

В.Н. ОЧКОЛЯС¹, Г.Ю. СОКУРЕНКО²

ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ВНУТРЕННИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ С ПОМОЩЬЮ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ АУТОАНТИТЕЛ К NR2A СУБЪЕДИНИЦЕ NMDA РЕЦЕПТОРОВ ГЛУТАМАТА

ФГОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И.П.Павлова»¹,
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
имени А.М. Никифорова МЧС России»², г. Санкт-Петербург,
Российская Федерация

Цель. Изучение реакции NMDA рецепторов глутамата на изменение мозгового кровотока в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА) у пациента с ишемической болезнью головного мозга.

Материал и методы. Обследовано 92 пациента с гемодинамически значимыми стенозами внутренней сонной артерии. Обследованные были разделены на 2 группы. 1-ая группа – пациенты с достаточным структурным и функциональным потенциалом компенсации мозгового кровотока; 2-ая группа – пациенты с низким структурным и функциональным потенциалом компенсации мозгового кровотока. Определение уровня аутоантител к NR2A производилось до операции (1 период контроля), через 30 мин после пережатия ВСА (2 период контроля), через 3 часа после операции (3 период контроля), через 3 суток (4 период контроля) и 14 суток (5 период контроля) и через 4 недели после операции (6 период контроля). Использован иммуноферментный метод полуколичественного определения уровня аутоантител к NR2A субъединице NMDA рецепторов глутамата.

Результаты. Установлено, что в группе пациентов с низким потенциалом структурно-функциональной компенсации мозгового кровотока альтерация NMDA рецепторов глутамата преобладала. Ухудшение мозгового кровотока на период пережатия ВСА во время операции является фактором, объективно утяжеляющим степень гипоксии в пораженном сосудистом бассейне и усиливающим степень альтерации NMDA рецепторов глутамата. При этом, чем больше время пережатия ВСА, тем выше степень деструктивного воздействия на NMDA рецепторы глутамата через реализацию механизмов эксайтотоксичности.

Заключение. Объективная оценка степени ишемии головного мозга, а также оценка эффективности проводимой комплексной терапии является одним из приоритетных условий при лечении пациентов с ишемической болезнью головного мозга. В этой связи, уровень ААТ к NR2A субъединице NMDA рецепторов глутамата является объективным критерием эффективности мозгового кровотока и позволяет оценивать как течение ишемической болезни головного мозга, так и эффективность проводимых лечебных мероприятий.

Ключевые слова: ишемический инсульт, каротидная эндартерэктомия, NMDA рецепторы глутамата

Objectives. Study of the NMDA glutamate receptors reaction on the change of the cerebral blood flow in the internal carotid artery basin in patients with cerebral ischemic disease.

Methods. 92 patients with hemodynamically significant stenosis of the internal carotid artery have been examined. The patients were divided into 2 groups: patients with a sufficient structural and functional potential of the cerebral blood flow compensation and patients with a low structural and functional potential of the cerebral blood flow compensation. The determination of antibody level to NR2A was carried out before the operation (the 1st period of control), 30 minutes after ICA clamping (the 2nd period of control), 3 hours after the operation (the 3rd period of control), 3 days (the 4th period of control) and 14 days (the 5th period of control) and 4 weeks after the operation (the 6th period of control). The immunoassay method for the semiquantitative determination of the antibodies level to NR2A subunit of NMDA receptors of glutamate was applied.

Results. It has been established that the alteration of NMDA glutamate receptors prevailed in the group of patients with a low potential of structural and functional compensation of the cerebral blood flow. Deterioration of the cerebral blood flow during the period of carotid artery clamping is considered as a factor objectively aggravating the degree of hypoxia in the affected vascular pool and amplifying the degree of alteration of NMDA glutamate receptors. Wherein the longer the clamping of the ICA, the greater destructive effect on the NMDA glutamate receptors occurs via the implementation of excitotoxicity mechanisms.

Conclusions. Objective estimation of the cerebral ischemia degree as well as the evaluation of the adjuvant therapy efficacy is known as one of the primary conditions for the treatment of patients with ischemic brain. In this regard the level of AAT to NR2A subunit of NMDA glutamate receptors is considered as an objective criterion for the effectiveness of the cerebral blood flow and allows evaluating both the cerebral ischemic disease course and the effectiveness of the therapeutic measures.

