

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. Н.Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

УДК 616.831-005.1-07-08-092

КАРПОВА

Олеся Юрьевна

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

14.01.11 – Нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Луцкий М.А.

Воронеж – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ	12
1.1. Особенности этиологии и патогенеза геморрагического инсульта	12
1.2. Особенности клинического течения и аспекты диагностики геморрагического инсульта	17
1.3. Изучение свободнорадикального окисления липидов и белков в норме и при геморрагическом инсульте в аспекте формирования окислительного стресса	20
1.4. Анализ активности эндогенной системы антиоксидантной защиты в норме и при патологическом процессе	24
1.5. Феномен окислительного стресса в патогенезе цереброваскулярных заболеваний	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ	30
2.1. Клиническая характеристика пациентов с геморрагическим и ишемическим инсультом	30
2.2. Инструментальные методы исследования в диагностике геморрагического и ишемического инсультов	36
2.2.1. Методы нейровизуализации	36
2.2.2. Ультразвуковая доплерография	39
2.3. Методики оценки лабораторного статуса для верификации окислительного стресса в исследуемых группах пациентов	40

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
3.1. Результаты лабораторных исследований в двух клинических группах пациентов с геморрагическим и ишемическим инсультом в сравнении с донорами	50
3.1.1. Статистическая обработка полученных данных исследования	50
3.1.2. Сравнительная динамика параметров первичных, вторичных и конечных продуктов свободнорадикального окисления белков, липидов и показателей метаболитов оксида азота при геморрагическом и ишемическом инсульте относительно доноров	51
3.1.3. Вариабельность колебаний показателей активности неферментативного и ферментативного звеньев системы антиоксидантной защиты при геморрагическом и ишемическом инсульте в сравнении с донорами	59
3.1.4. Динамическая оценка параметров молекулярных продуктов свободнорадикального окисления, метаболитов оксида азота и показателей активности системы антиоксидантной защиты по критериям тяжести и исхода геморрагического инсульта	64
3.2. Результаты клинического мониторинга пациентов с геморрагическим инсультом	67
3.3. Динамика лабораторного статуса пациентов с геморрагическим инсультом на фоне комплексной патогенетической терапии с применением антиоксиданта «Мексидол»	85
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	88
4.1. Иллюстративная интерпретация оксидантного статуса пациентов с геморрагическим и ишемическим инсультом	88
4.2. Анализ клинического течения и исходов геморрагического инсульта с оценкой свободнорадикальных процессов и функционирования системы антиоксидантной защиты	98

4.3. Визуализация временной динамики лабораторного статуса на фоне антиоксидантной терапии у пациентов с геморрагическим инсультом	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	111
ВЫВОДЫ	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118
ПРИЛОЖЕНИЯ	136

ВВЕДЕНИЕ

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 [9, 15, 25, 26]. 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 % (28,3 % - у женщин и 21,8 % - у мужчин) [26, 83].

В настоящее время, благодаря мерам государственной политики, нацеленным 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. Так, согласно докладу 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 % [12].

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 [9, 13, 18, 26, 57, 82]. 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 [57].

Геморрагический инсульт следует рассматривать как синдром внутричерепной 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 [9, 13, 57].

Клиническое течение ГИ по сравнению с ишемическим инсультом (ИИ) отличает 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 [26].

«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 клинко-диагностическую практику методики КТ - и МР-ангиографии, что помогает выявить многочисленные васкулярные изменения, лежащие в основе этиологии ГИ [8, 25, 26, 35, 87, 99].

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 [18]. Объем оказания нейрохирургической помощи при нетравматических внутричерепных гематомах (ВЧГ) в РФ увеличился до 13 820 на период 2016 года [12].

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 [154]. 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 функционирования эндогенной системы антиоксидантной защиты (АОЗ) [129].

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 (фотоэлектрокалориметрия, 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

Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику первичного сосудистого отделения БУЗ ВО «Воронежская

городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 10», а также в учебный процесс на кафедре неврологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

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 Всероссийской конференции с международным участием «Окислительный стресс в психиатрии и неврологии» (Санкт-Петербург, 2016); Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков, посвященной 100-летию ВГМУ им. Н.Н.Бурденко (Воронеж, 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 RU № 2643943 от 06.02.2018 г. «Способ оценки и коррекции неврологического статуса на основе мониторинга параметров окислительного стресса у пациентов с ишемическим инсультом»

Структура и объем 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.

ГЛАВА 1. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

1.1. Особенности этиологии и патогенеза геморрагического инсульта

Геморрагический инсульт является полиэтиологичным заболеванием. Однако по результатам многочисленных исследований выявлено, что самым значимым и наиболее распространённым фактором развития геморрагического инсульта, выступает артериальная гипертензия [100]. На долю внутримозговых кровоизлияний (ВМК), возникающие на ее фоне, приходится около 60 % [9, 33, 86]. Артериальная гипертензия, как эссенциальная, так и симптоматическая, в частности ренальная развивающаяся на фоне эндокринной патологии: феохромоцитомы, базофильной аденомы гипофиза в условиях кризового течения без своевременной медикаментозной коррекции часто приводит к развитию геморрагического инсульта [57].

Гипертензивные внутримозговые кровоизлияния в 25-30 % случаев наблюдаются в подкорковых узлах и в 10-20 % – в зрительном бугре. Специфическая локализация внутримозговых гематом обусловлена особенностями васкуляризации стриатума и таламуса: отходя от средней мозговой артерии лентиклостриарные артерии образуют прямой угол и практически не анастомозируют между собой. Поэтому в данной анатомической области на фоне повышения артериального давления не поддерживается необходимая амортизация, что способствует быстрому разрыву стенки сосуда [9].

В 20 % случаев ГИ источником церебральной геморрагии служит разрыв артериальной аневризмы или артериовенозной мальформации, что наиболее характерно для пациентов молодого возраста.

Причинами ГИ могут выступать и другие сосудистые заболевания: венозные и кавернозные ангиомы, артериит, микотическая аневризма, расслоение

артерий, микроангиомы, болезнь мойя-мойя, а также тромбоз внутричерепных вен [4, 9, 57].

У пожилых пациентов после артериальной гипертензии второй причиной нетравматических ВМГ служит церебральная амилоидная ангиопатия [144, 148]. Для данного заболевания характерно отложение белка амилоида преимущественно в менингокортикальных сосудах [104]. Чаще всего локализуются такие кровоизлияния во фронтальных отделах головного мозга, на границе серого и белого вещества, с диффузным распространением крови в подболочечные и желудочковые пространства. ВМГ данной этиологии отличаются множественностью геморрагий, частые рецидивы и неблагоприятный исход [9, 57, 144].

Кроме того, одним из этиологических факторов геморрагического инсульта выступает длительное злоупотребление алкоголем. Это связано с тем, что алкоголь приводит к нарушению синтеза факторов свертываемости печенью, нарушает функцию тромбоцитов, вызывает спазм церебральных сосудов и развитие артериальной гипертензии. У больных алкоголизмом часто наблюдаются гематомы ствола мозга [9, 108].

Употребление наркотических веществ нередко служит причиной геморрагического инсульта, что, вероятно, обусловлено симпатомиметическим эффектом данного класса препаратов [152].

В настоящее время растет количество кровоизлияний на фоне тромболитической терапии, в том числе, тканевым активатором плазминогена. Для таких кровоизлияний характерна мультифокальность очагов, при проведении нейровизуализации диагностируется уровень жидкости и менее выраженный отек мозга. В связи с приемом антиагрегантов, в частности, аспирина, возможно подавление функциональной активности тромбоцитов, что приводит к увеличению времени кровотечения в области гематомы. Часты случаи возникновения геморрагического инсульта на фоне антикоагулянтной терапии, в особенности, варфарина. Это связано с таким фактором, как увеличение

протромбинового времени или повышение МНО >5 , что продлевает кровотечение [9, 111, 119, 121].

Имеют место результаты исследований, свидетельствующие о более высокой вероятности ГИ на фоне пониженного уровня холестерина крови (менее 4,1 ммоль/л), особенно с сопутствующей гипертонической болезнью [105]. Кроме того, выявлена наследственная предрасположенность в возникновении геморрагического инсульта: генетическая мутация, вызывающая нарушение образования альфа-субъединицы фактора XIII, который, в свою очередь, участвует в синтезе фибрина [100, 130].

Такие аутоиммунные заболевания соединительной ткани, как системная красная волчанка, узелковый периартериит, связанные с отложением аутоиммунных комплексов в стенках сосудов с последующим развитием васкулопатий, васкулитов, нередко имеют место среди причин спонтанных внутримозговых кровоизлияний. Геморрагический инсульт может быть следствием наследственных и приобретенных форм геморрагических диатезов, обусловленных дефектом сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза, других гематологических заболеваний (лейкоз, апластическая анемия), а также синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Другими причинами являются: рексисные кровоизлияния при уремии, тромбозе вен мозга, черепно-мозговой травме; диапедезные кровоизлияния – при тромбоземболии артерий мозга, абсцессе мозга, септических состояниях, жировой и газовой эмболии, аллергических состояниях, демиелинизирующих заболеваниях (острый геморрагический энцефаломиелит), нарушениях баланса электролитов (при диализе), инсоляции, облучении, агонии [9, 57, 86].

В основе патогенеза внутримозговых гематом лежат изменения артерий, обусловленные АГ, которые носят адаптивный, деструктивный и репаративный характер [87]. Формирование внутримозговых кровоизлияний чаще всего возникает при разрыве артерий мелкого и среднего диаметра. В норме стенка этих артерий имеет развитый мышечный слой, а ход сосудов характеризуется прямолинейностью на всем протяжении. Длительное повышение АД

способствует развитию таких деструктивных васкулярных изменений как плазморрагии в стенки артерий с их последующим фибриноидным некрозом, гиалиноз сосудистой стенки, а также первичный некроз миоцитов средней оболочки. Параллельно активизируются репаративные изменения в стенках артерий. Фибриноидный некроз эластической мембраны может способствовать аневризматическому расширению отдельных участков артерий и приводить к полному разрыву ее стенки, что становится, в свою очередь, причиной возникновения ВМГ. В месте некроза стенок внутримозговых артерий выявляются фибрин, фибробласты, коллагеновые волокна, сидерофаги, масса которых превышает калибр самих сосудов, что приводит к формированию так называемых микроаневризм – аневризм Шарко-Бушара, размер которых варьирует от 50 до 1000 мкм [100], располагаются они как по пути собственно артерий, так и в местах их ветвления. К деструктивным процессам, возникающим на фоне повышения АД, принадлежит и первичный некроз миоцитов средней оболочки артерий, не связанный с плазморрагиями. Артерии становятся извитыми, истонченными, и при определенных условиях возможен разрыв стенок этих сосудов, что служит источником внутримозгового кровоизлияния [87, 105].

Известен и другой механизм развития внутримозговых гематом по типу геморрагического пропитывания вещества мозга, впервые описанный А.Н. Колтовер [9]. Такие гематомы не имеют определенных границ и возникают в результате слияния мелких участков геморрагий, развивающихся вследствие диapedеза форменных элементов крови, в первую очередь, эритроцитов, из сосудов микроциркуляторного русла. Локализация описанных кровоизлияний соответствует преимущественно таламусу и стволу мозга, в особенности мосту [87].

Под действием излившейся крови происходит сдавление вещества головного мозга вокруг гематомы, что вызывает снижение в этой зоне локального мозгового кровотока и приводит к развитию вторичной ишемии [9]. В веществе головного мозга запускается каскад ишемических патофизиологических реакций: повышенный выброс во внеклеточное пространство возбуждающего

нейромедиатора – глутамата способствует избыточному проникновению ионов кальция внутрь клетки, усиливаются процессы перекисного окисления липидов с генерацией свободных радикалов, активируются астро- и микроглиальные клеточные пулы, что в итоге приводит к развитию локального воспаления и иммунного дисбаланса [9].

Усиливают повреждение вещества мозга ионы Fe^{3+} , которые, накапливаясь в избыточном количестве вследствие транссудации крови, выступают мощным клеточным окислителем и катализируют процессы свободнорадикального окисления [9, 105].

Также одним из патогенетических звеньев ГИ, утяжеляющих его клиническое течение и способствующих нарастанию необратимых изменений мозгового вещества, в последнее время рассматривают формирование иммунного ответа и увеличение количества основного фактора роста фибробластов (bFGF) в астроцитарных клетках [9]. Кроме того, за счет объемного воздействия гематомы происходит разрыв близлежащих венул и артериол вследствие их компрессии, что, в свою очередь, вызывает увеличение объема кровоизлияния [86, 87].

Наряду с этим в веществе головного мозга активизируются процессы репарации и регенерации [9]. Под действием промежуточных метаболитов окислительно-восстановительных реакций в поврежденных нейронах и клетках нейроглии происходит экспрессия генов раннего реагирования. Под действием активно синтезирующихся факторов транскрипции стимулируется экспрессия генов острофазных стресс-белков, защитных противовоспалительных цитокинов и факторов роста [9, 104, 105]. Усиление синтеза протективных молекул способствует уменьшению объема перифокального отека, ограничению площади кровоизлияния и формированию нейропластических изменений в веществе мозга, что лежит в основе регенеративных процессов.

1.2. Особенности клинического течения и аспекты диагностики геморрагического инсульта

Клиническая картина ГИ определяется выраженностью некротических, парабиотических, сосудисто-рефлекторных реакций мозгового вещества [87], расположенного вокруг гематомы, временем кровотечения, локализацией и объемом внутримозгового кровоизлияния.

Ведущую роль в развитии неблагоприятных исходов ГИ играет формирование отека вещества головного мозга. Его развитие начинается уже в первые часы [147], усиливается в течение суток, после чего сохраняется стойким на протяжении 5-7 дней [9, 86, 87].

Нарушения функциональных, дисгемических и сосудисто-рефлекторных процессов определяют развитие общемозговых, менингеальных и вегетативных симптомов в клинической картине геморрагического инсульта [9].

Ведущими при ГИ являются общемозговые симптомы, характеризующиеся интенсивной головной болью, тошнотой, рвотой. Возможно психомоторное возбуждение, в 16 % случаев описаны генерализованные эпилептические приступы [9]. Характерно быстрое угнетение сознания от оглушения до комы в течение 1 ч с момента развития заболевания. Ярко представлены вегетативные симптомы: выраженная гиперемия и влажность кожных покровов, дыхание хриплое с частым переходом в патологические типы дыхания, АД со склонностью к неконтролируемой гипертензии, быстро развивается злокачественная гипертермия.

Из менингеальных симптомов в момент дебюта заболевания характерна гиперестезия (проявляющаяся чаще светобоязнью), скуловой феномен Бехтерева. Ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского обычно присоединяются позже [9; 25]. Очаговая симптоматика при ГИ определяется локализацией внутримозговой гематомы.

Установлено, что примерно у 30 % больных кровотечение, приводящее к увеличению гематомы, продолжается в течение нескольких часов от момента

острой мозговой катастрофы. V.Fujii и соавторами выделены главные факторы, предрасполагающие к увеличению объема гематомы в течение первых суток: наиболее значительное нарастание гематомы в первые часы; количество выпитого накануне алкоголя; нечеткие контуры гематомы по результатам КТ-исследования; расстройство сознания; низкий уровень фибриногена [6, 67, 125].

Осложнениями ГИ в острый период выступают прорыв крови в вентрикулярную систему головного мозга, дислокационный синдром (ДС) и формирование острой окклюзионной гидроцефалии [9, 106].

В 30-85% случаев ВМК встречается прорыв крови в желудочковую систему. Наивысший риск развития данного осложнения отмечается в течение 2-3 суток и позднее [9]. Примерно в 80% случаев прорыв крови в желудочковую систему наблюдается при медиальных и смешанных гематомах объемом более 10 см³. Клинически для кровоизлияния с прорывом крови в желудочки мозга характерно быстрое угнетение сознания до уровня комы, гипертермия, арефлексия, изменение мышечного тонуса с явлениями горметонии, расстройство стволовых функций с нарушением дыхания и сердечной деятельности.

Свертки крови при прорыве в желудочковую систему способствуют нарушению ликвороциркуляции и ликворооттока и развитию ООГ, формированию которой сопутствует отек мозга со смещением и вклинением мозжечка и стволовых структур. ООГ диагностируется в первые 4-8 часов с момента ГИ, и, чаще всего, ее выраженность нарастает к началу 2-3-х суток ООГ [9].

Гематомы, локализующиеся в темпоральной и темпоро-париетальной областях, объемом до 30 см³ [143] имеют высокий риск развития транстенториальной дислокации мозга с компрессией стволовых структур. Описано, что в острой стадии ГИ степень выраженности дислокационного синдрома равнозначно зависит от объема внутримозговой гематомы, прорыва крови в вентрикулярную систему и ООГ [9; 106; 153]. Признаками развития дислокационного синдрома являются: угнетение сознания, односторонний

мидриаз, стволовой пареза взора, нарастание расстройств дыхания и сердечной деятельности.

Для внутримозговых гематом (ВМГ) по типу геморрагического пропитывания характерно прогрессивное течение [9, 25]. В клинической картине преобладают общемозговые и очаговые симптомы. У 15% больных встречается подострое течение ВМГ. Этот тип течения характеризуется острейшим началом с дальнейшей стабилизацией клинических проявлений. Однако в последующем возможно ухудшение состояния вследствие повторных геморрагий и формирования отека мозга через 2-3 суток, что сопровождается симптомами повышения ВЧД: нарастанием очаговых и общемозговых симптомов, развитием ДС.

Ведущим методом диагностики ВМК в острейшем периоде инсульта является рентгеновская КТ, с помощью которой возможна верификация внутримозговых гематом уже с первых минут возникновения, определение их локализации, величины, связи с путями ликвороциркуляции, выявление отека мозга вокруг гематомы, а также компрессионное воздействие кровоизлияния на прилежащие отделы мозга и окружающие его оболочки. При КТ диагностируется три стадии состояния гематомы: гиперденсивная, изоденсивная и гиподенсивная. Это отражает гемолиз эритроцитов в ней, распад липопротеиновых комплексов плазмы крови и начало организации ВМГ. МРТ-исследование более информативно при диагностике малых гематом ствола мозга, в подостром и хроническом периодах заболевания, а также при диагностике вторичных кровоизлияний, обусловленных наличием АВМ, опухолей мозга и других предшествующих кровоизлиянию патологических состояний, с выявлением которых значительно меняется тактика ведения и лечения пациента. В настоящее время созданы эффективные методики КТ- и МР-ангиографии, что позволяет дать оценку всем уровням кровоснабжения головного мозга и диагностировать аневризмы различных размеров, АВМ, ангиомы и другие аномалии церебральных сосудов [8, 19, 26, 35, 65, 87, 90, 114, 150].

1.3. Изучение свободнорадикального окисления липидов и белков в норме и при геморрагическом инсульте в аспекте формирования окислительного стресса

В клеточном метаболизме процессам свободнорадикального окисления отводится одно из ведущих мест. С одной стороны, благодаря им постоянно обеспечивается обновление всех тканевых и клеточных структур, на стабильном уровне поддерживаются биохимические реакции, которые связаны с обменом жиров, белков, углеводов и нуклеиновых кислот. Кроме этого, образование промежуточных метаболитов в результате неполного восстановления кислорода, приводит к окислительной модификации биомолекул РНК, ДНК, белков, углеводов, а также выраженной активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [40, 41, 48, 51, 58, 59, 60, 134].

При нормальном течении физиологических процессов молекулярный кислород выступает кинетически инертным соединением и восстанавливается ступенчато в присутствии оксидаз на этапе окислительного фосфорилирования цикла Кребса, протекающего в митохондриях, с образованием молекул АТФ. Частичное восстановление молекулярного кислорода приводит к образованию его реакционноспособных активных генераций или, так называемых, активных форм кислорода (АФК). Наиболее важное биологическое значение среди них принадлежит пероксильному радикалу, супероксидному анион-радикалу, гидроксильному радикалу, перекиси водорода, синглетному кислороду, хлорноватистой кислоте. Самым сильным окислителем из всех генераций активных форм кислорода является гидроксильный радикал, который, свободно и очень быстро, проникая через биомембраны, разрывает любые химические связи, проявляя цитотоксическое действие [43, 44, 46, 48].

Реакции взаимодействия АФК с полиненасыщенными жирными кислотами, катализируемые ионами металлов переменной валентности (железо, молибден, марганец) или органическими молекулами (флавины, хиноны), приводят к образованию перекисных соединений, которые, в свою очередь, могут запускать

цепную реакцию, протекающую с образованием свободных радикалов. В связи с этим, метаболический процесс, который базируется на свободнорадикальном механизме, называется свободнорадикальным окислением липидов и белков [48, 58, 59, 60, 134].

В последнее время многие исследователи помимо АФК к прооксидантам относят активные формы азота (АФА) и его продукты: оксид азота, пероксинитрит, нитрозотиолы. Оксид азота синтезируется вследствие окисления N-содержащих функциональных групп и способен восстанавливаться до нитратов и нитритов, обладающих токсическими свойствами. Метаболиты оксида азота, взаимодействуя с супероксидным анион-радикалом в определенной среде, образуют токсичные продукты [131].

Реакции СРО, характерные для всех уровней организации живой природы, играют двойственную биологическую роль. Образующиеся активные формы кислорода и азота обеспечивают поддержание клеточного иммунитета, участвуют в процессах регуляции апоптоза и аутолиза поврежденных клеток, клеточной пролиферации и дифференцировки, индукции митогенов, а также в синтезе лейкотриенов и простагландинов. Но, в то же время, высокая реакционная активность метаболитов, возникающих в реакциях СРО, приводит к окислительному повреждению не только белков, но и белков-энзимов, аутоокислению углеводов, мутациям, гибели и злокачественному перерождению клеток в результате повреждения молекул ДНК и РНК, и, самое главное, нарушению структуры и функции биомембран вследствие негативного воздействия продуктов ПОЛ [48, 59].

Гидроперекиси фосфолипидов, образующиеся вследствие неферментативного окисления жирнокислотных остатков липидов биомембран, нестойки и быстро подвергаются спонтанному распаду. Ступенчатая трансформация липидов в реакциях СРО приводит к синтезу первичных, вторичных и третичных метаболитов, способствующих структурной деформации клеточных и субклеточных мембран и нарушению их физико-химических

качеств: усиливается пропускная способность мембран для воды и протонов, падает активность мембраносвязанных энзимов.

Первичными продуктами СРО липидов являются кетодиены и диеновые конъюгаты, образующиеся в результате диеновой конъюгации полиненасыщенных жирных кислот (линолевой, линоленовой, арахидоновой и др.), что, в свою очередь, приводит к формированию гидроперекисей. При СРО белков подобием первичных продуктов являются СО-концевые остатки аминокислот. Диеновые конъюгаты и кетодиены – вещества нестойкие, они достаточно быстро распадаются. В результате образуются более стабильные вторичные продукты – альдегиды и диальдегиды, в частности, малоновый диальдегид (МДА) [48; 59; 60]. Из вторичных продуктов СРО белков описан битирозин (битирозиновые сшивки). Продукты СРО, обладая высокой реакционной способностью, оказывают неоднозначное влияние на метаболические процессы в организме. С одной стороны, первичные метаболиты СРО липидов и белков в умеренных концентрациях, ведут к активации отдельных мембраносвязывающих энзимов и участвуют в трансформациях жирно-кислотных остатков, что, в свою очередь, способствует позитивным изменениям и обновлению структурно-функционального состояния биомембран. Но, с другой стороны, они оказывают деструктивное действие на различные биомолекулы и, в особенности, на белки, изменяя их третичную структуру, вызывая конгломерацию и денатурацию с последующим нарушением функциональной активности [3, 44, 48, 58, 59, 60, 96, 134, 140, 155].

Вторичные продукты СРО за счет активных функциональных химических групп оказывают стойкое негативное действие на архитектуру биомембран, вызывают их усиленную проницаемость для ионов кальция, приводя к его накоплению в клетке. Избыток внутриклеточного кальция нарушает физиологическую активность клеток: дезорганизуется формирование потенциала действия и мембранного электрогенеза, активируются фосфолипазы, разобщаются процессы клеточного дыхания.

Битирозин и малоновый диальдегид, реагируя с аминокислотными остатками и аминосоединениями фосфолипидов [3], приводят к синтезу конъюгированных флуоресцирующих оснований Шиффа (ОШ). ОШ, в отличие от первичных и вторичных продуктов СРО, характеризуются медленной скоростью утилизации и высокой устойчивостью, что формирует тенденцию к их способности накапливаться в тканях организма. Рост показателей ОШ может служить маркером хронизации и чрезмерной инициации СРО белков и липидов [48, 58, 59, 134].

Исходя из вышесказанного, процессы СРО липидов и белков выступают значимыми регуляторами стабильности гомеостаза организма и являются необходимым энергетическим ресурсом на всех уровнях организации живой материи [48, 50, 55, 58, 59, 60, 134, 140, 154].

В патогенезе любого патологического состояния, СРО представлено как неспецифическое звено, выступая составляющим компонентом такого процесса как «окислительный стресс» (ОС) [3, 48, 58]. Способность всех клеток организма генерировать АФК и АФА предопределяет развитие ОС в любых органах и тканях. Поэтому феномен ОС следует расценивать как один из патогенетических механизмов в развитии множества заболеваний, в том числе геморрагического инсульта.

Негативная роль ОС в патогенезе геморрагического инсульта дополняется тем, что АФК и продукты СРО липидов и белков способны повреждать нейрональные биомембраны, утяжеляя поражение нервной системы и усиливая степень выраженности ОС.

Процессы ОС, начинаясь с первых минут церебральной сосудистой катастрофы, сохраняются длительное время, что выступает одной из предпосылок формирования отдаленных последствий инсульта.

Таким образом, учитывая вышесказанное, можно выделить первый блок формирования ОС при ГИ, связанный с интенсификацией процессов СРО белков и липидов.

1.4. Анализ активности эндогенной системы антиоксидантной защиты в норме и при патологическом процессе

Поддержание стабильного физиологического течения окислительно-восстановительных реакций с ограничением процессов СРО белков и липидов обеспечивается действием непрерывно функционирующего многоуровневого комплекса эндогенной системы антиоксидантной защиты [96]. Система АОЗ является универсальной, обеспечивая баланс между продукцией АФК, свободных радикалов и уничтожением их избытка как внутри клетки, так и в плазме, лимфе, спинномозговой и межклеточной жидкостях. Строгое упорядочивание реакций СРО обусловлено гармоничным взаимодействием двух важных звеньев АОЗ: ферментативного и неферментативного [29, 48, 58, 107, 134].

Ферментативное звено характеризует специфичность действия против соответствующих определенному ферменту активной формы кислорода, а также специфическая локализация, преимущественно в интрацеллюлярном пространстве. Для ферментативного звена эндогенной системы АОЗ маркерами являются каталаза, пероксидаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза.

Супероксиддисмутаза (СОД) – группа металлоферментов, участвует в синтезе перекиси водорода посредством катализирования реакции дисмутации супероксидного анион-радикала. Известно пять изоферментов СОД в зависимости от иона металла в основе фермента. Наиболее активной считается медь- и цинксодержащая СОД, локализованная в цитозоле [48;150].

Перекись водорода как мощный окислитель способна проявлять цито- и мембранотоксическое действие, в том числе, инактивировать СОД. Поддержание нормального уровня перекиси водорода обеспечивается работой субстратиндуцируемых ферментов: каталазой и пероксидазой.

Каталаза представляет собой гематинсодержащий фермент, способствующий деструкции перекиси водорода до воды и молекулярного кислорода. Фермент имеет высокую молекулярную массу, вследствие чего локализован,

преимущественно, в митохондриях и эндоплазматическом аппарате клетки. Каталаза, в отличие от других ферментов, реализует двойную функцию – каталазную и пероксидазную в зависимости от содержания перекиси водорода [3; 59].

В составе пероксидазы на молекулу энзима приходится всего одна гемовая группа. Пероксидаза подобно каталазе нейтрализует перекись водорода. Также этот фермент способствует окислению полифенолов, аминов, ненасыщенных жирных кислот, цитохрома до гидроперекисей и вторичных продуктов свободнорадикального окисления липидов [48].

Пероксидаза, каталаза, и супероксиддисмутаза принадлежат группе субстратиндуцируемых ферментов [21; 48; 60].

Очень важным компонентом эндогенной системы АОЗ выступает антиоксидантная система глутатиона, которая включает непосредственно глутатион и глутатион-зависимые ферменты, наиболее значимыми из которых выступают глутатионредуктаза и глутатионпероксидаза [36].

Глутатионпероксидаза (ГПО) – энзим, который осуществляет протекцию от отрицательного воздействия свободных радикалов и катализирует переход перекиси водорода до воды и гидроперекисей в гидроксипроизводные, которые в последующем могут утилизироваться клетками [48; 60]. В настоящее время выделено пять изоформ селенсодержащей ГПО. Так, например, изофермент ГПО-1 реализует антиоксидантный эффект как путем обезвреживания уже образовавшихся гидроперекисей липидов, так и нейтрализуя перекись водорода.

Глутатионредуктаза (ГРУ) представляет собой часть антиоксидантного комплекса, содержащего фермент ГПО и глутатион. ГРУ катализирует реакцию восстановления окисленного глутатиона. Биологическая активность энзима прямо пропорциональна концентрации восстановленных форм перидиннуклеотидов [109]. В связи с этим, ферменты ГПО-ГРУ формируют целостный антиоксидантный комплекс, в котором глутатионпероксидаза расщепляет перекиси, глутатион окисляется, а ГРУ восстанавливает окисленный глутатион, преобразуя его в субстрат для работы ГПО. Сохранение оптимального баланса

восстановленного и окисленного глутатиона выступает необходимым условием для нормального физиологического функционирования клетки [47, 48, 49, 51, 59, 96].

Другим звеном эндогенной системы АОЗ, лимитирующим процесс СРО липидов и белков преимущественно на внеклеточном уровне, является неферментативная часть АОЗ. Основными маркерами АОЗ являются низкомолекулярные водорастворимые и гидрофобные соединения, такие как: общие и белковые тиолаы, восстановленный глутатион, антирадикальная активность плазмы крови и витамин Е.

Глутатион – серосодержащий пептид, локализуется по большей части в цитозоле, но некоторая его часть транспортируется в митохондрии, пероксисомы, эндоплазматическую сеть. Глутатион присутствует в организме в двух формах: восстановленной и окисленной. На восстановленную форму приходится примерно 80-95% от суммарного количества. Глутатион принимает участие в метаболизме дисульфидов, переносе аминокислот и стабилизации сульфгидрильных белковых остатков в восстановленном состоянии [36, 48, 60].

Витамин Е – жирорастворимый витамин, наиболее распространенной формой которого является альфа-токоферол. Альфа-токоферол, встраиваясь в фосфолипидный бислой, перестраивает и укрепляет слои клеточной мембраны, локально лимитируя свободнорадикальные реакции, защищая жирнокислотные остатки фосфолипидов, тиоловые группы белков, а также витамин А от окисления. Гидроксильная группа ядра витамина Е способна нейтрализовать такие АФК, как синглетный кислород, гидроксильный радикал, перекись водорода. Антигипоксантное действие альфа-токоферола дополняется участием в синтезе убихинона, нуклеиновых кислот на стадии транскрипции, цитохромов, а также иммуномодулирующей функцией в организме. Активное участие в свободнорадикальных реакциях принимает только витамин Е в восстановленной форме. Окислительную деструкцию альфа-токоферола предотвращает аскорбиновая кислота (витамин С), которая находится в синергичном взаимодействии с витамином Е. Существование витамина Е в двух формах

следует расценивать как своеобразный механизм регуляции интенсификации процессов СРО липидов и белков [48, 49, 59].

Компоненты антиоксидантной системы многообразны и включают такие соединения как билирубин, мочевую кислоту, мелатонин, цистеин, карнозин. Очень важной составной частью неферментативного звена АОЗ являются белоксодержащие антиоксиданты, представленные общими, белковыми и небелковыми тиолами, альбумином и так называемыми белками «острой фазы». Сульфгидрильные группы белковых тиолов инактивируют свободные радикалы и АФК, поддерживая окислительно-восстановительный гомеостаз в клетках.

Таким образом, поддержание в организме реакций СРО на стабильном, в рамках физиологической нормы, уровне осуществляется за счет гармоничного взаимодействия комплекса антиоксидантных механизмов [48; 59].

При развитии любого патологического процесса, в том числе и при геморрагическом инсульте, формируется функциональный дисбаланс в ферментативном и неферментативном звеньях эндогенной системы АОЗ, которая в результате этого не способна ограничивать действие активных форм кислорода, свободных радикалов и стабилизировать параметры продуктов СРО белков и липидов. В свою очередь это создает условия для формирования второго блока в развитии ОС, заключающегося в дисбалансе ферментативного и неферментативного звеньев эндогенной системы АОЗ.

1.5. Феномен окислительного стресса в патогенезе цереброваскулярных заболеваний

Как уже было сказано ранее, избыточная генерация активных форм кислорода и свободных радикалов в условиях нарушения сбалансированной работы эндогенной системы АОЗ приводит к развитию такого состояния как «окислительный стресс». Причиной ОС могут выступать как экзогенные факторы (физические, химические, инфекции, интоксикации, хронические

стрессовые ситуации), так и эндогенные, связанные с воспалительными заболеваниями, метаболическими нарушениями, старением организма [20, 21].

Любой патологический процесс в организме формирует благоприятные условия для интенсификации СРО с генерацией избыточных концентраций АФК и свободных радикалов, приводящий к окислению биомолекул и инактивации многих ферментов. Это вызывает дисфункцию на клеточном, тканевом уровнях, а также способствует гибели клеток [51, 62]. Поэтому в развитии множества заболеваний, в том числе и болезней нервной системы, ОС выступает важной патогенетической составляющей.

Особенности строения головного мозга обуславливают его высокую подверженность к негативному воздействию ОС. Клеточные мембраны становятся субстратом для окисления ввиду весомой доли полиненасыщенных жирных кислот в их составе. Также гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) блокирует проникновение натуральных антиоксидантов, таких как витамин А и Е, а ферментативное звено в церебральных структурах представлено лимитировано [43].

Хроническое и острое нарушение мозгового кровообращения сопровождается гипоксией мозга, вследствие которой активируются процессы гликолиза, приводящие к изменению обмена нейротрансмиттеров, а нейромедиаторы (в особенности возбуждающие, такие как глутамат), синтезирующиеся из-за реперфузионных нарушений, усиливают ОС, становясь генератором свободных радикалов и изменяя рН среды вследствие высвобождения металлов-прооксидантов, катализирующих свободнорадикальные реакции. Медиаторы воспаления (цитокины, лейкотриены, простагландины), накапливающиеся в нервной системе вследствие повреждения нейроглии, провоцируют образование АФК и АФА и служат причиной дисфункции ГЭБ, что сопровождается проникновением нейротоксинов [20, 73].

Изучение дисрегуляции обменных процессов в организме при церебральном инсульте не перестает быть актуальным в течение многих лет, так как процессам СРО принадлежит первостепенная роль в метаболизме клеток, тканей, органов и

всего организма в целом. Поэтому основным направлением нашего исследования явилось детальное изучение патогенеза ГИ с точки зрения формирования ОС путем оценки интенсивности СРО белков и липидов по параметрам синтеза трех уровней молекулярных продуктов СРО и показателей активности ферментативного и неферментативного звеньев эндогенной системы АОЗ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

2.1. Клиническая характеристика пациентов с геморрагическим и ишемическим инсультом

Всего в исследовании приняли участие 160 пациентов.

