

ДОБРЫНИНА ЛАРИСА АНАТОЛЬЕВНА

**ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ: ПРИЧИНЫ,
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ ВОССТАНОВЛЕНИЯ
ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ**

специальность - 14.01.11 нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук

Научный консультант: д.м.н., профессор Калашникова Людмила Андреевна

Официальные оппоненты:

Варакин Юрий Яковлевич, доктор медицинских наук, профессор, лаборатория эпидемиологии и профилактики сосудистых заболеваний мозга Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр неврологии» РАМН, заведующий

Котов Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, кафедра неврологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», заведующий

Мартынов Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор

Ведущая организация: Государственное образовательное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится _____ 2013 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80.

Автореферат разослан _____ 2013 года

Ученый секретарь диссертационного совета Д 001.006.01
кандидат медицинских наук

Е.В. Гнедовская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Ишемический инсульт (ИИ) у лиц молодого возраста является одной из актуальных проблем современной ангионеврологии. Это обусловлено недостаточной изученностью проблемы и малым знакомством с ней неврологов, существенным отличием причин инсульта у молодых лиц от таковых в старших возрастных группах, а также социально-экономическими факторами, сопряженными с работоспособным возрастом пациентов. В 15-40% случаев причина ишемического инсульта у молодых остается неустановленной [Adams H.P. et al., 1995; Kristensen B. et al., 1997; Leys D. et al., 2002; Cerrato P. et al., 2004; Rasura M. et al., 2006; Palleiro O. et al., 2007; Putaala J. et al., 2009; Griffiths D., Sturm J., 2011].

Частота ИИ в молодом возрасте (до 45 лет) среди инсультов у лиц всех возрастных категорий составляет 5-18% [Шмидт Е.В. и соавт., 1976; Kristensen B. et al., 1997; Lee T.-H. et al., 2002; Palleiro O. et al., 2007; Arnold M. et al., 2008; Putaala J. et al., 2009].

Основными причинами ИИ у молодых пациентов являются диссекция артерий, кровоснабжающих мозг, антифосфолипидный синдром (АФС), кардиогенная эмболия, реже артериальная гипертензия, атеросклероз, артерииты, полицитемия, митохондриальные болезни, болезнь Мойя-мойя и другие. Их относительная частота в структуре различных причин инсульта в молодом возрасте не изучены. Роль дополнительных факторов, в том числе генетических мутаций, сопряженных с тромбофилией, гипергомоцистеинемии в генезе инсульта окончательно не уточнены, а имеющиеся в литературе сведения противоречивы [Rahemtullah A., Van Cott E.M., 2007].

Уточнение причины ИИ у молодых является определяющим для ведения больных в остром периоде, вторичной профилактики, прогноза в отношении жизни и восстановления нарушенных функций.

По данным немногочисленных доступных исследований у больных молодого возраста наблюдается более благоприятное течение заболевания по сравнению с более старшими пациентами. Так, хорошее восстановление

двигательных функций (2 балла и менее по модифицированной шкале Ренкина) отмечается у 57,4-88,2% пациентов, смертность в течение первого года у 4,5-5,2%, частота повторных ИИ в первые два года в 1,4 % и 1,0% случаев соответственно [Leys D. et al., 2002; Arnold M. et al., 2008; Knoflach M. et al., 2012]. Однако, дифференцированная оценка прогноза восстановления в зависимости от генеза ИИ не проводилась.

Малая изученность проблемы, сложности уточнения причины ИИ, определения прогноза для дальнейшего течения заболевания и восстановления нарушенных двигательных функций определили цель и задачи настоящего исследования.

Цель работы:

Изучить причины ИИ в молодом возрасте, особенности клиники, очагового поражения головного мозга и восстановления двигательных функций при ИИ разного генеза.

Задачи:

1. Изучить частоту ИИ в молодом возрасте среди ИИ всех возрастных групп и структуру его причин.
2. Изучить особенности клинических проявлений ИИ разного генеза: диссекции артерий, кровоснабжающих мозг, АФС, коагулопатии неуточненного генеза, кардиогенной эмболии, атеросклероза, артериальной гипертонии, церебрального артериита, других редких причин (болезнь Мойя-мойя, митохондриальные болезни, полицитемия), а также криптогенного инсульта.
3. Уточнить особенности локализации инфарктов мозга при ИИ разного генеза.
4. Изучить состояние системы гемостаза, показателей воспаления при ИИ разного генеза в молодом возрасте.
5. Изучить значение гипергомоцистеинемии при ИИ разного генеза.
6. Изучить значение генетических маркеров тромбофилии в развитии ИИ разного генеза в молодом возрасте (мутации в генах G1691A фактора V системы свертывания крови, C677T метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), G20210A протромбина).

7. Изучить особенности двигательных расстройств и патофизиологическую основу их регресса у молодых больных, перенесших ИИ (по данным различных методик МРТ). Разработать алгоритм прогноза в отношении восстановления нарушенных двигательных функций.

Научная новизна

Впервые в нашей стране на основе использования современной методической базы и высококвалифицированного обследования изучены причины ИИ в молодом возрасте, представлена их структура, клинические, ангионейровизуализационные и лабораторно-инструментальные особенности.

Впервые представлена клинико-инструментально-лабораторная характеристика диссекции артерий, кровоснабжающих головной мозг – основной причины ИИ у молодых пациентов. Впервые описана ранее не известная причина ИИ – изолированный церебральный артериит.

Впервые при ИИ разного генеза у молодых пациентов проведена оценка системы гемостаза, воспаления, гомоцистеина, некоторых наиболее часто исследуемых наследственных факторов гиперкоагуляции. Показано, что сочетанное повышение фактора фон Виллебранда и VIII фактора свертывания крови, а также плазминогена и плазмин-ингибитора ассоциируется с повышенным тромбогенным риском. Выявлена взаимосвязь продукции антител к фосфолипидам (аФЛ) с повышением уровня маркеров воспаления, что косвенно подтверждает роль инфекции в развитии АФС. Установлено, что умеренное повышение уровня гомоцистеина и мутаций в генах МТГФР, протромбина, V фактора свертывания крови не являются причиной ИИ в молодом возрасте.

Впервые с помощью структурной и функциональной МРТ (фМРТ) проведена оценка компенсаторных возможностей мозга по восстановлению нарушенных двигательных функций у молодых пациентов с ИИ разного генеза. Показано, что фракционная анизотропия (ФА) (индекс, %) в проекции компактного расположения кортикоспинального тракта (КСТ) имеет значение для оценки реабилитационного потенциала больных, тогда как паттерн

активации сенсомоторной коры по данным фМРТ при выраженном двигательном дефиците такой возможностью не обладает.

Практическая значимость

Проведенное исследование позволило улучшить диагностику ИИ в молодом возрасте и сократить тем самым долю криптогенного инсульта. Впервые на основе применения современных диагностических возможностей изучены основные причины ИИ (диссекция, кардиогенная эмболия, АФС и др.) и дана их дифференциально-диагностическая характеристика, которая лежит в основе патогенетической терапии.

Показана диагностическая значимость различных методов исследования сосудов и сроков их проведения при уточнении причины ИИ, на основе чего предложены оптимальные методы, режимы и сроки проведения исследований. Показана необходимость проведения неинвазивной ангиографии экстра- и интракраниальных артерий и МРТ шеи в остром периоде ИИ у молодых пациентов, поскольку это обеспечивает диагностику диссекции - основной причины ишемии мозга в молодом возрасте, обнаружение которой через 2-3 месяца может быть невозможным.

Показано, что умеренная гипергомоцистеинемия встречается при ИИ разного генеза и является фактором риска, а не причиной его развития. Ее выявление не должно останавливать диагностический поиск по установлению причины ИИ.

Мутации в генах МТГФР, V фактора свертывания крови и протромбина, встречаются при ИИ разного генеза, в том числе, и не связанном с тромбозами. В связи с этим их обнаружение не должно прекращать дальнейшие исследования по установлению основной причины ИИ и не является показанием к назначению антикоагулянтов.

Больные с АФС и коагулопатиями неуточненного генеза, в первую очередь, с синдромом Снеддона (СС) без аФЛ (СС аФЛ-) нуждаются в постоянном приеме антикоагулянтов.

Измерение ФА (индекс, %) в проекции компактного расположения КСТ позволяет прогнозировать дальнейшее восстановление двигательных функций в

хроническом периоде ИИ. ФА (индекс, %) менее 50%, 42%, 63% соответственно во внутренней капсуле, ножке мозга и варолиевом мосту указывает на низкий реабилитационный потенциал.

Положения, выносимые на защиту:

1. Причины ИИ в молодом возрасте отличаются от таковых в более старших возрастных группах.
2. Основными причинами ИИ в молодом возрасте являются: диссекция артерий, кровоснабжающих мозг, АФС, кардиогенная эмболия.
3. Комплексное клинико-лабораторно-инструментальное обследование молодых больных с ИИ позволит снизить долю криптогенного инсульта.
4. Изменения в системном гемостазе, наличие мутаций в гене протромбина, V фактора свертывания крови и МТГФР, легкая/умеренная гипергомоцистеинемия не являются ведущими в развитии ИИ.
5. Биомаркером двигательных нарушений является ФА (индекс, %), измеренный в проекции компактного расположения КСТ. Его снижение ниже порогового уровня сопряжено с неблагоприятным восстановлением движений и низким реабилитационным потенциалом.
6. ФМРТ-паттерн активации сенсомоторной коры у больных с тяжелыми и выраженными двигательными нарушениями не может использоваться для прогноза восстановления движений и оценки эффективности реабилитации.

Реализация результатов работы. Полученные в ходе исследования результаты внедрены в практическую работу неврологических и научно-консультативного отделений ФГБУ «НЦН» РАМН. Основные научно-практические положения диссертации используются в учебном процессе ординаторов, аспирантов, а также при проведении выездных школ и на научно-практических конференциях в регионах Российской Федерации.

Протокол диссертационного исследования «Ишемический инсульт в молодом возрасте: причины, особенности клиники, очагового поражения головного мозга и восстановления двигательных функций» был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦН» РАМН. Протокол №12/09 от 30.10.2009 года.

Апробация диссертации. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании научных сотрудников клинических отделений, отделения лучевой диагностики, лаборатории ультразвуковой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории профилактики нервной системы, лаборатории патологической анатомии, лаборатории гемореологии и гемостаза ФГБУ «НЦН» РАМН 3.10.2012.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на научных конференциях ФГБУ «НЦН» РАМН (ранее НИИ неврологии РАМН) (2002, 2004, 2008, 2009, 2011, 2012 гг.); российских конференциях «Человек и лекарство» (2005, 2011), X Всероссийском съезде неврологов (Нижний Новгород, 2012), II Национальном Конгрессе «Кардионеврология» (2012); 11 международном Конгрессе по антифосфолипидным антителам (Сидней, 2004), 15 Конгрессе Европейской Федерации неврологических наук (Будапешт, 2011).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 52 печатных работы, в том числе 21 в журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 310 страницах машинописного текста, состоит из введения, описания материала и методов, 4 глав, отражающих результаты собственных исследований, главы обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы (48 отечественных и 479 зарубежных работ). Работа содержит 55 таблиц и 24 рисунка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовано 508 больных (230 мужчин, 278 женщин) в возрасте 15-45 лет (ср. возраст $36,7 \pm 7,9$ лет) с ИИ. Были проведены:

1. Анализ клинической картины заболевания и неврологический осмотр с оценкой двигательных нарушений (шкала спастического пареза НИИ неврологии РАМН, 1982 год; предложенная шкала восстановления кисти*)

* I группа (5 и 4 балла) - неблагоприятное восстановление; II группа (3 балла) – умеренное восстановление с возможностью частично использовать руку; III группа (1 и 2 балла) – благоприятное восстановление с возможностью пользования рукой с разной степенью ловкости.

2. Нейровизуализационное исследование МРТ (МР-сканер Magnetom Avanto, 1,5T) и КТ (мультиспиральный КТ-томограф “Brilliance CT 16”, Phillips) головного мозга.

2.1. МРТ (режимы T1-взвешенное изображение (ВИ), T2-ВИ, T2 dark-fluid) и КТ с оценкой очаговых и диффузных изменений головного мозга проведена 508 больным.

Паттерн очагового ишемического поражения мозга оценивался в соответствии с предложенной классификацией, основанной на уточнении расположения инфаркта по отношению к вовлеченному артериальному бассейну/артерии и ее ветви; размеров (весь бассейн/часть бассейна). При поверхностном расположении инфаркта (кортикальное/кортикально-субкортикальное) дополнительно уточнялась его локализация в/вне наружной зоны смежного кровоснабжения, при многоочаговом поражении – поверхностное, глубокое или смешанное расположение инфарктов. При оценке паттерна очагового поражения учитывалась степень и локализация стенозирующе-окклюзирующего поражения сосудов.

