

На правах рукописи

Теленкова Надежда Григорьевна

**ГЕМАТОВАЗАЛЬНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НА ФОНЕ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Специальность 14.01.11 - нервные болезни
 03.01.04 - биохимия

Москва 2010

**Работа выполнена в Научном центре неврологии Российской академии
медицинских наук**

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор	Танашян Маринэ Мовсесовна
Доктор медицинских наук, профессор	Ионова Виктория Григорьевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор	Савин Алексей Алексеевич
Доктор медицинских наук, профессор	Кадыков Альберт Серафимович

Ведущая организация: Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Защита диссертации состоится «21» декабря 2010 года в 12⁰⁰ часов на заседании
Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 001.006.01 при
Научном центре неврологии Российской академии медицинских наук по
адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НЦН РАМН.

Автореферат разослан « » 20 года.

Ученый секретарь
совета по защите докторских
и кандидатских диссертаций,
кандидат медицинских наук

М.А. Домашенко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Высокий процент смертности и инвалидизации обуславливает чрезвычайную актуальность изучения различных проявлений цереброваскулярных заболеваний (Суслина З.А. и соавт., 2008). Наиболее частой основой развития ишемических нарушений мозгового кровообращения является атеросклероз сосудов головного мозга. Течение атеросклероза нередко сопровождается рядом способствующих его прогрессированию патологических состояний, обозначаемых в современной научной литературе термином «метаболический синдром» (МС).

Основным критерием для диагностики МС является абдоминальное ожирение центрального типа, а также наличие как минимум двух из нижеперечисленных факторов: повышенный уровень триглицеридов (ТГ), пониженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), артериальная гипертензия (АГ), повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак или ранее диагностированный сахарный диабет (СД) 2-го типа (Международная федерация по сахарному диабету (International Diabetes Federation, IDF), 2005 г.).

Тесная патогенетическая связь МС с цереброваскулярными заболеваниями обусловлена влиянием составляющих его звеньев на кровоснабжение головного мозга. Спровоцированные и/или усугубленные МС морфологические и функциональные изменения в сосудах способствуют развитию различных проявлений церебральной ишемии (Cefalu W.T., 2000; Ishibashi A. et al., 2008; Sattar N. et al., 2008; Paciaroni M. et al., 2009).

Каждый из компонентов МС (артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, ожирение) оказывает влияние и вызывает возникновение или ухудшение течения ишемических цереброваскулярных заболеваний, что подтверждается нейровизуализационными данными (Ройтберг Г.Е., 2007; Kernan W., 2008).

Ведущую, а в ряде случаев, решающую роль в реализации ишемических НМК, играют нарушения гемореологии и системы гемостаза, причем особую

значимость изменения в процессах, обеспечивающих оптимальную гемоциркуляцию, приобретают при наличии длительно существующих артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперхолестеринемии, ожирения и др. (Танащян М.М., 1997; Суслина З.А. и соавт., 2005).

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 (Чазова И.Е., Мычка В.Б., 2004; Кисляк О.А. и соавт., 2008; Шилов А.М. и соавт., 2009). В относительно немногочисленных исследованиях взаимосвязи МС и цереброваскулярных заболеваний отмечены зависимость проявлений неврологической симптоматики от выраженности и давности метаболического синдрома, обнаружены изменения системы гемореологии и гемостаза в сторону повышения протромботической активности, более выраженные на фоне сопутствующего МС лишь при ОНМК (Румянцева С.А. и соавт., 2006; Орлов С.В., 2006; Танащян М.М. и соавт., 2006; Варакин Ю.Я. и соавт., 2010).

Значительные успехи медицинского сообщества позволили уменьшить количество больных с развитием urgentных цереброваскулярных состояний. В то же время это способствовало росту в общей популяции лиц с различными проявлениями хронических цереброваскулярных заболеваний (ХЦВЗ), в том числе на фоне сопутствующего МС. Длительное сосуществование этих патогенетически взаимообусловленных состояний, в том числе в значительной мере связанных с изменениями в системе кровь – сосудистая стенка, изучено недостаточно. В связи с этим, целью исследования явилось изучение гематовазальных взаимодействий у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома.

Для выполнения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать клинические особенности течения хронических цереброваскулярных заболеваний у больных с метаболическим синдромом.

2. Изучить характеристики основных тромбоцитарно-сосудистых и плазменных факторов крови у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями при метаболическом синдроме.
3. Изучить состояние функции эндотелия у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома.
4. Определить возможные взаимосвязи между изменениями в системе кровь-сосудистая стенка и наличием метаболического синдрома.

Научная новизна. Впервые при проведении сравнительного анализа клинических проявлений у больных с ХЦВЗ, в том числе с начальными их формами, на фоне МС, установлены и описаны особенности общеклинической и неврологической симптоматики, а также течение болезни.

Определены основные изменения реологических и коагулологических характеристик крови и функционального состояния эндотелия при ХЦВЗ в сочетании с МС. У всех больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями на фоне МС выявлена однонаправленность изменений показателей гемореологии и гемостаза в сторону повышения протромбогенного потенциала крови.

Впервые показано, что наличие МС ухудшает атромбогенную активность сосудистой стенки даже при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения головного мозга. Возникновение дисфункции эндотелия играет важную роль в патогенезе ХЦВЗ, предрасполагая к их дальнейшему прогрессированию и возможному развитию острых ишемических эпизодов.

Выявленные корреляционные связи между отдельными параметрами, характеризующими макро- и микрореологические свойства крови, показателями системы гемостаза и определенными маркерами функции эндотелия, позволяют прогнозировать течение болезни. Впервые обоснована стратегия адекватной патогенетической терапии больных с ХЦВЗ на фоне МС.

Практическая значимость. Выявленные значимые изменения основных гематовазальных характеристик у пациентов с МС способствуют прогрессированию хронических цереброваскулярных заболеваний и

свидетельствуют о принципиальной возможности поликомпонентного медикаментозного подхода для их коррекции. Патогенетическое лечение ХЦВЗ на фоне МС, в том числе начальных их форм, а также профилактика ишемических нарушений мозгового кровообращения у этих больных должны включать не только комплекс гемангиокорригирующих и нейропротективных препаратов, но и средств, нормализующих проявления МС (антигипертензивные, гипогликемические, гиполипидемические, гепатотропные и др.).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Метаболический синдром оказывает влияние на клиническую картину хронических цереброваскулярных заболеваний, в том числе и начальных форм, ухудшая их течение.
2. Изменения показателей гемореологии и гемостаза больных с ХЦВЗ на фоне метаболического синдрома формируют протромботическое состояние.
3. Атромбогенная активность сосудистой стенки у больных с ХЦВЗ на фоне МС снижена. Наличие МС приводит к истощению антитромботических резервов эндотелия.
4. Наличие метаболического синдрома влияет на гематовазальные взаимодействия у больных с ХЦВЗ.

Апробация работы.

Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников клинических и научно-консультативного отделений, отделения лучевой диагностики, научно-координационного отдела, лабораторий нейрохимии, гемореологии и гемостаза, эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, клинической нейрофизиологии и патоморфологии Научного центра неврологии РАМН 15 июля 2010 г.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на I Национальном Конгрессе «Кардионеврология» (Москва, 2008), Всероссийской конференции с международным участием «Тромбозы, кровоточивость, ДВС-синдром: современные подходы к диагностике и лечению» (Москва, 2008), 6-м и 7-м Всемирных Конгрессах по Инсульту (Вена, 2008; Сеул, 2010), XVI и

XVII Российских Национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 2009, 2010), 13-м и 14-м Конгрессах Европейской Федерации Неврологических Обществ (Флоренция, 2009; Женева, 2010), II Международной конференции «Микроциркуляция и гемореология» (Ярославль, 2009), Национальном конгрессе «Неотложные состояния в неврологии» (Москва, 2009), Конференции «Профилактическая кардиология 2010» (Москва, 2010), Всероссийской научно-практической конференции «Новые возможности в диагностике, лечении и снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний» (Москва, 2010).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 19 печатных работ.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 140 страницах; состоит из введения, 4-х глав и выводов; работа иллюстрирована 23 рисунками и 23 таблицами. Указатель литературы включает 76 работ отечественных и 143 работы зарубежных авторов.

ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 133 пациента с хроническими цереброваскулярными заболеваниями (средний возраст 55 [51;66] лет), из которых было 59 женщин (средний возраст 63 [55;70] года) и 74 мужчины (средний возраст 54 [50;56] года).

88 из обследованных больных (66%) страдали дисциркуляторной энцефалопатией I-II типов без наличия в анамнезе эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения, у 45 пациентов (34%) были диагностированы начальные проявления недостаточности кровоснабжения головного мозга.

Распределение больных с ХЦВЗ на лиц с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) осуществлялось согласно «Классификации сосудистых поражений головного и спинного мозга», разработанной в НИИ неврологии РАМН (Шмидт Е.В. и соавт., 1985).

У большинства пациентов выявлялась сопутствующая соматическая патология: сердечно-сосудистая (представленная ишемической болезнью

сердца: стенокардией напряжения и покоя, постинфарктным кардиосклерозом, различными нарушениями ритма, в том числе, мерцательной аритмией), почечная (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит), желудочно-кишечная (жировой гепатоз, хронический гастрит) патология, патология щитовидной железы (узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз в различных стадиях).

Основным сосудистым заболеванием у большинства больных была артериальная гипертония в различных стадиях (84% пациентов) и ее сочетание с атеросклерозом (66% пациентов).

С целью диагностирования МС всем больным производилось измерение антропометрических параметров – роста, веса, окружности живота и бедер. Индекс массы тела рассчитывался по формуле: $ИМТ = \text{вес, кг} / (\text{рост, м})^2$.

Верификация МС проводилась согласно критериям Международной федерации по сахарному диабету (International Diabetes Federation, IDF), 2005 г.:

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:

— 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);

— артериальная гипертония (уровень систолического АД > 130 мм рт.ст. или уровень диастолического АД > 85 мм рт.ст.);

— повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак $> 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) или ранее диагностированный СД 2-го типа.

В соответствии с вышеозначенными критериями у 70 пациентов было установлено наличие МС.

Обследованные были разделены на 4 группы. В первую вошли 56 больных (42%) с ДЭ I-II ст., развившейся на фоне метаболического синдрома; во вторую – 32 пациента (24%) с ДЭ I-II ст. без метаболического синдрома; в третью – 14 пациентов с НПНКМ и диагностированным метаболическим синдромом (11%), и в четвертую – 31 больной с НПНКМ без метаболического синдрома (23%) (рис.1).

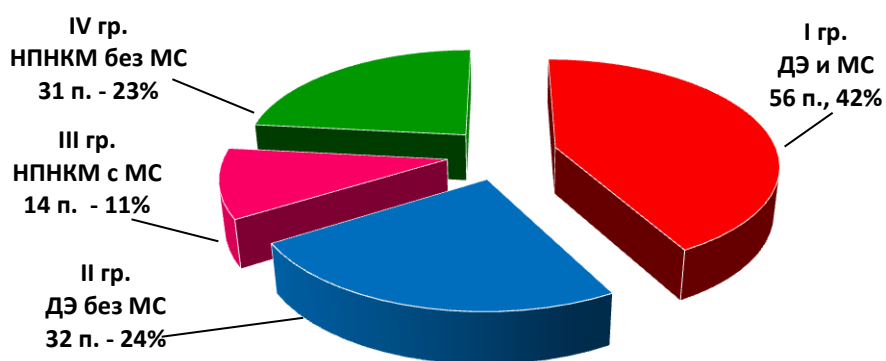


Рис.1. Распределение обследованных больных по группам

Изучение клинической картины заболевания проводилось на основании данных анамнеза, соматической и неврологической симптоматики. Для оценки неврологического статуса использовалась балльная рейтинговая шкала со стандартизированными критериями оценки субъективной и объективной симптоматики (Суслина З.А., Смирнова И.Н., 2003).

Исходя из основной цели работы, всем пациентам было проведено изучение ряда биохимических, реологических, свертывающих и противосвертывающих характеристик крови.

Биохимическое исследование крови производилось на автоматическом анализаторе *Konelab 30* (Финляндия) и включало в себя определение следующих показателей: глюкозы (в том числе исследование сахарной кривой, перорального глюкозотолерантного теста и уровня гликозилированного гемоглобина), мочевины, креатинина, билирубина, общего белка, мочевой кислоты, трансаминаз (АЛТ и АСТ), ГГТ, ЩФ, развернутой липидограммы – общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), а также расчет коэффициента атерогенности по формуле Климова А.Н. (1984): $КА = (ХС\text{ общ.} - ХС\text{ ЛПВП}) / ХС\text{ ЛПВП}$.

Определение вязкости крови (ВК) проводилось с помощью ротационного вискозиметра *АКР-2* на различных скоростях сдвига (210, 10 с⁻¹). Гематокрит (Ht) исследовался по общепринятой методике на гематокритной центрифуге.

Агрегация тромбоцитов определялась турбидометрическим методом по G. Born (1961) на лазерном агрегометре *Viola Ltd.* (Россия) при воздействии

индукторов агрегации АДФ в концентрации 3 мкмоль/л (АТ-АДФ), адреналина в концентрации 2 мкмоль/л (АТ-Адр) и ристомидина в концентрации 1,5 мг/мл (АТ-рист).

Агрегация и деформируемость эритроцитов определялись на лазерном оптическом ротационном клеточном анализаторе *LORRCA, Mechatronics* (Нидерланды). Для анализа агрегационных свойств эритроцитов использовались такие показатели как амплитуда агрегации (конечный размер агрегатов), индекс агрегации, отражающий скорость образования эритроцитарных агрегатов, скорость полной дезагрегации (прочность агрегатов), время образования одноцепочечных эритроцитарных агрегатов по типу «монетных столбиков» (Tf), время образования трехмерных эритроцитарных агрегатов (Ts). Анализ деформируемости эритроцитов проводился по предельному индексу деформируемости.

На автоматическом коагулометре *ACL 9000, Instrumentation Laboratory* (США), определялись следующие параметры:

1. Фибриноген по Клаусу, протромбиновое время, протромбин по Квику, МНО, АЧТВ (клоттинговым методом).
2. Концентрация антитромбина III (методом с хроматогенными субстратами).
3. Антиген к фактору фон Виллебранда (иммунотурбодиметрическим латексным методом).
4. Фибринолитическая активность (ФА) по Bidwell E. (1953), с расчетом индекса фибринолиза (ИФ).

Исследование функции эндотелия производилось путем определения показателей антиагрегантной, антикоагулянтной, прокоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки при проведении «манжеточной» пробы (МП) (Балуда В.П. и соавт., 1987; Танащян М.М., 1997; Суслина З.А. и соавт., 2005; Домашенко М.А., 2006). Эндотелиальная дисфункция также изучалась при исследовании уровней молекул межклеточной и клеточно-эндотелиальной адгезии – sICAM-1 (intercellular

adhesion molecule) и sPECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule) (на проточном цитофлуориметре COULTER EPICS XL (США).

Для проведения статистических сопоставлений были привлечены данные исследования аналогичных показателей крови в группе 64 здоровых добровольцев со средним возрастом 51 [48; 54] год.

