

На правах рукописи

Карпова Олеся Юрьевна

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ
И ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ
ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

14.01.11 – «Нервные болезни»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Воронеж – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Луцкий Михаил Александрович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Котов Сергей Викторович

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», заведующий неврологическим отделением по разделу «Наука», заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей

доктор медицинских наук, профессор

Новиков Александр Евгеньевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии и нейрохирургии Института последипломного образования, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.09, созданного на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.Н. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <http://rsmu.ru> в научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.Н. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

Автореферат разослан «____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.072.09

доктор медицинских наук, профессор

Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

На современном этапе проблема цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и инсульта продолжает занимать одно из первых мест в клинической неврологии. Уровень заболеваемости системы кровообращения в РФ остается по-прежнему высоким, а среди причин смертности инсульт продолжает занимать ведущие позиции, что ложится тяжелым бременем на экономику страны, в связи с затратами на лечение, медицинскую реабилитацию, расходы в сфере производства (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2007; Стаховская Л.В., 2014). В России заболеваемость инсультом, стандартизированная по европейскому стандарту, в 2010 году составила 3,28 случаев на 1000 населения. Смертность в течение 28 дней от начала заболевания составила 0,91 случаев на 1000 населения, а общая летальность – 25,3 % (21,8 % - у мужчин и 28,3 % - у женщин) (Стаховская Л.В., Ключихина О.А. и соавт., 2013).

В настоящее время, за счет мер государственной политики, которые нацелены на профилактику заболеваний системы кровообращения и модернизацию системы оказания медицинской помощи при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК), удалось снизить летальность и улучшить исходы при данной патологии. В частности, в соответствии с докладом главы Министерства здравоохранения РФ В.И. Скворцовой, за последние 11 лет смертность от ОНМК снизилась на 52,3%, и на период 2016 года составила 123 на 100 тыс. населения. Инвалидность вследствие ЦВЗ сократилась на 73,8 % (Гусев Е.И. и соавт., 2017).

В структуре всех ОНМК на долю геморрагического инсульта (ГИ) приходится от 8 до 15% в западной популяции и около 20-30% в восточной популяции РФ. Смертность в острый период заболевания составляет от 35 до 50 %, при этом у выживших пациентов с геморрагическим инсультом, по большей части, сохраняется выраженный неврологический дефицит, что приводит к инвалидизации и социальной дезадаптации данной категории больных. Всего лишь 20% пациентов спустя полгода после перенесённого внутримозгового

кровоизлияния способны обслуживать себя без помощи родственников и окружающих (Гусев В.И., 2013; Дашьян В.Г., 2009; Стародубцева О.С., 2012). По результатам обширного исследования на территории РФ получены интересные статистические данные, выявляющие тенденцию к увеличению числа ГИ в популяции по мере приближения от западных к восточным регионам (Луцкий М.А., 2016).

Геморрагический инсульт следует рассматривать как синдром внутримозговой геморрагии, являющийся следствием приобретенных изменений и (или) врожденных анатомических пороков, связанных с нарушением васкулогенеза: деструктивных изменений лентикулостриарных артерий мелкого и среднего диаметра при гипертонической болезни (ГБ); церебральных сосудистых аневризм, чаще всего – мешотчатых; артериовенозных мальформаций (АВМ) и ангиом головного мозга; дуральных артериовенозных фистул; амилоидной ангиопатии с отложением белка амилоида в церебральных сосудах; микотических аневризм и артериита как осложнение инфекционных процессов с развитием септицемии; каротидно-пещеристых соустьев и болезни мойя-мойя (Гусев Е.И., 2013).

Клиническое течение ГИ по сравнению с ишемическим инсультом (ИИ) отличается ряд особенностей: дольше сохраняется отек головного мозга; часты повторные геморрагии; возможно формирование острой окклюзионной гидроцефалии (ООГ); высок риск развития дислокации стволовых структур вследствие быстро нарастающего отека мозга; может формироваться вторичная ишемия мозга вокруг внутримозговой гематомы, трудно поддающаяся лечению. Кроме того, усугубляют течение и исход острого периода ГИ множество соматических осложнений, развивающихся вследствие продолжительной иммобилизации больных с ГИ и функционального снижения реактивности организма на фоне иммунного дисбаланса. Наиболее частыми и опасными из них выступают тромбозы поверхностных и глубоких вен нижних конечностей с возможным дальнейшим развитием тромбоэмболии легочной артерии, ДВС-синдрома, гипостатических нозокомиальных пневмоний, острых симптоматических стрессорных язв, преимущественно верхних отделов желудочно-кишечного тракта (Стаховская Л.В., 2014).

«Золотым стандартом» в диагностике ГИ в острейшем периоде остается рентгеновская КТ. МРТ-исследование более информативно в подостром и хроническом периодах заболевания. Также в настоящее время разработаны и внедрены в клинико-диагностическую практику методики КТ - и МР-ангиографии, что помогает выявить многочисленные васкулярные изменения, лежащие в основе этиологии ГИ (Гайдар Б.В., 2007; Суслина З.А. и соавт., 2016; Шмырев В.А. и соавт., 2012).

Несмотря на отсутствие до сегодняшнего дня доказанного превосходства хирургического лечения над консервативным, в течение последних лет осуществляется интенсивный поиск и внедрение в клиническую практику инновационных методов оперативного лечения ГИ (Дашьян В.Г., 2009). Объем оказания нейрохирургической помощи при нетравматических внутричерепных гематомах (ВЧГ) в РФ увеличился до 13 820 на период 2016 года (Гусев Е.И., 2017).

Тенденция к сохраняющемуся росту ГИ в популяции населения РФ, высокие цифры летальности и инвалидизации обуславливают необходимость углубленного изучения этиологических факторов и патогенетических механизмов развития этой формы цереброваскулярной патологии, что подтверждает актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

В последние годы весомая доля научных трудов посвящена исследованию метаболических процессов, приобретающих патологическое течение при церебральном инсульте. Результаты многочисленных научных работ показали, что тяжесть течения ГИ обусловлена не только первичным повреждением головного мозга вследствие непосредственного воздействия внутримозговой гематомы (ВМГ) на церебральные структуры, но и вторичным повреждением, индуцируемым каскадом запускающихся патофизиологических механизмов (Wang J., 2010). Среди последних наиболее значимым патогенетическим звеном выступает развитие вторичной ишемии при ГИ вследствие цитотоксического и эксайтотоксического действия продуктов лизиса эритроцитов, компонентов плазмы излившейся крови, на фоне негативного влияния метаболитов свободнорадикального окисления (СРО) белков и липидов в условиях нарушения функцио-

нирования эндогенной системы антиоксидантной защиты (АОЗ) (Keep R.F. и соавт., 2012).

