

Комплексный подход к этиотропным лечебно – профилактическим мероприятиям по предотвращению эпизодов транзиторных ишемических атак

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии

Цель статьи – обобщить имеющийся наш опыт восстановления нарушенных функций у постинсультного больного применительно к превентивным мероприятиям по предотвращению эпизодов ТИА и повторного инсульта в дальнейшем [1, 2]. А также сопоставить наши представления с современными взглядами на комплексный подход по предотвращению эпизодов кратковременных проявлений острых нарушений мозгового кровообращения [1, 2, 7-10, 14].

Как нам представляется, в своем проградентном развитии патологического процесса по типу «кресчендо» на каком-то бифуркационном участке происходит «хаотизированный фазовый переход», на котором ТИА и приобретает качество инсульта с последующим инфарктом мозга [8]. В нозологической трактовке происходит качественный скачек перехода от «накопления» количества и усиления патологических изменений в качественно новое патологическое состояние – инсульт [7-10].

Эта диалектическая предпосылка подтверждается многочисленными клиническими наблюдениями. Так, врачи-исследователи Барселонской больницы «Sagrat Cor» [23-25] обратили внимание на неполное соответствие набора модифицируемых факторов риска (ФР) релевантных к ТИА и инульту. Исходя из их данных, следует, что для перехода ТИА в инсульт должен произойти какой-то дополнительный «толчок» в активности самих ФР, изменение в их (ре)комбинации. Отсюда следует, что было бы опрометчивым упрощением считать, что одни и те же ФР в едином наборе конструируют и определяют клиническую картину, как инсульта, так и ТИА.

Мы не отрицаем и считаем вполне обоснованными представления об «эпидемиях ишемического инсульта», разумеется, с учетом поправок и отличий от общепринятого толкования понятия «эпидемия» [8-10]. В этом же контексте обращает на себя внимание попытка ввести в клиническую практику такое понятие как «затянувшийся обратимый ишемический неврологический дефицит, reversible ischemic neurologic deficit».

Симптомы ТИА часто проявляются субклинически. Нередко, еще до приема у врача они уже «ускользают», но «вроде бы» еще остаются какие-то неловкости в руке или ноге, какие-то посторонние ощущения, но они уже не вызывают беспокойства. Остаются только смутные, нечеткие «смазанные» воспоминания. А это уже могут быть предвестники, как инсульта, так и инфаркта миокарда. Круг кардиоцереброваскулярной симптоматики замыкается в порочную патогенную кольцевую динамически развивающуюся систему усиления отклонений от нормы – развивается патологизация соматического состояния и функционирования всего организма.

Вместе с тем, не меньший интерес представляет обратная сторона гипоксии-ишемии – феномен гипоксическо-ишемического прекодиционирования [8, 20]. По состоянию на сегодня его описание дается фрагментарно (фракционно), приводятся

разрозненные отдельные гипотезы механизмов прекондиционирования ишемии сердца, мозга [32] и «эндотелиальной самозащиты» кровеносной системы [28], каждый «сам по себе».

Как нам представляется, в рамках всего организма феномен прекондиционирования должен обеспечиваться единой «системой самозащиты», как минимум, всего кардиоцереброваскулярного комплекса, объединяющей и координирующей усилия локальных функциональных систем [8]. Например, по типу «второго дыхания». В этом направлении поиска «обобщенной кардиоваскулярной самозащиты», по нашему мнению, приведены результаты исследований на кафедре нормальной физиологии Витебского медицинского университета [6, 11, 12]. Здесь же следует отметить, что это сравнительно немногочисленные работы, где дифференцируются понятия «эмоционального стресса» вообще и конкретного патогенного «дистресса» [12].

При дифференциальном диагностировании не следует забывать о симптоматике нарушения кровоснабжения в бассейне *a. auditiva interna* (акустическая душевная глухота) и о доброкачественном пароксизмальном позиционном головокружении.

В контексте возникновения и развития эпизодов ТИА не следует упускать из внимания «сладж-феномен»-крайнюю степень агрегирования форменных элементов крови, ее «загрязнение». Нормальная циркуляция форменных элементов нарушается, и только плазма кое-как с затруднением просачивается через эти клеточные нагромождения. Проницаемость сосудистой стенки увеличивается. Однако, здесь тоже не все однозначно. Говорить о «сладжировании» крови вообще – не достаточно. Дело в том, что сам по себе «сладж-феномен» не однороден, его проявление также гетерогенно; по форме и консистенции клеточных агрегатов принято различать, как минимум, классический, декстрановый и аморфный «подтипы».