Keywords: ischemic stroke, carotid endarterectomy, NMDA glutamate receptors

Введение

Морфологические изменения экстра- и интракраниальных сосудов представляют основную группу значимых факторов, лежащих в основе ишемической болезни головного мозга [1, 2]. Почти у каждого четвертого пациента ишемический инсульт происходит вследствие атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий [2, 3].

Основным патогенетическим механизмом формирования ишемического очага при критическом снижении мозгового кровотока является феномен эксайтотоксичности [4, 5]. Данный патогенетический механизм реализуется через глутамат-кальциевый каскад: избыточное высвобождение глутамата из окончаний ишемизированных нейронов в межклеточное пространство и синаптическую щель приводит к активации и последующей альтерации NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) рецепторов глутамата. Результатом активации данных рецепторов является повышенный вход Ca^{2+} в клетку с последующей стимуляцией протеаз и запуском механизмов некроза и апоптоза нейрона [3, 5, 6, 7].

Структурные компоненты NMDA рецепторов проявляются в ткани мозга в пределах гематоэнцефалического барьера и желудочковой системы, активируя иммунную систему, что приводит к продукции специфических антител [3, 8, 9, 10].

Критическое снижение мозгового кровотока при острой церебральной ишемии вследствие стеноза или окклюзии брахиоцефальных артерий при низком уровне структурных и функциональных механизмов компенсации мозгового кровотока приводит к функциональной и аноксической деполяризации нейронов. Этот феномен лежит в основе концепции ишемической полутени [1, 2]. Составляющий зону ишемической полутени клеточный пул, утративший электрогенные свойства, но обладающий достаточным энергетическим запасом для предотвращения аноксической деполяризации, является структурно-функциональной базой, способной адекватно воспринять потенциальное улучшение мозгового кровотока как следствия реконструктивных операций на магистральных артериях шеи.

В то же время реконструктивные открытые операции на магистральных артериях шеи, одним из объективно необходимых этапов ко-

торых является временное пережатие сосуда со снижением кровотока по нему для устранения причины стеноза или окклюзии, создают естественную модель *in vivo*, в рамках которой формируется патофизиологическая база для углубления имеющейся ишемии в пораженном сосудистом бассейне. В этих условиях появляется практическая возможность изучения и объективной оценки степени повреждения NMDA глутаматных рецепторов, компенсаторного потенциала и темпа их восстановления в бассейне оперированного сосуда по уровню аутоантител (ААТ) к NR2A субъединице (NR2A) NMDA рецепторов глутамата [8, 9, 10, 11].

Цель. Изучение реакции NMDA рецепторов глутамата на изменение мозгового кровотока в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА) у пациентов с ишемической болезнью головного мозга.

Материал и методы

Методологический подход к изучению особенностей реакции NMDA рецепторов глутамата в рамках данного исследования предусматривал оценку динамики ААТ к NR2A на изменение мозгового кровообращения в ходе проведения реконструктивных операций на ВСА в зависимости от потенциала структурной и функциональной компенсации мозгового кровотока, технических и хронологических особенностей оперативного вмешательства, а также развития мозговых и немозговых послеоперационных осложнений.

Обследовано 92 пациента с гемодинамически значимыми стенозами ВСА, походившими лечение в отделении сердечно-сосудистой хирургии городской больницы № 26 Санкт-Петербурга.

Мужчин было 70 (76,1%), женщин – 22 (23,9%). Соотношение мужчин и женщин составило 3,1:1. Возраст пациентов варьировал от 36 до 74 лет, средний возраст – $58,5 \pm 8,1$ лет ($M \pm m$) (таблица 1).

Все пациенты перенесли ишемический инсульт. Распределение пациентов по клиническому подтипу инсульта представлено в таблице 2. Использована классификация OSCP (Oxfordshire Community Stroke Project classification) [12]. Пациенты находились в подострой стадии инсульта или стадии реконвалесценции, без клинических признаков отека

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту

Возрастная группа (лет)	Распределение по полу			
	Мужчины		Женщины	
	Абс.	%	Абс.	%
31-40	2	2,9		
41-50	9	12,9	5	22,7
51-60	19	27,1	6	27,3
Старше 60	40	57,1	11	50
Итого	70	100	22	100

мозга, без расстройств сознания, с преобладанием в клинической картине очаговой неврологической симптоматики.