Настоящая работа посвящена изучению окислительного стресса, как одного из звеньев сложной патогенетической цепи ГИ. Выводы, полученные в результате данного исследования, дадут возможность верифицировать формирование основных блоков окислительного стресса при ГИ. Это, в свою очередь, позволит углубить знания о патогенезе ГИ, увеличить объем диагностических мероприятий, а также обосновать применение антиоксидантной терапии в составе комплексного лечения ГИ, которая в наши дни считается целесообразной, прежде всего, в терапии пациентов с ишемическим инсультом (ИИ).

Цель исследования

Целью настоящего исследования является верификация окислительного стресса как индикатора метаболических нарушений в патогенезе геморрагического инсульта путем исследования динамики параметров интенсивности свободнорадикального окисления липидов, белков и показателей активности эндогенной системы антиоксидантной защиты с выбором эффективных путей его коррекции.

Задачи исследования

1. Выделить основные блоки в формировании каскада окислительного стресса при геморрагическом инсульте на основе результатов анализа динамики параметров свободнорадикального окисления липидов и белков и показателей активности эндогенной системы антиоксидантной защиты.

2. Оценить степень выраженности окислительного стресса у пациентов с геморрагическим инсультом в сравнении с ишемическим инсультом.

3. Проанализировать течение окислительного стресса у пациентов с ГИ, учитывая тяжесть, исходы и временные параметры заболевания.

4. На основе выявления биомаркеров окислительного стресса в процессе лабораторного исследования выделить дополнительные направления в диагностике ГИ.

5. Дать оценку динамики параметров СРО липидов, белков и показателей системы АОЗ на фоне использования антиоксиданта мексидол в лечении ГИ.

6. Обосновать назначение антиоксидантов с первых часов развития ГИ как рационального компонента комплексной терапии ГИ.

Научная новизна

1. Впервые проведен системный анализ динамики комплекса параметров свободнорадикального окисления белков, липидов и показателей активности эндогенной системы антиоксидантной защиты у пациентов с геморрагическим инсультом, что явилось основанием для дифференциации ключевых блоков генерирования окислительного стресса в патогенезе ГИ.

2. Впервые выделены 10 биомаркеров формирования окислительного стресса при ГИ в первые сутки заболевания, среди которых удалось определить индикаторы тяжести и прогноза ГИ.

3. Полученные результаты исследования позволяют разработать современную стратегию комплексной адекватной патогенетической терапии данной цереброваскулярной патологии с обоснованным применением антиоксидантов в острейший период ГИ.

Теоретическая и практическая значимость

На основе полученных результатов исследования предложен алгоритм диагностики и рациональной патогенетически обоснованной терапии геморрагического инсульта в острейший период с применением антиоксиданта мексидол внутривенно капельно в суточной дозе 600 мг, что нашло отражение в методических рекомендациях для учреждений практического здравоохранения.

По результатам настоящего исследования получен патент на изобретение RU № 2643943 «Способ оценки и коррекции неврологического статуса на основе мониторинга параметров окислительного стресса у пациентов с ишемическим инсультом» от 06.02.2018 г.

Методология и методы исследования

Для решения сформулированных задач применялись: клинические методы (с использованием оценочных шкал: NIHSS, Ривермид, Рэнкина); инструментальные методы (КТ, МРТ, КТА, УЗДС брахиоцефальных артерий, селективная церебральная ангиография); лабораторные методы (фотоэлектрокало-

риметрия, спектрофотометрия, спектрокалориметрия, биохимлюминисценция); методы математической статистики и системного анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ГИ подтверждается интенсификация процессов свободнорадикального окисления липидов и белков в первые часы инсульта и фиксируется функциональный дисбаланс в эндогенной системе антиоксидантной защиты путем оценки динамики показателей активности ее маркеров, что подтверждает генерирование двух ключевых блоков каскада окислительного стресса в патогенезе ГИ.

2. Степень выраженности окислительного стресса при ГИ выше, чем при ИИ, и, вероятно, связано с более тяжелым клиническим течением ГИ.

3. Уровень интенсивности окислительного стресса при ГИ коррелирует со степенью тяжести инсульта с тенденцией к пролонгации на протяжении 10 суток заболевания.

4. Выделены 10 диагностических биомаркеров, верифицирующих окислительный стресс в патогенезе ГИ, среди которых определены индикаторы тяжести и прогноза ГИ.

5. Применение антиоксиданта мексидол в суточной дозе 600 мг внутривенно капельно в комплексном лечении ГИ способствует снижению и стабилизации уровня молекулярных продуктов СРО липидов и белков, коррекции показателей системы АОЗ к 10 суткам лечения.

6. Верификация окислительного стресса при ГИ является патогенетическим обоснованием для назначения антиоксидантов в комплексном лечении ГИ с первых часов его развития.

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, были внедрены в клиническую практику первичного сосудистого отделения Воронежской городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 10, а также используются в учебном процессе на кафедре неврологии Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность выводов и рекомендаций настоящего исследования базируется на достаточном количестве клинических наблюдений с проведением статистической обработки полученных результатов в соответствии с поставленными задачами.

Материалы диссертационного исследования доложены на Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков, посвященной 100-летию ВГМУ им. Н.Н.Бурденко (Воронеж, 2016); Всероссийской конференции с международным участием «Окислительный стресс в психиатрии и неврологии» (Санкт-Петербург, 2016); Межкафедральной конференции кафедр ВГМУ им. Н.Н. Бурденко: неврологии, психиатрии с наркологией, психиатрии и неврологи ИДПО (Воронеж, 2018).

Публикации

По теме настоящего исследования опубликовано 15 печатных работ, из них 5 публикаций в периодических изданиях, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ, получен 1 патент на изобретение.