Этот феномен нарушает нормальный кровоток по кровеносным сосудам, особенно, по мелким. А это, прежде всего, мелкие сосуды головного мозга. В этой связи, как нам представляется, гиподинамия потенцирует патогенный эффект «сладжирования», физическая же активность, наоборот, – способствует разрушению, раздроблению образовавшихся агрегатов из форменных элементов крови, подавляя, тем самым, этот патогенный эффект затруднения кровотока. С другой стороны, такая патогенная флора, как *Helicobacter pylori* и *Chlamydia pneumoniae*, согласно последним данным, способствующая развитию атеросклероза, также может способствовать и развитию «сладж-феномена».

Несмотря на то, что многое из этиологии и патогенеза ТИА уже известно, более тонкие (интимные) нейропатофизиологические и биохимические механизмы и клинические проявления еще нуждаются в дальнейшем изучении и уточнении.

Определенный интерес представляет взгляд на эпизоды ТИА с позиций понятий «болезнь» и «(легкое) недомогание». Оригинальную трактовку этой медицинской дилемме дает L. Eisenberg (1977). По его мнению, в случае, если пациент жалуется на (легкое) недомогание (*illness*) и нет четких данных за болезнь (*disease*), а врач не придает значения жалобам, не считая необходимым принять их в серьез, то, тем самым, он берет на себя повышенную социально-нравственную ответственность. В связи с чем, в этом отношении необходима реинтеграция социальной и научной концепций для совершенствования проведения медицинских исследований и решения задач здравоохранения [27]. Нозологические понятия «транзиторная ишемическая

атака» (illness) и «инсульт» (disease) вполне вписывается в эту социально-нравственную проблему, и как следствие – в медико-социальное отношение к ним.

Теперь, когда в общих чертах обозначено многообразие причин (этиологий) в той или иной степени релевантных (имеющих отношение) к эпизодам ТИА, можно приступить к стратегии их подавления. В настоящее время существующие методы лечения ТИА по различным информационным и патентным источникам строятся без учета разнообразия подтипов ТИА. Предлагаемый нами подход к адресному превентивному лечению эпизодов ТИА учитывает только три этиопатогенетических механизма (три подтипа), что явно не достаточно [2, 7-10, 14, 16].

До сих пор остается как-то в стороне от активных профилактических мероприятий по предотвращению ишемии мозга инфекционный фактор [30, 31], По-видимому, это связано еще с недостаточной изученностью этого феномена и отсутствием разработанных терапевтических методик, приемлемых для широкого практического применения. Необходимость учета гетерогенности (неоднородности) комплекса морфопатологических и инфекционных этиологий для предотвращения развития ишемии кардиоцереброваскулярного комплекса начинает только осознаваться. В связи с чем, представляется уместным еще раз вспомнить замечание академика Г.И. Сидоренко о гетерогенности патологических проявлений внутри одной нозологической единицы “... как выяснилось в последние десятилетия, мы все чаще сталкиваемся с гетерогенностью патологического процесса, например, при сердечной недостаточности, при гипертонии. В этих случаях в организме выявляются несколько нарушенных регуляторных систем, каждая из которых требует отдельной коррекции. Решение этих задач, конечно, принадлежит будущему” [19, 21]. Такой подход нам представляется, вполне конструктивным и укладываемым в концепцию гетерогенности в прогнозной диагностике и профилактическом лечении ишемического поражения мозга. И хотя в ангионеврологии эта концепция наиболее интенсивно развивается в клинике уже свершившегося ишемического инсульта [5, 18, 22], мы также придерживаемся ее в адресной индивидуализированной профилактике ТИА [1, 2, 7-10, 13, 14]. Вся наша предыдущая и настоящая работа по дальнейшему изучению особенностей возникновения и развития эпизодов ТИА строится в рамках этой концепции.