Пациенты обследованы в рамках диагностического комплекса, включающего оценку соматического и неврологического статуса (n=92), компьютерную томографию (n=50), магнитно-резонансную томографию с МР ангиографией (n=42), ультразвуковую доплерографию (n=92), дуплексное сканирование (n=92), ангиографию брахиоцефальных сосудов (n=92). КТ головного мозга выполнялась на аппарате "Sytec 4000i" производства фирмы "General Electric" (США). Оценивалась локализация, размер и классифицировался клинический подтип инфаркта мозга [13]. МРТ была проведена на аппарате "Magnetom Vision 1,5T" производства фирмы "Siemens" (Германия). Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) экстракраниальных артерий и транскраниальная доплерография (ТКДГ) проводились на аппарате "Companion EME Nikolet" (Австрия). При исследовании экстракраниальных артерий использовали датчики 4 и 8 МГц, при ТКДГ – импульсный датчик 2 МГц. Исследование проводилось по стандартному протоколу с определением линейной скорости кровотока в средней мозговой артерии (СМА) и расчетных показателей цереброваскулярной реактивности (ЦВР). Коэффициенты реактивности на гиперкапническую ($Kp+CO_2$) и гипокапническую ($Kp-CO_2$) нагрузки и индекс вазомоторной реактивности (ИВМР) сравнивались с возрастным диапазоном нормы этих показателей [14]. ТКДГ проводили до операции, а также через 2-4 недели после операции. Дуплексное сканирование экстракраниальных артерий проводилось на аппаратах "В-К

Medical" (Дания) и "AU-4 Idea" (Италия). Церебральная ангиография проводилась на аппарате "Multistar" фирмы "Siemens" (Германия).

В качестве оценки степени альтерации NMDA рецепторов глутамата использован ретроспективный иммуноферментный метод полуколичественного определения уровня ААТ к (NR2A), разработанный С.А. Дамбиновой [11]. Образцы крови пациентов отбирали из вены. Сыворотку получали путем центрифугирования (4000g) в течение 5 мин при +4°C. Образцы хранили до момента анализа при температуре -70°C. В качестве антигена для определения уровня ААТ в сыворотке крови использовали синтетические пептиды, соответствующие N-концевой последовательности аминокислот NR2A субъединицы NMDA рецепторов глутамата, полученные методом твердофазного синтеза на полуавтоматическом синтезаторе NPS-400 (Neosystem Laboratory, Франция) с использованием метил-бутил-гидроацетилового основания и N-терт-бутоксикарбонил/бензильной методики для первых двух аминокислот. Препаративная очистка пептида осуществлялась методом HPLC на DeltaPac C18 Column (Waters Chromatography, Milford, MA, США) в системе вода/ ацетонитрил/0,015 М трифторуксусная кислота. Чистота пептида была определена аналитическим HPLC и варьировала от 90 до 98%. Последовательности пептида были проверены анализом аминокислот после гидролиза пептида. Иммуноферментный анализ проб сывороток проводили стандартным методом ELISA. Реакцию оценивали спектрофотометрически при фиксированной длине волны 490 нм. Уровень аутоантител выражали в процентах отношения оптической плотности исследуемого образца и оптической

Таблица 2

Распределение пациентов (n=92) по клиническому подтипу мозгового инсульта

Клинический подтип (синдром)	Количество пациентов	
	Абс.	%
Синдром частичного поражения в каротидном бассейне	35	43,5
Синдром лакунарного поражения в каротидном бассейне	57	56,5
Всего пациентов	92	100

Таблица 3

Анатомические варианты строения Виллизиева круга	Варианты строения	Количество пациентов	
		Абс.	%
Аномалии переднего отдела Виллизиева круга			
Аплазия ПСА		5	5,4
Передняя трифуркация ВСА		7	7,6
Аномалии заднего отдела Виллизиева круга			
Аплазия одной ЗСА		19	20,8
Аплазия двух ЗСА		14	15,2
Задняя трифуркация ВСА		6	6,5
Варианты аномалии (разомкнутости) переднего и заднего отделов Виллизиева круга		4	4,3
Замкнутый Виллизиев круг		37	40,2
Всего		92	100

плотности образца контрольной группы. Верхний уровень ААТ определен в 110%.