Первую клиническую группу составили 80 пациентов с верифицированным с помощью методов нейровизуализации диагнозом – геморрагический инсульт, которые получали консервативное лечение в отделении для больных с нарушением мозгового кровообращения, блоке интенсивной терапии и реанимации Регионального сосудистого центра БУЗ ВО «Воронежской областной клинической больницы №1».

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.

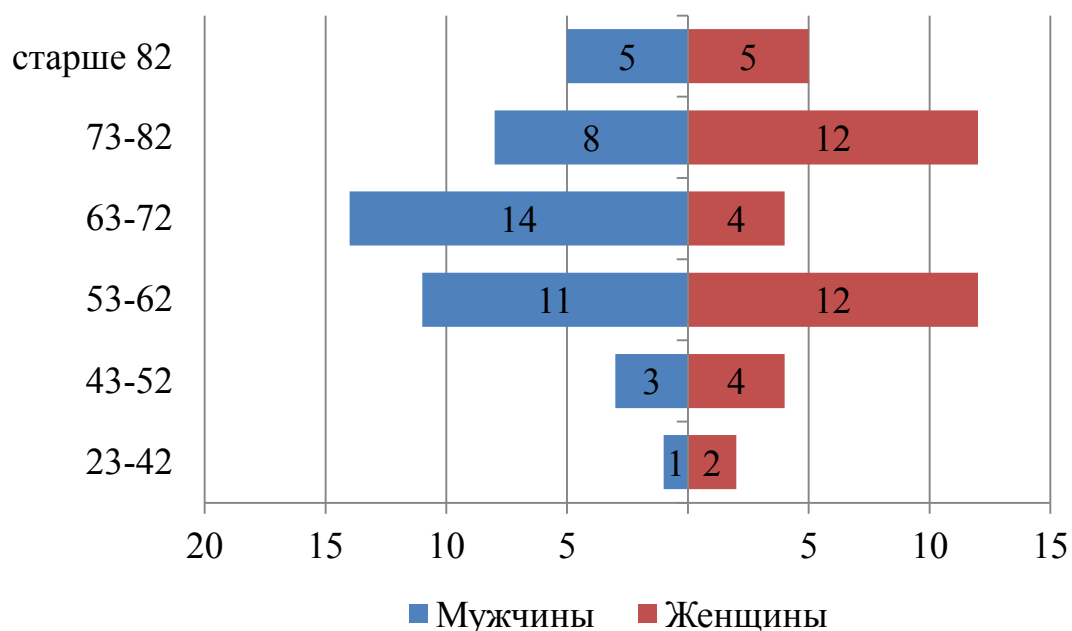
У всех пациентов первой клинической группы при поступлении и на протяжении 10 суток заболевания оценивался уровень сознания, неврологический статус по шкале инсульта национального института здоровья National Institutes of Health Strokescale (NIHSS) (по Т. Brott и соавт.1989; J.Biller и соавт., 1990), степень инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина (MRS, Modified Renkin Scale) и индекс мобильности Ривермид (Rivermead mobility index, по F.M. Collen, 1991) (Приложение 1).

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 (Приложение 2).

Согласно распределению по возрастно-половому диморфизму среди пациентов первой клинической группы наблюдалось 38 женщин и 42 мужчин в возрасте от 23 до 97 лет. Средний возраст составил $65,8 \pm 3,2$ (Рисунок 2.1).



Рис

Рисунок 2.1 – Распределение пациентов с ГИ по возрастно-половому диморфизму

55 % пациентов из первой группы поступило в ясном сознании. У 23,7 % больных наблюдалось оглушение в первые часы инсульта, у 2,5 % – сопор; у 12,5 % – кома I; у 6,3 % – кома II.

С учетом значений шкалы NIHSS, по данным неврологического дефицита, 21 % пациентов поступило с легким инсультом, 20 % – с инсультом средней тяжести и 59 % – с тяжелым инсультом (Рисунок 2.2).

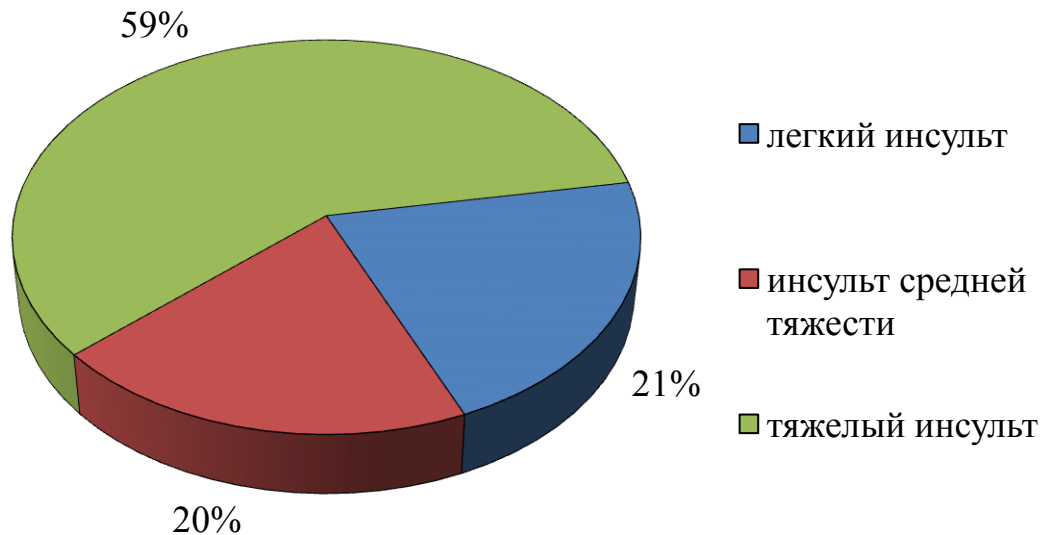


Рисунок 2.2 – Распределение пациентов с ГИ по степени тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS

Повторный инсульт зарегистрирован у 15 % обследуемых пациентов. За время лечения в БИТиР в 43,8 % случаев зарегистрирован летальный исход.

С целью верификации диагноза в момент поступления всем больным проводилась РКТ головного мозга, с повторением исследования в последующие сутки с целью контроля объема гематомы, развития дислокационного синдрома, прорыва крови в желудочковую систему. По локализации внутримозговые гематомы распределились следующим образом: лобарные гематомы составили 31 %; медиальные – 24 %; латеральные и смешанные ВМГ – 30 %; внутримозговые гематомы в мозжечке – 9 %, внутримозговые гематомы в стволе головного мозга – 6 % (Рисунок 2.3).

У 14 % исследуемых больных были выявлены большие кровоизлияния объемом более 50 мл, у 31 % пациентов – средние гематомы (20-50 мл) и в 55 % случаев – гематомы малых размеров (до 20 мл) (Рисунок 2.4).

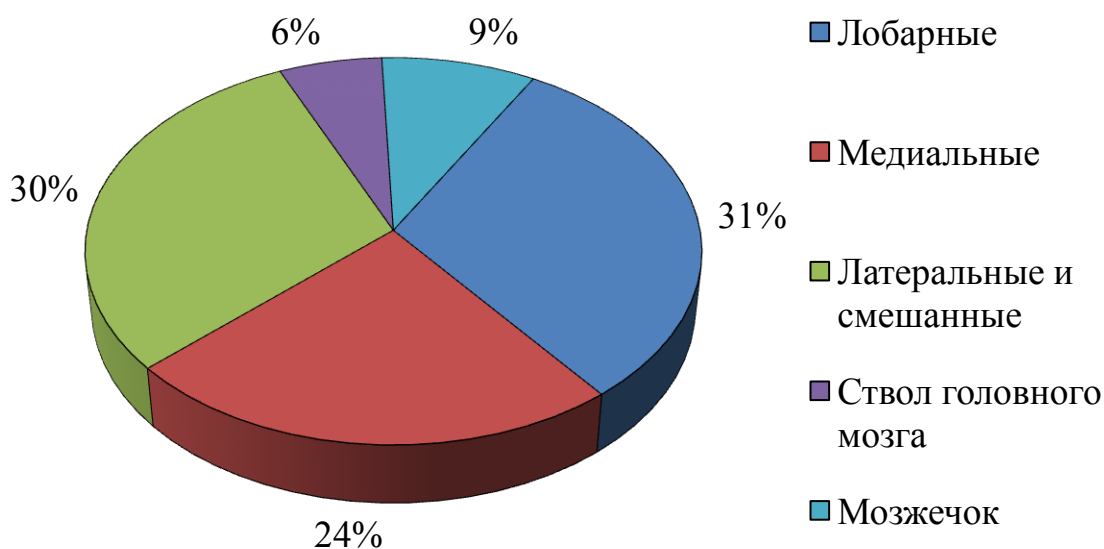


Рисунок 2.3 – Распределение пациентов с ГИ по локализации внутримозговых гематом

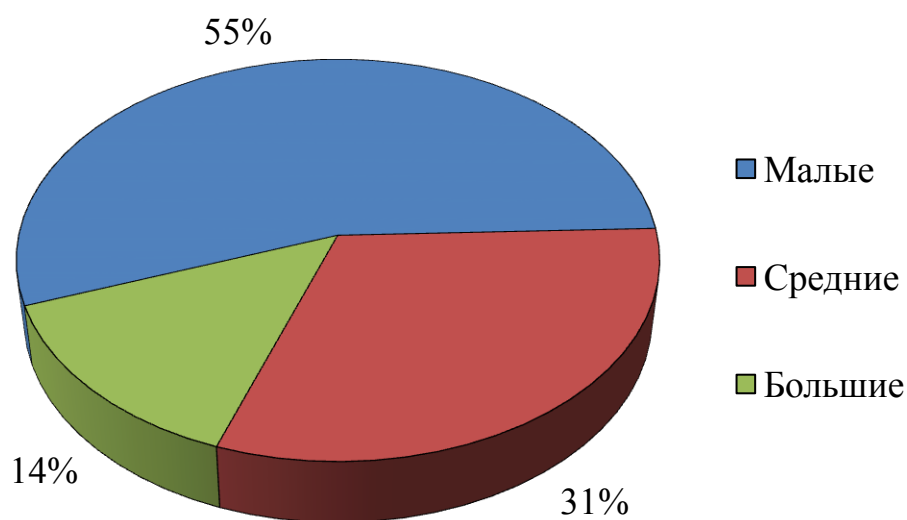


Рисунок 2.4 – Распределение пациентов по объему внутримозговых гематом

Прорыв крови в желудочковую систему был выявлен у 46,2 % пациентов, а у 10 % – прорыв крови в субарахноидальное пространство. В 30 % случаев наблюдалась дислокация срединных структур за счет объемного воздействия гематомы.

Распределение пациентов по этиологическому фактору развития ГИ нашло отражение на секторальной диаграмме (Рисунок 2.5). В большинстве случаев причиной ГИ явилась артериальная гипертензия (АГ) – 94% и небольшая доля пришлась на артериальную аневризму (АА) – 4% и артериовенозную мальформацию (АВМ) – 1%. ГИ на фоне приема антикоагулянтов (варфарина) отмечался в 1% случаев.

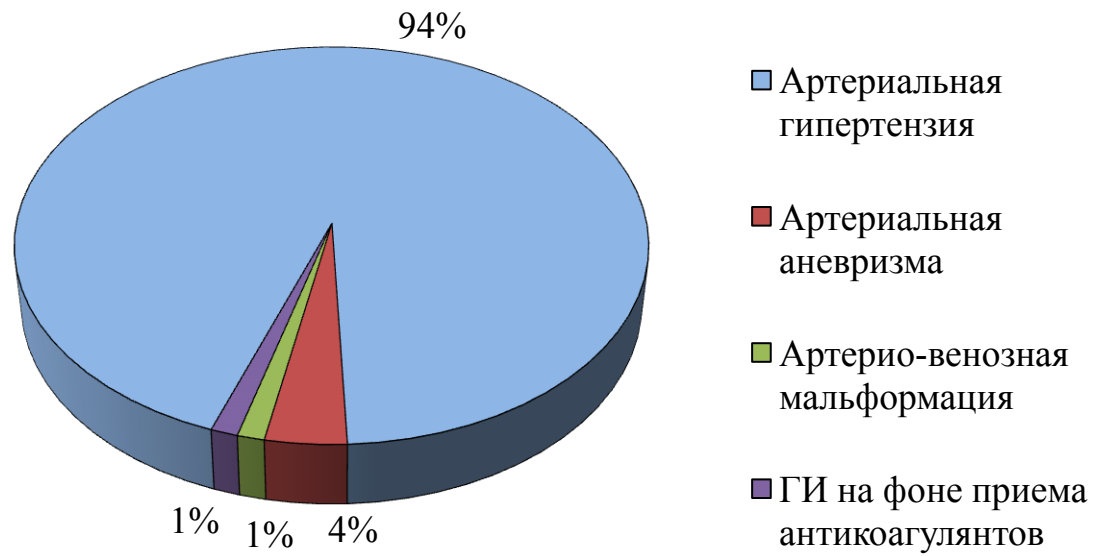


Рисунок 2.5 – Распределение пациентов по этиологическому фактору развития геморрагического инсульта

При оценке соматического статуса у 13,8 % диагностирован сахарный диабет 2 типа, у 32,5 % больных – ожирение, 10 % обследованных длительно злоупотребляли алкоголем. У 7 наблюдаемых пациентов на момент развития геморрагического инсульта наблюдалась выраженная соматическая патология, в большинстве случаев сочетанная, которая привела в результате к инвалидизации.

Согласно распределению по возрастно-половому диморфизму среди пациентов второй клинической группы наблюдалось 39 женщин и 41 мужчина в возрасте от 36 до 93 лет. Средний возраст составил $70,6 \pm 7,2$.

На основе оценки неврологического статуса и результатов методов нейровизуализации ИИ в каротидном бассейне выявлен у 59 пациентов (73,3%), ИИ в ВББ – у 21 (26,3%).

Согласно распределению по подтипам ИИ, атеротромботический подтип с верифицированными признаками гемодинамически значимого стеноза БЦА имел место у 22 пациентов (27%), кардиоэмболический подтип – у 25 (31%), причиной которого в большинстве случаев явилась фибрилляция предсердий (ФП). Неуточненный подтип, сочетающий преимущественно симптомный стеноз и ФП, установлен у 18 человек (23%), и у 15 пациентов – ишемический инсульт иной этиологии, среди которых у 8 пациентов диагностирован лакунарный подтип (10%), у 1 – гемодинамический (1%) и у 6 причина инсульта не установлена (8%) (Рисунок 2.6).

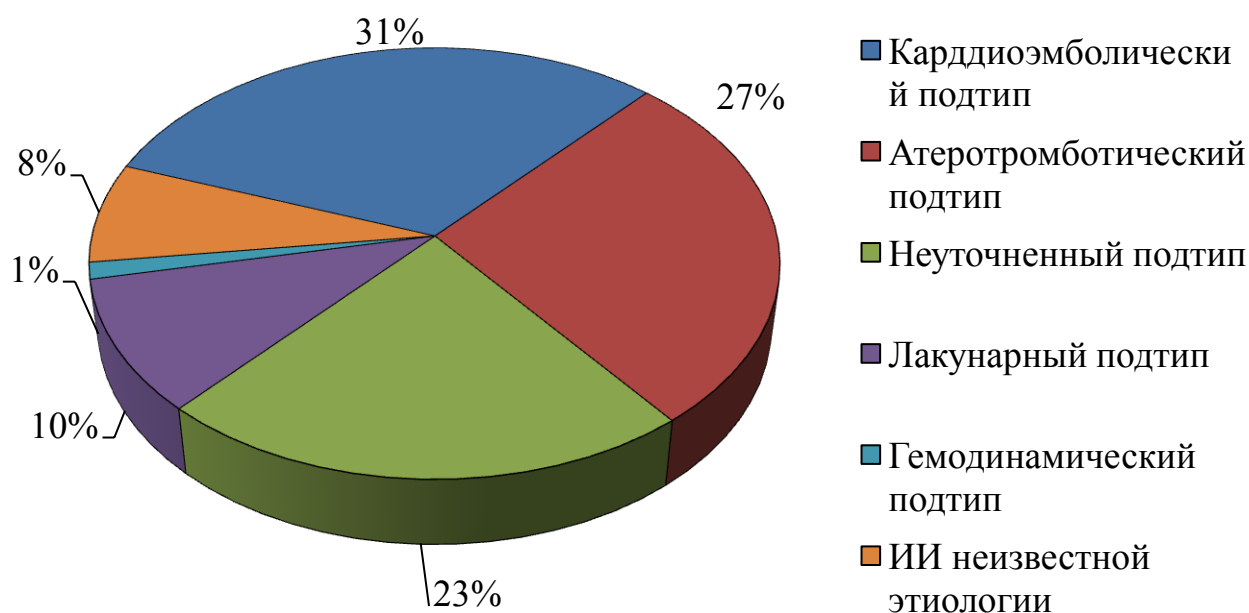


Рисунок 2.6 – Распределение пациентов по подтипам ишемического инсульта

Повторный инсульт был зарегистрирован у 29 % наблюдаемых пациентов.

С учетом значения шкалы NIHSS, по данным неврологического дефицита, среди поступивших пациентов у 30 % был легкий инсульт, у 31 % – инсульт средней тяжести и у 39 % – тяжелый инсульт (Рисунок 2.7).

Летальный исход во второй клинической группе отмечался в 19 % случаев.

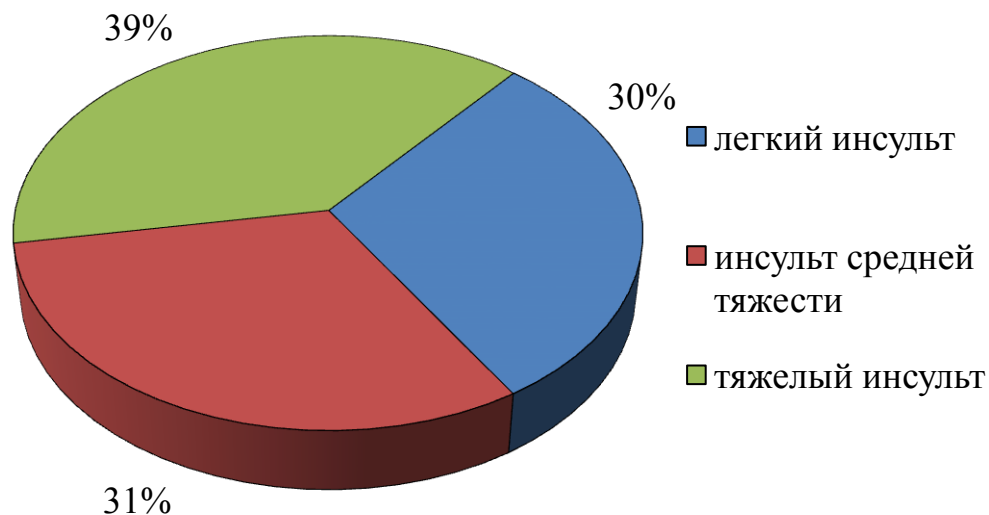


Рисунок 2.7 – Распределение пациентов с ИИ по степени тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS

2.2. Инструментальные методы исследования в диагностике геморрагического и ишемического инсультов

2.2.1. Методы нейровизуализации

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

Технические характеристики компьютерного томографа Aquilion CXL 64:

- высокоточная пропускная способность;
- большой объем выполняемой работы в единицу времени;
- высокая скорость выполнения исследований;

- минимальное радиологическое влияние на пациента в связи с использованием инновационной технологии Адаптивной итеративной реконструкции (AIDR 3D);

- высоко результативный 64 рядный детектор Quantum;
- генерация системой 64 срезов за один полноценный оборот гентри;
- величина минимальной толщины среза 0,5 мм;
- диапазон выбора срезов от 0,5 мм до 8 мм с учетом цели исследования;
- масштаб сканирования 180 см;
- величина максимальной нагрузки на стол 205 кг;
- высокое качество и безопасность трубки MEGACOOOL;
- лучшее изотропное разрешение из низкоконтрастных разрешений;
- достойное качество MPR и 3-D реконструкций способствуют правильности и точности диагностики.

КТ позволяет диагностировать травматические и нетравматические кровоизлияния, аномалии развития сосудистой системы головного мозга, включая артериовенозные мальформации (АВМ) и артериальные аневризмы, изменения структур мозга, вызванные гибелью клеток и отеком после травм или ишемического инсульта, абсцессы и новообразования, позволяет оценить ликвороциркуляцию, определяя величину и расположение вентрикулярной системы.

КТ-ангиография позволяет оценить:

- строение сосудистой системы головного мозга на всех уровнях;
- наличие тромбов и атеросклеротических бляшек на стенках сосудов;
- анатомию тканей, окружающих сосуд;
- скорость распространения контраста.

Компьютерный томограф Aquilion CXL 64 изображен на Рисунке 2.8.

Технические характеристики магнитно-резонансного томографа GESignaExcite 1,5T:

- встроенная функция многоканальной визуализации с помощью моментальной цифровой реконструкции срезов в режиме реального времени;



Рисунок 2.8 – Компьютерный томограф Aquilion CXL 64

- наличие в аппарате короткозамкнутых магнитов с криоохлаждением К4, способных генерировать однородное поле;
- минимизация артефактов достигается за счет дополнения основных восемнадцати сверхпроводящих катушек катушками для компенсации искажения при произвольных движениях пациента;
- градиентные катушки для режима сканирования всего тела пациента позволяют масштабировать изображения для сверхбыстрой обработки сигнала и выдачи результатов.

МРТ в неврологии: имеет больше функциональных возможностей для получения прицельного качественного изображения в трех проекциях с минимум артефактов от костных образований, с оценкой структуры всех глубинных отделов головного мозга и высокой дифференцировкой серого и белого вещества. МРТ способна четко визуализировать очаги демиелинизации и дифференцировать продукты распада эритроцитов, что позволяет установить давность кровоизлияния и отслеживать его в динамике. МРТ дает возможность выявлять инфаркт мозга в более ранние сроки, чем КТ, а такие методики как диффузно-

взвешенное изображение, позволяют диагностировать инфаркт мозга в первые минуты его развития [90, 93].

Магнитно-резонансный томограф GESignaExcite 1,5T представлен на Рисунке 2.9.



Рисунок 2.9 – Магнитно-резонансный томограф GESignaExcite 1,5T

2.2.2. Ультразвуковая доплерография

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, которые помогают добиться однородного разрешения по всему полю обзора, что снижает объемное усреднение и увеличивает общую однородность изображения как в ближнем, так и в дальнем поле. Матричная технология GE снижает компромисс между глубиной сканирования и разрешением.

Функциональные возможности аппарата:

- 1) диагностика стенозов, окклюзий экстра- и интракраниальных артерий;

- 2) диагностика аневризм, артериовенозных мальформаций различной локализации;
- 3) выявление гипоплазии в каротидном или вертебро-базилярном бассейнах;
- 4) выявление деформации хода артерий, врожденных сосудистых аномалий;
- 5) наличие недостаточности, усиления или асимметрии кровотока в сосудистых бассейнах.

Аппарат для ультразвуковой доплерографии Logiq 7 GE изображен на Рисунке 2.10.



Рисунок 2.10 – Аппарат Logiq 7 GE

2.3. Методики оценки лабораторного статуса для верификации окислительного стресса в исследуемых группах пациентов

Лабораторное исследование проводилось на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины (НИИ ЭБМ) ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. Забор крови для биохимического исследования проводился пациентам с геморрагическим инсультом на 1-ые, 5-ые и 10-ые сутки

заболевания, больным с и ишемическим инсультом – однократно в первые сутки поступления в специализированное неврологическое отделение для больных с нарушением мозгового кровообращения.

При выполнении биохимических анализов использовался концентрат лейкоцитов, стабилизированная кровь, взвесь плазмы, эритроцитов и сыворотки крови, которые были получены стандартным методом. Забор крови для проведения общего анализа осуществляли в пробирки «Vacuette», с сиреневой крышкой («Greinerbio-one», Австрия).

Среди основных методик, которые применялись в исследовании, следует отметить: спектрофотометрию, спектрокалориметрию, фотоэлектрокалориметрию и биохимлюминисценцию. Среди используемых в работе приборов: фотоэлектрокалориметр, спектрокалориметр «Спекол-10» с насадкой для определения величины флуоресценции, спектрофлуориметр «Ф-8», спектрофотометры СФ-26 и СФ-56, хемилюминометр. Биохимические исследования проводили на биохимическом анализаторе ClimaMC-15 (Испания).

Ниже отображены методики исследования продуктов СРО белков, липидов, метаболитов оксида азота и показателей системы антиоксидантной защиты с обозначением единиц измерения согласно методическим рекомендациям по лабораторной диагностике [3, 21, 40, 41, 48, 58, 59, 60, 95, 96].

1, 2. Кетодиены и диеновые конъюгаты (ОЕ/мл*100) - первичные (нестойкие) метаболиты СРО липидов.

Исследуемый материал: гепаринизированная кровь.

Реактивы: 96% этиловый спирт, смесь гептан изопропиловый спирт 1:1.

Принцип аналитического метода: под действием АФК происходит перегруппировка двойных связей полиненасыщенных жирных кислот с образованием сопряженных диеновых структур.

Ход измерения: Экстрагирующую смесь добавляют в пробирки с исследуемой кровью и встряхивают около 2 минут. После центрифугирования перемещают 2 мл верхнего слоя в чистые пробирки и выпаривают на водяной бане. К остатку добавляют 3 мл этилового спирта и оставляют при комнатной

температуре. Вычисляют относительную плотность исследуемых проб при длинах волн 232 и 273 нм и сравнивают с контрольной, содержащей этанол.

3. СО-концевые остатки аминокислот (ОЕ/мл) – первичные метаболиты СРО белков. Для их анализа использовался метод оценки окислительной модификации белков.

Исследуемый материал – сыворотка (гемолизированная сыворотка не допускается для анализа) 100 мкл. Для взятия крови необходима пробирка с красной крышкой или сухая стеклянная центрифужная пробирка. Сыворотка получается стандартным методом, отбирается в эппендорф, хранится при $t + 8^{\circ}\text{C}$ в течение дня. Исследование проводится в день забора.

Методика исследования: основана на реакции взаимодействия окисленных остатков аминокислот с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ).

Ход измерения

Необходимо приготовление трех опытных проб. Для получения первой в пробирку помещают 0,05-0,1 мл сыворотки. Во второй к исследуемой сыворотке добавляют раствор в эквивалентном количестве, содержащий Fe^{2+} , ЭДТА и H_2O_2 . Контрольная проба формируется путем добавления 4 мл HCl к 0,05-0,1 мл исследуемого образца.

В каждую опытную пробу вносят по 1 мл 20%-ого раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУ), затем охлаждают и центрифугируют.

К образовавшемуся осадку добавляют 1 мл 2,4-ДНФГ, пробы инкубируют и центрифугируют в течение 15 минут.

Белковый осадок растворяют в 2,5 мл мочевины с последующей инкубацией. Спектрофотометрически определяют содержание карбонильных групп, измеряя оптическую плотность опытных проб в сравнении с контрольной, обработанной HCl .

Единицы измерения карбонильных групп исчисляются в нмоль на мл, или отнесенных на 1 мг белка. Степень окислительной модификации белков выражают в единицах оптической плотности при длине волны 340 нм, отнесенных на 1 г белка или 1 мл плазмы.

4. Малоновый диальдегид (мкМ/л) – вторичный метаболит СРО липидов.

Исследуемый материал – сыворотка (гемолизированная сыворотка не допускается для анализа) 300 мкл. Для взятия крови необходима пробирка с красной крышкой или сухая стеклянная центрифужная пробирка. Сыворотка получается стандартным методом, отбирается в эппендорф, хранится при $t + 8^{\circ}\text{C}$ в течение дня. Исследование проводится в день забора биоматериала.

Реактивы: раствор 2-тиобарбитуровой кислоты (2-ТБК), раствор трихлоруксусной кислоты (ТХУ), дистиллированная вода.

Принцип аналитического метода. Определение МДА в крови основано на взаимодействии МДА при высокой температуре в кислой среде с 2-ТБК, с образованием окрашенного триметилового комплекса с максимум поглощения при 532 нм.

Ход измерения

В химические пробирки к 2,5 мл образца добавляют 2,5 мл 10%-го раствора ТХУ. После центрифугирования проб к 3 мл полученного раствора добавляют 1,5 мл 0,8%-ной 2-тиобарбитуровой кислоты (2-ТБК), перемешивают. Закрытые пробками или фольгой пробирки помещают на водяную баню, далее охлаждают и центрифугируют. После приобретения раствором розовой окраски измеряют коэффициент пропускания света ($T\%$) относительно контрольной пробы, содержащей 2,5 мл дистиллированной воды; 2,5 мл 10 %-й ТХУ; 1,5 мл 0,8 %-го раствора 2-ТБК.

Расчет содержания МДА проводится по формуле:

$$C = T\% \cdot E$$

где $T\%$ – коэффициент пропускания света;

$E = 15,8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ – коэффициент молярной экстинкции.

5. Битирозиновые сшивки (битирозин) (ОЕ/мл) – это вторичные метаболиты СРО белков.

Принцип аналитического метода базируется на регистрации с помощью спектрофлуориметрии оптической плотности освобождаемых высокомолекулярных пептидов трихлоруксусной кислоты в сыворотке крови.

6. Флуоресцирующие основания Шиффа (ОЕ/мл*100) – конечный метаболит СРО белков и липидов.

Исследуемый материал – сыворотка крови.

Реактивы: метиловый спирт, очищенный хлороформ, серная кислота, экстрагирующий раствор хлороформ-метанол 2:1, раствор хинин-сульфата.

Принцип аналитического метода: метод базируется на измерении флуоресценции оснований Шиффа, извлекаемых из сыворотки крови липидными растворителями

Ход измерения

В пробирку к 1 мл исследуемой сыворотки добавляют 4 мл раствора хлороформ-метанол. Перемешав содержимое пробирок, их размещают на водяную баню, центрифугируют и фильтруют нижний хлороформный слой. Приступают к измерению флуоресценции экстрактов хлороформа, флуоресценции стандартного раствора и чистого хлороформа.

7. Метаболиты оксида азота (мкМ/л) – образуются вследствие окисления азотсодержащих активных функциональных групп.

Принцип аналитического метода: метод базируется на восстановлении хлоридом ванадия (III) NO_3^- до NO_2^- с дальнейшим измерением концентрации нитрата с использованием реактива Грисса методом фотоэлектрокалориметрии.

8. Витамин E (мкМ/л) – эндогенный биоантиоксидант.

Исследуемый материал – сыворотка крови.

Реактивы: 96 %-й спирт этиловый; гексан; бензол; раствор FeCl_3 в этаноле; 0,05 %-й раствор орто- или батофенантролина в этаноле.

Принцип аналитического метода: метод основан на определении ионов Fe^{2+} , образующихся в результате взаимодействия токоферолов с FeCl_3 , в виде окрашенного комплекса с орто – или батофенантролином.

Ход измерения

В пробирки добавляют по 1 мл сыворотки крови и 1 мл этилового спирта, с последующим внесением 3 мл гексана. Пробы встряхивают и центрифугируют. Выпаривают гексан на водяной бане и к сухому остатку прибавляют 1 мл

0,025 %-го раствора FeCl_3 . В пробы вносят по 1 мл 0,05 %-го раствора орто- или батофенантролина. Измеряют оптическую плотность опытной и контрольной проб при длине волны 510 или 535 нм.

9. Белковые тиолы (мМ/л) – SH-группы белков и аминокислот.

Исследуемый материал – цельная кровь, сыворотка.

Принцип аналитического метода: сульфгидрильная группа, являющаяся составной частью белковых тиолов, взаимодействует с п-хлормеркурибензоатом с образованием меркаптидов, в результате чего происходит увеличение оптической плотности раствора.

Ход измерения: 0,1мл крови гемолизируют разведением водой в 30 раз. Далее к гемолизированной крови добавляют 1мл 10%-й метафосфорной кислоты и центрифугируют. В центрифугате определяют SH-группы, не связанные с белком. Готовят раствор объемом 10 мл путем добавления 1мл 5М раствора п-хлормеркурибензоата, депротеинизированной крови и соответствующего количества ацетатного буфера с последующим инкубированием смеси при комнатной температуре.

Для приготовления контрольного раствора вместо п-хлормеркурибензоата берется 1 мл воды.

Содержание SH-групп выражают в мкг, после чего ведут перерасчет в мг% или мМ/л.

10. Восстановленный глутатион (мМ/л) – эндогенный биоантиоксидант.

Исследуемый материал – гепаринизированная кровь.

Реактивы: 0,3 М фосфатный буфер; 20 %-й раствор трихлоруксусной кислота (ТХУ); реактив Элмана.

Принцип аналитического метода: При взаимодействии сульфгидрильной группы глутатиона (GSH) с реактивом Элмана в эквивалентных количествах синтезируется тионитрофенильный анион, имеющий желтый цвет с максимумом поглощения при 412 нм.

Ход измерения

Проводят измерение оптической плотности проб при $\lambda = 412$ нм.

В центрифужной пробирке восьмикратно разводят сыворотку и добавляют 1,0 мл 20%-ой ТХУ. Пробу перемешивают, охлаждают и центрифугируют. В химических пробирках смешивают 0,5 мл фосфатного буфера с 1,0 мл надосадочной жидкости. В опытную пробирку добавляют реактив Элмана, а в контрольную пробирку – метанол.

Концентрация (С)восстановленного глутатиона выражается мМ/л и рассчитывается по формуле:

$$C = \frac{E_{on} - E_k}{13,1 \cdot 10^3} \cdot 72,6 \cdot 10^3$$

где E_{on} – оптическая плотность опытной пробы; E_k – оптическая плотность контрольной пробы; 72,6 – фактор разведения; $13,1 \cdot 10^3$ – коэффициент молярной экстинкции реактива Элмана.

11. Общая антиокислительная активность плазмы крови (квант/с·мл) – это кумулятивная антиокислительная активность витаминов, белков, эндогенных биоантиоксидантов.

Исследуемый материал – плазма крови.

Реактивы: фосфатный буфер; раствор 2,6-дихлорфенолиндофенола в окисленной форме; раствор FeSO_4 .

Принцип аналитического метода: метод базируется на фиксации скорости окисления восстановленной формы 2,6-дихлорфенолиндофенола (2,6-ДХФИХ) кислородом.

Ход измерения

В термостатируемую пробирку добавляют фосфатный буфер, раствор 2,6-ДХФИХ, раствор FeSO_4 и активно перемешивают. Далее добавляют исследуемую плазму крови и в течение 5 минут с интервалом 30 секунд фиксируют оптическую плотность при 600 нм. Скорость окисления 2,6-ДХФИХ измеряют с помощью добавления дистиллированной воды вместо исследуемой плазмы.

12. Супероксиддисмутаза (ОЕ/мг гемоглобина).

Исследуемый материал – эритроциты, отмытые от плазмы 0,9 %-м р-ром NaCl

Реактивы: 0,2 мМ р-р ЭДТА-Na; 0,05 М р-р тетраметилендиамина (ТЭМЭДа); 0,034 мМ р-р рибофлавина; 0,2 мМ р-р паранитротетразолия хлористого; 0,1 М фосфатный буфер, рН 7,4; 0,1 М фосфатный буфер, рН 9,85; 1 %-й р-р KI; 0,9 %-й р-р NaCl; смесь хлороформ – этанол.

Принцип аналитического метода: Расчет активности СОД проводится путем оценки скорости восстановления тетразолия нитросинего (НСТ) в неэнзиматической среде.