2.2. МРТ с использованием дополнительных режимов (диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ) с картами измеряемого коэффициента диффузии (ИКД); диффузионно-тензорное изображение (ДТИ) с картами ФА; T1-mpr; T2*-градиентное эхо с парадигмой пассивных движений в паретичном указательном пальце в заданном темпе [Добрынина Л.А. и соавт., 2011]) **для поиска МРТ-биомаркеров двигательных нарушений. Оценивались:**

1). МРТ-показатели структурного поражения мозга (19 невыборочных больных в хронической стадии ИИ: 11 мужчин, 8 женщин, ср. возраст $38,9 \pm 6,2$ лет) в соответствии с предложенным алгоритмом анализа [Добрынина Л.А. и соавт., 2012а]. Проводилась измерение *объема инфаркта мозга (волюмометрия инфаркта); площади поперечного сечения ножек мозга (морфометрия ножек мозга), ИКД в трех зонах компактного расположения КСТ с двух сторон; ФА в проекции КСТ с двух сторон*. Рассчитывался индекс (%) площади поперечного сечения ножки мозга, ИКД и ФА в проекции КСТ=значение показателя в пораженном полушарии (пп)/значение показателя в непораженном полушарии

(нп) $\times 100\%$. Больше ($\%$) значение отражало лучшую структурную целостность КСТ.

2). фМРТ-паттерны реорганизованных сенсомоторных нейрональных сетей и особенности их формирования при поражении сенсомоторной коры (СМК) и КСТ (по индексу ФА, $\%$) (25 невыборочных больных в хронической стадии ИИ: 13 мужчин, 12 женщин, ср. возраст $38,0 \pm 5,9$ лет). Обработка данных фМРТ проводилась по разработанному протоколу на базе программы SPM5 с последующим анализом индивидуальных и групповых данных в соответствии с предложенным алгоритмом [Добрынина Л.А. и соавт., 2011, 2012б]. Порог активации воксела соответствовал $p_{FWECorr} < 0,05$, $z > 3,09$; кластера - $p_{uncorr} < 0,05$.

3. Исследование сосудов экстра- и интракраниального уровня проведено 508 и 363 больным соответственно.

3.1. МРТ ангиовизуализация: МР-ангиография (МРА) и МРТ шеи проведены 189 больным, из них 85 повторно от 2 до 4 раз.

3.2. КТ ангиография (КТА) (мультиспиральный КТ-томограф “Brilliance CT 16”, Philips) проведена 21 больному, из них 4 повторно.

3.2.3. Дигитальная субтракционная ангиография (ДСА) (ангиографические установки “Diagnost Arc U-14”, Philips; “Innova 3100”, General Electric”) проведена 44 больным.

3.2.4. Дуплексное сканирование (ДС) (прибор “Logiq 9”, General Electric) экстракраниальных артерий проведено 501 больному, 46 – от 2 до 3 раз, интракраниальных артерий - 234 больным, 29 - от 2 до 4 раз. Данные сопоставлялись с МРА, КТА, ДСА, уточнялись диагностические возможности ДС, оптимальные сроки проведения исследования.

4. Эхокардиография (ЭхоКГ) (прибор “IE 33”, Philips) трансторакальная проведена 478 больным, из них 29 повторно, чреспищеводная (ЧПЭхоКГ) - 77 больным.

5. Исследование иммунологических маркеров АФС.

Исследование антитела к кардиолипину (*аКЛ*) (иммуоферментный метод ELISA; иммуоферментный анализатор “Victor”, Perkin Elmer) проведено 296 больным, из них 280 - от 2 до 10 раз; определение волчаночного антикоагулянта

(BA) (автоматический коагулометр “ACL 9000”, Instrumentation Laboratory) - 292 больным, из них 158 - от 2 до 6 раз. Положительным считался уровень aKЛ >40 GPL, MPL [Miyakis S. et al., 2006] и уровень ВА превышающий 1,2 усл. единиц.

6. Исследование генетических маркеров тромбофилии: мутации генов 677C→T МТГФР, 20210G→А протромбина, фактора V свертывания крови (Лейдена) (ПЦР-метод [Патрушев Л.И., 2005]). Обследовано 142 больных (87 женщин, 55 мужчин, ср. возраст 36,2±8,3 лет). Среди них было 37 больных с диссекцией, 55 больных с АФС и коагулопатией неуточненного генеза, 11 больных с кардиогенной эмболией, 39 больных с криптогенным ИИ. Группу контроля составили 30 доноров сходного возраста и пола. Исследование выполнялось в ГУ РАН Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (Москва), лаборатория биотехнологий, руководитель д.м.н. Л.И. Патрушев.

7. Исследование показателей гемостаза и воспаления (коагулометр “ACL 9000” (Instrumentation Laboratory), цифровой иммуноферментный анализатор “VICTOR” (Perkin Elmer), лазерный агрегометр (Biola Ltd) проведено 218 больным (106 мужчин, 112 женщин; ср. возраст 34,7±8,7 года). Из них: с диссекцией (51 больной), кардиоэмболией (28), криптогенным ИИ (62), АФС (38), коагулопатией неуточненного генеза (23), артериитом (16). Группу контроля составили 28 доноров сходного возраста и пола. Определялись уровень протеина С, S, плазминогена, плазмин-ингибитора (α2-антиплазмина), факторов свертывания крови (I, II, V, VII, VIII, XII, фон Виллебранда), гомоцистеина, фибринолитическая активность, индекс фибринолиза, время свертывания крови по Ли-Уайту, АЧТВ, МНО, Д-димеры, Б-фибриноген, этаноловый тест, гематокрит, число тромбоцитов и их агрегационные свойства, деформационные и агрегационные свойства эритроцитов, СРБ и СОЭ.

Вышеуказанные показатели гемостаза отдельно были проанализированы у 93 больных (61 мужчина, 32 женщины, ср. возраст - 33,3±9,0 года) с диссекцией в разные периоды ИИ.

8. Стратификация причин ИИ была проведена в соответствии с принятыми международными критериями [Adams H.P. et al., 1993].

9. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка проводилась в программе Statistica 6.0. (Statsoft Inc, USA). Нормальность распределения оценивалась Шапиро-Уилк W-тестом, при $p > 0,05$ данные представлялись как $M \pm SD$, при $p < 0,05$ - $Me[25\%;75\%]$. Исходная сопоставимость сформированных групп по качественным показателям оценивалась критерием χ^2 Пирсона, по количественным – ранговым дисперсионным анализом множественных сравнений Kruscal-Wallis. При оценке межгрупповых различий по количественным и качественным порядковым показателям применяли критерий Kruscal-Wallis. При $p < 0,05$ принималась гипотеза о различиях между группами и проводилось попарное сравнение выборок с помощью непараметрического Mann-Witney U теста. Оценка различий между выборками производилась с применением поправки Бонферрони, различия считались статистически значимыми при $p < p_0/n$, где p_0 – исходно заданный уровень статистической значимости ($p = 0,05$), n - количество парных сравнений. Оценка взаимоотношений между различными показателями проводилась с помощью коэффициента корреляции Spearman. На основании полученных данных, с помощью Receiver Operator Characteristic (ROC) анализа определялись пороговые значения значимых показателей, их чувствительность, специфичность и площадь под кривой. При сопоставлении относительных частот применялся Т-критерий для пропорций (критерий сопоставления процентных отношений). Для одновременного уточнения связи многих признаков использовались методы многофакторного статистического анализа – линейный регрессионный и дискриминантный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Частота ИИ в молодом возрасте среди всех возрастных групп **и структура его причин** уточнялась на группе больных, проходивших обследование и лечение в 3 неврологическом отделении ФГБУ «НЦН» РАМН (Москва) с января 2003 года по декабрь 2011 года. В исследование вошло 300 больных (171 мужчина, 57%; 129 женщин, 41%) с ИИ в возрасте 15-45 лет (ср. возраст 35 ± 8 лет). Доля этих больных по отношению ко всем больным с ИИ, находившимся в отделении за это время, составила 14%. Структура ИИ была

следующей: диссекция экстра- и интракраниальных артерий (28%), кардиоэмболия (12%), АФС (11%), артериальная гипертензия (7%), коагулопатии неуточненного генеза (6%), церебральный артериит (5%), атеросклероз (3%), митохондриальная цитопатия (1%), полицитемия (0,7%), болезнь Мойя-мойя (0,4%). У 26% диагностирован криптогенный ИИ.

2. Диссекция артерий, кровоснабжающих мозг

Обследовано 123 больных (58 женщин, 65 мужчин). Локализация диссекции была следующей: внутренняя сонная артерия (ВСА) (36%), средняя мозговая артерия (СМА) (21%), позвоночная артерия (ПА) (20%), задняя мозговая артерия (ЗМА) (16%), основная артерия (ОА) (7%). Множественные или повторные диссекции одновременно или с интервалом в 14-40 дней отмечены у 10% больных (обе ПА 7%, обе ПА и ВСА 0,9%, обе ВСА 0,9%, ВСА и ЗМА 0,9%). У $\frac{3}{4}$ больных развитие диссекции ассоциировалось с различными *провоцирующими факторами* (травма, физическое напряжение, поворот головы, прием алкоголя, контрацептивов, инфекция, пребывание в высокогорье и другие). Их частота зависела от локализации диссекции. *Более чем у половины больных* имелись предрасполагающие к развитию диссекции *признаки слабости соединительной ткани*: костно-суставные стигмы дисплазии, мигренеподобные головные боли, артериальная гипотония, пролапс митрального клапана, открытое овальное окно (ООО), регургитация на клапанах при ЭхоКГ.

Характерными особенностями нарушений мозгового кровообращения (НМК) при диссекции является наличие у 79% больных локальных проекционных по отношению к пораженной артерии головных или шейных болей, предшествующих ИИ (1 час - несколько дней) или развивающихся вместе с ними; синдрома Горнера при диссекции ВСА (30%); переходящих НМК (ПНМК), предшествующих ИИ (25%); развитие ИИ во сне (50%) при диссекции в артериях ВСА и в период активного бодрствования (91%) при диссекции в артериях вертебрально-базилярной системы (ВБС). Для диссекции характерен благоприятный прогноз для жизни (летальность 1,6%), полное или хорошее восстановление движений у 42% (при диссекции ВСА – 51%, СМА – 26%, ПА – 84%, ОА – 89%).

Диагностика диссекции ВСА и ПА основывается на ангиовизуализационных особенностях стенозирующе-окклюзирующего поражения и визуализации интрамуральной гематомы (ИМГ).

Признаки диссекции, выявляемые при МРА 3D-TOF и КТА, включали симптом «струны» (продолгованный равномерный стеноз), «четок» (продолгованный неравномерный стеноз), «пламени свечи» (предокклюзионная косая отслойка интимы), расслаивающую аневризму, «двойной просвет», полное или частичное восстановление кровотока в течение 2-3 месяцев по мере организации ИМГ (69% случаев: в 97% случаев стенозов, 44% - окклюзий) (Рисунок 1 а-ж).

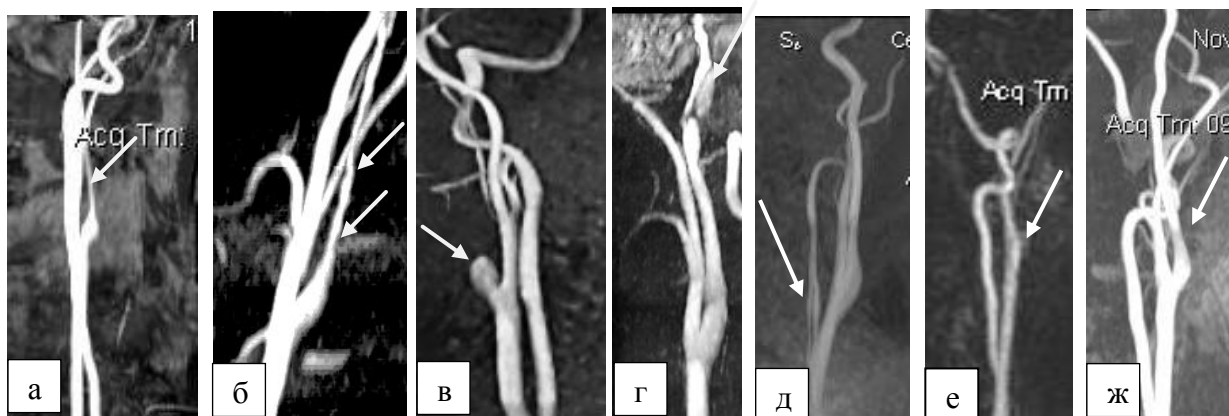


Рисунок 1. МРА 3D-TOF. Признаки диссекции экстракраниальных артерий: а) симптом струны; б) симптом «четок»; в) симптом «пламени свечи»; г) псевдоаневризма; д) двойной просвет; е-ж) восстановление кровотока в окклюзированной ВСА (е - 3-й день; ж – 3-й месяц).

Визуализация ИМГ при одновременном увеличении наружного диаметра артерии была возможна с 3 дня по 3 месяц (Рисунок 2 а-г).

