемостаза. Клинически к 21-му дню наблюдения на фоне нейропротективной терапии у пациентов 1-й группы отмечены повышение выживаемости и более быстрый регресс неврологического дефицита.

Ключевые слова: *ишемический инсульт, липидный спектр, свободнорадикальные процессы, гемостаз, нейропротективная терапия, мексидол, церебролизат.*

We examined 163 patients with primary ischemic stroke admitted within the first 12 h after stroke onset. Neurological status on the Orgogozo scale and blood test results (lipid spectrum, level of free-radical lipid oxidation measured with chemiluminescent method, hemostasis system parameters) were estimated at admission and on the 21th day of stroke. Patients were stratified into 3 groups: group 1 (*n*=59) received traditional treatment and mexidol during the first 10 days in dose 500,0 mg intravenously and cerebrolysate in dose 1,0 ml intramuscular; group 2 (*n*=60) received cerebrolysate in dose 1,0 ml intramuscular during 10 days in addition to traditional treatment; group 3 (*n*=44) received only traditional treatment. At baseline, patients with ischemic stroke demonstrated the increase in blood plasma atherogenicity (*p*<0,05), intensity of free-radical lipid oxidation and thrombogenic potential of blood that were correlated with disease severity. Administration of neuroprotective drugs mexidol and cerebrolysate in addition to complex treatment of stroke improved the lipid spectrum, reduced the intensity of free-radical lipid oxidation, stabilized hemostasis parameters. The increase in survival rate and more rapid reversal of neurological deficit in patients of group 1 were identified to the 21th day.

Key words: *ischemic stroke, lipid spectrum, free-radical process, hemostasis, neuroprotective therapy, mexidol, cerebrolysate.*

Цереброваскулярные заболевания представляют собой одну из наиболее актуальных медико-социальных проблем. В настоящее время церебральные инсульты занимают 2—3-е место среди причин смертности в большинстве стран мира. В современной России ежегодно регистрируется около 450 000 случаев инсультов, из них у 35—38% пациентов заболевание заканчивается летальным исходом, а более чем у 80% приводит к инвалидизации со стойким неврологическим дефицитом [1—3]. При этом среди всех инсультов до 80% составляют инфаркты мозга (ишемические инсульты — ИИ) [4].

Исследования последних двух десятилетий коренным образом изменили представления о патогенезе ИИ. Установлено, что снижение перфузии головного мозга запускает ряд каскадных реакций, среди которых особая роль отводится процессам свободнорадикального окисления. Активация свободнорадикальных процессов при ишемии мозга приводит к развитию оксидантного стресса, являю-

© Г.И. Ижбульдина, 2012

e-mail: gulnara-ufa@list.ru

щегося одним из универсальных механизмов повреждения тканей [2]. В настоящее время в ангионеврологии принята концепция дизрегуляции системы гемостаза как универсального патогенетического фактора развития ИИ [5].

Важным аспектом проблемы лечения ИИ является поиск средств, эффективно влияющих на процессы свободнорадикального окисления. К таким препаратам относятся, в частности, мексидол и церебролизат.

Мексидол — (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) по химической структуре является солью янтарной кислоты (сукцинатом) и относится к группе синтетических антиоксидантов. Наличие сукцината в структуре мексидола имеет принципиальное значение для проявления его фармакологических эффектов, т.к. сукцинат функционально значим для многих процессов, протекающих в организме и, в частности, является субстратом для повышения энергетического обмена в клетке. Наиболее важными компонентами механизма действия мексидола являются его антиоксидантный, антигипоксантный и мембранотропный эффекты, способность модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов и восстанавливать нейромедиаторный баланс. Именно этим мультифакторным механизмом действия обусловлены такие значимые клинические эффекты мексидола, как ноотропный, вегетостабилизирующий, анксиолитический и противосудорожный. Препарат повышает резистентность организма к кислородозависимым патологическим состояниям, в том числе при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК). Мексидол улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, оказывает гиполипидемическое действие.