Ход измерения

Отмытую эритроцитарную массу гемолизируют холодной дистиллированной водой и переносят в центрифужные пробирки, добавляя 0,5 мл смеси хлороформ-этанола. После центрифугирования половину полученного биологического материала помещают в кипящую водяную баню, а вторую половину – в ледяную водяную баню. Далее готовят среды инкубации путем добавления биологического материала к следующим реактивам: 0,1 М фосфатный буфер, рН 7,4; 0,1 М фосфатный буфер, рН 9,85; 0,05 М р-р ТЭМЭДа, 0,85 М р-р п-нитротетразолия, 0,034 мМ р-р рибофлавина. Полученные пробы облучают, включая лампы дневного света в течение 5 минут. В пробирки вносят по 1 мл 1 %-го раствора KI. Проводят измерение оптической плотности каждой пробы с помощью фотоэлектроколориметра.

13. Глутатионпероксидаза (мкМ/л*мин).

Исследуемый материал – сыворотка крови.

Реактивы: 0,1 М фосфатный буфер, рН 7,4; р-р восстановленного глутатиона; р-р перекиси водорода; 10 %-й р-р трихлоруксусной кислоты (ТХУ); 0,3 М фосфатный буфер, рН 8,0; реактив Элмана.

Принцип аналитического метода: Активность ГПО рассчитывают по уменьшению в среде инкубации восстановленного глутатиона, который окисляется за счет действия ГПО.

Ход измерения

В химической пробирке гемолизируют исследуемую сыворотку холодной дистиллированной водой и приливают 1 мл р-ра глутатиона. По 0,5 мл

полученной смеси вносят в центрифужные пробирки и инкубируют их на водяной бане. В опытную пробирку вносят 0,1 мл р-ра перекиси водорода с последующим вливанием как в опытную, так и в контрольную пробирки 2 мл 10 %-й ТХУ и центрифугированием проб. К надосадочному раствору из обеих проб приливают фосфатный буфер, рН 8,0, а затем реактив Эллмана.

Измерение активности ГПО проводится в среде спектрофотометрирования при $\lambda = 412$ нм.

14. Глутатионредуктаза (мкМ /л*мин).

Исследуемый материал – сыворотка крови.

Реактивы: 0,1 М фосфатный буфер, рН 7,4; р-р окисленного глутатиона; 5,35 мМ р-р НАДФН₂; 10 %-й р-р трихлоруксусной кислоты (ТХУ); 0,3 М фосфатный буфер, рН 8,0; реактив Эллмана.

Принцип аналитического метода: Активность ГРУ рассчитывают по степени увеличения в среде инкубации восстановленного глутатиона, который переходит из окисленной в восстановленную форму за счет действия фермента ГРУ.

Ход измерения

В химической пробирке гемолизируют исследуемую сыворотку холодной дистиллированной водой и приливают 2 мл р-ра окисленного глутатиона. По 1 мл полученной смеси вносят в центрифужные пробирки и инкубируют их на водяной бане. В опытную пробирку вносят 0,1 мл р-ра НАДФН₂ с последующим вливанием, как в опытную, так и в контрольную пробирки 1 мл 10 %-й ТХУ и центрифугированием проб. К надосадочному раствору из обеих проб приливают фосфатный буфер, рН 8,0, а затем реактив Эллмана. Измерение активности ГРУ проводится в среде спектрофотометрирования при $\lambda = 412$ нм.

В Таблице 2.1 отражены референтные значения исследованных нами лабораторных маркеров окислительного стресса.

Данное клинико-лабораторное исследование в необходимом объеме было проведено 160 больным с геморрагическим и ишемическим инсультом. Эти же исследования проводились и у 30 здоровых доноров контрольной группы.

Таблица 2.1

Референтные значения лабораторных маркеров окислительного стресса

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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты лабораторных исследований в двух клинических группах пациентов с геморрагическим и ишемическим инсультом в сравнении с донорами

3.1.1. Статистическая обработка полученных данных исследования

Пациентам обеих клинических групп и контрольной группы, в которую вошли доноры, был проведен необходимый объем лабораторных исследований, включающий измерение 14 параметров и показателей для оценки интенсификации процессов СРО и активности эндогенной системы АОЗ, результаты которого представлены в таблицах 1-3 Приложения 3.

Для оценки достоверности различия значений показателей в исследуемых группах пациентов с ишемическим инсультом, геморрагическим инсультом и донорами, по каждому исследуемому параметру рассчитывались выборочные средние и 95-процентные доверительные интервалы для генеральных средних величин. Для количественных показателей достоверность их различия оценивалась на основе t-критерия Стьюдента, а для качественных признаков использовался критерий «хи-квадрат» (χ^2), в том числе с поправкой Йейтса. Степень достоверности принималась при $p < 0,05$. Математические вычисления производились с использованием следующих выражений:

$$\tilde{x} - \Delta_{\tilde{x}} \leq \bar{x} \leq \tilde{x} + \Delta_{\tilde{x}}, \quad (3.1)$$

$$\Delta_{\tilde{x}} = t \mu_{\tilde{x}}, \quad (3.2)$$

$$\mu_{\tilde{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}, \quad (3.3)$$

где $\bar{x}$ – генеральная средняя величина, $\tilde{x}$ – выборочная средняя величина, $\Delta_{\tilde{x}}$ – предельная ошибка выборочной средней величины, $\mu_{\tilde{x}}$ – среднеквадратическая стандартная ошибка, t – коэффициент доверия (t-статистика Стьюдента, при

доверительной вероятности $p=0,95$, $t=1,96$), s – среднеквадратическое отклонение в выборке, n – объем выборки.

По каждому анализируемому показателю проводилось сравнение значений выборочных средних для всех исследуемых групп.

Критерий для проверки гипотезы о равенстве (неравенстве) выборочных средних базируется на статистике:

$$t = \frac{\tilde{x}_1 - \tilde{x}_2}{s \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{m}}}, \quad (3.4)$$

которая имеет распределение Стьюдента с $n+m-2$ степенями свободы.

В таблицах 3.1 – 3.18 приведены результаты расчетов: 95-ти процентные доверительные интервалы для выборочных средних, значения критерия t , выдвинутые гипотезы и их вероятности.

3.1.2. Сравнительная динамика параметров первичных, вторичных и конечных продуктов свободнорадикального окисления белков, липидов и показателей метаболитов оксида азота при геморрагическом и ишемическом инсульте относительно доноров

Результаты сопоставления параметров первичных продуктов СРО белков и липидов у пациентов с ГИ, ИИ (клинические группы) и доноров (контрольная группа) представлены в таблицах 3.1 – 3.3.

Кетодиены и диеновые конъюгаты – первичные метаболиты свободнорадикального окисления липидов. Это нестойкие вещества, которые быстро подвергаются распаду до малонового диальдегида. Они обладают высокой биологической активностью, инициируя и активируя СРО липидов по типу феномена «снежной лавины». Первичными продуктами СРО белков выступают СО-концевые остатки аминокислот. Они также являются нестойкими, быстро разрушаются с образованием битирозина и наделены высокой реакционной активностью, оказывая негативное деструктивное воздействие на биомолекулы.

Как видно из Таблиц 3.1 и 3.2, по всем перечисленным показателям имеются достоверные различия (при $p < 0,05$) между пациентами с геморрагическим и ишемическим инсультом и донорами. При этом следует отметить, что результаты сравнения групп с ГИ и ИИ показали, что у пациентов с геморрагическим инсультом достоверно выше уровень диеновых конъюгатов ($44,07 \pm 0,23$ против $40,07 \pm 0,16$ отн.ед.опт.пл./мл*100) и СО-концевых остатков аминокислот ($0,43 \pm 0,01$ против $0,40 \pm 0,01$ отн. ед.опт.пл/мл) и ниже уровень кетодиенов ($16,42 \pm 2,70$ против $21,25 \pm 0,60$ отн.ед.опт.пл./мл*100) (Таблица 3.3).

Таблица 3.1

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)	$19,6243 \pm 0,166$	$16,4166 \pm 2,691$	3,2077	2,0177	$x_1 > x_2$	95,23
СО-концевые остатки аминокислот, (отн. ед.опт.пл/мл)	$0,4635 \pm 0,005$	$0,4347 \pm 0,005$	0,0288	7,4472	$x_1 > x_2$	99,99
Диеновые конъюгаты, (отн.ед.опт.пл./мл *100)	$34,5705 \pm 0,372$	$44,0669 \pm 0,226$	-9,4964	-44,9219	$x_1 < x_2$	99,99

Таблица 3.2

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

Показатель	Доверительный интервал		Отличие показателей	t	Выдвинутая гипотеза	Вероятность гипотезы, %
	Доноры (x_1)	ИИ (x_2)				
Кетодиены, (отн.ед.опт.пл./мл *100)	19,6243±0,166	21,2524±0,592	-1,6281	-4,5636	$x_1 < x_2$	99,99
СО-концевые остатки аминокислот, (отн. ед.опт.пл/мл)	0,4635±0,005	0,4042±0,008	0,0593	11,149	$x_1 > x_2$	99,99
Диеновые конъюгаты, (отн.ед.опт.пл./мл *100)	34,5705±0,372	40,0675±0,161	-5,497	-29,041	$x_1 < x_2$	99,99

Таблица 3.3

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

Показатель	Доверительный интервал		Отличие показателей	t	Выдвинутая гипотеза	Вероятность гипотезы, %
	ИИ (x_1)	ГИ (x_2)				
Кетодиены, (отн.ед.опт.пл./мл *100)	21,2524±0,592	16,4166±2,691	4,8353	14,2546	$x_1 > x_2$	99,99
СО-концевые остатки аминокислот, (отн. ед.опт.пл/мл)	0,4042±0,008	0,4347±0,005	-0,0305	-6,1151	$x_1 < x_2$	99,99
Диеновые конъюгаты, (отн.ед.опт.пл./мл *100)	40,0675±0,161	44,0669±0,226	-3,9994	-28,246	$x_1 < x_2$	99,99

Динамика параметров вторичных продуктов СРО липидов и белков продемонстрирована в таблицах 3.4 – 3.6.

Битирозин (битирозиновые сшивки) является вторичным, более устойчивым метаболитом СРО белков, который образуется при деструкции тирозина.

Малоновый диальдегид (альдегид малоновой кислоты) является химически активным метаболитом, который способен вступать в реакцию с фосфолипидами, нуклеиновыми кислотами и аминокислотами. Данное соединение имеет токсичные свойства, проявляющиеся в виде изменения конформационной структуры биомембран с избыточным прохождением ионов кальция внутрь клетки, а также инаktivацией многих ферментов (гидроксилазы, цитохромоксидазы и др.).

Как видно из Таблиц 3.4 и 3.5, по обоим показателям имеются достоверные различия (при $p < 0,05$) между пациентами с геморрагическим и ишемическим инсультом и донорами. При этом следует отметить, что результаты сравнения групп с ГИ и ИИ показали, что у пациентов с геморрагическим инсультом достоверно ниже уровень малонового диальдегида ($1,74 \pm 0,06$ против $1,86 \pm 0,01$ мкМ/л), по уровню битирозиновых сшивок достоверных различий (при $p < 0,05$) не выявлено (Таблица 3.6).

Таблица 3.4

Результаты сравнения значений параметров вторичных 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)				
Битирозиновые сшивки, (отн. ед. опт. пл/мл)	$0,2993 \pm 0,003$	$0,3496 \pm 0,002$	-0,0503	-30,304	$x_1 < x_2$	99,99
Малоновый диальдегид, (мкМ/л)	$1,3563 \pm 0,012$	$1,7425 \pm 0,062$	-0,3862	-10,4821	$x_1 < x_2$	99,99

Таблица 3.5

Результаты сравнения значений параметров вторичных продуктов СРО белков и липидов у доноров (x_1) и пациентов с ишемическим инсультом (ИИ – x_2)

Показатель	Доверительный интервал		Отличие показателей	t	Выдвинутая гипотеза	Вероятность гипотезы, %
	Доноры (x_1)	ИИ (x_2)				
Битирозиновые сшивки, (отн. ед. опт. пл/мл)	0,2993±0,003	0,3497±0,003	-0,0504	-25,4443	$x_1 < x_2$	99,99
Малоновый диальдегид, (мкМ/л)	1,3563±0,012	1,8605±0,004	-0,5042	-88,131	$x_1 < x_2$	99,99

Таблица 3.6

Результаты сравнения значений параметров вторичных продуктов СРО белков и липидов у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ - x_1) и пациентов с геморрагическим инсультом (ГИ – x_2)

Показатель	Доверительный интервал		Отличие показателей	t	Выдвинутая гипотеза	Вероятность гипотезы, %
	ИИ (x_1)	ГИ (x_2)				
Битирозиновые сшивки, (отн. ед. опт. пл/мл)	0,3497±0,003	0,3496±0,002	0,00015	0,088894	$x_1 > x_2$	92,949
Малоновый диальдегид, (мкМ/л)	1,8605±0,004	1,7425±0,062	0,118	3,73	$x_1 > x_2$	99,95

Флуоресцирующие основания Шиффа – третичные, устойчивые метаболиты свободнорадикального окисления, синтезируются путем взаимодействия карбонильной группы МДА с аминок группой белков, обладают высокой реакционной активностью с деструктивным влиянием на клеточные мембраны и

биополимеры. Также увеличение параметров оснований Шиффа свидетельствует о хронической направленности течения процесса интенсификации СРО липидов и белков, что продемонстрировано в таблицах 3.7 – 3.9, из которых видно, что в группах больных с ИИ и ГИ значение данного показателя достоверно выше, чем у доноров (при $p < 0,05$). При сравнении больных с ГИ (группа 1) и ИИ (группа 2) достоверно более высокое значение флуоресцирующего основания Шиффа отмечено у лиц второй клинической группы ($37,08 \pm 0,34$ против $34,13 \pm 0,22$ отн.ед.опт.пл/мл*100) (Таблица 3.9).

Таблица 3.7

Результаты сравнения значения флуоресцирующих оснований Шиффа 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)				
Флуоресцирующие основания Шиффа, (отн.ед.опт.пл/мл*100)	$22,6041 \pm 0,416$	$34,1327 \pm 0,219$	-11,5286	-51,4043	$x_1 < x_2$	99,99

Таблица 3.8

Результаты сравнения значения флуоресцирующих оснований Шиффа у доноров (x_1) и пациентов с ишемическим инсультом (ИИ – x_2)

Показатель	Доверительный интервал		Отличие показателей	t	Выдвинутая гипотеза	Вероятность гипотезы, %
	Доноры (x_1)	ИИ (x_2)				
Флуоресцирующие основания Шиффа, (отн.ед.опт.пл/мл*100)	$22,6041 \pm 0,416$	$37,0831 \pm 0,339$	-14,479	-53,4022	$x_1 < x_2$	99,99

Таблица 3.9

Результаты сравнения значения флуоресцирующих оснований Шиффа
у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ - x_1)
и пациентов с геморрагическим инсультом (ГИ - x_2)

Показатель	Доверительный интервал		Отличие показателей	t	Выдвинутая гипотеза	Вероятность гипотезы, %
	ИИ (x_1)	ГИ (x_2)				
Флуоресцирующие основания Шиффа, (отн.ед.опт.пл/мл*100)	37,0831±0,339	34,1327±0,219	2,9504	14,3395	$x_1 > x_2$	99,99

В таблицах 3.10 – 3.12 представлены результаты сравнения значений суммарных показателей метаболитов оксида азота, которым присуще прооксидантные свойства, вследствие чего при взаимодействии последних с супероксидным анион-радикалом, синтезируются токсичные метаболиты, в особенности, для центральной нервной системы.

Таблица 3.10

Результаты сравнения значений суммарных показателей метаболитов оксида азота $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ 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)				
Суммарные показатели метаболитов оксида азота $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ (мкМ/л)	21,2249±0,055	24,5110±0,100	-3,2861	-51,3033	$x_1 < x_2$	99,99

Таблица 3.11

Результаты сравнения значений суммарных показателей метаболитов оксида азота $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ у доноров (x_1) и пациентов с ишемическим инсультом (ИИ - x_2)

Показатель	Доверительный интервал		Отличие показателей	t	Выдвинутая гипотеза	Вероятность гипотезы, %
	Доноры (x_1)	ИИ (x_2)				
Суммарные показатели метаболитов оксида азота $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ (мкМ/л)	21,2249±0,05	23,2715±0,92	-2,0466	-3,7347	$x_1 < x_2$	99,95

Таблица 3.12

Результаты сравнения значений суммарных показателей метаболитов оксида азота $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ - x_1) и пациентов с геморрагическим инсультом (ГИ - x_2)

Показатель	Доверительный интервал		Отличие показателей	t	Выдвинутая гипотеза	Вероятность гипотезы, %
	ИИ (x_1)	ГИ (x_2)				
Суммарные показатели метаболитов оксида азота $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ (мкМ/л)	23,2715±0,92	24,5110±0,100	-1,2395	-2,6039	$x_1 < x_2$	98,89

Из представленных данных видно, что в группах больных с ГИ и ИИ значение данного показателя достоверно выше, чем у доноров (при $p < 0,05$). При сравнении больных с ГИ (группа 1) и ИИ (группа 2) достоверно более высокое значение суммарных показателей метаболитов оксида азота отмечено у лиц первой клинической группы (24,51±0,10 против 23,27±0,92 мкМ/л) (Таблица 3.12).

3.1.3. Вариабельность колебаний показателей активности неферментативного и ферментативного звеньев системы антиоксидантной защиты при геморрагическом и ишемическом инсульте в сравнении с донорами

В таблицах 3.13 – 3.15 представлены результаты сравнения значений показателей неферментативного звена АОЗ.

Восстановленный глутатион – эндогенный биоантиоксидант, важнейшее звено редокс системы антиперекисного комплекса глутатиона, взаимодействуя с АФК и свободными радикалами, является субстратом для действия глутатионпероксидазы.

Витамин Е – биоантиоксидант, способный нейтрализовать такие АФК, как синглетный кислород, гидроксильный радикал, перекись водорода. Кроме того, выполняет протективную и иммуномодулирующую функции в организме.

Белковые тиолы – обеспечивают поддержание окислительно-восстановительного гомеостаза клеток путем инактивации АФК и свободных радикалов за счет сульфгидрильных групп.

Общая антиокислительная активность плазмы крови представляет собой суммарную антиокислительную активность витаминов, белков, эндогенных биоантиоксидантов.

Как видно из Таблиц 3.13 и 3.14, по всем перечисленным показателям имеются достоверные различия (при $p < 0,05$) между пациентами клинических групп исследования и донорами. При этом следует отметить, что результаты сравнения групп с ГИ и ИИ показали, что у пациентов с геморрагическим инсультом достоверно выше уровень витамина Е ($21,77 \pm 0,38$ против $17,83 \pm 0,28$ мкМ/л) и ниже уровень восстановленного глутатиона ($0,30 \pm 0,01$ против $0,43 \pm 0,002$ мМ/л), белковых тиолов ($26,48 \pm 0,54$ против $36,93 \pm 0,16$ мМ/л) и общей антиокислительной активности ($8,830 \pm 0,06$ против $9,08 \pm 0,06$) (Таблица 3.15).

Таблица 3.13

Результаты сравнения значений показателей активности неферментативного звена АОЗ 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)				
Витамин Е, (мкМ/л)	23,8636±0,225	21,7666±0,381	2,097	8,5415	$x_1 > x_2$	99,99
Восстановленный глутатион, (мМ/л)	0,5723±0,005	0,3033±0,009	0,269	47,4027	$x_1 > x_2$	99,99
Общая антиокислительная активность, (квант/с · мл)	8,4605±0,049	8,8250±0,063	-0,3645	-8,5229	$x_1 < x_2$	99,99
Белковые тиолы, (мМ/л)	38,9000±0,187	26,4835±0,541	12,4165	37,8165	$x_1 > x_2$	99,99

Таблица 3.14

Результаты сравнения значений показателей активности неферментативного звена АОЗ у доноров (x_1) и пациентов с ишемическим инсультом (ИИ - x_2)

Показатель	Доверительный интервал		Отличие показателей	t	Выдвинутая гипотеза	Вероятность гипотезы, %
	Доноры (x_1)	ИИ (x_2)				
Витамин Е, (мкМ/л)	23,8636±0,225	17,8335±0,281	6,0301	31,1733	$x_1 > x_2$	99,99
Восстановленный глутатион, (мМ/л)	0,5723±0,005	0,4283±0,002	0,144	55,5818	$x_1 > x_2$	99,99
Общая антиокислительная активность, (квант/с · мл)	8,4605±0,049	9,0827±0,059	-0,6222	-15,1861	$x_1 < x_2$	99,99
Белковые тиолы, (мМ/л)	38,8781±0,188	36,9326±0,163	1,9455	15,3296	$x_1 > x_2$	99,99

Таблица 3.15

Результаты сравнения значений показателей активности неферментативного звена АОЗ у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ – x_1) и пациентов с геморрагическим инсультом (ГИ – x_2)

Показатель	Доверительный интервал		Отличие показателей	t	Выдвинутая гипотеза	Вероятность гипотезы, %
	ИИ (x_1)	ГИ (x_2)				
Восстановленный глутатион, (мМ/л)	0,4283±0,002	0,3033±0,009	0,125	27,2223	$x_1 > x_2$	99,99
Витамин Е, (мкМ/л)	17,8335±0,281	21,7666±0,381	-3,9331	-16,2877	$x_1 < x_2$	99,99
Белковые тиолы, (мМ/л)	36,9326±0,163	26,4835±0,541	10,6927	68,3464	$x_1 > x_2$	99,99
Общая антиокислительная активность, (квант/с · мл)	9,0827±0,059	8,8250±0,063	0,2577	5,8526	$x_1 > x_2$	99,99

В таблицах 3.16 – 3.18 отражена динамика показателей активности ферментативного звена АОЗ.

Глутатионпероксидаза (ГПО) и глутатионредуктаза (ГРУ) формируют, так называемый антиоксидантный антиперекисный комплекс, в котором ГПО катализирует превращение перекиси водорода и гидропероксидов соответственно до воды и гидроксипроизводных за счет восстановленного глутатиона. А ГРУ, в свою очередь, поддерживает равновесную концентрацию восстанавливаемого глутатиона, участвуя в реакциях восстановления его окисленной формы.

Супероксиддисмутаза (СОД) – субстратиндуцируемый фермент, который, реагируя с активными формами кислорода, переводит последние в перекись водорода, с последующей её нейтрализацией.

Таблица 3.16

Результаты сравнения значений показателей активности ферментативного звена АОЗ 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)				
Глутатионпероксидаза (мкМ/л*мин)	9,6802±0,064	8,4242±0,052	1,256	30,1157	$x_1 > x_2$	99,99
Глутатионредуктаза (мкМ/л*мин)	372,1577±1,28	369,7844±4,09	2,3733	0,955608	$x_1 > x_2$	65,724
Супероксиддисмутаза (ОЕ/мг гемоглобина)	1,1396±0,007	1,2103±0,001	-0,0707	-21,3147	$x_1 < x_2$	99,99

Таблица 3.17

Результаты сравнения значений показателей активности ферментативного звена АОЗ у доноров (x_1) и пациентов с ишемическим инсультом (ИИ – x_2)

Показатель	Доверительный интервал		Отличие показателей	t	Выдвинутая гипотеза	Вероятность гипотезы, %
	Доноры (x_1)	ИИ (x_2)				
Глутатионпероксидаза (мкМ/л*мин)	9,6802±0,064	10,7166±0,130	-1,0364	-12,6646	$x_1 < x_2$	99,99
Глутатионредуктаза (мкМ/л*мин)	372,1577±1,28	360,5083±1,38	11,6494	11,7361	$x_1 > x_2$	99,99
Супероксиддисмутаза (ОЕ/мг гемоглобина)	1,1396±0,007	1,3129±0,029	-0,1733	-9,9143	$x_1 < x_2$	99,99

Таблица 3.18

Результаты сравнения значений показателей активности ферментативного звена АОЗ у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ - x_1) и пациентов с геморрагическим инсультом (ГИ - x_2)

Показатель	Доверительный интервал		Отличие показателей	t	Выдвинутая гипотеза	Вероятность гипотезы, %
	ИИ (x_1)	ГИ (x_2)				
Глутатионпероксидаза (мкМ/л*мин)	10,7166±0,130	8,4242±0,052	2,2924	32,0426	$x_1 > x_2$	99,99
Глутатионредуктаза (мкМ/л*мин)	360,5083±1,38	369,7844±4,09	-9,2761	-4,2044	$x_1 < x_2$	99,98
Супероксиддисмутаза (ОЕ/мг гемоглобина)	1,3129±0,029	1,2103±0,001	0,1026	6,9106	$x_1 > x_2$	99,99

Как видно из Таблиц 3.16 и 3.17, почти по всем показателям активности ферментативного звена АОЗ имеются достоверные различия (при $p < 0,05$) между пациентами клинических групп исследования и донорами, исключение составляет только глутатионредуктаза, по которой не выявлено достоверных различий между пациентами с геморрагическим инсультом и донорами. Результаты сравнения групп с ГИ и ИИ показали, что у пациентов с геморрагическим инсультом достоверно выше уровень глутатионредуктазы (369,78±4,09 против 360,51±1,38 мкМ/л*мин) и ниже уровень глутатионпероксидазы (8,42±0,05 против 10,72±0,13 мкМ/л*мин) и супероксиддисмутазы (1,21±0,001 против 1,31±0,03) (Таблица 3.18).

3.1.4. Динамическая оценка параметров молекулярных продуктов свободнорадикального окисления, метаболитов оксида азота и показателей активности системы антиоксидантной защиты по критериям тяжести и исхода геморрагического инсульта

В первые сутки заболевания в клинической группе пациентов с геморрагическим инсультом был проведен сравнительный анализ десяти наиболее информативных параметров СРО липидов, белков различных уровней, показателей метаболитов оксида азота и показателей активности эндогенной системы АОЗ по критериям тяжести и исхода ГИ, результаты которого представлены в таблицах 3.19 – 3.20.

Таблица 3.19

Результаты сравнения параметров молекулярных продуктов СРО белков, липидов, метаболитов оксида азота и показателей активности эндогенной системы АОЗ у пациентов с ГИ: в подгруппе выживших пациентов (I - x_1) и пациентов с летальным исходом (II – x_2)

Показатель	Доноры	I (x_1) n=45	II (x_2) n=35	Критерий достоверности
Диеновые конъюгаты, (отн.ед.опт.пл./мл *100)	34,5705±0,372	42,0301±0,104	43,8979±0,221	p<0,05
Малоновый диальдегид, мкМ/л	1,3563±0,012	1,6541±0,057	1,8022±0,042	p<0,05
Битирозиновые сшивки, (отн. ед. опт. пл/мл)	0,2993±0,003	0,3487±0,012	0,3507±0,001	p<0,05
Флуоресцирующие основания Шиффа, ОЕ/мл • 100	22,6041±0,416	33,9829±0,007	34,3735±0,011	p<0,05
Восстановленный глутатион, (мМ/л)	0,5723±0,005	0,3019±0,008	0,3027±0,012	p>0,05
Суммарные показатели метаболитов оксида азота NO ₂ + NO ₃ , (мкМ/л)	21,2249±0,055	24,3211±0,058	24,4844±0,032	p<0,05

Продолжение Таблицы 3.19

Показатель	Доноры	I (x ₁) n=45	II (x ₂) n=35	Критерий достоверности
Витамин Е, (мкМ/л)	23,8636±0,225	19,8895±0,278	21,7467±0,389	p<0,05
Глутатионпероксидаза (мкМ/л*мин)	9,6802±0,064	8,5807±0,034	8,3911±0,052	p<0,05
Белковые тиолы, (мм/л)	38,9000±0,187	27,0132±0,234	25,9231±0,117	p<0,05
Супероксиддисмутаза (ОЕ/мг гемоглобина)	1,1396±0,007	1,2101±0,005	1,2071±0,004	p<0,05

Таблица 3.20

Результаты сравнения значений параметров молекулярных продуктов СРО белков, липидов, метаболитов оксида азота и показателей активности эндогенной системы АОЗ у пациентов с ГИ согласно распределению по степени тяжести неврологического дефицита: в подгруппах с легким инсультом (x₁), инсультом средней тяжести (x₂) и тяжелым инсультом (x₃)

Показатель	Доноры	Легкий инсульт (x ₁) n=17	Инсульт средней тяжести (x ₂) n=16	Тяжелый инсульт (x ₃) n=47	Критерий достоверности
Малоновый диальдегид, мкМ/л	1,3563±0,012	1,6781±0,050	1,6942±0,047	1,7562±0,044	p<0,05
Диеновые конъюгаты, (отн.ед.опт.пл./мл *100)	34,5705±0,372	43,0201±0,084	43,4579±0,051	44,2311±0,224	p<0,05
Флуоресцирующие основания Шиффа, ОЕ/мл • 100	22,6041±0,416	34,0127±0,282	34,0113±0,411	34,1739±0,388	p<0,05
Битиразиновые сшивки, (отн. ед. опт. пл/мл)	0,2993±0,003	0,3427±0,002	0,3477±0,001	0,3506±0,002	p<0,05

Продолжение Таблицы 3.20

Показатель	Доноры	Легкий инсульт (x_1) n=17	Инсульт средней тяжести (x_2) n=16	Тяжелый инсульт (x_3) n=47	Критерий достоверности
Суммарные показатели метаболитов оксида азота $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$, (мкМ/л)	21,2249 $\pm$ 0,055	24,3007 $\pm$ 0,076	24,3065 $\pm$ 0,036	24,4045 $\pm$ 0,089	p<0,05
Восстановленный глутатион, (мМ/л)	0,5723 $\pm$ 0,005	0,3030 $\pm$ 0,004	0,3033 $\pm$ 0,011	0,3035 $\pm$ 0,003	p<0,05
Витамин Е, (мкМ/л)	23,8636 $\pm$ 0,225	20,1395 $\pm$ 0,274	21,7467 $\pm$ 0,389	21,8472 $\pm$ 0,277	p<0,05
Белковые тиолы, (мМ/л)	38,9000 $\pm$ 0,187	26,8171 $\pm$ 0,154	26,4431 $\pm$ 0,113	27,0169 $\pm$ 0,217	p<0,05
Глутатионперокси даза (мкМ/л*мин)	9,6802 $\pm$ 0,064	8,5954 $\pm$ 0,048	8,6007 $\pm$ 0,035	8,4177 $\pm$ 0,047	p<0,05
Супероксиддисмутаза, (ОЕ/мг гемоглобина)	1,1396 $\pm$ 0,007	1,2071 $\pm$ 0,005	1,2081 $\pm$ 0,007	1,2135 $\pm$ 0,003	p<0,05

Из представленных данных (Таблица 3.19) видно, что в группе выживших пациентов достоверно меньше значения всех анализируемых показателей, за исключением показателей активности ферментативного звена АОЗ (белковые тиолы, глутатионпероксидаза и супероксиддисмутаза), значения которых в группе выживших оказались достоверно больше и уровня восстановленного глутатиона, по которому достоверных различий (при $p<0,05$) не выявлено. Из результатов сравнения значений показателей у пациентов с ГИ в зависимости от степени тяжести неврологического дефицита также установлены достоверные различия по всем анализируемым показателям, за исключением восстановленного глутатиона (Таблица 3.20).

3.2. Результаты клинического мониторинга пациентов с геморрагическим инсультом

Для исследования прогностических критериев течения геморрагического инсульта все пациенты первой клинической группы были разбиты на две подгруппы: подгруппу выживших (1 группа), в которую вошли 45 человек, и подгруппу умерших (2 группа), включающую 35 человек. Ко второй группе отнесены больные, у которых в течение 10 дней от начала инсульта наступил летальный исход.

Среди выживших было 19 женщин, имеющих средний возраст 56,6 лет и 25 мужчин со средним возрастом 62,7 года. В числе умерших также было 19 женщин, имеющих средний возраст 75,4 лет и 17 мужчин со средним возрастом 63,2 года. Следует отметить, что все поступившие с расстройствами сознания в первые часы инсульта пациенты вошли во вторую группу (умершие), а в группе выживших пациентов (группа 1) уровень сознания обследованных на момент поступления оценивался как «ясное».

Средний балл по шкале NIHSS в первой группе был равен 10,5, что соответствует инсульту средней степени тяжести, а во второй – 24,1 балла, что соответствует тяжелому инсульту. Помимо этого, выявлены различные значения оценок по шкалам Рэнкина (соответственно, 3,5 и 4,6 баллов в первой и второй группах обследованных) и Ривермид (1,61 и 0,3 балла соответственно), что свидетельствует о том факте, что уже на момент поступления у больных второй группы были в наличии более грубые нарушения жизнедеятельности и низкий потенциал реабилитационных возможностей пациентов.

В первой группе (выжившие) повторные инсульты были диагностированы у 15,1 % больных, а во второй группе (умершие) – у 19,2 % больных.

По локализации – в первой группе (выжившие) в 42,2 % случаев имели место лобарные ВМГ, в 36,8 % случаев отмечались смешанные и латеральные гематомы, по 10,5 % составили ВМГ в ЗЧЯ и медиальные гематомы. Во второй группе (умершие) на первом месте латеральные и смешанные гематомы (31,3 %

случаев), второе и третье место разделили – лобарные ВМГ и медиальные гематомы (по 25,0 % случаев), и на четвертом месте – ВМГ в ЗЧЯ (18,8 % случаев). В первой группе (выжившие) в 26,7 % случаев наблюдался прорыв крови в желудочковую систему, а во второй группе – в 37,8 % случаев.

Среди выживших больных (первая группа) были зарегистрированы гематомы средних и малых размеров (41 % и 59 % соответственно). В группе пациентов второй группы (умершие) в 57 % случаев наблюдались средние ВМГ, в 23 % случаев – малые ВМГ и в 20 % случаев – массивные кровоизлияния. Помимо этого, среди умерших пациентов в 21% случаев наблюдалась выраженная соматическая патология, что также могло оказать влияние на исход заболевания.

Ниже продемонстрированы клинические наблюдения пациентов с геморрагическим инсультом, дополненные результатами проведенного лабораторного исследования.

Клиническое наблюдение 1.

Больная Н., 61 года. Доставлена с жалобами на выраженное головокружение, двоение предметов перед глазами, тошноту, головную боль.

Анамнез заболевания. Страдает длительно артериальной гипертензией, постоянно принимает гипотензивные лекарственные препараты (лориста, бидоп). Оптимальные цифры АД – 130/90 мм.рт.ст. В анамнезе сахарный диабет, тип 2, инсулинпотребный. ОНМК, острый инфаркт миокарда в анамнезе отрицает. Начало заболевания острое, когда на фоне повышения АД до 220/120 мм.рт.ст. закружилась голова и началась многократная рвота. В течение двух часов состояние без динамики. Госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи в отделение для больных с нарушением мозгового кровообращения, БИТиР ВОКБ № 1.

Соматический статус. На момент поступления в стационар общее состояние тяжелое. Кожные покровы, слизистые оболочки бледно-розового цвета, влажные, чистые. Избыточное развитие подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу, ИМТ – 34 кг/м². Отеков, пастозности нет. ЧДД 18 в мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет. АД на правой и левой руках – 210/115 мм.рт.ст. Пульс 94 уд/мин, удовлетворительного наполнения и напряжения, ритмичный. Тоны

сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Мочеполовая система без особенностей.