Личный вклад автора.

Автор самостоятельно разработал дизайн исследования, провел клиническое и инструментальное обследование пациентов с последующей интерпретацией полученных результатов, используя, в том числе, методы статистической обработки данных. В результате исследования автором сформулированы выводы и практические рекомендации, проанализированы отечественные и зарубежные работы по патогенезу, диагностике и особенностям клинического течения геморрагического инсульта и подготовлены необходимые публикации по теме диссертации.

Объем и структура диссертации.

Данная научно-исследовательская работа освещена на 156 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 22 таблицами, 34 рисунками. Структура работы включает введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический список, состоящий из 102 отечественных и 53 зарубежных источников, 3 приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнялась в ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» на кафедре неврологии на базе Регионального сосудистого центра БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1» в 2015-2018 гг.

Всего в исследовании было включено 160 пациентов.

Первую клиническую группу составили 80 пациентов с верифицированным с помощью методов нейровизуализации диагнозом – геморрагический инсульт. Среди обследованных было 38 женщин и 42 мужчин в возрасте от 23 до 97 лет (Рисунок 1). Средний возраст составил $65,8 \pm 3,2$.

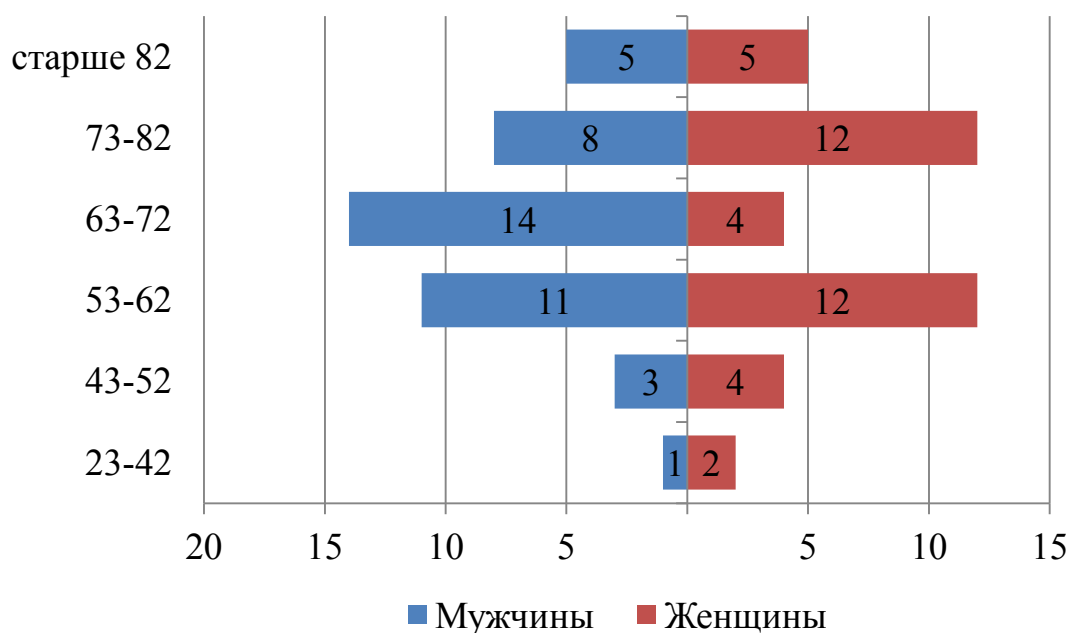


Рисунок 1 – Распределение пациентов с ГИ по возрастно-половому диморфизму

Критериями «включения» явились: наличие ВМГ, подтвержденное данными нейровизуализации; отсутствие показаний к хирургическому лечению.

Критериями «исключения» явились: ВМК травматического генеза; геморрагическая трансформация ишемического инсульта по типу формирования гематомы; кровоизлияние в опухоль головного мозга; субарахноидальные кровоизлияния; возраст до 18 лет.

У всех пациентов первой клинической группы при поступлении и на протяжении 10 суток заболевания оценивался уровень сознания, неврологический статус по шкале инсульта национального института здоровья National Institutes of Health Strokescale (NIHSS) (по Т. Brott и соавт.1989; JBillер и соавт., 1990), степень инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина (MRS, Modified Renkin Scale) и индекс мобильности Ривермид (Rivermead mobility index, по F.M. Collen, 1991).

Вторую клиническую группу сравнения составили пациенты с диагнозом ишемический инсульт, в количестве 80 человек, оценка состояния которых также проводилась по вышеупомянутым шкалам.

Контрольная группа представлена 30 здоровыми донорами соответствующего возрастного диапазона.

Данные клинического и лабораторного исследования трех анализируемых групп фиксировались в индивидуальных картах наблюдения пациентов с последующей их обработкой.

Всем пациентам проводилась нейровизуализация на компьютерном томографе Aquilion CXL 64, при необходимости на магнитно-резонансном томографе GESignaExcite 1,5 T. Некоторым пациентам для верификации этиопатогенеза ГИ проводилась КТА или МРА головного мозга с внутривенным контрастным усилением.

Для выявления и определения степени стеноза, а также для диагностики аномалий брахиоцефальных артерий всем 160 пациентам, участвовавшим в исследовании, проводилась ультразвуковая доплерография с использованием аппарата Logiq 7 GE на основе матричных датчиков с многочисленными рядами элементов.

При проведении лабораторных исследований забор крови для биохимического исследования проводился пациентам с геморрагическим инсультом на 1-ые, 5-ые и 10-ые сутки заболевания, больным с ишемическим инсультом – однократно в первые сутки поступления в специализированное неврологическое отделение для больных с нарушением мозгового кровообращения.

При проведении биохимических анализов был использован концентрат лейкоцитов, стабилизированная кровь, взвесь плазмы, эритроцитов и сыворотки

крови, полученные стандартным методом. Забор крови для проведения общего анализа осуществляли в пробирки «Vacuette», с сиреневой крышкой («Greinerbio-one», Австрия).