Определение уровня ААТ производилось до операции (1 период контроля), через 30 мин после пережатия ВСА (2 период контроля), через 3 часа после операции (3 период контроля), через 3 суток (4 период контроля) и 14 суток (5 период контроля) и через 4 недели после операции (6 период контроля).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладной программы Statistica 10.0. Перед проведением статистического анализа выборки проведена проверка полученных данных на нормальность распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. Исследуемые показатели имели нормальное распределение. Вычисляли выборочное среднее (M), среднеквадратичное отклонение (σ), стандартную ошибку среднего (m). Для установления достоверности различий использовали t -критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В тексте работы показатели приведены в их среднем значении со стандартной ошибкой среднего ($M \pm m$).

Результаты

При анализе особенностей индивидуального строения сосудов у 55 (59,8%) пациентов

регистрировались различные варианты аномалии переднего и заднего отделов Виллизиева круга, а также их сочетания. Анатомические варианты строения Виллизиева круга представлены в таблице 3.

При анализе показателей ЦВР у 57 (62%) пациентов было выявлено снижение вазодилататорного резерва в виде низкого $KP+CO_2$. Среди пациентов с низкими показателями ЦВР преобладали пациенты с сопутствующей патологией в форме ишемической болезни сердца с различной степенью выраженности сердечной недостаточности – 37 (64,9%). Распределение пациентов в зависимости от показателей ЦВР представлено в таблице 4.

Из 37 пациентов с нормальной анатомией Виллизиева круга, только у 35 регистрировались нормальные показатели ЦВР. По уровню структурно-функционального потенциала компенсации мозгового кровотока пациенты были разделены на 2 группы: 1-ая – пациенты с достаточным структурным (анатомическим) и функциональным потенциалом компенсации мозгового кровотока ($n=35$); 2-ая – пациенты с низким структурным (анатомическим) и функциональным потенциалом компенсации мозгового кровотока ($n=57$). Достоверных различий в группах сравнения по полу, возрасту, стороне поражения, тактике и технике оперативных вмешательств и их результатах не выявлено.

Таблица 4

Коэффициенты реактивности (СМА)	Возрастная группа	Диапазон нормы ($M \pm SD$)	Критерий оценки показателя	Количество пациентов	
				Абс.	%
$KP+CO_2$	< 40 лет	$1,43 \pm 0,04$	Не изменен	35	38
	> 40 лет	$1,37 \pm 0,06$	Снижен	57	62
$KP-CO_2$	< 40 лет	$0,55 \pm 0,04$	Не изменен	48	52,2
	> 40 лет	$0,42 \pm 0,02$	Снижен	44	57,8
ИВМР	< 40 лет	$96,8 \pm 10,1$	Не изменен	37	40,2
	> 40 лет	$79,8 \pm 11,3$	Снижен	55	59,8

Таблица 5

Виды оперативных вмешательств	Временные характеристики оперативных вмешательств					
	Продолжительность операции (мин)			Время пережатия ВСА (мин)		
	М	σ	m	М	σ	m
Классическая КЭАЭ (n=38) ¹	132,5	12,07	1,96	35,42	4,23	0,69
Эверсионная КЭАЭ (n=50) ²	122,40*	17,71	2,51	33,82	4,48	0,63
Резекция ВСА (n=4) ³	105,0*	12,91	6,45	28,75**	2,50	1,25

Примечания: 1, 2, 3 – обозначения групп сравнения; * – разница достоверна по сравнению с 1 (p<0,05); ** – разница достоверна по сравнению с 1 и 2 (p<0,05).