Церебролизат представляет собой естественно сбалансированную композицию низкомолекулярных пептидов и свободных аминокислот в соотношении 1:6, получаемую с помощью стандартизированного ферментативного гидролиза нейтральной протеазой белков головного мозга крупного рогатого скота. Показано значимое присутствие в препарате натрия, калия, фосфора, магния и кальция, а также эссенциальных микроэлементов — меди, железа, кобальта, марганца, хрома, лития, ванадия. Церебролизат обладает органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг — нейромодуляторной и нейротрофической активностью, нейропротективным действием, что обосновывает использование препарата в комплексном лечении ишемии головного мозга в качестве корректора церебрального метаболизма.

Цель настоящего исследования — оценка состояния липидного спектра, свободнорадикального окисления и системы гемостаза у больных в остром периоде ишемического инсульта, а также возможности коррекции выявленных нарушений церебролизата и мексидола.

Материал и методы

Обследованы 163 пациента, 92 мужчины и 71 женщина, в возрасте от 45 до 78 лет (средний возраст 57,4±9,8 года), с первичным ИИ, поступившие в течение первых 12 ч после дебюта заболевания на стационарное лечение в неврологическое сосудистое отделение.

У 124 (76,1%) больных ИИ развился в каротидной системе: в 57 (35,0%) случаях — в правом, в 67 (41,1%) — в левом каротидном бассейне. У 39 (23,9%) больных был диагностирован инсульт в вертебрально-базилярном бассейне. У 79 (48,5%) пациентов установлен атеротромботический патогенетический подтип инсульта, у 47 (28,8%) — кардиоэмболический, у 37 (22,7%) — лакунарный.

Выраженность неврологического дефицита у пациентов с ИИ оценивалась с помощью шкалы Оргогозо. На основании исходного суммарного балла этой шкалы все больные были подразделены на две группы в зависимости от тяжести инсульта: 91 пациент со среднетяжелым инсультом, 72 пациента — с тяжелым инсультом.

В зависимости от проведенного лечения пациенты были разделены на 3 группы. Все включенные в исследование больные получали стандартную базисную терапию острого ИИ, куда входили дезагреганты, гипотензивные препараты, витамины группы В. 1-ю группу составили 59 больных с ИИ, в дополнение к базисной терапии получавших лечение по оригинальной методике с применением мексидола по 500,0 мг внутривенно капельно и церебролизата по 1,0 мл внутримышечно ежедневно в течение 10 дней. Во 2-ю группу вошли 60 пациентов, в дополнение к базисной терапии получавшие церебролизат по 1,0 мл внутримышечно ежедневно в течение 10 дней. В 3-ю группу (сравнения) были включены 44 пациента, получавшие только стандартную базисную терапию острого периода ИИ.

Выделенные группы были сопоставимы по возрасту, полу и клиническим характеристикам. Исходно и в динамике на 21-й день инсульта проводилось клинико-неврологическое исследование, оценивались показатели липидного спектра, свободнорадикального окисления и системы гемостаза. В качестве контрольной группы для лабораторных показателей обследовали 36 здоровых лиц, 21 мужчину и 15 женщин, в возрасте 38—65 лет (средний возраст 50,2±8,3 года), не предъявлявших жалоб, характерных для цереброваскулярных заболеваний, и не имевших отклонений в лабораторных тестах, данных рентгенографического и электроэнцефалографического исследований.

Для оценки липидного спектра определяли концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке крови. Применяли энзиматические методы с наборами реагентов Новохол. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле W. Friedwald.

Исследование свободнорадикального окисления липидов проводили с помощью хемилюминесцентного (ХЛ) метода.