При проведении исследования использовались следующие методики: спектрокалориметрия, спектрофотометрия, фотоэлектрокалориметрия и биохимлюминисценция. Используемые приборы: спектроколориметр «Спекол-10» с насадкой для определения величины флуоресценции, фотоэлектроколориметр, спектрофлуориметр “F-8”, спектрофотометры СФ-26 и СФ-56, хемиллюминометр. Биохимические исследования проводили на биохимическом анализаторе ClimaMC-15 (Испания).

В Таблице 1 отражены референтные значения исследуемых лабораторных маркеров окислительного стресса.

Таблица 1

Референтные значения лабораторных маркеров окислительного стресса

№	Параметры и показатели	Значения
1	Кетодиены, ОЕ/мл*100 (относительных единиц оптический плотности/миллилитр *100)	19,5±0,82
2	Диеновые конъюгаты, ОЕ/мл*100	34,6±2,06
3	СО-концевые остатки аминокислот, ОЕ/мл	0,46±0,026
4	Битирозиновые сшивки, ОЕ/мл	0,3±0,015
5	Малоновый диальдегид, мкМ/л (микромоль/литр)	1,35±0,05
6	Флуоресцирующие основания Шиффа, ОЕ/мл*100	22,6±2,15
7	Суммарные показатели метаболитов оксида азота NO ₂ +NO ₃ , мкМ/ л	21,2±1,08
8	Восстановленный глутатион, мМ/л	0,59±0,024
9	Витамин Е, мкМ/л	23,8±0,65
10	Белковые тиолы, мМ/л	38,8±1,12
11	Общая антиокислительная активность плазмы крови, квант/с.мл	8,4±0,36
12	Глутатионпероксидаза, мкМ /л*мин	9,7±0,37
13	Глутатионредуктаза, мкМ /л*мин	372,0±12,1
14	Супероксиддисмутаза (СОД), ОЕ/мг гемоглобина	1,13±0,062

Для исследования прогностических критериев течения геморрагического инсульта все пациенты первой клинической группы были разбиты на две подгруппы: подгруппу выживших (подгруппа 1), в которую вошли 44 человека, и подгруппу умерших (подгруппа 2), включающую 36 человек. Ко второй группе отнесены больные, у которых в течение 10 дней от начала инсульта наступил летальный исход. В подгруппу выживших вошло 19 женщин, со средним возрастом 56,6 лет и 25 мужчин, имеющих средний возраст 62,7 года. В подгруппу умерших вошло также 19 женщин со средним возрастом 75,4 лет и 17 мужчин, имеющих средний возраст 63,2 года.

Для исследования эффективности антиоксидантной терапии с использованием инъекционной формы препарата мексидол все 80 пациентов с геморрагическим инсультом методом случайной выборки были разделены на две равнозначные группы (n=40), сопоставимые по возрастно-половым характеристикам и степени тяжести инсульта. Пациентам основной группы на протяжении 10 суток заболевания была проведена антиоксидантная терапия с использованием препарата мексидол в дозе 600 мг в сутки – двукратно внутривенно капельно по 300 мг на 200 мл физиологического раствора с 12-часовым интервалом. Пациенты второй, контрольной группы, антиоксидантную терапию не получали.

С целью оценки влияния мексидола на интенсивность окислительного стресса у пациентов с геморрагическим инсультом, в основной и контрольной группах проводился лабораторный мониторинг параметров СРО липидов, белков и показателей активности системы АОЗ на 1-ые, 5-ые и 10-ые сутки лечения. Оценивалась динамика 10-ти выделенных, наиболее информативных лабораторных показателей, отражающих генерирование ОС при геморрагическом инсульте.

При сравнении групп по каждому анализируемому показателю рассчитывались средние значения и 95-ти процентные доверительные интервалы:

$$\tilde{x} - \Delta_{\tilde{x}} \leq \bar{x} \leq \tilde{x} + \Delta_{\tilde{x}},$$

$$\Delta_{\bar{x}} = t \mu_{\bar{x}}, \quad \mu_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}},$$

где \bar{x} и \tilde{x} – соответственно, генеральная и выборочная средняя, $\Delta_{\bar{x}}$ – предельная ошибка, t – t-статистика Стьюдента, зависящая от уровня доверия полученным результатам (при $p=0,05$, $t=1,96$), $\mu_{\bar{x}}$ – среднеквадратическая стандартная ошибка, n – объем выборки, s – среднее квадратическое отклонение в выборке.

Критерий для проверки гипотезы о равенстве (неравенстве) средних значений сравниваемых величин основывается на статистике:

$$t = \frac{\tilde{x}_1 - \tilde{x}_2}{s \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}}},$$

имеющей распределение Стьюдента с $\nu=n+m-2$ степенями свободы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных и обработанных с использованием статистических методов данных лабораторного исследования (фрагмент расчетов представлен в Таблице 2) проведен сравнительный анализ значений параметров продуктов СРО белков, липидов, суммарных показателей метаболитов оксида азота и показателей активности эндогенной системы антиоксидантной защиты в исследуемых группах.

При исследовании параметров первичных продуктов СРО белков и липидов (Таблица 2) было верифицировано повышение диеновых конъюгат и кетодиенов у пациентов обеих клинических групп, что свидетельствует об интенсификации ПОЛ как важной составляющей блока процессов свободнорадикального окисления. При этом следует отметить наиболее значимый рост параметров диеновых конъюгат у пациентов с ГИ, что говорит о большей степени выраженности свободнорадикальных процессов при ГИ. Также имеется тенденция к снижению СО-концевых остатков аминокислот, при этом уровень параметра в группе пациентов с ГИ чуть выше, чем в группе пациентов с ИИ, что указывает на более выраженную интенсификацию процесса СРО белков при ГИ.

Таблица 2

Результаты сравнения значений параметров первичных продуктов СРО белков и липидов у доноров (x_1) и пациентов с геморрагическим инсультом (ГИ – x_2)

Показатель	Доверительный интервал		Отличие показателей	t	Выдвинутая гипотеза	Вероятность гипотезы, %
	Доноры (x_1)	ГИ (x_2)				
Кетодиены, (отн.ед.опт.пл./мл *100)	19,6243±0,166	16,4166±2,691	3,2077	2,0177	$x_1 > x_2$	95,23
СО-концевые остатки аминокислот, (отн. ед.опт.пл/мл)	0,4635±0,005	0,4347±0,005	0,0288	7,4472	$x_1 > x_2$	99,99
Диеновые коньюгаты, (отн.ед.опт.пл./мл *100)	34,5705±0,372	44,0669±0,226	-9,4964	-44,9219	$x_1 < x_2$	99,99

В обеих клинических группах четко прослеживается увеличение параметров вторичного продукта СРО белков и липидов – малонового диальдегида (МДА) и битирозиновых сшивок, что свидетельствует о формировании первого блока окислительного стресса, составной частью которого являются процессы интенсификации СРО белков и липидов.

