

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Р.А. Часнойть

30 октября 2009 г.

Регистрационный № 090-0909

**МЕТОД ЭТАПНОЙ ДИАГНОСТИКИ  
ИШЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ  
ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ ЭКСТРА- И ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ  
АРТЕРИЙ С ВЫЯВЛЕНИЕМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ  
И ИНФЕКЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА  
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»

АВТОРЫ: канд. мед. наук Э.К. Сидорович, д-р мед. наук, проф. С.А. Лихачев, д-р мед. наук Т.В. Амвросьева, канд. мед. наук А.В. Астапенко, З.Ф. Богуш, И.А. Петрович, Н.И. Черненко

Минск 2009

## Список сокращений

ИНМК — ишемические нарушения мозгового кровообращения  
АС ЭИКА — атеросклероз экстра- и интракраниальных артерий  
ИМ — инфаркт мозга  
ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия  
hsCRP — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным (high sensitive) методом  
КИМ — комплекс интима-медиа  
ВСА — внутренняя сонная артерия  
СМА — средняя мозговая артерия  
ПА — позвоночная артерия  
ПМА — передняя мозговая артерия  
ЗМА — задняя мозговая артерия  
ОХС — общий холестерол  
ТГ — триглицериды  
ХС ЛПНП — холестерол липопротеидов низкой плотности  
ХС ЛПВП — холестерол липопротеидов высокой плотности  
ЛИМ — лакунарный инфаркт мозга  
ИФА — иммуноферментный анализ  
ПЦР — полимеразная цепная реакция  
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЦМВ — цитомегаловирус  
ВПГ — вирус простого герпеса  
*V. varicella zoster* — вирус *Varicella zoster*  
*Chl. pneumoniae* — *Chlamydia pneumoniae*  
*M. pneumoniae* — *Mycoplasma pneumoniae*  
*H. pylori* — *Helicobacter pylori*  
ЦСЖ — цереброспинальная жидкость

Инструкция предназначена для врачей-неврологов, специалистов лабораторной службы (РНПЦ, ЦГЭ, учреждений здравоохранения), занимающихся диагностикой и лечением ишемических нарушений мозгового кровообращения.

## **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

1. Аппарат для выполнения компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга.

2. Ультразвуковой диагностический аппарат, работающий в В-режиме, цветовом, импульсно-волновом доплеровском режимах, оснащенный линейным датчиком с частотой сканирования 7,5–10,0 МГц и секторным (векторным) датчиком с частотой сканирования 1,5–2,5 МГц (2 МГц), аппарат для ультразвуковой доплерографии с датчиками 2 и 4 МГц.

3. Автоматический биохимический анализатор с набором реактивов для количественного определения содержания в сыворотке крови пациентов С-реактивного белка методом — иммунотурбидиметрии, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности — прямым ферментативным методом, апобелков А1 и В — методом турбидиметрии; автоматический коагулометр для определения в плазме крови фибриногена.

4. Спектрофотометр для определения оптической плотности (ридер), автоматическое устройство для промывания планшетов (вошер), термостат, регулируемый до  $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$ .

5. Термоциклер, прибор для горизонтального электрофореза, трансиллюминатор, центрифуга типа «Эппендорф» с охлаждением и скоростью не менее 12 000 g, встряхиватель (вортекс).

6. Коммерческие тест-системы для определения антител класса М (IgM) к вирусам — простого герпеса, цитомегаловирусу, вирусу varicella zoster и бактериям — Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Helicobacter pylori в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА).

7. Коммерческие наборы для выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

8. Коммерческие комплекты реагентов для ПЦР-амплификации ДНК.

9. Комплект реагентов для детекции результатов ПЦР-анализа гелем электрофореза.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Диагностика ишемических нарушений мозгового кровообращения (инфаркта мозга и дисциркуляторной энцефалопатии) при атеросклерозе экстра- и интракраниальных артерий (АС ЭИКА) с выявлением инфекционных и воспалительных факторов риска цереброваскулярных осложнений атеросклероза.

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА**

**Установление диагноза ишемических нарушений мозгового кровообращения**, дифференциация ИНМК от других заболеваний головного мозга. Установление бассейна нарушения мозгового кровообращения при инфаркте мозга.

Сбор анамнеза (характер начала, развития неврологических проявлений, наличие факторов риска, сопутствующих соматических заболеваний). Неврологическое обследование (установление основных неврологических синдромов и их соответствия зонам нарушения кровообращения в определенных бассейнах артерий головного мозга); общеклинические исследования (общий анализ крови, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, биохимический анализ крови, коагулограмма); нейровизуализация (компьютерная/магнитно-резонансная томография головного мозга):

1) исключение внутримозговых, субарахноидальных, субдуральных кровоизлияний (в т. ч. травматических), объемных процессов головного мозга (опухоль, абсцесс);

2) выявление, оценка характера и локализации очагов ИМ;

3) выявление зон отека, признаков объемного воздействия на ликворные пространства мозга (компрессии желудочковой системы, сглаженности борозд конвексимальной поверхности), геморрагической трансформации ИМ;

4) выявление расширения желудочковой системы головного мозга, субарахноидальных пространств, межполушарных щелей;

5) установление наличия мелких очаговых изменений подкоркового серого и белого вещества (лакуны), феномена лейкоареоза;

6) выявление гиперденсивности стенок ЭИКА.

### **Выявление атеросклероза экстра- и интракраниальных артерий**

**Выявление клинических маркеров** стенозирующего поражения сонных артерий: асимметрии пульсации сонных артерий, сосудистого шума, выслушиваемого фонендоскопом в проекции бифуркации сонной артерии или угла нижней челюсти, наличие стереотипных транзиторных ишемических атак, в т. ч. переходящего монокулярного амавроза; выявление АС сосудов нижних конечностей, коронарных артерий.

### **Ультразвуковая диагностика состояния экстра- и интракраниальных артерий**

Ультразвуковое исследование выполняется врачом ультразвуковой диагностики. Врач-невролог оценивает результаты диагностики, принимает решение о дальнейшей тактике диагностического обследования и лечения пациента с ИНМК.

Для диагностики АС ЭИКА применяют метод анализа доплеровского спектра (ультразвуковую доплерографию, транскраниальную доплерографию), дуплексное сканирование экстракраниальных артерий (ЭКА) и интракраниальных артерий (транскраниальное дуплексное

сканирование).

**Ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) ЭКА** проводят датчиками 2 и 4 МГц; оценивают качественные (форма доплеровской кривой, наличие «спектрального» окна) и количественные (скоростные характеристики потока, уровень периферического сопротивления, состояние доплеровского спектра, реактивность сосудов) параметры доплеровского спектра, полученного при сканировании общей сонной артерии, внутренней сонной артерии, наружной сонной артерии, позвоночной артерии. На основании анализа доплерограммы выделяют паттерны, характерные для нормального и измененного при патологических процессах кровотока по ЭКА.

Наиболее характерным для АС ЭКА является выявление паттернов стеноза и остаточного потока. Повышение линейной преимущественно систолической скорости кровотока, незначительное снижение уровня периферического сопротивления, расширение спектра доплерограммы, уменьшение церебральной реактивности преимущественно за счет сужения резерва вазодилатации соответствует паттерну стеноза и свидетельствует о сужении соответствующей ЭКА более 50% по диаметру.

Паттерн остаточного потока регистрируется в сосудах, расположенных дистальнее зоны гемодинамически значимого стеноза (50–75% по диаметру): снижение линейной скорости кровотока (ЛСК), уровня периферического сопротивления, показателей кинематики («сглаженный поток»); уменьшение мощности доплеровского спектра, резкое снижение реактивности, преимущественно за счет сужения резерва вазодилатации. Возможно также выявление паттернов затрудненной перфузии, эмболии, ангиоспазма.

Признаки стеноза ЭКА, выявленные при УЗДГ, не являются патогномоничными для АС, и могут иметь место при других процессах (фибромышечная дисплазия, деформации, экстравазальная компрессия). Стенозы артерий менее 50% по диаметру не могут быть достоверно выявлены этим методом. Поэтому УЗДГ является методом скрининга стенозирования ЭКА более 50%. Выявление патологических паттернов УЗДГ требует направления пациентов с ИНМК на дуплексное сканирование ЭКА. Отсутствие изменений при доплерографическом исследовании не должно исключать использование дуплексного сканирования ЭКА у больных с ИНМК, так как АС стенозы менее 50% по диаметру, особенно пролонгированные, также могут быть источником эмболии в артерии мозга и причиной ишемии.

**Дуплексное сканирование ЭКА** проводят линейным датчиком с частотой сканирования 7,5–10,0 МГц, получают изображение сосудов и тканей в В-режиме и спектр кровотока в режиме импульсно-волнового доплера.

Показания для направления пациента на дуплексное сканирование ЭКА:

- 1) выявление нарушений гемодинамики на УЗДГ;
- 2) необходимость ранней диагностики АС ЭКА у больных ИНМК.

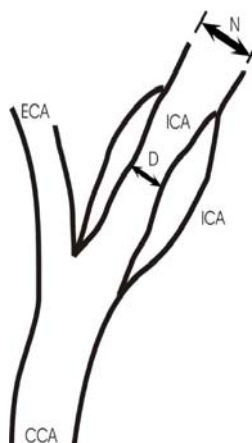
При дуплексном сканировании получают изображение плечевого

ствола, подключичных и ОСА, экстракраниальных участков ВСА, проксимальных отделов НСА, сегментов ПА на шее, подключичных, позвоночных и яремных вен. Оценивают проходимость сосудов, наличие деформации (извитости, петли), размеры сосудов (норма, гипоплазия, дилатация).

Первые морфологические изменения стенки артерий при АС проявляются увеличением толщины комплекса интима-медиа, который визуализируется в В-режиме и измеряется по задней стенке ОСА на 1,5 см проксимальнее бифуркации. Диффузное утолщение КИМ более 1,0 мм (0,9–1,2 мм), сопровождающееся изменением его структуры (эхогенности, однородности, формы поверхности) с уменьшением просвета сосуда менее чем на 20% по диаметру, является проявлением нестенозирующего АС ЭКА. Локальное утолщение КИМ, выступающее в просвет сосуда и стенозирующее его просвет более 20% по диаметру, свидетельствует о наличии атеросклеротической бляшки (стенозирующий АС ЭКА).

Атеросклеротические бляшки чаще локализуются в устьях артерий, местах их разветвлений и перегибов, обычно в области бифуркации ОСА с переходом на устья ВСА и НСА. При исследовании ЭКА в продольных и поперечных проекциях определяют размер бляшки, состояние ее поверхности, структуру и эхогенность. Гомогенные, с ровной поверхностью бляшки считаются стабильными и имеют относительно благоприятный прогноз. Гетерогенные бляшки с зонами разной эхогенности, гипозоногенные бляшки с плотными включениями и образованиями типа «ниша» считаются нестабильными. Эти бляшки могут служить источником эмболии в артерии головного мозга. Цветное доплеровское картирование кровотока позволяет визуализировать эхонегативные бляшки (гомогенные низкой плотности) при наличии дефекта заполнения просвета сосуда.

Степень стенозирования ЭКА устанавливают путем сравнения остаточного просвета с истинным, который легко распознается на изображении сосуда в В-режиме, и рассчитывается в процентах по площади или по диаметру с помощью программного обеспечения ультразвуковых диагностических аппаратов. При таком подходе хорошо оцениваются стенозы малой и средней степени. Используют и другие методы расчета, когда диаметр в стенозированной ВСА сопоставляют с диаметром в других отделах каротидных артерий. При решении вопроса о необходимости хирургического лечения АС ВСА рекомендуется применять метод NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), при котором степень стеноза вычисляется как отношение разности величины диаметра ВСА дистальнее места стеноза и свободного просвета сосуда в месте стеноза к величине диаметра ВСА дистальнее места стеноза, выраженное в процентах (рис. 1).



$$\text{Степень стеноза (\%)} = (N - D)/N \times 100\%$$

**Рис. 1. Определение степени стеноза внутренней сонной артерии по критериям NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, 1991):** CCA — общая сонная артерия, D — диаметр стенозированного участка внутренней сонной артерии, ECA — наружная сонная артерия, ICA — внутренняя сонная артерия, N — нормальный диаметр внутренней сонной артерии (дистальнее стеноза)

По степени стеноза условно различают малый (0–29%); умеренный (30–50%); выраженный (50–69%); критический (70–99%) стеноз и окклюзию (100%).

**Транскраниальная доплерография (ТКДГ)** проводится для исследования кровотока в интракраниальных артериях, формирующих виллизиев круг: интракраниальных отделах ВСА, средней, передней и задней мозговых артериях; основной артерии и внутричерепных отделах ПА с применением датчика 2 МГц.

ИКА лоцируют через темпоральное (исследование СМА, ПМА, ЗМА), орбитальное (сифон ВСА и глазничная артерия) и субокципитальное окна (основная или базилярная артерия и внутричерепные сегменты ПА). Учитывают глубину локации, ЛСК, направление кровотока по отношению к датчику, изменения при проведении компрессионных проб, асимметрию в парных артериях.

