Всероссийское общество неврологов

Национальная ассоциация по борьбе с инсультом

**РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ**

Координаторы проекта:

Академик РАМН, профессор Е. И.Гусев

Член-корреспондент РАМН, профессор В. И.Скворцова

Эксперты, участвовавшие в разработке клинических рекомендаций:

А. М.Алашеев, к. м.н. (Екатеринбург)

А. А.Белкин, д. м.н. профессор (Екатеринбург)

И. А.Вознюк, д. м.н. профессор (Санкт-Петербург)

Л. В. Губский, д. м.н профессор (Москва)

Т. В.Демин (Казань)

А. Г.Кочетов, д. м.н., профессор (Москва)

В. Г. Лелюк, д. м.н. профессор (Москва)

Л. В.Стаховская, д. м.н. профессор (Москва)

Д. Р.Хасанова, д. м.н. профессор (Казань)

Н. А. Шамалов, к. м.н, доцент (Москва)

Содержание

Список сокращений……………………………………………………….….4

Введение. 6

Раздел 1. Классификация, механизм действия фибринолитических препаратов……………………………………………………………………..7

Раздел 2. Показания и противопоказания к проведению тромболитической терапии.. 8

Раздел 3. Протокол проведения тромболитической терапии………….11

3.1 Обследование пациентов до проведения тромболитической терапии.............................................................................................................11

3.2 Протокол проведения тромболитической терапии………………….12

3.3 Контроль и коррекция уровня артериального давления при проведении тромболитической терапии………………………………….14

Раздел 4. Сопутствующая терапия. ....15

4.1 Запрещенные препараты.. ..16

Раздел 5. Позитивные эффекты и риски тромболитической терапии…….16

5.1Критерии эффективности………………………………………………16

5.2 Осложнения тромболитической терапии, их диагностика и лечение…17

Раздел 6. Диагностические методы при проведении тромболитической терапии…………………………………………………..………….………….19

6.1 Методы нейровизуализации 19

6.2Методы ультразвуковой диагностики. 30

Приложение 1: Шкала инсульта NIH……………………………………….38

Приложение 2:Шкала ASPECTS……………………………………………47

Приложение 3. Контроль и коррекция артериального давления при проведении тромболитической терапии …………………………………..49

Список сокращений

АД – артериальное давление

АСБ – атеросклеротическая бляшка

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БЦА – брахиоцефальные артерии

ВСА – внутренняя сонная артерия

ДС – дуплексное сканирование

ДВИ - диффузионно-взвешенные изображения

ЗМА – задняя мозговая артерия

ИИ – [ишемический](http://pandia.ru/text/category/ishemicheskaya_boleznmz_serdtca/) инсульт

КТ – компьютерная томография

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

НСА – наружная сонная артерия

ОСА – общая сонная артерия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПА – позвоночная артерия

ПМА – передняя мозговая артерия

ПКА – подключичная артерия

СМА – средняя мозговая артерия

Т2\*-ВИ - Т2\*-взвешенные изображения (на основе градиентного эхо)

Т1-ВИ – Т1- взвешенные изображения

Т2-ВИ – Т2- взвешенные изображения

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТКДС – транскраниальное дуплексное сканирование

ТКДМ – транскраниальное допплеровское мониторирование

ТЛТ – тромболитическая терапия

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ASPECTS - Alberta stroke program early CT score, шкала оценки ранних КТ-признаков ишемии головного мозга

FLAIR – Fluid Attenuated Inversion Recovery (Т2-ВИ с подавлением сигнала от «свободной» воды)

NIH – шкала инсульта Национального института здоровья США

rt-PA – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена

Введение

Церебральный инсульт занимает второе место по частоте смертельных случаев от болезней системы кровообращения в Российской Федерации. Ежегодная смертность от инсульта в России – одна из наиболее высоких в мире (175 случаев на 100 тыс. населения в год). Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составляет 34,6%, а в течение года умирают около 50% больных, т. е. каждый второй заболевший.

Международный опыт показывает, что снижение смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний достигается в результате реализации координированного комплекса мер, основными из которых являются повышение информированности населения о факторах риска сосудистых заболеваний и их профилактике, внедрение эффективных профилактических программ и совершенствование [системы медицинской](http://pandia.ru/text/category/meditcinskoe_oborudovanie/) помощи при инсульте.

Новые подходы к лечению ишемического инсульта включают применение современных высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга в первые часы заболевания, направленных на восстановление кровотока в пораженном сосуде, что позволяет предотвратить развитие необратимого повреждения вещества головного мозга либо уменьшить его объем, т. е. минимизировать степень выраженности остаточного [неврологического](http://pandia.ru/text/category/nevrologiya/) дефицита.

Безопасность и эффективность системного тромболизиса при ишемическом инсульте с помощью rt-PA (алтеплаза) были доказаны в ряде крупных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (NINDS, ECASS I, II, III, ATLANTIS), а также регистров SITS-MOST и SITS-ISTR.

Раздел 1. Классификация, механизм действия фибринолитических препаратов

Существует 5 поколений фибринолитиков:

I поколение – системные тромболитики: природные активаторы плазминогена (стрептокиназа, фибринолизин);

II поколение – фибриноселективные тромболитики: рекомбинантный тканевый активатор плазминогена (rt-PA);

III поколение – усовершенствованные формы rt-PA (тенектеплаза), рекомбинантная проурокиназа и другие активаторы плазминогена;

IV поколение – усовершенствованные активаторы плазминогена III поколения (биосинтетические);

V поколение – композиции тромболитиков (rt-PA + конъюгат «урокиназа–плазминоген» и др.).

Механизм действия алтеплазы подобен действию естественного тканевого активатора плазминогена (t-PA). Он является сериновой протеазой, которая в присутствии фибрина катализирует превращение плазминогена в плазмин. После в/в введения алтеплаза остается относительно неактивной в системном кровотоке. Она активируется, связываясь с фибрином, что вызывает превращение плазминогена в плазмин и ведет к растворению фибринового сгустка. Вследствие относительной специфичности в отношении фибрина, применение алтеплазы в дозе 100 мг ведет к умеренному уменьшению содержания циркулирующего фибриногена (примерно до 60% через 4 ч), который к 24 ч, как правило, повышается более чем до 80%. Концентрации плазминогена и α2-антиплазмина в крови через 4 ч уменьшаются, соответственно, до 20% и 35% от исходных значений, и через 24 часа вновь повышаются более чем до 80%. Значительное и длительное уменьшение уровня циркулирующего фибриногена отмечено лишь у нескольких пациентов.

Алтеплаза быстро выводится из кровотока и метаболизируется, главным образом, в печени. Плазменный клиренс препарата составляет 550-680 мл/мин.

T1/2 в α-фазе составляет 4-5 мин, это означает что через 20 мин в плазме остается менее 10% от исходной концентрации алтеплазы. Показано, что для оставшейся дозы алтеплазы, сохраняющегося глубоко в тканях T1/2 в β-фазе составляет около 40 мин.

Раздел 2. Показания и противопоказания к проведению тромболитической терапии

Показания

Проведение внутривенной тромболитической терапии показано пациентам с верифицированным ишемическим инсультом в случае, если время от появления первых симптомов заболевания до момента начала лечения не превышает 4,5 часов. Применение тромболитической терапии ограничено возрастными рамками от 18 до 80 лет.

Противопоказания

1. Время появления первых симптомов больше 4,5 часов от начала заболевания или время появления первых симптомов инсульта не известно (например, развитие инсульта во время сна — так называемый «ночной инсульт»).

2. Повышенная чувствительность к алтеплазе, гентамицину (остаточные следы от процесса производства).

3. Систолическое АД выше 185 мм рт. ст. или диастолическое АД выше 110 мм рт. ст. или необходимость в/в введения препаратов для снижения АД до этих границ.

4. Нейровизуализационные (КТ, МРТ) признаки внутричерепного кровоизлияния, опухоли мозга, артериовенозной мальформации, [абсцесса](http://pandia.ru/text/category/abstcess/) мозга, [аневризмы](http://pandia.ru/text/category/anevrizm/) церебральных сосудов.

5. Хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге

6. Подозрение на субарахноидальное кровоизлияние.

7. Признаки тяжелого инсульта: клинические (балл по шкале инсульта NIH > 25), нейровизуализационные (по данным КТ головного мозга и/или МРТ головного мозга в режиме ДВИ очаг ишемии распространяется на территорию более ⅓ бассейна СМА).

8. Одновременный прием пероральных антикоагулянтов, например, варфарина при МНО >1.3

9. Применение прямых антикоагулянтов (гепарин, гепариноиды) в предшествующие инсульту 48 часов со значениями АЧТВ выше нормы.

10. Предшествующие инсульт или тяжелая черепно-мозговая травма в течение 3 месяцев.

11. Существенный [регресс](http://pandia.ru/text/category/regressiya/) неврологической симптоматики за время наблюдения за пациентом.

12. Лёгкие неврологические симптомы (NIH £4 баллов).

13. Геморрагический инсульт или инсульт неуточненного характера в [анамнезе](http://pandia.ru/text/category/anamnez/).

14. Инсульты любого генеза в анамнезе у больного сахарным диабетом.

15. Желудочно-кишечные кровотечения или кровотечения из мочеполовой системы за последние 3 недели. Подтвержденные обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 месяцев.

16. Обширное кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 мес;

17. Тяжелые заболевания печени, включая печеночную недостаточность, цирроз печени, портальную гипертензию (с варикозным расширением вен пищевода), активный гепатит.

18. Острый панкреатит.