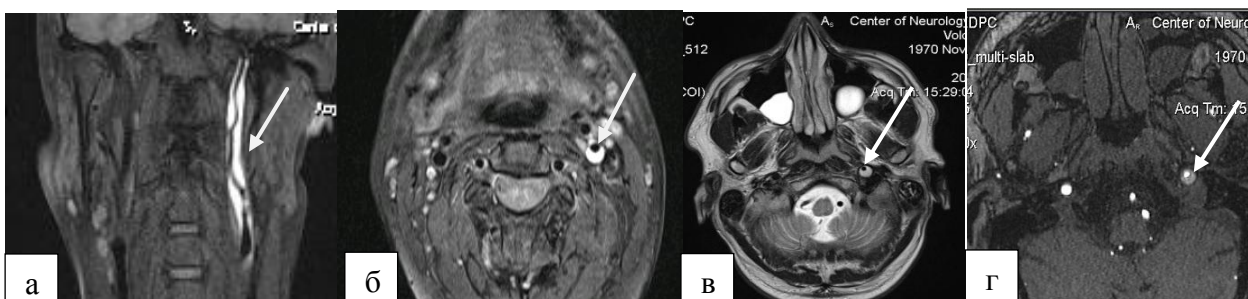


Рисунок 2. Визуализация ИМГ с 3 дня по 3 месяц: а). МРТ T1 fat sat коронарная проекция; б) МРТ T1 fat sat аксиальная проекция; в) МРТ T2-ВИ аксиальная проекция; г) МРА-нативные данные аксиальная проекция.

Наибольшей контрастностью в дифференциации ИМГ, кровотока и окружающих тканей обладает режим T1 fat sat (с подавлением сигнала от жировой ткани): коронарные срезы оптимально отражали протяженность ИМГ, аксиальные – степень стеноза его просвета артерии (**Рисунок 2 а-б**). ИМГ имела гиперинтенсивный МР-сигнал и в случае стеноза располагались эксцентрично по отношению к просвету артерии, при окклюзии выполняла всю его проекцию. Остаточный просвет имел гипоинтенсивный МР-сигнал. Визуализация ИМГ в те же сроки была возможна и на аксиальных срезах T2-ВИ и нативных данных МРА (**Рисунок 2 в-г**). В обоих этих режимах ИМГ имела гетерогенно измененный, преимущественно повышенный МР-сигнал, остаточный кровоток в T2-ВИ – гипоинтенсивный, на нативных данных МРА – гиперинтенсивный сигнал.

Диагностическими ангиовизуализационными признаками диссекции интракраниальных артерий, выявляемыми при МРА 3D-TOF, КТА, являлись неравномерный пролонгированный стеноз, «клювовидная» форма окклюзии, соответствующая косой отслойке интимы, полное или частичное восстановление кровотока вследствие рассасывания гематомы или ее организации в течение нескольких месяцев (у 86% больных) (**Рисунок 3 а-г**).

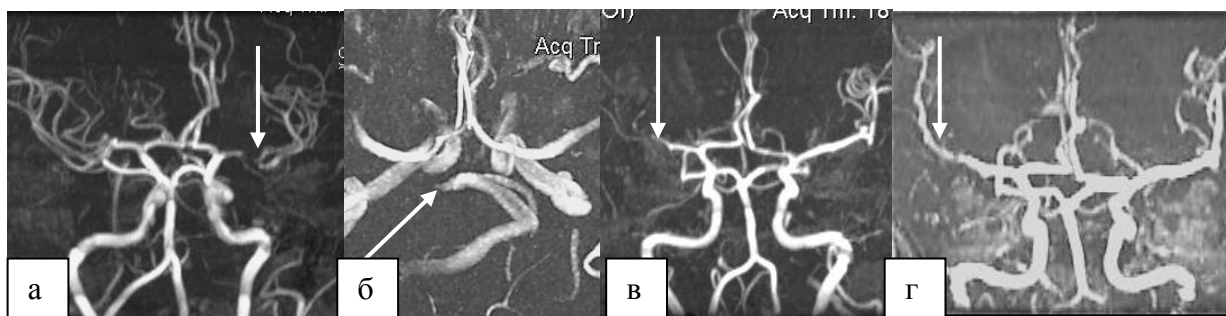


Рисунок 3. МРА 3D-TOF. Признаки диссекции интракраниальных артерий: а) неравномерный пролонгированный стеноз на участке M1 левой СМА; б) окклюзия правой ЗМА на участке P1 с конусовидным предокклюзионным сужением просвета; в-г) восстановление кровотока в стенозированной СМА (в - 40 день, г – 5-й месяц).

В некоторых случаях развитие диссекции сопровождалось нисходящим окклюдующим и неокклюдующим тромбозом. МРТ-признаками тромбоза в острой стадии являлись гиперинтенсивный сигнал от артерии при ее *нормальном наружном диаметре* в T2-ВИ, отсутствие кровотока как в 3D-TOF,

так и на аксиальных срезах нативной МРА. В отличие от этого диаметр артерии на уровне диссекции был увеличен за счет наличия в стенке ИМГ (**Рисунок 4**).

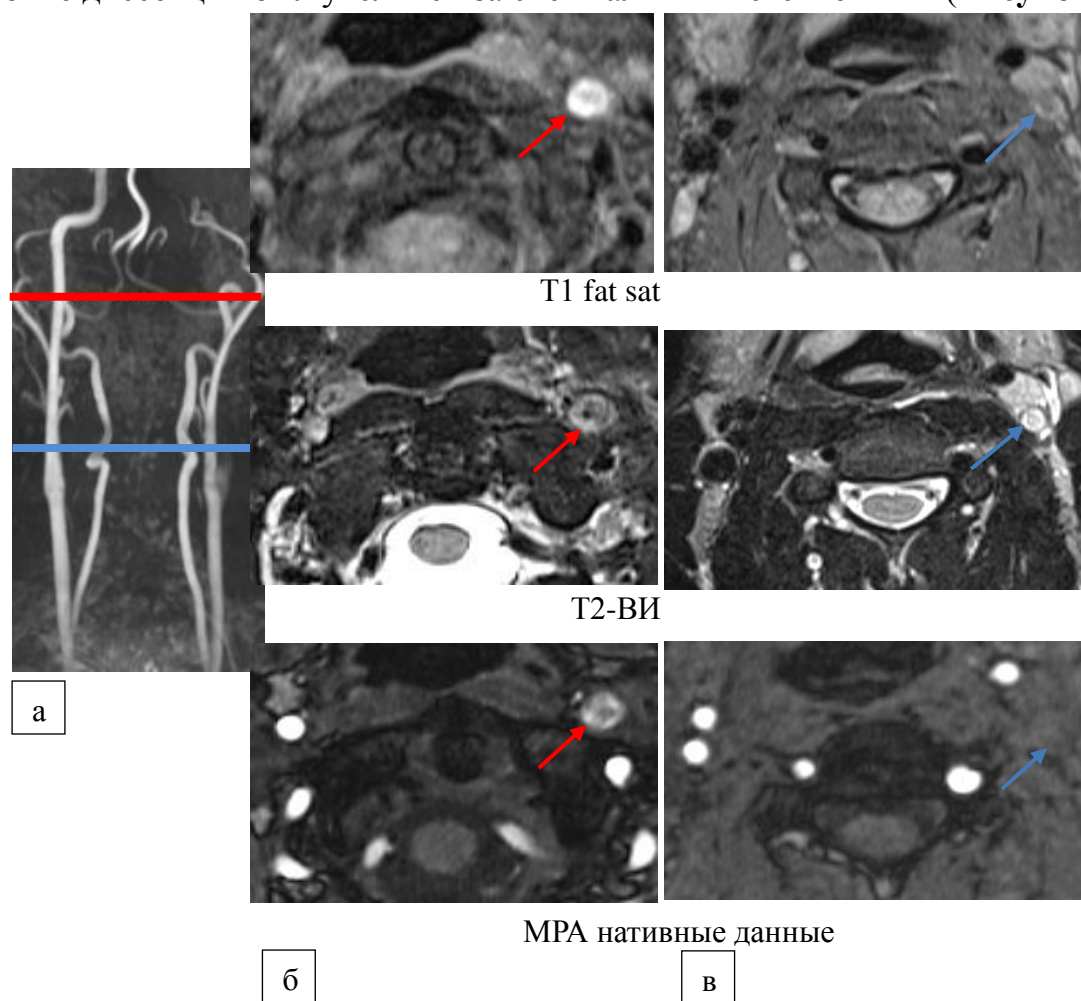


Рисунок 4. Диссекция левой ВСА с нисходящим тромбозом (7 день заболевания): а) МРТ 3D-TOF: нет сигнала от левой ВСА на прекраниальном уровне. Красная линия обозначает уровень диссекции, синяя – уровень внутрисосудистого тромбоза; б) МРТ шеи аксиальная проекция, прекраниальный уровень Рисунок 4 а. Красные стрелки – ИМГ, диаметр артерии увеличен; в) МРТ аксиальная проекция, экстракраниальный уровень Рисунок 4 а. Синие стрелки показывают тромб, диаметр артерии нормальный.

Ошибочная диагностика тромбоза, а не диссекции, как причины ИИ, чаще всего связана была связана с неполным исследованием, а именно с оценкой только экстракраниального отдела магистральных артерий головы, где выявлялся тромбоз, тогда как интракраниальный и прекраниальный уровни, где имела диссекция, оставались не исследованными. Проведение МРА без одновременного использования режимов визуализации ИМГ в остром периоде сопряжено с ошибочной диагностикой тромбоза или стенозирующе-окклюзирующего поражения неясного генеза; в хроническом периоде, когда

кровоток восстановился, либо ИМГ организовалась с ошибочной диагностикой криптогенного ИИ.

Проведено сопоставление возможностей МРТ и ДС в диагностике диссекции экстракраниальных артерий.

Отмечено хорошее совпадение ДС с МРА по визуализации степени, протяженности стенозирующе-окклюзирующего процесса на всех стадиях диссекции. Ультразвуковые признаки диссекции включали гиперэхогенную, в части случаев флотирующую интиму, граничащую с гипоэхогенной ИМГ, увеличенный диаметр артерии, расслаивающие аневризмы. Данные признаки в остром периоде диссекции ВСА выявлены более чем у 50%, а ПА менее чем у 50% больных. Причинами расхождения с МРА были: прекраниальные диссекции, небольшой размер ИМГ при диссекции ПА, наличие вторичного нисходящего тромбоза ВСА при выше расположенной диссекции и случаи отсутствия визуализации отслоенной интимы. Последнее было связано с тем, что в подострой и хронической стадии диссекции интима становилась изоэхогенной по отношению к ИМГ и не визуализировалась при ДС.

Сопоставление данных ДС при ИИ разного генеза позволяют относить к косвенным ДС-признакам диссекции предокклюзионное сужение артерии (соответствует косой отслойке интимы ИМГ) и наличие стеноза или окклюзии одной артерии при отсутствии признаков атеросклероза. Это является основанием для проведения МРА и МРТ шеи для верификации диссекции.

Расположение инфарктов мозга при диссекции ВСА зависит от локализации, степени и темпа развития стенозирующе-окклюзирующего процесса, обусловленного ИМГ. У 43% больных инфаркты занимали весь бассейн ВСА или СМА (диссекция интракраниального отдела ВСА с переходом на СМА/переднюю мозговую артерию с их окклюзией, реже – стенозом). У 20% больных они располагались в бассейне глубоких (перфорантных) ветвей СМА (диссекция ВСА с распространением на СМА и блокадой их устьев при сохранности проходимости основного ствола СМА). У 34% больных инфаркты располагались в поверхностных и глубоких зонах смежного и конечного кровоснабжения корковых ветвей СМА (диссекция экстра-интракраниального

отделов ВСА с окклюзией/субтотальным стенозом интракраниального отдела и переходом в части случаев на СМА с ее стенозом). Наличие у 95% больных окклюзий/гемодинамически значимых стенозов ВСА и указанная локализация инфарктов головного мозга позволяли считать, что основным механизмом развития НМК при диссекции ВСА был гемодинамический, а не артерио-артериальная эмболия из места разрыва интимы, как постулируется многими исследователями [Lucas C. et al., 1998, 2000; Benninger D.H. et al., 2004; Pelkonen O. et al., 2004; De Reuck J.V. et al., 2005; Bonati L.H. et al., 2008].

Для уточнения показаний к назначению антикоагулянтов и антиагрегантов была проведена оценка параметров гемостаза в разные периоды ИИ при диссекции. Контрольную группу составили 28 здоровых доноров (Таблица 1).

Таблица 1. Сопоставительный анализ медианных значений [квартиль] показателей гемостаза у 93 больных в разные периоды ИИ и контроле (Mann-Witney U тест; $p < 0,005$)*.