Параметры системы гемостаза оценивали на коагулометре Минилаб-701 («Юнимед», Россия) с использованием реактивов Технология-стандарт (Россия). Определение активированного парциального тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса, тромбинового времени, фибринолитической активности, концентрации фибриногена проводили стандартными коагулологическими методами с использованием богатой тромбоцитами плазмы крови. Содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) определяли с помощью паракоагуляционного ортофенантролинового теста. Содержание антитромбина III (АТ III) определяли на биохимическом анализаторе (Хитачи-912) с использованием диагностикумов «Roche» (Франция).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартной программы Microsoft Excel и пакета статистических программ Statistika for Windows. Достоверность различий рассчитывали с помощью *t*-критерия Стьюдента, коэффициенты корреляции — по методу Спирмена. Результаты считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходно при исследовании липидного спектра у пациентов с ИИ обнаружено существенное возрастание по сравнению с контролем уровней ОХС (в среднем на 48,5%, $p<0,01$), ТГ (на 81,5%, $p<0,01$) и ХС ЛПНП (на 74,1%, $p<0,01$), а также снижение концентрации ХС ЛПВП (на 26,3%, $p<0,05$). Выявленные различия в липидном спектре сыворотки крови у больных с ИИ отразились на значениях коэффициентов атерогенности. Величины соотношения ОХС/ХС ЛПВП достоверно возросли по сравнению со здоровыми в среднем на 79,2% ($p<0,01$), ХС ЛПНП/ХС ЛПВП — на 131,8% ($p<0,001$).

Сравнительный анализ состояния липидного спектра в зависимости от патогенетического подтипа ИИ не выявил достоверных различий. При изучении показателей липидного спектра во взаимосвязи с тяжестью ИИ обнаружено, что при тяжелом течении заболевания концентрации ОХС и ХС ЛПНП значимо превышали уровни у пациентов со среднетяжелым инсультом — на 12,5 и 13,6% ($p<0,05$) соответственно.

При изучении состояния свободнорадикального окисления у пациентов с ИИ обнаружено существенное возрастание значений всех исследованных параметров ХЛ по сравнению с показателями здоровых лиц. Для спонтанной ХЛ у пациентов с ИИ величина спонтанного свечения превысила уровень контроля в среднем на 414,3% ($p<0,001$), значения максимальной светимости — на 345,4% ($p<0,001$), светосуммы — на 239,0% ($p<0,001$). Для индуцированной ХЛ эти различия составили — 166,2, 312,2 и 324,8% соответственно ($p<0,001$).

Анализ характера спонтанной и индуцированной ХЛ в зависимости от патогенетического подтипа заболевания не выявил достоверных различий между показателями пациентов с атеротромботическим, кардиоэмболическим и лакунарным ИИ. В то же время у больных с тяжелым инсультом величины спонтанного свечения, максимальной светимости и светосуммы существенно превысили показатели пациентов со среднетяжелым течением заболевания (табл. 1).

Изучение состояния коагуляционного гемостаза при ИИ показало, что уровень фибриногена в плазме крови в среднем на 43,8% превышал показатели здоровых лиц ($p<0,01$). Показатели системы гемостаза не зависели от патогенетического подтипа инсульта, в то же время у больных с тяжелой формой

Таблица 1. **Показатели люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови в зависимости от тяжести ишемического инсульта (усл. ед.)**

Показатель	Контроль (n=36)	Пациенты с инсультом	
		среднетяжелым (n=91)	тяжелым (n=72)
Спонтанная ХЛ			
Спонтанное свечение	0,42±0,04	2,05±0,06*	2,31±0,07*#
Максимальная светимость	1,19±0,08	4,88±0,17*	5,86±0,28*#
Светосумма	7,06±0,39	19,57±0,93*	29,74±1,56*#
Индуцированная ХЛ			
Спонтанное свечение	1,39±0,14	3,47±0,15*	4,06±0,18*#
Максимальная светимость	4,52±0,26	17,16±0,78*	20,58±0,93*#
Светосумма	29,8±1,73	114,3±3,94*	142,7±5,16*#

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — достоверные различия с контролем; # — достоверные различия между группами пациентов со среднетяжелым и тяжелым инсультом, $p<0,05$.

Таблица 2. **Показатели системы гемостаза у больных ишемическим инсультом в зависимости от тяжести заболевания**

Показатель	Контроль (n=36)	Пациенты с инсультом	
		среднетяжелым (n=91)	тяжелым (n=72)
Фибриноген, г/л	3,2±0,17	4,2±0,23*	4,8±0,21*#
РФМК, 10^{-2} г/л	2,7±0,08	4,1±0,18*	4,9±0,26*#
АТ III, %	94,1±4,06	83,7±4,26*	81,1±4,08*
Фибринолитическая активность, %	14,2±0,74	11,4±0,47*	8,3±0,35*#

ИИ концентрация фибриногена значимо превышала уровень у пациентов со средней тяжестью инсульта (в среднем на 14,3%, p<0,05) (табл. 2). Результаты исследования подтверждают существующее мнение о наличии гиперфибриногенемии в остром периоде ИИ и взаимосвязи уровня фибриногена с тяжестью течения заболевания.

