

Романенко Анна Владимировна

**ОСОБЕННОСТИ СОСУДИСТОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ГЕМОСТАЗА В
ОСТРЕЙШЕМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО И ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО
ИНСУЛЬТОВ**

3.1.24 – Неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент

Соловьева Элла Юрьевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Максимова Марина Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр неврологии" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, многопрофильный клинико-диагностический центр, руководитель 2-го неврологического отделения, главный научный сотрудник

Доктор медицинских наук, профессор

Воробьева Ольга Владимировна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, неврологическое отделение, главный научный сотрудник, кафедра нервных болезней факультета последипломного профессионального образования врачей, профессор кафедры

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.058.13, на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр.6 и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Достижения в области нейровизуализации и организации помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) улучшили диагностику и лечение инсульта. Но при этом исход заболевания зависит от многих факторов, к которым относятся: причина инсульта, выбор правильной и своевременной тактики лечения, характеристика и размер очага, возраст пациента и наличие сопутствующей патологии. Общеизвестным является факт, что ранняя диагностика, а соответственно вовремя начатая терапия влияют на исход заболевания [Боголепова А.Н., 2015]. Подтверждение диагноза и установление этиологического фактора в острейшем периоде основываются на нейровизуализации мозговой ткани и сосудов, включая лабораторные исследования, регистрирующие иммунные реакции и воспалительные процессы, вызванные деструктивными изменениями мозговой ткани. Повышение в крови пациентов концентрации провоспалительных медиаторов, маркеров окислительного стресса, а также маркеров повреждения эндотелия, является проявлением единого патологического процесса, в основе которого лежит сосудистая воспалительная реакция, тесно сопряженная с активацией системы гемостаза [Соловьева Э. Ю. и соавт., 2019; Амелина И. П., 2021]. Совместное изучение этих процессов может помочь в выборе биомаркеров с большей диагностической чувствительностью для оценки прогрессирования инсульта, предсказать или оценить возможные причины ухудшения состояния пациента наряду с оценкой неврологического статуса и данными нейровизуализации.

В нашем исследовании мы сфокусировались на клеточных и молекулярных механизмах, тесно связанных с ранним периодом ишемического (ИИ) и геморрагического (ГИ) инсультов, а именно на гемостазе, воспалении сосудистой стенки и активации эндотелия.

Степень разработанности темы исследования

До настоящего времени нет клинически утвержденного биохимического маркера для диагностики инсульта. Но несколько биомаркеров крови, связанных с различными патогенетическими звеньями инсульта, были определены как потенциально полезные в клинической практике, внося дополнительную информацию в текущую диагностику, стратификацию риска и мониторинг эффективности терапии нарушений мозгового кровообращения [Senn R. et al., 2014]. Исследование уровней биомаркеров в течение первых нескольких дней госпитализации может дать дополнительную информацию о прогрессировании инсульта и предсказать или оценить возможные причины ухудшения, включая инфекцию, лихорадку, нарушение обмена веществ, отек, геморрагическую трансформацию при ИИ или спазм сосудов при ГИ [Glushakova O. Y. et al., 2016]. Ввиду главной роли сосудистого воспаления

и активации системы гемостаза в механизмах клеточного повреждения при развитии инсульта, выявление и дальнейшее изучение активности данных показателей дают возможность ранней диагностики, прогнозирования течения и исходов инсульта, что определило цель настоящего исследования.

Цель исследования

Выявить клиническую и прогностическую значимость изменений параметров гемостаза и сосудистого воспаления в острейшем периоде ишемического и геморрагического инсультов для диагностики и объективизации прогноза заболевания.

Задачи исследования

1. Проведение клинико-неврологических, инструментальных и лабораторных методов исследования у больных с ИИ и ГИ в острейшей фазе заболевания.
2. Выявление взаимосвязи маркеров окислительного стресса, факторов воспаления, эндотелиальной дисфункции, параметров гемостаза, маркера повреждения нервных клеток с ранней диагностикой и тяжестью течения ИИ и ГИ в острейшем периоде.
3. Выявление взаимосвязи изменения уровней маркеров сосудистого воспаления, маркера повреждения нервных клеток, параметров гемостаза, клинической картины, данных нейровизуализации с исходом ИИ и ГИ.
4. Выявление роли клинико-лабораторных данных в дифференциальной диагностике ишемического и геморрагического инсультов.

Научная новизна исследования

1. Впервые изучен комплекс маркеров сосудистого воспаления (параоксоназа 1 (PON1), аполипопротеин A1 (Апо A1), миелопероксидаза (МПО), С-реактивный белок (СРБ), адипонектин), параметров гемостаза (фактор Виллебранда (VWF), D-димер, ADAMTS13), маркера повреждения нервных клеток (глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP)) у больных в острейшей фазе ишемических и геморрагических нарушений мозгового кровообращения с целью ранней диагностики и прогноза течения заболевания, определяющих степень тяжести острых форм нарушения кровоснабжения головного мозга.
2. Впервые проведен анализ взаимосвязи концентрации/активности маркеров сосудистого воспаления (PON1, Апо A1, МПО, СРБ, адипонектин), параметров гемостаза (активность VWF, D-димер, ADAMTS13), маркера повреждения нервных клеток (GFAP) с клиническим течением и исходом инсульта в острейшем периоде.
3. Впервые предложена биохимическая модель для дифференциальной диагностики ишемического и геморрагического инсультов в острейшем периоде по данным сравнительного анализа показателей маркеров окислительного стресса (PON1, Апо A1) и маркера повреждения

нервных клеток (GFAP) плазмы крови, как наиболее информативных биомаркеров острой фазы нарушения мозгового кровообращения.

4. Впервые предложена клинико-биохимическая модель для объективизации тяжести состояния и прогноза ИИ и ГИ в острейшем периоде по данным сравнительного анализа показателей провоспалительных маркеров (МПО, СРБ), маркера повреждения нервных клеток (GFAP) и гемостатического маркера эндотелиальной дисфункции (D-димера), как наиболее информативных биомаркеров острой фазы нарушения мозгового кровообращения.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования

Определена диагностическая значимость исследования показателей системы гемостаза, маркеров сосудистого воспаления и маркера повреждения нервных клеток в острой фазе острого нарушения мозгового кровообращения. Установлено, что в острейшем периоде ИИ и ГИ регистрируются признаки сосудистой воспалительной реакции, ассоциированной с окислительным стрессом и эндотелиальной дисфункцией, что может способствовать своевременной оценке тяжести течения острого нарушения мозгового кровообращения и назначения патогенетической терапии. Представленная в работе клинико-биохимическая модель позволяет прогнозировать вероятность неблагоприятного исхода в острейшем и остром периоде заболевания. Определение концентрации маркеров окислительного стресса (PON1, Apo A1) и маркера повреждения нервных клеток (GFAP) в плазме крови в острейшем периоде ОНМК позволит дополнить дифференциальную диагностику инсульта.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов в острейшем периоде ИИ и ГИ наблюдается снижение универсального фактора антиоксидантной защиты параоксоназы-1 (PON1), что свидетельствует о воспалении сосудистой стенки и усилении окислительного стресса, как ведущих механизмов клеточного повреждения при развитии заболевания.

2. У пациентов в острейшем периоде ГИ регистрируются более выраженные процессы иммунной воспалительной реакции, окислительного стресса, а также активация системы гемостаза внутри сосудистого русла и развитие эндотелиальной дисфункции.

3. У пациентов в острейшем периоде ИИ и ГИ определяются межгрупповые изменения концентраций параметров маркеров окислительного стресса (PON1, Apo A1) и маркера повреждения нервных клеток (GFAP) в плазме крови, что позволяет рассматривать их в качестве маркеров дифференциально-диагностической скрининговой нейропанели характера инсульта.

4. У пациентов с ИИ оценка тяжести состояния по шкале комы Глазго (ШКТ) и шкале инсульта национального института здоровья National Institutes of Health Strokescale (NIHSS),

определение объема повреждения головного мозга, позволяют прогнозировать вероятность неблагоприятного исхода в острейшем и остром периоде заболевания.

5. У пациентов с ГИ оценка тяжести состояния по шкале NIHSS и ШКТГ, определение объема гематомы, ширины перифокального отека позволяют прогнозировать вероятность раннего неблагоприятного исхода заболевания.

