

Периодизация ишемического мозгового инсульта

К. В. Сериков¹, Л. М. Смирнова²

¹Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины,

²Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины, г. Киев

Periodization of the brain ischemic insult

K. V. Serikov¹, L. M. Smyrnova²

¹Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education,

²A. A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kiev

Ишемический инсульт (ИИ) остается глобальной медико-социальной проблемой. Даже в экономически развитых странах это заболевание является одной из главных причин смертности и инвалидизации взрослого населения [1]. При остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) ИИ диагностируют у 70 – 75% пациентов [2, 3]. ИИ является внезапной неврологической недостаточностью, вызванной очаговой ишемией головного мозга (ГМ), сопровождающейся инфарктом ГМ. Любой фактор, ухудшающий систему кровообращения, повышает риск развития ИИ [4].

На всех уровнях оказания медицинской помощи больным с ишемическим мозговым инсультом (ИМИ) с целью преимущества и оптимизации лечебной тактики во все периоды течения заболевания медицинскими специалистами должны быть определены временные критические точки или периоды развития ИМИ и оформлены в виде протоколов [5 – 11].

В зависимости от уровня оказания медицинской помощи (экстренная, первичная, специализированная, медицинская реабилитация) периоды развития ИМИ могут быть подразделены на клинично-патогенетические [8 – 10], нейровизуализационные [6, 11] и реабилитационные [5, 7].

Клинично-патогенетические периоды развития ИМИ

Полиморфизм ИМИ характеризуется не только многообразием непосредственных причин, приводящих к развитию инфаркта ГМ, но и патогенетическими особенностями этого процесса, а именно: темпами формирования инфаркта ГМ (медленно растущим тромбозом или внезапной эмболией) [12]; состоянием коллатерального кровообращения – недостаточный кровоток в отдельной мозговой артерии может часто компенсироваться эффективной работой системы коллатералей. Однако анатомические вариации виллизиева круга, диаметра коллатеральных сосудов, приобретенные поражения артерий могут прервать коллатеральный поток, увеличивая вероятность того, что закупорка одной артерии вызовет ишемию ГМ [13, 14]. Немаловажное значение придается состоянию центральной гемодинамики, уровню артериального и перфузионного давления [15]. Необходимо учитывать состояние цереброваскулярной реактив-

ности и механизмы ауторегуляции мозгового кровотока [16, 17]. В острейшем периоде инсульта системные реакции организма больного носят преимущественно симпатический характер, а их выраженность коррелирует с тяжестью переносимого инсульта. Возникающее нарушение баланса между парасимпатическим и симпатическим отделами вегетативной нервной системы в сторону увеличения последней отражает период напряжения адаптации, которое может привести к срыву адаптационных резервов организма [18]. Нарушения вегетативного баланса становятся эндогенной причиной дальнейшего развития дисрегуляторной патологии [19].

Изменения реологических свойств крови [20] в свою очередь непосредственно влияют на локализацию и величину очага ишемии, а также на характер морфологических изменений ГМ [21]. Повреждение ГМ быстрее развивается при гипертермии и медленнее – при гипотермии. Некоторые нейроны погибают, когда церебральная перфузия снижается на 5% от нормы в течение более 5 мин, в то же время размер очага поражения зависит от выраженности ишемии. Если ткани находятся в состоянии ишемии не более 100 с, то быстрое возобновление кровотока может предотвратить некроз ткани или сократить его объем, повреждение еще обратимо, а сознание возвращается без признаков поражения нервной системы. При ишемии легкой степени процесс повреждения нервной ткани протекает медленно. Так, если перфузия снижается на 40% от референтных значений, то до гибели всех нейронов в зоне ишемии может пройти от 3 до 6 ч. При длительности ишемии более 5 мин возобновленная перфузия не приводит к полному восстановлению кровотока ишемизированной области, так как развивается блок капиллярного отдела микроциркуляторного русла вследствие изменения эндотелия и выраженного отека глии. Тяжелая ишемия продолжительностью от 15 до 30 мин ведет к отмиранию (инфаркту) всех пораженных тканей. Существует прямая зависимость между длительностью тотальной ишемии и размером поражения ГМ с невосстановленным кровотоком: через 7,5 мин поражается 10% поверхности ГМ, через 15 мин – 50%.

Механизмы ишемического поражения обусловлены отеком ткани ГМ, микроваскулярным тромбозом, апоп-

тозом, инфарктом с некрозом клеток. Формирование любого очага ишемического повреждения сопровождается синтезом и секрецией широкого спектра регуляторных пептидов, направленной миграцией воспалительных клеток, активацией разнообразных сигнальных молекул. Исследования, проведенные на модели ИИ, показали усиление экспрессии воспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в мозговой ткани и на периферии [22, 23]. При формировании изменений в зоне инфаркта возникает дисбаланс цитокинового статуса с дефицитом защитных противовоспалительных интерлейкинов и трофических факторов, определена тесная корреляционная зависимость выраженности иммунохимических изменений, тяжести течения и клинического исхода инсульта [24]. Признаки системного воспаления в виде возрастания в сыворотке крови количества различных, в первую очередь провоспалительных, цитокинов и хемокинов выявлено в остром периоде инсульта и у человека. При этом концентрация TNF- α , отражающая выраженность воспалительной реакции, коррелирует с размерами инфаркта, тяжестью инсульта и исходом заболевания [25].