С целью оценки состояния процессов внутрисосудистого свертывания были исследованы уровни РФМК и АТ III в плазме крови (см. табл. 2). У больных с ИИ содержание РФМК оказалось существенно выше, чем в группе здоровых лиц (в среднем на 63,0%, p<0,01). Высокие показатели РФМК в настоящее время рассматривают в качестве маркера интенсификации процесса внутрисосудистого тромбообразования [6]. Следовательно, повышение их уровней у обследованных больных указывает на активацию свертывающей системы крови в остром периоде ИИ. У больных с ИИ также отмечено статистически значимое снижение содержания АТ III, являющегося основным компонентом противосвертывающей системы (на 12,5%, p<0,05), что свидетельствует о снижении антикоагулянтной активности сосудистой стенки у пациентов в острейшем периоде ИИ.

Анализ значений данных параметров внутрисосудистого свертывания в зависимости от патогенетического подтипа инсульта не показал достоверных различий. При этом у больных со среднетяжелым ИИ уровни РФМК оказались достоверно ниже, чем у пациентов с тяжелым ИИ (на 16,3%, p<0,05). Различия в содержании АТ III в плазме крови в зависимости от тяжести инсульта оказались несущественными.

Одним из ключевых моментов, определяющих риск развития тромбоза, является состояние фибринолитической системы крови. У больных с ИИ уровень фибринолитической активности крови (см. табл. 2) оказался достоверно ниже контроля (в среднем на 30,3%, p<0,01). При этом у пациентов с кардиоэмболическим ИИ значения фибринолитической активности были существенно снижены по сравнению с показателями при атеротромботическом и лакунарном подтипах ИИ — соответственно на 17,5 и 23,3% (p<0,01). У пациентов со среднетяжелым ИИ величина фибринолитической активности была существенно выше, чем у больных с тяжелой формой заболевания (на 37,3%, p<0,01). Полученные результаты согласуются с данными литературы об угнетенной фибринолитической активности крови в остром периоде ИИ, выраженность которой ассоциируется с тяжестью инсульта [5].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что в развитии ОНМК по ишемическому типу важная роль принадлежит дестабилизации липидного спектра, интенсификации процессов свободнорадикального окисления и нарушениям коагуляционных свойств крови.

Для того чтобы оценить клиническую эффективность проводимой нейропротективной терапии, исследование параметров липидного спектра, люминолзависимой ХЛ, системы гемостаза и вазорегулирующей функции эндотелия сосудов проведено в динамике на 21-й день лечения. Учитывая отсутствие до лечения достоверных различий в величинах исследованных показателей у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим ИИ, а также среднетяжелую степень заболевания у всех больных с лакунарным ИИ, мы не подразделяли группы больных в зависимости от патогенетического подтипа инсульта.

При оценке влияния нейропротективной терапии на состояние липидного спектра у пациентов с ИИ установлено значимое улучшение большинства исследованных показателей. В 1-й группе пациентов на фоне приема комплексной нейропротективной терапии, включающей мексидол и церебролизат, у больных со среднетяжелым ИИ отмечено существенное снижение уровней ТГ (в среднем на 25,3%, p<0,05) и ХС ЛПНП (на 11,5%, p<0,05), а также достоверное повышение исходно низких концентраций ХС ЛПВП (на 24,4%, p<0,05). При этом содержание ХС ЛПВП у этих больных достигло контрольных уровней. Среди пациентов данной группы с тяжелым ИИ достоверные различия с исходными значениями обнаружены для содержания ТГ — снижение на 18,8% (p<0,05) и ХС ЛПВП — возрастание на 17,5% (p<0,05).