Нельзя не признать, что традиционно сложившееся превентивное лечение ТИА с учетом многообразия этиологий и патогенезов все еще представляет собой довольно разрозненное и плохо координируемое мероприятие, как минимум, в общей схеме вторичной профилактики ишемического инсульта [15]. В связи с чем нам представляется целесообразным объединить известные этиопатогенезы ТИА и систематизировать их в рамках одного многомерного (поли)этиопатогенетического комплекса, противопоставив ему единый этиотропный терапевтический комплекс, как единый многомерный этиотропный лечебно-профилактический контрфактор. Это предварительный этап систематизации. Однако, даже если это и осуществимо в практической работе, то весь набор лечебных мероприятий превратится в громоздкую трудно управляемую систему, а такая претензия на общий терапевтический эффект едва ли найдет поддержку и пойдет на пользу пациенту в рамках этой «всеобщей суперполипрогматизированной» формы. Порочный круг проблем опять замыкается, теперь уже на уровне лечебно-профилактической безвыходности и безысходности. Такая «всеобщая суперунифицированная» лечебно-профилактическая система лишена практического смысла и заведомо не приемлема.

Следующий этап – поиск выхода из этого порочного круга по результатам систематизации и выделению этиопатогенетических субкомплексов с применением интеллектуальных классификаторов. Это уже дифференциальная диагностика по подтипам ТИА (СубТИА), с акцентом на определение индивидуальных особенностей патологического процесса у пациента [8, 13, 15]. Теперь, располагая результатами дифференциально-диагностической классификации по этиопатогенетическим СубТИА, врачу уже гораздо проще прогнозировать возможный наиболее вероятный вектор траектории дальнейшего развития патологического процесса, и на основе прогнозного диагноза выстраивать лечебно-профилактическую стратегию [7, 10].

При таком подходе четко просматривается обычный естественно-интеллектуальный традиционный логико-клинический процесс принятия диагностического и терапевтического решения, но позволяет его формализовать. Такая формализация, в свою очередь, позволяет беспрепятственно переложить часть предварительной «черновой работы» по принятию клинического решения на интеллектуальную компьютерную систему и сконцентрировать внимание врача на динамику индивидуальных особенностей патологического процесса пациента и на результат лечения. Это дает возможность динамично во времени придерживаться схемы «диагноз-лечение» и руководствоваться тем, что «точность диагностического контроля должна быть адекватна точности выбора управляющего (лечебного) воздействия» [19].

Чтобы усмотреть за всем этиопатогенетическим многообразием и противостоянием ему многомерного этиотропного контрфактора, адекватно и оптимально согласовывая этиотропную терапию с многомерным (поли)этиопатогенетическим комплексом, для этого возможностей естественного интеллекта врача, пусть самой высокой квалификации, не достаточно. В русле все более развивающейся и самоутверждающейся концепции гетерогенности уже только естественных интеллектуальных усилий врача недостаточно, ему необходима интеллектуальная помощь компьютерных технологий [8, 13, 15].

В качестве конкретного примера возьмем решение дифференциально-диагностической задачи из четырех предикторов-симптомов (профессия, бессонница, и зрительные нарушения и боли в области сердца) и четырех классов диагностического решения выделения подтипов ТИА – атеросклеротический (С1), кардиоэмболический (С2), гипертензивный (С3) и класс НОРМА (С4) по специально разработанным классифицирующим правилам, рис. [9, 14, 16]*.