Таблица 6

Виды осложнений	Осложнения ближайшего послеоперационного периода	
	Количество пациентов	
	Абс.	%
Микроэмболия в бассейне ВСА	5	5,4
Кровотечение	1	1,1

Наиболее частым вариантом структурной патологии был гемодинамически значимый стеноз ВСА – у 88 (95,6%) пациентов. У 4 (4,4%) пациентов было выявлено сочетание стеноза с патологической извитостью ВСА. 92 пациентам с гемодинамически значимыми стенозами ВСА выполнено 88 каротидных эндалтерэктомий (КЭАЭ). Из них 38 (41,3%) была выполнена классическая КЭАЭ, 50 (54,3%) эверсионная КЭАЭ по методике J.M. Chevalier et al. [15], 4 пациентам (4,4%) – резекция ВСА по поводу стеноза и патологической извитости с реимплантацией в старое устье.

Операции эверсионной КЭАЭ были несколько короче по длительности (таблица 5) (p<0,05). Среднее время пережатия ВСА при эверсионной КЭАЭ также было меньше по времени, чем при классической КЭАЭ, однако эта разница была незначима (p>0,05). Продолжительность операции и время пережатия ВСА при операции резекции ВСА были самым низким в группах сравнения (p<0,05).

У 86 (93,5%) пациентов послеопераци-

онный период протекал без осложнений, у 6 (6,5%) в раннем послеоперационном периоде развились как мозговые, так и внемозговые осложнения. Частота и виды послеоперационных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде представлены в таблице 6.

Проведен анализ динамики уровней ААТ к NR2A у пациентов в зависимости от потенциала компенсации мозгового кровотока (таблица 7). Уровень ААТ к NR2A в обеих группах до операции существенно превышал нормальные значения (1-ая группа – 147,91±2,15%, 2-ая группа – 165,17±1,84%) (p<0,05).

В 1-ой группе пациентов повышение уровня ААТ к NR2A на 6% регистрировалось уже через 30 мин после начала основного этапа операции – пережатия ВСА и последующей КЭАЭ (p<0,05). После восстановления кровотока через 3 часа отмечалось существенное снижение уровня ААТ к NR2A ниже исходного, и в дальнейшем, в течение 2 недель, отмечалось постепенное снижение уровня ААТ к NR2A до близких к нормальным значений (p<0,05). К

Таблица 7

Сравнительная динамика уровня ААТ (%) к NR2A субъединице NMDA рецепторов глутамата у пациентов, оперированных по поводу гемодинамически значимых стенозов ВСА, в зависимости от структурного и функционального потенциала компенсации мозгового кровотока

Период контроля	Пациенты с достаточным потенциалом компенсации мозгового кровотока (1-ая группа)			Пациенты с низким потенциалом компенсации мозгового кровотока (2-ая группа)			p
	М	σ	m	М	σ	m	
	До операции ¹	147,91	2,75	2,15	165,17	3,90	
Через 30 мин после пережатия ВСА ²	157,03*	8,74	1,48	188,01*	24,43	3,23	<0,05
Через 3 часа после операции ³	135,54* **	2,02	2,03	153,14* **	2,65	1,67	<0,05
Через 3 суток после операции ⁴	121,11* **	2,57	2,12	130,61* **	3,06	1,73	<0,05
Через 14 суток после операции ⁵	106,28* **	6,43	1,09	118,23* **	5,77	2,09	<0,05
Через 4 недели после операции ⁶	110,86 **(n=7)	6,59	2,49	118,87 **(n=16)	5,74	3,93	>0,05

Примечание: 1,2,3,4,5,6 – условные обозначения периодов контроля; * – достоверно по сравнению с предшествующим уровнем (p<0,05); ** – достоверно по сравнению с уровнем ААТ до операции (p<0,05).

Таблица 8

Сравнительная динамика уровня ААТ (%) к NR2A субъединице NMDA рецепторов у пациентов в зависимости от развития послеоперационных осложнений

Период контроля	Отсутствие послеоперационных осложнений (n=86)			Наличие послеоперационных осложнений (n=6)			p
	М	σ	m	М	σ	m	
	До операции ¹	158,65	16,35	1,76	158,00	3,79	
Через 30 мин после пережатия ВСА ²	173,56*	21,59	2,33	214,67*	39,28	16,04	<0,05
Через 3 часа после операции ³	144,50*	13,26	1,43	174,33* **	11,48	4,69	<0,05
Через 3 суток после операции ⁴	126,29* **	12,78	1,38	137,17* **	21,64	8,84	>0,05
Через 14 суток после операции ⁵	111,80* **	1,92	1,28	140,67**	18,34	7,49	<0,05

Примечание: 1,2,3,4,5 – условные обозначения периодов контроля; * – достоверно по сравнению с предшествующим уровнем (p<0,05); ** – достоверно по сравнению с уровнем ААТ до операции (p<0,05).