Неврологический статус. Сознание ясное. Речь растянутая, скандированная. Черепные нервы: центральный парез VII нерва справа; при движении глазных яблок крупноразмашистый ротаторный нистагм, усиливающийся при взгляде вправо. Мышечная сила в конечностях: верхних – 5 баллов, нижних – 5 баллов, D=S. Мышечный тонус снижен в правых конечностях. Рефлексы с верхних и нижних конечностей: D=S, умеренные. Патологических стопных рефлексов нет. Чувствительность не нарушена. Менингеальные симптомы: РЗМ – 4 см, симптом Кернига – 100° с обеих сторон. Пальце-носовую и колено-пяточную пробы выполняет с атаксией и интенцией в правых конечностях. Пробы на дисметрию и адиадохокinez положительные справа. В позе Ромберга выраженная шаткость в правую сторону.

Данные лабораторных исследований.

ОАК: Лейкоциты – $10,5 \cdot 10^9$ /л; Эритроциты – $4,75 \cdot 10^{12}$ /л; Гемоглобин – 146 г/л; Тромбоциты – $220 \cdot 10^9$ /л.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 17 ммоль/л; билирубин общий – 5 ммоль/л; общий холестерин – 5,6 ммоль/л; креатинин – 62 ммоль/л

Система гомеостаза: МНО – 1,14; АЧТВ – 40 с; протромбиновое отношение – 1,12; тромбиновое время – 15 с; фибриноген – 8,3 г/л

Значения параметров СРО липидов и белков и показателей активности системы АОЗ:

№ п/п	Параметры и показатели	Значения
1	Кетодиены, ОЕ/мл · 100	16,04
2	Диеновые конъюгаты, ОЕ/мл · 100	44,7
3	СО-концевые остатки аминокислот, ОЕ/мл	0,43
4	Битирозиновые сшивки, ОЕ/мл	0,34
5	Малоновый диальдегид, мкМ/л	1,795

№ п/п	Параметры и показатели	Значения
6	Флуоресцирующие основания Шиффа, ОЕ/мл · 100	34,97
7	Суммарные показатели метаболитов оксида азота $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$, мкМ/л	24,43
8	Восстановленный глутатион, мкМ/л	0,301
9	Витамин Е, мкМ/л	19,89
10	Белковые тиолы, мкМ/л	26,3
11	Общая антиокислительная активность плазмы крови, квант/см · мл	9,18
12	Глутатионпероксидаза, мкМ/л · мин	8,32
13	Глутатионредуктаза, мкМ/л · мин	331,8
14	Супероксиддисмутаза (СОД), ОЕ/мг гемоглобина	1,211

Инструментальные методы исследования.

а) КТ головного мозга:



Заключение: ОНМК по геморрагическому типу с формированием внутримозговой гематомы в правой гемисфере мозжечка объемом 5 мл, прорывом крови в желудочковую систему. Внутренняя гидроцефалия.

б) УЗДС БЦА: Эхо-признаки атеросклероза СА со стенозированием средней трети правой ОСА ДО 40 %.

в) ЭКГ: ритм синусовый, ЭОС не отклонена

г) ЭХО-КГ: умеренная дилатация ЛЖ с незначительным снижением глобальной сократимости ЛЖ. Уплотнение аорты. Умеренная дилатация ЛП. Умеренная концентрическая гипертрофия ЛЖ.

Таким образом, можно поставить клинический диагноз: ЦВБ. ОНМК. Геморрагический инсульт в правом полушарии мозжечка от 29.01.2017 г. с формированием внутримозговой гематомы объемом 5 мл, прорывом крови в желудочковую систему. Синдром выраженных атактических нарушений. Гипертоническая болезнь III, риск ССО 4. Атеросклероз аорты, коронарных, церебральных артерий. ИБС: кардиосклероз диффузный. Сахарный диабет, тип 2, инсулинпотребный.

Клиническое наблюдение 2

Больная Ц., 50 лет. При поступлении жалоб не предъявляет из-за афатических нарушений.

Анамнез заболевания. Со слов родственников страдает длительно артериальной гипертензией, гипотензивные препараты принимает нерегулярно. ОНМК, острый инфаркт миокарда в анамнезе отрицает. Адаптирована к АД – 120/80 мм.рт.ст., максимальные цифры АД – 180/110 мм.рт.ст. Начало заболевания острое, около 14.00, когда нарушилась речь и появилась слабость в правых конечностях. Госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи в отделение для больных с нарушением мозгового кровообращения, БИТиР ВОКБ № 1.

Соматический статус. На момент поступления в стационар общее состояние тяжелое. Кожные покровы, слизистые оболочки бледного цвета, влажные, чистые. Избыточное развитие подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу, ИМТ – 33 кг/м². Отеков, пастозности нет. ЧДД 17 в мин. Дыхание везикулярное,

хрипов нет. АД справа и слева – 150/90 мм.рт.ст. Пульс – 60 уд/мин, удовлетворительного наполнения и напряжения, ритмичный. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Мочеполовая система без особенностей.

Неврологический статус. Сознание ясное. Сенсо-моторная афазия. Черепные нервы: парез взора вправо; парез мимической мускулатуры по центральному типу справа. Правосторонний гемипарез до плечевой в руке, 2 баллов в ноге. Мышечный тонус повышен в правых конечностях по спастическому типу. Сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей: D>S, оживлены. Патологические стопные рефлексы справа. Чувствительность достоверно не оценить из-за афатических нарушений, но на уколы справа не реагирует. Менингеальные симптомы: РЗМ – 0 см, симптом Кернига – 130 ° справа, 160 ° слева. Координаторную сферу достоверно не оценить из-за афатических нарушений.

Данные лабораторных исследований:

ОАК: Лейкоциты – $10,38 \cdot 10^9$ /л; Эритроциты – $5,42 \cdot 10^{12}$ /л; Гемоглобин – 162 г/л; Тромбоциты – $303 \cdot 10^9$ /л.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 6,2 ммоль/л; билирубин общий – 16 ммоль/л; общий холестерин – 5,0 ммоль/л; креатинин – 76 ммоль/л

Система гомеостаза: МНО – 0,9; АЧТВ – 23 с; протромбиновое отношение – 1,03; тромбиновое время – 16 с; фибриноген – 5,48 г/л

Значения параметров СРО липидов и белков и показателей активности системы АОЗ:

№ п/п	Параметры и показатели	Значения
1	Кетодиены, ОЕ/мл · 100	15,88
2	Диеновые конъюгаты, ОЕ/мл · 100	43,42
3	СО-концевые остатки аминокислот, ОЕ/мл	0,42
4	Битирозинные сшивки, ОЕ/мл	0,34

№ п/п	Параметры и показатели	Значения
5	Малоновый диальдегид, мкМ/л	1,793
6	Флуоресцирующие основания Шиффа, ОЕ/мл · 100	34,45
7	Суммарные показатели метаболитов оксида азота $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$, мкМ/л	24,34
8	Восстановленный глутатион, мкМ/л	0,302
9	Витамин Е, мкМ/л	21,48
10	Белковые тиолы, мкМ/л	25,9
11	Общая антиокислительная активность плазмы крови, квант/см · мл	9,09
12	Глутатионпероксидаза, мкМ/л · мин	8,33
13	Глутатионредуктаза, мкМ/л · мин	360,8
14	Супероксиддисмутаза (СОД), ОЕ/мг гемоглобина	1,206

Инструментальные методы исследования:

а) КТ головного мозга:



Заключение: ОНМК по геморрагическому типу в левой гемисфере головного мозга с формированием внутримозговой гематомы в левой височной доле объемом 24 мл.

б) УЗДС БЦА: Эхо-признаки С-образной извитости правой ВСА и петлеобразной извитости левой ВСА с умеренным увеличением линейного кровотока. Непрямолинейность хода обеих ПА между поперечными отростками шейных позвонков.

в) ЭКГ: ритм синусовый, ЭОС отклонена нерезко влево. Признаки гипертрофии левого желудочка

Таким образом, можно выставить клинический диагноз: ЦВБ. ОНМК. Геморрагический инсульт в левой гемисфере головного мозга от 29.01.2017 г. с формированием внутримозговой гематомы в левой височной доле объемом 24 мл. Сенсо-моторная афазия, правосторонний выраженный гемипарез. Гипертоническая болезнь III, риск ССО 4.

Клиническое наблюдение 3

Больная Г., 56 лет. Поступила с жалобами на головную боль.

Анамнез заболевания. Со слов родственников в течение последних трех лет эпизодически отмечалось повышение цифр АД до 190/100 мм.рт.ст., гипотензивные препараты не принимала. Адаптирована к АД – 120/80 мм.рт.ст. ОНМК, острый инфаркт миокарда в анамнезе отрицает. В течение последнего года часто предъявляла жалобы на головную боль. Пациентка была найдена родственниками, лежащей на полу, жаловалась на головную боль. Родственники отметили нарушение речи и пространственной ориентировки пациентки. Госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи в отделение для больных с нарушением мозгового кровообращения, БИТиР ВОКБ № 1.

Соматический статус. На момент поступления в стационар общее состояние тяжелое. Кожные покровы, слизистые оболочки бледного цвета, влажные, чистые. Избыточное развитие подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу,

ИМТ – 38 кг/м². Отеков, пастозности нет. ЧДД 18 в мин. Дыхание жесткое, единичные влажные хрипы. АД справа и слева - 160/90 мм.рт.ст. Пульс – 65 уд/мин, удовлетворительного наполнения и напряжения, ритмичный. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Мочеполовая система без особенностей.

Неврологический статус. Сознание ясное. Выраженная дизартрия. Дезориентирована во времени и пространстве. Черепные нервы: синдром Клода-Бернара – Горнера слева; парез мимической мускулатуры по центральному типу справа; девиация языка вправо. Правосторонний умеренный гемипарез до 3 баллов. Мышечный тонус снижен в правых конечностях. Сухожильные рефлексy с верхних и нижних конечностей: D<S, умеренные. Патологических стопных рефлексов нет. Чувствительность не нарушена. Менингеальные симптомы: РЗМ – 2 см, симптом Кернига – 160° с обеих сторон. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно левыми конечностями, справа достоверно не оценить из-за гемипареза.

Данные лабораторных исследований:

ОАК: Лейкоциты – $7,52 \cdot 10^9$ /л; Эритроциты – $4,36 \cdot 10^{12}$ /л; Гемоглобин – 151 г/л; Тромбоциты - $274 \cdot 10^9$ /л.

Биохимический анализ крови: 5,7 ммоль/л; билирубин общий – 12 ммоль/л; общий холестерин – 6,0 ммоль/л; креатинин – 69 ммоль/л

Система гомеостаза: МНО – 1,06; АЧТВ – 26 с; протромбиновое отношение – 1,13; тромбиновое время– 15 с; фибриноген – 4,97 г/л

Значения параметров СРО липидов и белков и показателей активности системы АОЗ:

№ п/п	Параметры и показатели	Значения
1	Кетодиены, ОЕ/мл · 100	16,44
2	Диеновые конъюгаты, ОЕ/мл · 100	44,34
3	СО-концевые остатки аминокислот, ОЕ/мл	0,44

№ п/п	Параметры и показатели	Значения
4	Битиризиновые сшивки, ОЕ/мл	0,34
5	Малоновый диальдегид, мкМ/л	1,978
6	Флуоресцирующие основания Шиффа, ОЕ/мл · 100	33,54
7	Суммарные показатели метаболитов оксида азота $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$, мкМ/л	24,04
8	Восстановленный глутатион, мкМ/л	0,296
9	Витамин Е, мкМ/л	23,10
10	Белковые тиолы, мкМ/л	27,8
11	Общая антиокислительная активность плазмы крови, квант/см · мл	8,88
12	Глутатионпероксидаза, мкМ/л · мин	8,72
13	Глутатионредуктаза, мкМ/л · мин	353,7
14	Супероксиддисмутаза (СОД), ОЕ/мг гемоглобина	1,213

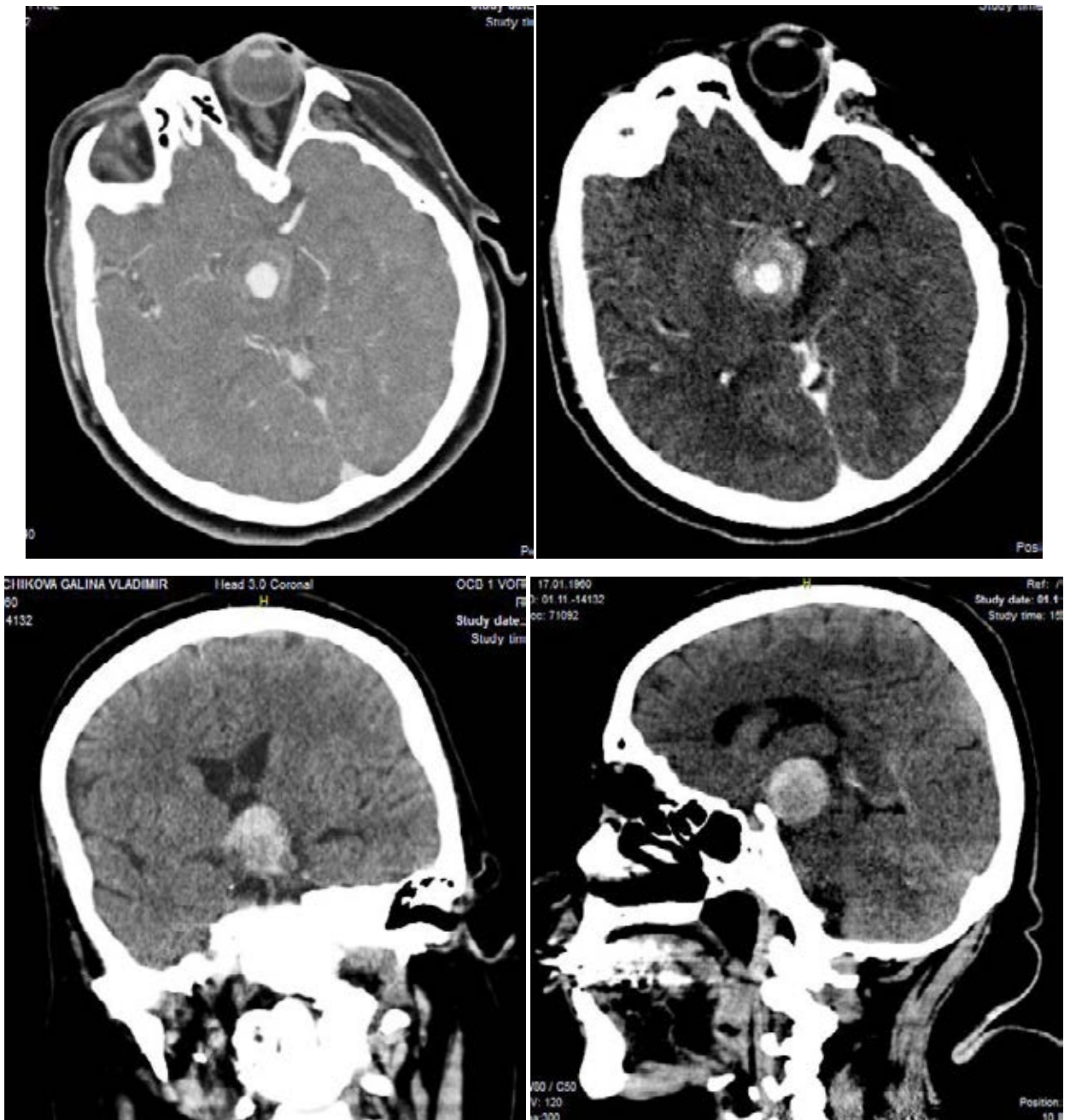
Инструментальные методы исследования:

а) КТ головного мозга:



Заключение: Дифференцировать аневризму сосудов головного мозга, объемное образование. ОНМК по геморрагическому типу в стволе головного мозга с формированием гематомы.

б) КТА головного мозга: ОНМК по геморрагическому типу с формированием гематомы в стволе головного мозга. Мешотчатая аневризма развилки основной артерии. Умеренная внутренняя гидроцефалия.



в) УЗДС БЦА: Эхо-признаки нестенозирующего склероза БЦА, волнообразной деформации ВСА, неровного хода ПА во II сегменте. Снижение кровотока по ПА справа.

г) Церебральная ангиография: основная артерия: на бифуркации определяется артериальная аневризма овоидной формы размером 19*18*15 мм, шейка 4 мм, по контуру неровная, с пропотеванием контраста, оттеснением мелких сосудов (возможно частично тромбированная)

д) ЭКГ: ритм синусовый, горизонтальное положение ЭОС

е) ЭХО-КГ: незначительная гипертрофия МЖП. Уплотнение аорты.

Таким образом, можно выставить клинический диагноз: ЦВБ. ОНМК. Геморрагический инсульт в стволе головного мозга от 30.10.2016 г. с формированием внутримозговой гематомы объемом 6 мл. Мешотчатая аневризма основной артерии. Синдром речевых нарушений по типу дизартрии, глазодвигательных нарушений, правостороннего умеренного гемипареза. Атеросклероз аорты, коронарных, церебральных артерий. Гипертоническая болезнь III, риск ССО 4.

Клиническое наблюдение 4

Больная К., 35 лет. Доставлена в отделение с жалобами на головную боль.

Анамнез заболевания. Пациентка заболела остро, когда, выйдя на балкон, внезапно упала, не смогла подняться самостоятельно, нарушилась речь. Госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи в отделение для больных с нарушением мозгового кровообращения, БИТиР ВОКБ № 1. Артериальную гипертензию в анамнезе отрицает, оптимальные цифры АД – 120/80 мм.рт.ст. ОНМК, острый инфаркт миокарда в анамнезе отрицает. Длительно страдает бронхиальной астмой.

Соматический статус. На момент поступления в стационар общее состояние тяжелое. Кожные покровы, слизистые оболочки бледно-розового цвета, влажные, чистые. ИМТ – 21 кг/м². Отеков, пастозности нет. Дыхание везикулярное, хрипов

нет. ЧДД 18 в мин. АД на обеих руках – 127/79 мм.рт.ст. Пульс – 100 уд/мин, удовлетворительного наполнения и напряжения, ритмичный. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Мочеполовая система без особенностей.

Неврологический статус. Сознание ясное. Речь дизартрична. Анозогнозия, аутоотопагнозия. Частично дезориентирована во времени и пространстве. Черепные нервы: парез мимической мускулатуры по центральному типу слева; девиация языка влево. Левосторонний гемипарез до 2-х баллов в руке, 4 баллов в ноге. Мышечный тонус повышен в левых конечностях по спастическому типу. Сухожильные рефлексy с верхних и нижних конечностей: S>D, умеренные. Патологических стопных рефлексy нет. Левосторонняя гемигипестезия. Менингеальные симптомы: РЗМ – 0 см, симптом Кернига – 170° с обеих сторон. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно правыми конечностями, слева достоверно не оценить из-за гемипареза.

Данные лабораторных исследований:

ОАК: Лейкоциты – $10,84 \cdot 10^9$ /л; Эритроциты – $4,4 \cdot 10^{12}$ /л; Гемоглобин – 137 г/л; Тромбоциты – $209 \cdot 10^9$ /л.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 6,6 ммоль/л; билирубин общий – 22 ммоль/л; общий холестерин – 4,6 ммоль/л; креатинин – 56 ммоль/л

Система гомеостаза: МНО – 1,0; АЧТВ – 29 с; протромбиновое отношение – 1,07; тромбиновое время – 15 с; фибриноген – 5,03 г/л

Значения параметров СРО липидов и белков и показателей активности системы АОЗ

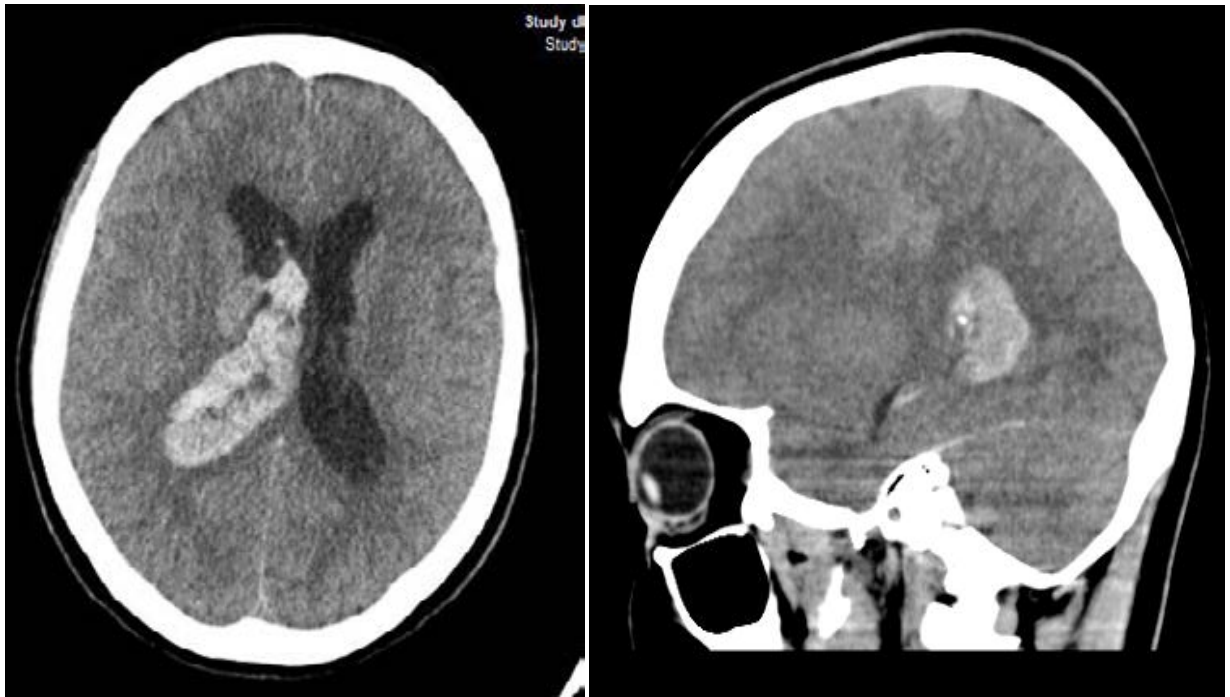
№ п/п	Параметры и показатели	Значения
1	Кетодиены, ОЕ/мл · 100	15,40
2	Диеновые конъюгаты, ОЕ/мл · 100	43,85
3	СО-концевые остатки аминокислот, ОЕ/мл	0,44
4	Битирозиновые сшивки, ОЕ/мл	0,35

№ п/п	Параметры и показатели	Значения
5	Малоновый диальдегид, мкМ/л	1,423
6	Флуоресцирующие основания Шиффа, ОЕ/мл · 100	34,96
7	Суммарные показатели метаболитов оксида азота $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$, мкМ/л	24,31
8	Восстановленный глутатион, мкМ/л	0,304
9	Витамин Е, мкМ/л	22,05
10	Белковые тиолы, мкМ/л	25,6
11	Общая антиокислительная активность плазмы крови, квант/см · мл	9,08
12	Глутатионпероксидаза, мкМ/л · мин	8,21
13	Глутатионредуктаза, мкМ/л · мин	362,3
14	Супероксиддисмутаза (СОД), ОЕ/мг гемоглобина	1,213

Инструментальные методы исследования:

а) КТ головного мозга:





Заключение: Объёмное образование правой гемисферы головного мозга (АВМ?). ОНМК по геморрагическому типу в правой гемисфере головного мозга с кровоизлиянием в желудочковую систему.

б) Церебральная ангиография: АВМ правой височной области

в) УЗДС БЦА: Эхо-признаки изменения кровотока по СМА справа.

г) ЭКГ: ритм синусовый, вертикальное положение ЭОС

д) ЭХО-КГ: Систолическая функция левого желудочка не нарушена. Размеры полостей сердца в пределах нормы.

Таким образом, можно выставить клинический диагноз: ЦВБ. ОНМК. Геморрагический инсульт в правой гемисфере головного мозга от 10.04.2016 г., с прорывом крови в желудочковую систему, дислокацией срединных структур влево до 3 мм. Синдром речевых нарушений по типу дизартрии, анозогнозии, аутоагнозии, левостороннего умеренного гемипареза, гемигипестезии. АВМ правой височной области.

Клиническое наблюдение 5.

Больной Р., 97 лет. Поступил с жалобами на слабость в левых конечностях, головокружение, падения.

Анамнез заболевания. Со слов родственников пациент был обнаружен вечером дома, лежащим на полу, так как не мог самостоятельно подняться из-за слабости в левых конечностях. Госпитализирован бригадой скорой медицинской помощи в отделение для больных с нарушением мозгового кровообращения, БИТиР ВОКБ № 1. Пациент отмечает периодическое повышение АД до 170/100 мм.рт.ст. Постоянно принимает кардиомагнил, дигоксин. Оптимальные цифры АД – 110/70 мм.рт.ст. В 2012 г. перенес ГИ в правой гемисфере головного мозга.

Соматический статус: На момент поступления в стационар общее состояние тяжелое. Кожные покровы, слизистые оболочки бледно-розового цвета, местами с пигментацией, чистые, влажные, в области левой глазницы – гематома, болезненная при пальпации. ИМТ – 23 кг/м². Незначительная пастозность голеней. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 17 в мин. АД справа и слева – 133/76 мм.рт.ст. Пульс – 77 уд/мин, удовлетворительного наполнения и напряжения, ритмичный. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Мочеполовая система без особенностей.

Неврологический статус. Сознание ясное. Речь дизартрична. Черепные нервы: левосторонняя гомонимная гемианопсия; парез мимической мускулатуры по центральному типу слева; девиация языка влево; патологические рефлекс орального автоматизма. Левосторонний умеренный гемипарез до 3-х баллов. Мышечный тонус повышен в левых конечностях по спастическому типу. Сухожильные рефлекс с верхних и нижних конечностей: S>D, оживлены. Патологический стопный рефлекс Бабинского слева. Чувствительных нарушений не выявлено. Менингеальные симптомы: РЗМ – 2 см, симптом Кернига – 170° с обеих сторон. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно правыми конечностями, слева достоверно не оценить из-за гемипареза.

Данные лабораторных исследований:

ОАК: Лейкоциты – $11,9 \cdot 10^9$ /л; Эритроциты – $3,9 \cdot 10^{12}$ /л; Гемоглобин – 128 г/л; Тромбоциты - $156 \cdot 10^9$ /л.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,9 ммоль/л; билирубин общий – 19 ммоль/л; общий холестерин – 4,87 ммоль/л; креатинин – 96 ммоль/л

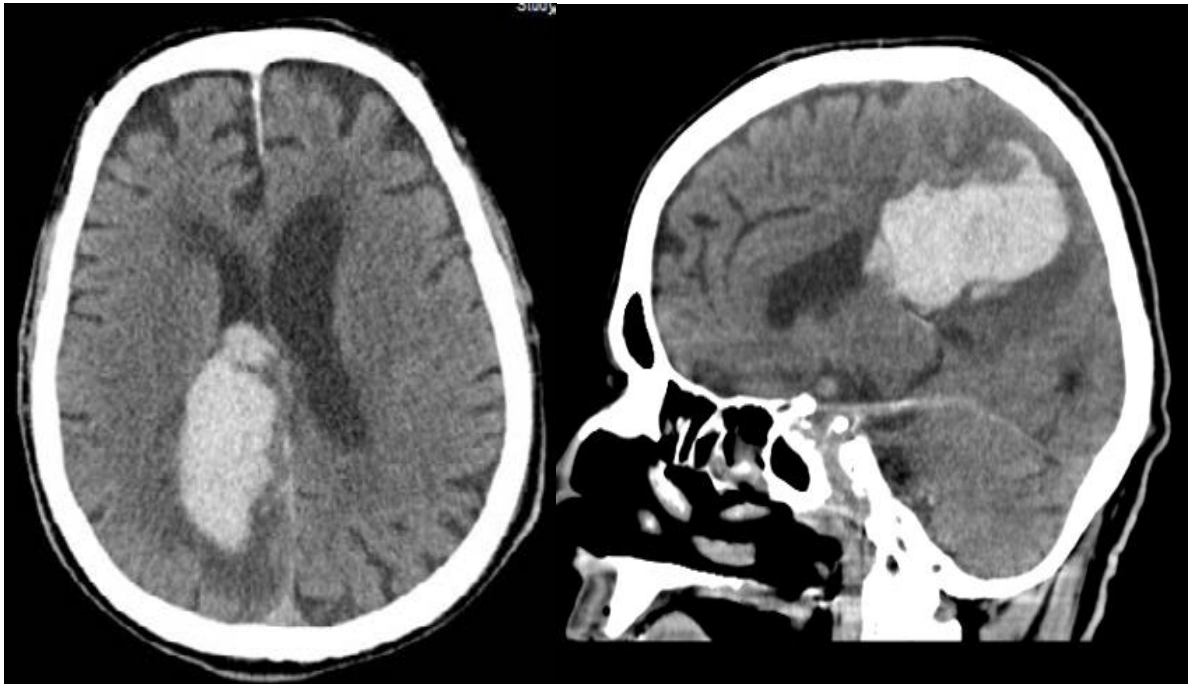
Система гомеостаза: МНО – 1,0; АЧТВ – 32 с; протромбиновое отношение – 1,0; тромбиновое время– 14 с; фибриноген – 3,43 г/л

Значения параметров СРО липидов и белков и показателей активности системы АОЗ

№ п/п	Параметры и показатели	Значения
1	Кетодиены, ОЕ/мл · 100	15,23
2	Диеновые конъюгаты, ОЕ/мл · 100	44,17
3	СО-концевые остатки аминокислот, ОЕ/мл	0,44
4	Битирозиновые сшивки, ОЕ/мл	0,36
5	Малоновый диальдегид, мкМ/л	1,734
6	Флуоресцирующие основания Шиффа, ОЕ/мл · 100	33,67
7	Суммарные показатели метаболитов оксида азота $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$, мкМ/л	24,89
8	Восстановленный глутатион, мкМ/л	0,294
9	Витамин Е, мкМ/л	21,00
10	Белковые тиолы, мкМ/л	27,7
11	Общая антиокислительная активность плазмы крови, квант/см · мл	8,94
12	Глутатионпероксидаза, мкМ/л · мин	8,59
13	Глутатионредуктаза, мкМ/л · мин	376,7
14	Супероксиддисмутаза (СОД), ОЕ/мг гемоглобина	1,213

Инструментальные методы исследования:

а) КТ головного мозга:



Заключение: ОНМК по геморрагическому типу в теменно-затылочной области правой гемисферы объемом 31 мл. Смешанная гидроцефалия.

б) УЗДС БЦА: Эхо-признаки атеросклероза БЦА: стеноз ОСА слева 15-20 % без нарушений гемодинамики и переходом на ВСА, С-образная деформация ВСА слева. Непрямолинейность хода ПА вертеброгенного генеза.

в) ЭКГ: ритм синусовый, ЭОС отклонена резко влево

г) ЭХО-КГ: ФВ – 56%, Уплотнение аорты, аортального клапана. Дилатация ЛП. Умеренная недостаточность МК. Диастолическая дисфункция ЛЖ. Незначительная аортальная недостаточность.

Таким образом, можно выставить клинический диагноз: ЦВБ. Повторное ОНМК. Геморрагический инсульт в правой гемисфере головного мозга от 12.02.2017 г., с формированием внутримозговой гематомы в теменно-затылочной области объемом 31 мл. Синдром умеренного левостороннего гемипареза. ИБС. Кардиосклероз диффузный. Атеросклероз аорты, коронарных, церебральных артерий. Гипертоническая болезнь III, риск ССО-4.

3.3. Динамика лабораторного статуса пациентов с геморрагическим инсультом на фоне комплексной патогенетической терапии с применением антиоксиданта «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 первой, основной группы в течение 10 суток заболевания проводилась антиоксидантная терапия с применением лекарственного препарата «Мексидол» в суточной дозе 600 мг: по 300 мг внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора двукратно с 12-часовым интервалом. Пациенты второй, контрольной группы, антиоксидантную терапию не получали. Молекула Мексидола включает два компонента: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин и остаток янтарной кислоты, или сукцинат. 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин нейтрализует АФК и АФА за счет подвижного атома водорода в центре молекулы, а сукцинат, в свою очередь, поддерживает непрерывную работу цикла Кребса, преимущественно ФАД-звена. Также, по результатам многочисленных исследований выявлено, что Мексидол не только подавляет процессы ПОЛ и активирует систему АОЗ, но и стабилизирует билипидный слой мембран, а также потенцирует активность мембрансвязанных энзимов.

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 наиболее информативных лабораторных показателей, отражающих генерирование ОС при геморрагическом инсульте: диеновых конъюгат, малонового диальдегида, битирозиновых сшивок, оснований Шиффа, суммарных показателей метаболитов оксида азота, восстановленного глутатиона, белковых тиолов, витамина Е, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Результаты проведенных наблюдений имеют место в Таблице 3.21.

Таблица 3.21

Сравнительная визуализация параметров молекулярных продуктов СРО белков, липидов, метаболитов оксида азота и показателей активности эндогенной системы АОЗ у пациентов с ГИ на фоне применения антиоксидантной терапии

Показатель	Доноры	1 сутки		5 сутки		10 сутки	
		основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Диеновые конъюгаты, (отн.ед.опт.пл./мл *100)	34,5705±0,372	44,0477±0,186	44,0564±0,201	40,0432±0,594	48,0345±1,207	38,0911±0,175	46,0662±0,711
Малоновый диальдегид, мкМ/л	1,3563±0,012	1,7412±0,052	1,7507±0,017	1,6204±0,031	1,7612±0,023	1,5521±0,048	1,7459±0,072
Битирозиновые сшивки, (отн. ед. опт. пл/мл)	0,2993±0,003	0,3502±0,007	0,3375±0,001	0,3413±0,008	0,3282±0,003	0,3379±0,007	0,3993±0,003
Флуоресцирующие основания Шиффа, ОЕ/мл * 100	22,6041±0,416	34,1532±0,212	34,5263±0,117	33,3512±0,114	36,1248±0,202	32,0315±0,216	35,7268±0,411
Восстановленный глутатион, (мМ/л)	0,5723±0,005	0,3028±0,007	0,3024±0,007	0,3524±0,004	0,2874±0,004	0,4439±1,031	0,3108±1,002
Суммарные показатели метаболитов оксида азота NO ₂ + NO ₃ , (мкМ/л)	21,2249±0,055	24,2521±1,039	24,6416±1,148	23,2521±0,037	27,4418±1,236	22,7569±0,054	25,3214±0,758
Витамин Е, (мкМ/л)	23,8636±0,225	21,6641±0,304	22,0755±0,217	23,0753±0,109	20,0649±0,188	25,0432±0,211	22,1864±0,215
Глутатионпероксидаза, (мкМ/л*мин)	9,6802±0,064	8,3411±0,012	8,4032±0,021	8,6708±0,037	8,0911±0,033	9,0217±0,025	8,4219±0,044
Белковые тиолы, (мМ/л)	38,9000±0,187	26,4217±0,432	27,0136±0,177	27,5582±0,255	25,0763±0,301	30,2114±0,119	24,8764±0,215
Супероксиддисмутаза (ОЕ/мг гемоглобина)	1,1396±0,007	1,2093±0,003	1,2102±0,002	1,1776±0,004	1,2136±0,004	1,1705±0,008	1,2012±0,005

Выводы третьей главы.