Метод позволяет косвенно судить о наличии стенозирования ИКА более 50% по диаметру, а также проводить детекцию микроэмболов, спазма ИКА, оценивать состояние виллизиева круга, функционального резерва сосудов мозга.

**Транскраниальное дуплексное сканирование** проводят секторным (векторным) датчиком с частотой сканирования 1,5–2,5 МГц (2 МГц); получают цветовую картограмму (цветовой «слепок») СМА, ПМА, ЗМА, основной и ПА (участок V4) сосуда. Получение изображения стенок ИКА в В-режиме невозможно, и всю информацию о них оценивают по характеру изменений цветовой картограммы, спектральных характеристик потоков в ИКА.

Для стеноза более 50% ИКА (стенозы <50% чаще всего не выявляют) характерно наличие дефекта заполнения цветовой картограммы в сочетании с локальными изменениями цветовых характеристик картограммы потока крови в зоне стеноза. Локальное повышение ЛСК в месте стеноза является

надежным подтверждением его наличия. При окклюзии или стенозе ИКА возможно формирование разных вариантов перетоков по соединительным артериям артериального круга большого мозга, усиление и/или снижение ЛСК по гомо- или контралатеральным интра- и экстракраниальным артериям.

Оценка кровотока в СМА, ПМА, ЗМА последовательно с 2-х сторон с одновременной кратковременной компрессией ОСА на гомо- и контралатеральной стороне позволяет определить функциональную состоятельность соединительных артерий виллизиева круга, выявить источники коллатеральной компенсации кровотока при стенооокклюдующем АС ЭКА.

### **Тактика ведения пациентов с ИНМК при выявлении АС ЭИКА**

При выявлении у больного ИНМК стеноза ВСА менее 50% назначается контрольное УЗИ ЭИКА через 6–12 мес., при стенозе 50–70% — через 3–6 мес., на период наблюдения назначается медикаментозное лечение с учетом особенностей ИНМК, уровней показателей липидограммы и системного воспаления. Выявление стеноза ВСА более 70% требует направления больного в ангиохирургический центр для хирургического лечения (при остром инфаркте мозга — в резидуальном периоде). Пациенты с ИНМК и нестабильными гетерогенными атеросклеротическими бляшками, содержащими гипоехогенные зоны, должны независимо от степени стеноза каждые 3–6 мес. проходить контрольные ультразвуковые исследования ЭИКА с оценкой размера, состояния бляшки, детекцией церебральной микроэмболии и получать медикаментозное лечение.

**Церебральная ангиография** является «золотым стандартом» визуализации просвета сосудистого русла. Основными показаниями к проведению ангиографического исследования у пациентов с ИНМК являются диагностированные при УЗИ гемодинамически значимые окклюзионно-стенотические поражения магистральных артерий головного мозга и шеи, рассматриваемые как потенциальный объект хирургической коррекции, особенно в случаях диагностических расхождений по данным различных методов, или при подозрении эшелонированного стеноза внутричерепной части ВСА. Метод позволяет исключить «ангиографические факторы риска» хирургического лечения (окклюзии противоположной ВСА, протяженной атеросклеротической бляшки, высокой бифуркации общей сонной артерии), а также оценить источники и пути коллатерального кровоснабжения пораженного сосудистого бассейна с акцентом на выявление маркеров декомпенсированной недостаточности кровообращения (функционирующего назоорбитального анастомоза и корковых коллатералей).

Возможность использования ангиографии в остром периоде инсульта ограничена из-за необходимости введения контрастного вещества в артериальное русло. КТ-ангиография на спиральном томографе и МР-ангиография предусматривает внутривенное введение контраста, что менее инвазивно и более безопасно. Указанные методы позволяют получить достаточные данные о состоянии ЭИКА (проходимость, стенозы, аномалии)



и рекомендуются для применения в остром периоде мозгового инсульта.

**Определение этиопатогенетического подтипа ишемических нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе экстра- и интракраниальных артерий (табл.1, 2)**

Таблица 1

**Диагностика этиопатогенетических подтипов инфаркта мозга при атеросклерозе экстра- и интракраниальных артерий**

<b>Этиопатогенетические подтипы и их основные характеристики</b>	
<b>Атеротромботический</b>	
Визуализация ЭИКА <sup>1</sup>	Наличие ипсилатерального стеноза ВСА, СМА >50% или <50% при нестабильном состоянии АС бляшки ВСА При артерио-артериальной эмболии — признаки эмболической окклюзии ветвей СМА, ПМА, ЗМА с последующей быстрой (несколько дней) реканализацией. Детекция церебральных микроэмболов при транскраниальной доплерографии
Нейровизуализация (КТ/МРТ головного мозга)	Нелакунарный ИМ (>15 мм в диаметре) соответствует территории стенозированной артерии, размер ИМ определяется локализацией атеротромбоза/артерио-артериальной эмболии и возможностями коллатерального кровотока. Возможно выявление «старых» очагов ИМ в том же артериальном бассейне, а также множественных ИМ при АС артерий разных бассейнов
Клинические особенности	При атеротромбозе ветвей сонной артерии: тотальный <sup>2</sup> , частичные каротидные синдромы <sup>3</sup> (в зависимости от локализации атеротромбоза или артерио-артериальной эмболии) При атеротромбозе экстракраниальных отделов позвоночных артерий — мозаичность синдромов поражения ВББА, при атеротромбозе/артерио-артериальной эмболии интракраниальных артерий клиническая картина определяется локализацией поражения артерии и возможностями коллатерального кровотока
Характер начала	Чаще — во время сна, возможно постепенное прогрессирование При артерио-артериальной эмболии — внезапное, с максимальным неврологическим дефицитом в дебюте
В анамнезе	Характерны предшествующие ТИА, в т. ч. переходящий амавроз, ИМ в том же артериальном бассейне с переходящим неврологическим дефицитом (при стенозе ВСА с хорошей компенсацией коллатерального кровообращения)
Факторы риска	Артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, гиперлипидемия Отсутствие факторов высокого риска кардиоэмболии <sup>4</sup> , других механизмов (специфических причин ИМ) <sup>5</sup>
<b>Кардиоэмболический</b>	
Визуализация ЭИКА	Обычно нестенозирующий АС ЭИКА, возможно наличие стеноза ВСА <50% при стабильном состоянии АС бляшки ВСА. В остром периоде ИМ — признаки эмболической окклюзии