к концу 4 недели регистрировалось незначительное повышение уровня ААТ до 110,86±2,49% (p>0,05). Во 2-ой группе пациентов динамика уровня ААТ к NR2A соответствовала таковой в 1-ой группе: повышение уровня ААТ к NR2A на 14 % также регистрировалось через 30 мин после начала основного этапа операции (p<0,05). После восстановления кровотока через 3 часа отмечалось снижение уровня ААТ к NR2A, однако к концу 4 недели (n=16) уровень ААТ к NR2A оставался несколько выше нормальных значений – 118,87±3,93% (p<0,05). При межгрупповом сравнительном анализе по периодам контроля выявлена разница уровней ААТ к NR2A субъединице NMDA рецепторов глутамата, при этом уровень ААТ к NR2A был существенно выше во 2-ой группе в 1-5 периоды контроля (p<0,05).

Проведен анализ динамики уровней ААТ к NR2A у пациентов в зависимости от развития послеоперационных осложнений (таблица 8). Во всех случаях факт развития послеоперационных осложнений и их негативное влия-

ние на уровень мозгового кровотока был подтвержден объективными критериями оценки течения ишемической болезни головного мозга – клинической картины и данных УЗДГ.

Уровень ААТ к NR2A в обеих группах до операции превышал нормальные значения, но при этом не различался (p>0,05). При межгрупповом сравнительном анализе во 2, 3 и 5 периодах контроля выявлена разница уровней ААТ к NR2A субъединице NMDA рецепторов глутамата, при этом уровень ААТ к NR2A был существенно выше в группе пациентов (n=6) с мозговыми и внемозговыми осложнениями в раннем послеоперационном периоде (p<0,05).

Проведен анализ динамики уровней ААТ к NR2A у больных в зависимости от характера оперативного вмешательства (таблица 9). Уровень ААТ к NR2A в группах сравнения до операции превышал нормальные значения, но при этом не различался (p>0,05). Во 2-ой период контроля отмечался умеренный рост уровня ААТ к NR2A при отсутствии межгрупповых различий (p>0,05).

Таблица 9

Сравнительная динамика уровня (в %) ААТ к NR2A субъединице NMDA рецепторов у пациентов в зависимости от характера оперативного вмешательства (n=86)

Период контроля	Виды оперативных вмешательств								
	Классическая КЭАЭ (n=34)			Эверсионная КЭАЭ (n=49)			Резекция ВСА (n=4)		
	М	σ	m	М	σ	m	М	σ	m
До операции ¹	161,76	15,49	2,69	156,35	17,24	2,46	161,25	7,80	3,90
Через 30 мин после пережатия ВСА ²	176,79	16,78	2,92	170,98	24,65	3,52	178,25	15,17	7,59
Через 3 часа после операции ³	149,76	11,84	2,06	141,62	12,86	1,84	136,25	17,56	8,78
	p<0,05			p<0,05					
Через 3 суток после операции ⁴	133,61	13,69	2,38	121,57	9,75	1,39	123,75	12,04	6,02
	p<0,05								
Через 14 суток после операции ⁵	118,55	13,66	2,38	107,75	8,19	1,17	105,75	11,89	5,95
	p<0,05								

Примечание: 1,2,3,4,5 – условные обозначения периодов контроля

При межгрупповом сравнительном анализе в 3 периоде контроля наиболее быстрый темп снижения уровня ААТ к NR2A регистрировался в группе пациентов, которым была выполнена резекция ВСА ($p < 0,05$). В 4 и 5 периоды контроля характер динамики и различия уровня ААТ к NR2A в группах сравнения сохранялись. При сравнении пациентов, которым была выполнена КЭАЭ, динамика снижения уровня ААТ была большей у пациентов, которым была выполнена эверсионная КЭАЭ ($p < 0,05$).