19. Бактериальный эндокардит, перикардит

20. Аневризмы артерий, пороки развития артерий и вен. Подозрение на расслаивающую аневризму аорты.

21. Новообразования с повышенным риском кровотечения

22. Большие операции или тяжёлые травмы в течение последних 14 суток, малые операции или инвазивные манипуляции в последние 10 дней.

23. Пункции некомпремируемых артерий и вен в течение последних 7 суток.

24. Длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация (более 2 мин);

25. Беременность, родовспоможение, 10 дней после родов.

26. Количество тромбоцитов </мкл.

27. Глюкоза крови менее 2,7 ммоль/л или более 22,0 ммоль/л.

28. Геморрагические диатезы, включая почечную и печёночную недостаточность.

29. Данные о кровотечении или острой травме (переломе) на момент осмотра.

30. Судорожные приступы в дебюте заболевания, если нет уверенности, что приступ является клинической манифестацией ишемического инсульта с постиктальным резидуальным дефицитом.

Дополнительные противопоказания для временного периода 3-4.5 часов от начала заболевания

1. Применение оральных антикоагулянтов, вне зависимости от значений МНО.

2. Предшествующий инсульт в сочетании с диабетом или без такового.

Раздел 3. Протокол проведения тромболитической терапии

3.1 Обследование пациентов до проведения тромболитической терапии

Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте должна проводиться в стационарах в условиях блока интенсивной терапии и реанимации при условии обязательного наличия в их структуре служб нейровизуализации (компьютерной или высокопольной магнитно-резонансной томографии) и [лабораторной диагностики](http://pandia.ru/text/category/laboratornaya_diagnostika/), функционирующих ежедневно круглосуточно (24/7/365). Тромболизис может проводиться лишь после исключения геморрагического характера поражения мозга. Кроме этого, необходимо наличие возможности проведения неотложной консультации врача-нейрохирурга.

Необходимо максимально стремиться к сокращению времени от момента поступления пациента в стационар до начала введения тромболитика (время «от двери до иглы», door-to-needle time), которое не должно превышать 60 минут (оптимально – менее 40 минут). С целью уменьшения временных затрат при поступлении пациентов с клиникой инсульта необходимы соблюдение отработанного порядка действий персонала, обязательное соблюдение стандартного диагностического протокола, использование формализованных шкал и алгоритмов.

При поступлении больного с симптомами инсульта необходимы:

1. Сбор анамнеза (с обязательным указанием точного времени начала заболевания, данными о перенесенных инсультах, кровотечениях, эпилептических приступах, [хирургических](http://pandia.ru/text/category/hirurgiya/) вмешательствах и манипуляциях).

2. Оценка жизненно важных функций (ЧДД, ЧСС, АД) и неврологического статуса по общепринятым методикам с исследованием общемозговых, менингеальных и очаговых симптомов.

3. Оценка неврологического статуса с использованием шкалы инсульта NIH (см. Приложение 1), позволяющей количественно отразить степень выраженности неврологического дефицита. При суммарном балле 25 и более по шкале NIH фибринолитическая терапия противопоказана.

4. Безотлагательное проведение бесконтрастной компьютерной томографии головного мозга. Заключение о результатах КТ должно быть получено в течение 40 минут от поступления пациента в стационар.

5. Забор венозной крови для определения клинического анализа крови (с обязательным определением количества тромбоцитов), уровня гликемии, показателей МНО и АЧТВ. Результаты указанных анализов должны быть получены в течение 20 минут от поступления больного в стационар.

6. Установка кубитального периферического венозного катетера.

Риск и потенциальная польза тромболизиса должны обсуждаться с пациентом и/или его семьей.

3.2 Протокол проведения тромболитической терапии

При проведении тромболитической терапии в блоке интенсивной терапии и реанимации необходимо обеспечить в течение, как минимум, 24 часов мониторирование следующих жизненно важных функций:

1) уровня АД;

2) частоты сердечных сокращений;

3) частоты дыхательных движений;

4) температуры тела;

5) сатурации кислородом.

Введение тромболитика должно быть начато как можно раньше. Рекомендуемая доза алтеплазы – 0,9 мг/кг массы тела (максимальная доза – 90 мг); 10% дозы вводится в виде болюса внутривенно струйно в течение 1 минуты, а оставшаяся часть (90%) – внутривенно капельно в течение 1 часа. При проведении процедуры фибринолиза не следует одновременно вводить другие препараты.

Во время процедуры тромболитической терапии и по ее завершении в течение суток необходимо контролировать динамику неврологического статуса.

Кратность оценки неврологического статуса по шкале NIH:

1. Во время проведения ТЛТ – каждые 15 минут.

2. Каждые 30 минут последующие 6 часов.

3. До 24 часов после процедуры тромболизиса – каждые 60 минут.

Следует отметить необходимость тщательного исследования менингеального синдрома (ригидность задних мышц шеи, скуловой симптом Бехтерева, симптомы Кернига, Брудзинского, Мондонези, Менделя и другие) при каждом осмотре больного, поскольку шкала NIH позволяет оценить только общемозговую и очаговую неврологическую симптоматику.

Кроме того, во время введения фибринолитика и после него необходимо:

· при развитии наружных кровотечений применять давящие повязки;

· следить за признаками появления крови в моче, кале, рвотных массах;

· избегать пункции и катетеризации вен и артерий во время введения альтеплазы;

· избегать катетеризации мочевого катетера во время введения альтеплазы и, как минимум, в течение 30 мин после завершения инфузии альтеплазы,

· избегать постановки назогастрального зонда во время введения альтеплазы и в течение 24 ч после завершения инфузии альтеплазы.

Если пациент нуждается в проведении инвазивных манипуляций (установка назогастрального зонда, мочевого катетера), необходимо данные манипуляции провести до начала введения фибринолитика.

Необходимо немедленно прекратить введение альтеплазы в случаях:

· развития анафилактической реакции, одним из маркеров которой может быть артериальная гипотензия,

· нарастания неврологического дефицита с увеличением на 4 и более баллов по шкале инсульта NIH,

· развития обильного кровотечения.

При внезапном ухудшении состояния пациента, возникновении выраженной головной боли, тошноты или рвоты, психомоторного возбуждения, необходимо прекратить введение тромболитика и повторить КТ-исследование. При возникновении локальных геморрагий (из мест инъекций или десен (симптом «улыбки [вампира](http://pandia.ru/text/category/vampir/)»)) прекращения процедуры тромболизиса не требуется, остановка кровотечения возможна путем прижатия.

До проведения процедуры ТЛТ и в течение суток после нее не следует выполнять внутримышечных инъекций. Катетеризация центральных некомпремируемых вен (подключичной, яремной) запрещена в течение суток после ТЛТ. Пациент должен соблюдать постельный режим, не рекомендуется кормление после тромболизиса в течение 24 часов.

3.3 Контроль и коррекция уровня артериального давления при проведении тромболитической терапии

Во время проведения ТЛТ необходимо тщательно контролировать уровень АД. Систолическое АД не должно превышать 180 мм рт. ст., диастолическое – 105 мм рт. ст. Повышение АД во время тромболитической терапии или после нее значительно увеличивает риск развития наиболее тяжелого осложнения тромболизиса – геморрагической трансформации очага ишемического поражения мозга. При повышении систолического АД выше 180 мм рт. ст. и/или диастолического выше 105 мм рт. ст. во время проведения тромболизиса необходимо прекращение процедуры тромболитической терапии и снижение уровня АД ниже этих пределов (приложение 3).

Контроль артериального давления должен осуществляться:

1. В течение 2 часов от начала ТЛТ – каждые 15 минут.

2. Следующие 6 часов – каждые 30 минут.

3. В последующее время до 24 часов от начала ТЛТ – каждые 60 минут.

Отсутствие управляемого и быстрого эффекта ограничивает использование пероральных и сублингвальных лекарственных форм для коррекции артериальной гипертензии при проведении тромболитической терапии. Необходимо использовать формы для внутривенного введения.

Возможно применение следующих препаратов:

· Ингибиторы ангиотензипревращающего фермента — эналаприлат (энап Р), однако одновременное применение ингибиторов ангиотензипревращающего фермента с альтеплазой увеличивает риск развития ангионевротических отеков.

· Нитраты — изосорбит динитрат (изокет), нитроглицерин (перлиганит), однако частым побочным действием нитратов является развитие выраженной головной боли, которая может маскировать развитие внутричерепного кровоизлияния.

· Вазодилятаторы — нитропруссид натрия (нанипрус).

· Ганглиоблокаторы — азаметония бромид (пентамин).

· α-адреноблокаторы — урапидил (эбрантил), проксодолол (альбетор).

· Блокаторы кальциевых каналов — нимодипин (нимотоп).

Раздел 4. Сопутствующая терапия

Одновременно с введением алтеплазы не следует вводить другие препараты. При выраженном кровотечении (особенно из некомпремируемых сосудами) введение тромболитика должно быть прекращено. Показано введение свежезамороженной плазмы. Одновременное применение ингибиторов АПФ может повышать риск анафилактоидных реакций.

4.1 Запрещенные препараты

Антикоагулянты (гепарин, варфарин, дабигатран) и антиагреганты ([аспирин](http://pandia.ru/text/category/aspirin/), клопидогрель, дипиридамол, тиклопидин) должны быть назначены не ранее 24 часов от начала проведения ТЛТ, поскольку, в противном случае, значительно возрастает риск кровоизлияний. Больные, получавшие аспирин до тромболизиса, имеют более высокий риск развития геморрагических осложнений, однако прием антиагрегантов до инсульта не является противопоказанием для выполнения фибринолиза.