Во 2-й группе у больных со среднетяжелым ИИ, получавших церебролизат, выявлено существенное уменьшение содержания ТГ (в среднем на 11,7%, p<0,05) и ХС ЛПНП (на 9,9%, p<0,05). У больных данной группы с тяжелым инсультом достоверные различия с исходными величинами установлены для уровня ТГ (на 11,9%, p<0,05). В 3-й группе сравнения у больных со среднетяжелым инсультом выяв-

Таблица 3. **Влияние нейропротективной терапии на показатели хемилюминесценции крови у больных с ИИ**

Группа пациентов	Спонтанная ХЛ				Индуцированная ХЛ			
	максимальная светимость		светосумма		максимальная светимость		светосумма	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я группа, мексидол + церебролизат (n=59)								
Среднетяжелый инсульт	4,96±0,13	2,14±0,09*&	19,7±0,81	9,8±0,47*&	17,3±0,68	5,93±0,31*	116,4±3,51	42,6±1,47*
Тяжелый инсульт	5,71±0,19#	2,82±0,17*#&@	28,6±1,37#	14,4±1,36*#&@	19,4±0,73#	8,64±0,72*#&@	145,1±3,84#	66,3±3,42*#&@
2-я группа, церебролизат (n=60)								
Среднетяжелый инсульт	4,81±0,14	2,21±0,11*&	19,3±0,76	10,0±0,54*&	16,9±0,62	6,52±0,38*	112,4±3,78	44,7±1,63*
Тяжелый инсульт	6,03±0,24#	3,37±0,21*#&	31,1±1,43#	17,9±1,92*#&	21,8±0,79#	10,8±1,13*#&	140,0±4,16#	76,9±3,84*#&
3-я группа сравнения (n=44)								
Среднетяжелый инсульт	4,87±0,14	2,64±0,15*	19,8±0,79	12,1±0,62*	17,3±0,64	7,81±0,51*	114,1±3,64	49,4±2,37*
Тяжелый инсульт	5,83±0,21#	3,97±0,24*#	29,4±1,38#	20,8±2,26*#	20,5±0,76#	14,3±1,27*#	143,2±4,12#	92,8±4,66 *#

Примечание. Здесь и в табл. 4: *p<0,05 — достоверные различия с исходным уровнем; # — с показателями при среднетяжелом ИИ; & — с показателями в группе сравнения; @ — с показателями в группе церебролизата.

лено достоверное снижение уровней ТГ (на 9,6%, p<0,05) и ХС ЛПНП (на 6,4%, p<0,05), тогда как при тяжелой форме ИИ показатели липидного спектра не претерпели существенного изменения.

При оценке влияния нейропротективной терапии в остром периоде ИИ на состояние свободнорадикального окисления установлено достоверное улучшение большинства исследованных показателей ХЛ (табл. 3). У пациентов со среднетяжелым инсультом для спонтанной и индуцированной ХЛ обнаружено достоверное снижение величин спонтанного свечения — в среднем на 63,6 и 51,7% соответственно (p<0,001), максимальной светимости — на 56,9 и 65,7% соответственно (p<0,001), светосуммы — на 50,3 и 63,4% соответственно (p<0,001). Среди больных с тяжелым инсультом значения указанных параметров также существенно снизились (p<0,001).

Во 2-й группе больных, получавших церебролизат (см. табл. 3), при среднетяжелом инсульте в параметрах спонтанной и индуцированной ХЛ отмечено достоверное уменьшение показателей спонтанного свечения (в среднем на 59,2 и 45,1%, p<0,001), максимальной светимости (на 54,1 и 61,4%, p<0,001), светосуммы (на 48,0 и 60,2%, p<0,001), при тяжелой форме заболевания — соответственно на 41,4 и 34,5%; на 44,1 и 50,5%; на 42,4 и 45,1% (p<0,001). При сопоставлении показателей для спонтанной ХЛ у больных данной группы с тяжелым ИИ со значениями у пациентов с такой же формой инсульта, получавших мексидол, выявлены достоверно более высокие величины спонтанного свечения — в среднем на 21,9%, максимальной светимости — на 19,5%, светосуммы — на 24,3% (p<0,05). Для индуцированной ХЛ подобные различия обнаружены для значений максимальной светимости (25,0%, p<0,05) и светосуммы (16,0%, p<0,05). При среднетяжелом инсульте достоверные различия в значениях исследованных параметров между указанными группами не обнаружены.