6. У пациентов с ОНМК совместное повышение концентраций провоспалительных маркеров (МПО, СРБ), маркера повреждения нервных клеток (GFAP) и гемостатического маркера эндотелиальной дисфункции (D-димера) в плазме крови в острейшем периоде, позволяет прогнозировать вероятность неблагоприятного исхода в острейшем и остром периоде заболевания.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным объемом выборки пациентов, ясной постановкой цели и задач, достаточным сроком наблюдения, использованием современных методов исследования, а также применением методов статистической обработки данных.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты исследования были внедрены в работу неврологических отделений ГКБ №13 и ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского департамента здравоохранения г. Москвы, а также используются на кафедре неврологии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Методология и методы исследования

Методология исследования заключалась в применении клинико-неврологического осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследований для изучения маркеров сосудистого воспаления, параметров гемостаза, маркера повреждения нервных клеток у больных в острейшей фазе острого нарушения мозгового кровообращения для ранней диагностики и прогноза течения заболевания. Выполнена статистическая обработка полученных данных.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на XXV Юбилейном конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения» г. Москва, 2023 г., а также на межвузовском международном конгрессе «Высшая школа: научные исследования» г. Москва, 2023 г. и конференции с международным участием "Современная медицина: взгляд молодого врача", г. Москва, 2023 г. Апробация диссертации была проведена на научно-практической конференции сотрудников кафедры неврологии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова и врачей неврологических отделений ГКБ 13, ЦКБ РАН 18.06.2024 г., протокол №107.

Личный вклад автора в исследование

В работе большой вклад внес автор, который активно участвовал во всех этапах исследования. Автором были определены цели и задачи, разработан дизайн исследования и создана электронная база данных с результатами исследования. Самостоятельно был осуществлен набор пациентов, проведена лабораторная оценка параметров крови и интерпретирована статистическая обработка полученных клинических, лабораторных и инструментальных данных. На основании полученных данных были определены выводы и практические рекомендации. Работа выполнена на базе кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова под руководством и при непосредственной методической и консультативной помощи научного руководителя, зав. кафедрой неврологии ФДПО, д.м.н., профессора, Э.Ю. Соловьевой.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности 3.1.24 «Неврология», охватывающей вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы, в работе представлены клинико-инструментально-лабораторные особенности ОНМК в острой фазе, что соответствует п. 3 «Сосудистые заболевания нервной системы».

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ из них 6 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ.

Объем и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 183 страницах машинописи, состоит из оглавления, введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 31 рисунком. Список литературы включает 301 источников (53 отечественных и 248 зарубежных литературных источников, 3 собственных публикации автора, по теме диссертационной работы).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методы и материалы исследования

На кафедре неврологии (зав. – д.м.н. Э.Ю. Соловьева) факультета дополнительного профессионального образования ИНОПР ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова на базе ГБУЗ "Городская клиническая больница №13" в период с 2018 по 2021 гг., было проведено проспективное наблюдательное исследование.

Всего было обследовано 305 пациентов, госпитализированных с диагнозом ишемический и геморрагический инсульт в отделение реанимации и интенсивной терапии ГKB №13 г. Москвы. Из них в исследование было включено 121 человек, которые соответствовали всем критериям включения. Из которых 70 пациентов с верифицированным ИИ (атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный и неуточненный подтип) и 51 пациент – с ГИ, анализируемые в течение 24 часа от начала развития заболевания в связи с чем были разделены на две основные группы. Группу контроля составили 30 условно здоровых добровольцев.

Критериями включения в данное исследование являлись: верифицированный клинически и инструментально в острейшем периоде ишемический и геморрагический инсульт; менее 24 часов от начала развития заболевания. Критериями исключения являлись: пациенты с заболеваниями крови (болезнь Виллебранда, васкулиты); пациенты принимающие антикоагулянты; ОНМК в анамнезе давностью менее 1 года; внутримозговое кровоизлияние травматического генеза; системные заболевания соединительной ткани; наличие в анамнезе онкологических, системных аутоиммунных, иммунодепрессивных состояний, интоксикации, туберкулеза; ИМТ>35; инфаркт миокарда в анамнезе давностью менее 1 года; острые инфекционные заболевания (грипп, ОРВИ и др.), менее чем за 4 недели до исследования; пациенты длительно принимающие глюкокортикостероиды; декомпенсация сопутствующей соматической патологии.

Первую клиническую группу составили 70 пациентов с диагнозом ишемический инсульт, вторую группу составили пациенты с диагнозом геморрагический инсульт в количестве 51 человек. Контрольная группа представлена 30 практически здоровыми донорами-добровольцами в возрасте от 18-35 лет, из них 15 (50%) мужчин и 15 (50%) женщин. У всех пациентов первой и второй клинической группы для верифицирования ИИ и ГИ была проведена нейровизуализация. Уровень сознания оценивался с использованием шкалы комы Глазго, тяжесть состояния и неврологический статус с помощью шкалы инсульта Национального института здоровья (NIHSS) по Т. Brott и соавт. (1989). Степень инвалидизации определялась на основании модифицированной шкалы Рэнкина. Помимо клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования также выяснялся подтип ишемического инсульта в соответствии с критериями TOAST. Для выявления кардиоэмболического источника производилась эхокардиография (ЭХО-КГ). Ультразвуковое дуплексное сканирование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий (УЗДС БЦА) позволяло определить признаки атеросклероза и стеноза этих артерий. Лечение больных с ИИ и ГИ проводилось согласно «Порядку оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 928н). Каждому пациенту, участвующему в исследовании, был проведен комплексный медицинский осмотр, включающий

методы общеклинического и неврологического обследований, клинический и биохимический анализы крови с учетом липидного профиля (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, индекс атерогенности), коагулограмму крови, общий анализ мочи, электрокардиографию (ЭКГ), рентгенографию легких, компьютерную томографию/магнитно-резонансную томографию головного мозга (КТ/МРТ), УЗДС БЦА, ЭХО-КГ и дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей. При необходимости также проводились консультации специалистов: терапевт, нейрохирург, окулист, кардиолог и т.д. (Рис. 1.).