1. В представленных выше таблицах сгруппированы данные параметров свободнорадикального окисления и показателей активности эндогенной системы АОЗ в двух клинических группах больных с ГИ и ИИ в сравнении с донорами. Оксидантный статус пациентов с ГИ в первые сутки заболевания сопоставлен по критериям тяжести и исхода ГИ, что диктует необходимость дальнейшего сравнительного анализа и обсуждения.

2. Клиническое течение ГИ представлено в аспекте выделения наиболее значимых прогностических факторов на исходы заболевания. Иллюстрированные клинические наблюдения пациентов с ГИ указывают на необходимость быстрого, своевременного и квалифицированного подхода в диагностике геморрагического инсульта, который базируется на детальном анализе клинического материала (представлен индивидуальными картами наблюдения пациентов), проведении дополнительных методов исследования: прежде всего, нейровизуализации (протоколы КТ, КТА), далее ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий (протоколы УЗДС-исследования), селективной церебральной ангиографии. Результаты клинического мониторинга дополнены лабораторной диагностикой широкого спектра продуктов СРО белков, липидов, суммарных показателей метаболитов оксида азота, а также показателей активности ферментативного и неферментативного звеньев системы антиоксидантной защиты.

3. Динамический мониторинг лабораторного статуса пациентов с ГИ на фоне антиоксидантной терапии с использованием инъекционной формы препарата Мексидол нашел отражение в соответствующей таблице, что также требует подробного детального анализа.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Иллюстративная интерпретация оксидантного статуса пациентов с геморрагическим и ишемическим инсультом

На основании полученных и статистически обработанных данных лабораторного исследования параметров продуктов СРО белков, липидов, суммарных показателей метаболитов оксида азота и показателей активности эндогенной системы антиоксидантной защиты, представленных в Таблицах 3.1-3.18, проведен анализ, результаты которого отражены на Рисунках 4.1 – 4.14.

Представленные диаграммы (Рисунки 4.1 – 4.2) демонстрируют повышение параметров первичных продуктов СРО липидов: 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. В то же время уровень кетодиенов в группе пациентов с ГИ ниже, чем у доноров и пациентов с ИИ. Возможно, это обусловлено нестойкостью кетодиенов и их быстрым распадом с образованием вторичных продуктов СРО липидов, а именно малонового диальдегида, что отражено на Рисунке 4.4.

Из диаграммы, представленной на Рисунке 4.3, видно, что имеется тенденция к снижению параметров первичных продуктов СРО белков, а именно СО-концевых остатков аминокислот, у пациентов обеих клинических групп по сравнению с донорами. Вероятно, это связано с быстрым распадом СО-концевых остатков аминокислот до вторичных, более стойких продуктов СРО белков – битирозиновых сшивок. Тем не менее, уровень параметров СО-концевых остатков аминокислот в группе пациентов с ГИ чуть выше, чем в группе пациентов с ИИ, что в очередной раз указывает на более выраженную интенсификацию процесса СРО белков при ГИ.

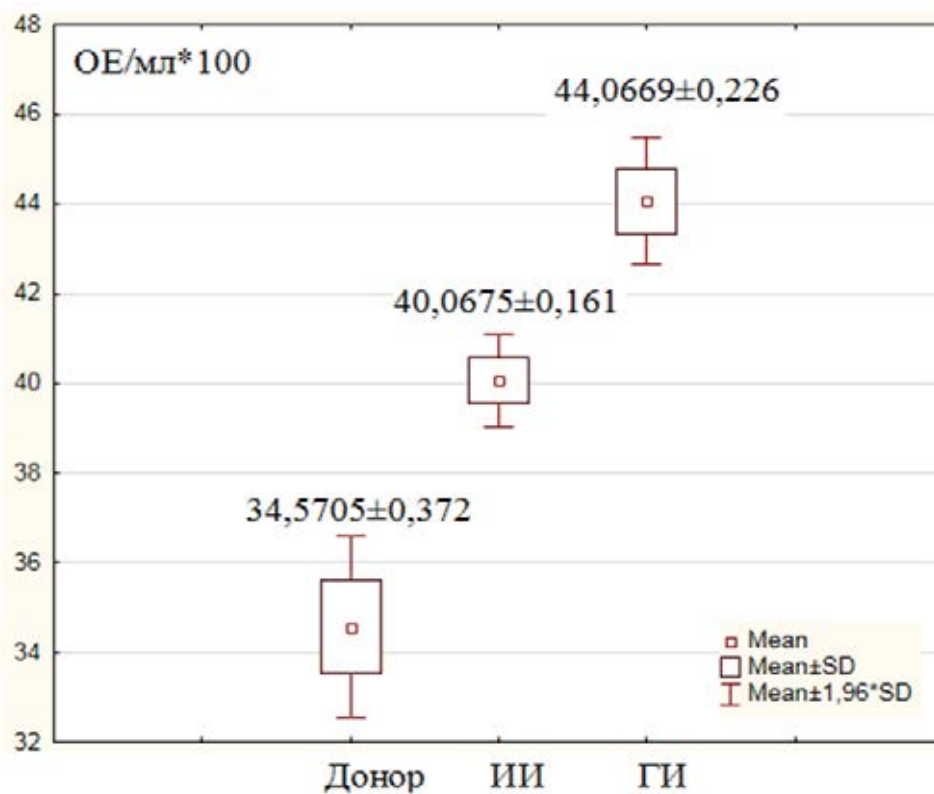


Рисунок 4.1 – Диаграмма вариальности параметров диеновых конъюгат в группах: доноров, ИИ и ГИ

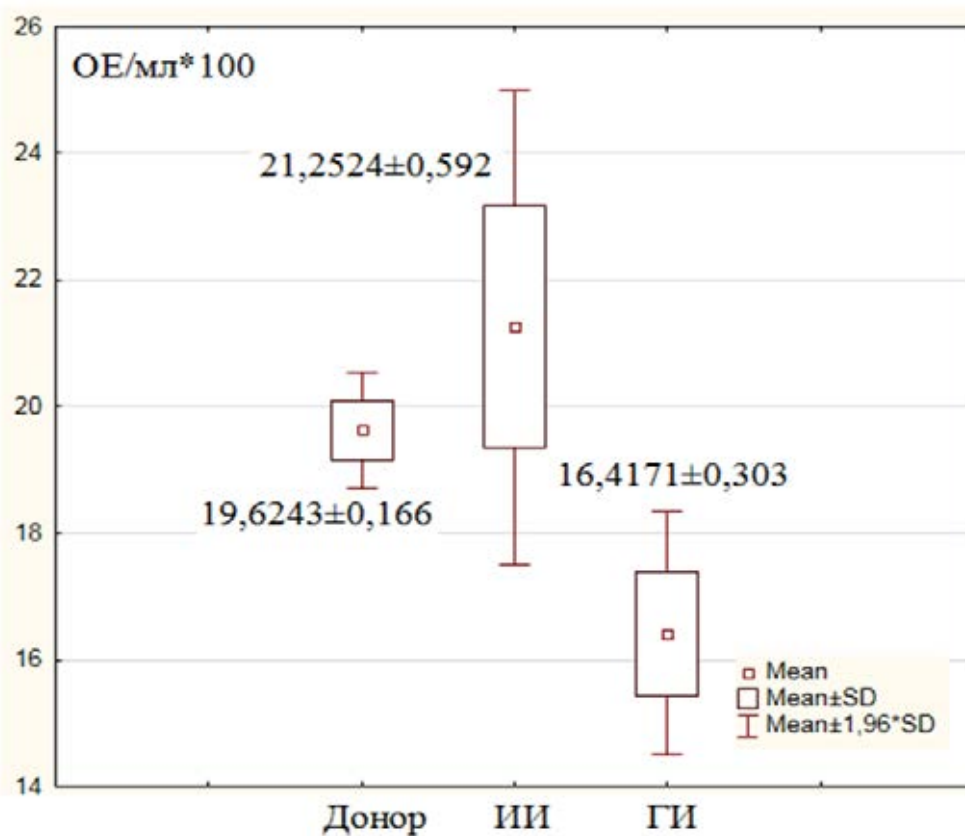


Рисунок 4.2 – Диаграмма вариальности параметров кетодиенов в группах: доноров, ИИ и ГИ

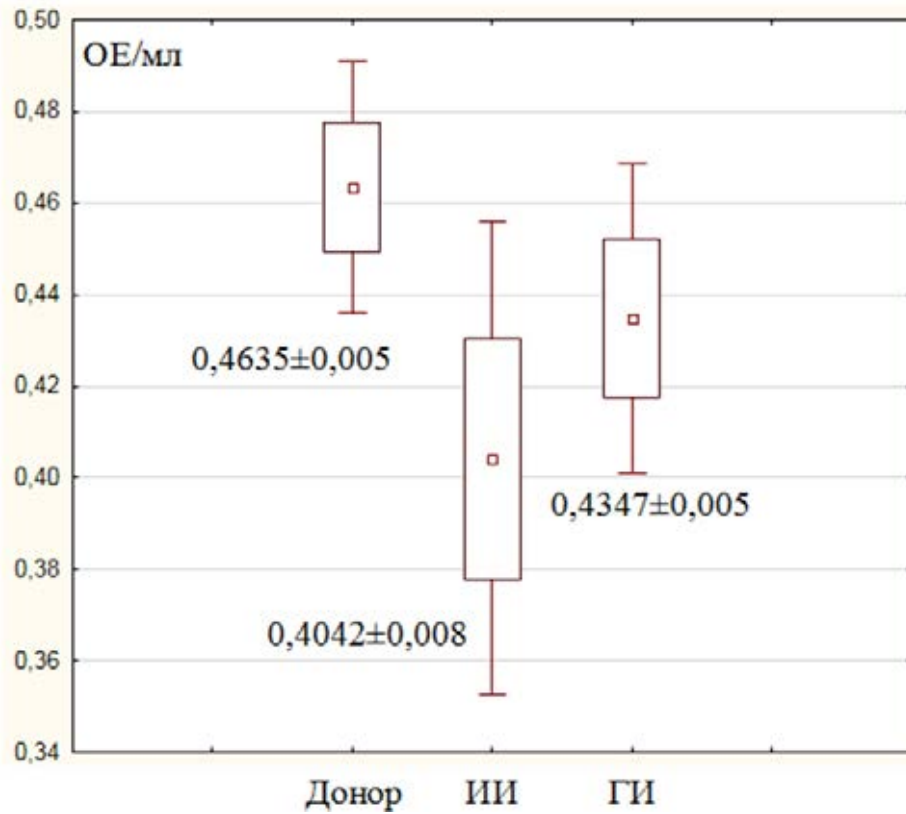


Рисунок 4.3 – Диаграмма вариальности параметров СО-концевых остатков аминокислот в группах: доноров, ИИ и ГИ

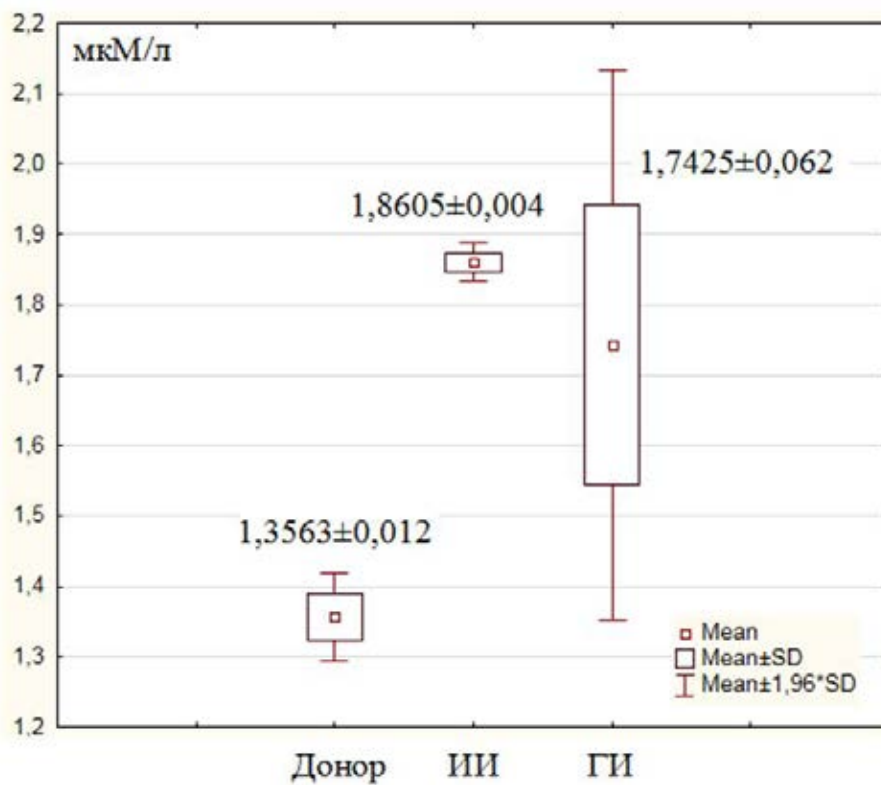


Рисунок 4.4 - Диаграмма вариальности параметров малонового диальдегида в группах: доноров, ИИ и ГИ

Из данных, представленных на Рисунке 4.4 видно, что в обеих клинических группах четко прослеживается увеличение параметров вторичного продукта СРО липидов – малонового диальдегида, который является химически активным и токсичным соединением, оказывающим деструктивное действие на клеточные мембраны. Полученное наблюдение указывает на интенсификацию СРО липидов при ГИ и ИИ, как генерирование первого блока окислительного стресса.

На диаграмме, представленной на Рисунке 4.5, отмечается значительное повышение параметров вторичного продукта СРО белков – битирозиновых сшивок, равнозначно, как при ГИ, так и при ИИ. Это свидетельствует о формировании первого блока окислительного стресса, составной частью которого являются процессы интенсификации СРО белков.

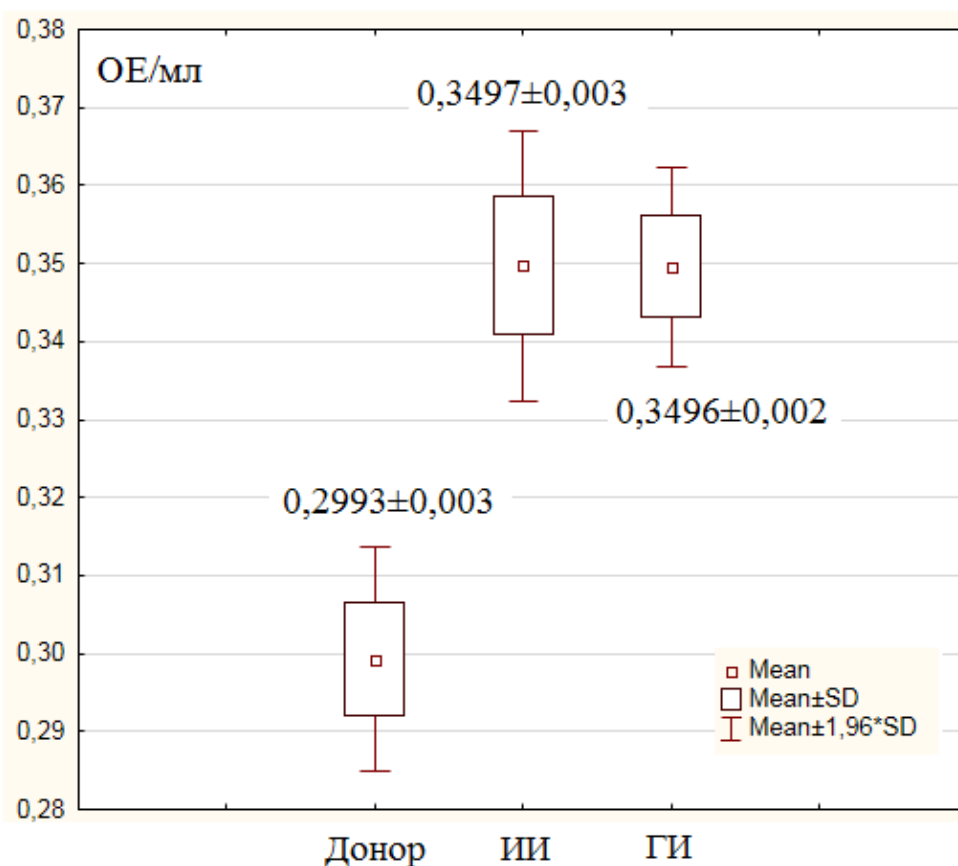


Рисунок 4.5 - Диаграмма вариабельности параметров битирозиновых сшивок в группах: доноров, ИИ и ГИ

Имеет место увеличение параметров конечного продукта СРО белков и липидов – оснований Шиффа у пациентов обеих клинических групп (Рисунок 4.6), что указывает на тенденцию к интенсификации исследуемого патологического процесса в аспекте развития первого блока окислительного стресса при геморрагическом и ишемическом инсультах.

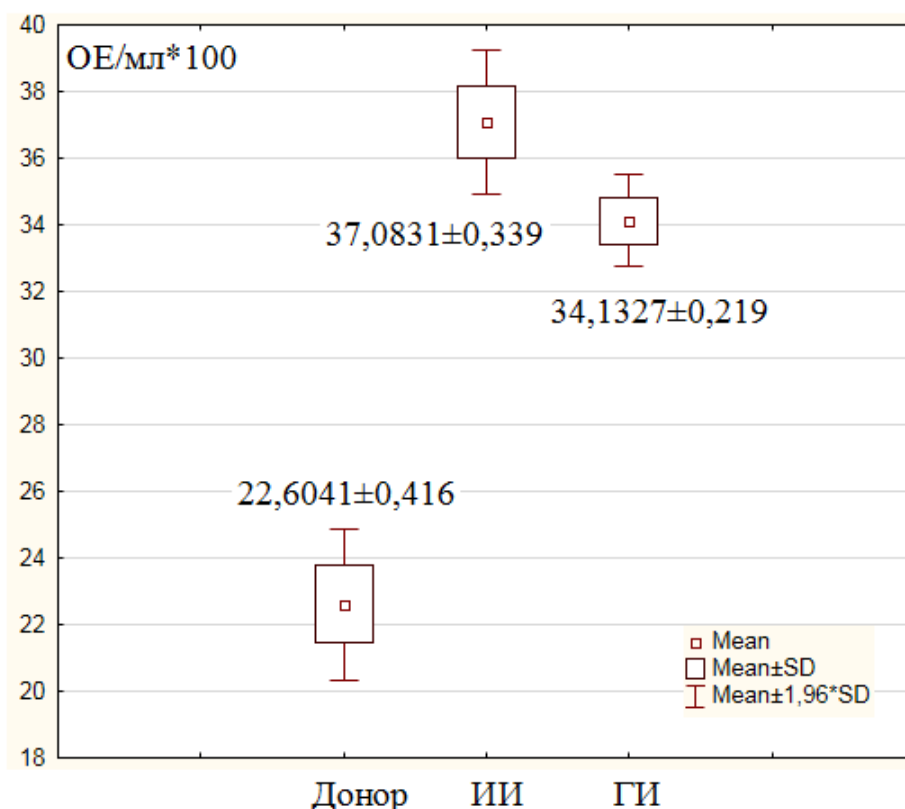


Рисунок 4.6 - Диаграмма вариабельности параметров оснований Шиффа в группах: доноров, ИИ и ГИ

Метаболиты оксида азота обладают, взаимодействуя с АФК и свободными радикалами, способствуют синтезу токсичных соединений. Отмечено повышение концентрации суммарных показателей метаболитов оксида азота (Рисунок 4.7), более выраженное в группе пациентов с ГИ, что указывает на вероятность проявления его прооксидантного негативного эффекта.

Из диаграммы, представленной на Рисунке 4.8 видно, что прослеживается тенденция к снижению показателя активности витамина Е при геморрагическом и ишемическом инсультах, но более ярко при ИИ. Данное наблюдение указывает на

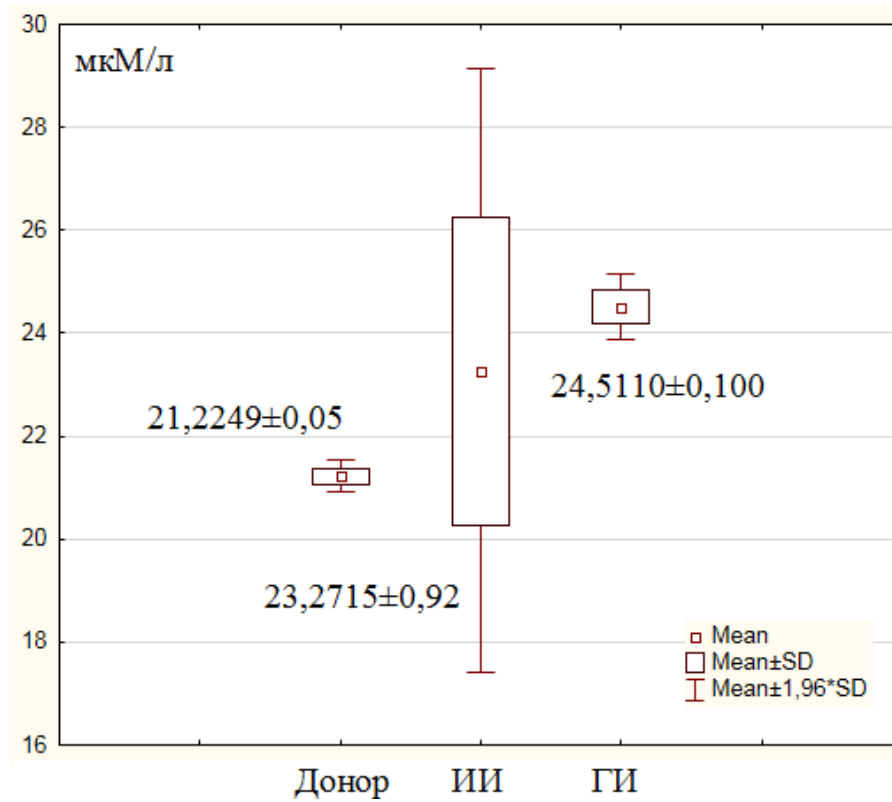


Рисунок 4.7 - Диаграмма вариальности параметров суммарных показателей метаболитов оксида азотав группах: доноров, ИИ и ГИ

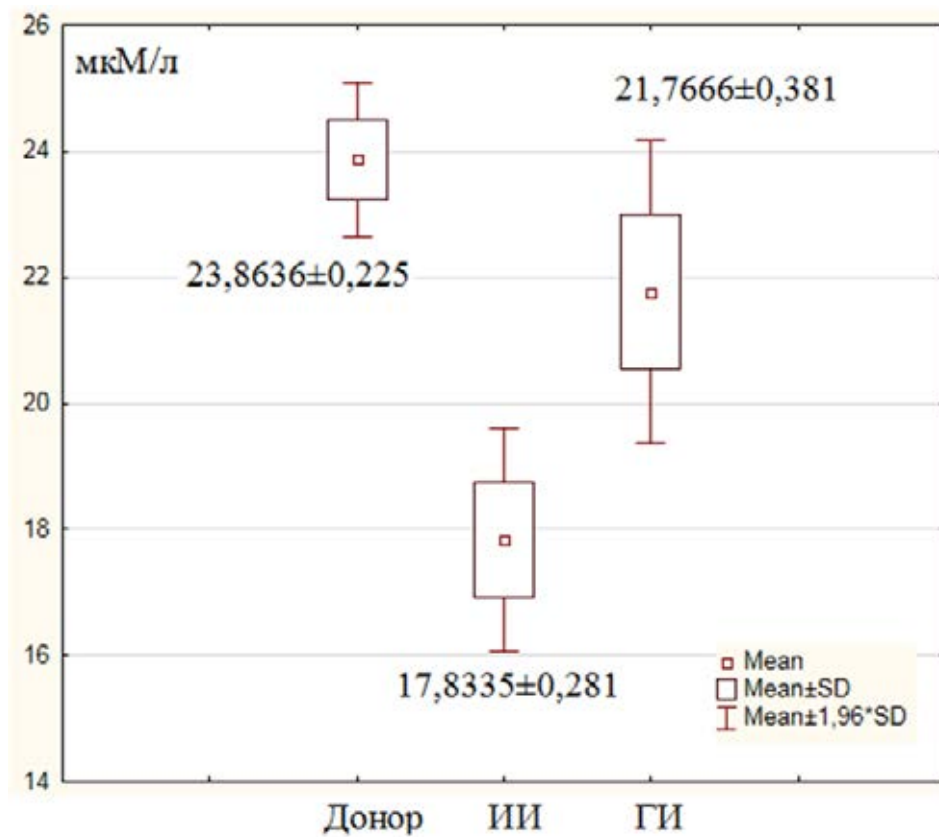


Рисунок 4.8 - Диаграмма вариальности показателей витамина Е в группах: доноров, ИИ и ГИ

интенсивное усиление свободнорадикальных реакций при инсульте любой формы и проявление дисрегуляции в работе неферментативного звена АОЗ в условиях формирующегося окислительного стресса.

Из представленной на Рисунке 4.9 диаграммы четко выявляется снижение активности показателя восстановленного глутатиона у пациентов двух анализируемых групп по сравнению с донорами.

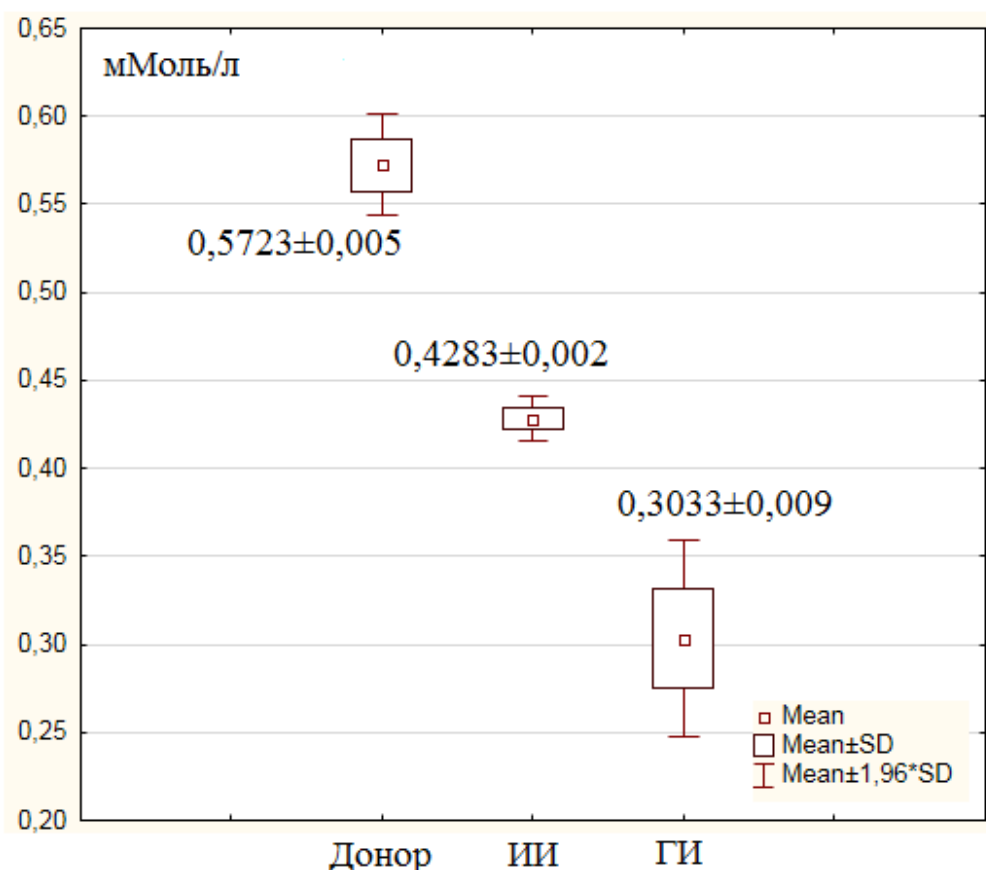


Рисунок 4.9 - Диаграмма вариабельности показателей восстановленного глутатиона в группах: доноров, ИИ и ГИ

Следует отметить, что наиболее значительное снижение концентрации восстановленного глутатиона – у пациентов с ГИ. Это свидетельствует о дисбалансе в двух звеньях АОЗ: неферментативном и ферментативном, вследствие того, что параллельно со снижением уровня восстановленного глутатиона в крови уменьшается активность глутатионпероксидазы, что ведет к

нарушению функционирования всего антиоксидантного антиперекисного комплекса.

На диаграмме, представленной на рисунке 4.10, имеет место значительное снижение показателя активности белковых тиолов при геморрагическом и ишемическом инсультах, в большей степени эта тенденция отмечена при ГИ. Это свидетельствует о выраженной активации свободнорадикальных процессов и проявлении функционального дисбаланса в неферментативном звене АОЗ при двух анализируемых клинических синдромах.

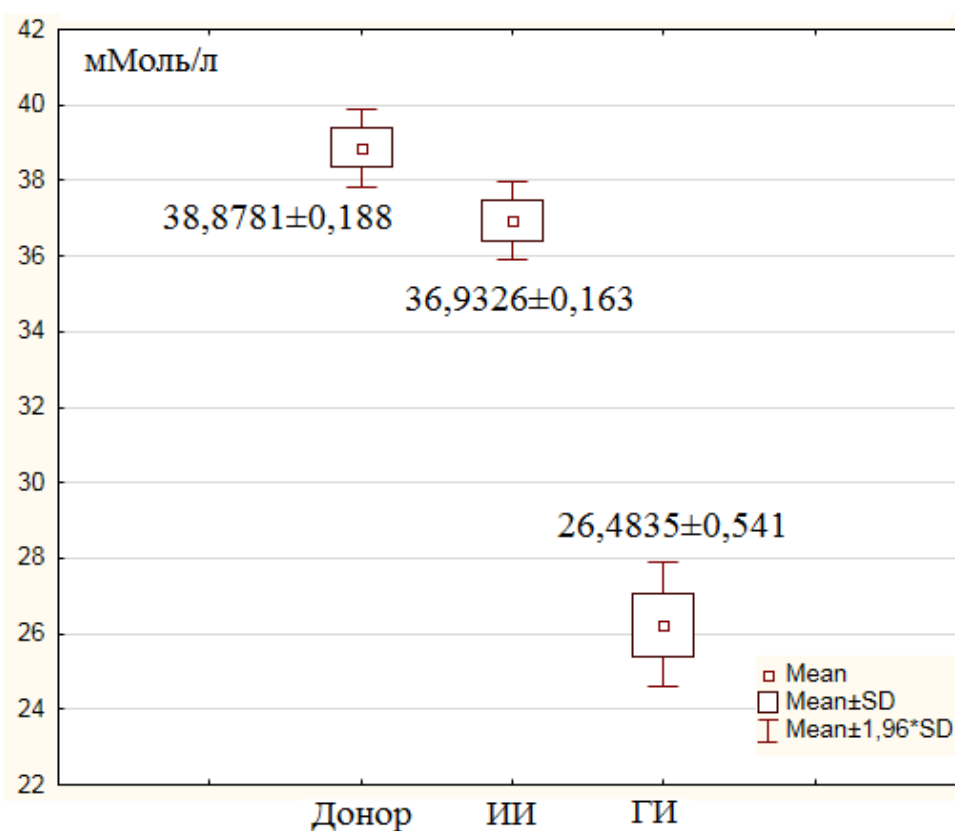


Рисунок 4.10 - Диаграмма вариабельности показателей белковых тиолов в группах: доноров, ИИ и ГИ

Увеличение активности показателей общей антиокислительной активности плазмы крови, продемонстрированное на рисунке 4.11, указывает на значительную интенсификацию процессов СРО липидов и белков, как при геморрагическом, так и при ишемическом инсультах.

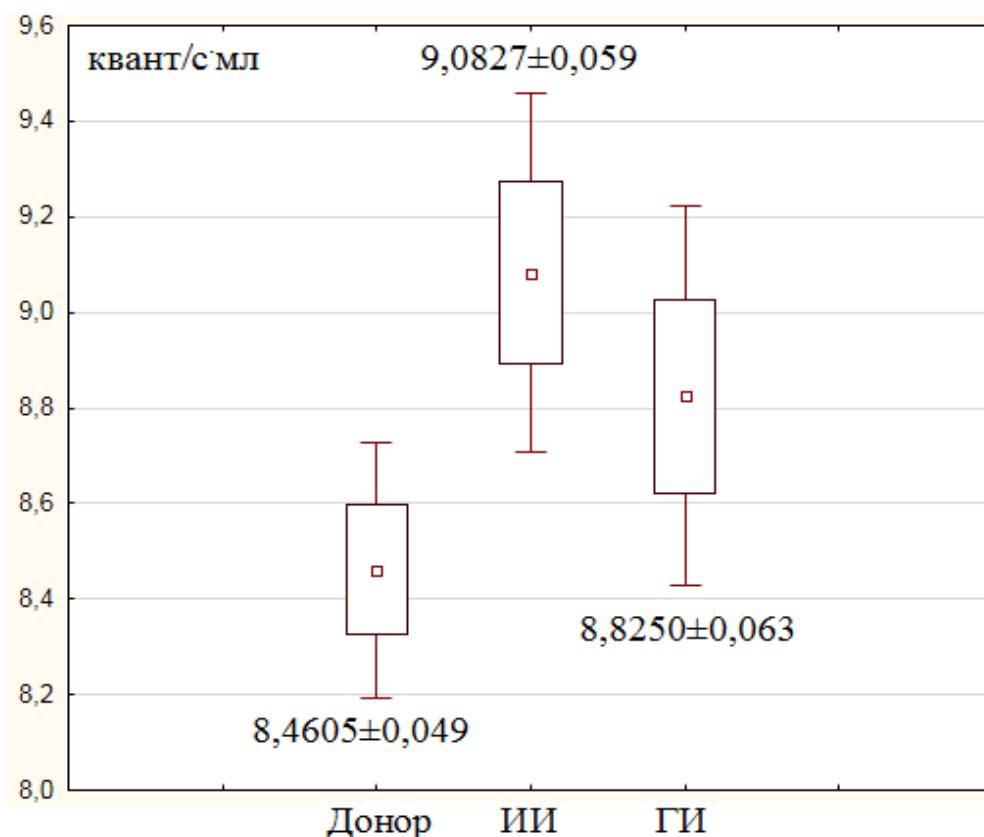


Рисунок 4.11 - Диаграмма вариабельности показателей общей антиокислительной активности плазмы крови в группах: доноров, ИИ и ГИ

Из представленной на Рисунке 4.12 диаграммы видно, что в обеих клинических группах ярко прослеживается тенденция к увеличению активности супероксиддисмутазы, что говорит об интенсификации СРО белков и липидов при данной патологии и верифицирует первый блок генерирования окислительного стресса при ГИ и ИИ.

На диаграмме, представленной на Рисунке 4.13, продемонстрировано резкое снижение активности глутатионпероксидазы 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.