Через 24 часа после ТЛТ для исключения внутричерепных кровоизлияний и гематом перед назначением антикоагулянтов или антиагрегантов необходимо проведение повторной КТ головного мозга (или раньше в случае клинического ухудшения).

Раздел 5. Позитивные эффекты и риски тромболитической терапии  
5.1 Критерии эффективности

Эффективность тромболитической терапии определяется успешной реканализацией и реперфузией в пораженном сосудистом бассейне, клинической динамикой и развитием осложнений, в частности геморрагической трансформации очага поражения головного мозга. Положительная динамика в течение первых 24 часов после проведения тромболитической терапии, как правило, позволяет прогнозировать последующее хорошее восстановление. Применение тромболитической терапии у больных с ишемическим инсультом даёт полную физическую независимость у 1 дополнительного больного из 10 пролеченных.

Случаи клинического улучшения с уменьшением балла по шкале инсульта NIH на 4 и более через 24 часа после начала ТЛТ могут расцениваться как значительное, или «драматическое», улучшение. Конечные исходы оцениваются по модифицированной шкале Рэнкина, согласно которой 0–1 балл соответствует благоприятному исходу, а 0–2 балла – выходу на независимость в повседневной жизни.

Реканализация инфаркт-зависимой артерии после проведения ТЛТ верифицируется на основании данных ультразвуковых методов исследования, а также данных МР-ангиографии или КТ-ангиографии.

Клинические факторы, коррелирующие с риском осложнений тромболитической терапии у больных с ишемическим инсультом:

-пожилой возраст

-тяжёлый инсульт (более 20 баллов по шкале NIHSS)

-симптом гиперденсивной СМА по данным КТ-исследования головного мозга

-гипергликемия.

Однако, ни один из перечисленных факторов не уменьшает вероятную пользу от проведения тромболитической терапии и не является основанием для отказа от проведения реперфузионной терапии.

5.2 Осложнения тромболитической терапии, их диагностика и лечение

Самой частой неблагоприятной реакцией, связанной с введением фибринолитиков, являются кровоизлияния, приводящие к снижению гематокрита и (или) гемоглобина. Выделяют следующие типы кровотечений, связанных с тромболитической терапией:

o Малые кровотечения (обычно вследствие пункции или повреждения кровеносных сосудов, из десен);

o Большие кровотечения (в желудочно-кишечном или урогенитальном тракте, в забрюшинном пространстве, центральной нервной системе или кровотечения из паренхиматозных органов).

При лечении острого ишемического инсульта основной нежелательной реакцией ТЛТ является симптомное внутримозговое кровоизлияние (при использовании алтеплазы частота достигает 6-8%). В случае развития потенциально опасного кровотечения, особенно церебрального, лечение должно быть прекращено. Тем не менее, в целом необходимости в замещении факторов свертывания не возникает вследствие короткого периода полувыведения алтеплазы и умеренного действия препарата на системные факторы коагуляции. У большинства больных с кровотечениями достаточно прекращения тромболитической терапии, возмещения объема циркулирующей жидкости и осуществления мануальной компрессии кровоточащего сосуда. В тех редких случаях, когда указанные консервативные меры недостаточны, показано применение препаратов крови. Необходимо учитывать, что с введением фибринолитика можно связать только те осложнения, которые развились в течение 24-36 ч после введения альтеплазы.

Геморрагическая трансформация очага поражения головного мозга является симптомной, если ее развитие приводит к увеличению суммарного балла по шкале инсульта NIH на 4 и более баллов. В большинстве случаев внутримозговых геморрагий после ТЛТ регистрируется формирование асимптомной геморрагической трансформации, выявляемой методами КТ или МРТ, которая зачастую сопутствует клиническому улучшению и является свидетельством реперфузии.

Геморрагические трансформации подразделяют на:

- геморрагические инфаркты 1 типа — небольшие петехиальные кровоизлияния по периметру зоны ишемии;

- геморрагические инфаркты 2 типа — сливные петехиальные кровоизлияния внутри зоны ишемии;

- паренхиматозные гематомы 1 типа — гематомы с небольшим масс-эффектом, занимающие не более 30% объема очага ишемии;

- паренхиматозные гематомы 2 типа — гематомы, занимающие более 30% объема ишемического очага со значительным масс-эффектом.

Возможны также паренхиматозные гематомы вне первичного очага ишемии.

При подозрении на внутримозговое кровоизлияние в обязательном порядке должны быть проведены нейровизуализационные исследования (КТ или МРТ головного мозга). При необходимости пациент должен быть проконсультирован врачом-нейрохирургом.

Значительно реже на фоне введения альтеплазы возникают [аллергические](http://pandia.ru/text/category/allergiya/) реакции и ангионевротический отёк языка и губ. У некоторых пациентов введение альтеплазы сопровождается тошнотой и рвотой.

Раздел 6. Диагностические методы при проведении тромболитической терапии

6.1 Методы нейровизуализации при проведении тромболитической терапии

Пациентам с подозрением на инсульт или ТИА в экстренном порядке должно быть проведено КТ - или МРТ- исследование головного мозга. Обычно достаточно стандартного исследования без использования контрастных соединений.

После проведенной тромболитической терапии повторные КТ - или МРТ-исследования необходимо выполнять в конце 1-х суток и, желательно, на 5 - 7-е сутки от начала инсульта (или раньше в случае клинического ухудшения).

Если проводится МРТ головного мозга, необходимо использовать диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) и Т2\*-взвешенные изображения (на основе градиентного эхо) – Т2\*-ВИ. Обычно указанных режимов достаточно для решения вопроса о проведении ТЛТ при оказании помощи в пределах терапевтического окна для данного метода лечения. Если возможно или необходимо расширение МРТ-исследования, обычно используются режимы FLAIR - Fluid Attenuated Inversion Recovery (Т2-ВИ с подавлением сигнала от «свободной» воды) и Т1- взвешенные изображения (Т1-ВИ) с контрастным усилением. В частности, подобная необходимость возникает при дифференциальной диагностике между инфарктом и различными несосудистыми поражениями мозга.

Пациентам с ТИА, малым инсультом и спонтанным регрессом симптоматики необходимо проведение в срочном порядке методов сосудистой [визуализации](http://pandia.ru/text/category/vizualizatciya/): КТ-ангиография или МР-ангиография (МРА).

Исключение внутричерепных кровоизлияний как противопоказания к проведению тромболитической терапии

Компьютерная томография без контрастного усиления является надежным и быстрым способом для исключения различных острых внутричерепных кровоизлияний как противопоказаний к ТЛТ в первые часы инсульта.

Большинство внутримозговых кровоизлияний формируются как отграниченные от вещества мозга гематомы, состоящие из сгустка (свертка) крови и краевой зоны, которая представляет собой прослойку жидкости, образующейся за счет ретракции сгустка и элементов внеклеточной и цереброспинальной жидкости. Плотность сгустка обычно равномерная и равняется 55-85 ед. Хаунсфилда, но может быть более высокой при наличии полицитемии (высокая концентрация гемоглобина в крови) или более низкой при наличии [анемии](http://pandia.ru/text/category/anemiya/) (низкое содержание гемоглобина в крови).

При замедленном формировании сгустка, обычно в течение первых часов кровоизлияния, в гематоме могут сохраняться элементы жидкой крови, которые визуализируются как слабогиперденсивные или изоденсивные участки. Обычно подобные изменения наблюдаются при крупных гематомах в их центральных отделах.

Краевая зона визуализируется как гиподенсивная полоска вокруг гиперденсивного сгустка, которая лучше выражена в прилегающем к гематоме белом веществе и обычно не выражена в сером веществе. Это связано с различными условиями распространения жидкости по веществу мозга - более благоприятными в белом веществе (по щелям между аксонами, проходящими в виде проводников в одном направлении) и менее благоприятными в сером веществе (разнонаправленный ход волокон с наличием большого числа клеточных элементов).

Перифокальный (вазогенный) отек начинает визуализироваться вокруг первичной гематомы к концу первых суток заболевания, что сопровождается нарастанием положительного объемного эффекта на окружающие структуры мозга. На КТ-изображениях по показателям плотности тканей обычно не удается дифференцировать жидкость в краевой зоне и нарастающий отек мозга, поэтому определение гипоинтенсивных изменений вокруг острой гематомы в первые часы заболевания только как перифокального отека является неточным.

Прорыв крови в желудочки мозга и (или) субарахноидальные пространства является дополнительным признаком внутримозгового кровоизлияния и обычно хорошо выявляется в остром периоде инсульта.

При субарахноидальных кровоизлияниях гиперденсивные сгустки крови хорошо видны в субарахноидальных пространствах, наиболее отчетливо – в ликворных цистернах и корковых бороздах. Жидкая кровь видна как увеличение степени плотности цереброспинальной жидкости в цистернальных пространствах и корковых бороздах, но данные изменения при небольшой примеси крови необходимо дифференцировать с артефактами усреднения в указанных ликворных пространствах и при необходимости выполнять КТ исследование с небольшой шириной срезов.