	ветвей СМА, ПМА, ЗМА с последующей быстрой (несколько дней) реканализацией. Детекция церебральных микроэмболов при транскраниальной доплерографии
Нейровизуализация (КТ/МРТ головного мозга)	Очаг ИМ — в бассейне корковых ветвей СМА (чаще задних), ПМА; ветвей ВББА (чаще задней нижней мозжечковой, ЗМА). Часто — геморрагическая трансформация. Размеры ИМ — различны, могут быть лакунарные (менее 15–20 мм); что зависит от размера эмбола и возможностей коллатерального кровотока. Могут формироваться (одновременно или последовательно) множественные инфарктные очаги
Клинические особенности	Соответствуют бассейну пораженной артерии (чаще — парциальные инфаркты: изолированная афазия, идиомоторная апраксия, гемианопсия, брахиоцефальный парез)
Характер начала	Внезапное с максимальным неврологическим дефицитом в дебюте, изменение сознания, эпилептиформный приступ, головная боль, рвота. Часто — быстрый регресс симптомов
В анамнезе	Могут быть ТИА/ИМ в разных бассейнах кровоснабжения головного мозга, признаки системной эмболии
Факторы риска	Наличие высокого риска кардиоэмболии <sup>4</sup>
<b>Лакунарный при окклюзии артерий мелкого калибра</b>	
Визуализация ЭИКА	Обычно — нестенозирующий АС ЭИКА, возможно наличие ипсилатерального стеноза ВСА <50%
Нейровизуализация (КТ/МРТ головного мозга)	Единичный ЛИМ (менее 15 мм в диаметре) или множественные ЛИМ (каждый — менее 15 мм в диаметре в бассейне пенетрирующей артерии: в стволе и/или базальных ганглиях и/или таламусе или внутренней капсуле и/или лучистом венце или семиовальном центре. Очаг ЛИМ может не быть обнаружен при КТ/МРТ
Клинические особенности	Наличие лакунарных синдромов: чисто моторный инсульт, чисто сенсорный инсульт, дизартрия и неловкость в кисти, атактический гемипарез, односторонняя ипсилатеральная атаксия и парез ноги, межъядерная офтальмоплегия, горизонтальный парез зрения. Отличие от частичного каротидного синдрома — отсутствие признаков корковых нарушений (афазии, гемианопсии и др.), нарушения сознания
Характер начала	Быстрое развитие неврологического дефицита без общемозговой симптоматики
В анамнезе	Стереотипные ТИА в бассейне перфорирующих артерий
Факторы риска	Артериальная гипертензия, сахарный диабет Отсутствие факторов высокого риска кардиоэмболии <sup>4</sup> , других механизмов (специфических причин ИМ) <sup>5</sup>
<b>Гемодинамический</b>	
Визуализация ЭИКА <sup>1</sup>	Может быть стеноз ВСА >70%, в т. ч. двусторонний
Нейровизуализация (КТ/МРТ головного мозга)	ИМ водораздела: наружной зоны водораздела (средней мозговой артерии — передней мозговой артерии, средней мозговой артерии — задней мозговой артерии) и/или внутренней зоны водораздела стыка бассейнов кровоснабжения глубоких перфорирующих и поверхностных лептоменингеальных артерий, «зеркальные» ИМ
Клинические особенности	Часто — ИМ передней наружной или подкорковой зон смежного кровообращения с контралатеральным гемипарезом, с преобладанием в ноге, гемигипестезией и моторной афазией

	(при поражении доминантного полушария). ИМ в задней наружной зоне кровообращения – реже (контралатеральная гемианопсия, гемигипестезия, сенсорная афазия при поражении доминантного полушария), при двустороннем ИМ – слепота, дезориентация в пространстве, агнозия, амнезия
Характер начала	Начало внезапное — с предобморочного или обморочного состояния, резкого снижения остроты зрения и слуха, ясности сознания, выраженной бледности кожных покровов, тошноты, потливости
В анамнезе	Имеются указания на ортостатическую гипотензию при диабетической дизавтономии или неадекватной антигипертензивной терапии, послеоперационных осложнениях, сердечной аритмии, кардиальной ишемии, кровотечения
Факторы риска	Диабетическая дизавтономия, неадекватная антигипертензивная терапия, послеоперационные осложнения, нарушение ритма сердечной деятельности, кардиальная ишемия, кровотечения
ИМ, вызванный другими известными причинами — выявление специфических причин ИМ <sup>3</sup> .	
Неклассифицируемый по подтипу ИМ — при одинаковой выраженности признаков различных этиопатогенетических подтипов (стеноз ВСА >50% и наличие факторов высокого риска кардиоэмболии и др.)	

<sup>1</sup>Дуплексное сканирование ЭКА, ТКДГ, транскраниальное дуплексное сканирование, КТ, МР-ангиография, рентгеноконтрастная ангиография.

<sup>2</sup>Тотальный каротидный синдром — при атеротромбозе ВСА или проксимальных отделов СМА (атеротромбоз/артерио-артериальная или кардиогенная эмболия). Сочетание всех основных неврологических синдромов, характерных для нарушения кровообращения в данном бассейне артерий: гемипарез, гемигипестезия с вовлечение хотя бы 2-х из возможных отделов (лицо, рука, нога); гомонимная гемианопсия, нарушение корковых функций (афазия и анозогнозия/гемисоматоагнозия при поражении доминантного и недоминантного полушарий), корковый парез взора.

<sup>3</sup>Частичный каротидный синдром – окклюзия ветвей СМА, ствола ПМА (артерио-артериальная или кардиогенная эмболия) или ствола СМА при хорошем коллатеральном кровообращении. Наличие изолированных синдромов, характерных для нарушения кровообращения в данных артериальных бассейнах: изолированное нарушение корковых функций; двигательные и/или чувствительные нарушения с одной стороны, преимущественно в одной конечности.

<sup>4</sup>Тромбоз левого предсердия, левого желудочка, фибрилляция предсердий — постоянная и пароксизмальная формы, синдром слабости синусового узла, недавний (за 1 мес. до инсульта) инфаркт миокарда, ревматическая болезнь с поражением митрального или аортального клапанов, искусственные клапаны сердца, симптоматическая застойная сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса <30%, дилатационная кардиомиопатия, инфекционный эндокардит, папиллярная фиброэластома, миксома левого предсердия.

<sup>5</sup>Патология тромбообразования, гемостаза, острая (в течение 1 мес.) или хроническая (1–6 мес. до инсульта) диссекция соответствующей артерии, острая диссеминированная внутрисосудистая свертываемость, прием наркотических препаратов (инсульт развился в течение 48 ч после приема препарата), фибромышечная дисплазия, аневризма артерии, имеющей отношение к клинике развившегося инсульта, мигрень — индуцированный инсульт (неврологические симптомы инсульта начинаются как типичная аура типичной атаки мигрени), Моруатоуа болезнь, первичный антифосфолипидный синдром, церебральный венозный тромбоз и др.