Однако для TNF- α выявлены разнонаправленные эффекты. Так, повышенная экспрессия TNF- α усиливает выраженность поражений при очаговой церебральной ишемии [26]. В то же время в режиме прекодиционирования TNF- α оказывает нейропротективный эффект при индуцированной церебральной ишемии [27]. Накопление моноцитов в зоне повреждения сопряжено с изменением их количества на периферии. Так, на модели инсульта у мышей показано, что увеличение количества провоспалительных LybChi8h моноцитов в остром периоде (через 3 ч после окклюзии) быстро сменяется его снижением в подострую и хроническую фазы (1 – 7-е сутки), а снижение количества противовоспалительных LybC1ow моноцитов регистрируется во всех фазах инсульта – острой, подострой и хронической [28].

Медиаторы воспаления (например, IL-1 β , фактор TNF- α) способствуют возникновению отека, который, если он острый или обширный, может увеличивать внутричерепное давление. Воспаление, являясь ключевым звеном патогенеза цереброваскулярной патологии, ассоциировано с тяжестью инсульта и детерминирует развитие вторичных повреждений [29]. Избыточная выраженность воспалительной реакции оказывает негативный эффект на восстановление поврежденной нервной ткани [30].

Иммунная система играет ключевую роль в патогенезе ИИ. Ишемическое поражение ГМ приводит к разрушению клеток и белков внеклеточного матрикса и высвобождению молекул «опасности» с аутоиммунной направленностью. Иммунный ответ на ишемическое поражение ГМ имеет как локальные, так и системные проявления, которые вовлечены в запуск постишемического воспаления, вызывающего повреждение мозговой ткани [31]. Иммунная система тесно взаимосвязана с критическими собы-

тиями, определяющими тяжесть инсульта, и эффективностью неврологического восстановления. Поэтому возможность модуляции иммунного ответа может открыть новые возможности в лечении церебральной ишемии [32]. К гибели клетки могут привести многие факторы: снижение запасов аденозинтрифосфата, нарушение ионного гомеостаза (в том числе накопление внутриклеточного кальция), перекисное окисление липидов свободными радикалами с повреждением клеточных мембран (железо-опосредованный процесс), действие возбуждающих нейротоксинов (например, глутамата) и внутриклеточный ацидоз вследствие накопления лактата.

Знание патогенетических механизмов развития ИМИ позволяет понять, что формирование 50% объема инфаркта ГМ происходит в течение первых 90 мин, поэтому и наиболее эффективное лечение должно проводиться в кратчайшие сроки врачами специализированных инсультных отделений (центров) [33]. Важной является концепция «время – мозг», подразумевающая раннее начало терапии. Существуют два взаимодополняющих направления лечения больных с ИИ: максимально раннее восстановление кровотока (реперфузия) и защита мозговой ткани от ишемического поражения (нейропротекция) [34]. Именно сочетание тромболитической терапии и нейропротекции представляется наиболее перспективным направлением в лечении ИИ. Основная цель нейропротекции – вмешаться в события ишемического каскада, заблокировать звенья патологического процесса, предотвратить гибель нервных клеток в зоне ишемической полутени и расширить «терапевтическое окно» для реперфузионной терапии [35, 36]. При благоприятных условиях (восстановление кровотока, энергокоррекция и нормализация метаболизма) нейроны могут восстановить свои функции [37].

Стандарт медицинской помощи при остром инсульте предусматривает лечение в инсультных блоках, реперфузию, хирургическое лечение, базисную терапию, вторичную профилактику, реабилитацию. К сожалению, только от 10 до 40% больных с ОНМК согласно данным различных стационаров Украины госпитализируют в сроки, соответствующие пределам «терапевтического окна» [38]. Тромболизис с использованием тканевого активатора плазминогена признан единственным методом лечения с доказанной эффективностью, однако в силу узкого «терапевтического окна» менее 5% пациентов получают такое лечение [39].

Ранее для проведения тромболитической терапии было предложено выделять следующие периоды развития ИМИ [8]: первые 3 – 6 ч от начала заболевания – острейший период; до 21 сут – острый период; до 6 мес – поздний восстановительный период; до 2 лет – период остаточных явлений.

Американской ассоциацией сердца/Американской ассоциацией инсульта (American Heart Association/American Stroke Association – AHA/ASA) в 2018 г. обновлены Рекомендации по раннему лечению пациентов с острым ИИ.