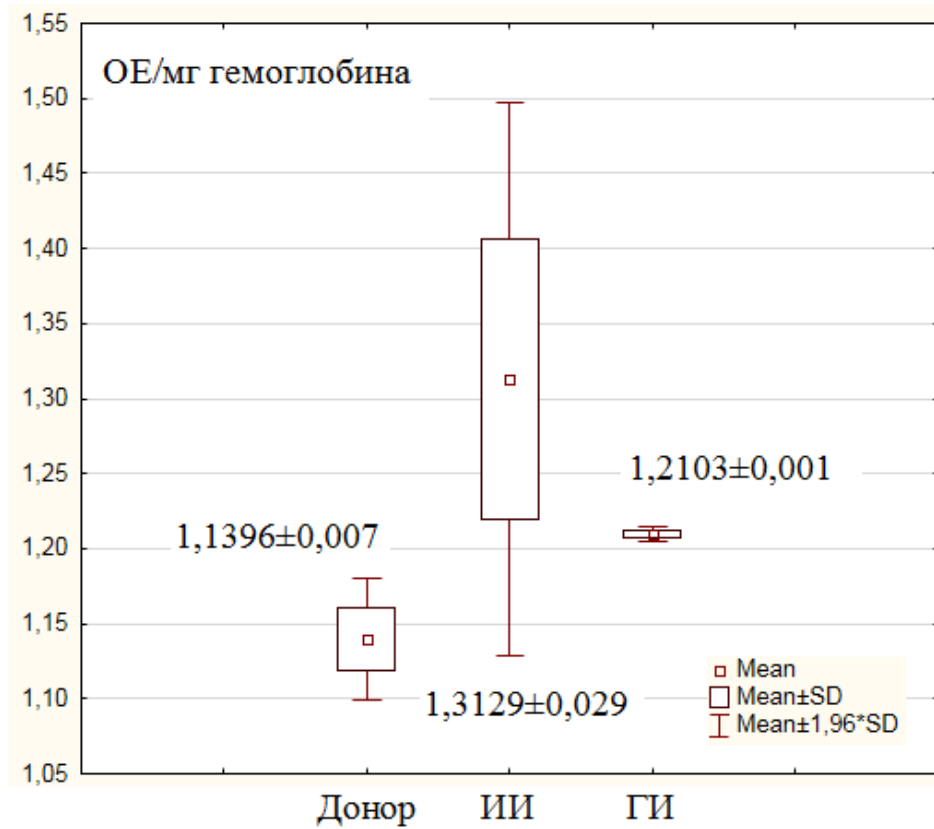


Рисунок 4.12 – Диаграмма варибельности показателей супероксиддисмутаза в группах: доноров, ИИ и ГИ

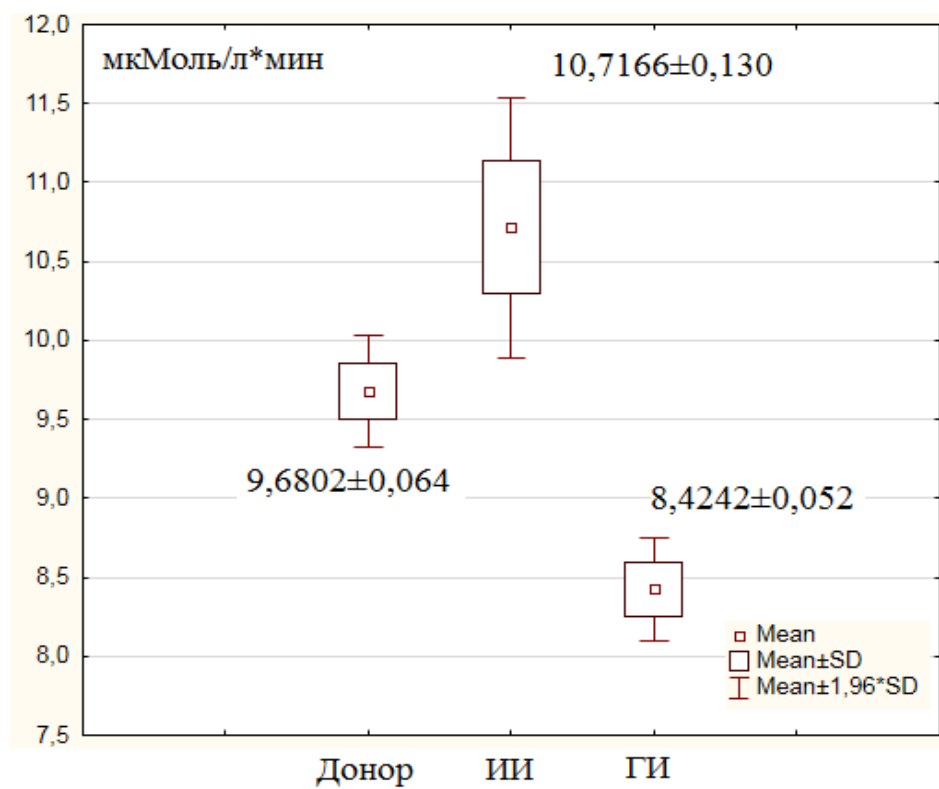


Рисунок 4.13 – Диаграмма варибельности показателей глутатионпероксидазы в группах: доноров, ИИ и ГИ

На диаграмме, представленной на Рисунке 4.14 прослеживается 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.

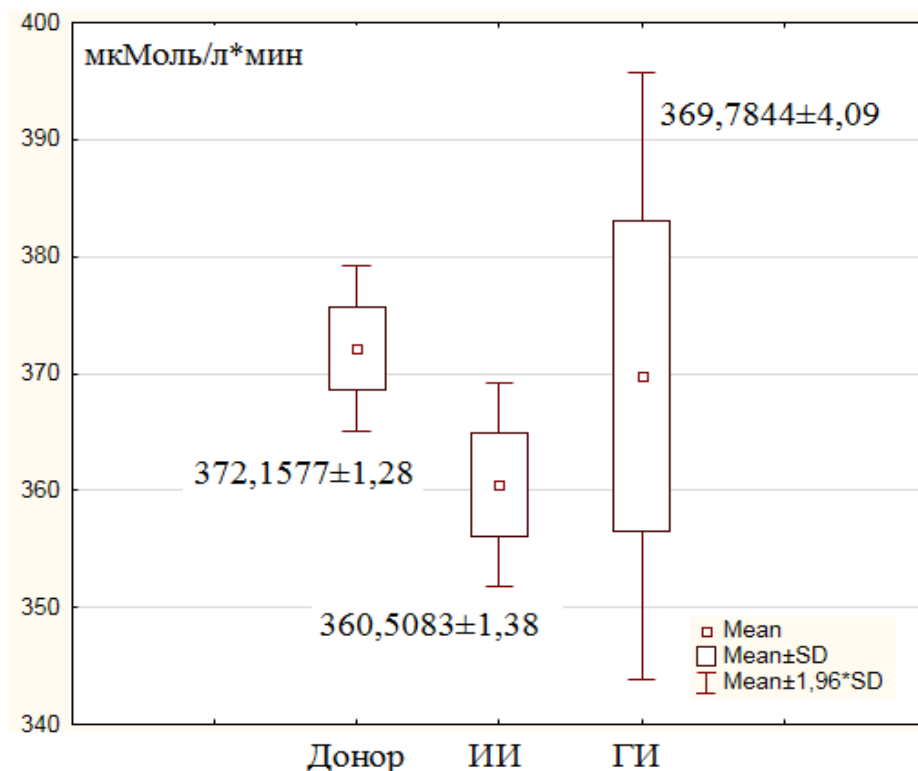


Рисунок 4.14 - Диаграмма вариабельности показателей глутатионредуктазы в группах: доноров, ИИ и ГИ

4.2. Анализ клинического течения и исходов геморрагического инсульта с оценкой свободнорадикальных процессов и функционирования системы антиоксидантной защиты

В результате динамического клинического мониторинга первой клинической группы (пациенты с геморрагическим инсультом) при исследовании возрастно-полового состава в группе пациентов с летальным исходом установлено преобладание женщин более старшего возраста, что обусловлено, по

всей видимости, их большей продолжительностью жизни. У мужчин достоверных различий по возрасту различий в обеих группах не выявлено.

Учитывая оценочный балл по шкале NIHSS, степень тяжести инсульта предопределяла исход заболевания. В группе умерших преобладали пациенты с медиальными ВМГ и внутримозговыми кровоизлияниями в ЗЧЯ. Следует отметить, что прорыв крови в желудочковую систему оказывал неоднозначное влияние на исход заболевания, но, тем не менее, в большинстве случаев явился неблагоприятным прогностическим признаком. Также выявлено, что массивные кровоизлияния имеют более неблагоприятное течение.

Таким образом, наше 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.

Отмечается четкая тенденция к нарастанию значений параметров СРО липидов, белков и показателей метаболитов оксида азота от легкого ГИ к тяжелому ГИ. 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. Обращает внимание, что в группе умерших пациентов значение показателя витамина Е превышает таковое в группе выживших в 1,1 раз и во столько же раз снижено по сравнению с донорами. Текущая тенденция сохраняется и в группах пациентов относительно степени

тяжести ГИ: прослеживается нарастание показателя витамина Е от легкого инсульта к тяжелому в 1,08 раз. Данное наблюдение указывает на интенсивное усиление свободнорадикальных реакций у пациентов с тяжелым инсультом, что ответно провоцирует активацию неферментативного звена АОЗ. Однако в условиях ОС значения витамина Е не приблизились к таковым у доноров, что свидетельствует о дисбалансе в неферментативном звене АОЗ.

Изменения показателей белковых тиолов убедительно подтверждают дизрегуляцию в неферментативном звене АОЗ при ГИ: выявлено уменьшение их показателей в 1,44 раза в группе выживших и в 1,5 раза в группе умерших по сравнению с донорами.

Колебания показателей глутатионпероксидазы наиболее ярко отражают развитие дисбаланса в ферментативном звене системы АОЗ: 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.

4.3. Визуализация временной динамики лабораторного статуса на фоне антиоксидантной терапии у пациентов с геморрагическим инсультом

На основании результатов, представленных в таблице 3.21, проведен анализ, отражающий колебания параметров СРО и показателей системы АОЗ пациентов с ГИ на фоне использования антиоксидантной терапии, что нашло отражение на рисунках 4.15 – 4.24.

Применение антиоксидантной терапии у пациентов с ГИ обозначило тенденцию к уменьшению параметров первичных метаболитов СРО липидов – диеновых конъюгат, максимально выраженную к 10 суткам лечения. В то время как в контрольной группе параметры ДК сохраняются высокими на весь период наблюдения (Рисунок 4.15).

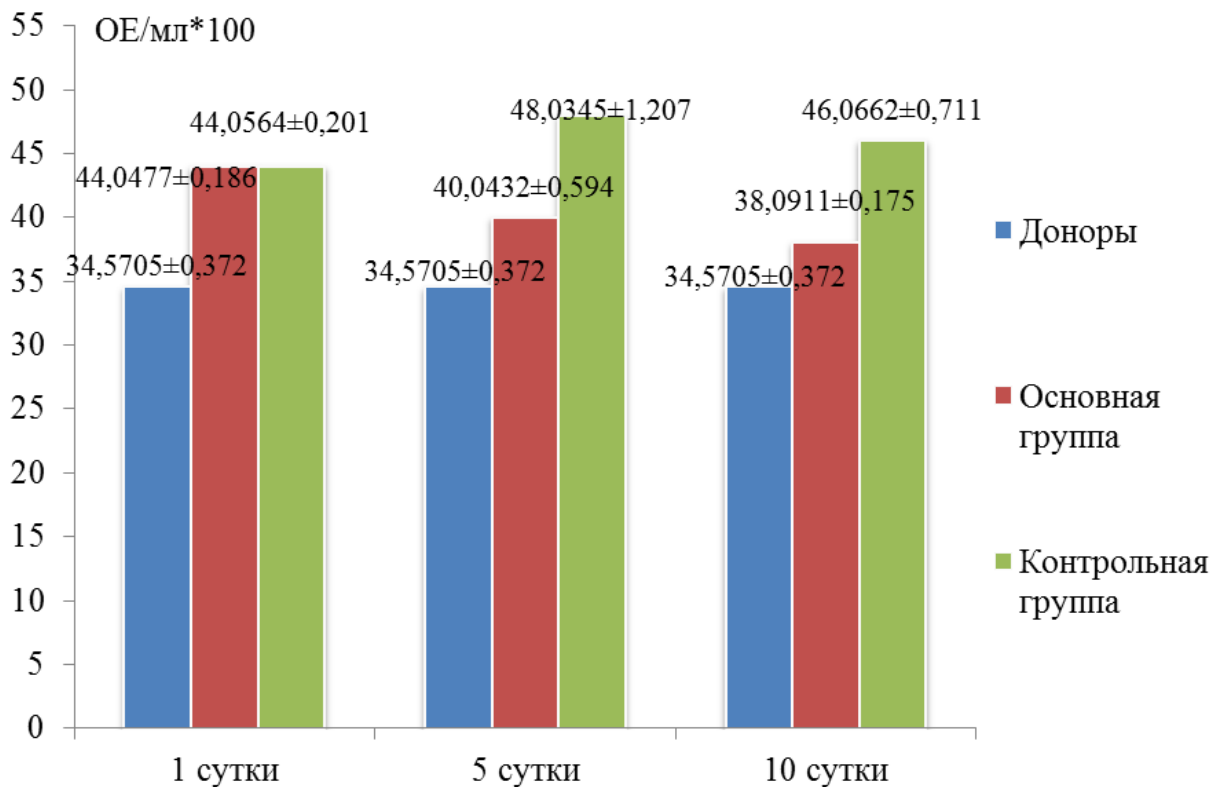


Рисунок 4.15–Вариативность параметров диеновых конъюгат на фоне антиоксидантной терапии в основной и контрольной группах пациентов с ГИ ($p<0,05$)

Как видно из диаграммы, изображенной на рисунке 4.16, у пациентов основной группы, несмотря на курс проводимой терапии, значения параметров битирозиновых сшивок остаются значительно выше, чем у доноров, с небольшой тенденцией к снижению. Однако в контрольной группе к 10 суткам заболевания наблюдается интенсивный скачок значений битирозиновых сшивок, что указывает на усиление СРО белков и возможность лимитирования этого процесса с помощью антиоксидантов.

Диаграмма, представленная на рисунке 4.17, отражает значительное снижение параметра вторичного метаболита СРО липидов – малонового диальдегида в основной группе, с наибольшим снижением к 10 суткам. В контрольной группе отмечаются устойчивые высокие значения параметров МДА на протяжении всех дней, что подтверждает интенсивность процессов ПОЛ, являющихся частью первого блока ОС.

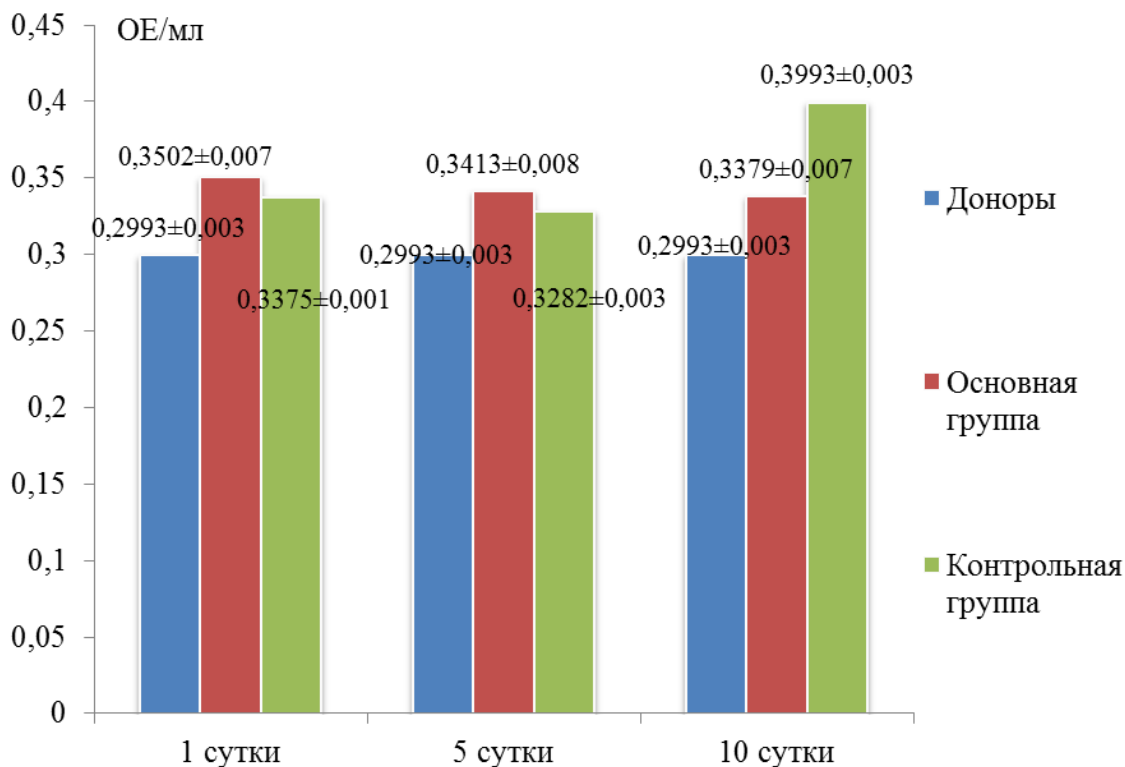


Рисунок 4.16–Вариативность параметров битирозиновых швов на фоне антиоксидантной терапии в основной и контрольной группах пациентов с ГИ (p<0,05)

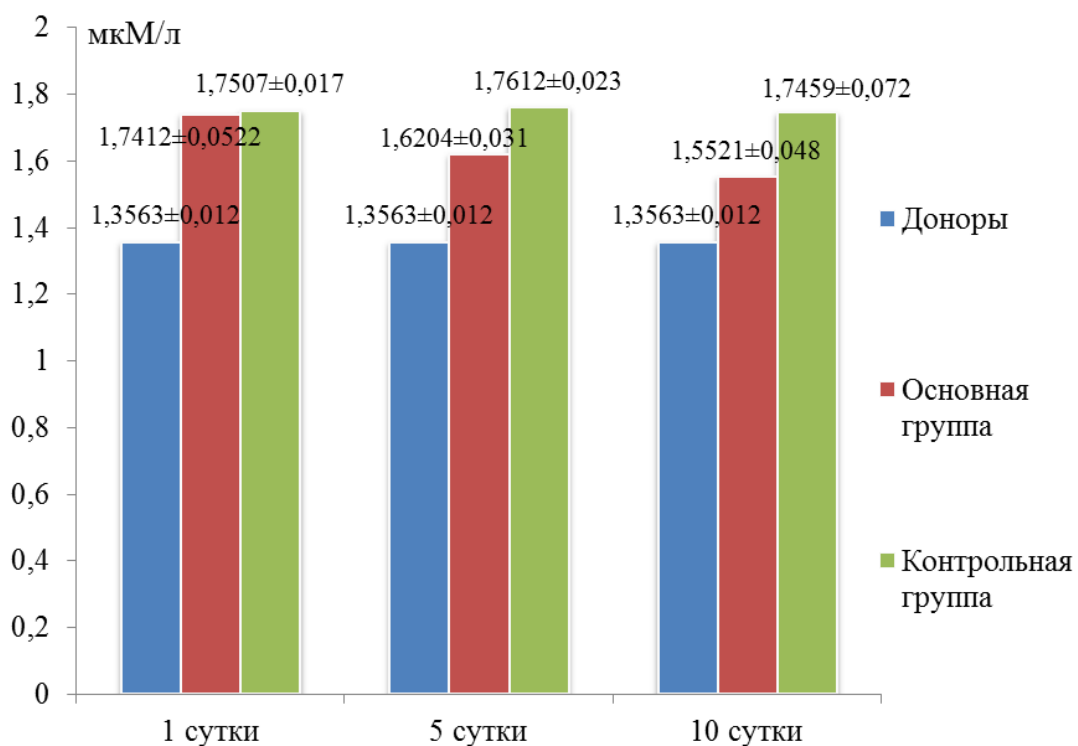


Рисунок 4.17 – Вариативность параметров малонового диальдегида на фоне антиоксидантной терапии в основной и контрольной группах пациентов с ГИ (p<0,05)

Динамика конечного метаболита СРО липидов и белков – оснований Шиффа представлена на Рисунке 4.18. И в основной, и в контрольной группах пациентов на протяжении всего времени наблюдения параметры ОШ остаются предельно высокими. Однако на фоне применения антиоксидантной терапии прослеживается тенденция к их снижению, в то время как в контрольной группе наблюдается нарастание ОШ к 5-м и 10-м суткам. Это подтверждает интенсификацию свободнорадикальных процессов при ГИ, а также очевидна протективная роль Мексидола в стабилизации биомембран.

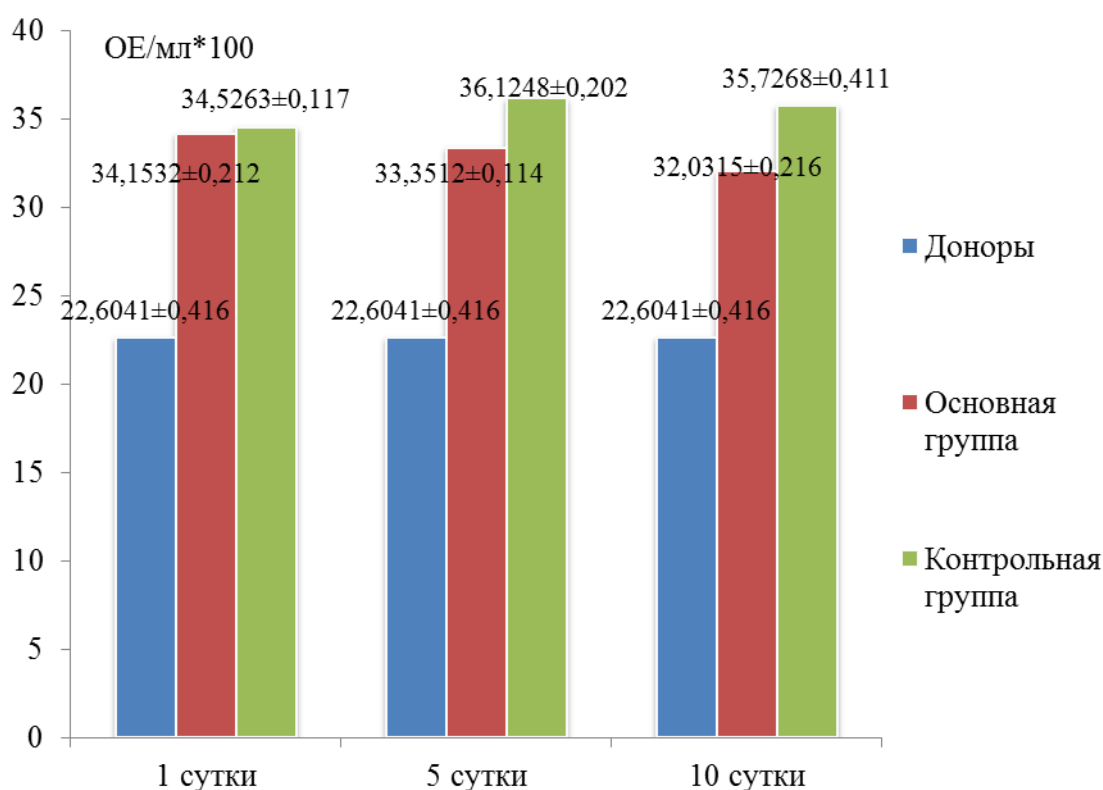


Рисунок 4.18 – Вариативность параметров флуоресцирующих оснований Шиффа на фоне антиоксидантной терапии в основной и контрольной группах пациентов с ГИ ($p<0,05$)

Динамика конечного метаболита СРО липидов и белков – оснований Шиффа представлена на Рисунке 4.18. И в основной, и в контрольной группах пациентов на протяжении всего времени наблюдения параметры ОШ остаются предельно высокими. Однако на фоне применения антиоксидантной терапии

прослеживается тенденция к их снижению, в то время как в контрольной группе наблюдается нарастание ОШ к 5-м и 10-м суткам. Это подтверждает интенсификацию свободнорадикальных процессов при ГИ, а также очевидна протективная роль Мексидола в стабилизации биомембран.

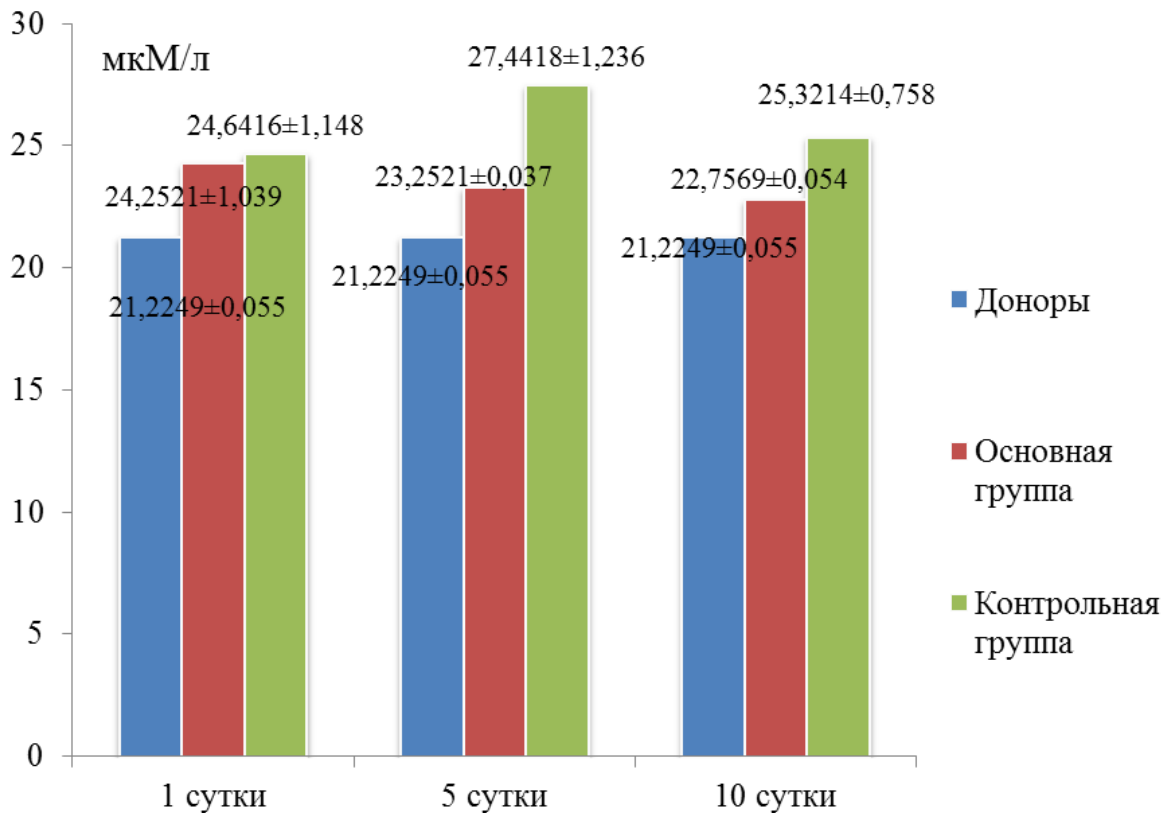


Рисунок 4.19 – Вариативность параметров метаболитов оксида азота на фоне антиоксидантной терапии в основной и контрольной группах пациентов с ГИ ($p < 0,05$)

Как следует из данных, представленных на Рисунке 4.19, имеет место позитивная динамика метаболитов оксида азота в основной группе пациентов с ГИ и увеличение таковых показателей в контрольной группе, что указывает на эффективность Мексидола против АФА, проявляющих прооксидантные свойства и инициирующих свободнорадикальные процессы.

Диаграмма, представленная на Рисунке 4.20, наглядно демонстрирует увеличение показателя восстановленного глутатиона к 10 суткам лечения в основной группе пациентов с ГИ, что отражает коррекцию дисбаланса в неферментативном звене АОЗ на фоне применения Мексидола. Противоположная динамика выявлена в контрольной группе, с наибольшей тенденцией к снижению восстановленного глутатиона на 5-ые сутки заболевания.

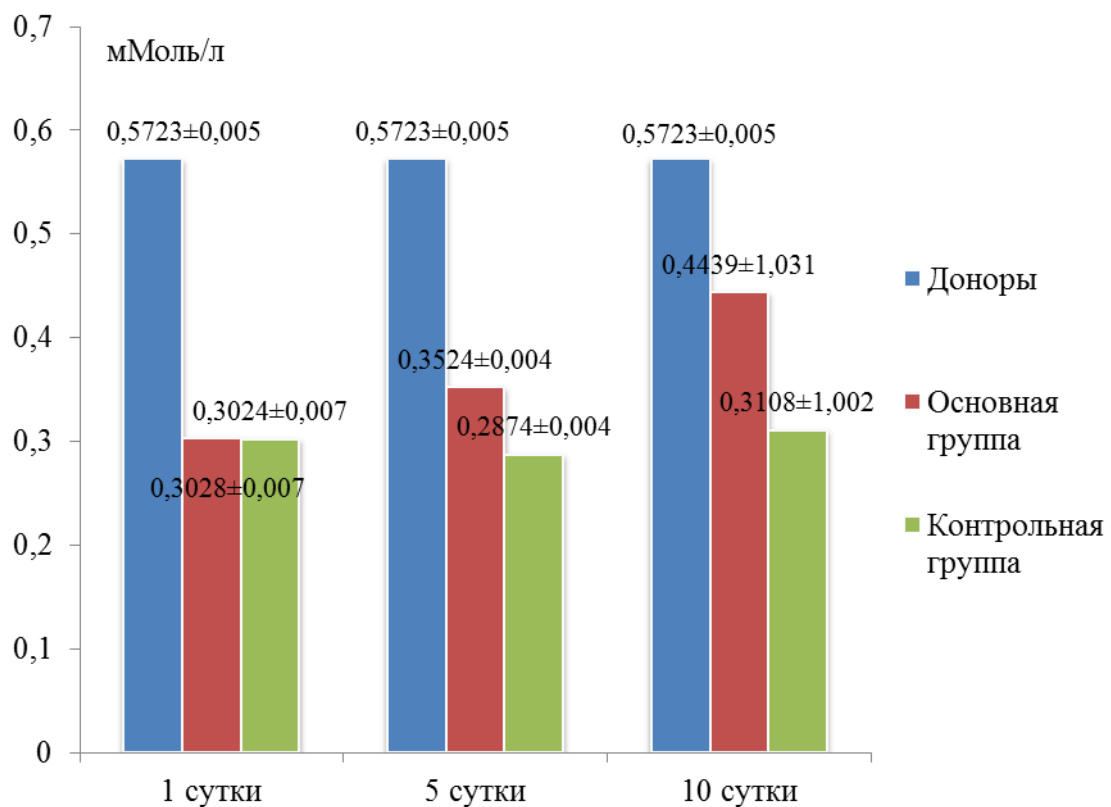


Рисунок 4.20 – Вариативность показателей восстановленного глутатиона на фоне антиоксидантной терапии в основной и контрольной группах пациентов с ГИ ($p<0,05$)

В основной группе пациентов на фоне антиоксидантной терапии визуализируется нарастание показателя витамина Е, и на 10-е сутки лечения его значения превышают таковые у доноров. В контрольной группе показатели витамина Е предельно низкие, особенно на 5-ые сутки наблюдения, что свидетельствует о стойком дисбалансе в неферментативной составляющей системы АОЗ (Рисунок 4.21).

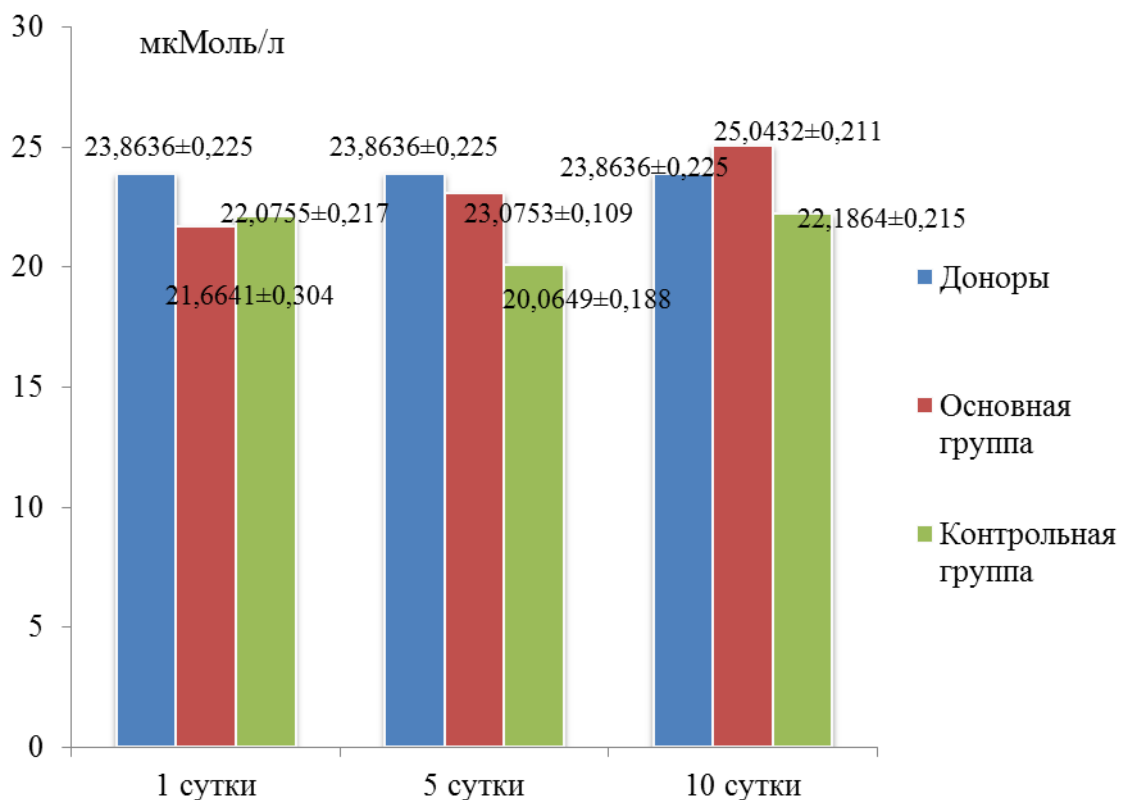


Рисунок 4.21 – Вариативность показателей витамина Е на фоне антиоксидантной терапии в основной и контрольной группах пациентов с ГИ ($p < 0,05$)

Как видно на Рисунке 4.22, имеет место положительная динамика показателей белковых тиолов в основной группе пациентов с ГИ. В контрольной группе без применения антиоксидантов прослеживается снижение значений белковых тиолов как на 5-ые, так и на 10-ые сутки. Это указывает на стойкую активацию второго блока ОС в патогенезе ГИ.

Динамика глутатионпероксидазы в двух исследуемых группах отражена на Рисунке 4.23. Как видно на диаграмме, в основной группе пациентов использование Мексидола привело к нарастанию ГПО к 10 суткам лечения, что свидетельствует о коррекции в ферментативном звене АОЗ. В контрольной группе пациентов с ГИ прослеживается динамическая тенденция к уменьшению ГПО, с максимально низким пороговым значением на 5-ые сутки наблюдения.