Обработка результатов проводилась с применением программ Microsoft Excel, а также пакета компьютерных прикладных программ Statistica, версия 6.0 (StatSoft, 2003). Применялись непараметрические методы анализа: анализ связи (корреляции) двух признаков (метод Спирмена); сопоставление двух и трех независимых групп по количественному признаку (соответственно с использованием U-критерия Манн-Уитни и метода Краскела-Уоллиса); проверка гипотезы о различии выборок в динамике состояния, а также до и после МП при помощи критерия Вилкоксона, проверка гипотезы при помощи точного критерия Фишера; описательная статистика. Данные представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей Me [25%; 75%]. Статистическая достоверность принималась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное клинико-неврологическое обследование выявило у всех больных с МС значительно более выраженную клиническую симптоматику, в том числе и неврологическую.

Так, у пациентов с НПНКМ было установлено превалирование вестибуло-мозжечковой симптоматики (соответственно у 70% и 6% больных), а также цефалгического синдрома (в 50% и 30% случаев соответственно) у лиц с МС (рис.2). При ДЭ преобладала вестибуло-мозжечковая симптоматика (88% и 65% соответственно при наличии МС и без него) и цефалгический синдром (81% и 48%, соответственно), данные показатели значительно превышали подобные при НПНКМ.

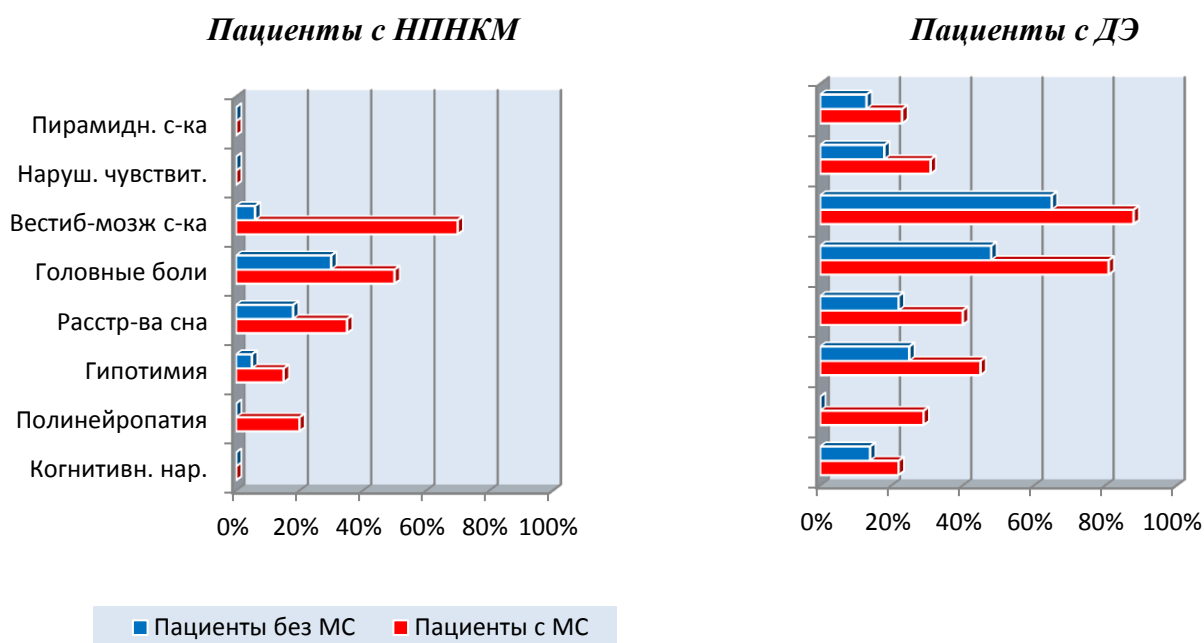


Рис. 2. Выраженность неврологической симптоматики у обследованных больных (в %)

При ДЭ были отмечены достоверно более высокие уровни значений по всем анализируемым клиническим симптомам как при сравнении пациентов с МС и без него, так и при сравнительной оценке с пациентами при НПКМ.

Значительное превалирование неврологической симптоматики у больных с МС было подтверждено и при оценке по балльной рейтинговой шкале (рис.3).

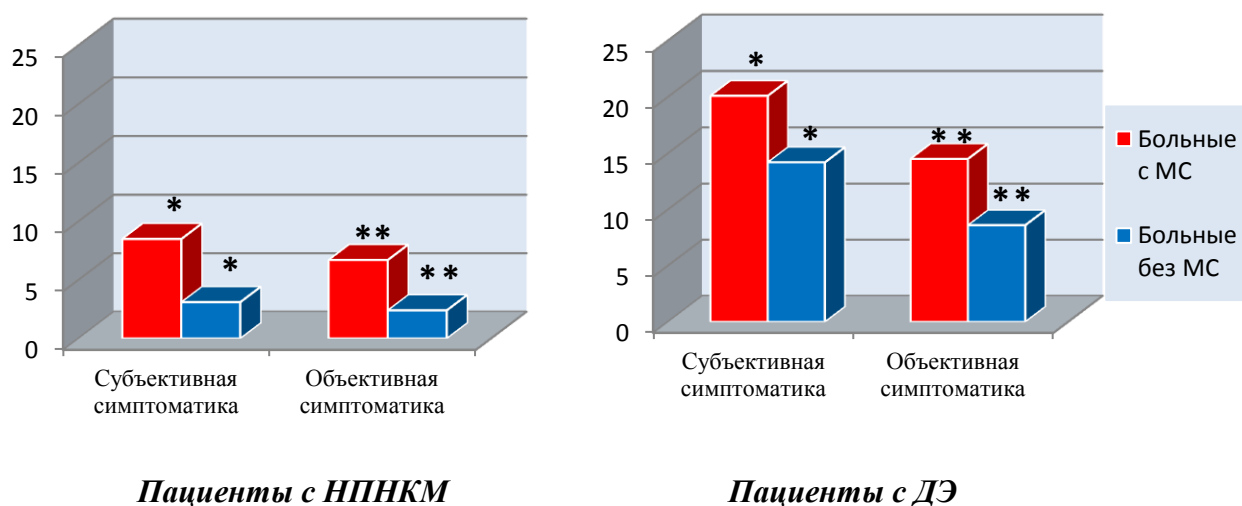


Рис. 3. Выраженность неврологической симптоматики у обследованных больных (в баллах). Здесь и в последующих рис.: * - различия со степенью достоверности $p < 0,05$ между группами пациентов

Так, у пациентов с НПНКМ степень выраженности субъективной симптоматики составила при МС 8,5 [6,3; 11,2] баллов, без МС - 3,1 [2,5; 5,4] балла. По данным объективного неврологического осмотра выраженность клинических проявлений у больных с МС - 6,7 [5,3; 10,8] балла, у больных без МС - 2,4 [2,0; 4,5] балла соответственно ($p < 0,05$). На фоне этих данных очевидны значительно большие подобные показатели у больных с ДЭ: степень выраженности субъективной симптоматики при МС 20,1 [15,8; 22,4] балла, без МС - 14,2 [10,5; 16,7] балла. По результатам неврологического осмотра выраженность клинических проявлений составила у больных с МС 14,5 [10,2; 15,8] баллов, у больных без МС 8,6 [6,9; 10,5] балла ($p < 0,05$).