В соответствии с этими рекомендациями в остром периоде ИИ наиболее эффективной является реканализационная терапия (тромболизис, тромбэктомия), применение ацетилсалициловой кислоты, хирургическая декомпрессия. У некоторых пациентов с обширным инсультом механическая тромбэктомия может безопасно применяться до 16 ч после инсульта. При определенных условиях, основанных на данных расширенной визуализации ГМ, у некоторых пациентов этот интервал может быть увеличен до 24 ч. В предыдущих руководствах он составлял 6 ч. Кроме того, в обновленной версии руководства АНА/ASA расширены показания к введению альтеплазы (также известной как tPA) в течение первых 4,5 ч после начала инсульта. Теперь этот препарат может применяться у некоторых пациентов с легким инсультом. Однако врачам рекомендуется взвешивать риски и преимущества перед началом терапии в этой группе пациентов. Лечение должно быть индивидуальным и зависеть от периода развития ИИ. В соответствии с последними рекомендациями проведения тромболитической терапии выделены следующие периоды развития ИМИ: острейший период – первые 3 ч («терапевтическое окно»); острый период – до 21 сут; ранний восстановительный период – до 6 мес; поздний восстановительный период – до 1 года; остаточные явления – после 1 года.

С учетом клинико-патогенетических особенностей заболевания предложено выделять четыре периода развития ИМИ [10]: острейший период – первые 3 – 5 сут от начала заболевания; острый период – до 21 сут; ранний восстановительный период – до 6 мес; поздний восстановительный период – до 2 лет.

Д. В. Кандыба в клиническом течении ИМИ выделяет пять периодов [40]: острейший период – 1 – 3-и сутки от начала заболевания (лечение в отделении нейрореанимации или палате интенсивной терапии стационара); острый период – до 28 сут (лечение в профильном отделении для лечения инсульта в стационаре, нейрореабилитационном отделении); ранний восстановительный период – до 6 мес (амбулаторное лечение, активная реабилитация и медикаментозное лечение); поздний восстановительный период – до 2 лет (амбулаторное лечение, вторичная профилактика, восстановительная терапия); период остаточных явлений – после 2 лет (амбулаторное лечение, вторичная профилактика, медикаментозное лечение, профилактика развития сосудистой деменции).

Согласно данным ряда авторов [41, 42] наиболее тяжело протекает острейший период ИМИ, длящийся до 7 сут от начала заболевания, так как на этот период приходится максимальное число церебральных и соматических осложнений. Поэтому с целью определения стадии синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) при ИМИ предложено выделять три периода [43]: 1 – 7-е сутки от начала заболевания – острейшая форма СПОН, преобладающая при обширных и больших полушарных, стволовых ИМИ; 8 – 21-е сутки – острая форма СПОН выявляется преимущественно у больных без выраженного отека

ГМ при больших и средних полушарных, а также стволовых ИМИ; после 21-х суток – поздняя форма СПОН возникает у больных с множественными средними и большими полушарными ИМИ, а также инфарктами в стволе ГМ.

Следует отметить, что определение развития гетерогенности патологических процессов в острейшем периоде ИМИ не всегда возможно, поэтому целесообразно применение «посиндромного» подхода к комплексу индивидуальной интенсивной терапии в зависимости от выраженности СПОН.

Нейровизуализационные периоды развития ИМИ

Нейровизуализационные методы диагностики ОНМК, которые постоянно совершенствуются, позволяют с высокой точностью выявлять патологические изменения в веществе ГМ, что обуславливает выбор адекватной лечебной тактики [44 – 46]. В диагностике ИМИ одними из ведущих методов являются мультиспиральная компьютерная томография (КТ) и ее разновидность – компьютерная томографическая ангиография, а также исследования, основанные на эффекте ядерного магнитного резонанса: магнитно-резонансная томография (МРТ), магнитно-резонансная ангиография (МРА) и магнитно-резонансная спектроскопия. Учитывая временные рамки исследований, приоритетным методом является КТ ГМ на ранних стадиях ИМИ [44]. Однако определение ишемического очага ГМ средних размеров с помощью КТ приобретает информативность только через 48 – 72 ч. Диагностическое исследование с помощью Т2-взвешенных изображений становится информативным не ранее чем через 6 ч, а по данным диффузионно-взвешенных изображений – через 1 – 2 ч после начала ИМИ [45].

На основании данных, полученных L. M. Allen и соавторами [46], нейровизуализационные периоды течения ИМИ согласно результатам МРТ могут быть классифицированы и датированы (табл. 1, 2) следующим образом: до 6 ч от начала заболевания – ранний острейший период; от 6 до 24 ч – поздний острейший период; от 1 сут до 1 нед – острый период; следующие 1 – 3 нед – подострый период; больше 3 нед – хронический период.