Дополнительными возможными признаками развития субарахноидального кровоизлияния при разрыве церебральной аневризмы является наличие крови в полости третьего желудочка или в полости прозрачной перегородки (гематома прозрачной перегородки) при отсутствии внутримозгового кровоизлияния как возможного источника кровотечения. Подобное распространение крови возможно при наличии артериальной аневризмы в передних отделах виллизиева круга с ранее имевшимися надрывами стенки аневризмы и развитием в связи с этим асептического воспаления в окружающих тканях с формированием общего тканевого конгломерата стенок аневризмы и желудочка. При повторном крупном разрыве аневризмы может произойти одновременное повреждение стенки желудочка или основания прозрачной перегородки с прямым распространением крови в указанные полости. Иногда при субарахноидальном кровоизлиянии наблюдается также небольшая примесь крови в задних рогах боковых желудочков с наличием горизонтального уровня жидкости.

Травматические и нетравматические острые субдуральные и эпидуральные гематомы в типичных случаях обычно не вызывают диагностических затруднений при использовании КТ. Определенные трудности могут возникнуть при пластинчатых субдуральных гематомах, при подозрении на их наличие необходимо уменьшить ширину срезов и при необходимости изменить угол сканирования.

Некоторые затруднения при КТ-диагностике внутричерепных кровоизлияний могут возникнуть при следующих обстоятельствах.

Небольшие внутримозговые кровоизлияния в стволе мозга при наличии артефактов Хаунсфилда, затрудняющих их выявление, особенно на томографах с послойным сканированием. Обычно изменение параметров сканирования, в частности, угла сканирования и ширины срезов позволяет более надежно решить данный вопрос.

Внутричерепные кровоизлияния у пациентов с выраженной анемией и низким содержанием гемоглобина в крови, что сопровождается более низкими чем обычно показателями плотности сгустков крови, особенно при небольшом размере последних, когда возникают артефакты усреднения, дополнительно затрудняющие оценку показателя коэффициента поглощения (КП) в зонах поражения мозга; использование более тонких срезов позволяет уменьшить влияние артефактов усреднения и более точно определить плотность зон поражения.

Малое количество крови и отсутствие ее сгустков в ликворных пространствах при субарахноидальном кровоизлиянии; при подозрении на наличие последнего и отрицательных данных КТ показана люмбальная пункция, что исключает дальнейшее проведение ТЛТ.

Вторичные кровоизлияния в опухоль или зоны воспалительного поражения мозга; при указанных первичных несосудистых поражениях, как правило, имеются признаки перифокального (вазогенного) отека мозга, который по отношению к инсультоподобному эпизоду является преморбидным и обычно хорошо выраженным уже в первые часы после развития данного эпизода; как правило, отмечается также достаточно выраженный эффект объемного воздействия на структуры мозга, что нехарактерно для первых часов неосложненного инфаркта мозга. Для вторичных кровоизлияний характерны также полиморфизм изменений плотности и лобарная локализация зоны поражения.

В редких случаях в первые часы инфаркта мозга может развиться геморрагическая трансформация, при которой отмечаются КТ-признаки наличия крови в зоне поражения, но в отличие от вторичных кровоизлияний в участки несосудистого поражения мозга в первые часы инсульта не наблюдается вазогенного отека и выраженного эффекта объемного воздействия на структуры мозга.

К концу первых суток заболевания дифференциально-диагностическая значимость признаков наличия перифокального отека и выраженности объемного эффекта на структуры мозга снижается, особенно это характерно для венозных инфарктов мозга, которые обычно протекают с ранней и выраженной геморрагической трансформацией и ранним развитием объемного эффекта на церебральные структуры, которые связаны с венозным застоем и последующим ранним развитием вазогенного (гидростатического) отека мозга. Дифференциальная диагностика между геморрагическим венозным инфарктом и вторичным кровоизлиянием в опухоль или зону воспалительных изменений вещества мозга весьма сложна при однократном КТ-исследовании в остром периоде заболевания. Для уточнения диагноза часто требуется повторное КТ - или МРТ-исследование, а также контрастное усиление и ангиографическое исследование венозной системы мозга.

При МРТ-исследовании наиболее надежным признаком острого внутримозгового кровоизлияния является снижение интенсивности сигнала (гипоинтенсивные изменения) в зоне поражения на Т2\*-ВИ. Данный эффект связан с увеличением содержания парамагнитного соединения - деоксигемоглобина в зоне кровоизлияния, начиная с первых часов развития последнего, но с максимальной выраженностью данного эффекта лишь на 3-й день заболевания. Существенное значение имеет сила поля томографа – достаточно надежная диагностика кровоизлияния по данному эффекту возможна только на высокопольных томографах, на средне - и тем более низкопольных установках гипоинтенсивный эффект в первые часы кровоизлияния выявляется недостаточно надежно и не может использоваться для исключения последнего у пациентов с инсультом при решении вопроса о проведении тромболитической терапии.

Подострые и хронические внутричерепные кровоизлияния более точно и надежно, по сравнению с КТ, диагностируются методами МРТ, в частности, при помощи Т1-ВИ и Т2\*-ВИ.

Ранние КТ - признаки ишемического инсульта

Достаточно длительное время существовало мнение о низких возможностях КТ при диагностике ИИ в ранние сроки его развития – до 24 часов с момента появления неврологических симптомов. Однако, с внедрением в клиническую практику системного тромболизиса был проведен более тщательный анализ КТ-изменений при остром ИИ и на основании этого выделен ряд признаков, которые могут выявляться уже в первые часы развития инсульта. К таким ранним признакам относятся: снижение дифференцировки между серым и белым веществом головного мозга, объёмное воздействие на ликворные пространства разной степени выраженности, снижение рентгеновской плотности вещества мозга различной локализации в зависимости от бассейна пораженного сосуда, появление гиперденсивных участков по ходу церебральных сосудов.

Ввиду слабой выраженности подобных КТ-признаков в ранние сроки ИИ, многие авторы обращают внимание на многочисленные ошибки, возникающие при трактовке результатов КТ-исследования как специалистами по визуализирующим методам, так и, в особенности, другими врачами, работающими с этими больными, включая рентгенологов без опыта анализа КТ-изображений. Обучение распознаванию ранних КТ-признаков ишемических изменений позволяет улучшить диагностику в остром периоде инсульта.

В качестве отдельных ранних КТ-признаков ишемического инсульта обычно выделяются:

1. Гиподенсивные изменения вещества мозга (данный признак отражает развитие цитотоксического отека, к которому впоследствии присоединяется вазогенный отек – подобное сочетание определяется как ишемический отек мозга). Весьма важной характеристикой является величина участка поражения, с учетом этого выделяют поражение менее 1/3 зоны васкуляризации средней мозговой артерии и равное или более 1/3 этой зоны. Как правило, наличие ранних гиподенсивных изменений величиной более 1/3 зоны васкуляризации средней мозговой артерии свидетельствует о развитии обширного инфаркта мозга и коррелирует с низкой эффективностью системной ТЛТ и низкой степенью функционального восстановления.

2. Утрата обычного контраста по плотности между серым и белым веществом мозга, что отражает несколько более быстрое нарастание цитотоксического отека в сером веществе мозга по сравнению с белым. Повышение содержания воды при отеке серого вещества вызывает снижение его плотности и в связи с этим утрату естественного контраста с белым веществом. Данные изменения могут наблюдаться: в конвекситальной коре мозга, в области головки и тела хвостатого ядра, в области лентикулярного ядра.

3. Положительный объемный эффект в виде сдавления ликворных пространств мозга. Появление объемного эффекта связано с развитием ишемического отека мозга, менее ясна роль увеличения кровенаполнения в участках поражения, что обычно отмечается в зоне пенумбры. В первые часы инсульта объемный эффект выявляется в виде сужения конвекситальных корковых борозд и утраты ребристого вида коры островка, сдавление желудочков мозга развивается обычно позже. Сдавление корковых борозд может быть первым признаком ишемического поражения мозга и может не сопровождаться заметными снижением плотности или утратой тканевого контраста серого и белого вещества.

4. При наличии тромба или эмбола в церебральном сосуде плотность последнего повышается, что выявляется на КТ-изображениях как гиперденсивность крупного сосудистого ствола, обычно супраклиноидного отдела внутренней сонной или основного ствола средней мозговой артерий. Подобные изменения в М2 и М3 сегментах средней мозговой артерии определяются как «симптом точки». При оценке данных сосудистых признаков возможны ложноположительные результаты, что может быть связано с исходными склеротическими изменениями сосудов, повышением гематокрита, а также сопутствующими заболеваниями: герпетическим энцефалитом, полицитемией. Однако, в этих случаях гиперденсивность ствола средней мозговой артерии обычно наблюдается с двух сторон.

5. В редких случаях в первые часы инсульта развивается геморрагическая трансформация в зоне инфаркта мозга. Различают два вида геморрагической трансформации: по типу геморрагического пропитывания (небольшие участки, либо выраженные сливающиеся кровоизлияния – подтипы 1 и 2 соответственно) и геморрагическая трансформация по типу внутримозговой гематомы (подтип 1 – гематома менее 30% от объема инфаркта с умеренным объемным эффектом и подтип 2 – гематома, занимающая более 30% объема очага поражения со значительным объемным эффектом или гематома, удаленная от основной зоны инфаркта мозга). Чаще геморрагическая трансформация развивается по типу пропитывания, реже – по типу гематомы.

КТ–признаки, связанные с развитием ишемического отека, имеют тенденцию к нарастанию частоты в более поздние промежутки времени наблюдения в течение первых суток инсульта, причем в каждой временной группе лидируют признаки, связанные с объемным эффектом на структуры мозга и с утратой контраста между серым и белым веществом. Признаки, связанные с патологическими изменениями в сосудах мозга, встречаются реже признаков первой группы и имеют неопределенную динамику с тенденцией к уменьшению частоты регистрации в течение первых двух суток ишемического инсульта. Но данные сосудистые признаки имеют высокую специфичность, что определяет их большое диагностическое значение в первые часы инсульта.