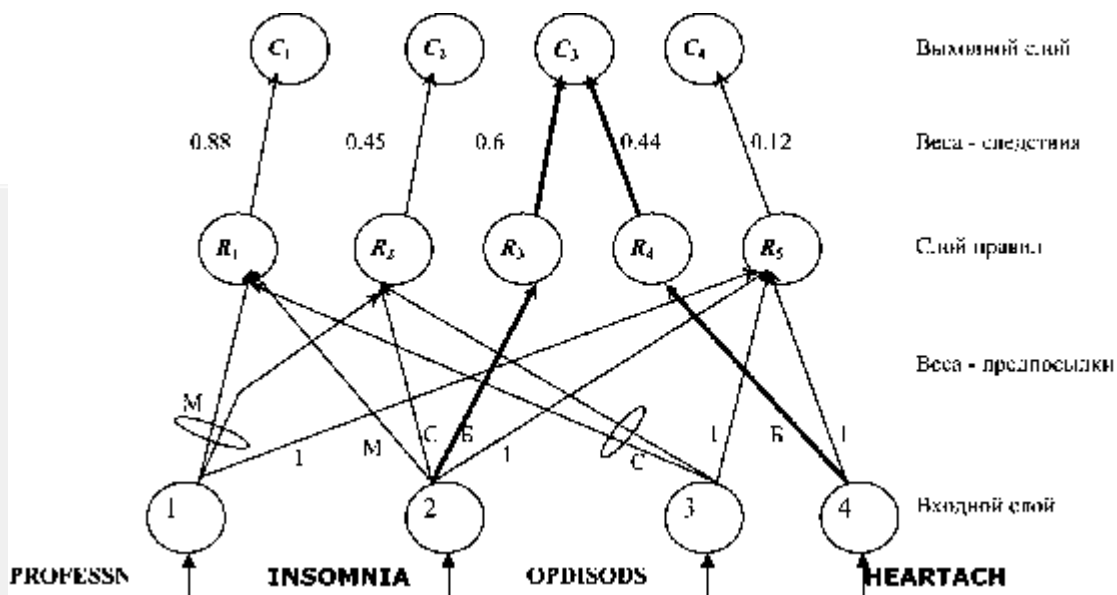


Рис. Схема работы нейросетевого классификатора (адаптивной нейро-нечеткой модели) с тремя слоями формальных нейронов. Дифференциальная диагностика подтипов ТИА (C1-C3 и НОРМА, C4) по четырем предикторам PROFESSN (профессия), INSOMNIA (бессонница), OPDISODS (зрительные нарушения) и HEARTACH (боли в области сердца).

Если пациент страдает бессонницей, и его беспокоят боли в области сердца, то увязать эти предикторы-симптомы как приоритетные в связи с гипертензивным подтипом ТИА несложно. На рисунке это обозначено выделенными стрелками. Запомнить и знать только эту взаимосвязь не трудно. Но дифференциально-диагностический процесс этим не заканчивается. Есть и другие «второстепенные» соотношения, в которых как раз и прячется информация о возможности (степени вероятности) других подтипов.

Попутно следует заметить, что по нашим и литературным данным гипертензивный подтип ТИА встречается в 50-ти и более процентов из всей выборки случаев [9, 14].

И это только на примере из четырех предикторов и четырех классов распознавания – три подтипа ТИА и НОРМА. Только в комплексе основных и «второстепенных» соотношений (взаимосвязей), графически обозначенных множеством стрелок, и прячется окончательное диагностическое решение. Но и этого еще не достаточно. Мало только «держать в уме» все соотношения, нужно учесть еще весовое значение (степень важности) каждого соотношения «предиктор-диагноз». И это не все – надо учесть еще и другие индивидуальные особенности состояния пациента.

Не вызывает сомнений, что удерживать в сознании все эти соотношения и взаимосвязи пользуясь только естественными интеллектуальными способностями не возможно. Пусть даже это будет только высококвалифицированный узкий специалист по начальным проявлениям нарушения мозгового кровообращения, если только он не обладает какой-то исключительно феноменальной способностью мозга. В реальном же положении вещей конфликт между естественными способностями мозга и необходимостью держать в уме обширный и все увеличивающийся набор знаний и скоростью ими оперировать назрел давно. Сейчас он только обостряется и углубляется. Разрешение этого конфликта возможно только с освоением

инновационных интеллектуальных инструментов и внедрением их в повседневную практическую работу.

Несмотря на то, что разработкам инновационных информационных технологий прокламируются приоритеты, в реальном ходе событий не все так просто. Объединение усилий математики (формальной логики) и медицины проходит медленно и не без конфликтов, – взаимопонимание в диалоге «медики-математики» достигается с трудом. К тому же, внедрению инновационных технологий нужен доброжелательный конструктивный климат.

Отличительной особенностью работы с транзиторной ишемической цереброваскулярной патологией является необходимость учета большого количества нечеткой слабовыраженной симптоматики с максимально возможно большей «добычей диагностической информации». Но это только часть затраты усилий. Далее, из всех данных надо выделить наиболее информативные предикторы, по которым и следует строить классификационную систему, чтобы получить максимально точный результат из неточных и нечетких исходных данных. Усилий только естественного интеллекта врача здесь уже недостаточно – необходимо подключение искусственного интеллектуального инструмента, каким, в нашем случае, является адаптивный нейросетевой классификатор.