Однако следует отметить, что предложенные нейровизуализационные периоды течения ИМИ остаются ограниченными вследствие небольшой доступности специализированных служб современной визуализации острого ИМИ и совместимости пациентов с определенными методами нейровизуализации [6]. Услуги нейровизуализации и лечения ИМИ наиболее доступны в странах с высоким уровнем дохода, однако и там они отличаются различным уровнем оказания помощи [47, 48]. При этом следует отметить, что примерно 70% ИМИ во всем мире происходят в странах с низким уровнем дохода [49].

Таким образом, предложенные нейровизуализационные методы периодизации ИМИ (см. табл. 1, 2) могут быть применены только у незначительной группы пациентов, в то время как определение клинико-патогенетических «временных критических точек» ИМИ доступно

Таблиця 1. **Руководство по датированию острого ИМИ согласно результатам МРТ**

Последовательность изображений	Периоды течения ИМИ		
	ранний острейший	поздний острейший	острый
Изображение явного коэффициента диффузии	Низкая интенсивность сигнала	Низкая интенсивность сигнала	Низкая интенсивность сигнала
Диффузно-взвешенный режим	Высокая интенсивность сигнала	Высокая интенсивность сигнала	Высокая интенсивность сигнала
Режим с подавлением сигнала свободной воды	Переменная интенсивность сигнала; обычно высокая через 6 ч.; ипсилатеральный артериальный сигнал может быть высоким через 0-2 ч	Обычно высокая интенсивность сигнала	Высокая интенсивность сигнала
T1-взвешенный режим	Изоинтенсивность	Обычно низкая интенсивность сигнала после 16 ч	Низкая интенсивность сигнала; гиперинтенсивность с кортикальным некрозом может наблюдаться через 3 - 5 сут
T1-взвешенный режим с усиленным контрастированием	Артериальное усиление может возникнуть через 0-2 ч; может наблюдаться паренхиматозная корковая активация через 2-4 ч при неполном инфаркте	Может возникнуть артериальное усиление; при неполном инфаркте может наблюдаться усиление паренхимы коры; может улучшиться контрастирование менингеальных оболочек	Может улучшиться контрастирование артериальных и менингеальных оболочек; при полном инфаркте усиление паренхиматозного контрастирования может наблюдаться через 5-7 сут
T2-взвешенный режим	Изоинтенсивность; может наблюдаться потеря оттока в ипсилатеральной сонной артерии в течение 0-2 ч в случае обширного инфаркта	Вариативная; обычно высокая интенсивность сигнала через 8 ч	Высокая интенсивность сигнала
Взвешенные по магнитной восприимчивости или градиентное эхо	Может наблюдаться геморрагическая трансформация в течение 0-12 ч (маловероятно)	Может наблюдаться геморрагическая трансформация в течение 0-12 ч (маловероятно)	Может наблюдаться геморрагическая трансформация в течение 48 ч; риск трансформации может оставаться в течение 5 сут

для всех пациентов, поскольку зависит только от клинического статуса больного и наличия текущих ресурсов медицинского учреждения.

Реабилитационные периоды развития ИМИ

ИМИ является одной из основных причин инвалидизации взрослого населения, так как даже в случае своевременного оказания неотложной и специализированной медицинской помощи у пациентов, перенесших ИМИ, наблюдается неполное восстановление утраченных во время заболевания функций. По данным Всемирной организации здравоохранения более чем у 62% пациентов, перенесших мозговой инсульт, сохраняются различной степени нарушения движений, расстройства координации, чувствительности, речи, интеллекта и памяти [50].

Медицинская реабилитация больных с ИМИ способствует улучшению психосоматического статуса, функциональному восстановлению, профилактике повторных цереброваскулярных событий, улучшению качества жизни больного, снижению инвалидности и смертности [51].

В исследовании F. Vima и соавторов [52] были определены четыре взаимосвязанные механизма (временные критические точки), которые лежат в основе процессов спонтанного биологического восстановления после развития ИМИ: спасение нейронов в зоне ишемической по-

лутени в первые дни или недели после начала заболевания; облегчение диашиза (diaschisis); гомеостатическая и зависящая от обучения (hebbian) нейропластичность; стратегии компенсации поведения.

Для определения объема реабилитационных интервенций необходимо учитывать тяжесть ИМИ и периоды развития заболевания [53]: первые 3 – 6 ч от начала заболевания – период «терапевтического окна»; следующие часы после периода «терапевтического окна» и до 10 – 12 сут – острейший период; следующие сутки после острейшего периода и до 21 сут – острый период; до 6 мес – ранний восстановительный период (первые 3 мес – формирование двигательного дефекта, от 3 до 6 мес – возможное возобновление определенных профессиональных навыков и других нарушений: двигательных, языковых); от 6 мес до 1 – 2 лет – поздний восстановительный период (формирование структурно–функциональных изменений в зоне ядра ишемии с соответствующим стойким неврологическим дефицитом); до 2 лет – резидуальный период (структурно–морфологические изменения в мозговой ткани сформированы).