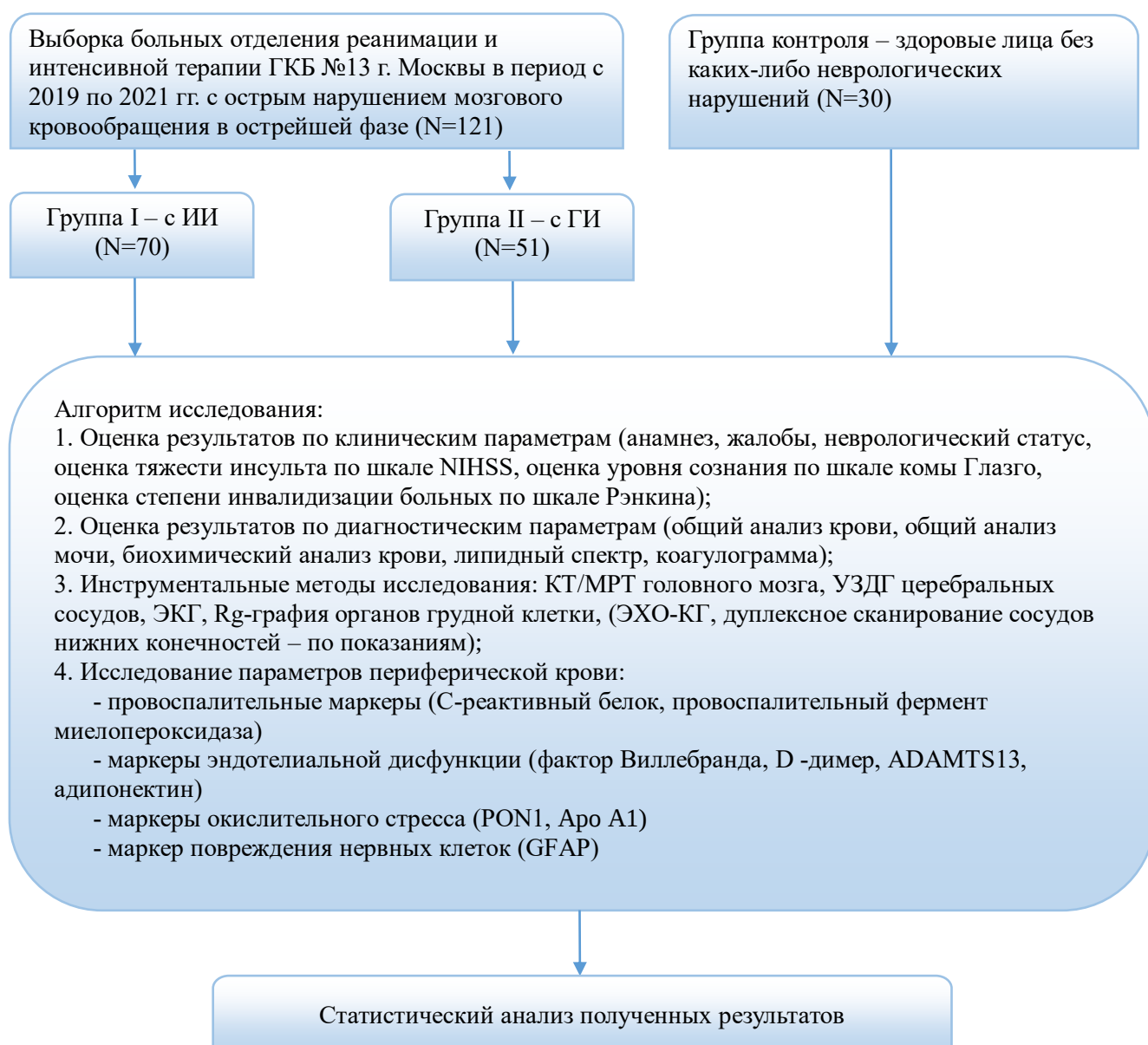


Рисунок 1. Характеристика организации исследования

Для исследования эндотелиальной дисфункции определяли концентрацию D-димера методом ИФА проводили на приборе Multiskan FC Thermo Scientific (США) с использованием реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Определение содержание антигена VWF проводили

ИФА-методом с использованием набора Technoclone VWF (Австрия), на приборе Multiskan FC Thermo Scientific (США). Определение активности VWF проводили на приборе AggRAM Helena (Великобритания) с использованием реактивов фирмы «ПЕНАМ» (Россия). Измерение концентрации адипонектина проводили ИФА-методом с использованием набора Human Adiponectin (Германия), на приборе Multiskan FC Thermo Scientific (США). Определение концентрации протеиназы ADAMTS13 проводили на приборе Multiskan FC Thermo Scientific (США) ИФА-методом с использованием набора Technozym ADAMTS13 (Италия). Для оценки иммунного воспаления определяли концентрацию СРБ и провоспалительного фермента МПО ИФА методом. Оптическую плотность регистрировали на приборе Multiskan FC Thermo Scientific (США), производитель «Вектор-Бест» (Россия) и Human МРО (Австрия). Для исследования окислительного стресса определяли концентрацию Apo A1 и PON1 ИФА-методом. Оптическую плотность регистрировали на приборе Multiskan FC Thermo Scientific (США). С использованием набора AssayMax Human Apolipoprotein A-1 (США) и Human Serum Paraoxonase 1 (США). Содержания маркера повреждения нервных клеток GFAP определялось с использованием ИФА-метода с помощью набора BioVendor Laboratory Medicine, Inc., Human GFAP ELISA (Чехия). Оптическая плотность регистрировалась на приборе Multiskan FC Thermo Scientific (США).

Выборка состояла из пациентов, проходивших лечение в нейрореанимационном отделении ГКБ №13 (121 пациент, средний возраст 68 года [LQ=57; UQ=81], мужчин – 46,3%, женщин – 53,7%).

Следуя распределению по возрастно-половому диморфизму среди пациентов первой клинической группы наблюдалось 40 женщин и 30 мужчин в возрасте от 40 до 91 лет. Средний возраст 76 лет [LQ=62; UQ=83] (Рис. 2.). Во второй клинической группе наблюдалось 25 женщин и 26 мужчин в возрасте от 31 до 94 лет. Средний возраст 64 года [LQ=49; UQ=79] (Рис. 3.)



Рисунок 2. Распределение пациентов с ИИ по возрасту и полу



Рисунок 3. Распределение пациентов с ГИ по возрасту и полу

Как видно из представленных данных в первой группе пациентов наиболее часто встречались пациенты старческого возраста (75-90 лет) – 48,6%, тогда как во второй группе преобладали пациенты пожилого возраста (60-74 года) – 31,4%. На основе оценки

неврологического статуса и результатов нейровизуализации было обнаружено, что в первой группе ишемический инсульт в каротидном бассейне был выявлен у 49 пациентов (70%), тогда как в вертебробазилярном (ВББ) у 21 (30%). С учетом общепризнанной в настоящее время классификацией патогенетических подтипов ИИ (TOAST) в первой группе выявлено 30% лиц с кардиоэмболическим, 14,3% – с атеротромботическим, 14,3% – с лакунарным и 41,4% – с неуточненным подтипом (Рис. 4.). В распределении пациентов по локализации внутримозговых гематом во второй группе преобладали латеральные (33,3 %) и медиальные (31,4 %) гематомы, смешанные составили 15,7%; внутримозговые гематомы в стволе головного мозга – 9,8 %; внутримозговые гематомы в мозжечке – 7,8% и лобарные гематомы – 2% (Рис. 5.).

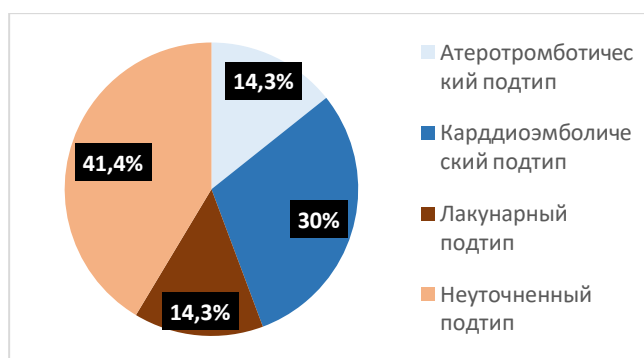


Рисунок 4. Распределение пациентов по локализации ИИ

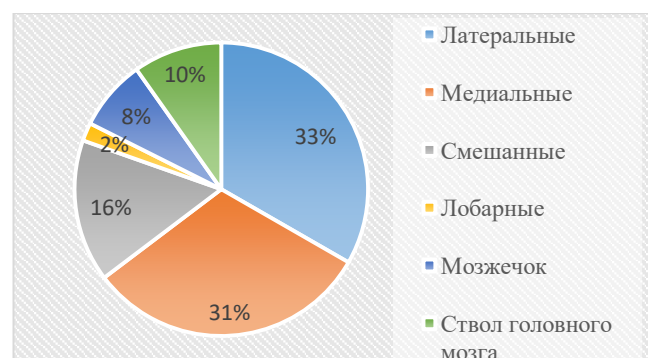


Рисунок 5. Распределение пациентов с ГИ по локализации внутримозговых гематом

Больные на основании степени тяжести неврологической симптоматики (по шкале NIHSS) при поступлении были распределены на 3 группы: в 1-ю группу (легкая степень тяжести) вошло с ИИ 33 (47,1%) больных, с ГИ 13 (25,5%) больных, во 2-ю группу (средняя степень тяжести) с ИИ 23 (32,9%) больных, с ГИ 18 (35,3%) больных, в 3-ю группу (тяжелые неврологические нарушения) с ИИ 14 (20%) больных, с ГИ 20 (39,2%) больных.

При анализе степени выраженности утраты трудоспособности (на основании шкалы Рэнкина), пациенты были распределены на 4 группы: в первую группу (пациенты без симптомов нарушения жизнедеятельности) на 1-е сутки наблюдения никто не вошел из пациентов, во вторую группу (легкое нарушение жизнедеятельности) вошли 10 (14,3%) пациентов с ИИ и 4 (7,8%) с ГИ пациента, в третью группу (умеренное нарушение жизнедеятельности) с ИИ: 32 (45,7%) пациента, с ГИ: 12 (23,5%) пациентов, четвертую группу (выраженное нарушение жизнедеятельности) составили 28 (40%) пациентов с ИИ и 35 (68,6%) пациентов с ГИ. На 10-е сутки наблюдения число обследованных в первой группе осталось без изменений в двух группах, во второй группе составило: с ИИ – 27 (42,2%); с ГИ – 13 (35,1%), в третьей – 16 (25%) с ИИ и 4 (10,8%) с ГИ, в четвертой - 22 (34,4%) с ИИ и 20 (54,1%) с ГИ пациентов.