Обсуждение

При анализе уровней ААТ к NR2A субъединице NMDA рецепторов глутамата на фоне изменения мозгового кровотока выявлены определенные закономерности. При наличии количественных различий, динамика уровней ААТ в группах сравнения носила относительно стереотипный характер. Реакция NMDA рецепторов глутамата на ухудшение кровотока в пораженном сосудистом бассейне развивалась в режиме реального времени. Повышение уровней ААТ к NR2A регистрировались в 1-ой и 2-ой группах пациентов через 30 мин после начала основного этапа операции — пережатия ВСА и последующей КЭАЭ или резекции ВСА ($p < 0,05$). При восстановлении и объективном улучшении артериального мозгового кровотока в пораженном сосудистом бассейне восстановление NMDA рецепторов глутамата протекало быстро. Снижение уровня ААТ в группах сравнения соответствовало улучшению клинической компенсации заболевания и положительной динамикой данных ТКДГ.

При однотипном характере динамика уровней ААТ к NR2A в обеих группах, в группе пациентов ($n=57$) с низким потенциалом структурно-функциональной компенсации мозгового кровотока альтерация NMDA рецепторов глутамата преобладала. Уровень ААТ к NR2A в этой группе был выше, чем в группе пациентов с достаточным структурно-функциональным потенциалом компенсации в 1-5 периоды контроля ($p < 0,05$). Выравнивание этих показателей в группах сравнения регистрировалось только к концу 4 недели после операции. Объективное улучшение мозгового кровотока в пораженном сосудистом бассейне в динамике после проведенных реконструктивных оперативных вмешательств сопровождалось уменьшением уровня ААТ к NR2A до близких к нормальным значений.

Ухудшение мозгового кровотока на период пережатия ВСА во время операции яв-

ляется фактором, объективно утяжеляющим степень гипоксии в пораженном сосудистом бассейне и усиливающим степень альтерации NMDA рецепторов глутамата. При этом, чем больше время пережатия ВСА, тем выше степень деструктивного воздействия на NMDA рецепторы глутамата через реализацию механизмов эксайтотоксичности.

В данном исследовании при операции резекции ВСА по поводу сочетания стеноза и патологической извитости, среднее время пережатия ВСА составило $28,75 \pm 1,25$ мин, что было меньше, чем при классической и эверсионной КЭАЭ ($p < 0,05$). Увеличение уровня ААТ к NR2A через 3 часа после пережатия ВСА в этой группе пациентов также было минимальным по отношению к группам сравнения ($p < 0,05$). Сравнительный анализ временных характеристик операций классической и эверсионной КЭАЭ показал, что несмотря на незначимую разницу среднего времени пережатия ВСА ($35,42 \pm 0,69$ мин и $33,82 \pm 0,63$ мин соответственно) ($p > 0,05$), темп снижения уровня ААТ к NR2A в 3, 4, 5 периоды контроля после основного этапа операции был выше при операции эверсионной КЭАЭ ($p < 0,05$). Уменьшение продолжительности оперативного вмешательства и времени пережатия ВСА во время операции сопровождалось уменьшением уровня ААТ к NR2A. В этой связи уровни ААТ к NR2A, регистрируемые после пережатия ВСА, могут служить объективным критерием большей эффективности методики той или иной операции, позволяющей максимально сократить время операции и время пережатия ВСА до возможного технического минимума.

Анализ сравнительной динамики уровня ААТ к NR2A субъединице NMDA рецепторов у пациентов в зависимости от развития послеоперационных осложнений показал, что факт развития осложнений, прямо или косвенно негативно влияющих на мозговой кровоток прямо коррелировал с повышением уровня ААТ к NR2A. К 14 суткам после операции уровень ААТ к NR2A в группе пациентов ($n=6$) с наличием послеоперационных осложнений был существенно выше уровня ААТ в группе пациентов без таковых ($n=86$) — соответственно $140,67 \pm 7,49\%$ и $111,80 \pm 1,28\%$ ($p < 0,05$).