Показатели	Диссекция, периоды ИИ				Группа контроля n=28
	1 менее 3 недель n=42	2 с 4 недели до 3 месяцев n=24	3 3-6 месяцев n=12	4 более 6 месяцев n=15	
Фибриноген	↑1-5				5-1
Фактор фон Виллебранда	↑1-5	↑2-5	↑3-5		5-1,2,3
Протеин С	↓1-5	↓2-5			5-1,2
Протеин S	↓1-5				5-1
Плазминоген	↓1-5	↓2-5			5-1,2
Плазмин-ингибитор	↑1-5	↑2-5	↑3-5	↑4-5	5-1,2,3,4
Гомоцистеин	↑1-5	↑2-5			5-1,2

*Представлены данные с достоверными различиями. Цифрами обозначены сопоставляемые группы, стрелками – направленность изменений показателей (↓ - снижение, ↑ повышение).

В остром периоде ИИ отмечено небольшое повышение фибриногена, что при нормальном уровне других показателей системы гемостаза, а именно Д-димеров, факторов свертывания крови, спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, отрицательных паракоагуляционных тестах, может

свидетельствовать о небольшой прокоагулянтной направленности, вероятно, являющейся реакцией на разрыв интимы и формирование ИМГ. Косвенно это подтверждается устойчивым повышением плазмин-ингибитора на всех стадиях ИИ, несмотря на нормализацию плазминогена еще в подострой стадии, длительно сохраняющимся небольшим повышением показателей эндотелиального повреждения (фактор фон Виллебранда, гомоцистеин).

Таким образом, отсутствие гиперкоагуляционного состояния, а также развитие большинства ИИ при диссекции по механизму сосудисто-мозговой недостаточности, делают необоснованным назначение прямых антикоагулянтов в лечебных для тромбоза дозах.

Теоретически в остром периоде ИИ показано назначение антиагрегантов или прямых антикоагулянтов в профилактической дозе (0,3-0,6 фраксипарина в сутки) с последующим переходом на непрямые антикоагулянты и далее на антиагреганты. Длительность приема препаратов определяется сроком рассасывания/организации ИМГ – не менее 3 и не более 6 месяцев. Абсолютные показания к назначению антикоагулянтов существуют в случаях артерио-артериальных эмболий вследствие расслаивающей аневризмы и наличие флотирующего, неокклюзирующего тромба в месте разрыва интимы.

3. АФС

Обследовано 98 больных с АФС (80 женщин, 18 мужчин): 46 больных без ливедо и 52 больных с ливедо (синдром Снеддона с аФЛ (СС аФЛ+)).

Особенностями НМК при АФС являлось частое сочетание с ПНМК (51%), склонность к рецидивам при отсутствии вторичной профилактики антикоагулянтами (42%), развитие деменции коркового типа (19%). Выраженность цереброваскулярных нарушений (ЦВН) у больных АФС с ливедо (СС аФЛ+), больше, чем без него, включая более частое развитие мультиинфарктной деменции коркового типа (33% против 4%).

Особенностями НМК и ПНМК являлось их развитие в разных сосудистых бассейнах, часто парциальный характер очаговых неврологических симптомов, полное или хорошее восстановление двигательных нарушений у большинства больных (91%), хорошая проходимость магистральных артерий головы (у трети

больных выявлялись окклюзии ветвей и основных стволов главных мозговых артерий, в 1 наблюдении – ВСА в сифоне).

У 61% больных АФС и ЦВН имелись *системные проявления, обусловленные тромбозами*. К ним относились: невынашивание беременности (70%), тромбозы периферических вен (27%), ИБС (24%), инфаркт миокарда (4%). У половины больных они предшествовали НМК. Дополнительное диагностическое значение имело наличие аФЛ-ассоциированных состояний: уплотнение, реже - вегетации на клапанах сердца (55%), тромбоцитопения (26%), почечный синдром (40%), головные боли (62%), эпилептики (31%), хорея (12%).

Инфаркты мозга, выявленные у 93% больных, в 1/3 случаев - единичные, в 2/3 – множественные, обычно (99%) имели средние или небольшие размеры и сочетались (72%) с расширением ликворосодержащих пространств и желудочков.

Единичные инфаркты у 81% больных располагались в бассейне ВСА, чаще всего (16/25, 64%) поверхностно (корковые и глубокие ветви СМА, корковые ветви СМА с поражением коры и подлежащего белого вещества). У 19% больных единичные инфаркты располагались в ВБС. У больных АФС с ливедо (СС аФЛ+) по сравнению с больными АФС без ливедо инфаркты чаще располагались поверхностно (9/11, 82% и 7/14, 50%) и сочетались с расширением субарахноидальных пространств (92% и 21% соответственно).

Множественные инфаркты в большинстве случаев (80%) имели поверхностное/смешанное расположение, реже - глубокое (20%). Половина всех поверхностных инфарктов локализовалась в зоне смежного кровоснабжения, чаще всего между СМА и ЗМА. Диффузные изменения мозга в виде расширения ликворосодержащих пространств отмечались у 90% больных (при СС аФЛ+, как правило, выраженное, при АФС без ливедо – легкое), лейкоареоз – у 18% больных.

Постоянная комбинированная терапия аспирином и антикоагулянтами в адекватных дозах (МНО 2-3) приводила к снижению/прекращению НМК/ПНМК у большинства больных, а временная отмена их приема – к рецидиву ЦВН. В

единичных наблюдениях развитие НМК отмечалось, несмотря на профилактическое лечение в общепринятых дозах.

4. Коагулопатии неуточненного генеза

Обследовано 69 больных с коагулопатиями неуточненного генеза: 57 больных (42 женщины, 15 мужчин) с ливедо (СС аФЛ-) и 12 больных (8 женщин, 4 мужчин) с коагулопатиями без ливедо.

Основные клинические, системные и ангионейровизуализационные проявления у больных **СС аФЛ-** не отличались от таковых у больных с СС аФЛ+. Эффективность вторичной профилактики аспирином и антикоагулянтами была сопоставима с таковой при СС аФЛ+. Некоторые больные СС аФЛ- за время наблюдения становились аФЛ+.

У больных *коагулопатиями неуточненного генеза без ливедо* в отличие от больных СС аФЛ- реже развивались повторные ИИ (17%), отсутствовали клинические и МРТ признаки энцефалопатии (косвенный признак персистирующего прокоагулянтного состояния). Данные особенности, наряду с тем фактом, что церебральные и системные тромбозы у этих больных происходили на протяжении короткого временного интервала, позволяют предполагать, что гиперкоагуляционное состояние было ограниченным во времени, возможно, индуцированным комбинацией каких-то внешних и внутренних факторов.

5. Кардиоэмболия

Обследовано 48 больных (32 мужчин, 16 женщин).

У большинства больных, в соответствии с критериями международной классификации причин ИИ TOAST [Adams H.P. et al., 1993], имелись факторы высокого риска кардиоэмболии, у меньшей части - умеренного риска. *Причины кардиоэмболии* у молодых больных отличались от таковых больных более старшего возраста. Ведущей причиной кардиоэмболического ИИ (50%) была клапанная патология (инфекционный эндокардит – 13%, ревматизм - 4%, врожденные пороки сердца - 10%, протезированные клапаны – 15%, пролапс митрального клапана с его миксоматозными изменениями – 8%). Другими причинами ИИ служил инфаркт миокарда (23%), предшествующий ИИ не более

чем за 2 месяца, аневризма межпредсердной перегородки (8%), мерцательная аритмия (4%), миксома левого предсердия (с и без ОО) (4%), комплекс Эйзенменгера (2%).

Клинические особенности кардиоэмболического ИИ в молодом возрасте не отличались от таковых у больных более старшего возраста. Характерным было внезапное (острое) развитие очаговой неврологической симптоматики, чаще всего двигательных и речевых нарушений. У 25% больных отмечалось нарушение сознания, у 32% - непродолжительная диффузная головная боль. У больных с миксомой левого предсердия отмечались признаки системного поражения (кожные проявления, суставной синдром, субфебрилитет, повышение СРБ, СОЭ), что являлось основанием для ошибочного диагностирования васкулита. Указанные проявления полностью регрессировали после удаления миксомы и пластики МК.

Полное или хорошее восстановление движений отмечено у 37%.

Экстракраниальные артерии головы, исследованные в подострой и хронической стадии ИИ, были проходимы у всех больных, у 25% больных выявлялись окклюзии ветвей интракраниальных артерий.

Инфаркты мозга при кардиоэмболии имели большие или средние размеры, у 34 (71%) больных они были единичными, у 14 (29%) – множественными. Единичные инфаркты у 89% больных располагались в бассейне СМА и чаще всего (27/30, 90%) были поверхностными (корковые и глубокие ветви с поражением части или всего бассейна СМА, корковые ветви с поражением коры и подлежащего белого вещества). В четверти случаев в инфарктах мозга, по данным МРТ, определялся геморрагический компонент. Множественные инфаркты локализовались в разных сосудистых бассейнах и полушариях. Расположение инфарктов в бассейне смежного кровоснабжения и наличие диффузных изменений головного мозга нехарактерно для кардиоэмболии.

6. Церебральный артериит

Обследовано 16 больных (10 мужчин, 6 женщин).

Причинами артериитов служили: герпетическая инфекция (опоясывающий герпес, простой герпес) - 50%, сифилис – 19%, гепатит С - 12,5%, недифференцированная инфекция - 18,5%. Артерииты, ассоциированные с герпетической инфекцией и сифилисом имели длительный инкубационный период (от нескольких месяцев до нескольких лет, чаще 12-15 лет). Отличительной чертой герпес-ассоциированных артериитов и артериитов неустановленного генеза было изолированное поражение одной артерии (изолированный церебральный артериит). Последнее считается ведущей причиной ИИ у детей [Nagel M.A. et al., 2010; Fox C.K., Fullerton H.J., 2010], в то время как сведения о его развитии у взрослых отсутствуют.

Очаговая неврологическая симптоматика обычно развивалась подостро (в течение часов, суток) в утренние или ночные часы, реже - остро в дневные часы (25%). Головной боли, как правило, не было. У большинства отсутствовал системный воспалительный ответ. У 25% больных в течение 2 недель - 2 месяцев, предшествовавших ИИ, отмечался субфебрилитет, у 19% - патологическая сонливость и астенизация. Восстановление двигательных функций у 63% больных с церебральным артериитом было полным или хорошим.

При ангиографии (МРА/КТА) выявлялось стенозирующе-окклюзирующее поражение интракраниальных артерий и их ветвей (81%), реже экстра- интракраниальное поражение. При герпес-ассоциированных артериитах поражался бассейн ВСА, при артериитах иного генеза - как ВСА (чаще), так и ВБС. Патогномоничными признаками артериита ВСА являлось накопление контраста утолщенной стенкой артерии при МРТ в режиме с «подавлением сигнала от крови и жировой ткани» (**Рисунок 5**).



Рисунок 5. Изолированный церебральный артериит ВСА (хроническая стадия): а) МРТ 3D-ТОФ. Отсутствует сигнал от левой ВСА на интракраниальном уровне; б) МРТ аксиальная проекция. Утолщение стенки левой ВСА (каменистая часть); в) МРТ с контрастным усилением аксиальная проекция. Накопление контраста в стенке левой ВСА (каменистая часть).

Характерным проявлением интракраниального изолированного церебрального артериита была патологическая коллатеральная сеть вокруг окклюзированного или значительно стенозированного сегмента артерии (**Рисунок 6**).

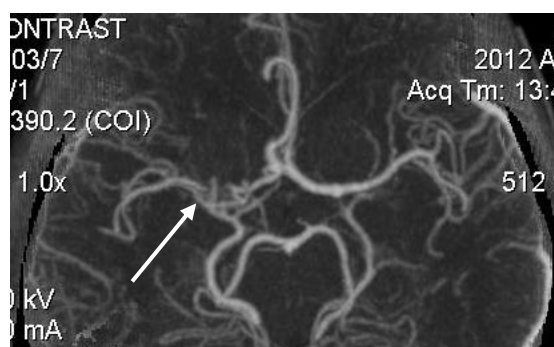


Рисунок 6. Изолированный артериит СМА: патологическая коллатеральная сеть вокруг стенозированного сегмента М1.

При церебральном артериите *инфаркты* имели разные размеры и численность: единичные (56%) и множественные (44%). Множественные инфаркты, как правило, локализовались в пораженном сосудистом бассейне.

7. Артериальная гипертензия

Обследовано 30 больных (23 мужчин, 7 женщин).

Клиническая картина, данные ангио-нейровизуализации соответствовали лакунарным инфарктам и не отличались от таковых у больных старших возрастных групп.

8. Атеросклероз

Обследовано 11 больных (10 мужчин, 1 женщина). Особенности клинической картины, данные ангио-нейровизуализации не отличались от таковых у больных старших возрастных групп с атеросклерозом.

9. Криптогенный ИИ

В анализ включено 113 больных (53 мужчины, 60 женщин), прошедших полное обследование в соответствии с выработанным протоколом по уточнению причины ИИ.