Таблица 1

Биохимические показатели крови у больных с ХЦВЗ

Показатель	Больные с МС (n=70)		Больные без МС (n=63)		Норма
	Больные с ДЭ (n=56)	Больные с НПНКМ (n=14)	Больные с ДЭ (n=32)	Больные с НПНКМ (n=31)	
Глюкоза, ммоль/л	6,55[5,6;8,0]*	7,0[6,5;7,7]	5,4[5,2;5,8]	5,6[5,3;5,9]**	3,6–6,3
Гликозилир. гемогобин, г/л	7,6[6,9;8,2]*	7,7[7,3;8,0]	6,9[6,5;7,4]	7,4[6,6;7,8]	2,9–7,0
НbА1с, %	5,7[5,3;6,1]*	5,1[4,6;6,1]^	5,1[4,8;5,8]	4,95[4,7;5,4]	3,0-6,0
Холестерин, ммоль/л	6,05[5,15;6,95]	6,3[5,7;7,1]	6,35[5,7;7,1]	6,2[5,4;6,5]	3,3–6,2
ТГ, ммоль/л	1,93[1,52;2,7]*	2,56[1,6;3,85]	1,2[0,98;1,5]	1,14[0,8;1,5]**	0,68–1,70
ЛПНП, ммоль/л	3,04[2,49;3,64]	2,8[2,56;3,2]	3,06[2,6;3,49]	3,06[2,57;3,46]	0,00–3,37
ЛПВП, ммоль/л	1,6[1,48;1,95]*	1,6[1,38;1,91]	2,05[1,88;2,4]^	1,72[1,52;2,22]	1,45–7,00
КА	2,57[2,04;3,3]*	2,95[2,27;3,6]	2[1,69;2,6]	2,57[1,8;2,81]**	2,00–4,00
α-липопрот., мг/дл	38,5[27;47,5]	33[20;37]	28[24,5;33,5]	30[24;43]	0-30
Мочевая кислота, мкмоль/л	343,5[288;422]*	359[345;410]	294[240;333]	290[256;349]**	200–420
Общий белок, г/л	71[65;73]	69[64;71]	68[63;75]	65[64;72]	64,0–83,0

Здесь и в последующих таблицах: различия со степенью достоверности $p < 0,05$ между группами пациентов:

* - при сравнительном анализе пациентов с ДЭ с МС и без него;

** - при сравнительном анализе пациентов с НПНКМ с МС и без него;

^ - при сравнительном анализе пациентов с ДЭ и НПНКМ с МС;

^^ - при сравнительном анализе пациентов с ДЭ и НПНКМ без МС.

Таким образом, как субъективная, так и объективная симптоматика значительно более выражена у всех больных с ХЦВЗ на фоне МС (рис. 3).

При сравнительном анализе биохимических параметров крови у всех больных с МС по сравнению с больными без него были достоверно повышены показатели глюкозы и гликозилированного гемоглобина, а также отмечался сдвиг в липидограмме в сторону увеличения атерогенных фракций липопротеинов. Кроме того, у больных с МС были достоверно повышены уровни мочевой кислоты. Рассмотрение данных биохимического исследования крови у пациентов с различными стадиями ХЦВЗ выявило, что в группе больных с ДЭ отмечались худшие показатели углеводного и липидного обмена как у пациентов с МС, так и без него (табл.1).

Характеристика гемореологии и гемостаза при ХЦВЗ

Проведенное исследование установило нарушение всех звеньев процесса свертывания крови – от адгезии и агрегации тромбоцитов и эритроцитов до коагуляции и фибринолиза у всех пациентов с МС.

Так, изучение основополагающих гемореологических показателей – вязкости крови (ВК) и гематокрита – выявило значительную их подверженность влиянию МС у больных с ХЦВЗ. И хотя значения ВК у всех обследованных были в пределах нормальных величин, в группах пациентов с сопутствующим МС отмечены более высокие показатели. Так, у больных с начальными формами цереброваскулярной патологии ВК на больших скоростях сдвига (210 с^{-1}) была достоверно выше при наличии МС, в то время как у больных с ДЭ отмечены значимо высокие уровни вязкости у больных с МС как на малых, так и на больших скоростях сдвига (табл.2).

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 при ДЭ отмечены достоверно высокие значения гематокрита у больных с МС (табл. 2).

Гемореологические характеристики у больных с ХЦВЗ

Показатель	Пациенты с НПНКМ (n=45)		Пациенты с ДЭ (n=88)		Норма
	Пациенты с МС (n=14)	Пациенты без МС (n=31)	Пациенты с МС (n=56)	Пациенты без МС (n=32)	
Вязкость крови, 210с^{-1} , мПа*с (сПз)	4,4[4,1;4,6]**	3,8[3,5;4,0]**	4,5[4,0;4,8]*	3,7[3,3;4,0]*	3,6-6,2
Вязкость крови, 10с^{-1} , мПа*с (сПз)	7,1[6,9;7,6]	6,9[6,6;7,0]	7,6[7,0;8,6]*	6,9[6,6;7,4]*	6,5-8,3
Гематокрит, %	47,5[45;48]	46[44;47]^	45[42;48]*	42,5[40;45]*^	35-40
Амплитуда агрегации эритроц., усл.ед.	8,4 [7,2;9,1]	7,7 [7,0;8,5]^	7,8 [6,8;9,1]*	7,1 [6,05;7,85]*^	9-10
Tf, сек	3,4 [2,5;5,8]**	5,25 [3,8;7,1]**^	3,8 [2,8;5,4]	3,55 [2,25;6,05]^	2,5-8,0
Ts, сек	25,9 [18,5;29,0]	31,15 [23,5;41,9]^	24,4 [16,1;30,8]	21,6 [14,55;35,65]^	15-50
Индекс агрегации эритроц. (AI), %	53,2 [41,1;59,3]**	42,65 [34,0;49,3]**^	52,8 [44,7;61,7]	50,6 [41,85;62,15]^	35-45
Скорость полной деагрегации эритроц., сек^{-1}	100 [100;120]	100 [100;100]^	100 [100;180]	102,5 [100;197,5]^	100-110
DI _{max}	0,49 [0,48;0,51]	0,51 [0,48;0,54]	0,51 [0,49;0,54]	0,52 [0,48;0,54]	0,48-0,55

Эритроциты в силу своих размеров и активности существенно влияют на текучесть крови. Важнейшим фактором гемореологии являются их функциональные характеристики – агрегационные и деформационные свойства, причем у больных с ХЦВЗ было отмечено в целом их незначительное отклонение от показателей группы здоровых (табл. 2).

Однако детальный анализ обследованных подгрупп выявил, что индекс агрегации эритроцитов у большинства больных с МС превышает нормальные показатели. Так, уже у больных с НПНКМ было установлено, что 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)

(табл.2). В то же время у больных с ДЭ отмечены лишь изменения амплитудных характеристик агрегации эритроцитов, 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.

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 (табл. 2). Подобные изменения основных гемореологических характеристик, в том числе агрегационных свойств эритроцитов, у больных с МС отмечены при острых ишемических нарушениях мозгового кровообращения (Орлов С.В., 2006). Таким образом, воздействие МС на патобиохимические процессы приводит к ухудшению вязкостных и текучих характеристик крови и, провоцируя дальнейшую ишемизацию тканей, способствует прогрессированию ХЦВЗ.