С целью улучшения лечебной тактики относительно возобновления мозгового кровотока выделяют следующие периоды ИМИ [54]: первые 24 ч от начала заболева-

Таблиця 2. Руководство по датированию подострого и хронического ИМИ согласно результатам МРТ

Последовательность изображений	Периоды течения ИМИ	
	подострый	хронический
Изображение явного коэффициента диффузии	Низкая интенсивность сигнала в течение 7-10 дней; может на 10 - 15-е сутки псевдонормализоваться; в дальнейшем наблюдается высокая интенсивность сигнала	Высокая интенсивность сигнала
Диффузно-взвешенный режим	Высокая интенсивность сигнала	Вариативная интенсивность сигнала; может наблюдаться изоинтенсивность; гиперинтенсивность при наличии сквозного просвета T2; гипоинтенсивность в присутствии кистозной энцефаломалиции
Режим с подавлением сигнала свободной воды	Высокая интенсивность сигнала	Низкая интенсивность сигнала; наличие глиоза и кистозная энцефаломалиция
T1-взвешенный режим	Низкая интенсивность сигнала; гиперинтенсивность с кортикальным некрозом возникает в большинстве наблюдений после 2 нед	Низкая интенсивность сигнала; может наблюдаться гиперинтенсивность с кортикальным некрозом
T1-взвешенный режим с усиленным контрастированием	Повышение контрастирования паренхимы может наблюдаться при полном инфаркте обычно в течение 1-8 нед	Повышение контрастирования паренхимы может наблюдаться в течение 8 нед – 4 мес
T2-взвешенный режим	Высокая интенсивность сигнала; затемнение может быть в течение 2-3 нед	Высокая интенсивность сигнала
Взвешенные по магнитной восприимчивости или градиентное эхо	Геморрагическая трансформация не свойственна после 1 нед	Микрорвотечения и геморрагическая трансформация (возникновение нового заболевания маловероятно)

ния – острейший период; следующие 1 – 7 сут – острый период; после 7 сут и до 3 мес – ранний подострый период; после 3 и до 6 мес – поздний подострый период; после 6 мес – хронический период.

У больных с речевыми нарушениями после ИМИ (фонологическими, лексическими, семантическими и синтаксическими) на фоне проведения своевременных лечебных и реабилитационных мероприятий значительно улучшается речь в первые несколько месяцев после ИМИ [55]. Исходя из этого, было определено, что языковая функция после ИМИ возобновляется в три фазы, которые пересекаются между собой [55]: около 2 нед от начала заболевания – острая фаза; до 6 мес от начала ИМИ – подострая фаза; от 6 мес до нескольких лет после ИМИ (может длиться до конца жизни пациента) – хроническая фаза.

Таким образом, структура определения реабилитационных “временных критических точек” опирается на биологические процессы, которые происходят в организме больных с ИМИ во время заболевания и дальнейшего возобновления нарушенных функций организма. Положительная динамика в лечении пациентов может быть следствием нейропластичности и реадaptации, образования новых синаптических и функциональных связей с другими нейронами [56].

Однако только синаптический нейрогенез не может в достаточной степени обеспечить восстановление функции, утраченной вследствие инсульта. Значительная роль принадлежит микроструктурной и функциональной перестройке уже существующих нейронов. Формирование новых навыков, знаний и умений способствует образованию новых синапсов и новых нейрональных сетей. Осо-

бенно активная структурно–функциональная перестройка нейронов и их связей отмечается преимущественно в отделах противоположного полушария, симметричных пораженному очагу [24]. В отличие от нейропластичности, пик которой формируется в первые месяцы после перенесенного пациентом ОНМК, реадaptация способна улучшить умственную работоспособность и другие функции пациента как на ранней стадии восстановления, так и в значительно более поздний период.

Значительные успехи в понимании этиологии и патологической физиологии развития острой церебральной ишемии формируют необходимость разработки методологической концепции биологического мониторинга динамики энергоструктурных изменений у пациентов с ИИ. Ишемия, приводящая к нарушению функций митохондрий, является одной из причин нарушения энергоструктурных взаимоотношений в ГМ. В процессе производства энергии митохондрии генерируют токсичные «отходы», которые могут повреждать различные молекулы, а также различные клеточные структуры и, прежде всего, сами митохондрии, что может негативно сказываться на общем энергетическом балансе организма. Поэтому лечение должно стать персонафицированным, энергопротективным, что требует новых знаний и трансдисциплинарного системного подхода, основанного на энергоэволюционной сущности Природы. Если не оценивать энергоструктурные взаимодействия в массе клеток организма в текущем режиме и не устранять патологические отклонения в кратчайшие сроки, оказание медицинской помощи станет научной парадигмой, не имеющей клинической составляющей.

Подтверждение

Финансирование. Личные средства.

Информация об участии в работе. Участие в работе каждого автора рукописи равнозначно.

Конфликт интересов. Авторы статьи, представленной к публикации, декларируют отсутствие конфликта интересов.