Диагностика этиопатогенетических подтипов и стадий дисциркуляторной энцефалопатии при атеросклерозе  
экстра- и интракраниальных артерий

Этиопатогенетические подтипы ДЭ	Факторы риска	Клинические проявления			Нейровизуализация (КТ/МРТ головного мозга)	Визуализация ЭИКА
		ДЭ I стадии	ДЭ II стадии	ДЭ III стадии		
<p>С преимущественно церебральной макроангиопатией (атеросклеротическая энцефалопатия, I67.8 Другие уточненные поражения сосудов мозга, ишемия мозга хроническая, I67.2 Церебральный атеросклероз)</p> <p>Нарушение кровоснабжения зон смежного кровообращения (преимущественно корковых), артерио-артериальная эмболия в артерии подкорковых структур</p>	АГ, курение, гиперлипидемия	<p>Субъективные симптомы: повышенная утомляемость, головные боли, раздражительность, головокружение, снижение внимания. При неврологическом осмотре – легкие псевдобульбарные нарушения (легкая дизартрия, оживление рефлексов орального автоматизма), анизорефлексия, уменьшение длины шага</p>	<p>Когнитивные нарушения Эмоционально-волевые нарушения</p> <p>Легкие и умеренные нарушения корковых функций (нарушения речи, чтения, письма, счета)</p>	<p>Деменция: корковая, реже — подкорковая, смешанная</p>	<p>1.Расширение субарахноидальных пространств/атрофия коры</p> <p>2.Очаги перенесенных ИМ (корковых и подкорковых), многие из них — «немые». При деменции — множественные и единичные ИМ в стратегических зонах (угловая извилина, кора медиобазальных отделов височных долей, белое вещество лобных долей, колленео внутренней капсулы, таламусе)</p>	Множественный стенозирующий АС ЭКА, часто — тандемный стеноз
			<p>Псевдобульбарный синдром Двигательные нарушения: экстрапирамидные, моно-, гемипарезы Вестибулярный синдром</p>			

Окончание таблицы 2

<p>С преимущественно церебральной микроангиопатией и поражением перфорирующих артерий малого калибра I67.3 Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия, I67.4 Гипертензивная энцефалопатия)</p>	<p>АГ, нарушения суточного ритма АД, АС артерий малого калибра, сахарный диабет</p>	<p>-“-</p>	<p>Когнитивные нарушения, эмоционально-волевые нарушения</p>	<p>Деменция подкорковая</p>	<p>1. Лейкоареоз перивентрикулярный 2. Уменьшение объема белого вещества, расширение желудочков головного мозга 3. Множественные мелкие глубинные ЛИМ в области белого вещества полушарий, подкорковых ганглиев, зрительного бугра, основания варолиева моста</p>	<p>Нестенозирующий АС ЭКА или стеноз &lt;50%</p>
<p>Сочетание признаков макро- и микроангиопатических нарушений</p>	<p>Комбинация различных проявлений ДЭ с церебральной макро- и микроангиопатией</p>					

**Оценка степени выраженности гиперлипидемии и системной воспалительной реакции у пациентов с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения при атеросклерозе экстра-интракраниальных артерий**

**Диагностика нарушений липидного обмена**

С целью оценки риска сосудистых осложнений АС ЭИКА и принятия решения о назначении гиполипидемической терапии в рамках первичной и вторичной профилактики ИНМК при АС ЭИКА исследуются уровни ОХ, ТГ, ХС ЛПНП, ЛПВП. Целесообразно определение содержания аполипопротеинов: главных белков ХС ЛПВП (апоА1) и ХС ЛПНП (апоВ).

Интерпретация уровней основных показателей липидного обмена проводится согласно данным, приведенным в табл. 3.

Таблица 3

**Интерпретация уровней основных показателей липидного обмена**

Показатель	Характеристика уровня	Значения
ОХ (ммоль/л)	Оптимальный	<5,2 (<5,0)*
	Погранично высокий	5,2-6,1
	Высокий	>6,2
ХС ЛПНП (ммоль/л)	Оптимальный	<2,6 (<3,0)
	Выше оптимального	2,6-3,3
	Погранично высокий	3,4-4,1
	Высокий	4,2-4,9
	Очень высокий	>5,0
ХС ЛПВП (ммоль/л)	Оптимальный	1,6
	Низкий	<1,03
ТГ (ммоль/л)	Нормальный	<1,69
АпоА1 (г/л)	Оптимальный	муж. 1,07–2,05 жен. 1,07–1,77
	Низкий	<1,07
АпоВ (г/л)	Оптимальный	муж. 1,07–2,05 жен. 1,07–1,77
	Высокий	>1,77 (жен.) >2,05 (муж.)

\*Адаптировано с учетом Американской национальной образовательной программы NCEP ATR III, 2001; в скобках — с учетом Европейского руководства по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, 2003.

Наиболее атерогенной является дислипидемия с повышением уровней ОХ, ХС ЛПНП (Ia тип дислипидемии по Фредриксону), а также с ростом концентрации ОХ, ХС ЛПНП, ТГ и снижением содержания ХС ЛПВП (Ib тип дислипидемии по Фредриксону). Особенно высокий риск прогрессирования АС, развития его сосудистых осложнений отмечен при

сочетании повышения уровней ОХС, ХС ЛПНП и снижении содержания ХС ЛПВП, отраженных в расчетных показателях: индексе атерогенности, степени риска R1, R2 (табл. 4).

Таблица 4

Интерпретация результатов определения показателей риска кардио- и цереброваскулярных осложнений атеросклероза

Показатели	Желательные уровни	Повышенные уровни
Индекс атерогенности (ОХ–ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП	2–3	>3,5
Показатель риска R1 (ОХС/ЛПВП)	<5,5	>5,5
Показатель риска R2 (ЛПНП/ЛПВП)	<3,5	>3,5

Уровни показателей липидного обмена учитываются при принятии решения о проведении немедикаментозной коррекции и медикаментозного лечения (табл. 5).