В 3-й группе сравнения (см. табл. 3) при среднетяжелой форме ИИ наблюдалось достоверное уменьшение интенсивности спонтанного свечения — соответственно на 52,4 и 35,5%, максимальной светимости — на 45,8 и 54,9%, светосуммы — на 38,9 и 56,7% (p<0,01). У больных с тяжелой формой заболевания эти различия составили: для спонтанной ХЛ — 19,7, 31,9 и 31,7% соответственно (p<0,001), для индуцированной ХЛ — 27,5, 30,3 и 35,2% соответственно (p<0,01). Однако значения всех исследованных параметров ХЛ оказались достоверно выше, чем в группах больных, получавших нейропротективную терапию — мексидол и церебролизат (на 10,9—38,0%, p<0,05).

Таким образом, более выраженное снижение значений исследованных параметров на фоне применения мексидола в сочетании с церебролизатом

Таблица 4. **Влияние нейропротективной терапии на показатели системы гемостаза и эндотелийзависимой вазодилатации у больных с ИИ**

Показатель	Группы пациентов									
	1-я группа, мексидол + церебролизат (n=59)				2-я группа, церебролизат (n=60)				3-я группа сравнения (n=44)	
	среднетяжелый инсульт (n=32)		тяжелый инсульт (n=27)		среднетяжелый инсульт (n=36)		тяжелый инсульт (n=24)		среднетяжелый инсульт (n=23)	тяжелый инсульт (n=21)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Фибриноген, г/л	4,3±0,21	3,5±0,16*	4,9±0,19#	3,9±0,18*#&	4,1±0,22	3,6±0,17*	4,7±0,21#	4,1±0,20*#	4,2±0,21	3,7±0,19*	4,8±0,20#	4,3±0,18*#
РФМК, 10^{-2}г/л	4,0±0,16	3,4±0,14*	4,7±0,23#	3,8±0,19*#&@	4,2±0,17	3,7±0,15*	5,1±0,26#	4,3±0,21*#	4,1±0,16	3,7±0,16*	4,9±0,24#	4,4±0,22*#
АТ III, %	81,6±4,07	88,7±4,36	79,4±3,88	84,4±4,17	85,6±4,22	87,6±4,36	83,0±3,92	84,8±4,16	83,6±4,14	85,9±4,23	81,2±3,91	83,2±4,16
Фибринолитическая активность, %	11,2±0,43	13,6±0,57*&	8,6±0,32#	10,9±0,53*#&@	11,6±0,46	12,7±0,53*	8,1±0,34#	9,6±0,47*#	11,4±0,44	12,4±0,51*	8,1±0,32#	9,2±0,47*#
ЭЗВД, %	7,8±0,37	9,1±0,44*	5,4±0,26#	6,2±0,32*#	8,1±0,39	9,0±0,42*	5,2±0,24#	5,9±0,28*#	7,7±0,37	8,4±0,41*	5,3±0,26#	5,7±0,27#

при тяжелой форме инсульта указывает на некоторое преимущество применения мексидола у этих больных.

Анализ влияния нейропротективной терапии на состояние системы гемостаза в остром периоде ИИ (табл. 4) показал, что у больных со среднетяжелым и тяжелым ИИ прием мексидола с церебролизатом вызвал существенное снижение уровней фибриногена — соответственно на 18,6 и 20,4% (p<0,05), РФМК — на 15,0 и 19,1% (p<0,05), а также возрастание величины фибринолититической активности — на 21,4 и 26,7% соответственно (p<0,05). При этом у пациентов со среднетяжелой формой заболевания содержание фибриногена в плазме крови и величина фибринолитической активности достигли контрольных величин.