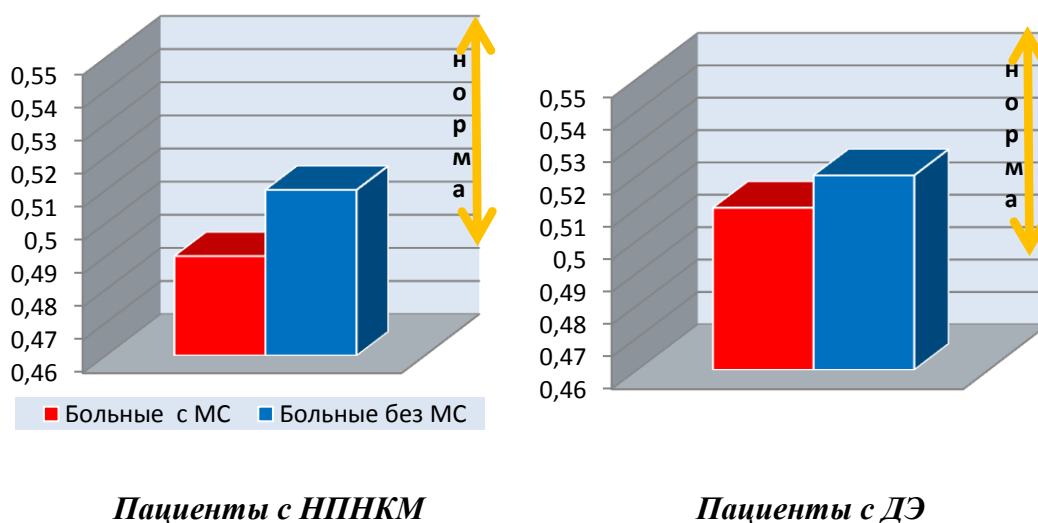


Рис. 4. Деформируемость эритроцитов у обследованных больных

Рассмотрение деформируемости эритроцитов, являющейся другой важной характеристикой деятельности этих клеток и характеризующей микрореологическое звено, выявило что у большинства пациентов с МС величины этого показателя были с тенденцией к ухудшению по сравнению с больными без МС, хотя и оставались в пределах нормальных значений (рис. 4).

Это несколько отличается от результатов исследования при острых НМК, где были продемонстрированы значительно более худшие показатели деформируемости эритроцитов у больных с МС (Орлов С.В., 2006). Подобные изменения эритроцитов обусловлены, в основном, инсулинорезистентностью, приводящей к структурно-функциональным изменениям мембран форменных элементов крови. Так, при сахарном диабете реологически аномальные эритроциты играют роль в развитии диабетической микроангиопатии (Linderkamp O. et al., 1999). При кардиальной патологии на фоне метаболического синдрома происходит увеличение агрегации эритроцитов и ухудшение их деформируемости (Brun J.F. et al., 2004).

Можно предположить, что длительное персистирование МС, также 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 микрореологических характеристик крови и, в первую очередь, деформируемости эритроцитов.

Тромбоцитарно-сосудистое звено гемостаза, инициирующее тромбообразование, активно участвует в развитии и прогрессировании ЦВЗ (Суслина З.А. и соавт., 2005).

Таблица 3

Показатели агрегации тромбоцитов у обследованных больных

Показатель АТ, %, под влиянием индуктора	Пациенты с НПНКМ (n=45)		Пациенты с ДЭ (n=88)		Норма
	Пациенты с МС (n=14)	Пациенты без МС (n=31)	Пациенты с МС (n=56)	Пациенты без МС (n=32)	
-адреналина	60 [42;67]	47[34;61]	50 [42;57]	53[44,5;62]	37 - 43
-АДФ	37,5 [13;50]	32[18;52]	44 [28;57,5]	46[30,5;52]	40 - 46
-ристомицина	61,5 [49;71]	64[56;71]	67,5[53;76,5]*	62 [58,5;71,5]*	50 - 75

* - различия со степенью достоверности $p < 0,05$ между группами пациентов

При рассмотрении первичного тромбоцитарного звена гемостаза у обследованных больных были выявлены в целом сходные с нормальными

значения показателей (табл. 3). В то же время обращают на себя внимание результаты ристомин-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ДЭ: при сочетании с МС они оказались достоверно хуже, чем у больных этой же группы без МС (табл.3).

Как известно, агрегация тромбоцитов под влиянием ристомина косвенно отражает состояние фактора фон Виллебранда, являющегося маркером эндотелиальной дисфункции (Arcaro G. et. al., 2002; Rha J.H. et al., 2009). В связи с этим, по данным агрегации тромбоцитов под влиянием ристомина, можно косвенно судить о наличии эндотелиальной дисфункции. Данное предположение было подтверждено нами при определении достоверного повышения уровня антигена к фактору Виллебранда у всех обследованных пациентов (рис. 5). Сравнительный анализ значений этого показателя у больных при наличии и без МС выявил более существенное его повышение у лиц с ХЦВЗ на фоне сопутствующего МС. Так, у пациентов с НПНКМ на фоне МС уровень антигена к фактору фон Виллебранда составил 149 [119;164]%, у больных без МС – 121 [109;149]%, тогда как у пациентов с ДЭ данные показатели были существенно выше, особенно при МС – 164 [140;204]%, у больных без МС – 140 [121;193]%.

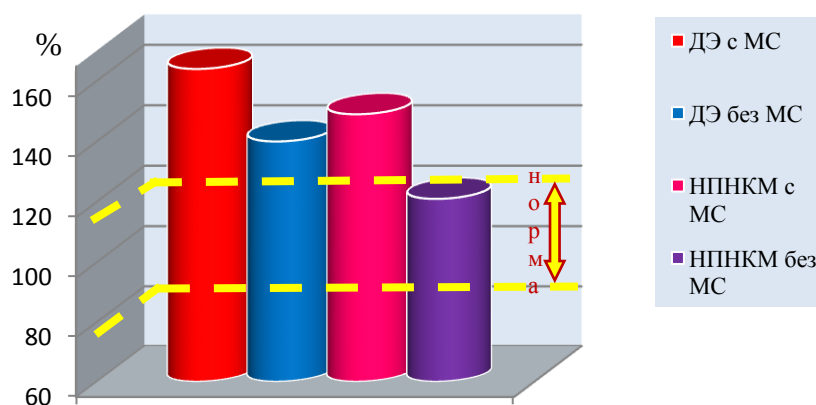


Рис. 5. Уровни антигена к фактору фон Виллебранда у обследованных больных

Полученные данные позволяют заключить, что у больных с МС, даже вне зависимости от стадии хронической цереброваскулярной патологии, имеет

место выраженная дисфункция эндотелия и склонность к протромботическому состоянию.

Рассмотрение других гемостатических показателей у больных с НПНКМ обнаружило, что большинство из них находилось в пределах нормальных значений как у пациентов с МС, так и без него (рис.6). При изучении подобных показателей у пациентов с ДЭ была отмечена достоверная разница в виде повышения уровня фибриногена (при МС - 3,94 [3,39;4,71] г/л, без МС – 3,36 [3,18;4,03] г/л) и более низких значений антитромбина III (при МС - 101 [93,15;113]%, без МС – 109 [103;113]%) у лиц с МС (рис. 6). Наши данные согласуются с многочисленными исследованиями, подтверждающими гиперфибриногемию у лиц с МС (Masuda T. et al. 1992; Khodabandehlou T., Le-Devhat C., 1994)., в том числе у больных с ЦВЗ на фоне МС (Орлов С.В., 2006).

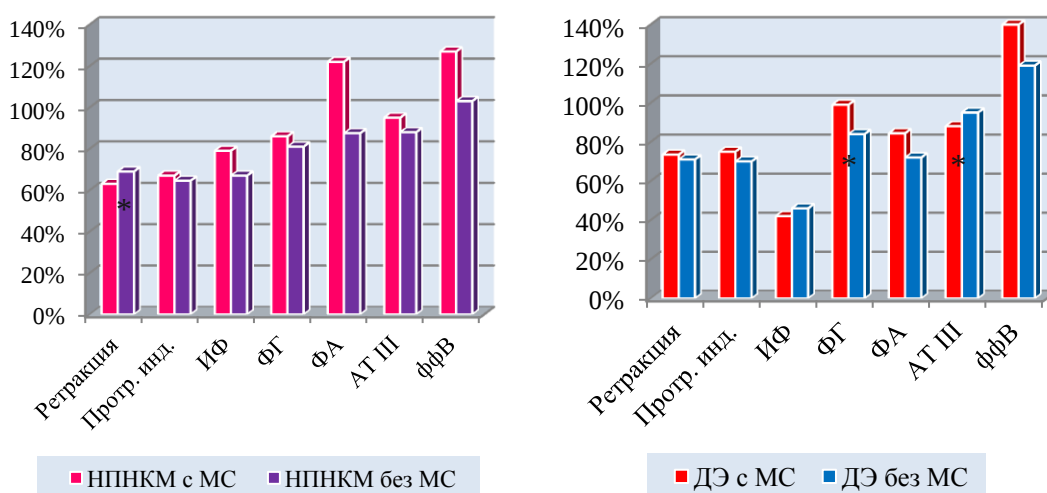


Рис. 6. Изменение некоторых гемостатических показателей на фоне и без МС (в % от нормы)

Таким образом, 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. При этом МС оказывает свое значимое воздействие на основные характеристики гемостаза.