Заключение

Объективная оценка степени ишемии головного мозга, а также оценка эффективности проводимой комплексной терапии является одним из приоритетных условий при лечении

пациентов с ишемической болезнью головного мозга. В этой связи, уровень ААТ к NR2A субъединице NMDA рецепторов глутамата является объективным критерием эффективности мозгового кровотока и позволяет оценивать как течение ишемической болезни головного мозга, так и эффективность проводимых лечебных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М. : Медицина, 2001. — 328 с.
2. Stroke: practical management / С. Warlow [et al.]. — 3rd ed. — Oxford : Blackwell, 2008. — 1008 p.
3. Дамбинова С. А. Биомаркеры церебральной ишемии (разработка, исследование и практика) / С. А. Дамбинова, А. А. Скоромец, А. П. Скоромец. — СПб. : Коста, 2013. — 336 с.
4. Hazell A. S. Excitotoxic mechanisms in stroke: an update of concepts and treatment strategies / A. S. Hazell // *Neurochem Int.* — 2007 Jun. — Vol. 50, N 7-8. — P. 941–53.
5. Roach E. S. Toole's Cerebrovascular Disorders / E. S. Roach, K. Bettermann, J. Biler. — 6th ed. — Cambridge : Cambridge University Press, 2010. — 408 p.
6. Hassel B. Glutamate and glutamate receptors / B. Hassel, R. Dingledine // *Basic Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular and Medical Neurobiology* / S. T. Brady [et al.]. — 8th ed. — Academic Press, 2012. — 1096 p.
7. Bayir H. Bench-to-bedside review: Mitochondrial injury, oxidative stress and apoptosis — there is nothing more practical than a good theory / H. Bayir, V. E. Kagan // *Crit Care.* — 2008. — Vol. 12, N 1. — P. 206.
8. Dambinova S. A. Biomarkers for transient ischemic attack (TIA) and ischemic stroke / S. A. Dambinova // *Clin Lab Int.* — 2008. — Vol. 32, N 7. — P. 7–10.
9. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke / S. A. Dambinova [et al.] // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, N 7. — P. e42362.
10. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events / J. D. Weisman [et al.] // *J Neurol Sci.* — 2011 Jan 15. — Vol. 300, N 1-2. — P. 97–102.
11. Диагностический набор реагентов "cis-тест" для выявления ишемической болезни головного мозга млекопитающих : пат. 2146826 Рос. Федерация, МПК 7 G01N33/68C07K2/00, C07K14/705, C07K16/28, C07K17/00, G01N33/535, G01N33/53, A61K39/00 / С. А. Дамбинова, Г. А. Изыкенова ; заявитель и патентообладатель С. А. Дамбинова. — № 98107477/13 ; заявл. 24.04.1998 ; опубл. 20.03.2000 // Бюл. — № 16.
12. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction / J. Bamford [et al.] // *Lancet.* — 1991 Jun 22. — Vol. 337, N 8756. — P. 1521–26.
13. How well does the Oxfordshire Community Stroke Project classification predict the site and size of the infarct on brain imaging? / G. E. Mead [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 2000 May. — Vol. 68, N 5. — P. 558–62.
14. Ультразвуковые методы исследования в диагностике поражений ветвей дуги аорты : учеб. пособие / Б. В. Гайдар [и др.]. — Петрозаводск, 1994. — 71 с.
15. Reverse endarterectomy of the internal carotid / J. M. Chevalier [et al.] // *J Mal Vasc.* — 1994. — Vol. 19. — Suppl A. — P. 18–23.

Адрес для корреспонденции

197022, Российская Федерация,
г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8,
ФГОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский
медицинский университет
имени академика И.П.Павлова»,
кафедра неврологии и нейрохирургии,
тел. раб.: (812)-234-99-39,
тел. моб.: 8-906-229-81-95,
e-mail: ovn@ihb.spb.ru;
dumpo@rambler.ru
Очколяс Владислав Николаевич

Сведения об авторах

Очколяс В.Н., к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии с клиникой
ФГОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Сокуренок Г.Ю., д.м.н., профессор, главный врач
клиники № 2 ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени
А.М. Никифорова МЧС России», г. Санкт-Петербург.

Поступила 3.12.2013 г.