Таблица 5

Целевые уровни ХС ЛПНП и его значения для принятия решения о тактике первичной и вторичной профилактики ишемических нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе экстра-интракраниальных артерий

Клинические формы ИНМК при АС ЭИКА, категории риска сосудистых осложнений АС	Целевые уровни ХС ЛПНП (ммоль/л)	Уровни ХС ЛПНП для принятия решения о начале медикаментозной терапии дислипидемии (ммоль/л)
Инфаркт мозга/ТИА или дисциркуляторная энцефалопатия II–III стадии	<2,6  <1,8 при наличии многих факторов риска (сахарный диабет и др.)	≥3,4

Дисциркуляторная энцефалопатия I стадии при наличии ИБС или эквивалентов риска ИБС** (10-летний риск фатального исхода по шкале SCORE >5%, или 10-летний риск сосудистого события по Фрамингемской шкале >20%)	<2,6  <1,8 при наличии многих факторов риска (сахарный диабет и др.)	≥3,4
Дисциркуляторная энцефалопатия I стадии при 2 и более факторах риска (10-летний риск фатального исхода по шкале SCORE <5%, или 10-летний риск ИБС, или сосудистого события по Фрамингемской шкале ≤20%)	<3,0	≥3,4
Дисциркуляторная энцефалопатия I стадии при ≤1 факторе риска	<3,0	>3,9

\*Адаптировано с учетом Американской национальной образовательной программы NCEP ATR III, 2001; Европейского руководства по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, 2003.

\*\*Эквиваленты риска ИБС — атеросклероз периферических артерий, почечных артерий, аневризма брюшной аорты, метаболический синдром, сахарный диабет, сочетание нескольких факторов риска ИБС.

### **Диагностика повышения уровня С-реактивного белка**

Реакция воспаления является ключевым звеном атерогенеза, а повышение уровней ряда маркеров воспаления, в первую очередь С-реактивного белка, отражает выраженность этого процесса.

С целью оценки выраженности вялотекущего воспаления при АС определяют базовый уровень hsCRP иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением (высококочувствительный — high sensitive анализ). Повышение базового уровня hsCRP от 2,0 до 10,0 мг/л у пациентов с ИНМК при АС ЭИКА является независимым фактором риска развития сосудистых осложнений АС. У пациентов с острым ИМ, ДЭ II–III стадии повышение уровня hsCRP является также маркером тяжести течения заболевания и его прогноза. Наличие данного показателя у пациентов с ИНМК при АС ЭИКА выше 2,0 мг/л учитывается при разработке тактики первичной и вторичной профилактики, лечения ИНМК при АС ЭИКА.

Повышение уровня hsCRP более 10 мг/л следует считать проявлением острого (обострения хронического) воспаления, что требует диагностического поиска с целью выявления и лечения инфекционного, воспалительного заболевания. При вирусных инфекциях, вялотекущих хронических воспалительных процессах содержание уровня hsCRP достигает 10–30 мг/л; при бактериальных инфекциях, обострениях хронических воспалительных заболеваний — 40–200 мг/л и выше. Базовый уровень hsCRP как фактор риска сосудистых осложнений в таких случаях имеет свое



прогностическое значение только при измерении не менее чем через 2 недели после исчезновения симптомов острого или обострения хронического заболевания, в стабильности которого целесообразно убедиться, повторив анализ (Peason T.A. et al., 2003).

### **3.5 Индикация вирусных и бактериальных патогенов, ассоциированных с развитием АС и его цереброваскулярных осложнений**

Инфекционные заболевания могут быть пусковым фактором и осложнением инсульта, определять тяжесть течения ИНМК при АС ЭИКА. Наиболее значимы инфекционные заболевания, которым подвержены большинство взрослого населения, склонные к хроническому (латентному) течению, оказывающие постоянное воздействие на эндотелий с развитием локального воспаления, а также стимулирующие и поддерживающие системный воспалительный ответ. Среди них инфекции, вызванные как вирусами — ВПГ, ЦМВ, *V. varicella zoster*, так и бактериями — *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. pylori*.

#### **Основные этапы и схема индикации инфекционных патогенов**

Сбор данных о наличии у больного с ИНМК хронического/острого инфекционно-воспалительного заболевания в анамнезе, накануне (в течение 1 мес. до острого инсульта) и в момент осмотра (общесоматический осмотр и обследование пациента осуществляются лечащим врачом).

При наличии в анамнезе или клиническом статусе пациента симптомов перенесенной или острой/хронической инфекции лечащий врач направляет его на первичные микробиологические и вирусологические исследования (рис. 2).

Первичная микробиологическая и вирусологическая диагностика, направленная на выявление у больного маркеров ряда ИНМК-ассоциированных вирусов (ЦМВ, ВПГ, *V. varicella zoster*) и бактериальных агентов (*Chl. pneumoniae*, *H. pylori*, *M. pneumoniae*), проводится специалистами лабораторной службы учреждения здравоохранения (при наличии соответствующей базы) или специалистами РНПЦ, ЦГЭ, других профильных лабораторий. Осуществление данной диагностики заключается в обнаружении серологических маркеров активной инфекции — IgM к ЦМВ, ВПГ, *V. varicella zoster*, *Chl. pneumoniae*, *H. pylori*, *M. pneumoniae* и/или генетического материала — ДНК вирусных и бактериальных патогенов в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости соответственно.



**Рис. 2. Схема индикации ИНМК-ассоциированных вирусных и бактериальных патогенов**

Забор биопсийного материала (участок каротидной артерии и атеросклеротической бляшки) проводится во время каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) у больных ИНМК при стенозирующем АС ЭИКА в специализированных ангиохирургических отделениях лечебных учреждений, имеющих соответствующую базу.

Образцы биопсии передаются специалистам лабораторной службы, которые проводят молекулярно-биологические исследования по детекции ДНК инфекционных патогенов (ЦМВ, ВПГ V. varicella zoster, Chl. pneumoniae, H. pylori, M. pneumoniae) в клетках биопсийного материала.

Далее проводится комплексная оценка полученных результатов лабораторного обследования больного на каждом из этапов используемой схемы и делается заключение о целесообразности назначения пациенту противовирусной или антибактериальной терапии.

При необходимости осуществления ретроспективной диагностики для подтверждения ассоциации ИМ при АС ЭИКА с инфекционно-воспалительными заболеваниями в летальных случаях целесообразно взятие аутопсийного материала (участки ткани головного мозга, сосудов, паренхиматозных органов) для детекции ДНК инфекционных патогенов (ЦМВ, ВПГ, V. varicella zoster, Chl. pneumoniae, H. pylori, M. pneumoniae) в клетках аутопсийного материала больного.