В группе с ИИ 78,6 % пациентов поступило в ясном сознании, у 17,2 % больных наблюдалось оглушение в первые часы инсульта, 1,4 % пациента находились в сопоре, коме I

степени – 1,4% и коме II степени – 1,4%, тогда как в группе с ГИ 60,8 % пациентов поступило в ясном сознании, у 17,8% больных наблюдалось оглушение в первые часы инсульта, у 2% – сопор, у 5,9 % – кома I степени и у 13,7 % - кома II степени.

Неблагоприятный исход (смерть) в двух группах в острейшем и остром периоде заболевания наблюдался в 33 случаях (27,7% из всех пациентов). Большая часть летального исхода приходилась на группу с ГИ – 21 (41,8%), тогда как на группу с ИИ – 12 (17%).

В данном исследовании для проведения статистической обработки результатов использовались пакеты прикладных программ STATISTICA (StatSoft, USA) версия 6 и IBM SPSS Statistics 13.0 for Windows. Статистический анализ включал описание исследуемых параметров в группах, а также парные групповые сравнения. Статистические данные представлены в виде медианы значений (Me) и значений нижнего (LQ) и верхнего (UQ) квартилей. Все данные по пациентам были введены в электронную базу данных системы. В качестве критерия достоверности использовали статистический критерий Манна-Уитни для двух несвязанных групп и критерий Краскелла-Уоллиса ANOVA для трех и более несвязанных групп. Значения считались достоверными при $p < 0,05$. Анализ сопряженности был проведен с применением критерия χ^2 Пирсона. Для обработки данных также использовались методы описательной статистики в рамках инструментария пакета программ SPSS. Для более точной оценки взаимосвязей была выполнена многомерная линейная регрессия. Для оценки эффективности модели проводился ROC-анализ, представляющий собой графическую методику оценивания эффективности моделей с помощью двух показателей — чувствительности и специфичности ($p < 0,05$). Также ROC-анализ использовался для сравнения модели и подбора оптимального порога отсечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения влияния параметров сосудистого воспаления и гемостаза в острейшем периоде инсульта нами был проведен анализ маркеров окислительного стресса, маркеров эндотелиальной дисфункции и гемостаза, провоспалительных маркеров, а также изучено влияние маркера повреждения нервных клеток (GFAP) в острейшем периоде ОНМК.

Пациентам с ишемическим и геморрагическим инсультом, и в группе контроля были проведены лабораторные методы исследования. В первые сутки заболевания с помощью метода ИФА определялся уровень и активность провоспалительных медиаторов - МПО, СРБ; маркеров окислительного стресса – PON1, Apo A1; маркера повреждения нервных клеток – GFAP; маркеров эндотелиальной дисфункции и гемостаза – D-димер, VWF, ADAMTS13, адипонектин (Табл. 1.).

Таблица 1. Концентрация и активность провоспалительных маркеров, маркеров эндотелиальной дисфункции и гемостаза, маркеров окислительного стресса и маркера повреждения нервных

клеток в плазме крови у пациентов с ИИ и ГИ в острой фазе в сравнении с контрольной группой

Показатель	ИИ (n=70)	p	ГИ (n=51)	p	p*	Контрольная группа
PON1, нг/мл	635,93 [589,16;686,26]	0,001	477,9 [420,2;528,76]	0,000002	0,000055	730 [691,5;772]
МПО, нг/мл	54 [40;95]	0,000023	140 [83;214]	p<0,05	0,001933	16 [11;24]
СРБ, МЕ/л	17,6 [9,7;23,35]	p<0,05	15,6 [11,16;25,16]	0,000246	0,6477	1 [0;2]
D-димер, нг/мл	310,56 [182;784,81]	p<0,05	339,67 [118;1804,75]	p<0,05	0,987327	47,5 [31;78]
Активность VWF, %	105,05 [84,7;134,4]	0,131229	279,4 [195,7;376]	p<0,05	p<0,05	81 [59,5;115,5]
Адипонектин, нг/мл	8060 [5425;17980]	p<0,05	9869 [5022;13640]	p<0,05	0,654452	11[5;16]
ADAMTS13, МЕ/мл	0,787 [0,65;0,86]	0,21	0,65 [0,52;0,79]	p<0,05	0,003	0,79 [0,55;0,87]
Аро А1, мг/мл	1,25 [0,91;1,31]	p<0,05	1,86 [1,83;1,96]	p<0,05	p<0,05	1,51[1,36;1,54]
GFAP, мкг/л	0,06 [0,05;0,86]	p<0,05	1,43[1,24;1,69]	p<0,05	p<0,05	0,02[0,01;0,02]

Примечание: p - сравнение с контрольной группой; p* – сравнение между 1-й и 2-й группами

При определении содержания маркеров окислительного стресса получены следующие результаты: концентрация PON1, фермента-антиоксиданта, достоверно снижалась в плазме крови у пациентов в острой фазе ИИ и ГИ в сравнении с группой контроля ($p<0,05$). Снижение концентрации PON1 свидетельствует о сосудистом воспалении и усилении окислительного стресса за счет увеличения перекисного окисления липидов, и развития дисбаланса между оксидантной и антиоксидантной системой. При сравнении концентрации PON1 в группах с ИИ и ГИ статистически достоверные отличия были выявлены в пользу снижения показателей у пациентов с ГИ ($p<0,05$), что говорит о более выраженном течении всех этапов окислительного стресса при ГИ, а также о его более тяжелом течении (Рис. 6.).

Концентрация Аро А1, была достоверно выше у пациентов с ГИ, чем в группе с ИИ и группе контроля ($p<0,05$). При этом концентрация Аро А1 была достоверно ниже у пациентов с ИИ, по сравнению с группой контроля ($p<0,05$) (Рис. 7.). Полученные результаты снижения уровня Аро А1, могут свидетельствовать о прогрессировании окислительного стресса, так как Аро А1 играет центральную роль в окислительно-восстановительной инактивации гидроперекисей липидов. В свою очередь повышения его концентрации может говорить о более выраженном развитии острой воспалительной реакции в связи с его противовоспалительной функцией.

При определении содержания и активности маркеров эндотелиальной дисфункции и гемостаза получены следующие результаты:

Концентрация D-димера, являющегося продуктом распада фибрина, была достоверно выше у пациентов с ИИ и ГИ, в сравнении с группой контроля ($p<0,05$), что свидетельствует о нарушении функции эндотелия и воспалении. Однако, достоверного изменения величин D-

димера между группой с ИИ и ГИ не было выявлено ($p=0,9$), указывая на общность процессов, происходящих при ИИ и ГИ (Рис. 8.).

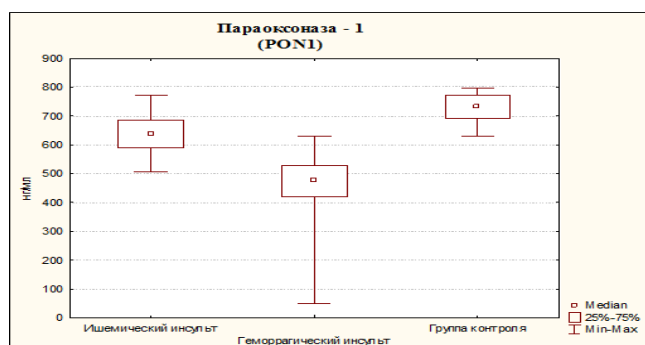


Рисунок 6. Концентрация PON1 в плазме крови в 1-е сутки наблюдения в сравнении с контролем

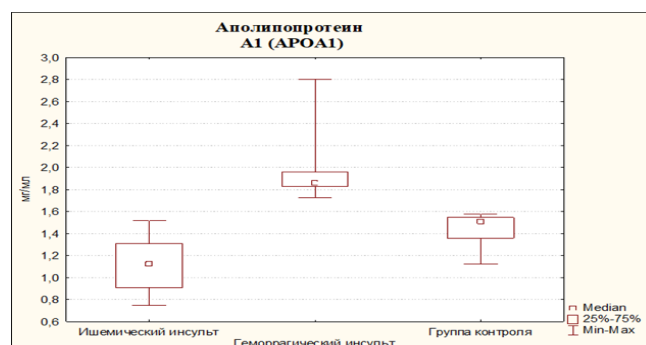


Рисунок 7. Концентрация Apo A1 в плазме крови в 1-е сутки наблюдения в сравнении с контролем

Уровень активности мультимерного гликопротеина плазмы крови – VWF, был достоверно выше в группах с ГИ и ИИ, по сравнению с группой контроля ($p<0,05$), что отражает развитие эндотелиальной дисфункции у данной категории больных. При этом уровень активности VWF был достоверно выше у пациентов с ГИ, в сравнении с ИИ ($p<0,05$) (Рис. 9.). При определении содержания антигена VWF в плазме крови его уровень в группе с ИИ и ГИ был сопоставим с референсными значениями (0,5–1,5 ед. активности).