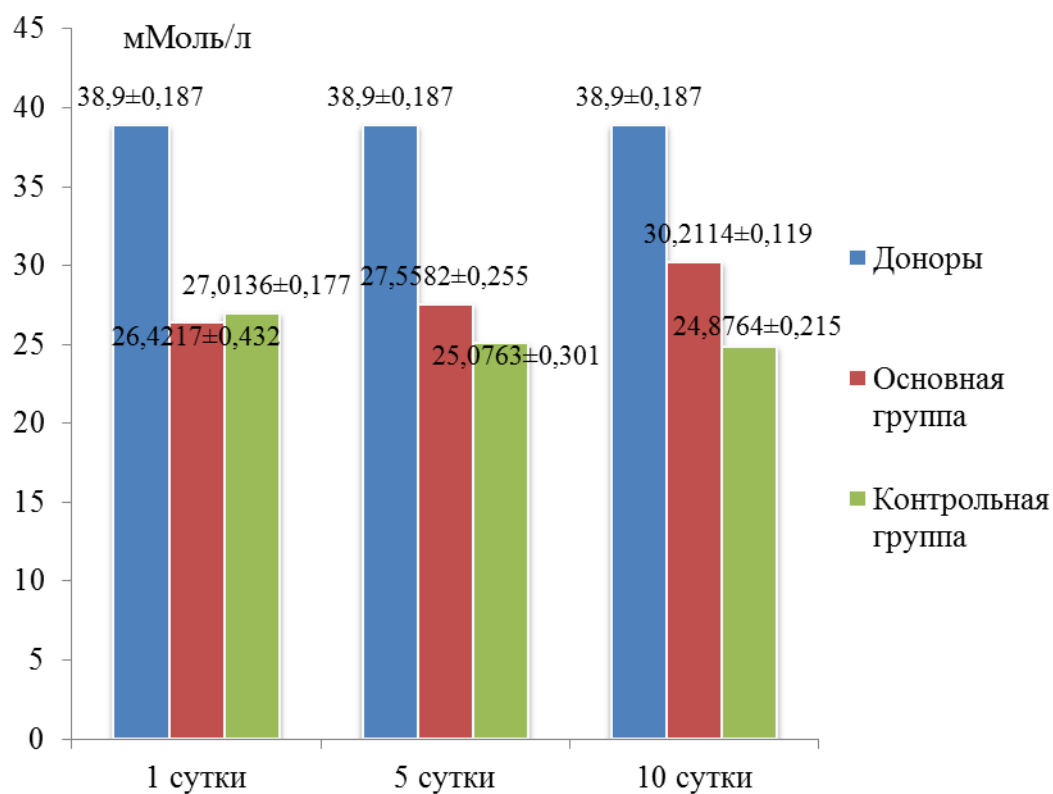


Рисунок 4.22 – Вариативность показателей белковых тиолов на фоне антиоксидантной терапии в основной и контрольной группах пациентов с ГИ ($p<0,05$)

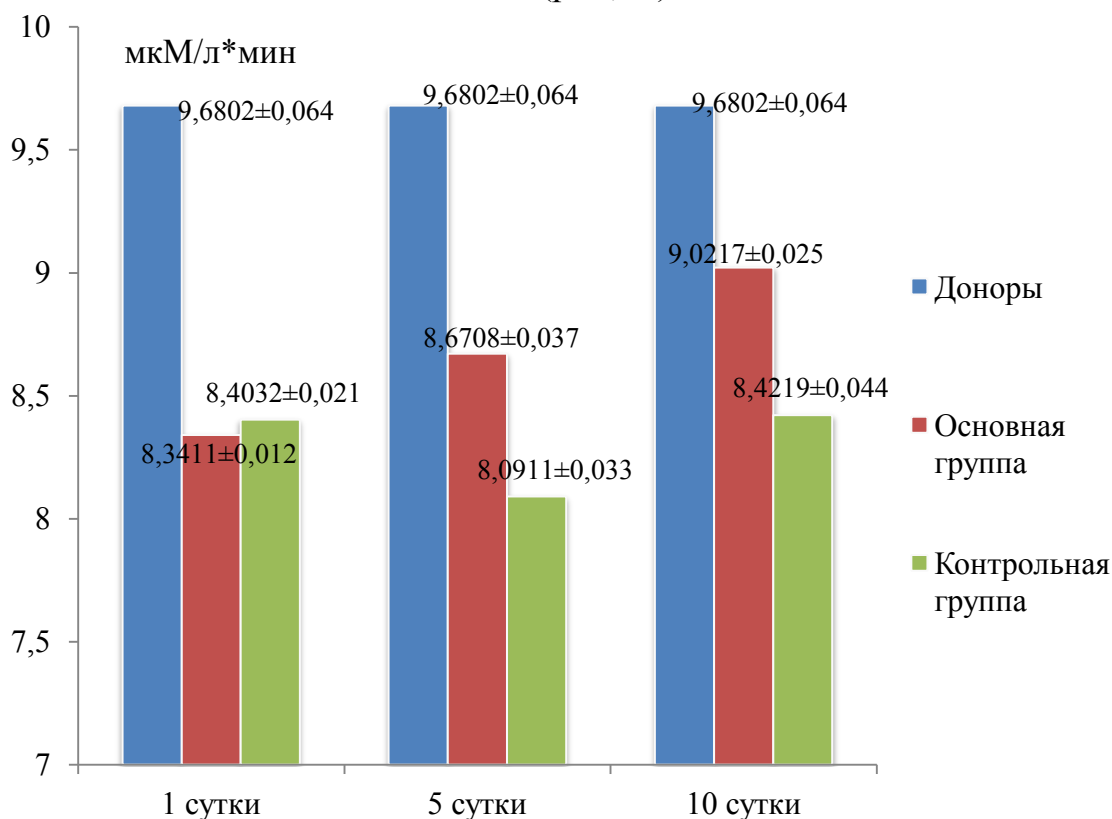


Рисунок 4.23–Вариативность показателей глутатионпероксидазы на фоне антиоксидантной терапии в основной и контрольной группах пациентов с ГИ ($p<0,05$)

На диаграмме, изображенной на Рисунке 4.24, значения показателя супероксиддисмутазы у пациентов основной группы в течение 10 суток лечения превышают таковые доноров с незначительным их снижением на 5-ые и 10-ые сутки. В контрольной группе показатели СОД сохраняются предельно высокими на 1-ые, 5-ые и 10-ые сутки. Данное наблюдение 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.

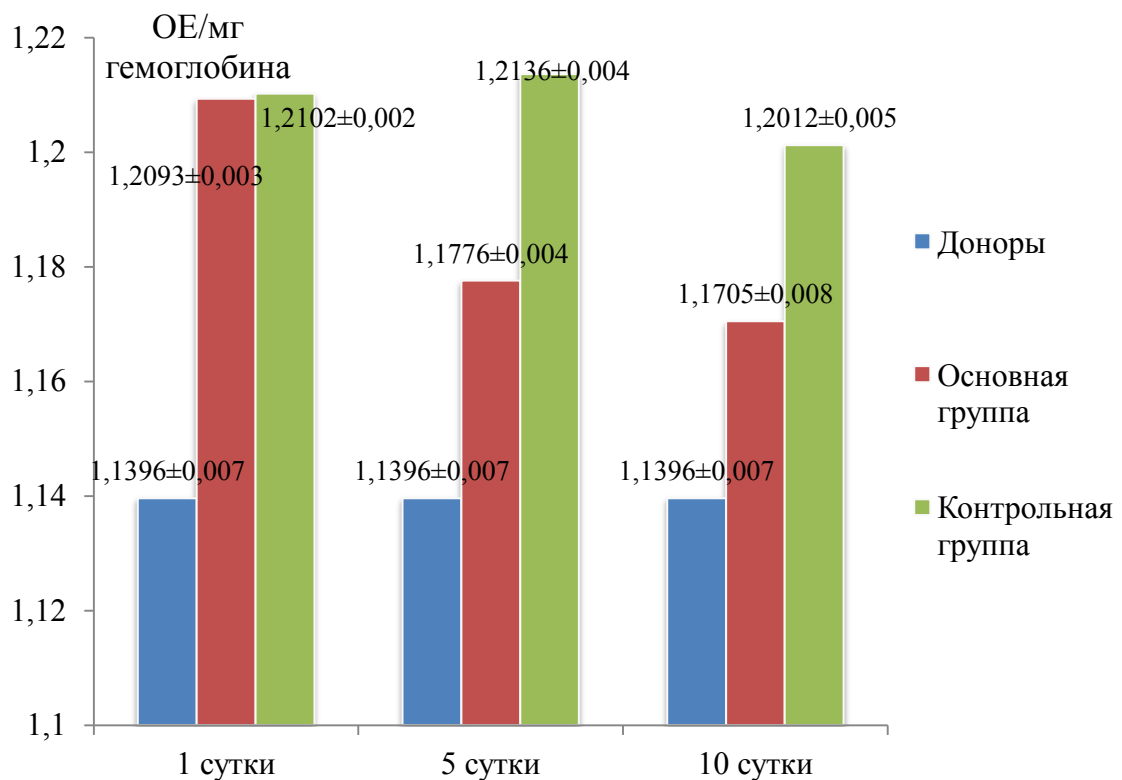


Рисунок 4.24–Вариативность показателей супероксиддисмутазы на фоне антиоксидантной терапии в основной и контрольной группах пациентов с ГИ ($p<0,05$)

Выводы четвертой главы

1. Оценка диаграмм, представленных на рисунках 4.1 – 4.6, подтверждает генерирование первого блока окислительного стресса при ГИ и ИИ, проявляющегося усилением свободнорадикального окисления липидов и белков.

2. По данным диаграмм, проиллюстрированных на рисунках 4.8 – 4.14, четко фиксируется формирование второй составляющей ОС при ГИ и ИИ, представленной функциональным дисбалансом в эндогенной системе антиоксидантной защиты.

3. Данные, полученные при анализе диаграмм, изображенных на рисунках 4.1, 4.3, 4.7, 4.9, 4.10, 4.13, 4.14, свидетельствуют о большей степени выраженности свободнорадикальных процессов и функционального дисбаланса в эндогенной системе АОЗ при ГИ.

4. Среди всех анализируемых продуктов СРО белков, липидов и показателей активности эндогенной системы АОЗ при геморрагическом инсульте можно выделить 10 наиболее информативных: диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, битирозиновые сшивки, основания Шиффа, суммарные показатели метаболитов оксида азота, витамин Е, восстановленный глутатион, белковые тиолы, супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза. Они могут быть использованы как биомаркеры формирования окислительного стресса в качестве вспомогательных диагностических тестов для оценки клинического течения и исхода ГИ.

5. Степень выраженности ОС находится в прямой зависимости от тяжести ГИ, которая обусловлена, в первую очередь, локализацией и объемом внутримозговой гематомы.

6. Такие лабораторные показатели как МДА, белковые тиолы и ГПО могут выступать главными индикаторами тяжести и интенсивности ОС у пациентов с геморрагическим инсультом, а также служить прогностическими маркерами исхода заболевания.

7. Динамическая оценка оксидантного статуса пациентов с ГИ выявила высокую степень интенсификации СРО липидов и белков, сохраняющуюся на протяжении 10 суток заболевания, на что указывает предельный скачок параметров СРО липидов и белков и снижение показателей АОЗ у пациентов контрольной группы. Использование антиоксидантной терапии в комплексном лечении пациентов с ГИ привело к существенному снижению таких параметров СРО липидов и белков, как диеновые конъюгаты 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное клинико-лабораторное исследование подтвердило высокую долю геморрагического инсульта в структуре смертности от ОНМК. Выявлено, что основным этиологическим фактором геморрагического инсульта выступает артериальная гипертензия. На клиническое течение и исход заболевания влияют, прежде всего, локализация, объем гематомы, наличие таких осложнений, как прорыв крови в желудочковую систему, развитие дислокационного синдрома. Это диктует необходимость своевременной и быстрой диагностики геморрагического инсульта с учетом оценки неврологического статуса, данных дополнительных методов исследования, в первую очередь, нейровизуализации: КТ и КТА, МРТ и МРА, а также проведение ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий, селективной церебральной ангиографии.

В результате проведенного системного анализа параметров свободнорадикального окисления белков, липидов и показателей активности системы антиоксидантной защиты в сложном патогенезе геморрагического инсульта выявлена патофизиологическая составляющая окислительного стресса. При этом можно выделить два блока его развития: первый - интенсификация свободнорадикального окисления белков и липидов, второй - функциональный дисбаланс в эндогенной системе антиоксидантной защиты. По данным анализируемых параметров и показателей степень выраженности окислительного стресса при ГИ выше, чем при ИИ, что может выступать одним из негативных факторов, утяжеляющих клиническое течение ГИ. Установлено, что наиболее информативными из 14 исследованных параметров интенсивности СРО белков, липидов и показателей активности двух звеньев эндогенной системы антиоксидантной защиты являются: малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, битирозиновые сшивки, суммарные показатели метаболитов оксида азота, основания Шиффа, восстановленный глутатион, белковые тиолы, витамин Е, супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза. Они могут быть использованы как

биомаркеры формирования окислительного стресса в качестве вспомогательных диагностических методик у пациентов с ГИ.

Динамический клинический мониторинг и оценка оксидантного статуса пациентов с ГИ выявили прямую зависимость выраженности ОС от степени тяжести ГИ, которая обусловлена, в первую очередь, локализацией и объемом внутримозговой гематомы. При этом главными индикаторами интенсивности ОС у пациентов с геморрагическим инсультом выступают такие лабораторные показатели как МДА, витамин Е, белковые тиолы и ГПО. Высокий скачок параметров СРО липидов и белков и снижение показателей АОЗ у пациентов с ГИ без применения антиоксидантной терапии позволяет предположить тенденцию к пролонгации ОС на протяжении 10 суток заболевания.

Использование в лечении пациентов с ГИ антиоксидантной терапии в течение 10 суток подтвердило эффективность препарата Мексидол (600 мг в сутки в/в капельно) в острейший период заболевания, что привело к снижению интенсивности свободнорадикальных процессов, стабилизации уровня молекулярных продуктов СРО, увеличению активности показателей системы антиоксидантной защиты.

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 его 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, битирозиновые 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, битирозинового 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

2,4-ДНФГ - 2,4-динитрофенилгидразин

2,6-ДХФИХ - 2,6-дихлорфенолиндифенол

2-ТБК - 2-тиобарбитуровая кислота

АА – артериальная аневризма

АВМ – артериовенозная мальформация

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АОЗ – антиоксидантная защита

АФА – активные формы азота

АФК – активные формы кислорода

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БИТиР – блок интенсивной терапии и реанимации

ВМГ – внутримозговая гематома

ВМК – внутримозговое кровоизлияние

ГИ – геморрагический инсульт

ГПО – глутатионпероксидаза

ГРУ – глутатионредуктаза

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДК – диеновые конъюгаты

ДС – дислокационный синдром

ИИ - ишемический инсульт

ИМТ – индекс массы тела

КД – кетодиены

КТ – компьютерная томография

КТА – компьютерно-томографическая ангиография

МДА – малоновый диальдегид

МНО – международное нормализованное отношение

МРА – магнитно-резонансная ангиография
МРТ - магнитно-резонансная томография
НАБИ – Национальная ассоциация по борьбе с инсультом
ОАА – общая антиокислительная активность плазмы крови
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ООГ – острая окклюзионная гидроцефалия
ОС – окислительный стресс
ОШ – основания Шиффа
ПА – позвоночная артерия
ПОЛ – пероксидное окисление липидов
РЗМ – ригидность затылочных мышц
СА – сонная артерия
САК – субарахноидальное кровоизлияние
СОД – супероксиддисмутаза
СРО – свободнорадикальное окисление
ТХУ – трихлоруксусная кислота
ТЭМЭД - тетраметилендиамин
УЗДС – ультразвуковое исследование сосудов
ФВ – фракция выброса
ФП – фибрилляция предсердий
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания
ЧДД – число дыхательных движений
ЭКГ – электрокардиография
ЭОС – электрическая ось сердца
ЭХО-КГ - эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авива Петри. Наглядная медицинская статистика / Авива Петри, Кэролайн Сэбин, пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.
2. Академия инсульта. Материалы Школы Научного центра неврологии по сосудистым заболеваниям мозга / под ред. М.М. Танащян, М.А. Пирадова. – М.: ООО «Медиа Менте», 2015. – 176 с.
3. Анибал, А.П. Моделирование и алгоритмизация взаимодействия процессов свободнорадикального окисления липидов, белков и эндогенной системы антиоксидантной защиты при ишемическом инсульте: автореф. дис. ...канд. мед.наук: 05.13.01/ Анибал Аурора Педру. – В., 2009. – 18 с.
4. Бакунц, Г.О. Эндогенные факторы церебрального инсульта / Г.О. Бакунц. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 357 с.
5. Банержи, А. Медицинская статистка понятным языком: вводный курс / пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2014. – 287 с.
6. Виленский, Б.С. Геморрагические формы инсульта. Кровоизлияние в головной мозг, субарахноидальное кровоизлияние : справочник. / Б.С. Виленский, А.Н. Кузнецов, О.И. Виноградов. – М.: Фолиант, 2008. - 214 с.
7. Власова, Ю.А. Механизм защитного действия ганглиозидов на клетки РС12 при окислительном стрессе: автореф. дис. ...канд. биол. наук: 03.01.04 / Власова Юлия Александровна. – СПб., 2013. – 24 с.
8. Гайдар, Б.В. Лучевая диагностика внутричерепных кровоизлияний : руководство для врачей / Б. В. Гайдар, Г. Е. Труфанов, Т. Е. Рамешвили и др. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 280 с.
9. Геморрагический инсульт : практическое руководство / под редакцией В.И. Скворцовой, В.В.Крылова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 160 с.
10. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика / А.Н.Герасимов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 480 с.

11. Грабовски, Андре. Неотложная неврология / Андре Грабовски; пер. снем. под ред. Ю.В. Алексеенко – М.: Издательство Панфилова, 2016. – 592 с.
12. Гусев, Е.И. Международный конгресс, посвященный Всемирному Дню инсульта. Материалы конгресса / Е.И. Гусев, А.Б. Гехт, М.Ю. Мартынов. – М.: ООО «Буки – Веди», 2017. – 760 с.
13. Гусев, Е.И. Неврология и нейрохирургия : учебник в 2-х Т. / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова. – 2-е изд., испр. и доп. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Т.1 Неврология. – 624 с.
14. Гусев Е.И. Неврология: национальное руководство / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — Т. 1. — 880 с.
15. Гусев, Е.И. Проблемы инсульта в Российской Федерации: время активных действий / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. – 2007. – №8. – С. 4-10.
16. Гусев, Е.И. Церебральный инсульт / Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, П.Р. Камчатнов, А.Н. Ясаманова, И.А. Щукин // ConsiliumMedicum. – 2014. – Т.16. – № 12. – С. 13 – 17.
17. Гусев, Е.И. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская и др. // Спецвыпуск. Материалы II Российского Международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». – 2007. – С. 132-135.
18. Дашьян, В.Г. Хирургическое лечение геморрагического инсульта: автореф. дис. ...докт. мед.наук: 14.00.28, 14.00.13 / Дашьян Владимир Григорьевич. – М., 2009. – 49 с.
19. Диагностическая нейрорадиология / под редакцией В.Н. Корниенко, И.Н. Пронина. – Москва. – 2008. – Т.1 – 455 с.
20. Дубинина, Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение) Физиологические и клиничко-биохимические аспекты / Е.Е. Дубинина. – СПб.: Издательство «Медицинская пресса». – 2006. – 400 с.

21. Дубинина, Е.Е. Окислительный стресс в патогенезе психоневрологических расстройств / Е.Е. Дубинина, Л.В. Щедрина, С.В. Ковругина // Сборник материалов I международного форума «Молекулярная медицина – новая модель здравоохранения XXI века: технологии, экономика, образование» 26-27 июня 2013 г. – Изд. СПб гос.эк.ун. – 2013. – С. 225 – 231.
22. Елфимов А.В. Анализ различных методов лечения гипертензивных внутримозговых гематом. / А.В. Елфимов, Н.Н. Спирин, В.В. Макеев, А.О. Иванов // Неврологический вестник, журнал им. В.М. Бехтерева. – 2008. – Т. 11. - № 3. – С. 95 – 98.
23. Живолупов, С.А. Эволюция оптимизации лечения инсультов. / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, К.В. Иванова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт.– М., 2012. – Вып. 2. – № 8. – С. 49-58.
24. Ижбульдина, Г.И. Изменение системы гемостаза и свободнорадикального окисления липидов в остром периоде ишемического инсульта на фоне нейропротективной терапии/ Г.И. Ижбульдина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. – 2012. – №3. – С. 31-37.
25. Инсульт : диагностика, лечение, профилактика / под редакцией З.А.Суслиной., М.А. Пирадова. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ. – 2009. – 288 с.
26. Инсульт : руководство для врачей / под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2014. – 400 с.
27. Итоги III Конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт» / Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. – М., 2014. – Вып. 2. – №12.– С. 3-8.
28. Казак, М.В. Состояние эндотелиальной функции и перекисного окисления липидов у пациентов с артериальной гипертонией и ее церебральными осложнениями / М.В. Казак, Т.С. Романенко, М.Г. Омеляненко и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т.8. – №2. – С. 28-33.
29. Камчатнов, П.Р. Коррекция свободнорадикального окисления – патогенетический подход к лечению острого ишемического инсульта / П.Р.

Камчатнов, А.В. Чугунов, Н.А. Михайлова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. – 2009. – № 10. – С. 65-68.

30. Клименко, Д.Г. Методы лучевой диагностики (КТ и МРТ) в системе индивидуального прогнозирования ранних исходов лечения ишемического и геморрагического инсультов: автореф. дис....канд. мед.наук: 14.00.19, 14.00.13/Клименко Дарья Григорьевна. – СПб., 2009. – 23 с.

31. Котов, С.В. Основы клинической неврологии / С.В. Котов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 672 с.

32. Крушинский, А.Л. Влияние ингибиторов нейрональной и индуцибельной NO-синтаз на развитие геморрагического инсульта в эксперименте. / А.Л. Крушинский, В.С. Кузенков, В.Е. Дьяконова, В.П. Реутов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт.– М., 2014. – Вып. 2. – №8.–С. 21-27.

33. Крылов, В.В. Хирургия геморрагического инсульта / В.В. Крылов, В.Г. Дашьян, А.С. Буров, С.С. Петриков. – М.: Медицина. – 2012. – 336 с.

34. Крылов, В.В. Хирургия нетравматических внутричерепных кровоизлияний / В.В. Крылов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова: материалы III Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт» 6-10 октября 2014 г. Казань. – 2014. – №8. – С. 291-293.

35. КТ- и МРТ-визуализация головного мозга. Подход на основе изображений /под ред. Зорана Румболдта, Маурисио Кастильо, Бенджамина Хуанга, Андреа Росси; пер. с англ. Ш.Ш. Шотемор. – М.: МЕДпресс-информ. – 2016. – 424 с.

36. Кулинский, В.И. Система глутатиона. Синтез, транспорт глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Биомед. химия. – 2009. – Т.55. – №. 3. – С. 255–277.

37. Кульчиков, А.Е. Нейроиммунные нарушения при геморрагическом инсульте и пути их коррекции: автореф. дис. ...канд. мед.наук: 14.03.03/ Кульчиков Андрей Евгеньевич. – М., 2012. – 25 с.

38. Литвинова, М.А. Инсульт: современные тенденции развития и профилактическая работа врача / М.А. Литвинова // Журнал научных статей: «Здоровье и образование в XXI веке». – 2017. – Т.19. – №9. – С. 105 – 107.

39. Луцкий, М.А. Временная динамика показателей интенсивности свободнорадикального окисления и параметров активности системы антиоксидантной защиты, верифицирующая фактор длительности окислительного стресса при ишемическом инсульте / М.А. Луцкий, К.А. Разинкин, Р.В. Тонких, С.С. Крылова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. Журнал практической и теоретической биологии и медицины. – 2006. – Т. 2. – №7. – С. 126-128.

40. Луцкий, М.А. Анализ динамики составляющих лабораторного статуса верифицирующий окислительный стресс при инсульте / М.А. Луцкий, К.А. Разинкин, Р.В. Тонких, С.С. Крылова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. Журнал практической и теоретической биологии и медицины. – 2006. – Т. 5. – №4. – С. 719-723.

41. Луцкий, М.А. Анализ динамики показателей лабораторного статуса, отражающий активность системы антиоксидантной защиты / М.А. Луцкий, Р.В. Тонких, А.П. Анибал // Журнал системный анализ и управление в биомедицинских системах. – М., 2007. – № 1. – С. 33-36.

42. Луцкий, М.А. Окислительный стресс в патогенезе ишемического инсульта / М.А. Луцкий, Р.В. Тонких, А.П. Анибал // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Инсульт : приложение к журналу. – М. – 2007. – С. 36-42.

43. Луцкий, М.А. Роль окислительного стресса в патогенезе развития ишемического инсульта / М.А. Луцкий, В.В. Разуваева, Р.В. Тонких // Журнал теоретической и практической медицины. – М. – 2008. – № 4. – С. 409-416.

44. Луцкий, М.А. Цереброваскулярные заболевания и окислительный стресс / М.А. Луцкий, Р.В. Тонких // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Инсульт : приложение к журналу. – М. – 2009. – С. 73-80.

45. Луцкий, М.А. Анализ эффективности Мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом / М.А. Луцкий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт.– М. – 2010. – Вып. 2; 4. – С. 57-59.

46. Луцкий, М.А. Формирование окислительного стресса при инсульте / М.А. Луцкий, О.А. Богатищев, В.М. Фролов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. Журнал практической и теоретической биологии и медицины. – 2010. – Т. 9. – №1. – С. 47-51.

47. Луцкий, М.А. Активность эндогенной системы антиоксидантной защиты / М.А. Луцкий, О.А. Богатищев, В.М. Фролов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. Журнал практической и теоретической биологии и медицины. – 2010. – Т. 9. – №2. – С. 281-284.

48. Луцкий, М.А. Окислительный стресс при цереброваскулярных заболеваниях и инсульте / М.А. Луцкий, И.Э. Есауленко, А.М. Земсков. – Москва: Медицина, 2012. – 190 с.

49. Луцкий, М.А. Активность эндогенной системы антиоксидантной защиты в процессе жизнедеятельности организма / М.А. Луцкий, Т.В. Куксова, М.А. Смелянец, Ю.П. Лушникова // Успехи современного естествознания. – 2014. - №12. – С. 20-24.

50. Луцкий, М.А. Свободнорадикальное окисление липидов и белков - универсальный процесс жизнедеятельности организма / М.А. Луцкий, Т.В. Куксова, М.А. Смелянец, Ю.П. Лушникова // Успехи современного естествознания. – 2014. – №12. – С. 24-29.

51. Луцкий, М.А. Формирование окислительного стресса, одного из звеньев сложного патогенеза социальнозначимых заболеваний нервной системы – инсульта и рассеянного склероза / М.А. Луцкий, А.М. Земсков, М.А. Смелянец, Ю.П. Лушникова // Фундаментальные исследования. – 2014. – №10. – С. 924-929.

52. Луцкий, М.А. Медико-социальная значимость, сложнейшие механизмы патогенеза и особенности клинического течения ишемического инсульта на современном этапе/ М.А. Луцкий, В.П. Савиных, Ю.П. Лушникова, М.В. Уварова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах.

Журнал практической и теоретической биологии и медицины. – 2015. – Т.14. – №1. – С. 27-30.

53. Луцкий, М.А. Оптимизация системного мультидисциплинарного подхода к оказанию медицинской помощи больным с инсультом / М.А. Луцкий, В.В. Разуваева, Ю.П. Лушникова, К.А. Разинкин, Т.В. Куксова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. Журнал практической и теоретической биологии и медицины. – 2015. – Т.14. – №1. – С. 162-164.

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

55. Луцкий, М.А. Сравнительный анализ динамики биохимических маркеров окислительного стресса при преходящих нарушениях мозгового кровообращения и ишемическом инсульте / М.А. Луцкий, А.М. Земсков, Ю.П. Лушникова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. Журнал практической и теоретической биологии и медицины. – 2016. – Т.15. – №2. – С. 219-223.

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

57. 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.

58. Луцкий, М.А. Окислительный стресс – индикатор метаболических нарушений в патогенезе мозгового инсульта / М.А. Луцкий, А.М. Земсков, В.В.

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

59. Луцкий, М.А. Формирование окислительного стресса в патогенезе цереброваскулярных заболеваний и инсульта : монография / М.А. Луцкий, А.М. Земсков, В.В. Разуваева, М.А. Смелянец, Ю.П. Лушникова, О.Ю. Карпова. – Воронеж: ВГМУ, 2016. - 192 с.

60. Лушникова, Ю.П. Динамика параметров интенсивности свободнорадикального окисления липидов, белков и показателей активности эндогенной системы антиоксидантной защиты при преходящих нарушениях мозгового кровообращения: автореф. дис. ...канд. мед.наук: 14.01.11 / Лушникова Юлия Павловна. – Воронеж, 2017. – 24 с.

61. Маликова, А.Г. Микроэлементарный спектр плазмы крови при геморрагическом инсульте: автореф. дис. ...канд. мед.наук: 14.00.13 / Маликова Альбина Гамидовна. – М., 2008. – 25 с.

62. Меньшикова, Е.Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. – М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.

63. Неврология: стандарты медицинской помощи / А.С. Дементьев, Н.И. Журавлева, С.Ю. Кочетков, Е.Ю. Чепанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 784 с.

64. Никитин, А.С. Гипотеза патогенеза и способ лечения кровоизлияний в головной мозг / А.С. Никитин // Альманах современной науки и образования. — 2012. – № 6 (61). – С. 111–115.

65. Новикова, Л. Б. Церебральный инсульт: нейровизуализация в диагностике и оценке эффективности различных методов лечения. Атлас исследований / Л.Б. Новикова, Э.И. Сайфуллина, А.А. Скоромец. – М.: ГЭОТАР –Медиа. – 2012. — 152 с.

66. Окислительный стресс в психиатрии и неврологии / М.В. Иванов, Е.Е. Дубинина, Н.Г. Незнанов, В.А. Михайлов. – Санкт-Петербург.: ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева». – 2016. – 204 с.

67. Осложнения и последствия инсультов. Диагностика и лечение ранних и поздних нарушений функции / под.ред. Г.Я. Юнгехюльзинга, М. Эндерса; пер. с нем. под ред. Л.В.Стаховской. – М.: МЕДпресс – информ. – 2017. – 264 С.

68. Орлова, А.С. Особенности свободнорадикальных процессов у коморбидных больных при остром инсульте и транзиторных ишемических атаках: автореф. дис. ...канд. мед.наук: 14.01.11, 14.03.03 / Орлова Александра Сергеевна. – М., 2014. – 26 с.

69. Орлова, А.С. Сердечно-сосудистая коморбидность и дисбаланс свободнорадикальных процессов у больных с острым нарушением мозгового кровообращения / А.С. Орлова, Н.И. Меньшова, С.А. Румянцева, Е.В. Силина и др. // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94. – № 6. – С. 813 – 817.

70. Румянцева, С.А. Антиоксидантная нейропротекция при инсульте / С.А. Румянцева, Е.В. Силина, А.И. Федин, С.Б. Болевич. – СПб.: Тактик-Студио, 2008. – 104 с.

71. Румянцева, С.А. Влияние ранней коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза на клиническую и морфологическую картину инфаркта мозга / С.А. Румянцева, А.И. Федин, С.Б. Болевич // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсокова. – 2010. –Т.110. - №8. – С. 16-21.

72. Рыжков, В.Д. Инсульт. Срочная реабилитация: Клиника, критерии диагностики и экспертизы. Тактика ведения и реабилитация / В.Д. Рыжков. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2016. – 157 с.

73. Силина, Е.В. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта / Е.В. Силина, С.А. Румянцева, С.Б. Болевич, Н.И. Меньшова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсокова. Инсульт. – 2011. – №12. – С. 36-42.

74. Силина, Е.В. Закономерности течения свободнорадикальных процессов при критических состояниях (патофизиологические, диагностические и терапевтические аспекты): дис. ...докт. мед.наук: 14.00.13; 14.00.16 / Силина Екатерина Владимировна – Москва, 2012. – 493 с.

75. Силина, Е.В. Оксидантный стресс и его коррекция у больных с гипертензивными внутримозговыми кровоизлияниями: дис. ...канд. мед.наук: 14.00.13; 14.00.16 / Силина Екатерина Владимировна – Москва, 2007. – 175 с.

76. Силина, Е.В. Закономерности свободнорадикальных процессов при критических состояниях / Е.В. Силина, С.А. Румянцева, В.А. Ступин и др. // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. – Н.Новгород. – 2012. – С 684.

77. Силина, Е.В. Энергокоррекция геморрагического инсульта у пожилых. / Е.В. Силина, С.А. Румянцева, А.Н. Комаров, С.Б. Болевич // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26. – № 2. – С. 275 – 280.

78. Скворцова, В.И. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации / В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, Н.Ю. Айриян // ConsiliumMedicum. – 2005. – Прил. 1 Системные гипертензии. – С. 10-12.

79. Скворцова, В.И. Оксидантный стресс и кислородный статус при ишемическом инсульте / В.И. Скворцова, Я.Р. Нарциссов, М.К. Бодыхов и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т.107. – №1. – С. 30 - 36.

80. Скворцова, В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации: сборник методических рекомендаций, программ, алгоритмов / В. И. Скворцова; по ред. В.И. Скворцовой. – М.: Литтерра, 2008. – 189 с.

81. Собакарь, М.С. Антиоксидантная терапия и метаболические подходы к лечению заболеваний сердечно – сосудистой системы / М.С. Собакарь, Е.В. Ших // Биомедицина. – 2010. – №3. – С.10-21.

82. Стародубцева, О.С. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий / О.С. Стародубцева, С.В. Бегичева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8-2. – С. 424-427.

83. Стаховская, Л.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010) / Л.В. Стаховская, О.А.

Клочихина, М.Д. Богатырева, В.В. Коваленко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. – №5. – С. 4-10.

84. Суслина, З.А. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга / З.А. Суслина, Ю.Я.Варакин. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 440 с.

85. Суслина, З.А. Практическая кардионеврология / З.А. Суслина, А.В. Фонякин. – М.: ООО «ИМА-ПРЕСС», 2010. – 304 с.

86. Суслина, З.А. Сосудистые заболевания головного мозга / З.А. Суслина, Ю.А. Варакин, Н.В. Верещагин. – М.: МЕДпресс-инфо, 2009. – 350 с.

87. Суслина, З.А. Нарушение мозгового кровообращения / З.А. Суслина, Т.С. Гулевская, М.Ю. Максимова, В.А. Моргунов. – М.: МЕДпресс-информ. – 2016. – 536 с.

88. Тонких, Р.В. Моделирование и алгоритмизация иммуно-метаболических процессов при цереброваскулярных заболеваниях и инсульте с прогнозированием тяжести течения: автореф. дис. ...докт. мед.наук: 05.13.01 / Тонких Роман Валентинович. – Воронеж, 2009. – 32 с.

89. Ульянова, О.И. Особенности клинического течения и исхода острого периода нетравматических внутримозговых кровоизлияний: дис. ...канд. мед.наук: 14.01.11 / Ульянова Ольга Ивановна. – М., 2014. – 151 с.

90. Федоров, М.А. Исследование диагностической эффективности магнитно-резонансной томографии при геморрагическом инсульте / М.А. Федоров, В.Н. Диомидов, Л.П. Мигушкина // Медицинский альманах, раздел «Неврология». – 2016. – №5 (45). – С. 115 - 119.

91. Фонякин, А.В. Артериальная гипертония и оптимизация медикаментозной профилактики ишемического инсульта / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина // Кардиология. – 2016. – Т.56. - №2. – С. 73-78.

92. Хама-Мурад, А.Х. Молекулярно-клеточные аспекты геморрагического инсульта (в экспериментальном исследовании): автореф. дис. ...докт. мед.наук: 14.03.03/ Хама-Мурад Арман Хамалав. – СПб., 2011. – 37 с.

93. Холин, А.В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях и травмах центральной нервной системы / А.В. Холин. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 256 с.