Согласие на публикацию. Все авторы прочли и одобрили окончательный вариант рукописи. Все авторы дали согласие на публикацию этой рукописи.

References

1. Yanishevskiy SN, Tsygaaan NV, Golokhvastov SYU, Andreyev RV, Litvinenko IV, Karpova OS, et al. Sovremennyye strategii zashchity pri gipoksicheski-ishemicheskoy povrezhdenii golovnoy mozga Nevrologiya i psikiatriya. 2017;2(12):78–86. doi: 10.17116/jnevro201711712278–86. [In Russian].
2. Samorodskaya IV, Zayratyants OV, Perkhov VI, Andreyev YeM, Vaysman DSH. Dinamika pokazateley smertnosti naseleniya ot ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya v Rossii i SSHA za 15-letniy period. Arkhiv patologii. 2018;80(2):30–7. doi: 10.17116/patol201880230–37. [In Russian].
3. Zakirzhanov NR, Komarov RN, Yevseyeva VV, Gaziyeu EA, Khalilov II. Otdalennyye rezultaty katyridnoy endarterektomii, vpolnennoy v ostrom periode ishemicheskogo insulta. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2019;12(4):286–90. doi:10.17116/kardio201912041286. [In Russian].
4. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Lawrence HY, Silvio EI, Gorman M, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2016;374(14):1321–31. doi: 10.1056/NEJMoa1506930.
5. Dobkin BH, Carmichael ST. The specific requirements of neural repair trials for stroke. Neurorehabil Neural Repair. 2016;30(5):470–8. doi: 10.1177/1545968315604400.
6. Abbott AL, Silvestrini M, Topakian R, Golledge J, Brunser AM, de Borst GJ, et al. Optimizing the definitions of stroke, transient ischemic attack, and infarction for research and application in clinical practice. Front Neurol. 2017;8:53 doi: 10.3389/fneur.2017.00537.
7. Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, Ward NS, Wolf SL, Borschmann K, et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: the stroke recovery and rehabilitation roundtable taskforce. Int J Stroke. 2017;12(5):444–50. doi: 10.1177/1747493017711816.
8. Usenko LV, Maltseva LA. Neyroreanimatologiya: neyromonitoring, printsipy intensivnoy terapii, neyroreabilitatsiya. Tom 2. Dnepropetrovsk: ART-PRESS;2008. 278 p. [In Russian].
9. Bezsmertna GV, Bezsmertnyi IA. Comparative analysis of risk factors and clinical findings of patient's condition severity with transient ischemic attacks and in different periods of ischemic stroke. Buk Med Herald. 2015;19(4):10–4. [In Ukrainian].
10. Elkina TA, Osetrov AS. Clinical and neurological characteristic of acute period of cardioembolic stroke. Medicine and Education in Siberia. 2013;3. [Inttrnet]. Available from: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1035. [In Russian].
11. Allen LM, Hasso AN, Handwerker J, Farid H. Sequence-specific MR imaging findings that are useful in dating ischemic stroke. Radiographics. 2012;32(5):1285–97. doi: 10.1148/rg.325115760.
12. Zelenskaya EM, Slepuchina AA, Koch NV, Apartsyn KA, Lifshits GI. Genetic, pathophysiological and clinical aspects of antiplatelet therapy (review). Pharmacogenetics and pharmacogenomics. 2015;(1):12–9. [In Russian].
13. Dubenko OYe. The role of intracranial atherosclerosis in ischaemic stroke: comparison state of problem. International neurological journal. 2017;88(2):25–30. doi: 10.22141/2224-0713.2.88.2017.100194. [In Russian].
14. Fonyakin FV, Geraskina LA. Current views on antithrombotic therapy in non-cardioembolic stroke. Aterotromboz. 2017;(1):123–33. [In Russian].
15. Oleynikova TA, Titova AA. Analysis antithrombotic therapy of cerebral infarction. Belgorod State University Scientific bulletin. Series: Medicine. Pharmacy. 2018;(1):155–65. doi: 10.18413/2075-4728-2018-41-1-155-165. [In Russian].