Учитывая содружественность изменений гемореологических, гемостатических и других важнейших биохимических параметров крови, с

целью выявления возможной взаимосвязи и последующей коррекции, был проведен корреляционный анализ вышеуказанных характеристик.

В группе больных с НПКМ на фоне МС вязкость крови на малых скоростях сдвига (10c^{-1}) напрямую коррелировала как с агрегацией тромбоцитов под влиянием АДФ ($r=0,67$; $p<0,05$), так и с гликозилированным гемоглобином ($r=0,67$; $p<0,05$) (рис. 7а). В данной группе больных также имела место прямая корреляция уровня гематокрита с коэффициентом атерогенности ($r=0,73$; $p<0,05$).

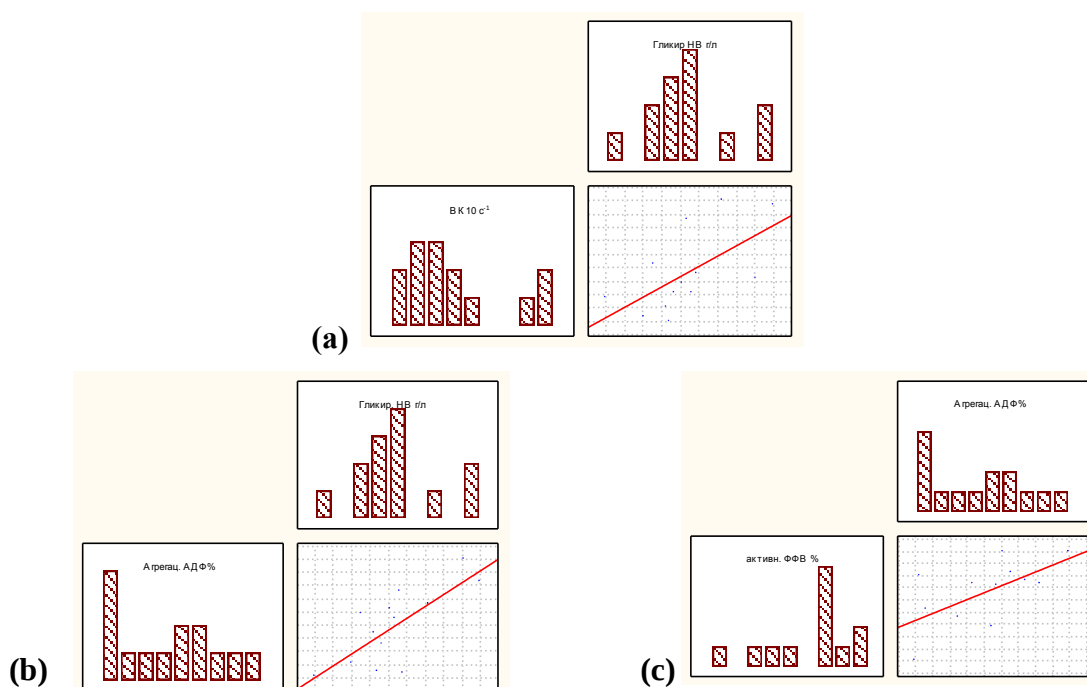


Рис. 7. Корреляционные взаимосвязи в группе больных с НПКМ на фоне МС: (а)-прямая корреляция $\text{VK } 10\text{c}^{-1}$ и гликозилированного гемоглобина, (б)-прямая корреляция АТ-АДФ и уровня гликозилированного гемоглобина, (с)-прямая корреляция уровня АТ-АДФ и активности фактора фон Виллебранда.

Кроме того в группе больных с НПКМ на фоне МС выявлена прямая взаимосвязь агрегации тромбоцитов под влиянием АДФ с уровнем гликозилированного гемоглобина ($r= 0,69$, $p<0,05$), а также прямая взаимосвязь агрегации тромбоцитов под влиянием АДФ с уровнем активности фактора фон Виллебранда (рис. 7 b, c).

Подобные результаты получены Alessi M. et al. (1997), показавшими, что гипергликемия приводит к повышенному гликированию мембранных протеинов тромбоцитов, что снижает их упругость и продолжительность

жизни, и в результате отмечается гиперагрегация тромбоцитов и повышенное высвобождение биологически активных веществ, способствующих тромбообразованию.

В группах больных с ДЭ корреляционных взаимосвязей получено не было, что еще раз подтверждает нарастание разбалансировки между важнейшими показателями гемореологии и гемостаза по мере прогрессирования ХЦВЗ.

Функция эндотелия при ХЦВЗ

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 первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, с повышенным содержанием холестерина и глюкозы, с высоким гидростатическим давлением внутри выстилаемых ими сосудов. Все эти факторы приводят к повреждению эндотелия сосудов, к его дисфункции как эндокринного органа, к ускоренному развитию ангиопатий и атеросклероза, к активации гемостатических реакций и угнетению противосвертывающей системы крови (Суслина З.А. и соавт., 2005; Adams M.R. et al., 1998; Suarez-Calvet M. et al., 2009).

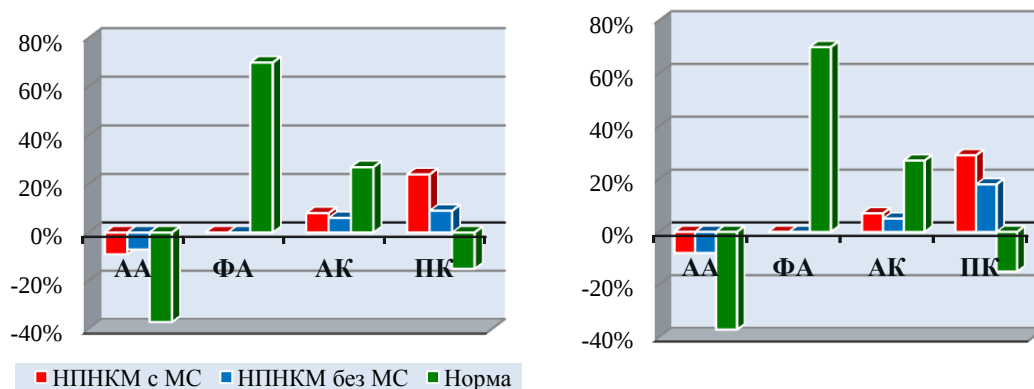
Многими исследователями показано, что инсулинорезистентность и сопутствующая гиперинсулинемия, запуская каскад патологических реакций, тесно ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией и формируют порочный круг, приводящий к метаболическим и сосудистым заболеваниям (Шестакова М.В., 2001; Pinkey J.H. et al., 1997; Calles-Escandon J., Cipolla M., 2001; Kim S.H., Reaven G.M., 2004).

У больных с ИБС на фоне МС, в отличие от здоровых лиц, отмечается снижение антиагрегантной и антикоагулянтной активности эндотелия (Альтшулер М.Ю., 2005). Развитие острого ишемического эпизода неблагоприятно отражается на состоянии атромбогенной активности сосудистой стенки, однако у больных с наличием МС отмечена большая

выраженность и резкое ухудшение всех ее звеньев (Танащян М.М., Орлов С.В., 2009).

У всех обследованных нами больных с ХЦВЗ была обнаружена недостаточная реакция эндотелия на ишемию при проведении функциональной МП.