Группа больных с криптогенным инсультом оказалась гетерогенной по клинико-ангио-нейровизуализационным данным, что, очевидно, отражало неоднородность причин, приведших к ИИ.

Одной из *причин высокой частоты криптогенного инсульта* в настоящем исследовании было неполное обследование больных в остром периоде. Ретроспективный анализ острого периода криптогенного ИИ показал, что у трети больных клинические проявления были характерны для диссекции церебральных артерий (головные боли на стороне инфаркта мозга, наличие характерных провоцирующих факторов и признаков слабости соединительной ткани). Данные МРА, проведенной в позднем периоде инсульта (стенозирующе-окклюзирующее поражение одной артерии при отсутствии данных за атеросклероз, пролонгированный и неравномерный стеноз одной артерии, нормальная МРА-картина), также согласовывались с диагнозом диссекции. Однако диагноз диссекции оставался неподтвержденным, так как в остром и подостром периодах не проводились МРА/МРТ, позволяющие обнаружить ИМГ или проследить восстановление проходимости по стенозированной или окклюзированной артериям, которое, как установлено нашим и зарубежными исследованиями, происходит в течение 2-3 месяцев.

У 15% больных с криптогенным ИИ было обнаружено ООЭ. Однако, его каузальная роль в развитии ИИ по механизму парадоксальной эмболии исключалась на основе отсутствия тромбоза вен нижних конечностей (по данным ДС), признаков эмболии в артерии других органов, а также тем, что очаговая неврологическая симптоматика часто развивалась постепенно.

10. Состояние системы гемостаза, воспаления, гомоцистеина при ИИ разного генеза в подострой и хронической стадии

10.1. Сопоставительный анализ исследованных показателей гемостаза, воспаления (Mann-Witney U тест, $p < 0,002$ [применялась поправка Bonferroni для 21 попарного сравнения]).

Выявлено 1) повышение фактора фон Виллебранда при ИИ разного генеза, тогда как одновременное повышение VIII фактора, имеющего к нему биологическое сродство, только при ИИ, обусловленных тромбозами;

2) снижение пламиногена во всех группах больных кроме АФС, а одновременное повышение плазмин-ингибитора только при тромбофилиях (Рисунок 7).

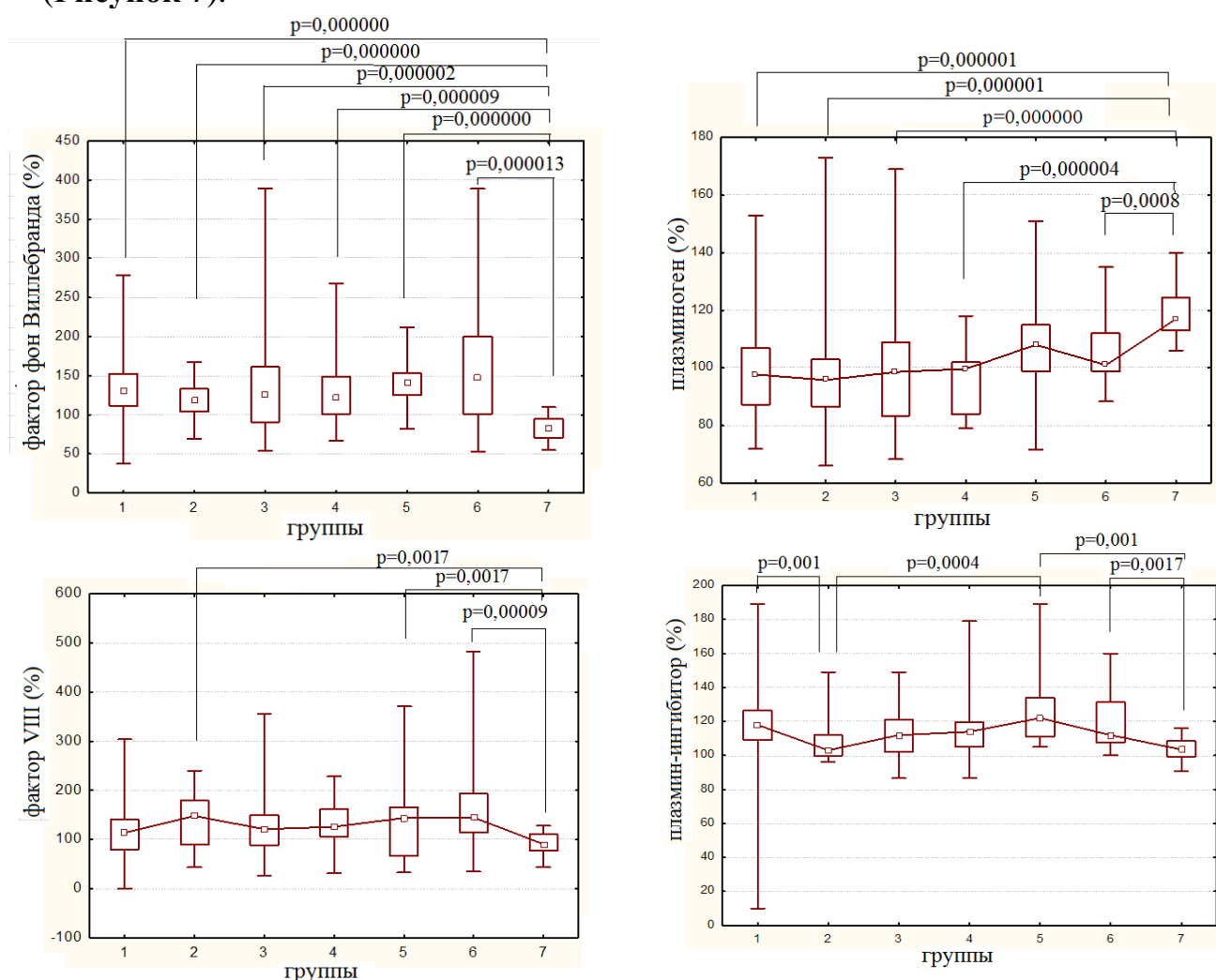


Рисунок 7. Сопоставление медианных значений фактора фон Виллебранда, фактора VIII, пламиногена и плазмин-ингибитора у больных с ИИ разного генеза и группой контроля (Mann-Witney U тест; $p < 0,002$ обозначены на схеме).

Полученные данные позволяют использовать сочетанное повышение фактора VIII и фон Виллебранда, а также плазмин-ингибитора и плазминогена в качестве маркеров повышенного риска тромбозов.

Не выявлено: 1) признаков активации системы гемостаза как тромбоцитарно-сосудистого звена (спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов), так и свертывающей и фибринолитической систем (уровень фибриногена, Д-димеров, отрицательные паракоагуляционные тесты), 2) изменений в уровне факторов свертывания крови (за исключением VIII фактора); 3) системного воспалительного ответа, оцениваемого по уровню СРБ и СОЭ.

Таким образом, отсутствие изменений в системном гемостазе в подострой и хронической стадии ИИ не исключает его связи с тромбозом и позволяет предполагать значение локальных изменений эндотелия при коагулопатиях.

Легкая или умеренная гипергомоцистеинемия выявлена при ИИ разного генеза, кроме артериита и АФС.

10.2. Линейный многофакторный регрессионный анализ использовался для построения моделей взаимосвязи исследованных показателей гемостаза, воспаления и гомоцистеина с развитием ИИ разного генеза.

Значения бета-коэффициентов, отражающих силу и направление данной взаимосвязи, приведены в **Таблице 2**.

Из таблицы видно, что проведенный анализ обнаружил взаимосвязь между развитием 1) ИИ разного генеза, за исключением АФС и артериита, и гипергомоцистеинемией; 2) ИИ при коагулопатиях и артериитах и повышением факторов VIII и фон Виллебранда; 3) ИИ при коагулопатиях и диссекции и повышением СОЭ; 4) ИИ при АФС и повышением фибриногена и СРБ; 5) ИИ при артериите и снижением плазминогена.

Таблица 2. Бета-коэффициенты показателей гемостаза, воспаления, гомоцистеина при ИИ разного генеза (линейный многофакторный регрессионный анализ, $p < 0,05$).

Показатель	Диссекция (модель $p=.002$, $R^2=.97$)	Кардиоэмболия (модель $p=.0002$, $R^2=.76$)	Криптогенный (модель $p=.0003$, $R^2=.66$)	Артериит (2 модели: $p=.0000$, $R^2=.66-.83$)	АФС (3 модели $p=.00000$, $R^2=.42-.70$)	Неуточненная коагулопатия (2 модели $p=.0004$, $R^2=.57$)
Гомоцистеин	0,7 $p=.00000$	0,1 $p=.00000$	0,5 $p=.0003$	-	-	0,6 $p=.00005$
Фактор фон Виллебранда	0,2 $p=.07$	-	-	0,5 $p=.000003$	0,7 $p=.0000$	α-
VIII фактор	-	-	-	0,5 $p=.0006$	α	0,3 $p=.04$
СОЭ	0,2 $p=.0009$	-	-	-	0,6 $p=.00001$	0,6 $p=.002$
Фибриноген	-	-	-	-	0,3 $p=.04$	-
СРБ	-	-	-	-	0,4 $p=.01$	-
Плазминоген	-	-	-	-0,6 $p=.000000$	-	-

10.3. Дискриминантный анализ использовался для построения моделей, выделяющих группы (кластеры) параметров, которые позволяют дифференцировать причину ИИ. В **Таблице 3** приведены сводные данные по Бета-коэффициентам достоверных дискриминантных (значимых для разграничения групп) параметров гемостаза и воспаления, объединенных в кластеры дискриминантных переменных (корень 1, 2, 3).

Таблица 3. Бета-коэффициенты дискриминантных переменных (свойства модели: Wilks' Lambda 0,04, approx.F (108,442)=3,0, $p < 0,0000$).

Показатель	Бета-коэффициенты		
	корень 1	корень 2	корень 3
Гематокрит	-	-	0,64
СОЭ	0,6	-	-
Плазминоген	-	0,5	-
АЧТВ	-	0,46	-
Протеин С	0,07	-	-0,45
СРБ	-	0,14	-

Уточнение принадлежности кластеров дискриминантных переменных к определенной причине ИИ проводилось при подсчете среднего дискриминантных переменных (большая величина отражает большую значимость для дифференциации причины ИИ) (Таблица 4).

Таблица 4. Среднее дискриминантных переменных*.

Генез ИИ	Кластеры параметров гемостаза и воспаления		
	СОЭ-протеин С	АЧТВ-плазминоген-СРБ	Протеин С-гематокрит
Диссекция	0,14	0,72	0,1
Кардиоэмболия	1,37	0,28	-1,76
Криптогенный ИИ	0,29	0,86	0,37
Артерииты	0,87	1,43	0,7
АФС	2,69	-2,6	0,69
Коагулопатии неутонченного генеза	0,42	1,2	1,2
Группа контроля	-2,19	-0,7	-0,11

* Отрицательные и положительные значения являются промежуточными при статистической обработке и не указывают направленность влияния.

Полученные результаты представлены на **Рисунке 8** в виде диаграммы рассеяния: дифференцирование АФС возможно по сочетанию повышения АЧТВ, плазминогена, СОЭ, СРБ при нормальном уровне протеина С; кардиоэмболии – по снижению протеина С при повышении гематокрита. Выявленные особенности могут использоваться при проведении дифференциального диагноза.

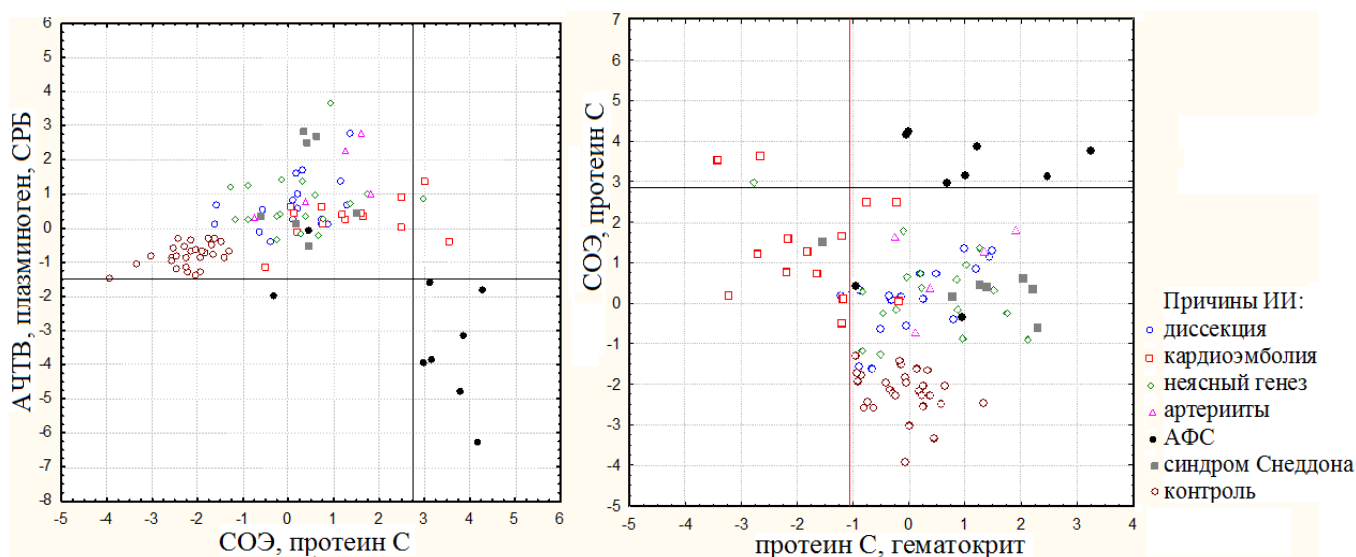


Рисунок 8. Диаграммы рассеяния дискриминантного анализа показателей гемостаза и воспаления при ИИ различного генеза.