Одним из этиотропных контрфакторов противостояния развитию кардиocereброваскулярной патологии является физическая активность и кинезотерапевтические (лечебно-физкультурные) упражнения. Здесь есть все основания согласиться с тем, что «физические упражнения при хронической сердечной недостаточности – гораздо больше, чем только упражнения» (R.Ferrari, 2002). Тем не менее, изучение нейропатофизиологических особенностей и биохимических сдвигов при начальных проявлениях ишемической кардиocereброваскулярной патологии еще только начинается [26, 28, 29].

Однако подход к физическим нагрузкам у пациентов с малыми аномалиями сердца требует особого внимания. Так, Pamela Petersen et al. (2008) в своем исследовании о нефатальных сердечно-сосудистых осложнениях и летальных исходах при упражнениях на тредмиле выявили, что величину нагрузки следует дозировать в зависимости от метаболических единиц (MET) [33]. И хотя результат этого исследования ориентирован на кардиопатологию, есть все основания полагать, что нарушения мозгового кровообращения по типу ТИА имеют достаточно выраженную связь с нарушениями или ослаблением сердечной деятельности, особенно при сахарном диабете и артериальной гипертензии. В этом контексте эпизод ТИА вполне можно трактовать как следствие кардиогенного «нефатального сердечно-сосудистого осложнения».

Мы обратили внимание на то, что количество и последовательность выполнения физических упражнений наиболее комфортна (удобна) для пациента, если они проводятся придерживаясь числовой последовательностью Фибоначчи. Количественные соотношения, порядок следования числа событий, расположение предметов в каком-либо комплексе (комплекте) в последовательности, определяемой числами Фибоначчи, широко распространены в Природе. Учитывая это обстоятельство, мы используем порядок этой последовательности при постепенном увеличении числа однотипных ритмичных движений во время выполнения упражнений в проведении лечебно-профилактических мероприятий [1, 17].

Учитывая все изложенное выше, мы пришли к твердому убеждению, что ТИА являются серьезной патологией, требующей к себе самого пристального внимания и разнопланового изучения с использованием новейших разработок в области компьютерных информационных технологий с целью обеспечения комплексного подхода к превентивным этиотропным лечебно-профилактическим мероприятиям по предотвращению их эпизодов. Такой подход нами предлагался и ранее в методических рекомендациях [13]. Там уже преследовалась цель индивидуализированного подхода к предотвращению возникновения эпизодов острой преходящей цереброваскулярной патологии, но уточненные целевые адресные мероприятия по подтипам ТИА там не оговаривались, так как в то время не было еще достаточно разработанного классификационного инструмента, способного выделять такие подтипы. Теперь мы таким интеллектуализированным инструментом располагаем [9, 14].

Следует еще раз признать, что разработка эффективных профилактических мероприятий по предотвращению инсульта все еще остается «не решенной проблемой» [15]. Одним из конструктивных подходов к решению этой задачи, по нашему мнению, является проведение диспансерного обследования контингента пациентов с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая эпизоды транзиторных ишемических атак.

Идея всеобщей диспансеризации не нова. Во второй половине прошлого столетия она проводилась в СССР (Приказ Министерства здравоохранения СССР от 30 мая 1986 г. № 770 «О порядке проведения всеобщей диспансеризации населения»). В настоящее время ситуация в корне изменилась – вспомогательные организационно-технические возможности значительно возросли. На смену всеобщим мероприятиям должны придти целевые адресные методики с учетом необходимости индивидуализированных адресных реабилитационных мероприятий, исходя из конкретного статуса каждого пациента. В нашем случае проведение диспансеризации должно осуществляться в рамках профилактических целевых мероприятий по предотвращению возникновения острых цереброваскулярных заболеваний, в том числе и ТИА.

Граждане Республики Беларусь, согласно Постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12 октября 2007 года № 92 «Об организации диспансерного наблюдения взрослого населения Республики Беларусь» «имеют право пройти диспансерный осмотр и при наличии медицинских показаний находиться под диспансерным динамическим наблюдением в организациях здравоохранения, оказывающих амбулаторную медицинскую помощь взрослому населению». Согласно этому постановлению пациенты с транзиторными ишемическими атаками (G45) должны обследоваться врачом-неврологом и врачом-терапевтом 1-й год после заболевания 1 раз в квартал, 2-й год и далее – 1 раз в 6 месяцев.