Визуализация ишемических изменений на КТ в течение первых часов от развития неврологических расстройств возможна у 2/3 пациентов со среднетяжелым и тяжелым инсультом, но у больных с малым инсультом в первые часы заболевания она возможна не более чем в половине случаев.

Продолжается изучение возможного прогностического значения ранних КТ-признаков ишемического инсульта. В настоящее время нет достаточных оснований для оценки каких-либо из этих признаков как противопоказания к проведению ТЛТ. В то же время некоторые из них, в частности, указывающие на возможно большой размер раннего ишемического поражения мозга (гиподенсивные изменения более 1/3 зоны васкуляризации средней мозговой артерии, раннее развитие положительного объемного эффекта, признаки окклюзии супраклиноидного отдела внутренней сонной или проксимального отдела ствола средней мозговой артерии) коррелируют с более высокой частотой развития геморрагической трансформации. Но подобные отношения обусловлены величиной зоны поражения и наблюдаются также при лечении ишемического инсульта без использования тромболитических препаратов. Частота геморрагической трансформации, выявляемой с помощью КТ у больных с ишемическим инсультом, по данным разных авторов составляет от 13 до 43%.

Для унификации количественной оценки ранних КТ-изменений мозга у пациентов с острым ИИ в бассейне средней мозговой артерии J. Pexman и соавт. (2001) предложили специальную шкалу – ASPECTS (The Alberta Stroke Program Early CT Score, приложение 2). Показатель ASPECTS определяется на двух стандартных аксиальных КТ срезах: первый – на уровне таламуса и базальных ядер, второй – над верхним краем базальных узлов. Территория кровоснабжения СМА подразделяется на 10 участков. Эти зоны включают: субкортикальные структуры – хвостатое ядро, лентикулярное ядро, внутреннюю капсулу (только колено и заднее бедро); корковые территории кровоснабжения СМА, разделенные на 7 участков коры мозга, включая островок. При оценке каждой области, за 1 считают участок неизмененного вещества мозга, за 0 принимают участок с видимыми ранними ишемическими изменениями. Таким образом, для КТ изображений в норме ASPECTS=10, при поражении всей территории кровоснабжения средней мозговой артерии ASPECTS=0. В каждой из 10 зон определяются такие ранние признаки ишемического поражения как гиподенсивность, утрата контраста между серым и белым веществом, сглаженность корковых борозд. Получены предварительные данные о том, что пороговым значением является величина 7, если оценка по ASPECTS равна или меньше 7, риск геморрагической трансформации, летального исхода и плохого функционального восстановления заметно выше, чем при оценке 8 и больше.

Ранние МРТ - признаки ишемического инсульта

Магнитно-резонансная томография с ДВИ является наиболее чувствительным методом диагностики ранних ишемических изменений в веществе мозга, что особенно актуально при диагностике инсультов в вертебрально-базилярном бассейне, лакунарных и небольших корковых очагов. На ДВИ участки цитотоксического отека, соответствующие развивающемуся острому инфаркту мозга, выявляются как гиперинтенсивные изменения, что связано с ухудшением возможности диффузии молекул воды внутри клеток и уменьшением объема внеклеточного пространства, в котором условия для диффузии молекул воды более благоприятные.

Возможна количественная оценка указанных изменений по величине измеряемого коэффициента диффузии. Как правило, снижение величины данного коэффициента свидетельствует о необратимом характере повреждения вещества мозга, но при незначительном его снижении измененная ткань может восстановиться. Следует также учитывать, что ухудшение диффузии, выявляемое при помощи измеряемого коэффициента диффузии, не является строго специфичным признаком ишемического повреждения мозга и встречается при некоторых других заболеваниях.

Другие режимы МРТ (Т2-ВИ, FLAIR, Т1-ВИ) не обладают достаточной чувствительностью для определения ранних признаков ишемии головного мозга.

КТ - и МР - перфузия и ангиография

Оценка перфузии вещества мозга с помощью КТ и МРТ дает дополнительную информацию о состоянии церебральной гемодинамики, но эти показатели в первые часы инсульта еще недостаточно изучены, в частности, существуют разные взгляды на то, как лучше идентифицировать необратимо поврежденное вещества мозга и определять критически сниженный мозговой кровоток (зону пенумбры). Но дальнейшее изучение несоответствий между объемом мозгового вещества с критической гипоперфузией (который может восстановиться после реперфузионной терапии) и объемом инфаркта мозга (который нельзя восстановить даже с помощью реперфузии) перспективно для расширения границ терапевтического окна и прогнозирования эффективности тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте.

Сосудистая визуализация (КТ - и МР-ангиография) позволяет определить место и причину окклюзии и выявить пациентов с высоким риском повторного инсульта. Имеются определенные закономерности в эффективности ТЛТ при различных вариантах поражения сосудов мозга. Так, у пациентов с тандемной окклюзией внутренней сонной и средней мозговой артерий меньше шансов для эффективного системного тромболизиса, чем у пациентов с изолированной окклюзией средней мозговой артерии. При выявлении окклюзии артерии на интракраниальном уровне может быть проведен внутриартериальный тромболизис.

Сосудистая визуализация у пациентов с ТИА, малым инсультом и хорошим спонтанным обратным развитием неврологической симптоматики должна проводиться в сжатые сроки для выявления окклюзии и значимого стеноза артерий с целью последующего проведения этим пациентам эндартерэктомии или ангиопластики.

Имеющиеся данные свидетельствуют, что наиболее чувствительным и специфичным неинвазивным методом визуализации каротидной системы является контрастная МР-ангиография, затем следуют ультразвуковое дуплексное сканирование и КТ-ангиография; неконтрастная МР-ангиография обладает наименьшей достоверностью.

6.2 Методы ультразвуковой диагностики при проведении тромболитической терапии

Для определения наличия, характера и выраженности структурных изменений сосудов головного мозга у больных с инсультом, а также оценки состояния потоков в их просветах должно проводиться комплексное ультразвуковое исследование с использованием ультразвукового дуплексного сканирования (ДС) экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (БЦА) и транскраниального дуплексного сканирования (ТКДС) – интракраниальных.

Осуществление означенных обследований показано всем больным с клинической картиной ОНМК в сроки не более 3 часов с момента поступления в стационар, при этом чем меньше временной интервал между моментами диагностического ультразвукового исследования и развития клинических симптомов, тем больший объем информации, пригодной для корректной интерпретации, может быть получен. Противопоказаний к проведению ДС и ТКДС не существует.

ДС БЦА и ТКДС как правило проводятся с использованием стационарных специализированных ультразвуковых кардиоваскулярных систем, оснащенных технологиями высокоразрешающей серошкальной визуализации, режимами цветового допплеровского кодирования допплеровского сдвига частот - «по скорости», интенсивности - «энергии», а также спектральным допплеровским режимом (при возможности – конвергентного ЦДК). Сканеры должны быть укомплектованы линейными электронными многочастотными широкополосными датчиками с частотой от 4 до 8-9 МГц с апертурой от 38 до 42 мм, а также секторными (или векторными) электронными многочастотными широкополосными датчиками с частотой от 1 до 3 МГц; программами применений для исследований сонных и позвоночных артерий, а также транскраниального дуплексного сканирования и трансторакальной эхокардиографии.

Ультразвуковую систему следует располагать непосредственно в отделении для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. При значительной загруженности сканера для исследований в реабилитационном отделении, а также необходимости постоянного перемещения его, повышающей риск поломки прибора в отделении нейрореанимации рекомендуется использовать портативные ультразвуковая кардиоваскулярные дуплексные ультразвуковые системы с характеристиками, аналогичными вышеозначенным. Последние рекомендуется располагать в отделениях нейрореаниамции и использовать у постели больного.

Протокол диагностического ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга у больных с инсультом включает оценку состояния экстракраниальных отделов БЦА и интракраниальных артерий и вен, а также глазных (надблоковых) артерий. Сокращение указанного объема, за исключением случаев с невыраженным височным акустическим доступом либо его отсутствием, является необоснованным.

Диагностическая процедура может быть начата сразу после помещения больного в отделение нейрореанимации. В случаях планируемой медикаментозной реперфузии предпочтительно, чтобы оно было проведено до введения тромболитика либо в самом начале инфузии.

Методика проведения ультразвукового сканирования не отличается от традиционной и включает изучение состояния дистального отдела плечеголовного ствола (БЦС), проксимальных сегментов подключичных (ПКА), общих сонных артерий (ОСА) на всем протяжении, шейных порций внутренних сонных артерий (ВСА) - от устья до входа в череп, наружных сонных артерий (НСА) в проксимальном отделе, позвоночных артерий (ПА) в сегментах V1, V2 и V4, интракраниальной части (кавернозная и мозговая порция, включая сифон в сегментах CI-CV) ВСА, средних (СМА), передних (ПМА) и задних (ЗМА) мозговых артерий в сегментах М1 и М2, А1 и А2, а также Р1 и Р2 соответственно, основной артерии, вен Розенталя и (или) вены Галена, прямого синуса, надблоковых или глазных артерий. Сначала осуществляется ориентировочное сканирование с определением состоянии стенок (экстракраниальные отделы БЦА) и потока в местах наиболее частой локализации поражений (каротидная бифуркация и просвет ВСА, устья ПА, интракраниальные отделы ВСА, М1 и М2 сегменты СМА), после чего - детальное изучение по направлению от проксимальных к дистальным сегментам сосудистого русла. Рекомендуется первоначально оценивать характеристики на стороне, противоположной поражению (при латерализации поражения), затем - ипсилатеральной. По итогам диагностического исследования составляется описательный протокол. Длительность одной процедуры по указанному протоколу может составлять от 15 до 100 минут и более, в связи с чем при решении о применении тромболитической терапии исследование выполняется параллельно ее проведению, а результаты его не влияют на определение показаний (противопоказаний) к ТЛТ.