16. Zinchenko OK. Adaptative reserve in patients with autonomic disturbances in structure of posttraumatic and chronic inflammatory lesions of the central nervous system on the background of blood pressure systemic reduction (Analytical literature review. Part III). International neurological journal. 2015;(4):112–17. [In Ukrainian].
17. Jordan JD, Powers WJ. Cerebral autoregulation and acute ischemic stroke. Am J Hypertens. 2012;25(9):946–50. doi: 10.1038/ajh.2012.53.
18. Kolomentsev SV, Yanishevskiy SN. Patogeneticheskiye mekhanizmy razvitiya perifericheskikh vegetativnykh narusheniy pri ishemicheskoy insul'te i osnovnyye napravleniya ikh medikamentoznoy korrektsii. Trudnyy patsiyent. 2018;(5):16–21. [In Russian].
19. Odinak MM, Shustov EB, Kolomencev SV. Metodologiya instrumental'nogo izucheniya vegetativnoy nervnoy sistemy v norme i patologii. Vestn Ross voen.-med akad. 2012;38(2):145–52. [In Russian].
20. Gafarova ME, Domashenko MA, Korobkova DZ, Maximova MYu, Loskutnikov MA, Shabalina AA, et al. Hemorheology and hemostasis in ischemic stroke patients treated with i.v. thrombolysis. Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii. 2015;9(1):4–11. [In Russian].
21. Petrova EA, Koltsova EA. Antiagregantnaya terapiya ishemicheskoy bolezni golovnoy mozga. Nervnyie bolezni. 2017;(3):50–4. [In Russian].
22. Lambertsen KL, Biber K, Finsen B. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke. J Cereb Blood Flow Metab. 2012;32(9):1677–98. doi: 10.1038/jcbfm.2012.88.
23. Siniscalchi A, Gallelli L, Malferrari G, Pirritano D, Serra R, Santangelo E, et al. Cerebral stroke injury: the role of cytokines and brain inflammation. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2014;25(2):131–7. doi: 10.1515/jbcpp-2013-0121.
24. Chukanova YeI, Chukanova AS. Strategii lecheniya nekognitivnykh rasstroystv, razvivshikhsya posle ishemicheskogo insulta. Trudnyy patsiyent. 2019;17(3):16–20 doi: 10.24411/2074-1995-2019-10013 [In Russian].
25. Waje-Andreassen U, Krakenes J, Ulvestad E, Thomassen L, Myhr KM, Aarseth J, et al. IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke. Acta Neurol Scand. 2005;111(6):360–5. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00416.x.
26. Pettigrew LC, Kindy MS, Scheff S, Springer JE, Kryscio RJ, Li Y, et al. Focal cerebral ischemia in the TNFalpha-transgenic rat. J Neuroinflammation. 2008;5:47. doi: 10.1186/1742-2094-5-47.
27. Ginis I, Jaiswal R, Klimanis D, Liu J, Greenspon J, Hallenbeck JM. TNF-alpha-induced tolerance to ischemic injury involves differential control of NF-kappaB transactivation: the role of NF-kappaB association with p300 adaptor. J. Cereb Blood Flow Metab. 2002;22(2):142–52. doi:10.1097/00004647-200202000-00002.
28. Kim E, Yang J, Beltran CD, Cho S. Role of spleen-derived monocytes/macrophages in acute ischemic brain injury. J Cereb Blood Flow Metab. 2014;34(8): 1411–19. doi: 10.1038/jcbfm.2014.101.
29. Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. Neuron. 2010;67(2): 181–98. doi: 10.1016/j.neuron.2010.07.002.
30. Hu X, Leak RK, Shi J, Suenaga J, Gao Y, Zheng P, et al. Microglial and macrophage polarization—new prospects for brain repair. Nat Rev Neurol. 2015;11(1):56–64. doi: 10.1038/nrneurol.2014.207.
31. Zornikova KV, Gornostayeva AN, Andreyeva Ye R. Vliyanie kratkosrochnogo gipoksicheskogo stressa na immunosuppressivnyuyu aktivnost' perivaskulyarnykh mezenkhimal'nykh stromal'nykh kletok. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya. 2018;(1):16–21.