Концентрация плазменной протеазы ADAMTS13, расщепляющей сверхбольшие мультимеры VWF, в группе с ИИ была сопоставима с нормой ($p=0,2$). Однако в группе с ГИ концентрация ADAMTS13 была достоверно ниже в сравнении с группой контроля и с ИИ ($p<0,05$). Полученные результаты снижения концентрации ADAMTS13 в сочетании с повышением уровня активности VWF и концентрации D-димера, позволяют говорить о формировании системной гиперкоагуляции и развитии тромбоза в сосудах головного мозга, что может объяснять повышенную смертность у пациентов с ГИ (Рис. 10).

Концентрация адипонектина, представляющий собой полипептид экспрессирующийся в жировой ткани, была достоверно выше в группах с ИИ и ГИ, по сравнению с группой контроля ($p<0,05$), что свидетельствует о нарушении функции эндотелия и развитии воспалительной реакции у данной категории больных, влияющей на патогенез развития как геморрагического, так и ишемического инсультов. Достоверного изменения величин адипонектина между группой с ИИ и группой с ГИ не было выявлено ($p=0,6$) (Рис. 11.).

При определении содержания провоспалительных маркеров, получены следующие результаты:

Концентрация МПО была достоверно выше у пациентов с ИИ и ГИ, в сравнении с группой контроля ($p<0,05$), что может свидетельствовать об участии МПО в качестве специфического

воспалительного маркера при возникновении и развитии геморрагического и ишемического инсультов. При этом концентрация МПО была достоверно выше у пациентов с ГИ, в сравнении с группой с ИИ ($p < 0,05$), что является признаком более сильной инфильтрации нейтрофилов в центральную нервную систему при ГИ, сопровождающейся увеличением продукции МПО, оказывая тем самым более стойкий воспалительный эффект (Рис. 12.).

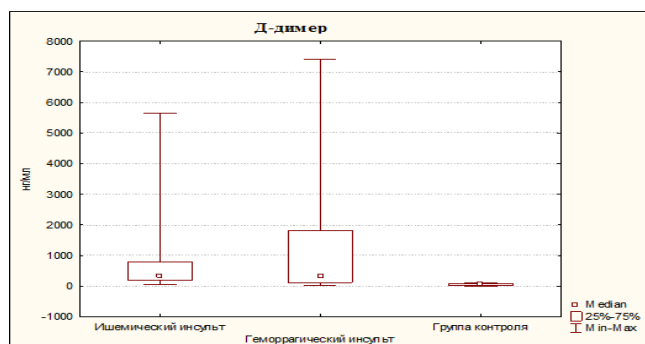


Рисунок 8. Концентрация D-димера в плазме крови в 1-е сутки наблюдения в сравнении с контролем

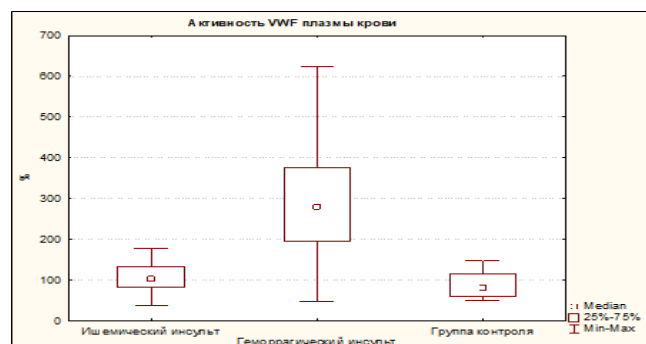


Рисунок 9. Активность VWF в плазме крови в 1-е сутки наблюдения в сравнении с контролем

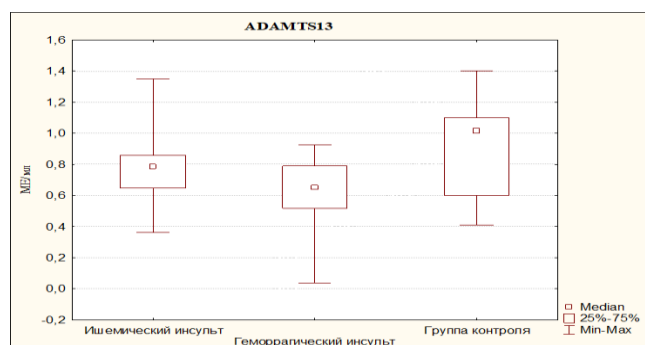


Рисунок 10. Концентрация ADAMTS13 в плазме крови в 1-е сутки наблюдения в сравнении с контролем

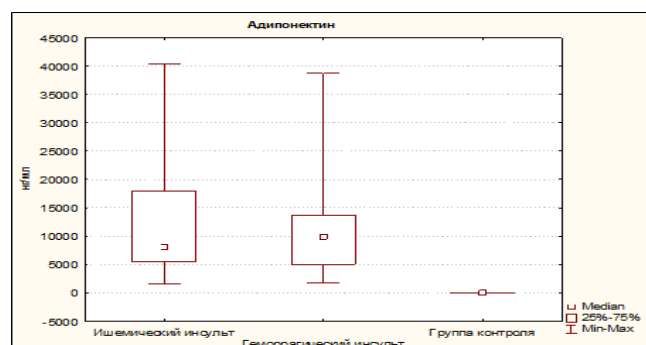


Рисунок 11. Концентрация адипонектина в плазме крови в 1-е сутки наблюдения в сравнении с контролем

Концентрация СРБ была достоверно выше у пациентов с ИИ и ГИ, по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), что свидетельствует об острой фазе воспаления и может отражать прогрессирование сосудистых воспалительных изменений. Достоверного изменения величин СРБ между группой с ИИ и ГИ не выявлено ($p = 0,7$) (Рис. 13.), тем самым свидетельствуя в пользу СРБ как острофазного белка сосудистого воспаления.

При определении содержания маркера повреждения нервных клеток получены следующие результаты:

Концентрация GFAP, являющийся астроцитарным белком, была достоверно выше у пациентов с ИИ и ГИ, в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о повышении проницаемости ГЭБ и повреждении паренхимы мозга. Также концентрация GFAP была достоверно выше у пациентов с ГИ, в сравнении с группой ИИ ($p < 0,05$), что может отражать

более внезапную и мгновенную некротическую гибель нейронов, и нарушение ГЭБ, которое происходит после начала ГИ (Рис. 14.).

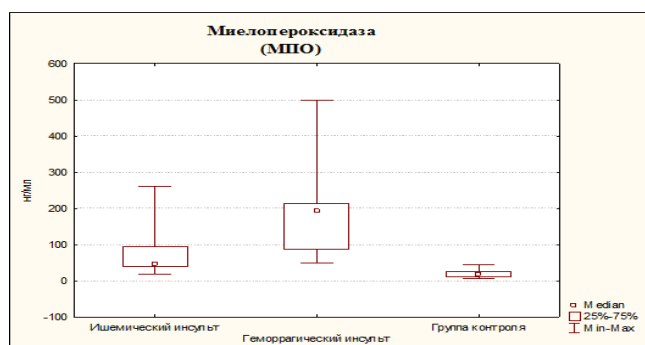


Рисунок 12. Концентрация МПО в плазме крови у обследованных пациентов в 1-е сутки наблюдения в сравнении с контролем

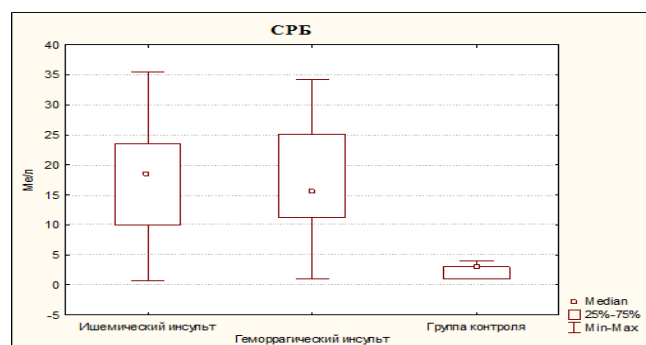


Рисунок 13. Концентрация СРБ в плазме у обследованных пациентов в 1-е сутки наблюдения в сравнении с контролем

Нами была проанализирована взаимосвязь данных нейровизуализации и концентрации/уровня провоспалительных медиаторов (МПО, СРБ), маркеров окислительного стресса (PON1, Apo A1), маркера повреждения нервных клеток (GFAP), маркеров эндотелиальной дисфункции и гемостаза (D-димер, VWF, ADAMTS13, адипонектин) в 1-е сутки наблюдения в зависимости от выраженности ишемического повреждения и объема гематомы головного мозга. Исследование показало, что повышение концентрации D-димера в плазме имело взаимосвязь с начальным объемом инфаркта головного мозга ($p=0,001$) (Рис. 15.) и с большим исходным объемом внутримозговой гематомы ($p=0,04$) (Рис. 16.). Также связь прослеживалась между повышением концентрации GFAP и большим исходным объемом внутримозговой гематомы ($p=0,003$).