Основной задачей ДС БЦА и ТКДС у больных с инсультом является получение информации, позволяющей подтвердить патогенетический вариант (при ишемическом инсульте), верифицировать наличие и выраженность ангиоспазма (при геморрагическом инсульте, а также геморрагической трансформации ишемических очагов), определить круг объективных изменений, участие которых в развитии ОНМК может рассматриваться как возможное. Последнее особенно важно с точки зрения планирования тактики вторичной профилактики в дальнейшем.

У больных с ИИ при проведении ДС и ТКДС наиболее часто выявляют эхографические признаки атеросклеротического поражения (изолированного, сочетанного; тандемного, эшелонированного) БЦА в сочетании с эхосимптомами, специфичными для артериальной гипертонии, реже – тромбоза или эмболии. Лица с ИИ достоверно отличаются от адекватной полу и возрасту асимптомной популяции по степени выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий (у больных с ИИ она в среднем несколько выше), эхогенностью атеросклеротических бляшек (АСБ) (для больных с ИИ более характерны гетерогенные с преобладанием гипоэхогенного компонента АСБ), контуром АСБ (при ИИ достоверно чаще встречается неровный контур), наличием осложнений АСБ (при ИИ – кровоизлияния в матрикс, нарушения целостности покрышки, изъязвления, атеротромбоз встречается чаще). В то же время все перечисленные особенности не являются высокоспецифичными по отношению к сосуду, кровоснабжающему бассейн, в котором развился ИИ и могут иметь место на контралатеральной стороне либо в артериях других зон. Частота высоких (>70% по диаметру) стенозов в субпопуляции лиц с ИИ обычно не превышает 5-10%, подавляющее большинство АСБ обусловливает незначительную (<50% по диаметру) или промежуточную (>50%<70% по диаметру) степень редукции просветов БЦА. Деформации БЦА выявляются более чем в 90% случаев лиц с ИИ, но их ассоциированность с текущими сосудистыми событием может рассматриваться лишь в редких (менее 1%) случаев осложненных деформаций (перегиб, септальный стеноз). Количество макротромбозов и эмболий не превышает 5-7%. Все вышеперечисленное справедливо исключительно для экстракраниальных отделов БЦА, причем в большей степени сонных артерий, где качество визуализации позволяет оценить соответствующие характеристики сосудистой стенки и внутрипросветных образований. При ТКДС все получаемые сведения являются косвенными и не носят качественного характера в связи с невозможностью визуализации стенки сосудов. У лиц с ИИ наиболее часто выявляются признаки стенозов СМА, ПМА, ПА, ЗМА, ОА, ВСА (СI-CV сегменты), а также их окклюзий. Кроме того, могут быть зарегистрированы вторичные изменения потоков, отражающие поражения мелких ветвей, а также являющиеся результатом индуцированных вазомоций полифакторного (не обязательно сосудистого) происхождения, результирующих разнонаправленными колебаниями уровня кровотока в интракраниальных сосудах.

В неясных ситуациях, а также с целью осуществления дифференциальной диагностики проводятся повторные исследования, т. е. дискретное дуплексное мониторирование. Это может касаться уточнения природы внутрипросветных образований и их изменений (зачастую происходящих в сжатые сроки, особенно на фоне ТЛТ), а также ряда других ситуаций.

Контроль за гемодинамической успешностью ТЛТ целесообразно проводить с использованием транскраниального допплеровского мониторирования (ТКДМ) показателей потоков в интракраниальных сосудах, обычно – билатерального на симметричных участках одноименных артерий в режиме микроэмболодеткции. С одной стороны, это позволяет зафиксировать изменения кровотока, которые наблюдаются при реканализации пораженного сосуда, с другой – определить наличие, выраженность и распространенность микроэмболии в сосуды головного мозга. Для осуществления подобных манипуляций необходимо оснащение отделения мониторирующей двух - или четырехканальной допплеровской системой, располагаемой непосредственно в нейрореанимации или реабилитационном отделении. Прибор должен быть укомплектован мониторирующими датчиками, [программным обеспечением](http://pandia.ru/text/category/programmnoe_obespechenie/) для мониторирования, эмболодетекции и разделения эмболов, шлемом (шлемами) – держателем датчиков. ТКДМ рекомендуется проводить всем больным во время системной ТЛТ, а при необходимости и селективной ТЛТ (для этого могут быть использованы рентгеннегативные шлемы специальной конструкции). Противопоказаний к осуществлению ТКДМ не существует; ограничения использования методики связаны с незначительной выраженностью (полным отсутствием) акустических «окон» (что наблюдается не чаще чем в 6-8% случаев).

ТКДМ осуществляется в тех сосудах, поражение которых с наибольшей вероятностью приводит к развитию имеющей место очаговой симптоматики, а при наличии признаков ишемического повреждения на КТ – кровоснабжающих участки мозга, где означенные признаки локализуются.

Непосредственными гемодинамическими эффектами ТЛТ, которые могут быть зафиксированы при ТКДМ во время ее осуществления, являются:

1) появление признаков наличия кровотока в просвете сосуда (допплеровского спектра потока) при его исходном отсутствии;

2) усиление кровотока в случае его снижения до начала ТЛТ;

3) нормализация (обычно – снижение повышенных в начале лечения) низкоскоростных допплеровских характеристик (уровня периферического сопротивления);

4) исчезновение (или уменьшение выраженности) признаков сброса крови в ветви артерии, расположенные проксимальнее места локализации препятствия, а также коллатерализации по естественным анастомозам;

5) появление комплекса изменений, характерного для стеноза сосуда (локального гемодинамического перепада) в месте редуцированного потока до проведения ТЛТ;

6) усиление потока различной степени выраженности вне зависимости от уровня фонового, иногда со снижением уровня периферического сопротивления;

7) преходящая или постоянная микроэмболия в бассейне пораженного сосуда разной интенсивности;

8) разнонаправленные изменения кровотока (чередование периодов снижения вплоть до полного исчезновения и увеличения, в ряде случаев –выше границ, значимых для диагностики ангиоспазма, в том числе высоких градаций);

9) прогрессивное снижение скоростных показателей кровотока в просвете пораженного сосуда;

10) отсутствие каких – либо изменений фоновых характеристик потока.

Интерпретация результатов ТКДМ и сведений, полученных при ДС и ТКДС, осуществляется с учетом клинических данных (результатов повторных исследований неврологического статуса). Как правило прямые (1,2) и косвенные (4,5) признаки успешности ТЛТ сопутствуют частичному или полному регрессу клинической симптоматики. Однако следует иметь в виду, что в ряде случаев подобных взаимосвязей не наблюдается. Так, очевидное клиническое улучшение может не сопровождаться изменениями допплеровских характеристик кровотока и наоборот, восстановление кровотока, зарегистрированное при ТКДМ, не приводит к уменьшению выраженности неврологической симптоматики.

Интерпретация результатов комплексного ультразвукового исследования требует специальной подготовки и опыта проведения подобных процедур у больных с инсультом. Это связано с часто встречающимися несоответствиями между данными ультразвуковых исследований и клинической картиной и ее динамикой, а также гетерогенностью инсульта как полифакторного состояния.

Все означенные виды ультразвуковых исследований должны проводиться и интерпретироваться сертифицированными специалистами ультразвуковой или функциональной диагностики, имеющими подготовку по вопросам исследований больных с ОНМК, осуществляющими круглосуточные дежурства в отделениях для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

При необходимости (подозрение на наличие патологии сердца, других органов, доступных ультразвуковому исследованию) в условиях отделения нейрореанимации перед началом ТЛТ, либо в момент ее проведения, могут осуществляться другие виды ультразвуковых исследований, если их проведение позволяет комплектация сканера, а также квалификация дежурного врача.

Приложение 1

Шкала инсульта Национального института здоровья (NIH)

(Brott T., Adams H. P., 1989).

Максимальное количество баллов – 42. Отсутствие неврологического дефицита соответствует 0 баллов.

1а. Уровень сознания. Исследователь должен выставить соответствующий балл, даже если оценка затруднена вследствие наличия интубационной трубки, языкового барьера, оротрахеальной травмы, повязки. Три балла выставляется только в том случае, если в ответ на болевой стимул у пациента не возникает двигательных реакций (исключение – защитные знаки). Задайте пациенту два или три общих вопроса касательно обстоятельств его поступления в стационар. Основываясь на полученных ответах, оцените результаты. Помните, что не следует помогать пациенту.

0=ясное сознание, пациент реагирует на осмотр незамедлительно

1=оглушение, при легкой стимуляции пациент реагирует на осмотр

2= сопор, требуются повторные стимуляции пациента для ответной реакции, или при отсутствии эффекта необходимо проводить более интенсивную стимуляцию с целью получения нестереотипного двигательного ответа

3=кома, ответная реакция только в виде рефлекторных двигательных актов либо самопроизвольные двигательные акты, либо полное отсутствие реакции со стороны пациента, атония, арефлексия.