11. Генетические маркеры тромбофилии: мутации в генах G1691A фактора V свертывания крови, C677T МТГФР, G20210A протромбина при ИИ разного генеза

Результаты исследования генетических маркеров тромбофилии представлены в **Таблице 5**.

Таблица 5. Частоты исследованных генотипов у больных с ИИ разного генеза (критерий сопоставления процентных соотношений, $p < 0,05$).

Группы	n	Частота мутаций (%)		
		МТГФР 677C→T (C/T+T/T)	Протромбин 20210G→A (G/A+A/A)	FV Leiden 1691G→A (G/A+A/A)
1. Диссекция	37	38%	0	3%
2. АФС, коагулопатии неуточненного генеза	55	55%* ²⁻¹	9%* ^{2-5,1}	13%* ^{2-5,1,4}
3. Кардиоэмболия	11	73%* ^{3-5,1}	9%* ³⁻⁵	0
4. Криптогенный ИИ	39	57%	5%	0
5. Группа контроля	30	43%	0	0

* Статистически значимые различия между группами (обозначены цифрами).

Статистически значимые отличия от нормы касались более частого обнаружения полиморфизма 677C→T в гене МТГФР при кардиогенной эмболии, мутации 20210G→A в гене протромбина при АФС и коагулопатии неуточненного генеза, а также кардиогенной эмболии, а мутации V фактора при АФС и коагулопатии неуточненного генеза. Частота встречаемости данных мутаций не отличалась при АФС и коагулопатиях неуточненного генеза, в связи с чем они были объединены в одну группу. Частота мутантных генотипов при криптогенном инсульте значимо не отличалась от контроля ($p > 0,05$).

12. Прогнозирование двигательного восстановления на основе МРТ-показателей структурного поражения мозга и фМРТ-паттернов реорганизованных сенсомоторных нейрональных сетей в хронической стадии ИИ

12.1. МРТ-показатели структурного поражения головного мозга при двигательных нарушениях разной выраженности

Все отобранные эмпирическим путем количественные МРТ показатели структурного поражения мозга (объем инфаркта мозга; площадь ножек мозга,

ИКД и ФА (индекс, %) в трех зонах компактного расположения КСТ) были взаимосвязаны (**Таблица 6**).

Таблица 6. Взаимосвязь МРТ показателей структурного поражения головного мозга (корреляционный анализ Spearman).

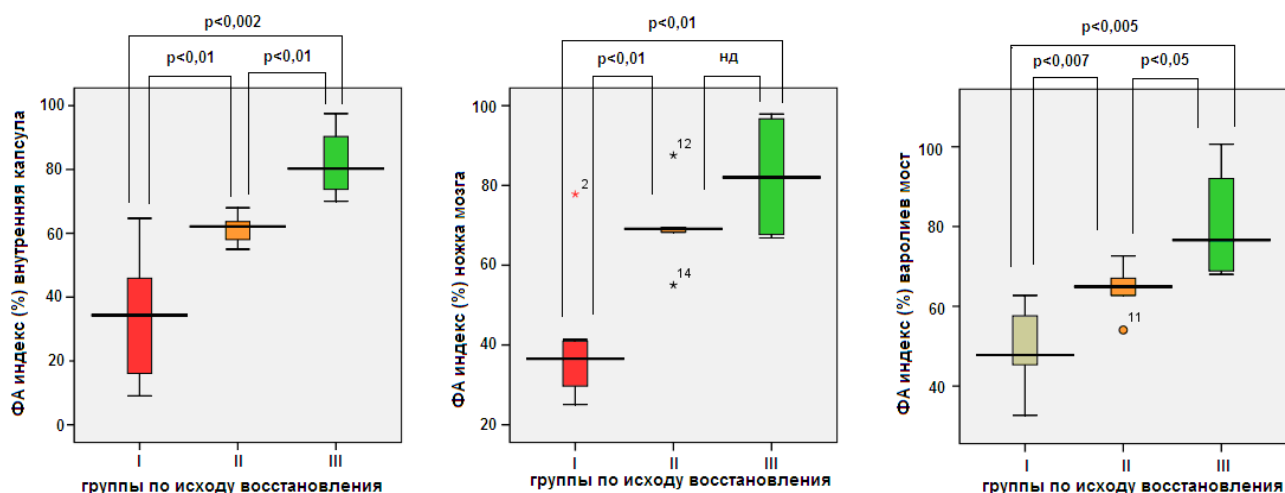
Показатели структурного поражения головного мозга		ИКД (индекс, %)		Объем инфаркта (мм ³)		Площадь сечения ножки мозга (индекс, %)	
		R	p	R	p	R	p
ФА (индекс, %)	внутренняя капсула	-0,52	0,02	-0,63	0,004	0,46	0,05
	ножка мозга	-0,64	0,003	-0,71	0,001	0,41	0,084
	варолиев мост	-0,64	0,003	-0,68	0,001	0,34	0,16

Проведенная корреляция МРТ-показателей структурного поражения головного мозга и двигательных нарушений (корреляционный анализ Spearman) выявила достоверную умеренную взаимосвязь степени пареза (в баллах) с объемом инфаркта мозга, площадью сечения ножки мозга, ИКД (индекс, %) и высокую взаимосвязь с ФА (индекс, %) в трех точках компактного расположения КСТ (**Таблица 7**).

Таблица 7. Взаимосвязь степени пареза и МРТ-показателей структурного поражения мозга (корреляционный анализ Spearman).

		парез (баллы)	
		R	p
Объем инфаркта (мм ³)		0,5	0,03
Площадь сечения ножки мозга индекс (индекс, %)		-0,41	0,06
ИКД (индекс, %)	внутренняя капсула	0,58	0,01
	ножка мозга	0,68	0,001
	варолиев мост	0,67	0,002
ФА (индекс, %)	внутренняя капсула	-0,89	<0,0001
	ножка мозга	-0,73	<0,0001
	варолиев мост	-0,82	<0,0001

В отношении ФА (индекс, %), имеющего наиболее высокую взаимосвязь со степенью пареза, было проведено сопоставление его значений во всех точках исследования КСТ у больных трех групп с разным исходом двигательного восстановления (неблагоприятное, умеренное, благоприятное) (**Рисунок 9**).



Группы исхода восстановления: I – неблагоприятное (плегия, грубый парез), II – умеренное (выраженный парез), III – благоприятное (умеренный, легкий парез)

Рисунок 9. Сопоставление ФА (индекс, %) во внутренней капсуле, ножке мозга и варолиевом мосту у больных с разным исходом двигательного восстановления (Mann-Witney U тест; $p < 0,05$ обозначены на схеме).

Из **Рисунка 9** видно, что выявлены достоверные отличия ФА (индекс, %), измеренного на разных уровнях КСТ (внутренняя капсула, ножка мозга, мост мозга) между группами больных с разным исходом двигательного восстановления, что позволяет рассматривать ФА (индекс, %), как биомаркер двигательных нарушений.

С помощью ROC анализа были определены пороговые значения ФА (индекс, %) во всех точках исследования КСТ при неблагоприятном исходе восстановления (**Таблица 8**).

Таблица 8. Пороговые значения ФА (индекс, %) при неблагоприятном исходе восстановления движений (ROC анализ).

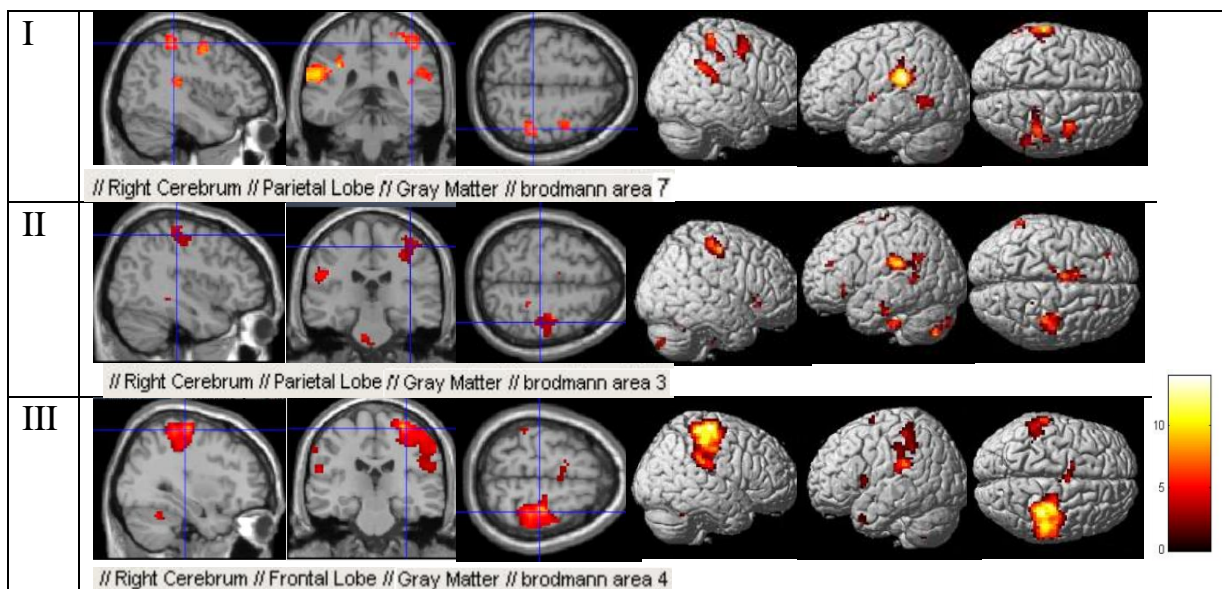
	Пороговое значение ФА (индекс, %)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Площадь под кривой	p
Внутренняя капсула	50	90	80	0,85	0,008
Ножка мозга	42	100	90	0,93	0,001
Варолиев мост	63	80	100	0,92	0,001

Как видно из **Таблицы 8**, полученные пороговые значения ФА (индекс, %) неблагоприятного исхода восстановления характеризовались высокой чувствительностью, специфичностью и площадью под кривой при высокой

степени достоверности. Таким образом, ФА (индекс, %) во внутренней капсуле <50%, ножке мозга < менее 42%, мосту мозга <63% соответствует неблагоприятному исходу восстановления и, учитывая, в целом, завершенность процесса дегенерации КСТ в хронической стадии ИИ - низкому реабилитационному потенциалу больного и малой перспективности последующей реабилитации.

12.2. ФМРТ-паттерны реорганизованных сенсомоторных нейрональных сетей при двигательных нарушениях разной выраженности и особенности их формирования при поражении сенсомоторной коры и КСТ

Статистические карты активации реорганизованных сенсомоторных нейрональных сетей групп больных с разными исходами двигательного восстановления представлены на **Рисунке 10**.



Группы исходы восстановления: I – неблагоприятное (плегия, грубый парез), II – умеренное (выраженный парез), III – благоприятное (умеренный, легкий парез).

Рисунок 10. ФМРТ-BOLD статистические карты активации головного мозга групп больных с различными исходами восстановления, «наложенные» последовательно на сагиттальные, коронарные, аксиальные срезы мозга и 3D изображения мозга с видом со стороны полушария противоположного движению, со стороны движения и сверху.

При благоприятном восстановлении доминирующий кластер активация группы располагался в первичной СМК, при умеренном - уменьшался в своем объеме и при неблагоприятном исходе восстановления - смещался во вторичную СМК. Полученные данные совпадают с общепринятым мнением о том, что благоприятное восстановление сопряжено с формированием паттерна

активации, в котором доминирует активация в СМК пораженного полушария (физиологическая латерализация) и неблагоприятное – со смещением активации во вторичные сенсомоторные зоны, в том числе непораженного полушария (заместительный паттерн активации) [Calautti C., Baron J.C., 2003; Carey L.M. et al., 2005, 2006; Ward N.S., Frackowiak R.S., 2006; Rossinni P.M. et al., 2007].