Имеет место увеличение параметров конечного продукта СРО белков и липидов – оснований Шиффа (Рисунок 2), что указывает на тенденцию к интенсификации исследуемого патологического процесса в аспекте развития первого блока окислительного стресса при геморрагическом и ишемическом инсультах.

Метаболиты оксида азота, взаимодействуя с активными формами кислорода и свободными радикалами, способствуют синтезу токсичных соединений. Отмечено повышение концентрации суммарных показателей метаболитов оксида азота, более выраженное в группе пациентов с ГИ, что указывает на вероятность проявления его прооксидантного негативного эффекта.

Прослеживается тенденция к снижению показателя активности витамина Е при геморрагическом и ишемическом инсультах, но более ярко при ИИ. Данное наблюдение указывает на интенсивное усиление свободнорадикальных реакций при инсульте любой формы и проявление дизрегуляции в работе неферментативного звена АОЗ в условиях формирующегося окислительного стресса.

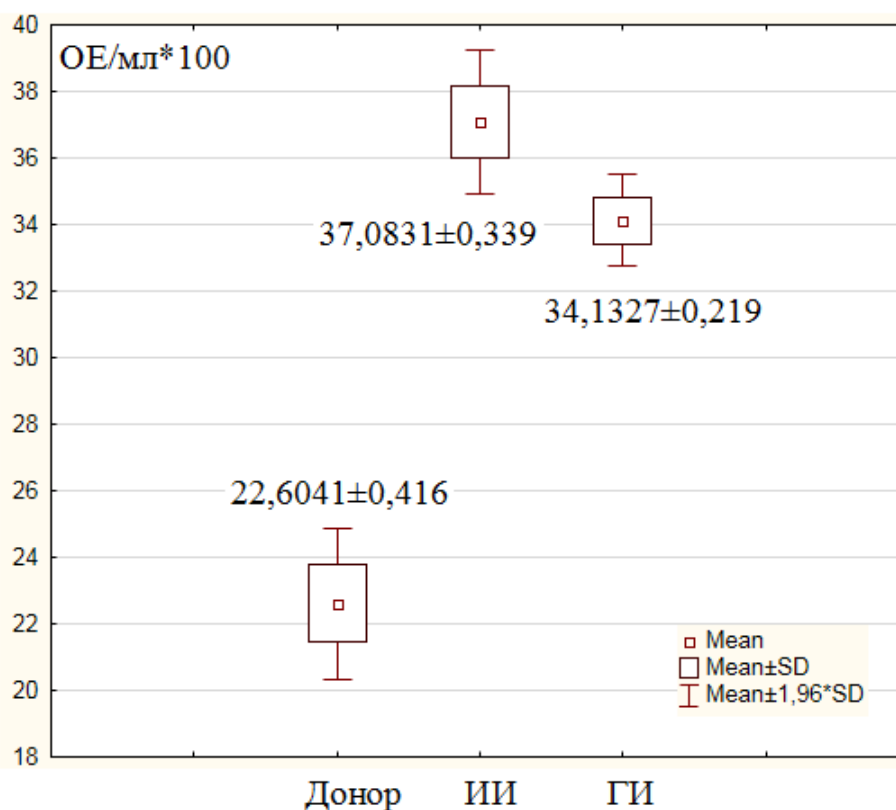


Рисунок 2 – Диаграмма вариабельности параметров оснований Шиффа в группах: доноров, ИИ и ГИ

Отмечено снижение активности показателя восстановленного глутатиона у пациентов двух анализируемых групп по сравнению с донорами (Рисунок 3). При этом, наиболее значительное снижение показателя у пациентов с ГИ, что свидетельствует о дисбалансе в двух звеньях АОЗ: неферментативном и ферментативном, из-за уменьшения активности глутатионпероксидазы параллельно со снижением уровня восстановленного глутатиона в крови, что ведет к нарушению функционирования всего антиоксидантного антиперекисного комплекса.

Имеет место значительное снижение показателя активности белковых тиолов при геморрагическом и ишемическом инсультах, в большей степени эта тенденция отмечена при ГИ, что свидетельствует о выраженной активации свободнорадикальных процессов и проявлении функционального дисбаланса в неферментативном звене АОЗ при двух анализируемых клинических синдромах.