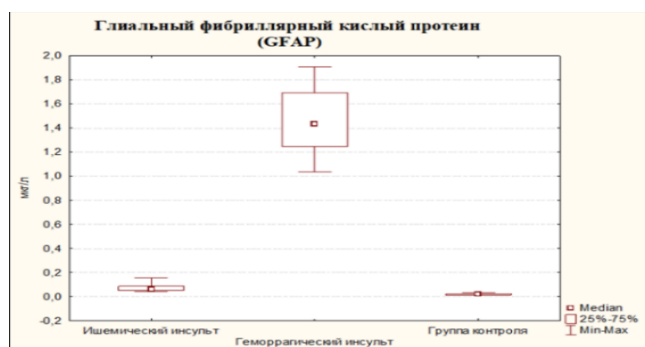


Рисунок 14. Концентрация GFAP в плазме крови у обследованных пациентов в 1-е сутки наблюдения в сравнении с контролем



Рисунок 15. Взаимосвязь концентрации D-димера с объемом повреждения головного мозга у пациентов с ИИ в острейшем периоде ($p=0,001$)

Примечание: 1 – пациенты с объемом повреждения головного мозга менее 1/3, 2 – пациенты с объемом повреждения головного мозга более 1/3

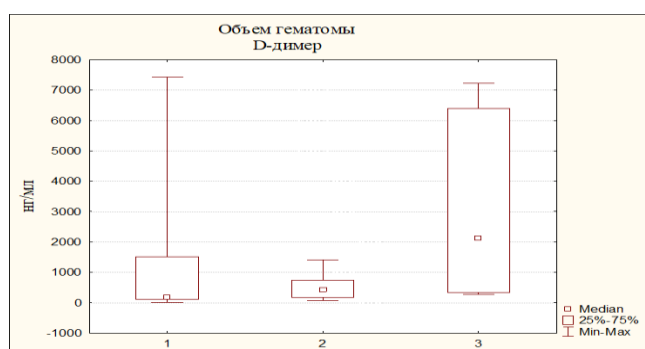


Рисунок 16. Взаимосвязь концентрации D-димера и с объемом внутримозговой гематомы у пациентов с ГИ в острейшем периоде ($p=0,04$)

Примечание: 1 – пациенты с объемом гематомы до 20 мл, 2 – пациенты с объемом гематомы 20-50 мл, 3 – пациенты с объемом гематомы более 50 мл

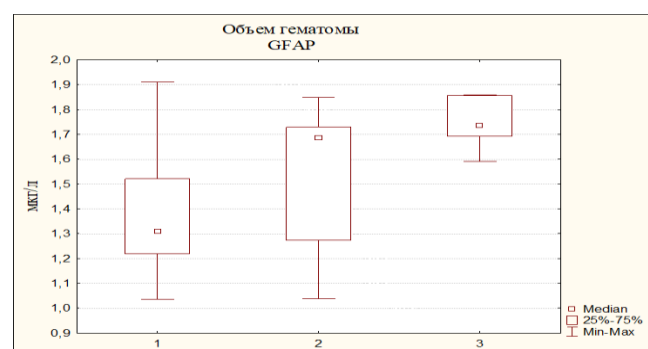


Рисунок 17. Взаимосвязь концентрации GFAP с объемом внутримозговой гематомы у пациентов с ГИ в острейшем периоде ($p=0,003$)

На базе собранных данных была построена бинарная логистическая регрессионная модель для дифференциации типа ОНМК с помощью проведения логистического регрессионного анализа. Комплексная прогностическая модель обладает высоким уровнем качества ($AUC=0,980$) и позволила по заданным параметрам – GFAP и PON1, корректно провести дифференциацию типа ОНМК в 93% случаев на собранной выборке данных ($X^2=121,11$; $p<0,001$) (Табл. 2.; Рис. 18.).

Таблица 2. Бинарная логистическая регрессионная модель для дифференциации типа ОНМК (за положительный исход принято событие ГИ)

Комплексная модель	R^2 Нэй-джелкерка	Точка отсечения	Чувствительность Se	Специфичность Sp	Точность	AUC	X^2	p
GFAP+PON1	0,85	0,25	98%	90%	93,4%	0,979	121,11	<0,001

ROC - кривая

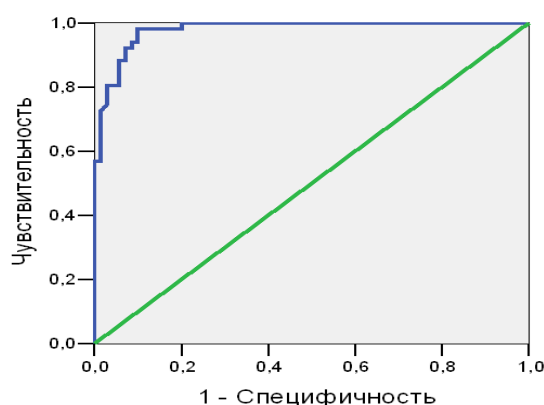


Рисунок 18. Анализ специфичности и чувствительности в отношении дифференциальной диагностики в острейшем периоде ОНМК

Для определения границ значений каждого из параметров в отношении дифференциации ОНМК были построены одномерные логистические регрессионные модели для каждого из параметров (Табл. 3.).

Таблица 3. Сравнительная таблица прогностических моделей на базе предикторов GFAP, PON1 при оценке типа ОНМК (за положительный исход принято событие ГИ)

Наименование параметра	R ² Нэйджелкера	Точка отсечения	Чувствительность Se	Специфичность Sp	Точность	AUC	X ²	p	Пограничное значение параметра
GFAP, мкг/л	0,826	0,59	96%	93%	94,2%	0,975	111,6	<0,001	$\geq 1,04$
PON1, нг/мл	0,638	0,7	75%	94%	84,4%	0,918	20,81	<0,001	$\geq 527,06$

Прогностическая модель на базе переменной GFAP позволяет корректно провести дифференциацию типа ОНМК на собранной выборке данных в 94% случаев, тогда как PON1 в 84% случаев. При оптимальном значении порога отсечения пограничная величина параметра GFAP=1,04 и PON1=527,06. Это дает основание полагать, что при значении GFAP $\geq$ 1,04 (X²=111,6; p<0,001) и PON1 $\geq$ 527,06 (X²=20,81; p<0,001) можно говорить о ГИ.

Активированное сосудистое воспаление может способствовать прогрессированию инсульта и возникновению осложнений. Для уточнения этой связи, была проведена оценка исследуемых биомаркеров (МПО, СРБ, PON1, Аро А1, GFAP, D-димер, VWF, ADAMTS13, адипонектин) в первые сутки наблюдения в зависимости от выраженности неврологической симптоматики по шкале инсульта NIHSS, от уровня нарушения сознания по шкале комы Глазго и степени утраты трудоспособности по шкале Рэнкина в 1-е и 10-е сутки наблюдения.

Достоверные различия были получены только для следующих пяти маркеров: D-димер, СРБ, GFAP, МПО, Аро А1. Концентрация D-димера у пациентов с тяжелыми неврологическими нарушениями в 1-е сутки заболевания была достоверно выше в группе с ИИ (p=0,03). У пациентов с выраженной степенью инвалидизации в группе с ИИ на 1-е сутки наблюдения значимо различались концентрации СРБ (p=0,02) и GFAP в группе с ГИ (p=0,02). На 10-е сутки наблюдения связь между степенью инвалидизации и концентрацией маркеров была выявлена в группе с ИИ при определении содержания МПО (p=0,03). Концентрация GFAP была также значимой у пациентов в сопоре и коме в обеих группах (p=0,05; p=0,01). Аро А1, в свою очередь, имел более высокие показатели у пациентов с тяжелым нарушением уровня сознания в группе с ИИ (p=0,01).