Во 2-й группе включение в базовую терапию ИИ только церебролизата (см. табл. 4) у больных со среднетяжелым и тяжелым ИИ привело к достоверному падению уровней фибриногена (соответственно на 12,2 и 12,8%, p<0,05), РФМК (на 11,9 и 13,7%, p<0,05), увеличению значений фибринолитической активности (на 9,5 и 18,5%, p<0,05). Однако при тяжелом инсульте уровни РФМК оказались существенно выше (на 15,8%, p<0,05), а фибринолитической активности крови — ниже (на 11,9%, p<0,05), чем у больных 1-й группы, получавших мексидол. Среди пациентов 3-й группы сравнения (см. табл. 4) со среднетяжелым и тяжелым ИИ отмечалось значимое уменьшение содержания фибриногена (в среднем на 11,9 и 10,4%, p<0,05), РФМК (на 9,8 и 8,3%, p<0,05), а также достоверное возрастание величин фибринолитической активности (на 8,8 и 13,6%, p<0,05). У пациентов с тяжелым инсультом уровни фибриногена и РФМК были существенно выше, чем у больных, получавших мексидол (соответственно на 10,3 и 15,8%, p<0,05), а значения фибринолитической активности крови — значимо ниже (на 15,6%, p<0,05).

При изучении динамики уровней АТ III существенных изменений от исходных величин не обнаружено (см. табл. 4). У всех пациентов с менее тяжелой формой инсульта концентрации АТ III достигли нижних значений контроля, в то время как при тяжелом ИИ они остались достоверно выше значений в группе здоровых лиц.

Таким образом, включение мексидола и церебролизата в состав базовой терапии острого периода ИИ способствовало нормализации уровней фибриногена и фибринолитической активности крови у больных со среднетяжелым инсультом, а также более значимому снижению уровней РФМК и возрастанию фибринолитической активности у пациентов с тяжелой формой заболевания.

При оценке течения ИИ на фоне нейропротективной терапии у пациентов 1-й группы со среднетяжелым инсультом отмечено повышение выжи-

ваемости (ни одного летального исхода). У этих больных наблюдалось более быстрое восстановление сознания, возникла возможность ранней активизации. У пациентов той же группы с тяжелым инсультом отмечалось более быстрое уменьшение неврологического дефицита, особенно заметное улучшение речи, отмечалась ранняя активизация на 4—5-е сутки от дебюта заболевания. Следует отметить, что у больных, получавших мексидол, не было повторных ИИ в первые 30 дней, тогда как среди пациентов 2-й группы, получавших только церебролизат, отмечался рецидив инсульта на 3-й неделе у 1 больного с тяжелым ИИ (без летального исхода), среди пациентов 3-й группы сравнения — также у 1 пациента с тяжелым инсультом на 3-й неделе (без летального исхода). Все больные, получавшие мексидол, отмечали уменьшение интенсивности головных болей, шума в ушах, головокружения, улучшение общего самочувствия и фона настроения.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о существенных нарушениях липидного обмена, увеличении интенсивности свободнорадикального окисления липидов, возрастании тромбогенного потенциала крови в остром периоде ИИ, которые сопряжены с тяжестью заболевания. Проведенная работа позволила определить целесообразность использования в остром периоде ИИ в составе нейропротективной терапии антиоксидантного препарата мексидол в сочетании с корректором церебрального метаболизма церебролизатом. Применение мексидола и церебролизата в составе комплексной терапии инсульта способствует коррекции липидного спектра, уменьшает интенсивность процессов свободнорадикального окисления, стабилизирует показатели гемостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г.* Сердечно-сосудистая хирургия. М: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2006.
2. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001; 327.
3. *Жулев Н.М., Пустозеров В.Г., Жулев С.Н.* Цереброваскулярные заболевания: профилактика и лечение инсультов. СПб: Невский диалект 2002; 384.
4. *Федин А.И., Румянцева С.А.* Антиоксидантная терапия нарушений мозгового кровообращения. Лечение нервных болезней 2001; 2: 4: 7—12.
5. *Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А.* Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики: краткое руководство для врачей. М 2002; 206.
6. *Баркаган, З.С., Момот А.П.* Основы диагностики нарушений гемостаза. М: Ньюмедиамед 1999; 217.