### **Отбор и обработка проб**

#### ***Сыворотка крови***

Кровь берут натошак из локтевой вены одноразовой иглой (диаметр 0,8–1 мм) в одноразовый шприц объемом 5 мл. Затем кровь переносится в

стеклянную пробирку без антикоагулянта. Кровь отстаивают при комнатной температуре в течение 30 мин (до полного образования сгустка) или помещают в термостат на 15 мин. Центрифугируют пробирку при 3000 об/мин в течение 10 мин. Сыворотку крови отбирают и переносят в чистую пробирку. Полученная сыворотка может храниться при температуре 2–8 °С в течение 5 сут, при температуре -20 °С — в течение месяца. Допускается лишь однократное замораживание-оттаивание материала. Транспортирование осуществляют в специальном термоконтейнере с охлаждающими элементами или в термостате со льдом: при температуре 2–8 °С — в течение трех суток

### ***Цереброспинальная жидкость***

ЦСЖ получают путем прокола поясничной области между остистыми отростками позвонков L3-L4. Взятие ЦСЖ в количестве не менее 0,5–1 мл производится в одноразовые пластиковые пробирки объемом 1,5 мл. Предварительной обработки проб не требуется. Полученная проба может храниться при температуре 2–8 °С в течение одних суток, при температуре -20 °С — в течение месяца. Допускается лишь однократное замораживание-оттаивание материала. Транспортирование осуществляют в специальном термоконтейнере с охлаждающими элементами или в термостате со льдом: при температуре 2–8 °С — в течение 6 ч, в замороженном виде — в течение одних суток.

### ***Биопсийный и аутопсийный материал***

Биопсийный материал (участки стенки, атеросклеротической бляшки) внутренней сонной артерии получают при КЭАЭ у больных со стенозирующим АС ВСА; аутопсийный материал (участки ткани головного мозга, сосудов, паренхиматозных органов) берут при патологоанатомическом исследовании в летальных случаях. Биоптат/аутоптат помещают в контейнер с физиологическим раствором или транспортной средой.

*Предварительная обработка проб.* Для выявления вирусных агентов кусочки ткани массой 0,1–1 г помещают в охлажденную фарфоровую ступку и добавляют охлажденный изотонический раствор объемом 0,5–1 мл. Измельчают стерильными ножницами с последующим растиранием пестиком. Через ватный тампон отбирают надосадочную жидкость (0,1–0,2 мл) стерильным наконечником с аэрозольным барьером в стерильные микропробирки. При выявлении бактериальных патогенов процесс пробоподготовки аналогичен, только ступку с изотоническим раствором не охлаждают. Фарфоровая посуда, а также гомогенизаторы должны быть предварительно обработаны хромпиком и простерилизованы. При гомогенизации нескольких образцов необходимо после каждой пробы протирать поверхность стола 0,2%-м раствором ДП-2Т, затем водой и 70%-м этиловым спиртом, меняя перед обработкой следующей пробы перчатки. Образцы био- и аутопсийного материала, предназначенного для выделения ДНК, хранят при температуре 2–8 °С в течение одних суток, при температуре -20 °С — в течение одной недели. Допускается лишь однократное замораживание-оттаивание материала. Транспортирование осуществляют в

специальном термоконтейнере с охлаждающими элементами или в термостате со льдом: при температуре 2–8 °С — в течение 6 ч, в замороженном виде — в течение одних суток

### **Определение IgM к ИНМК-ассоциированным агентам в сыворотке крови. Постановка ИФА**

Определение IgM к ЦМВ, ВПГ, *V. varicella zoster*, *Chl. pneumoniae*, *H. pylori*, *M. pneumoniae* в сыворотке крови больного осуществляют методом ИФА с использованием коммерческих тест-систем. Постановку реакции осуществляют в соответствии с инструкцией производителя.

### **Детекция генетического материала (ДНК) ИНМК-ассоциированных инфекционных патогенов с помощью ПЦР**

Детекцию ДНК ИНМК-ассоциированных инфекционных патогенов осуществляют в клиническом материале, полученном инвазивным путем (ЦСЖ, био- и аутопсийный материал). Для выявления ДНК инфекционных патогенов могут быть использованы как нативные, так и фиксированные образцы тканей. Постановку реакции осуществляют в соответствии с инструкцией производителя. При работе с фиксированными образцами тканей необходимым этапом является депарафинирование препаратов, осуществляемое перед выделением из них ДНК.

### **Меры предосторожности и правила работы при постановке ПЦР**

Все манипуляции с исследуемым материалом производят при соблюдении правил работы с патогенами III–IV группы. Все этапы ПЦР выполняют в стерильных условиях с использованием перчаток, свободных от талька.

Постановку ПЦР осуществляют как минимум в 3 рабочих зонах. Зона 1 (ламинарный бокс, бокс с УФ-лампой) — подготовка ПЦР реагентов. Зона 2а (вытяжной шкаф) — депарафинирование образцов. Зона 2б (ламинарный бокс, бокс с УФ-лампой) — подготовка проб и контролей, выделение ДНК, внесение проб в пробирки с ПЦР-реагентами, амплификация. Зона 3 — детекция амплифицированной ДНК. Пробы из Зоны 3 запрещено переносить в Зоны 1 и 2 во избежание контаминации ДНК-матрицей. Пипетки или наконечники должны иметь аэрозольный барьер. Перчатки и халаты меняют при переходе из одной зоны в другую.

### **Депарафинирование тканей**

Срез ткани (толщина 5–10 мкм) или биоптат (1–2 мм<sup>3</sup>) измельчают с помощью ножниц и/или скальпеля и помещают в стерильную микроцентрифужную пробирку на 1,5 мл (пробирки должны быть сухими, так как вода мешает депарафинированию). Добавляют 1 мл выбранного растворителя (ксилол или октан), встряхивают и оставляют при комнатной температуре на 2 минуты (парафин при этом должен полностью раствориться). Собирают ткань центрифугированием при 12000 g в течение 5 мин, после чего супернатант сливают. Добавляют в пробирку 1 мл 95%-го этанола и встряхивают (ткань при этом должна приобрести беловатый цвет). Центрифугируют при 12 000 g и сливают супернатант; повторяют промывку этанолом еще раз. Ткань подсушивают в эксикаторе в течение 30 мин, после

чего проводят выделение ДНК.

### **Выделение ДНК**

Выделение ДНК осуществляют с использованием коммерческих наборов в соответствии с инструкцией производителя. ДНК можно хранить в течение 1 мес. в изопропанолe при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Для длительного хранения к раствору ДНК добавляют 2 объема 70%-го этанола и помещают на  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

### **Постановка ПЦР**

Детекцию ДНК ЦМВ, ВПГ, *V. varicella zoster*, *Chl. pneumoniae*, *H. pylori*, *M. pneumoniae* проводят с использованием коммерческих тест-систем в соответствии с инструкциями производителей.

### **Меры предосторожности и правила работы при постановке электрофореза**

Реагент бромистый этидий является сильным мутагеном, поэтому все манипуляции производят с использованием перчаток. Все реагенты, содержащие бромистый этидий, перед утилизацией следует подвергать специальной обработке (см. ниже).