При оценке антиагрегационной функции эндотелия у обследованных больных отмечалось равнонедостаточное снижение агрегации тромбоцитов под влиянием АДФ во всех группах. Так, если в норме это снижение составляет примерно 37% (Танащян М.М., 1997), то при НПНКМ это снижение составило лишь 7% и 9% соответственно у больных без и при наличии МС, а при ДЭ - 8% в обеих подгруппах (рис. 8). В ряде случаев была обнаружена парадоксальная реакция эндотелия на ишемию – в ответ на МП происходило увеличение агрегации тромбоцитов: в группах больных с НПНКМ – у 30% и 25% пациентов соответственно с МС и без него, в группах больных с ДЭ – в 35% и 29% соответственно.



Пациенты с НПНКМ

Пациенты с ДЭ

АА – антиагрегантная активность
 ФА – фибринолитическая активность
 АК – антикоагулянтная активность
 ПК – прокоагулянтная активность

Рис. 8. Атромбогенная активность эндотелия у обследованных больных

Фибринолитическая активность у пациентов с НПНКМ и ДЭ как с МС так и без него, в ответ на МП не изменилась, тогда как в норме она повышается в среднем на 70% (рис.8).

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

Отчетливо прослеживалась выраженная прокоагулянтная направленность атромбогенной активности эндотелия, проявлявшаяся в различной степени увеличения активности фактора фон Виллебранда (рис.8). 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%. Иначе говоря, увеличение активности фактора фон Виллебранда 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 фактора фон Виллебранда в среднем на 15%. Как отмечено выше о состоянии фактора фон Виллебранда можно косвенно судить по показателям агрегации тромбоцитов под влиянием ристомидина (Arcaro G. et. al., 2002, Rha J.H. et al., 2009). У обследованных нами пациентов с ДЭ при сочетанном МС цифры АТ-рист. оказались достоверно хуже (67,5 [53;76,5]%), чем у больных этой же группы без МС (62 [58,5;71,5]%).

Таким образом, при рассмотрении атромбогенных возможностей эндотелия у больных с ХЦВЗ - как при НПНКМ, так и при ДЭ, отмечено в целом однонаправленное изменение всех его звеньев. Установлено ухудшение антиагрегантной, антикоагулянтной, фибринолитической и прокоагулянтной активности эндотелия, причем наиболее значимо страдала прокоагулянтная активность. Сопутствующий хроническим цереброваскулярным заболеваниям МС активно влияет на атромбогенные возможности эндотелия сосудистой стенки, нередко значимо ухудшая их.

Нами также было проведено исследование уровней молекул межклеточной адгезии – sICAM-1 и sPECAM-1, являющихся важными характеристиками функциональной активности эндотелия. Были выделены две

подгруппы пациентов с ХЦВЗ: 17 больных с наличием МС и 13 больных без МС.

У обследованных пациентов в обеих группах изначально концентрации sICAM-1 и sPECAM-1 были значительно выше нормы. При нормальных значениях для sICAM-1 – 252,7 [184,7;320,7] нг/мл, уровни ее при МС в среднем составили – 332 [288;523] нг/мл, у пациентов без МС – 391 [334;463] нг/мл. Концентрация sPECAM-1 была соответственно в среднем при МС – 203,22 [174;279] нг/мл, в группе без МС – 185 [170;250] нг/мл при норме – 158,8 [133,8;183,8] нг/мл (рис. 9). При этом концентрация sPECAM-1 была выше у пациентов с МС, что отражает его негативное влияние на данное звено систем гемореологии и гемостаза.

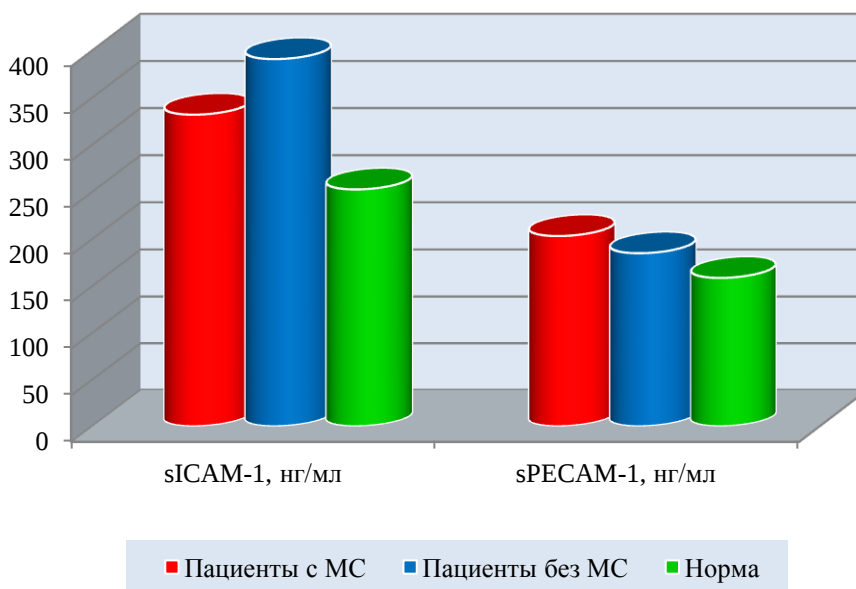


Рис. 9. Исходные концентрации ММА

Проведение функциональной «манжеточной» пробы, 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 sICAM-1 проявила выраженную тенденцию к росту у пациентов с МС, тогда как у больных без МС данный показатель имел тенденцию к снижению (табл. 4). Обращает на себя внимание рост sPECAM-1 в обеих

группах больных после МП, который оказался достоверно более значимым у пациентов без МС.

Таблица 4

Концентрация молекул межклеточной адгезии у обследованных больных до и после манжеточной пробы

Показатель	Пациенты с МС (n=17)		Пациенты без МС (n=13)		Норма
	До МП	После МП	До МП	После МП	
sICAM-1, нг/мл	332 [288; 523]	409 [304; 511]	391 [334; 463]	385 [350; 470]	252,7 [184,6;320,7]
sPECAM-1, нг/мл	203, 22 [174; 279]	208 [144; 282]	185 [170; 250]	198 [180; 266] *	158,8 [133,8;183,8]

* - различия со степенью достоверности $p < 0,05$ между группами пациентов

Таким образом, выявленные изменения важнейших маркеров эндотелиальной дисфункции дополнительно подтверждают активное воздействие МС на деятельность сосудистой стенки и ухудшение гематовазальных взаимодействий.

ВЫВОДЫ

1. Неврологическая симптоматика у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями (как с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга, так и с дисциркуляторной энцефалопатией), протекающими на фоне сопутствующего метаболического синдрома, более выражена, чем у пациентов без него.
2. У всех больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями выявлены однонаправленные изменения показателей гемореологии и гемостаза в сторону повышения протромботической активности, однако присутствие метаболического синдрома усугубляет протромбогенный потенциал крови.
3. Наличие метаболического синдрома у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями сопровождается выраженными изменениями основных макрореологических характеристик – вязкости

крови, гематокрита, фибриногена, а также агрегационных свойств клеток крови.