Для уточнения закономерностей формирования паттерна активации реорганизованных нейрональных сетей сенсомоторной системы и разрешения предположения о том, что формирование паттерна активации может быть обусловлено поражением прямых проекций КСТ, был проведен корреляционный анализ между объемом активации в СМК пораженного полушария, структурной целостностью КСТ, оцениваемого по ФА, сохранностью моторной коры (МК) и сенсорной коры (СК) (Таблица 9).

Таблица 9. Взаимосвязь показателей активации коры со структурной целостностью КСТ (ФА, индекс %), МК, СК у больных с разной степенью выраженности двигательных нарушений (корреляционный анализ Spearman).

	ФА (индекс, %)						Поражение			
	внутренняя капсула		ножка мозга		варолиев мост		МК		СК	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Объем активации СМК пп (мм ³)	0,5	0,02	0,6	0,002	0,6	0,002	-0,3	0,09	-0,4	0,03
Парез (баллы)	-0,89	0,000	-0,75	0,000	-0,87	0,000	нд		нд	

Из Таблицы 9 видно, что выявлены достоверные умеренные прямые корреляционные зависимости между объемом активации СМК пп и ФА (индекс, %). Это предполагает, что формирование паттерна активации первичной СМК предопределено количественной сохранностью КСТ, связанной с его непосредственным повреждением и восходящей дегенерацией.

Анализ индивидуальных фМРТ карт активации с оценкой СМК пп подтвердил, что паттерн активации не является определяющим для восстановления двигательной функции. Выявлено, что при благоприятном восстановлении (III группа) у всех 7 больных активация доминировала в СМК пп (физиологическая латерализация), при умеренном (II группа) и

неблагоприятном восстановлении (I группа) она также отмечалась у части больных (2 из 5 и 5 из 13 больных соответственно). Таким образом, анализ индивидуальных карт активации свидетельствует 1) о невозможности использовать их в качестве прогностических у больных с тяжелыми и выраженными двигательными нарушениями; 2) о ведущем значении для восстановления движений в кисти сохранности КСТ, поскольку наличие феномена активации СМК пп при отсутствии движений – свидетельство неспособности функционально сохранной СМК реализовывать программу движений через поврежденные нисходящие двигательные пути.

ВЫВОДЫ

1. Частота ИИ в молодом возрасте (до 45 лет) среди ИИ всех возрастных категорий составляет 14%.
2. Основными причинами ИИ в молодом возрасте являются: диссекция экстраинтракраниальных артерий (28%), кардиоэмболия (12%), АФС (11%), более редкими - артериальная гипертензия (7%), коагулопатии неуточненного генеза (6%), изолированный церебральный артериит (5%), атеросклероз (3%), митохондриальная цитопатия (1%), полицитемия (0,7%), болезнь Мойя-мойя (0,4%). В 25% случаев причина ИИ установлена не была (криптогенный ИИ).
3. Характерными клиническими проявлениями ИИ при диссекции являются его развитие у практически здоровых лиц, наличие провоцирующих факторов (травма, физическое напряжение, наклоны/повороты головы и другие), присутствие головной/шейной боли обычно на стороне пораженной артерии, хороший прогноз для жизни (летальность - 1,6%) и восстановления нарушенных функций при экстракраниальной локализации диссекции, редкость рецидивов (10%).
4. Диагноз диссекции подтверждается обнаружением типичных ангиографических признаков: симптомов «четок», «струны», «пламени свечи», двойного просвета. Выявление интрамуральной гематомы – прямого признака диссекции, возможно при МРТ шеи со 2-3 дня и на протяжении последующих 2-3 месяцев, лучше всего в режиме T1 fat sat. В 69% случаев экстракраниальной и 86% случаев интракраниальной диссекции по прошествии этого срока происходит реканализация артерии – косвенный признак диссекции. Изолированная окклюзия или пролонгированный стеноз, выявляемые в поздние сроки ИИ, могут быть следствием диссекции. Диагностические возможности дуплексного сканирования ограничены при интра- и прекраниальной диссекции, при локальной интрамуральной гематоме в канале позвоночной артерии и снижении сигнала от отслоенной интимы (через 3-4 недели).

5. Характерными особенностями ИИ при АФС являются более частое развитие у женщин (82%), склонность к рецидивам в отсутствие приема антикоагулянтов (42%), сочетание с преходящими НМК (51%), хорошее восстановление двигательных нарушений, развитие тромботических окклюзий в ветвях интракраниальных артерий при интактности экстракраниальных артерий, сочетание очаговых и диффузных изменений головного мозга по данным нейровизуализации, наличие системных проявлений более чем у половины больных (тромбозы периферических вен, невынашивание беременности, инфаркт миокарда, уплотнение/утолщение клапанов сердца, тромбоцитопения, почечный синдром) и неврологических нарушений, не связанных с тромбозами (головные боли, эпилептические припадки, хорей). Синдром Снеддона (сочетание НМК и ливедо) – наиболее тяжелый вариант АФС, при котором в отсутствие профилактики антикоагулянтами у трети больных развивается деменция коркового типа.
6. Кардиоэмболический инсульт в молодом возрасте в половине случаев обусловлен поражением клапанов сердца и редко (4%) - мерцательной аритмией, характерной для старших возрастных групп.
7. ИИ при изолированном церебральном артериите чаще развивается постепенно, головная боль не характерна. Диагноз подтверждается обнаружением при ангиографии сети коллатералей вокруг стенозированного или окклюзированного сегмента средней мозговой артерии и накоплением контрастного вещества утолщенной стенкой внутренней сонной артерии. Клинические и лабораторные признаки системного воспаления отсутствуют.
8. Причины криптогенного ИИ неоднородны. Проведение в остром и подостром периодах инсульта МРА и МРТ шеи может снизить частоту криптогенного ИИ за счет верификации диссекции, которая после 3 месяцев может не обнаруживаться.
9. Сочетанное повышение фактора фон Виллебранда - VIII фактора свертывания крови, плазминогена - плазмин-ингибитора может рассматриваться как биомаркер повышенного тромбогенного риска, поскольку обнаруживается при коагулопатиях и кардиоэмболии.

Характерное для АФС сочетанное повышение АЧТВ, плазминогена, СРБ, СОЭ, при нормальном уровне протеина С может свидетельствовать о связи коагуляционных нарушений и воспаления. Повышение гематокрита при снижении протеина С является фактором риска развития кардиоэмболии.

10. Гипергомоцистеинемия (легкая или умеренная) является фактором риска, а не причиной ИИ в молодом возрасте, так как встречается при его различном генезе.
11. Мутации в генах протромбина, V фактора свертывания крови, МТГФР не являются причиной криптогенного инсульта, поскольку со сходной частотой встречаются в контроле. Мутации в генах протромбина, V фактора свертывания крови, МТГФР могут усиливать тромботические тенденции при коагулопатиях и кардиоэмболии, так как встречаются при них статистически значимо чаще, чем в контроле.
12. ФА (индекс, %) в проекции компактного расположения кортикоспинального тракта является показателем его структурной целостности, биомаркером степени двигательных нарушений и может использоваться при прогнозе восстановления двигательных функций. Снижение ФА (индекс, %) во внутренней капсуле <50%, ножке мозга <42%, варолиевом мосту <63% соответствует неблагоприятному восстановлению движений с низким реабилитационным потенциалом.
13. Формирование фМРТ-паттерна активации сенсомоторной коры зависит от структурной целостности кортикоспинального тракта и сенсомоторной коры. Паттерн активации сенсомоторной коры при выраженных и тяжелых двигательных нарушениях не может использоваться для прогноза восстановления движений и оценки эффективности реабилитации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Уточнение причины ИИ в молодом возрасте основывается на анализе клинической картины инсульта, сопутствующих и перенесенных заболеваний, а также исследовании в остром периоде экстра- и интракраниальных артерий с использованием режимов визуализации

интрамуральной гематомы при подозрении на диссекцию и исследования с контрастированием при подозрении на артериит, нейровизуализации мозга, проведении ЭхоКГ и определении аФЛ (аКЛ, ВА).

2. При диссекции, одной из частых причин ИИ, нейровизуализационные исследования (МРА/КТА, МРТ в режиме T1 fat sat) для выявления интрамуральной гематомы и оценки проходимости артерий должны проводиться с учетом динамики патологического процесса (выявление интрамуральной гематомы через 2-3 дня после развития диссекции и на протяжении последующих 2-3 месяцев, частая реканализация просвета через 2-3 месяца). Это позволит избежать ложноотрицательных данных и снизить долю криптогенного инсульта.
3. Отрицательные результаты дуплексного сканирования, возможности которого в диагностике диссекции экстракраниальных артерий головы ниже, чем при МРА, КТА, являются показанием к проведению МРА, КТА при наличии характерных клинических признаков диссекции.
4. Больные с мигренеподобными головными болями и признаками слабости соединительной ткани (стигмы дисплазии, артериальная гипотония, пролапс митрального клапана, открытое овальное окно) должны быть отнесены в группу риска по развитию диссекции.
5. Больные с ИИ и клиническими признаками коагулопатии неуточненного генеза, в первую очередь больные с СС аФЛ-, также как и больные СС аФЛ+ нуждаются в постоянном приеме антикоагулянтов. Это позволяет предотвратить повторные ИИ и развитие сосудистой деменции.
6. Отсутствие признаков активации системного гемостаза не исключает тромбофилию, как причину развития ИИ.
7. Наличие легкой или умеренной гипергомоцистеинемии не является причиной ИИ в молодом возрасте и требует дальнейших исследований по выяснению причины ИИ.
8. Мутации в генах протромбина, V фактора свертывания крови, МТГФР не имеют самостоятельного значения в развитие ИИ. Их обнаружение не служит основанием для прекращения дальнейшего поиска причины ИИ и не

является показанием для назначения антикоагулянтов с целью вторичной профилактики.

9. ФА (индекс, %) может использоваться в оценке потенциала больного к дальнейшему двигательному восстановлению в хронической стадии ИИ. При снижении ФА (индекс, %) ниже порогового уровня (внутренняя капсула <50%, ножка мозга <42%, варолиев мост <63%) возможности к восстановлению движений и эффективность проводимой реабилитации резко ограничены.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Патрушева Н.Л., Коваленко Т.Ф., Патрушев Л.И. Полиморфизм генов 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктазы, протромбина и V фактора свертывания крови у молодых больных с ишемическим инсультом. **Клиническая медицина** 2012; 3: 34-37.
2. Добрынина Л.А. Возможности функциональной и структурной нейровизуализации в изучении восстановления двигательных функций после ишемического инсульта. **Анналы клинической и экспериментальной неврологии** 2011; 5(3): 53-61.
3. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А. Инсультоподобные нарушения и ишемические инсульты при митохондриальных заболеваниях. **Клиническая медицина** 2010; 6: 7-14.
4. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Павлова Л.Н. Ишемический инсульт в молодом возрасте. **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова** 2011; 3: 4-8.
5. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Антитела к бета-2-гликопротеину I при синдроме Снеддона. Материалы XI Всероссийской конференции «Нейроиммунология». 15-18 мая 2002 года. Санкт-Петербург 2002. С. 82-83.
6. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Шабалина А.А., Костырева М.В. Состояние гемостаза у больных с ишемическим инсультом при диссекции

- церебральных артерий. X Всероссийский съезд неврологов с международным участием. Нижний Новгород 2012. С. 59.
7. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Ботвин И.М. Ишемические нарушения мозгового кровообращения и кардиогенная эмболия при антифосфолипидном синдроме. Труды 1 Национального Конгресса «Кардионеврология». Под ред. Пирадова М.А., Фоякина А.В. Москва 2008: 320.
 8. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Кремнева Е.И., Павлова Л.Н. Диссекция внутренней сонной артерии: локализация и механизмы развития инфарктов головного мозга. **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт 2011; 12: 10-16.**
 9. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Патрушев Л.И., Коваленко Т.Ф., Александрова Е.Н. Генетические маркеры тромбозов при первичном антифосфолипидном синдроме с неврологическими проявлениями. Нейроиммунология. Материалы XII Всероссийской конференции. Санкт-Петербург 2003. С. 45-46.
 10. Добрынина Л.А., Коновалов Р.Н., Кремнева Е.И., Кадыков А.С. Магнитно-резонансная томография в оценке двигательного восстановления больных с супратенториальными инфарктами. X Всероссийский съезд неврологов с международным участием. Нижний Новгород 2012.
 11. Добрынина Л.А., Коновалов Р.Н., Кремнева Е.И., Кадыков А.С. МРТ в оценке двигательного восстановления больных с хроническими супратенториальными инфарктами. **Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2012; 6(2): 4-10.**
 12. Добрынина Л.А., Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Кадыков А.С. Использование пассивной двигательной парадигмы в оценке сенсомоторной системы методом функциональной МРТ. **Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2011; 5(3): 11-19.**
 13. Добрынина Л.А., Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Кадыков А.С. Функциональная реорганизация сенсомоторной коры при двигательных нарушениях различной выраженности у больных с хроническими

супратенториальными инфарктами. **Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2012**; 6(3): 4-13