1b. Уровень сознания. Вопросы. Спросить у пациента: «Какой сейчас месяц? Сколько Вам лет?» Близкие, но неверные ответы не засчитываются. Пациенты с афазией и/или снижением уровня бодрствования, которые не могут правильно ответить на два поставленных вопроса, получат 2 балла. Пациенты, которые не могут говорить вследствие эндотрахеальной интубации, оротрахеальной травмы, тяжелой дизартрии, ввиду языкового барьера, либо по другим причинам (кроме афазии) получат 1 балл. Засчитывается только первая попытка, не допускается вербальная и невербальная помощь со стороны врача.

0=правильный ответ на два вопроса

1=правильный ответ на один вопрос

2=ни на один вопрос не дан правильный ответ

1с. Уровень сознания. Выполнение команд. Необходимо попросить пациента закрыть и открыть глаза, сжать кисть непаретичной руки в кулак, а затем разжать. Если для оценки данного пункта не может быть использована рука пациента, то можно заменить данную команду другой. Если пациент не может понять команды, то задание может быть продемонстрировано ему. Пациенты с травмой, ампутацией или другим физическим дефектом должны быть оценены при помощи одной шаговой команды. Засчитывается только первая попытка. Вопросы задаются также только один раз.

0=обе команды выполнены правильно

1=одна команда выполнена верно

2=ни одна команда не выполнена правильно

2. Движения глазных яблок. Учитываются только горизонтальные движения глазных яблок. Оцениваются самостоятельные или рефлекторные (окулоцефалический рефлекс) движения глазных яблок. Проведение калорического теста не допускается. Если у пациента имеется содружественное отведение глазных яблок, которое пациент может самостоятельно преодолеть, либо при помощи вызывания окулоцефалического рефлекса, выставляется 1 балл. В случае наличия у пациента изолированного пареза мышц глазного яблока, иннервируемых III, IV или VI парами черепных нервов, выставляется 1 балл. Движения глазных яблок должны исследоваться у всех пациентов, в том числе и у больных с афазией. Пациенты с травмой глазного яблока, повязкой, предшествующей слепотой или другими расстройствами остроты или полей зрения должны быть обследованы при помощи вызывания окулоцефалического рефлекса. С целью выявления частичного пареза взора рекомендуется установить зрительный контакт со стороны пациента и походить из стороны в сторону относительно пациента.

0=норма

1=частичный парез взора, преодолеваемый пациентом либо при помощи вызывания окулоцефалического рефлекса

2=тоническое отведения глазных яблок, не преодолеваемое вызыванием окулоцефалического рефлекса

3. Поля зрения. Поля зрения (верхние и нижние квадранты) исследуются отдельно. При необходимости может использоваться счет пальцев или внезапное появление в поле зрения пациента зрительного стимула (палец исследователя). Во время проведения тестирования пациент должен смотреть в лицо исследователю, однако, если он следит за движением пальцев, это может оцениваться как нормальная положительная реакция. При наличии односторонней слепоты или энуклеации, поля зрения оцениваются в здоровом глазу. При наличии четко очерченного выпадения поля зрения в виде верхнее - или нижне-квадрантной гемианопсии выставляется 1 балл. В случае слепоты пациента по каким-либо другим причинам выставляется 3 балла. Также должна быть выполнена синхронная двусторонняя стимуляция. Если в результате выявляются различия (уменьшение поля зрения в сторону больного глаза), выставляется 1 балл и результаты теста используются для ответа на вопрос №11. Два балла соответствуют случаям полной гемианопсии, а наличие какого-либо частичного нарушения поля зрения, включая квадрантную гемианопсию, соответствует 1 баллу.

0=норма

1=частичная гемианопсия

2=полная гемианопсия

3=билатеральная гемианопсия (слепота, включая корковую)

4. Парез лицевой мускулатуры. Используя вербальные и невербальные приемы, попросите пациента показать зубы, поднять брови, закрыть глаза, зажмурить глаза. Допускается демонстрация данных команд врачом. Оцените симметричность болевой гримасы в ответ на болевой стимул у пациентов, которые не могут Вас понять. В случае наличия повязки на лице, оротрахеальной интубации или других барьеров они должны быть удалены (насколько это возможно) на время оценки.

0=норма

1=минимальный парез, асимметрия лица в виде сглаженности носогубной складки, асимметрия при улыбке

2=частичный паралич (частичный или полный паралич нижней мимической мускулатуры)

3=полный паралич нижней и верхней мимической мускулатуры с одной или 2-х сторон (полное отсутствие движений в верхней и нижней мимической мускулатуре)

5а. Движения в верхних конечностях (левая рука). Конечности больного должны необходимо установить в следующем положении: вытянуть руки (ладонями вниз) под углом 90 градусов (если пациент сидит) или 45 градусов (если пациент лежит на спине). Каждая конечность оценивается поочередно, начиная с непаретичной руки. Допускается демонстрация выполнения приема врачом у пациентов с афазией. Не допускается нанесение болевых стимулов. В случае ампутации конечности или поражения плечевого сустава, исследователь должен выставить в соответствующей графе UN (untestable). Четко считайте вслух до десяти и демонстрируйте счет на пальцах так, чтобы пациент это видел. Начинайте считать, как только отпустите конечность пациента.

0=конечность удерживается под углом 90 или 45 градусов в течение 10 секунд без малейшего опускания

1=конечность опускается в течение 10 секунд, но не касается постели или другой опоры

2= конечности не могут сохранять поднятое положение (опускаются на постель или другую опору в течение 10 секунд), но производят некоторое сопротивление силе тяжести

3=конечности падают без сопротивления силе тяжести, имеются минимальные движения

4=нет активных движений в конечности

UN=ампутация конечности или повреждение плечевого сустава

5b. Движения в верхних конечностях (правая рука).

6a. Движения в нижних конечностях (левая нога). Конечности устанавливаются в соответствующее положение: под углом 30 градусов в положении лежа на спине. Допускается демонстрация выполнения приема врачом у пациентов с афазией. Нанесение болевых стимулов не допускается. Каждая конечность оценивается поочередно, начиная с непаретичной ноги. Только в случае ампутации конечности или повреждения тазобедренного сустава, исследователь должен выставить в соответствующей графе UN (untestable). Четко считайте вслух до пяти и демонстрируйте счет на пальцах так, чтобы пациент это видел. Начинайте считать, как только отпустите конечность пациента.

0=конечность удерживается в течение 5 секунд под углом 30 градусов без малейшего опускания

1=конечность опускается в течение 5 секунд, но не касается постели или другой опоры

2=конечности не могут сохранять поднятое положение (опускаются на постель или другую опору в течение 5 секунд), но производят некоторое сопротивление силе тяжести

3= конечности падают без сопротивления силе тяжести, но присутствуют минимальные движения

4= нет активных движений в конечности

UN=ампутация конечности или повреждение тазобедренного сустава

6b. Движения в нижних конечностях (правая нога).

7. Атаксия конечностей. Оцениваются односторонние мозжечковые симптомы. Тест проводится с открытыми глазами. В случае наличия какого-либо дефекта зрения проведите тестирование в ненарушенном поле зрения. Атаксия будет отсутствовать у пациента, который не понимает, что от него требуется или парализован. В случае повреждения суставов или ампутации конечности выставляется UN (untastable). Попросите больного выполнить пальце-носовую, пальце-пальцевую и пяточно-коленную пробы обеими конечностями. В случае слепоты необходимо исключить пальце-пальцевую пробу. Пациент с афазией часто будет способен выполнить тест нормально, если перед этим исследователь подвигает конечностью.

0=симптомы атаксии отсутствуют

1=симптомы атаксии присутствуют в 1 конечности

2=симптомы атаксии присутствуют в 2 конечностях

8. Чувствительные нарушения. Учитывается только снижение чувствительности, обусловленное настоящим заболеванием. Исследователь должен подвергнуть тестированию как можно больше участков тела пациента (лицо; руки, кроме кистей; ноги, кроме стоп; туловище). У пациентов в сопоре и/или с афазией выставляется 1 балл, у больных с инсультом в стволе мозга и билатеральным нарушением чувствительности – 2 балла. Если пациент не реагирует на внешние раздражители и имеется тетраплегия, то выставляются 2 балла, так же как и при нарушении уровня сознания до комы.

0=нет чувствительных нарушений

1=умеренное снижение чувствительности; с пораженной стороны пациент ощущает несильный укол булавкой или тупую боль от укола

2=сильная или полная потеря чувствительности; пациент не ощущает прикосновения в области лица, рук и ног.

9. Афазия. Пациента просят описать прилагаемую картинку, перечислить изображенные на листе бумаги предметы и прочесть предложения из прилагаемого списка. В случае слепоты пациента, он должен назвать предметы, взяв их в руку, повторить что-либо за исследователем или сказать что-либо самостоятельно. Интубированного пациента следует просить отвечать письменно. Три балла следует выставлять только в том случае, если пациент не реагирует ни на одну команду и не отвечает на вопросы. Легкая форма афазии оценивается в 1 балл. Для правильного выбора между 1 и 2 баллами используйте предлагаемые материалы; предполагается, что пациент, пропустивший более 2/3 предлагаемых для этого предметов или выполнивший небольшое количество простых команд, получит 2 балла. В случае коматозного состояния выставляется 3 балла.

0=нет афазии

1=легкая или умеренная афазия

2=тяжелая афазия

3=тотальная афазия

10. Дизартрия.