Прогностическое значение биомаркеров в крови у пациентов с ОНМК, потенциально может иметь большое значение для клинической практики. В нашем исследовании в подгруппах с летальным исходом и без в острейшем периоде заболевания имелись достоверные различия содержания маркеров. Уровни СРБ (ИИ: p=0,01; ГИ: p=0,05), D-димера (ИИ: p=0,003; ГИ: p=0,001) и GFAP (ИИ: p<0,05; ГИ: p<0,05) у умерших пациентов были значительно выше в двух группах. Также в группе с ГИ уровень МПО (p=0,05) достоверно отличался у пациентов с летальным исходом.

По полученным данным были построены многомерные бинарные логистические регрессионные модели для оценки клинического течения и исхода инсульта в острейшем периоде. Для построения многомерной прогностической модели в группе с ИИ были включены следующие параметры: СРБ, D-димер, GFAP, шкала NINHS, ШКГ, объем повреждения головного мозга. В построенной прогностической модели для ИИ, включающей все выбранные нами параметры, получено значение $AUC=0,889$, что позволяет оценить чувствительность модели к определению летального исхода в острейшем периоде ИИ на уровне 75% ($X^2=27,51$; $p<0,001$) (Табл. 4.; Рис. 19.).

Таблица 4. Прогностическая модель по выбранным предикторам при оценке летального исхода в подгруппе с ИИ

Под-группа	R^2 Нэй-джелкерка	Точка отсечения	Чувствительность Se, %	Специфичность Sp, %	Точность, %	AUC	X^2	p
ИИ	0,542	0,27	75	93	90,0	0,889	27,51	<0,001

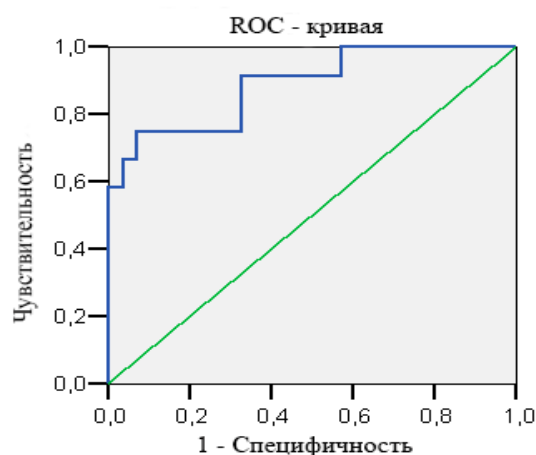


Рисунок 19. Анализ специфичности и чувствительности модели при оценке летального исхода в острейшем периоде ИИ

Для построения многомерной прогностической модели в группе с ГИ использованы следующие параметры: СРБ, МПО, D-димер, GFAP, шкала NINHS, ШКГ, ширина перифокального отека при поступлении, смещение срединных структур за счет объемного воздействия гематомы, объем внутримозговой гематомы.

В построенной прогностической модели для ГИ, включающей все выбранные нами параметры, получено значение $AUC=0,971$, что позволяет оценить чувствительность модели определения летального исхода в острейшем периоде ГИ на уровне 95% ($X^2=47,4$; $p<0,001$) (Табл. 5.; Рис. 20.).

Таблица 5. Прогностическая модель по всем выбранным предикторам при оценке летального исхода в подгруппе с ГИ

Под-группа	R^2 Нэй-джелкерка	Точка отсечения	Чувствительность Se, %	Специфичность Sp, %	Точность, %	AUC	X^2	p
ГИ	0,815	0,41	95	90	92,2	0,971	47,4	<0,001

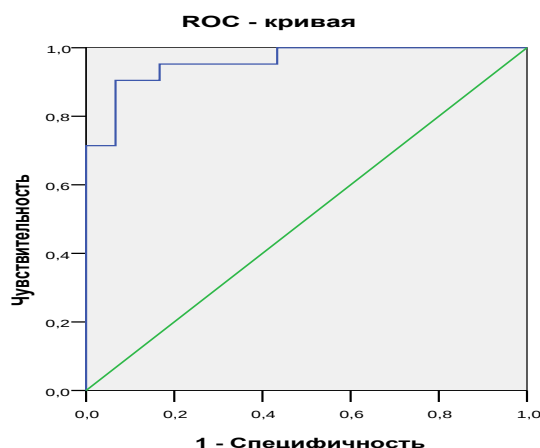


Рисунок 20. Анализ специфичности и чувствительности модели при оценке летального исхода в острейшем периоде ГИ

Для определения границ значений каждого из параметров в отношении риска летального исхода были построены одномерные логистические регрессионные модели для каждого из параметров в группе с ИИ и ГИ (Табл. 6.;7.).

Таблица 6. Сравнительная таблица прогностических одномерных моделей по каждому из параметров при оценке летального исхода в подгруппе с ИИ

Наименование параметра	R ² Нэйдже-лкерка	Точка отсечения	Чувствительность Se, %	Специфичность Sp, %	Точность, %	AUC	X ²	p	Пограничное значение параметра
СРБ, МЕ/л	0,14	0,33	75	81	79,6	0,743	6,31	0,012	≥22,75
D-димер, нг/мл	0,207	0,26	82	92	88,6	0,902	5,57	0,018	≥335,38
GFAP, мкг/л	0,465	0,32	92	92	92,0	0,935	18,61	<0,001	≥0,08
NIHSS	0,297	0,36	58	93	87,1	0,764	13,71	<0,001	>16
ШКГ	0,423	0,32	67	97	91,4	0,803	20,46	<0,001	≤13
Объем поражения ГМ	0,146	0,23	58	79	75,7	0,688	6,41	0,011	более 1/3

Таблица 7. Сравнительная таблица прогностических одномерных моделей по каждому из параметров при оценке летального исхода в подгруппе с ГИ

Наименование параметра	R ² Нэйдже-лкерка	Точка отсечения	Чувствительность Se, %	Специфичность Sp, %	Точность, %	AUC	X ²	p	Пограничное значение параметра
СРБ, МЕ/л	0,131	0,34	71	73	72,6	0,702	5,861	0,015	≥22,68
D_димер, нг/мл	0,151	0,3	71	79	76,1	0,777	5,387	0,02	≥448,8
GFAP, мкг/л	0,231	0,5	72	79	76,2	0,741	7,939	0,005	≥1,52
МПО, нг/мл	0,203	0,39	70	69	69,6	0,735	3,785	0,052	>140
NIHSS	0,300	0,45	67	80	74,5	0,805	12,859	<0,05	>14
ШКГ	0,327	0,28	71	83	78,4	0,790	14,172	<0,05	≤13

Ширина перифокального отека при поступлении, см	0,139	0,5	33	93	70,8	0,67 3	5,149	0,023	$\geq 1,20$
Смещение срединных структур за счет объемного воздействия гематомы, мм	0,306	0,54	62	87	76,5	0,736	13,13 3	<0,05	≥ 4
Объем внутримозговой гематомы, мл	0,413	0,41	71	80	76,5	0,790	18,66 5	<0,05	более 20

На основании построенных одномерных прогностических моделей по отдельным выбранным нами параметрам, дает основание полагать, что при значении для группы с ИИ: СРБ $\geq 22,75$ МЕ/л ($X^2=6,31$; $p=0,012$), D-димер $\geq 335,38$ нг/мл ($X^2=5,57$; $p=0,018$), GFAP $\geq 0,08$ мкг/л ($X^2=18,61$; $p<0,001$), шкала NINHS >16 ($X^2=13,71$; $p<0,001$), ШКГ ≤ 13 ($X^2=20,46$; $p<0,001$), объем повреждения головного мозга более $1/3$ ($X^2=6,41$; $p=0,011$), можно говорить о риске летального исхода у пациентов с ИИ в острейшем периоде. Для группы с ГИ значения: СРБ $\geq 22,68$ МЕ/л ($X^2=5,861$; $p=0,015$), МПО >140 нг/мл ($X^2=3,785$; $p=0,052$), D-димер $\geq 448,8$ нг/мл ($X^2=5,387$; $p=0,02$), GFAP $\geq 1,58$ мкг/л ($X^2=7,939$; $p=0,005$), шкала NINHS >14 ($X^2=12,859$; $p<0,05$), ШКГ ≤ 13 ($X^2=14,172$; $p<0,05$), ширина перифокального отека при поступлении $1,2$ см и более ($X^2=5,149$; $p=0,023$), смещение срединных структур ($X^2=13,133$; $p<0,05$), объем внутримозговой гематомы 20 мл и более ($X^2=18,665$; $p<0,05$), могут говорить о риске летального исхода у пациентов с ГИ в острейшем и периоде.