4. Отмечается ускоренное образование эритроцитарных агрегатов с повышенной прочностью у пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с лицами без него. В то же время на микрореологические параметры (деформируемость эритроцитов) метаболический синдром у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями не оказывает существенного влияния.
5. Метаболический синдром оказывает свое негативное действие на все звенья атерогенной активности сосудистой стенки (антиагрегантной, антикоагулянтной, прокоагулянтной и фибринолитической), вызывая их дискоординацию уже на стадии начальных проявлений хронических цереброваскулярных заболеваний.
6. При хронических цереброваскулярных заболеваниях отмечена дисфункция эндотелия за счет дисбаланса прокоагулянтных (фактор фон Виллебранда) и антикоагулянтных (антитромбин III) факторов.
7. Выявленные значимые корреляции основных гематовазальных характеристик у пациентов с метаболическим синдромом способствуют прогрессированию хронических цереброваскулярных заболеваний и свидетельствуют о принципиальной возможности поликомпонентного медикаментозного подхода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Мониторинг показателей систем гемореологии и гемостаза – необходимое условие обследования всех больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями.
2. Активное и раннее выявление сопутствующего метаболического синдрома поможет более успешному лечению всех форм хронических цереброваскулярных заболеваний.
3. Патогенетическое лечение хронических цереброваскулярных заболеваний на фоне МС, в том числе начальных их форм, а также профилактика

ишемических нарушений мозгового кровообращения у этих больных должны включать не только комплекс гемангиокорректирующих и нейропротективных препаратов, но и средств, нормализующих проявления метаболического синдрома (антигипертензивные, гипогликемические, гиполипидемические, гепатотропные и др.).

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Орлов С.В., Омельченко Н.Г., Костырева М.В., Шабалина А.В., Ионова В.Г., Танащян М.М. Особенности системы гемостаза у больных с ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома / Труды I Национального Конгресса «Кардионеврология», Москва, 2008: 289.
2. Орлов С.В., Омельченко Н.Г., Костырева М.В., Шабалина А.В., Ионова В.Г., Танащян М.М. Эндотелиальная дисфункция у больных с атеросклерозом аорты и ее ветвей на фоне метаболического синдрома / Труды I Национального Конгресса «Кардионеврология», Москва, 2008: 290.
3. Орлов С.В., Домашенко М.А., Омельченко Н.Г., Глотова Н.А., Костырева М.В., Шабалина А.А., Ионова В.Г., Танащян М.М. Фибринолитические свойства крови у больных с ишемическим инсультом на фоне метаболического синдрома / Тезисы Всероссийской конференции с международным участием «Тромбозы, кровоточивость, ДВС-синдром: современные подходы к диагностике и лечению», Москва, 2008: 89-91.
4. Омельченко Н.Г., Костырева М.В., Шабалина А.А., Глотова Н.А., Орлов С.В., Домашенко М.А., Ионова В.Г., Танащян М.М. Система гемостаза у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома / Тезисы Всероссийской конференции с международным участием «Тромбозы, кровоточивость, ДВС-синдром: современные подходы к диагностике и лечению», Москва, 16-18 октября 2008: 85-87.
5. Омельченко Н.Г., Костырева М.В., Шабалина А.А., Ионова В.Г., Танащян М.М. Микрореологические свойства крови у больных с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга на фоне метаболического синдрома / Материалы XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» 2009: 70.
6. Omelchenko N.G., Klimenko I.S., Orlov S.V., Domashenko M.A., Kostyрева M.V., Shabalina A.A., Ionova V.G., Tanashyan M.M. Fibrinolytic blood properties in patients with ischemic stroke against the metabolic syndrome background / International Journal of Stroke 2008; vol. 3, suppl. 1: 90.
7. Glotova N.A., Orlov S.V., Omelchenko N.G., Domashenko M.A., Shabalina A.A., Kostyрева M.V., Ionova V.G., Tanashyan M.M. Hemostasis in patients with cerebral atherosclerosis and concomitant metabolic syndrome / International Journal of Stroke 2008; vol. 3, suppl. 1: 90.
8. Omelchenko N.G., Orlov S.V., Kostyрева M.V., Shabalina A.A., Ionova V.G., Tanashyan M.M. Endothelial function in patients with chronic cerebrovascular diseases on the background of the metabolic syndrome / European Journal of Neurology: Abstracts of 2009 EFNS. - 2009 - Vol. 16, Suppl. 3: 550.
9. Омельченко Н.Г., Орлов С.В., Костырева М.В., Шабалина А.А., Ионова В.Г., Танащян М.М. Нарушение свойств эритроцитов у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома / Тезисы VII Международной конференции «Гемореология и микроциркуляция», 2009: 129.

10. Омельченко Н.Г., Орлов С.В., Глотова Н.А., Шабалина А.А., Костырева М.В., Ионова В.Г., Танащян М.М. Гемореология у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома и особенности их коррекции / Материалы II Конференции молодых ученых «Реология и физико-химическая механика гетерофазных систем», 2009: 155.
11. Tanashyan M. M., Omelchenko, N.G., Orlov S.V. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction in patients with chronic cerebrovascular diseases / Proceedings of the 6 th International Conference on nanobiomedicine NanoMed 2009, 04.03 - 06.03.2009: 255.
12. Танащян М.М., Орлов С.В., Омельченко Н.Г. Ишемические инсульты и метаболический синдром / Труды Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии», Москва, 2-3 декабря, 2009 г.: 331.
13. Танащян М.М., Омельченко Н.Г., Орлов С.В. Гемореологические нарушения и состояние углеводного обмена у больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома / Труды Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии», Москва, 2-3 декабря, 2009 г.: стр. 331.
14. Танащян М.М., Антонова К.В., Омельченко Н.Г., Орлов С.В., Лагода О.В. Гликемический статус у больных с цереброваскулярными заболеваниями и метаболическим синдромом / Труды Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии», Москва, 2-3 декабря, 2009 г.: стр. 332.
15. Орлов С.В., Омельченко Н.Г., Танащян М.М. Влияние метаболического синдрома на изменение гемореологических свойств в динамике ишемического инсульта / Материалы XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2010: 355.
16. Orlov S., Omelchenko N., Komelkova L., Ionova V., Tanashyan M. Endotelium dysfunction in patients with chronic cerebrovascular diseases against the metabolic syndrome background / Abstracts of 14th Congress of the EFNS: P. 1361.
17. Танащян М.М., Орлов С.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Омельченко Н.Г., Глотова Н.А. Метаболический синдром и нарушения мозгового кровообращения / Анналы клинической и экспериментальной неврологии, 2009, Том 3, №3: 41-47.
18. Танащян М.М., Ионова В.Г., Орлов С.В., Омельченко Н.Г., Шабалина А.А., Костырева М.В. Хронические цереброваскулярные заболевания, метаболический синдром и состояние систем гемореологии и гемостаза / Терапевтический архив, 2010, № 10: 19-24.
19. Танащян М.М., Ионова В.Г., Омельченко Н.Г., Орлов С.В., Костырева М.В., Шабалина А.А. Гемореологические нарушения у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома / 25-й симпозиум по реологии реологического общества им. Г.В. Виноградова, 5-10 сентября 2010: 215.

Список сокращений

АГ	артериальная гипертония
АДФ (АТФ)	аденозиндифосфат (аденозинтрифосфат)
АТ III	антитромбин III
АТ-АДФ (-адр, -рист.)	агрегация тромбоцитов под влиянием АДФ (адреналина, ристомидина)
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВК	вязкость крови
ДЭ	дисциркуляторная энцефалопатия
МС	метаболический синдром
ИФ	индекс фибринолиза
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
МП	манжеточная проба
НПНКМ	начальные проявления недостаточности кровоснабжения головного мозга
(О)НМК	(острое) нарушение мозгового кровообращения
ТГ	триглицериды
ФА	фибринолитическая активность
ХС	холестерин
ЦВЗ	цереброваскулярные заболевания
фФВ	фактор фон Виллебранда
АЭ	агрегация эритроцитов:
Amp	амплитуда агрегации – конечный размер агрегатов
Tf	время образования монетных столбиков
Ts	время образования трехмерных агрегатов
AI	индекс агрегации – скорость образования агрегатов
dis	скорость полной дезагрегации – прочность агрегатов
	деформируемость эритроцитов:
DImax	максимальная деформируемость эритроцитов – предельный индекс деформируемости