32. Chernykh ER, Shevela EYa, Morozov SA, Ostanin AA. Immunopathogenetic aspects of ischemic stroke. *Meditinskaya Immunologiya*. 2018;20(1):19–34. doi: 10.15789/1563–0625–2018–1–19–34.
33. Zozulia IS, Motyshena NM. Optimization of the time of prophylactic and therapeutic and diagnostic measures in the prehospital and early hospital stages of acute period of stroke. *Collection of scientific works of staff member of P. L. Shupyk NMAPE*. 2015;24(2):255–62. [In Ukrainian].
34. Fartakov YEI, Tarkova AR, Kretov YEI, Lomivorotov VV, Zykov IS. *Vozmozhnosti i perspektivy gipotermii v lechenii ishemicheskogo insulta. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya* 2019;23(1):18–25. doi: 10.21688–1681–3472–2019–1S–S18–S25. [In Russian].
35. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuvan P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *New Engl J Med*. 2018;378(1):11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442.
36. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega Gutierrez S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *New Engl J Med*. 2018;378(8):708–18. doi: 10.1056/NEJMoa1713973.
37. Domashenko MA, Maksimova MYU, Tanashyan MM. *Sistemnyy trombolizis pri ishemicheskoy insulte: klinicheskiye faktory personifitsirovannoy effektivnosti i bezopasnosti. Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2019;13(1):5–14. doi: 10.25692/ACEN.2019.1.1. [In Russian].
38. Mishchenko TS. *Epidemiology of cerebrovascular diseases and organization of medical care for patients with stroke in Ukraine. Ukrainnyi Visnyk Psykhonevrolohii*. 2017;25(1–90):22–4. [In Ukrainian].
39. Shamalov NA, Anisimov KV, Kustova MA, Tolmachev AP. *Factors influencing the efficiency and safety of systemic thrombolysis in patients with ischemic stroke. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(3):61–8. doi: 10.14412/2074–2711–2014–3–61–68.
40. Kandyba DV. *Stroke. Russian Family Doctor*. 2016;20(3):5–15. doi: 10.17816/RFD201635–15. [In Russian].
41. Ershov VI, Leontev AYU, Safronova AI, Bobylev VV, Lebedyantseva LV. *On efficiency of algorithm of patients with acute ischemic stroke. Vestnik of the Orenburg State University*. 2015;178(3):199–202. [In Russian].
42. Rocco A, Pasquini M, Cecconi E, Sirimarco G, Ricciardi MC, Vicenzini E, et al. *Monitoring after the acute stage of stroke: a prospective study. Stroke*. 2007;38(4):1225–8. [In Russian].
43. Piradov MA, Tanashyan MM, Maksimova MYU. (red.) *Insult: sovremennyye tekhnologii diagnostiki i lecheniya. Moskva: Medpress–inform; 2018. 360 s. doi: 10.24421/MP.2018.18.15909.*
44. Ermolaeva AI, Baranova GA, Nesterenko TA, Kokareva EA. *Methods of neurovisualization under acute disorders of cerebral blood circulation in the case of patients having diabetes mellitus of the 2nd type. Medical Almanac*. 2017; 5(50):36–9. doi: 10.21145/2499–9954–2017–5–36–39. [In Russian].
45. Odinak MM, Voznyuk IA, Yanishevsky SN, Golokhvastov SY, Tsygan NV, Polushin AY, et al. *Opportunities in multimodal neuroimaging for optimizing thrombolytic therapy for ischemic stroke. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(1):9–15. doi: 10.14412/2074–2711–2016–1–9–15. [In Russian].
46. Allen LM, Hasso AN, Handwerker J, Farid H. *Sequence-specific MR imaging findings that are useful in dating ischemic stroke. Radiographics*. 2012;32(5):1285–97. doi: 10.1148/rg.325115760.
47. Volodin NN, Vykhristyuk OF, Gorbunov AV, Koltunov IYe, Petryaykina YeYe, Selivorstova YeV, et al. *Kompyuternaya i magnitno-rezonansnaya tomografiya v diagnostike ostrykh narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya u detey. Luchshiye praktiki luchevoy i instrumental'noy diagnostiki. Moskva; 2019. 42 s. [In Russian].*
48. McLane HC, Berkowitz AL, Patenaude BN, McKenzie ED, Wolper E, Wahlster S, et al. *Availability, accessibility, and affordability of neurodiagnostic tests in 37 countries. Neurology*. 2015;85(18):1614–22. doi: 10.1212/WNL.0000000000002090.
49. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. *Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet*. 2014;383(9913):245–54. doi: 10.1016/s0140–6736(13)61953–4.
50. Firilova ZHE. *Dinamika vosstanovleniya fizicheskikh (dvigatel'nykh) kachestv v protsesse nepreryvnoy reabilitatsii cheloveka, perenesshego insulta. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. [Internet]. 2018;(3). Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27646>. [In Russian].*
51. Vynychuk SM, Fartushna OYe. *Early rehabilitation after acute ischemic cerebrovascular events. International neurological journal*. 2016;8(86):34–9. doi: 10.22141/2224–0713.8.86.2016.90909. [In Ukrainian].
52. Buma F, Kwakkel G, Ramsey N. *Understanding upper limb recovery after stroke. Restor Neurol Neurosci*. 2013;31(6):707–22. doi: 10.3233/RNN–130332.
53. Shnyakin PG, Isayeva NV, Protopopov AV, Nemik DB, Gordyukova IYu. *Profilaktika insulta. Uchebnoye posobiye dlya vrachey. Krasnyarsk: KrasGMU; 2018. 176 c. [In Russian]. doi: 10.20333/isbn.978–5–94285–185–9–2018–1.*
54. Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, Ward NS, Wolf SL, Borschmann K, et al. *Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. Int J Stroke*. 2017;12(5):444–50. doi: 10.1177/1747493017711816.
55. Yermakova NG. *Psikhoterapevticheskaya sreda pri reabilitatsii bol'nykh posle insulta–odna iz novykh form terapii sredoy. Vestnik YUUrGU. Seriya «Psikhologiya»*. 2016;9,(2):45–59. doi: 10.14529/psy160206. [In Russian].
56. Lopatina TN, Terentyeva OV. *Rehabilitation of patients after ischemic stroke. Meditsinskaya sestra*, 2018,20(5):27–30. [In Russian]. doi: <https://doi.org/10.29296/25879979–2018–05–08>.

Надійшла 01.10.2019