Осознавая всю сложность процесса уже на самых ранних этапах ишемического поражения мозга нельзя не согласиться с тем, что по мере углубления наших представлений о механизмах ишемического поражения нервной ткани, все острее осознается бесконечная сложность и бесконечная познаваемость этих процессов [22].

В этой связи такая компьютерная методика как нейросетевой классификатор (классифицирующая адаптивная нейросетевая модель, АННМ) в руках врача может оказаться весьма полезным инструментом, значительно упрощающим процесс индивидуализированного выявления такого контингента пациентов. Располагая

уточненными предварительно классифицированными дифференциально-диагностическими данными о подтипе ТИА у обследуемого пациента, ему проще давать индивидуализированные рекомендации и назначать соответствующие адресные лечебно-профилактические медикаментозные и немедикаментозные мероприятия по предотвращению возможности возникновения в будущем эпизодов этой острой ишемической цереброваскулярной патологии.

Литература

1. Апанель, Е. Н. Технология коррекции нарушенных двигательных функций после перенесенного инсульта // Бел. мед. журнал. 2005. № 3. С. 113 – 115.
2. Апанель, Е. Н., Мастыкин, А. С. Основы восстановления нарушенных функций после инсульта. Минск, 2005.
3. Бова, А. А., Трисветова, Е. Л. Малые аномалии сердца (клиническое значение, диагностика, осложнения) / инструкция по применению. Минск, 2001.
4. Бова, А. А. Нейроциркуляторная дистония или соматоформная вегетативная дисфункция // Мед. новости. 2006. № 7. С. 11 – 13.
5. Верещагин, Н. В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста // Ж. невропатол. и психиатр. (Приложение: Инсульт). 2003. № 9. С. 8 – 9.
6. Дорошенко, А. С., Солодков, А. П., Шебеко, В. И. Влияние N-ацетил-L-цистеина на роль супероксид-анионов в регуляции тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда при стрессе // Медицинский журнал. 2005. № 4. С. 48 – 50.
7. Дривотинов, Б. В., Апанель, Е. Н., Мастыкин, А. С. Прогноз-диагностика транзиторных ишемических атак и их лечебно-профилактическое предупреждение // Медицинский журнал. 2006. № 3. С. 116 – 119.
8. Дривотинов, Б. В., Апанель, Е. Н., Мастыкин, А. С. Гипоксическое preconditionирование как фактор защиты мозга // Военная медицина. 2007. № 1. С. 112 – 117.
9. Дривотинов, Б. В., Апанель, Е. Н., Новоселова, Н. А., Мастыкин, А. С., Федулов, А. С. Адаптивная нейро-нечеткая модель для дифференциальной диагностики подтипов транзиторных ишемических атак // Военная медицина, 2007. № 4. С. 101 – 106.
10. Дривотинов, Б. В., Тарасевич, М. И., Мастыкин, А. С., Апанель, Е. Н., Новоселова, Н. А. К выявлению этиотропного фактора подавления развития кардиоэмболического (кардиогенного) подтипа транзиторной ишемической атаки // Медицинский журнал. 2008. № 1. С. 115 – 119.
11. Жебентяев, В. А., Кирпиченко, А. А., Солодков, А. П. Клинико-биохимические особенности пациентов с психогенными депрессивными расстройствами // Медицинский журнал. 2006. № 2. С. 39 – 42.
12. Лазуко, С. С., Солодков, А. П. Профилактика стрессовых изменений коронарного кровообращения и сократительной функции миокарда // Сборник Международной конференции «Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций», 30 ноября – 1 декабря 2007. С. 142 – 144. Минск, 2007.
13. Мастыкин, А. С., Шалькевич, В. Б., Зобнина, Г. В., Костенич, Л. И., Апанель, Е. Н. Комплексное дифференцированное и унифицированное лечение и профилактика преходящих нарушений мозгового кровообращения: метод. рекомендации / НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии МЗ РБ. Минск, 1998. 32 с.