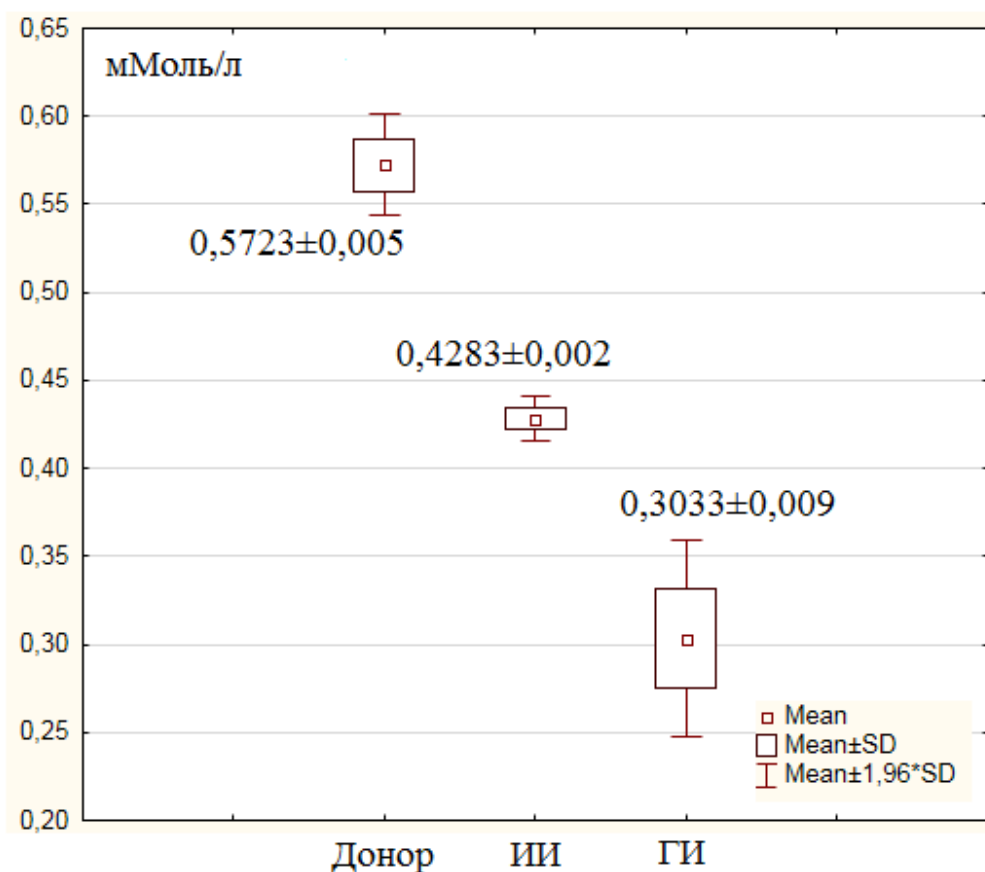


Рисунок 3 – Диаграмма вариабельности показателей восстановленного глутатиона в группах: доноров, ИИ и ГИ

Прослеживается тенденция к увеличению активности показателей общей антиокислительной активности плазмы крови и активности супероксиддисмутазы, что говорит о том, что при данной патологии идет интенсификация СРО белков и липидов, и позволяет верифицировать первый блок генерирования окислительного стресса при ГИ и ИИ.

Отмечено резкое снижение активности глутатионпероксидазы (ГПО) при ГИ, значительное повышение активности фермента при ИИ. Данное наблюдение подтверждает проявление дисбаланса в ферментативном звене АОЗ при ГИ и интенсификацию свободнорадикального окисления при ИИ, что лежит в основе формирования двух блоков окислительного стресса.

Выявлена тенденция к снижению показателя активности глутатионредуктазы у пациентов обеих клинических групп, но в большей степени при ИИ. Это свидетельствует о формировании дисбаланса в работе ферментативного звена АОЗ как составляющей второго блока окислительного стресса.

Таким образом, в результате проведенного исследования у пациентов с геморрагическим инсультом была подтверждена интенсификация процессов СРО липидов и белков в первые часы инсульта и зафиксирован функциональный дисбаланс в эндогенной системе антиоксидантной защиты, что подтверждает генерирование двух ключевых блоков каскада окислительного стресса в патогенезе ГИ. При этом степень выраженности окислительного стресса при ГИ выше, чем при ИИ.

В результате динамического клинического мониторинга первой клинической группы (пациенты с геморрагическим инсультом) с учетом исхода заболевания, было установлено, что оценочный балл по шкале NIHSS в первой подгруппе (выжившие) был равен 10,5, а во второй (умершие) – 24,1 балла, то есть, степень тяжести инсульта предопределяла исход заболевания. В группе умерших преобладали пациенты с медиальными ВМГ и внутримозговыми кровоизлияниями в ЗЧЯ. При этом, прорыв крови в желудочковую систему, согласно полученным данным, оказывал неоднозначное влияние на исход заболевания, но в большинстве случаев выступал в качестве неблагоприятного прогностического признака. Также отмечено более неблагоприятное течение массивных кровоизлияний.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило, что тяжесть и исход ГИ обусловлены, в первую очередь, локализацией и объемом внутримозговой гематомы.

Путем сравнительного исследования оксидантного статуса пациентов с ГИ и ИИ в первые сутки заболевания были выявлены наиболее значимые параметры СРО и показатели АОЗ в количестве 10-ти, отражающие генерирование ОС при ГИ.

Отмечена явная тенденция увеличения параметров СРО липидов, белков и показателей метаболитов оксида азота от легкого к тяжелому геморрагическому инсульту. Более наглядно это наблюдение демонстрирует динамика параметра МДА, значения которого увеличиваются в 1,04 раз у пациентов с тяжелым инсультом по сравнению с легким инсультом, и в 1,03 раз – по сравнению с инсультом средней тяжести. Также в группе пациентов с летальным исходом

значение МДА превышает значение МДА группы выживших в 1,12 раз и в 1,33 раза – МДА группы здоровых доноров.

Сравнительный анализ показателей активности системы АОЗ в группах пациентов с ГИ отражает значительную дисрегуляцию в двух ее звеньях: ферментативном и неферментативном, что наиболее четко прослеживается в динамике белковых тиолов и ГПО. Так, выявлено уменьшение белковых тиолов в 1,44 раза в группе выживших и в 1,5 раза в группе умерших по сравнению с донорами. Значения ГПО снижены в 1,02 раз у пациентов с тяжелым ГИ по сравнению с легким и ГИ средней тяжести; в 1,15 раз – по сравнению со здоровыми донорами. А в группе умерших пациентов намечается тенденция к падению активности фермента, что, возможно, предопределяет исход заболевания.

Таким образом, выделенные показатели могут выступать главными индикаторами тяжести и интенсивности ОС у пациентов с геморрагическим инсультом, а также служить прогностическими маркерами исхода заболевания.