В целом прогностические возможности моделей на базе одного из параметров имеют средний уровень и применимы как дополнительный фактор при оценке летальности исхода. Однако комплексная прогностическая модель из комбинации предложенных нами параметров позволила с высокой точностью прогнозировать летальный исход в острейшем периоде ИИ (значение AUC=0,889) и ГИ (значение AUC= 0,971).

По результатам нашего исследования к возможным критериям летального исхода в группах с ИИ и ГИ можно отнести определенные параметры тяжести инсульта (Табл. 8.).

В связи с этим, выявленные нами возможные критерии помогут своевременно определять риски летального исхода, что даст возможность предотвратить неэффективное лечение. И в будущем они могли бы послужить для создания более надежных моделей прогнозирования исхода ОНМК.

Таблица 8. Критерии риска летального исхода у пациентов с ИИ и ГИ в острейшем периоде

Критерии риска летального исхода	
ИИ	ГИ

Повышение концентрации маркеров: СРБ ($\geq 22,75$ МЕ/л), D-димера ($\geq 335,38$ нг/мл), GFAP ($\geq 0,08$ мкг/л)	Повышение концентрации маркеров: СРБ ($\geq 22,68$ МЕ/л), D-димера ($\geq 448,8$ нг/мл), GFAP ($\geq 1,58$ мкг/л), МПО (> 140 нг/мл)
NIHNS > 16	NIHNS > 14
Глазго ≤ 13	Глазго ≤ 13
Объем поражения головного мозга более 1/3	Объем внутримозговой гематомы 20 мл и более
	Смещение срединных структур 4 мм и более
	Ширина перифокального отека 1,2 см и более

ВЫВОДЫ

1. У пациентов в острейшей фазе геморрагического и ишемического инсульта выявлена взаимосвязь между более высоким количеством гемостатического маркера эндотелиальной дисфункции (D-димера) и формированием большего объема гематомы и повреждения ткани головного мозга. У пациентов с геморрагическим инсультом также была выявлена взаимосвязь между маркером повреждения нервных клеток (GFAP) и формированием большего объема гематомы.

2. Измерение концентрации маркера повреждения нервных клеток (GFAP), провоспалительного маркера (СРБ) и гемостатического маркера эндотелиальной дисфункции (D-димера) плазмы крови позволяет расценивать данные показатели в качестве биохимических маркеров, определяющих тяжесть течения заболевания у пациентов с ОНМК.

3. Количество универсального фактора антиоксидантной защиты параоксоназы-1 (PON1) в плазме крови достоверно ниже у пациентов с ГИ по сравнению с группой контроля и ИИ, тогда как концентрация маркера повреждения нервных клеток (GFAP) и маркера окислительного стресса (АРОА1) плазмы крови достоверно выше у пациентов с ГИ по сравнению с группой ИИ.

4. Измерение концентрации маркеров окислительного стресса (PON1, Аро А1) и маркера повреждения нервных клеток (GFAP) плазмы крови позволяет расценивать данные показатели в качестве маркеров дифференциальной диагностики характера ОНМК в острейшей фазе.

5. Совместное повышение уровней концентрации провоспалительных маркеров (МПО, СРБ), маркера повреждения нервных клеток (GFAP) и гемостатического маркера эндотелиальной дисфункции (D-димера) в группе пациентов с летальным исходом ИИ и ГИ, позволяет расценивать данные показатели в качестве биохимических маркеров, определяющих исход заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка степени изменений показателей системы гемостаза, маркеров сосудистого воспаления и маркера повреждения нервных клеток в острейшей фазе ОНМК может быть использована для прогнозирования течения и исхода заболевания.

2. Количество гемостатического маркера эндотелиальной дисфункции (D-димера), маркера повреждения нервных клеток (GFAP) и провоспалительного маркера (СРБ) в острейшем периоде ОНМК ишемического и геморрагического характера может быть использовано для выявления ранних осложнений инсульта.

3. Маркеры окислительного стресса (PON1, Apo A1) и маркер повреждения нервных клеток (GFAP) плазмы крови в острейшем периоде ОНМК могут быть использованы для дифференциации ишемического и геморрагического характера инсультов, что дает возможность создания дифференциально-диагностической скрининговой биохимической нейропанели.

4. Клинико-биохимическая модель, построенная с помощью логистического регрессионного анализа следующих параметров: маркера эндотелиальной дисфункции (D-димера), маркера повреждения нервных клеток (GFAP), провоспалительных маркеров (СРБ, МПО), данных нейровизуализации и оценок по шкале комы Глазго и NINHS, позволит прогнозировать вероятность неблагоприятного исхода в острейшем и остром периодах ИИ и ГИ в условиях нейрореанимационного отделения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Романенко, А.В. Патогенетические и терапевтические аспекты кардиоэмболического инсульта / А.В. Романенко, Э.Ю. Соловьева // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2021. – № 121(3). С. 165-172. DOI:10.17116/jnevro2021121031165
2. Романенко, А. В. Механизмы гипоксически-ишемического повреждения мозга при инсульте, пути коррекции / А. В. Романенко, Э. Ю. Соловьева // **Нервные болезни**. – 2021. – № 1. – С. 18-27. DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12303
3. Романенко, А. В. Сосудистое воспаление в основе развития атеротромботического инсульта. А. В. Романенко, А. И. Амелина, Э. Ю. Соловьева. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2021. Т. 121. – № 8. – С. 16-23. DOI: 10.17116/jnevro202112108216
4. Романенко, А.В. Особенности сосудистого воспаления и гемостаза в острейшем периоде ишемического и геморрагического инсультов / А.В. Романенко, Э.Ю. Соловьева // **Высшая школа: научные исследования. Материалы Межвузовского международного конгресса**. – 2023. – Т.1. – С. 102-109.
5. Романенко, А.В. Этиопатогенетические и терапевтические аспекты церебральной микроангиопатии / И.П. Амелина, А.В. Романенко, Э.Ю. Соловьева // **Трудный пациент**. – 2019. – Т. 17. - № 11-12. – С. 15-23.
6. Романенко, А.В. Потенциальные биомаркеры крови для дифференциальной диагностики внутримозговых кровоизлияний и церебральной ишемии у больных с острым

нарушением мозгового кровообращения в первые 24 ч / А.В. Романенко, Э.Ю. Соловьева, М.М. Рахматова // **Нервные болезни**. – 2024. – № 1. – С. 101-104. DOI: 10.24412/2226-0757-2024-13070

7. Романенко, А.В. Параметры сосудистого воспаления, повреждения нервных клеток и эндотелиальной дисфункции как прогностические маркеры острого нарушения мозгового кровообращения в острейшем периоде / А.В. Романенко, О.А. Баранова, А.В. Чеканов // **Лечебное дело**. – 2024. – № 1. – С. 65-70. DOI: 10.24412/2071-5315-2024-13087

8. Романенко, А.В. Стендовый доклад: Особенности сосудистого воспаления и гемостаза в острейшем периоде ишемического и геморрагического инсультов / А.В. Романенко, Э.Ю. Соловьева // Современная медицина: взгляд молодого врача. Материалы I. Международной научно-практической конференции для ординаторов и молодых ученых – 2023. – Т.1-2.

9. Романенко, А.В. Особенности сосудистого воспаления и гемостаза в острейшем периоде ишемического и геморрагического инсультов / А.В. Романенко, Э.Ю. Соловьева // XXV Юбилейный конгресс с международным участием «Давиденковские чтения» – 2023. – С. 299-301.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИФА – иммуноферментный анализ

МАГ – магистральные артерии головы

МПО – миелопероксидаза

СРБ - С-реактивный белок

УЗДС – ультразвукового дуплексного сканирования внечерепных отделов брахиоцефальных артерий

ADAMTS13 – дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина-1, тип 13

AUC - статистический показатель площадь под кривой

Аро А1 - Аполипопротеин А1

GFAP - Глиальный фибриллярный кислый белок

LQ – нижний квартиль

Me – медиана значений

MRS – модифицированная шкала Рэнкина для оценки степени инвалидизации пациентов

NIHSS – шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США

PON1 - параоксоназа 1

UQ – верхний квартиль

VWF – фактор фон Виллебранда