14. Новоселова, Н. А., Апанель, Е. Н., Дривотинов, Б. В., Мастыкин, А. С. Применение адаптивной нейро-нечеткой модели для распознавания подтипов транзиторных ишемических атак // Сборник Международной конференции «Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций», 30 ноября 1 декабря 2007. С. 186 – 188. Минск, 2007.
15. Парфенов, В. А. Вторичная профилактика ишемического инсульта как нерешенная проблема // Ремедиум. 2006. № 7. С. 18 – 23.
16. Пат. ВУ 8997/ С1, 2007 Способ назначения лечебно-профилактических мероприятий по предотвращению транзиторных ишемических атак / Апанель Е. Н., Мастыкин А. С. // Вынаходствы. Карысныя мадэлі. Прамысловыя ўзоры. Афіц. бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуальн. уласнасці. 2007. № 1 (54). С. 41.
17. Пат. ВУ 9239/ С1, 2007 Способ восстановления двигательных нарушений у постинсультного больного/ Апанель Е. Н., Мастыкин А. С.// Вынаходствы. Карысныя мадэлі. Прамысловыя ўзоры. Афіц. бюл./ Нац. цэнтр інтэлектуальн. уласнасці. 2007. № 2. (55). С. 50 – 51.
18. Путилина, М. В., Громадская, Н. В., Лаздан, Н. Е., Ермошкина, Н. Ю. Концепция гетерогенности в рациональной терапии ишемического инсульта // Русский медицинский журнал. 2005. т. 13. № 22. С. 1496 – 1502.
19. Сидоренко, Г. И. Творчество и медицина: поиск неочевидных решений. Минск, 2002.
20. Сидоренко, Г. И., Комисарова, С. М., Островский, Ю. П. Вопросы адаптации в клинической кардиологии (количественная оценка резервов адаптации по данным прекондиционирования) // Кардиология. 2006. № 3. С. 19 – 24.
21. Сидоренко, Г. И. Артериальная гипертония (проблемы адекватной гипотензивной терапии и профилактики) // Мед. новости. 2006. № 7. С. 7 – 10.
22. Скворцова, В. И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии // Ж. невропатол. и психиатр. (Приложение: Инсульт) 2003. № 9. С. 20 – 22.
23. Arboix, A., Morcillo, C., Garcia-Eroles, L., Oliveres, M., Massons, J., Targa, C. Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke subtypes: a study from the «Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry» // Acta Neurol Scand. 2000. Vol. 102. № 4. P. 264 – 270.
24. Arboix, A., Sanchez, E., Balcells, M. Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke versus intracerebral hemorrhage: a study in 1,702 consecutive patients with acute stroke // Med Clin (Barcelona). 2001. Vol. 116. № 3. P. 89 – 91.
25. Arboix, A., Sola, E., Castillo, M., Baena, J. M. Comparison of vascular risk factors profiles for transient ischemic attacks and ischemic stroke // Med Clin (Barcelona). 2003. Vol. 121. № 8. P. 292 – 294.
26. Conraads, V. M., Beckers, P., Bosmans, J. et al. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF- α receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease // Eur. Heart J. 2002. Vol 23. 1854 – 1860.
27. Eisenberg, L. Disease and illness. Distinctions between professional and popular ideas of sickness // Culture, Medicine and Psychiatry. 1977. № 1. P. 9 – 23.
28. Ferrari, R., Bachetti, T., Agnoletti, L., Comini, L., Curello, S. Endothelial function and dysfunction in heart failure // Eur. Heart J. 1998. Vol. 19. P. 41 – 47.
29. Ferrari, R. Physical training in chronic heart failure: much more than training // Eur. Heart J. 2002. Vol. 23. P. 1803 – 1804.

30. Heuschmann, P. U., Neureiter, D., Gesslein, M. et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* and risk of ischemic stroke subtypes // *Stroke*. 2001. Vol. 32. P. 2253 – 2258.

31. Masoud, S.A., Arami, M.A., Kucheki, E. Association between infection *Helicobacter pylori* and cerebral noncardioembolic ischemic stroke // *Neurol. India*. 2005. Vol. 53. № 3. P. 303 – 307.

32. Nandagopal, K. et al. Critical Role for Nitric Oxide Signaling in Cardiac and Neuronal Ischemic Preconditioning and Tolerance. *JPET*. 2001. Vol. 297. № 2. P. 474 – 478.

33. Peterson, P., Magid, D., Ross, C. et al. Association of Exercise Capacity on Treadmill With Future Cardiac Events in Patients Referred for Exercise Testing // *Arch. Intern. Med*. 2008. Vol. 168. № 2. P. 174 – 179.

* Подана заявка на изобретение
a20071605 26.12.2007 года