14. Древаль М.В., Кротенкова М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Коновалов Р.Н. Дифференциальная диагностика диссекции экстракраниальных отделов внутренней сонной артерии и позвоночной артерии и внутриартериального тромбоза с помощью МТР и МРА. Тезисы на 11 международную конференцию «Высокие медицинские технологии 21 века». Бенидорм. Испания. 20-27 октября 2012.
15. Древаль М.В., Куликова С.Н, Коновалов Р.Н., Брюхов В.В., Кротенкова М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Магнитно-резонансная ангиография и МРТ в режиме T1f/s в диагностике спонтанной диссекции экстракраниальных отделов внутренних сонных и позвоночных артерий. VI Всероссийский национальный Конгресс лучевых диагностов и терапевтов. 30 мая – 1 июня Москва. Радиология 2012; С. 186-187.
16. Калашникова Л.А, Добрынина Л.А., Древаль М.В., Коновалов Р.Н. Изолированная шейно-головная боль – проявление диссекции позвоночной и внутренней сонной артерий. X Всероссийский съезд неврологов с международным участием. Нижний Новгород 2012. С. 81.
17. Калашникова Л.А, Добрынина Л.А., Коновалов Р.Н. Древаль М.В., Кротенкова М.В. Спектр клинических проявлений диссекции церебральных артерий. X Всероссийский съезд неврологов с международным участием. Нижний Новгород 2012. С. 81.
18. Калашникова Л.А., Александрова Е.Н., Самсонов М.Ю., Добрынина Л.А., Новиков А.А., Амирова М.К., Насонов Е.Л. Растворимая сосудистая молекула адгезии 1 при синдроме Снеддона: клиническое и прогностическое значение. **Клиническая медицина 2002**; 10: 35-38.
19. Калашникова Л.А., Берковский А.Л., Добрынина Л.А., Сергеева Е.В., Козлов А.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. VIII фактор свертывания крови при синдроме Снеддона. **Клиническая медицина 2003**; 9: 42-45.
20. Калашникова Л.А., Берковский А.Л., Добрынина Л.А. Сергеева Е.В., Козлов А.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Фактор VIII свертывания крови при

- синдроме Снеддона. 7 Национальная конференция «Новое в изучении патогенеза, диагностики, профилактики и лечения гемостаза». 27-29 марта 2002 года. Москва 2002. С. 66.
21. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте и кардиальная патология. II Национальный Конгресс «Кардионеврология». 4-5 декабря 2012 года. Москва 2012.
22. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Александрова Е.Н., Берковский А.Л., Сергеева Е.В. Антитела к фосфолипидам и синдром Снеддона. Нейроиммунология. Материалы XII Всероссийской конференции. Санкт-Петербург 2003. С. 63.
23. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Антитела к фосфолипидам и неврологические нарушения. Материалы XI Всероссийской конференции «Нейроиммунология». 15-18 мая 2002 года. Санкт-Петербург. 2002. С. 118-119.
24. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Неврологические проявления первичного антифосфолипидного синдрома. **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт 2005**, 13: 19-24.
25. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Ишемический инсульт у детей при спонтанной диссекции (расслоении) интракраниальных артерий. **Вопросы современной педиатрии 2009**; 1: 142-146.
26. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Решетняк Т.М., Александрова Е.А., Ложникова С.М., Гулевская Т.С., Насонов Е.Л. Синдром Снеддона и системная красная волчанка с цереброваскулярными нарушениями и распространенным ливедо. **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005**; 7: 21-25.
27. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Патрушева Н.Л. Коваленко Т.Ф., Патрушев Л.И., Александрова Е.Н., Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Насонов Е.Л. Мутации генов, сочетающиеся с тромбозами, при

- ишемическом инсульте у больных с первичным антифосфолипидным синдромом. **Терапевтический архив** 2005; 10: 49-53.
28. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Сахарова А.В., Чайковская Р.П., Назарова М.А., Мир-Касимов М.Ф., Патрушева Н.Л., Патрушев Л.И., Коновалов Р.Н., Процкий С.В. Мутация A3243G в митохондриальной ДНК при диссекции магистральных артерий головы. **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова** 2012; 112 (1): 84-89.
29. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Сахарова А.В., Чайковская Р.П., Мир-Касимов М.Ф., Коновалов Р.Н., Шабалина А.А., Костырева М.В., Гнездицкий В.В., Процкий С.В. Инсультоподобные эпизоды при митохондриальной энцефаломиопатии с лактат-ацидозом. **Анналы клинической и экспериментальной неврологии** 2010; 4(3): 50-57.
30. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Устюжанина М.К. Гипергомоцистеинемия и поражение головного мозга. **Неврологический журнал** 2004; 9(3): 48-54.
31. Калашникова Л.А., Кадыков А.С., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Коновалов Р.Н. Диссекция внутренней сонной артерии и ишемические нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте. VIII Всероссийский съезд неврологов. Казань 2001: 38.
32. Калашникова Л.А., Коновалов Р.Н., Добрынина Л.А. Ишемический инсульт при спонтанной изолированной диссекции задней мозговой артерии в молодом возрасте. **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт** 2009; 5: 3-10.
33. Калашникова Л.А., Патрушев Л.И., Коваленко Т.Ф., Добрынина Л.А. Мутации в генах фактора V(G1691A, FV, LEIDEN), протромбина и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у больных молодого возраста с ишемическим инсультом. Первая Всероссийская научная конференция «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». Москва 2003; 11: 18.
34. Калашникова Л.А., Сахарова А.В., Добрынина Л.А., Чайковская Р.П., Мир-Касимов М.Ф., Коновалов Р.Н., Процкий С.В., Шабалина А.В., Костырева

- М.В. Митохондриальная артериопатия – причина спонтанной диссекции церебральных артерий. **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт 2010**; 4: 3-11.
35. Калашникова Л.А., Сахарова А.В., Добрынина Л.А., Чайковская Р.П., Назарова М.А., Мир-Касимов М.Ф., Процкий С.В., Щипакин В.Л. Ультраструктурные изменения артерий кожи у больных со спонтанной диссекцией церебральных артерий. **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011**; 7: 54-60.
36. Калашникова Л.А., Сахарова А.В., Добрынина Л.А., Чайковская Р.П., Назарова М.А., Мир-Касимов М.Ф., Патрушев Л.И., Патрушева Н.Л., Шабалина А.А., Костырева М.В. Митохондриальная цитопатия – одна из причин артериопатии при диссекции церебральных артерий. X Всероссийский съезд неврологов с международным участием. Нижний Новгород 2012. С. 82.
37. Калашникова Л.А., Ревенок Е.В., Добрынина Л.А., Ложникова С.Н., Гулевская Т.С. Деменция при синдроме Снеддона. В книге: Когнитивные расстройства: современные аспекты диагностики и лечения. Российская конференция с международным участием. 13-15 декабря 2005. Москва 2005.
38. Сахарова А.В., Чайковская Р.П., Калашникова Л.А., Мир-Касимов М.Ф., Назарова М.А., Пыхтина Т.Н., Добрынина Л.А. Морфологические и ультраструктурные признаки митохондриальной цитопатии в скелетных мышцах и микрососудах мышц и кожи при диссекции церебральных артерий, ассоциированной с мутацией A3243G в митохондриальной ДНК. **Архив патологии 2012**; 74(2): 51-56.
39. Устюжанина М.К., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Берковский А.Л. Клиническое значение феномена удлинения времени свертывания при определении волчаночного антикоагулянта у больных с ишемическим инсультом. X Международный Конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. Греция, Афины 2005 год. Аллергология и иммунология 2005; 6(3): 364.

40. Устюжанина М.К., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Александрова Е.Н. Волчаночный антикоагулянт и ишемические нарушения мозгового кровообращения. *Нейроиммунология* 2004; 2(2): 106-107. Материалы XIII Всероссийской конференции “Нейроиммунология” 24-27 мая 2004 г. Санкт-Петербург 2004.
41. Устюжанина М.К., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Берковский А.Л., Сергеева Е.В. Особенности выявления волчаночного антикоагулянта при ишемическом инсульте. *Нейроиммунология. Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал* 2005; 3(2): 236-237. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. XIV Всероссийская конференция «Нейроиммунология» 19-22 мая 2005 года. Санкт-Петербург 2005 год.
42. Kalashnikova L., Berkovski A., Dobrynina L. et al. Factor VIII (FVIII) activity in patients with Sneddon’s syndrome (SS). *Lupus* 2002; 11(9): 601. Special issue. 10th International Journal on antiphospholipid antibodies.
43. Kalashnikova L., Chehonin V., Gurina O., Dzhamantaeva B., Dobrynina L. et al. Antibodies to myelin basic protein, glial fibrillary acidic protein and neurospecific enolase in patients with primary antiphospholipid syndrome and nervous system involvement. *Thrombosis Research. Special issue 11th International Congress on Antiphospholipid antibodies 14-18 November 2004. Sydney, Australia. 2004;* 114: 644.
44. Kalashnikova L., Lozhnikova S., Dobrynina L. et al. Sneddon’s syndrome and systemic lupus erythematosus with cerebrovascular disease and livedo reticularis. *Lupus* 2002; 11(9): 560. Special issue. 10th International Journal on antiphospholipid antibodies.
45. Kalashnikova L., Patrusheva N., Patrushev L., Kovalenko T., Dobrynina L. et al. Factor V Leiden (G1691A), prothrombin (G2021A) and 5,10-methylentetrahydrofolatereductase (C677T) gene mutations in patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS) and cerebrovascular disease. *Thrombosis Research* 2004; 114: 648. Special issue 11th International Congress on Antiphospholipid antibodies 14-18 November 2004. Sydney, Australia 2004.

46. Kalashnikova L., Patrusheva N., Patrushev L., Kovalenko T., Dobrynina L. et al. Factor V LEIDEN, prothrombin G 20210A, and MTGFR C677T gene mutations in patients with primary antiphospholipid syndrome and cerebrovascular disorder. *J Thromb and Haemost* 2003 (supplement 1 July): P0994. XIX International Congress. Birmingham, UK.
47. Kalashnikova L., Revenok E., Dobrynina L. et al. Dementia in Sneddon's syndrome. Third International Congress on Vascular Dementia. Prague. Oct 2003.
48. Kalashnikova L.A., Alexandrova E.N., Dobrynina L.A. et al. Parietic neurosyphilis and anticardiolipin antibodies. *J. Autoimmunity* 2000; 15(2): 75.
49. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Aleksandrova E.N. et al. Antiphosphatidylethanolamine antibodies in patients with Sneddon's syndrome. *Thrombosis Research* 2004; 114: 644. Special issue 11th International Congress on Antiphospholipid antibodies 14-18 November 2004. Sydney, Australia 2004.
50. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Alexandrova E.N. et al. Anticardiolipin antibodies and ischemic stroke due to spontaneous cerebral artery dissection. 13 International Congress on antiphospholipid antibodies. Galveston, Texas 13-16 April, 2010.
51. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Nassonon E.L. et al. Sneddon's syndrome (SS) with antiphospholipid antibodies (aPL) and primary antiphospholipid syndrome (PAPS) with cerebrovascular disease (CVD). *J. Autoimmunity* 2000; 15(2): 11.
52. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Sakharova A.V. et al. Dissection of cerebral arteries in patient with MELAS. 15 Congress of European Federation of Neurological Sciences. Budapest. Hungary, Sept 10-12, 2011.

Сокращения, применяемые в тексте

аКЛ	антикардиолипидные антитела
аФЛ	антифосфолипидные антитела
АФС	антифосфолипидный синдром
ВБС	вертебрально-базиллярная система
ВИ	взвешенное изображение, например, T1-ВИ МРТ
ВСА	внутренняя сонная артерия
ВА	волчаночный антикоагулянт
ДСА	дигитальная субтракционная ангиография
ДВИ	диффузионно-взвешенное изображение
ДТИ	диффузионно-тензорное изображение
ДС	дуплексное сканирование
ЗМА	задняя мозговая артерия
ИКД	измеряемый коэффициент диффузии
ИМГ	интрамуральная гематома
ИИ	ишемический инсульт
КТА	компьютерная томографическая ангиография
КСТ	кортикоспинальный тракт
МРА	магнитнорезонансная ангиография
МТГФР	метилентетрагидрофолатредуктаза
МК	моторная кора
НМК	нарушение мозгового кровообращения
нп	непораженное полушарие
ОА	основная артерия
ООО	открытое овальное окно
ПА	позвоночная артерия
ПНМК	преходящее нарушение мозгового кровообращения
пп	пораженное полушарие
СМК	сенсомоторная кора
СК	сенсорная кора
СС	синдром Снеддона
СМА	средняя мозговая артерия
ФА	фракционная анизотропия
фМРТ	функциональная МРТ
ЦВН	цереброваскулярные нарушения
ЧПЭхоКГ	чреспищеводная эхокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
ROC	Receiver Operator Characteristic (анализ)