В результате исследования эффективности антиоксидантной терапии в комплексном лечении пациентов с ГИ выявлено, что использование мексидола

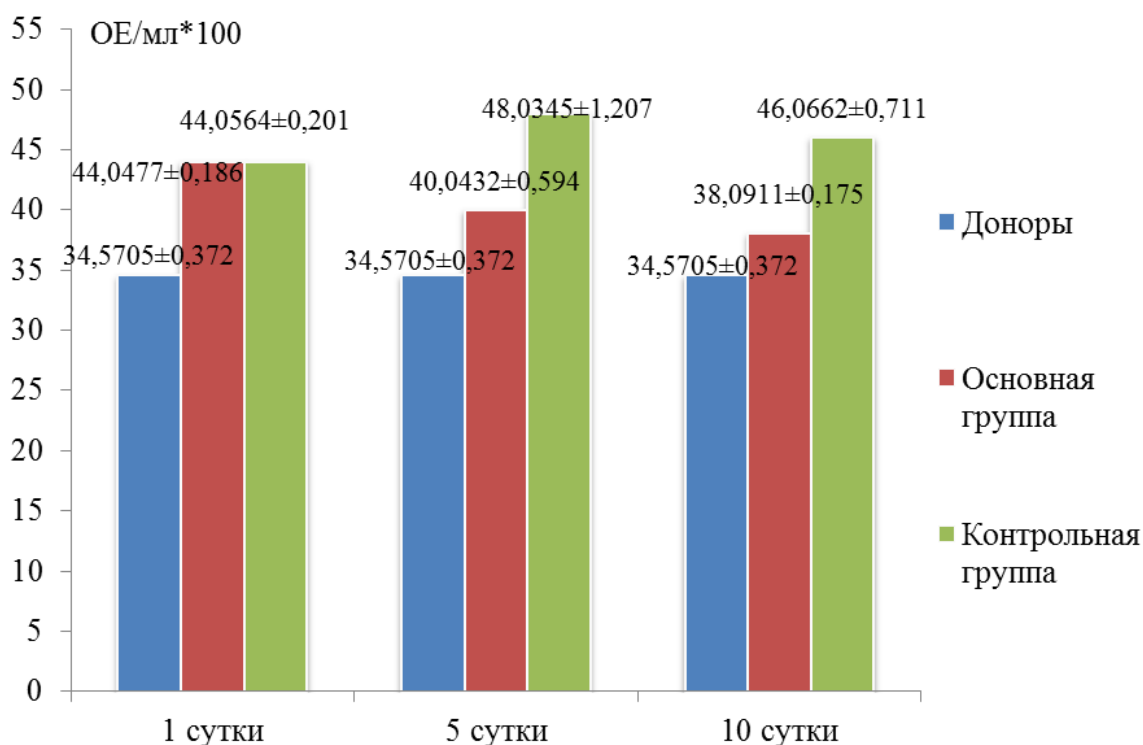


Рисунок 4 – Вариативность параметров диеновых конъюгат на фоне антиоксидантной терапии в основной и контрольной группах пациентов с ГИ ($p < 0,05$)

привело к существенному снижению таких параметров СРО липидов и белков, как диеновые конъюгаты (Рисунок 4) и малоновый диальдегид, стабилизировало параметры битирозиновых сшивок, оснований Шиффа и метаболитов оксида азота. Однако, следует отметить, что за все время наблюдения основной группы пациентов с ГИ ни один из параметров СРО не стал приближенным к значениям таковых у доноров, что свидетельствует о высокой динамичности свободнорадикальных процессов при ГИ. Также отмечен позитивный эффект мексидола в коррекции дисрегуляции системы АОЗ, представленный увеличением всех показателей к 10 суткам лечения в основной группе.

Проведенное исследование подтверждает интенсификацию свободнорадикальных процессов при ГИ с ответным усилением ферментативной составляющей системы АОЗ, а также влияние мексидола на течение СРО со взаимосвязанной стабилизацией резервов антиоксидантной системы.

Выводы

1. Путем системного анализа в сложной патогенетической цепи геморрагического инсульта верифицировано два блока генерирования окислительного стресса: первый блок, заключающийся в интенсификации СРО липидов и белков; второй блок, проявляющийся как функциональный дисбаланс в ферментативном и неферментативном звеньях эндогенной системы антиоксидантной защиты.

2. При геморрагическом инсульте уровень интенсивности окислительного стресса выше, чем при ишемическом, что обусловлено, по всей видимости, его более тяжелым клиническим течением.

3. В динамике ОС при ГИ прослеживается тенденция к пролонгации на протяжении 10 суток заболевания, а выраженность ОС коррелирует со степенью тяжести ГИ, которую определяют, прежде всего, локализация и объем гематомы

4. В диагностике ГИ выделены вспомогательные диагностические методики, основанные на определении биомаркеров формирования окислительного стресса в первые сутки заболевания. Выявлены 10 наиболее информативных и значимых показателей: диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, битиро-

зиновые сшивки, основания Шиффа, суммарные показатели метаболитов оксида азота, восстановленный глутатион, витамин Е, белковые тиолы, глутатионпероксидаза и супероксиддисмутаза. При этом, в качестве динамических индикаторов тяжести и прогноза ГИ могут выступать такие показатели, как малоновый диальдегид, белковые тиолы и глутатионпероксидаза.

5. Выявлен позитивный эффект антиоксидантной терапии мексидолом у пациентов с ГИ, проявившийся снижением и стабилизацией уровня молекулярных продуктов СРО, увеличением активности показателей системы АОЗ к 10 суткам лечения. Однако отсутствие реверсии параметров СРО и показателей АОЗ у пациентов с ГИ к нормативным значениям является косвенным подтверждением высокой интенсификации свободнорадикальных процессов и выраженного дисбаланса в системе АОЗ при ГИ.

6. Верификация двух блоков формирования окислительного стресса при ГИ является патогенетическим обоснованием для назначения антиоксидантов в комплексном лечении ГИ с первых часов его развития и позволяет рекомендовать применение мексидола внутривенно капельно в суточной дозе 600 мг в острейший период ГИ.

Практические рекомендации

1. Для своевременной и быстрой диагностики геморрагического инсульта необходимо проводить оценку неврологического статуса с использованием дополнительных методов исследования, в первую очередь, нейровизуализации: КТ и КТА, МРТ и МРА, а также проведение ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий, селективной церебральной ангиографии.

2. Для лабораторной диагностики геморрагического инсульта необходимо в первые сутки заболевания проводить исследование биомаркеров формирования окислительного стресса на основании следующих 10 самых информативных и значимых показателей: малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, битирозиновые сшивки, суммарные показатели метаболитов оксида азота, основания Шиффа, восстановленный глутатион, белковые тиолы, витамин Е, супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза.

3. В качестве динамических индикаторов тяжести и прогноза ГИ целесообразно использовать следующие параметры и показатели: малоновый диальдегид, белковые тиолы и глутатионпероксидаза.