### **Обезвреживание реагентов**

Отработанные гели и буфер из камеры помещают в пластиковую емкость на 5 л с плотно закрывающейся крышкой. Добавляют 1 объем 0,5 М раствора калия перманганата и 1 объем 2,5 М соляной кислоты. Аккуратно перемешивают и оставляют при комнатной температуре на 4–6 ч. Добавляют 1 объем 2,5 М натрия гидроксида, аккуратно перемешивают. Сбрасывают нейтрализованные реактивы в канализацию.

### **Постановка**

В электрофорезную кювету вставляют гребенку таким образом, чтобы расстояние между дном кюветы и зубцами гребенки составляло 1 мм. Подготовленную агарозу заливают в электрофорезную кювету с гребенкой и дают ей застыть. После застывания агарозы гребенку аккуратно достают, стараясь не повредить образовавшиеся лунки, гель помещают в прибор для электрофореза таким образом, чтобы лунки располагались ближе к отрицательному электроду. В случае использования минерального масла проводят подготовку ПЦР-продуктов, добавляя 100 мкл хлороформа с последующим встряхиванием и центрифугированием при 12 000 г в течение 1 мин. Верхнюю водную фазу переносят в новые пробирки. Пробы амплифицированные без минерального масла не требуют подготовки. ПЦР-амплифицированную подготовленную пробу (15 мл) вносят в чистые пробирки и добавляют 3 мкл буфера для проб, перемешивают. Прибор для электрофореза наполняют 1X буфером ТАЕ или ТБЕ так, чтобы гель был полностью им покрыт. Через слой жидкости внимательно в отдельные лунки вносят по 15–20 мкл положительного, отрицательного контролей и пробы. Электрофорез проводят при напряжении 10 В/см.

### **Учет результатов**

Учет результатов проводят с помощью трансиллюминатора. При этом агарозный гель либо достают из кюветы и помещают на стекло трансиллюминатора, либо используют емкости из УФ-проницаемых

материалов. Результаты фиксируют посредством фотографирования или видеосъемки геля при использовании УФ-фильтров.

### **Интерпретация результатов лабораторной диагностики ИНМК, ассоциированных с инфекционными агентами**

При наличии клинических проявлений хронического или острого/обострения хронического заболевания, вызванного вирусными (ВПГ, ЦМВ, *V. varicella zoster*) или бактериальными (*Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. pylori*) патогенами, положительный результат, полученный при проведении II этапа диагностики (выявление IgM), расценивается как подтверждение диагноза сопутствующего инфекционно-воспалительного заболевания, являющегося фактором риска развития ИМ, прогрессирования АС и хронического ИНМК.

Выявление ДНК ЦМВ, ВПГ, *V. varicella zoster*, *Chl. pneumoniae*, *H. pylori*, *M. pneumoniae* в ЦСЖ у пациентов с ИМ отмечается редко (11,1% случаев ДНК ЦМВ; 7,4% — *H. pylori*) и свидетельствует скорее всего о проникновении возбудителя через гематоэнцефалический барьер на этапе виремии, что требует уточнения клинического диагноза (исключение менингоэнцефалита).

Обнаружение серологических маркеров инфекционных патогенов (IgM) при отсутствии манифестных проявлений инфекционного заболевания свидетельствует о недавно перенесенной пациентом с ИНМК инфекции, но не позволяет точно установить наличие инфекционного процесса в момент осмотра. Получение положительного результата при повторных серологических исследованиях (с интервалом >1 мес.) указывает на наличие в организме больного постоянного антигенного стимула в виде очага хронической инфекции, что может являться одним из критериев для проведения тщательного диагностического поиска соответствующего хронического инфекционного заболевания, что наиболее приемлемо при хронических ИНМК или в резидуальном периоде ИМ.

Положительный результат, полученный на III этапе — выявление ДНК ЦМВ, ВПГ, *V. varicella zoster*, *Chl. pneumoniae*, *H. pylori*, *M. pneumoniae in situ* в образцах биопсийного материала (фрагмент стенки сосуда, атеросклеротической бляшки) рассматривается как подтверждение участия возбудителя в этиопатогенетических механизмах атерогенеза. Выявление ДНК исследуемых возбудителей в аутопсийном материале в летальных случаях ИМ (образцах артерий, ткани головного мозга, паренхиматозных органов) может ретроспективно указывать на значимую роль активации соответствующих инфекционных патогенов в атерогенезе и развитии острого ишемического повреждения ткани головного мозга.

### **Осложнения при микробиологической диагностике ИНМК, ассоциированных с инфекционными агентами, и их устранение**

#### *Осложнения при серологической диагностике и их устранение*

При постановке реакций ИФА для диагностики антивирусных и антибактериальных IgM в сыворотке крови больного с использованием коммерческих тест-систем необходимо четко соблюдать условия постановки,

изложенные в прилагаемой инструкции. Недопустимо повторное использование одноразовых наконечников для автоматических пипеток. Кроме того, чрезвычайно важно соблюдение условий и сроков хранения исследуемого материала (сыворотку крови хранят при  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 1 мес.). При хранении материала желательно избегать его повторного замораживания-оттаивания).

*Осложнения при детекции генетического материала (ДНК) ИНМК-ассоциированных вирусных и бактериальных агентов с помощью ПЦР и их устранение*

Наличие в пробе отрицательного контроля специфической светящейся полосы строго на уровне полосы положительного контрольного образца следует рассматривать как результат контаминации. При этом результаты анализа должны быть обязательно отменены. Наличие светящихся полос выше или ниже полосы положительного контрольного образца могут быть результатом неспецифической амплификации, которые не должны быть приняты во внимание. Отсутствие специфической полосы в препарате положительного контроля указывает на возможную деградацию ДНК и/или внесение в реакционную смесь ингибиторов реакции.

#### **Пути предупреждения осложнений**

При проведении данного этапа исследований необходимо использование одноразовой стерильной пластиковой посуды и наконечников с аэрозольным барьером на всех стадиях постановки во избежание внесения ингибиторов реакции. Следует соблюдать пространственное разделение рабочих зон (см. Меры предосторожности...).

Работать нужно только в одноразовых перчатках, при переходе из одной зоны в другую их следует менять.

Используют отдельные комплекты спецодежды для каждой из рабочих зон.

#### **Противопоказания для осуществления диагностики ИНМК при АС с выявлением воспалительных и инфекционных факторов риска**

Противопоказания для осуществления диагностики ИНМК при АС ЭИКА с выявлением воспалительных и инфекционных факторов риска отсутствуют.