Если состояние больного оценивается как нормальное, он должен быть способен адекватно разговаривать, отвечая на просьбу исследователя прочесть что-либо или повторить слова из прилагаемого списка. В случае наблюдения у пациента признаков тяжелой афазии, четкость [артикуляции](http://pandia.ru/text/category/artikulyatciya/) оценивается в процессе спонтанной речи. Только если пациент интубирован или существует какое-либо другое физическое препятствие речи, состояние пациента оценивается 9 баллами и исследователь должен предоставить четкое письменное объяснение причины невозможности оценить состояние больного. Не сообщайте пациенту причину проведения его/ее тестирования.

**Комментарии:**

Для тестирования всех пациентов пользуйтесь предлагаемым списком слов и не сообщайте им, что вы проводите тест проверки ясности речи. Как правило, при неотчетливом произношении одного или нескольких слов такое состояние оценивается как нормальное. Ноль баллов выставляется пациентам, которые читают все слова внятно. Пациенты, страдающие афазией или те, кто не читает, оцениваются на основании качества их спонтанной речи или повторения произносимых исследователем вслух слов. Два балла ставят в тех случаях, когда пациента совершенно невозможно понять или пациентам, которые молчат.

0 = норма

1 = дизартрия от слабой до умеренной; пациент нечетко произносит как минимум несколько слов; в худшем случае, произносимые им слова можно понять с трудом.

2 = сильная дизартрия; речь пациента настолько невнятна, что не воспринимается вовсе при отсутствии или непропорционально имеющейся афазии; или пациент молчит (не способен изъясняться членораздельно).

UN = пациент интубирован или присутствует какая-либо другая физическая преграда, препятствующая способности говорить.

11. Угнетение восприятия или невнимание (ранее использовали термин «игнорирование»)

Для выявления игнорирования (невнимания) достаточно информации, полученной в ходе выполнения предыдущих тестов. Если в силу тяжелого нарушения зрения у пациента одновременная двусторонняя визуальная стимуляция проведена быть не может, но реакция на кожные стимулы нормальная, то его состояние оценивается как нормальное. Если у пациента афазия, но, по всем признакам, он внимательно следит за голосом с двух сторон, то его состояние оценивается как нормальное. Наличие зрительного пространственного игнорирования, или анозогнозия, расценивается как патология. Поскольку патология оценивается в баллах только в случае ее наличия, данный пункт тестируется всегда.

**Комментарии:**

Можно предположить, что при оценке этого пункта возможна значительная [вариация](http://pandia.ru/text/category/variatciya/) мнений исследователей, т. к. все неврологи используют несколько различающиеся методы для тестирования игнорирования. Поэтому, в целях повышения достоверности исследования проводите только двустороннюю одновременную стимуляцию на визуальные и тактильные стимулы. При одностороннем игнорировании стимулов обеих модальностей оценивайте невнимание как 2, а при одностороннем игнорировании стимула одной модальности – как 1. Если пациент в сознании, но демонстрирует какой-либо другой ярко-выраженный тип игнорирования, оценивайте уровень невнимания как 1.

0= отсутствие отклонений

1= угнетение реакции (игнорирование, невнимание) при одновременной двусторонней стимуляции на стимулы одной из перечисленных модальностей (зрительные, тактильные, слуховые, пространственные)

2= выраженное одностороннее игнорирование или игнорирование стимулов более чем одной модальности; больной не узнает (не различает) собственную руку или другие ориентиры только с одной стороны.

Приложение 2

Шкала Alberta stroke program early CT score (ASPECTS)

ASPECTS является 10-балльной топографической РКТ-шкалой, применяемой у пациентов с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии (СМА)

Территория кровоснабжения средней мозговой артерии на двух аксиальных срезах (один на уровне таламуса и базальных ганглиев, другой — ростральнее сразу над базальными ганглиями) делится на 10 участков.

При отсутствии изменений значение шкалы составляет 10 баллов. За каждый участок, имеющий признаки ранних ишемических изменений, вычитается один балл. Значение 0 баллов означает диффузное поражение всей территории кровоснабжения средней мозговой артерии.

Оцениваемые участки:

C — хвостатое ядро (Caude)

L — чечевицеобразное ядро (Lentiform nucleus)

IC — внутренняя капсула (Internal capsule)

I — островковая доля (Insular cortex)

М1: «передняя СМА-кора»

M2: «СМА кора латеральнее островка»

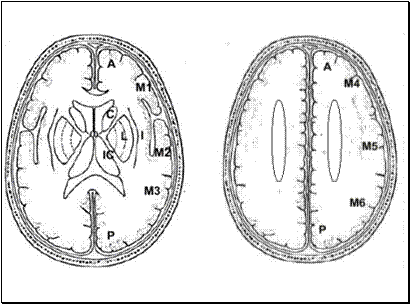
M3: «задняя СМА-кора»

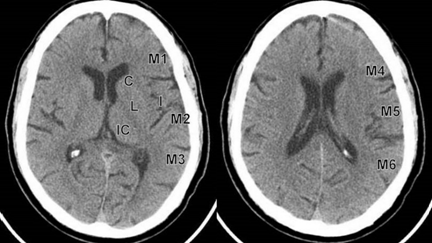
M4: «передняя СМА-территория СМА ростральнее М1»

M5: «боковая СМА-территории MCA ростральнее М2»

M6: «задняя СМА-территория ростральнее M3»

Участки М1–М3 находятся на уровне базальных ганглиев, участки М4–М6 — на уровне желудочков непосредственно над базальными ганглиями)





Приложение 3

Контроль и коррекция артериального давления при проведении тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. змерение артериального давления в течение первых 24 часов после начала тромболитической терапии:

· каждые 15 минут первые 2 часа после начала инфузии фибринолитика, далее

· каждые 30 минут в течение последующих 6 часов, далее

· каждые 60 минут до истечения 24 часов от начала тромболиической терапии.

Если при повторных измерениях в течение 5-10 минут выявляется стойкое повышение АДсист выше 180 мм. рт. ст. или АДдиаст выше 105 мм. рт. ст. рекомендуется:

Урапидил внутривенно в первоначальной дозе 10–50 мг. При необходимости повторяют введение с интервалом 5 минут до развития эффекта. Максимальная доза 100 мг. Для поддержания уровня артериального давления целесообразно проводить инфузию препарата со скоростью введения от 5 до 40 мг/ч ( в среднем 15 мг/ч)

или

Проксодолол внутривенно в первоначальной дозе 10-20 мг (1-2 мл 1% раствора) в течение 1 минуты. При необходимости повторяют введение с интервалом 5 мин до развития эффекта. Максимальная доза 50-100 мг (5-10 мл 1% раствора). Для поддержания уровня артериального давления целесообразно проводить инфузию препарата со скоростью введения 0,5 мг/мин

Если при повторных измерениях выявляется стойкое повышение АДдиаст выше 180 мм. рт. ст. или АДдиаст 105 мм. рт. ст. рекомендуется

Нитропруссид натрия — внутривенная инфузия в дозе от 0,5 до 10 мкг/кг/мин

Гомоцистеинемия, ишемическая болезнь сердца и её основные факторы риска в Сибирской городской популяции или автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук специальности 14.00.06 – Кардиология Государственном учреждении Научно-исследовательского института терапии Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук

[Гомоцистеинемия, ишемическая болезнь сердца и её основные факторы риска в Сибирской городской популяции – часть 1](http://pandia.ru/463819/) - общая характеристика работы, материал и методы исследования

[Гомоцистеинемия, ишемическая болезнь сердца и её основные факторы риска в Сибирской городской популяции – часть 2](http://pandia.ru/464273/) - продолжение рассмотрения материала и методов исследования, результаты исследования: таблицы распределения обследованных лиц по скринирующим возрастным группам, средних значений клинико-лабораторных показателей у обследованных 45-69 лет, средних значений уровней жирорастворимых антиоксидантов и уровней продуктов ПОЛ в ЛНП у мужчин 45-69 лет в зимне-весенний период года, средних значений уровней продуктов ПОЛ в ЛНП у мужчин 45-69 лет в осенний период года, процентное распределение уровней ГЦ крови у мужчин и женщин, таблицы средних значений продуктовых наборов в мужской выборке в разные периоды года, средних значений клинико-биохимических показателей в зависимости от уровня гомоцистеина крови у обследованных лиц (оба пола), средних значений уровней жирорастворимых антиоксидантов и продуктов ПОЛ в ЛНП в зависимости от уровней ГЦ крови у 159 мужчин в зимне-весенний период, средних значений уровней продуктов ПОЛ в ЛНП в зависимости от гомоцистеинемии у 84 мужчин в осенний период года, корреляционного анализа связей гомоцистеинемии с клинико-биохимическими показателями

[Гомоцистеинемия, ишемическая болезнь сердца и её основные факторы риска в Сибирской городской популяции – часть 3](http://pandia.ru/464845/) - продолжение результатов исследования: таблицы среднего значения уровня ГЦ крови в зависимости от наличия или отсутствия ИБС и мозгового инсульта, корреляционного анализа связей гомоцистеинемии с сердечно-сосудистой патологией, средних значений клинико-биохимических показателей (M±m) в зависимости от уровня гомоцистеина крови, частоты ИБС и мозгового инсульта в обследованной выборке при разной степени

гомоцистеинемииу обследованных лиц, выводы, практические рекомендации, список работ, опубликованных по теме диссертации

[Гомоцистеинемия, ишемическая болезнь сердца и её основные факторы риска в Сибирской городской популяции – часть 4](http://pandia.ru/464418/) - продолжение списка работ, опубликованных по теме диссертации, список использованных сокращений

[Гомоцистеинемия, ишемическая болезнь сердца и её основные факторы риска в Сибирской городской популяции – часть 5](http://pandia.ru/464597/) - продолжение списка использованных сокращений