4. Пациенты, перенесшие геморрагический инсульт требуют диспансерного наблюдения в ЛПУ по месту жительства с мониторингом УЗДС, ЭКГ, состояния глазного дна и лабораторных исследований: МНО, тромбоциты и глюкоза.

5. В остром периоде развития геморрагического инсульта рекомендовать назначение антиоксидантной терапии мексидолом внутривенно капельно в суточной дозе 600 мг в комплексном лечении данного заболевания.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Жизнедеятельность организма и эндогенная система антиоксидантной защиты в процессе жизнедеятельности организма / М.А. Луцкий, **О.Ю. Карпова**, Т.В. Куксова и др. // Актуальные проблемы неврологии: материалы юбилейной научно-практической конференции неврологов ЦФО РФ, посвященной 125-летию со дня рождения Н.М. Иценко. – Воронеж, 2015. – С.13-17.

2. Инновационные нанотехнологии и регенеративная медицина / М.А. Луцкий, А.М. Земсков, **О.Ю. Карпова**, В.П. Савиных, Ю.П. Лушникова, М.Н. Лавришева // Вестник Воронежского института высоких технологий – 2015. - №15. – С. 5-9.

3. Медико-социальная значимость геморрагического инсульта на современном этапе / М.А. Луцкий, **О.Ю. Карпова**, В.В. Разуваева, Т.В. Куксова, Ю.П. Лушникова // Актуальные проблемы неврологии: материалы юбилейной научно-практической конференции неврологов ЦФО РФ, посвященной 125-летию со дня рождения Н.М. Иценко. – Воронеж, 2015. – С.83-86.

4. Окислительный стресс в патогенезе цереброваскулярных заболеваний и инсульта / М.А. Луцкий, **О.Ю. Карпова**, Т.В. Куксова, Ю.П. Лушникова, М.А.Смелянец // Актуальные проблемы неврологии: материалы юбилейной научно-практической конференции неврологов ЦФО РФ, посвященной 125-летию со дня рождения Н.М. Иценко. – Воронеж, 2015. – С.22-24.

5. Организация системного мультидисциплинарного подхода к оказанию медицинской помощи больным с инсультом / М.А. Луцкий, **О.Ю. Карпова**, Т.В. Куксова, Ю.П. Лушникова // Актуальные проблемы неврологии: материалы юбилейной научно-практической конференции неврологов ЦФО РФ, посвященной 125-летию со дня рождения Н.М. Иценко. – Воронеж, 2015. – С.77-80.

6. Системный подход к диагностике, лечению и профилактике ишемического инсульта / М.А. Луцкий, А.М. Земсков, **О.Ю. Карпова**, В.В. Разуваева, Ю.П. Лушникова, М.Н. Лавришева // Вестник Воронежского института высоких технологий – 2015. - №15. – С. 9-14.

7. **Карпова, О.Ю.** Особенности клинического течения и анализ исходов геморрагического инсульта / О.Ю. Карпова / Современные проблемы неврологии: материалы областной научно-практической конференции неврологов. – Воронеж, 2016. – С. 47-50.

8. Комплекс мероприятий, направленных на оптимизацию и совершенствование оказания медицинской помощи больным с цереброваскулярной патологией и инсультом / М.А. Луцкий, **О.Ю. Карпова**, Ю.П. Лушникова, В.В. Разуваева // **Системный анализ и управление в биомедицинских системах: журнал практической и теоретической биологии и медицины.** – 2016. – Т.15. - №1. – С. 161-164.

9. Луцкий, М.А. Геморрагический инсульт – актуальная проблема неврологии / М.А. Луцкий, **О.Ю. Карпова**, Ю.А. Пожидаева // **Системный анализ и управление в биомедицинских системах: журнал практической и теоретической биологии и медицины.** – 2016. – Т.15. – №4. - С. 579-581.

10. Мультидисциплинарный подход – современная стратегия диагностики и лечения ишемического инсульта / М.А. Луцкий, **О.Ю. Карпова**, В.В. Разуваева, Ю.П. Лушникова // **Системный анализ и управление в биомедицинских системах: журнал практической и теоретической биологии и медицины.** – 2016. – Т.15. - №2. – С. 359-363.

11. Окислительный стресс – индикатор метаболических нарушений в патогенезе мозгового инсульта / М.А. Луцкий, **О.Ю. Карпова**, А.А. Земсков,

В.В. Разуваева, Ю.П. Лушникова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт.** – 2016. – Т.116. - №8(2). – С. 23-28.

12. Окислительный стресс в патогенезе мозгового инсульта / М.А. Луцкий, **О.Ю. Карпова**, А.А. Земсков, Ю.П. Лушникова // Окислительный стресс в психиатрии и неврологии: сборник тезисов Всероссийской конференции с международным участием. – Санкт-Петербург, 2016. – С.63-65.

13. Свободнорадикальное окисление липидов и белков в норме и при патологии, формирование окислительного стресса / М.А. Луцкий, **О.Ю. Карпова**, Ю.П. Лушникова, Ю.А. Пожидаева // Окислительный стресс в психиатрии и неврологии: сборник тезисов Всероссийской конференции с международным участием. – Санкт-Петербург, 2016. – С.66-67.

14. **Карпова, О.Ю.** Современные аспекты проблемы геморрагического инсульта / О.Ю. Карпова / Научно-практический журнал «Молодежный инновационный вестник»: материалы XI международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков, посвященной 100-летию ВГМУ имени Н.Н. Бурденко. – Воронеж, 2017. – Том VI. – № 1. – С. 40-43.

15. Oxidative Stress as an Indicator of Metabolic Impairments in the Pathogenesis of Cerebral Stroke. / М. А. Lutskii, **О.Yu.Karpova**, А.М. Zemskov, V.V. Razuvaeva, Yu. P. Lushnikova // **Neuroscience and Behavioral Physiology.** – 2018. – Vol. 48 (1). – P. 64-68.

16. Патент на изобретение RU № 2643943 от 06.02.2018 г. «Способ оценки и коррекции неврологического статуса на основе мониторинга параметров окислительного стресса у пациентов с ишемическим инсультом» / М.А. Луцкий, **О.Ю. Карпова**, А.М. Земсков, Ю.П. Лушникова, М.А. Смелянец.