94. Хостен, Н. Компьютерная томография головы и позвоночника / Норберт Хостен, Томас Либиг ; пер. с нем.; под общ.ред. Ш.Ш. Шотемора. — 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 576 с.: ил.

95. Цветикова, Л.Н. Интрелейкин-6, показатели оксидативного стресса и характеристика когнитивных процессов при гипоксии / Л.Н. Цветикова, Ю.Н. Черных, Н.В. Лобеева, С.Р. Хатипов // Успехи современного естествознания. - 2015. – № 9-2. – С. 253-255.

96. Цветикова, Л.Н. Метаболические факторы формирования патологических состояний, связанных с изменением оксидативного статуса / Л.Н. Цветикова, Д.Ю. Бугримов, Н.В. Лобеева // Журнал анатомии и гистопатологии. - 2015. – Т. 4. – № 2 (14). – С. 14-22.

97. Хеннерици, М.Г. Инсульт : клиническое руководство / М. Г. Хеннерици, Ж. Богуславски, Р. Л. Сакко; под общ.ред. чл.-корр. РАМН В.И. Скворцовой. – М.: МЕДпресс-информ. – 2008. — 224 с.

98. Шмырев, В.И. Антиоксиданты в комплексной терапии острого периода ишемического инсульта / В.И. Шмырев, С.М. Крыжановский // Медицинский альманах. – 2011. – №1. – С. 94-95.

99. Шмырев, В.И. Современные методы лучевой диагностики геморрагического инсульта / В.И. Шмырев, С.П. Морозов, Д.С. Курильченко, О.И. Ульянова // Кремлевская медицина, Клинический вестник. – 2012. – №3. – С.16-19.

100. Щукин, И.А. Клинико-экспериментальное исследование и дифференцированная терапия геморрагического инсульта: автореф. дис. ...канд. мед.наук: 14.00.13 / Щукин Иван Александрович. – М., 2007. – 26 с.

101. Щулькин, А.В. Мексидол: современные аспекты фармакокинетики и фармакодинамики / А.В.Щулькин // Фарматека. – 2016. – С. 65 – 71.

102. Ючино, К. Острый инсульт / Пер. с англ. К.В. Шеховцевой; под ред. В. И. Скворцовой. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – 240 с.

103. Anderson, C.S. INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial / C.S. Anderson, Y. Huang, J.G. Wang, H. Arima, B. Neal, B. Peng, et al. // *The Lancet Neurology*. – 2008. – N 7. – P. 391–399.

104. Annika Hohn. Pathophysiological importance of aggregated damaged proteins / Annika Hohn, Tobias Jung, Tilman Grune // *Free radical Biology and Medicine*. – 2014. – V. 71. – P. 70-89.

105. Aronowski, J. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: secondary brain injury / J. Aronowski, X. Zhao // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – N 6. – P. 1781–1786.

106. Balami, J.S. Complications of intracerebral haemorrhage / J. S. Balami and A. M. Buchan. // *The Lancet Neurology*. – 2012. – Vol. 11. – N 1. – P. 101–118.

107. Batinic-Haberle, I. SOD therapeutics: latest insights into their structure-activity relationships and impact on the cellular redox-based signaling pathways / I. Batinic-Haberle, A. Tovmasyan, E. R. H. Roberts, Z. Vujaskovic, K. W. Leong, and I. Spasojevic // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2014. – Vol. 20. – N. 15. – P. 2372–2415.

108. Brainin, M. Stroke medicine / M. Brainin, W. Heiss. – Cambridge UP. – 2010. – 327 p.

109. Cakmak, R. Design, synthesis and biological evaluation of novel nitroaromatic compounds as potent glutathione reductase inhibitors / R. Cakmak et al. // *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*. – 2011. – V. 21. – № 18. – P. 5398–5402.

110. Cao, S: Hematoma changes during clot resolution after experimental intracerebral hemorrhage / S. Cao, M. Zheng, Y. Hua et al. // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47(6). – P. 1626–1631.

111. Cervera, A. Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage / A. Cervera, S. Amaro, A. Chamorro // *J. Neurology*. – 2012. – Vol. 259. P. 212–224.

112. Delcourt, C. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study. / C. Delcourt, Y. Huang, H. Arima, J. Chalmers et al. // *Neurology*. – 2012. – Vol. 79. – P. 314-319.

113. Delgado, Almandoz J.E. The spot sign score in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk of in-hospital mortality and poor outcome among survivors / J.E. Almandoz Delgado, A.J.Yoo, M.J. Stone et al. // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41. – P. 54-60.

114. Demchuk, A.M. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study / A.M. Demchuk, D. Dowlathshahi, D. Rodriguez-Luna et al. // *Neurology*. – 2012. – Vol. 11. – 483 P.

115. Dowlathshahi, D. VISTA Collaboration. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes / D. Dowlathshahi, A.M. Demchuk, M.L. Flaherty et al. // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76. – P. 1238–1244.

116. Dubinina, E.E. Role of 4-Hydroxy-trans-2-nonenal in cell function / E.E. Dubinina, V.A. Dodali // *Biochemistry (Moscow)*. – 2010. – V. 75. - №9. – P. 1067 – 1069.

117. Garton, A.L. Biomarkers of functional outcome in intracerebral hemorrhage: interplay between clinical metrics, CD163, and ferritin / A.L. Garton, V.P. Gupta, B.R. Christophe, E.S. Connolly. – *Stroke : Cerebrovascular Diseases*. – 2017. – Vol. 26. – P. 1712 – 1720.

118. Geeganage, C.M. Relationship between therapeutic changes in blood pressure and outcomes in acute stroke: a metaregression / C.M. Geeganage, P.M. Bath // *Hypertension*. – 2009. - Vol.54. - №4. – P. 775-781.

119. Goldstein, J.N. Warfarin Reversal in Anticoagulant-Associated Intracerebral Hemorrhage / J.N. Goldstein, J. Rosand, L.H. Schwamm // *Neurocritical Care*. – 2008. – Vol. 9. – P. 277 – 283.

120. Goldstein, L.B. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / L.B. Goldstein, C.D. Bushnell, R.J. Adams et al. // *Stroke*. – 2011. – Vol.42. – №2. - P. 517 – 584.

121. Garcia-Rodriguez, L.A. - Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population / L.A. Garcia-Rodriguez, D. Gaist, J. Morton et al. // *Neurology*. – 2013. – Vol. 81. – P. 566–574.

122. Gonzales, N.R. Design of a prospective, dose-escalation study evaluating the Safety of Pioglitazone for Hematoma Resolution in Intracerebral Hemorrhage (SHRINC) / N. R. Gonzales, J. Shah, N. Sangha et al. // *International Journal of Stroke*. – 2013. – Vol. 8. - № 5 – P. 388– 396.

123. Hankey, C.J. INTERSTROKE Study and the EPITHET Trial. Stroke: fresh insights into causes, prevention, and treatment / C.J. Hankey // *Lancet Neurol*. – 2011. - Vol. 10. – №1. - P. 2-3.

124. Hanley, D.F. Intraventricular hemorrhage: severity factor and treatment target in spontaneous intracerebral hemorrhage / D.F. Hanley // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 1533–1538.

125. Hemphill III, J.C. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association / J. C. Hemphill III, S. M. Greenberg, C. Anderson et al. // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46, N 7. – P. 2032–2060.

126. Henneman, W.J. MRI biomarkers of vascular damage and atrophy predicting mortality in a memory clinic population / W. J. Henneman, J. D. Sluimer, C. Cordonnier et al. // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40(2). – P. 492-498.

127. Jena Itishri. Evaluation of ischemia-modified albumin, oxidative stress, and antioxidant status in acute ischemic stroke patients. / Itishri Jena, Sarthak Ranjan Nayak, Sudeshna Behera, Bratati Singh, Subhashree Ray, Diptimayee Jena, Santosh Singh, Subrat Kumar Sahoo // *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. – 2017. – Vol. 8. – P. 110 – 113.

128. Kelly, P.J. Oxidative Stress and Matrix Metalloproteinase-9 in Acute Ischemic Stroke: The Biomarker Evaluation for Antioxidant Therapies in Stroke (BEAT-Stroke) Study / P.J. Kelly // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39, N 1. – P. 100 - 104.

129. Keep, R.F. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets / R. F. Keep, Y. Hua, G. Xi. // *The Lancet Neurology*. – 2012. - Vol. 11, N 8. – P. 720–731.

130. Laiwattana, Denchai. Primary Multiple Simultaneous Intracerebral Hemorrhages between 1950 and 2013: Analysis of Data on Age, Sex and Outcome / Denchai Laiwattana, Bussara Sangsawan, Nucharee Sangsawang. *Cerebrovascular Diseases. Extra*. – 2014. – N 4. – P. 102–114.

131. Li N. Nitric oxide (NO) and asymmetric dimethylarginine (ADMA): their pathophysiological role and involvement in intracerebral hemorrhage / N. Li, H. Worthmann, M. Deb, S. Chen, K. Weissenborn. // *Neurological Research*. – 2011. – Vol. 33. – N 5. – P. 541–548.

132. Linn J. Differential diagnosis of nontraumatic intracerebral hemorrhage. / J. Linn. // *Clinical Neuroradiology*. – 2009. – Vol. 19. – P. 45 – 61.

133. Low, M. Relationship between white-matter hyperintensities and hematoma volume and growth in patients with intracerebral hemorrhage / M. Low, A. Al-Hazzani, R.Goddeau // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41 (1). – P. 34-40.

134. Lutskaa M. A. Oxidative Stress as an Indicator of Metabolic Impairments in the Pathogenesis of Cerebral Stroke / M. A. Lutskaa, A.M. Zemskov, V.V. Razuvaeva, Yu. P. Lushnikova, O.Yu.Karpova // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2018. – Vol. 48 (1). – P. 64-68.

135. Meng, X. Validation of the Essen Stroke Risk Score and the Stroke Prognosis Instrument II in Chinese patients / X. Meng, Y. Wang, X. Zhao, C. Wang, H. Li, L. Liu et al // *Stroke*. – 2011. – № 42. – P. 3619-3620.

136. Mullen, M.T. Blood pressure management in acute stroke / M.T. Mullen, J.S. McKinney, S.E. Kasner // *J. Hum. Hypertens*. - 2009. – Vol. 23. – №9. - P. 559-569.

137. Przybylowski, C. J. Endoport-assisted surgery for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage / C. J. Przybylowski, D. Ding, R. M. Starke, R. W. Crowley, K. C. Liu // *Journal of Clinical Neuroscience* – 2015. – Vol. 22. – N. 11. - P. 1727–1732.

138. Qureshi, A.I. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage / A.I. Qureshi, N. Tariq, A.A. Divani et al. // Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 38. – № 2. – P.637-648.
139. Robinson, S.R. Hemin toxicity: a preventable source of brain damage following hemorrhagic stroke / S. R. Robinson, T. N. Dang, R. Dringen, and G. M. Bishop // Redox Report. – 2009. – Vol. 14. – N. 6. – P. 228– 235.
140. Rincon, F. Clinical review: Critical care management of spontaneous intracerebral hemorrhage / F. Rincon, S.A. Mayer // Crit. Care. – 2008. – Vol.12. - № 6. – P.237
141. Sinha, K. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis / K. Sinha, J. Das, P. B. Pal, P. C. Sil. // Archives of Toxicology. – 2013. –Vol. 87, N 7. –P. 1157-1180.
142. Shimoda, Y. Satellite sign: a poor outcome predictor in intracerebral hemorrhage / Y. Shimoda, S. Ohtomo, H. Arai, K. Okada, T. Tominaga. // Cerebrovascular Diseases. – 2017. Vol. 44. – P. 105 – 112.
143. Schlunk, F. The pathophysiology of intracerebral hemorrhage formation and expansion / F. Schlunk, S.M. Greenberg. // Translational Stroke Research. – 2015. Vol.6. – P. 257 – 263.
144. Shelton, J. Cerebral amyloid angiopathy presenting with synchronous bilateral intracerebral macrohemorrhages / J.Shelton, L.Davis, R. Peebles et al. // Case Reports in Neurology – 2015. – N 7. – P. 233–237.
145. Steiner, T. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage / T. Steiner, R.A. Salman, R. Beer et al.// Stroke. – 2014. – Vol. 9. – P. 840–855.
146. Smith, E. MRI markers of small vessel disease in lobar and deep hemispheric intracerebral hemorrhage / E. Smith, K. Nandigam, Y. Chen et al. // Stroke. – 2010. – Vol. 41 (9). – P.1933 – 1938.

147. Staykov, D. Natural course of perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage / D. Staykov, I. Wagner, B. Volbers, E.M. Hauer, A. Doerfler, S. Schwab et al. // *Stroke*. – 2011. – N.42. – P. 2625–2629.
148. Stein, M. Intracerebral hemorrhage in the very old: future demographic trends of an aging population / M. Stein, B. Misselwitz, G. Hamann et al. // *Stroke*. – 2012. – Vol.43, N 4. – P. 1126-1128.
149. Steiner, T. Neurosurgical outcomes after intracerebral hemorrhage: results of the Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke Trial (FAST) / T. Steiner, C. Vincent, S. Morris // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 20 (4). – P. 287 – 294.
150. Titova, E. Effects of superoxide dismutase and catalase derivatives on intracerebral hemorrhage-induced brain injury in rats / E. Titova, R. P. Ostrowski, J. Rowe, W. Chen, J. H. Zhang, J. Tang. // *Acta Neurochirurgica Supplement*. – 2008. - Vol.105. – P. 33-35.
151. Thompson, A.L. Defining the CT angiography «spot sign» in primary intracerebral hemorrhage / A. L. Thompson, J.C. Kosior, D. J. Gladstone et al. // *Can. J. Neurol. Sci.* – 2009. – Vol. 36. - № 4. – P. 456 – 461.
152. Torbey, M. Intracerebral hemorrhage. What is next? / M. Torbey. // *Stroke*. –2009. – Vol.40. – P. 1530-1540.
153. Venkatasubramanian, C. Natural history of perihematoma edema after intracerebral hemorrhage measured by serial magnetic resonance imaging / C. Venkatasubramanian, M. Mlynash, A.Finley-Caulfield, I. Eyngorn, R. Kalimuthu, R.W.Snider et al. // *Stroke*. – 2011. – N.42. – P. 73-80.
154. Wang, J. Preclinical and clinical research on inflammation after intracerebral hemorrhage / J. Wang. // *Progress in Neurobiology*. – 2010. – Vol.92. – N. 4. – P. 463-477.
155. Xin Xu. Oxidative Stress in Intracerebral Hemorrhage: Sources, Mechanisms, and Therapeutic Targets/ Xin Xu, Chuanyuan Tao, Qi Gan, Jun Zheng, Hao Li, and Chao You // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2016. – Vol.2016. – P. 1-12.

Шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS)

Оценка по шкале инсульта NIHSS позволяет определить уровень неврологического дефицита после инсульта и в динамике заболевания. Суммарный балл определяет тяжесть и прогноз инсульта. Эта шкала применяется в большинстве клинических исследований, также она необходима для планирования тромболитической терапии при ишемическом инсульте и контроля ее эффективности.

Уровень сознания	
0 = В сознании, четко отвечает на вопросы	Оценка
1 = Сонлив, но реагирует даже на минимальный стимул – команду, вопрос	
2 = Реакция только в виде двигательных или вегетативных рефлексов или полная арефлексия	
Уровень сознания: ответы на вопросы. Пациента просят назвать месяц года и свой возраст	
0 = Правильные ответы на оба вопроса или наличие языкового барьера	Оценка
1 = Правильный ответ на один вопрос	
2 = Неправильные ответы на оба вопроса или не может ответить	
Уровень сознания: выполнение команд. Пациента просят закрыть глаза и сжать кулак	
0 = Правильные ответы на оба вопроса или наличие языкового барьера	Оценка
1 = Правильный ответ на один вопрос	
2 = Неправильные ответы на оба вопроса или не может ответить	
Движения глазных яблок	
0 = Полный объем движений	Оценка
1 = Частичный паралич взора или изолированный паралич	

2 = Фиксированная девиация глазных яблок или полный паралич	
взора, непреодолимый с помощью приема «глаз куклы»	
Поля зрения: исследуется в каждом поле с помощью движений пальцами, которые исследователь выполняет одновременно с обеих сторон	
0 = Норма или давняя слепота	Оценка
1 = Асимметрия или частичная гемианопсия	
2 = Полная гемианопсия	
3 = Билатеральная гемианопсия или кома	
Паралич лицевой мускулатуры	
0 = Нет или седация	Оценка
1 = Минимальный (только сглаженность носогубной складки)	
2 = Частичный (нижняя половина лица)	
3 = Полный (вовлечена вся половина лица) или кома	
Движения в левой руке: пациент удерживает вытянутую руку под углом 90 градусов	
0 = Пациент удерживает руку под углом 90 ° в течение 10 с, отек или ампутация	Оценка
1 = Пациент вначале удерживает руку в заданном положении, рука начинает опускаться до истечения 10 с	
2 = Пациент не удерживает руку в заданном положении в течение 10 с, но все же несколько удерживает её против силы тяжести	
3 = Рука падает сразу, пациент не может преодолеть силу тяжести	
4 = Нет движений	
Движения в правой руке: пациент удерживает вытянутую руку под углом 90 градусов	
0 = Пациент удерживает руку под углом 90 ° в течение 10 с, отек или ампутация	Оценка
1 = Пациент вначале удерживает руку в заданном положении, рука начинает опускаться до истечения 10 с	

2 = Пациент не удерживает руку в заданном положении в течение 10 с,	
но все же несколько удерживает её против силы тяжести	
3 = Рука падает сразу, пациент не может преодолеть силу тяжести	
4 = Нет движений	
Движения в левой ноге: пациент поднимает ногу на 30 ° в течение 5 с	
0 = Пациент удерживает ногу в заданном положении в течение 5 с, отек или ампутация	Оценка
1 = Нога опускается до промежуточного положения к концу 5 с	
2 = Нога падает в течение 5 с, но пациент все же несколько удерживает её против силы тяжести	
3 = Нога падает сразу, пациент не может преодолеть силу тяжести	
4 = Нет движений	
Движения в правой ноге: пациент поднимает ногу на 30 ° в течение 5 с	
0 = Пациент удерживает ногу в заданном положении в течение 5 с, отек или ампутация	Оценка
1 = Нога опускается до промежуточного положения к концу 5 с	
2 = Нога падает в течение 5 с, но пациент все же несколько удерживает её против силы тяжести	
3 = Нога падает сразу, пациент не может преодолеть силу тяжести	
4 = Нет движений	
Речь: оценивается при назывании стандартных картинок	
0 = Нормальная	Оценка
1 = Легкие или средней степени тяжести ошибки в назывании, подборе слов или парафазии	
2 = Тяжелая: полная афазия Брока (моторная) или Вернике (сенсорная)	
3 = Мутизм, или тотальная афазия, или кома	
Дизартрия	
0 = Нет	Оценка

1 = Легкая или средней степени невнятность речи, пациента можно понять	
2 = Выраженная дизартрия (речь невнятная, неразборчивая)	
Атаксия в конечностях: Пальценосовая и пяточно-коленная пробы	
0 = Нет (нет движений в конечностях), невозможно оценить	Оценка
1 = Атаксия имеется в одной конечности	
2 = Атаксия в двух конечностях	
Чувствительность: исследуется с помощью булавки. Если уровень сознания снижен, оценивается только при наличии гримасы или асимметричного отдергивания	
0 = Нормальная, седация или ампутация	Оценка
1 = Легкая и умеренная. Пациент чувствует укол менее остро, но осознает прикосновение	
2 = Значительная или полная утрата чувствительности, не осознает прикосновение	
Синдром «отрицания» (игнорирование)	
0 = Нет или седация	Оценка
1 = Зрительное, тактильное или слуховое игнорирование половины пространства	
2 = Глубокое игнорирование половины пространства по двум и более модальностям	
Итог:	

Модифицированная шкала Рэнкина (MRS, Modified Renkin Scale)

Позволяет оценить степень инвалидизации пациента после инсульта и составить дальнейший план реабилитационных мероприятий.

0	Нет симптомов
1	Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов: <u>способен</u> выполнять все повседневные обязанности.
2	Легкое нарушение жизнедеятельности: <u>неспособен</u> выполнять некоторые прежние обязанности, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи.
3	Умеренное нарушение жизнедеятельности: требуется некоторая помощь, однако <u>способен</u> ходить без посторонней помощи.
4	Выраженное нарушение жизнедеятельности: <u>неспособен</u> ходить без посторонней помощи, не способен справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи.
5	Тяжелое нарушение жизнедеятельности: <u>прикован</u> к постели, недержание мочи и кала, требует постоянной помощи и присмотра персонала.

Индекс мобильности Ривермид

Rivermead mobility index (по F.M.Collen 1991)

Значение индекса мобильности Ривермид соответствует баллу, присвоенному вопросом, на который врач может дать положительный ответ в отношении пациента. Значение индекса может составлять от 0 до 15 баллов.

№	Навык	Вопрос
0	Пациент обездвижен	Какие движения есть у пациента в течение дня?
1	Повороты в кровати	Можете ли вы повернуться со спины на бок без посторонней помощи?

2	Переход из <u>положения</u> лежа в положение сидя.	Можете ли вы из <u>положения</u> лежа самостоятельно сесть на край постели?
3	Удержание равновесия в положении сидя.	Можете ли вы сидеть на краю постели без поддержки в течение 10 секунд?
4	Переход из <u>положения</u> сидя в положение стоя.	Можете ли вы встать (с любого стула) менее чем за 15 секунд и удерживаться в положении стоя около стула 15 секунд (с помощью рук или, если требуется с помощью вспомогательных средств)?
5	Стояние без поддержки	Наблюдают, как больной без опоры простоит 10 секунд.
6	Перемещение	Можете ли вы переместиться с постели на стул и обратно без какой-либо помощи?
7	Ходьба по комнате, в том числе с помощью вспомогательных средств, если это необходимо.	Можете ли вы пройти 10 метров, используя, при необходимости вспомогательные средства, но без помощи постороннего лица?
8	Подъем по лестнице	Можете ли вы подняться по лестнице на один пролет без посторонней помощи?
9	Ходьба за пределами квартиры (по ровной поверхности)	Можете ли вы ходить за пределами квартиры, по тротуару без посторонней помощи?
10	Ходьба по комнате без применения вспомогательных средств.	Можете ли вы пройти 10 метров в пределах квартиры без костыля, ортеза и без помощи другого лица?
11	Поднятие предметов с пола	Если вы уронили что-то на пол, можете ли вы пройти 5 метров, поднять предмет, который вы уронили, и вернуться обратно?

12	Ходьба за пределами квартиры (по неровной поверхности)	Можете ли вы без посторонней помощи ходить за пределами квартиры по неровной поверхности (трава, гравий, снег и т.п.)?
13	Прием ванны	Можете ли вы войти в ванну (душевую кабину) и выйти из нее без присмотра, вымыться самостоятельно?
14	Подъем и спуск на 4 ступени	Можете ли вы подняться на 4 ступени и спуститься обратно, не опираясь на перила, но, при необходимости, используя вспомогательные средства?
15	Бег	Можете ли вы пробежать 10 метров, не прихрамывая, за 4 секунды (допускается быстрая ходьба)?

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ КАРТА НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТА

Ф.И.О.

Пол

Возраст

Специальность

Время развития инсульта

Осмотр врача СМП

Время транспортировки

Госпитальный этап (от двери приемного отделения до иглы в блоке БИТР)

Жалобы на момент поступления:**Анамнез заболевания**

Первый или повторный инсульт

Прием антикоагулянтов

Преморбидное состояние:

- артериальная гипертензия (оптимальное АД, максимальные цифры АД)
- патология ССС
- сахарный диабет
- болезни крови и кроветворных органов
- патология почек
- болезни соединительной ткани
- ожирение
- курение
- алкоголизм
- прочие факторы риска

Анамнез жизни

а) Наследственность:

б) Перенесенные заболевания, хронические заболевания:

Соматический статус:**Неврологический статус**

Сознание _____

Высшие мозговые функции:

Ориентировка _____

Мышление _____

Эмоциональная сфера _____

Речь _____

Праксис _____

Гнозис _____

Письмо, счет _____

Черепные нервы

I _____

II _____

III, IV, VI _____

V _____

VII _____

VIII _____

IX, X _____

XI _____

XII _____

Двигательная сфера:

Объем движений (активных/пассивных) _____

Трофика мышц _____

Мышечная сила _____

Мышечный тонус _____

Проба Барре: верхн. _____ нижн. _____

Физиологические рефлексы _____
 Патологические рефлексы _____
 Чувствительная сфера:
 Поверхностная _____
 Глубокая _____
 Менингеальные симптомы:
 Ригидность затылочных мышц, см _____
 Симптом Кернига, градусы _____
 Координаторные пробы:
 Пальце-носовая проба _____
 Пяточно-коленная проба _____
 Дисметрия _____
 Адиadoхокинез _____
 Поза Ромберга _____
 Вегетативная сфера _____

Клинический диагноз:

**Динамика состояния пациента за время лечения
 в БИТР РСЦ БУЗ ВОКБ № 1**

	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
Уровень сознания					
ясное					
оглушение					
Сопор					
Кома I					
Кома II					
Кома III					

Баллы по шкалам:

Шкала\сутки	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
NIHSS					
Ренкина					
Ривермид					

Исход заболевания:

Инструментальные методы исследования

1) КТ головного мозга (при поступлении)

- а) локализация гематомы
- б) объем гематомы
- в) прорыв крови в желудочковую систему
- г) прорыв крови в субарахноидальное пространство

КТ головного мозга (повторно)

- а) локализация гематомы
- б) объем гематомы
- в) прорыв крови в желудочковую систему
- г) прорыв крови в субарахноидальное пространство

2) УЗДС БЦА:

3) Селективная церебральная ангиография

4) ЭКГ

5) Эхокардиография

Лабораторная диагностика:***Общий анализ крови:***

Показатель	При поступлении	Повторно
Эритроциты		
Гемоглобин		
Лейкоциты		
Тромбоциты		
СОЭ		

Показатели системы гемостаза:

Показатель	при поступлении	повторно
МНО		
АЧТВ		
Тромбиновое время		
ПТИ		
Фибриноген		

Биохимический анализ крови:

Показатель	при поступлении	повторно
Глюкоза, ммоль/л		
Мочевина, ммоль/л		
Креатинин, ммоль/л		
Билирубин, мкмоль/л		
Общий белок, г/л		
Амилаза, ед/л		
АСАТ, ед/л		
АЛАТ, ед/л		
Холестерин, ммоль/л		
Триглицериды, ммоль/л		
Л-липопротеины, ммоль/л		
Коэффициент атерогенности		

Параметры интенсивности свободнорадикального окисления белков и липидов

Первичные продукты:

Кетодиены, ОЕ/мл *100 _____

Диеновые конъюгаты, ОЕ/мл *100 _____

СО-концевые остатки аминокислот, ОЕ/мл _____

Вторичные продукты:

Малоновый диальдегид, мКМ/л _____

Битирозиновые сшивки, ОЕ/мл _____

Конечные продукты:

Флуоресцирующие основания Шиффа, ОЕ/мл *100 _____

Суммарные показатели метаболитов оксида азота, мКМ/л _____

Показатели активности эндогенной системы антиоксидантной защиты:

Неферментативное звено:

Белковые тиолы, мМ/л _____

Витамин E_c , мКМ/л _____

Восстановленный глутатион, мМ/л _____

Общая антиокислительная активность плазмы крови, квант/с · мл _____

Ферментативное звено:

Глутатионпероксидаза, мКМ/л*мин _____

Глутатионредуктаза, мКМ/л*мин _____

Супероксиддисмутаза, ОЕ/мг гемоглобина _____

Приложение 3

Таблица 1

Исходные данные продуктов интенсивности СРО липидов, белков и показателей активности эндогенной системы антиоксидантной защиты у доноров

№	Диеновые конъюгаты	Кетодиены	Малоновый диальдегид	СО-концевые остатки аминокислот	Битирозиновые сшивки	Основания Шиффа	Метаболиты оксида азота	Витамин Е	Белковые тиолы	Восстановленный глутатион	Общая антиокислит. активность плазмы крови	Активность супероксиддисмута зы	Активность глутатионперокси дазы	Активность Глутатионредук тазы
1	33,5	20,38	1,368	0,45	0,29	23,35	21,15	23,480	39,650	0,588	8,36	1,16	9,73	376,5
2	35,8	19,61	1,328	0,47	0,29	22,95	21,38	24,535	39,246	0,566	8,66	1,15	9,66	370,41
3	35,4	19,41	1,403	0,45	0,31	23,21	21,05	23,204	39,425	0,572	8,51	1,12	9,68	377,65
4	35,1	18,89	1,402	0,46	0,30	23,06	21,43	23,617	38,128	0,562	8,25	1,12	9,33	377,58
5	33,3	19,06	1,373	0,47	0,31	21,89	21,16	23,760	38,439	0,567	8,56	1,11	9,8	369,74
6	33,4	20,23	1,376	0,48	0,30	24,79	21,01	23,426	39,420	0,550	8,46	1,17	9,62	372,75
7	34,4	20,12	1,362	0,45	0,29	24,20	21,47	23,048	39,539	0,593	8,67	1,17	9,81	367,43
8	33,1	18,96	1,342	0,46	0,31	22,92	21,47	23,626	39,004	0,598	8,51	1,11	9,67	376,45
9	33,6	19,09	1,374	0,45	0,30	23,07	21,16	24,408	38,618	0,592	8,27	1,15	9,91	367,49
10	35,1	19,55	1,338	0,48	0,31	22,98	21,44	23,914	38,066	0,567	8,64	1,15	9,4	377,38
11	34,0	20,06	1,408	0,44	0,29	21,60	21,42	24,335	38,212	0,558	8,43	1,15	9,41	368,28
12	33,2	20,28	1,341	0,46	0,31	22,80	21,15	23,303	39,247	0,554	8,66	1,16	9,48	375,07
13	34,9	19,98	1,408	0,45	0,30	23,21	21,04	23,160	38,929	0,573	8,33	1,11	9,77	368,31
14	32,9	19,14	1,304	0,47	0,29	22,74	21,26	24,022	39,436	0,597	8,32	1,16	9,57	371,26
15	33,5	19,96	1,336	0,48	0,29	22,66	21,13	24,289	39,545	0,557	8,55	1,12	9,9	370,75

16	35,2	19,94	1,352	0,48	0,31	20,44	21,04	23,522	39,123	0,587	8,25	1,15	9,34	372,19
17	34,9	20,14	1,314	0,48	0,30	20,77	21,42	24,310	39,516	0,574	8,52	1,17	9,74	376,72
18	34,7	20,00	1,339	0,44	0,29	22,48	21,21	24,566	38,531	0,558	8,64	1,15	9,69	369,5
19	35,6	19,25	1,335	0,44	0,29	22,34	21,31	24,794	39,566	0,571	8,41	1,16	9,57	372,81
20	35,9	19,38	1,351	0,45	0,29	23,90	21,11	23,331	38,199	0,580	8,46	1,15	9,83	371,2
21	36,4	19,88	1,399	0,46	0,30	22,76	21,38	23,289	38,555	0,554	8,54	1,13	9,49	366,44
22	34,1	19,29	1,363	0,46	0,29	23,86	21,01	24,471	38,861	0,562	8,56	1,14	9,96	374,83
23	34,2	19,83	1,389	0,45	0,30	23,62	21,23	23,424	38,522	0,554	8,38	1,12	9,8	372,07
24	33,4	19,34	1,358	0,48	0,45	20,97	21,41	25,758	38,904	0,580	8,27	1,13	9,81	370,26
25	35,6	20,19	1,302	0,45	0,31	21,74	21,27	24,341	38,707	0,590	8,67	1,13	9,64	374,19
26	34,5	19,99	1,342	0,46	0,29	23,66	21,10	23,157	38,394	0,580	8,32	1,17	9,59	371,07
27	35,2	19,33	1,317	0,48	0,29	21,13	21,05	24,299	38,470	0,586	8,39	1,14	9,63	370,22
28	35,7	18,93	1,309	0,48	0,3	21,09	21,25	23,800	38,261	0,550	8,44	1,14	9,98	378,1
29	36,3	19,27	1,351	0,48	0,31	23,69	21,04	23,235	38,272	0,572	8,37	1,11	9,69	372,01
30	33,9	19,24	1,406	0,48	0,31	20,25	21,23	23,482	39,558	0,578	8,41	1,10	9,89	366,08
Сред- нее	34,57	19,62	1,36	0,46	0,3	22,60	21,22	23,864	38,88	0,572	8,46	1,14	9,68	372,16

Таблица 2

**Исходные данные продуктов интенсивности СРО липидов, белков и показателей активности эндогенной системы
антиоксидантной защиты у пациентов с геморрагическим инсультом**

№	Диеновые конъюгаты	Кетодиены	Малоновый диальдегид	СО-концевые остатки аминокислот	Битирозиновые сшивки	Основания Шиффа	Метаболиты оксида азота	Витамин Е	Белковые тиолы	Восстановлен ный глутатион	Общая антиокислит. активность плазмы крови	Активность супероксиддисмута зы	Активность глутатионперокси дазы	Активность Глутатионредук тазы
1	43,04	17,71	1,860	0,43	0,35	33,57	23,91	20,08	26,1	0,294	8,68	1,206	8,33	370,0
2	43,6	17,64	1,813	0,44	0,34	34,56	24,37	23,08	27,1	0,303	8,89	1,210	8,49	377,9
3	45,0	17,60	1,738	0,44	0,35	33,45	24,07	22,24	27,4	0,304	8,47	1,210	8,39	378,6
4	44,6	17,81	1,611	0,44	0,34	33,54	24,17	20,58	26,6	0,299	8,54	1,214	8,52	364,3
5	43,08	15,43	2,039	0,43	0,34	33,78	24,37	23,18	26,8	0,302	8,69	1,208	8,45	371,1
6	43,45	15,52	1,800	0,46	0,35	34,29	24,69	22,97	26,4	0,302	8,88	1,211	8,28	353,7
7	45,07	16,18	1,547	0,42	0,36	34,61	24,90	22,31	26,8	0,305	8,92	1,213	8,25	367,1
8	43,43	16,30	1,412	0,43	0,35	33,01	24,34	20,92	26,4	0,304	8,74	1,213	8,68	367,1
9	44,8	16,93	2,001	0,44	0,35	34,37	24,27	19,87	27,2	0,294	8,82	1,206	8,18	389,7
10	43,0	15,85	1,783	0,44	0,36	34,14	24,99	22,88	25,4	0,304	8,95	1,213	8,71	371,5
11	43,66	17,74	1,757	0,43	0,35	35,10	24,07	20,17	27,5	0,311	8,76	1,207	8,38	361,5
12	44,4	15,53	1,755	0,43	0,35	35,06	24,44	23,10	26,3	0,296	9,08	1,210	8,42	386,6
13	45,01	17,85	2,075	0,42	0,36	33,93	24,62	22,52	26,7	0,275	8,81	1,213	8,33	372,8
14	45,07	16,03	1,652	0,42	0,34	35,13	24,35	20,05	27,4	0,299	8,91	1,213	8,49	365,4
15	44,41	15,11	1,684	0,44	0,34	33,79	24,96	23,86	26,6	0,301	8,88	1,213	8,44	352,2
16	45,08	16,44	1,977	0,46	0,34	35,24	25,08	22,99	25,8	0,300	8,62	1,213	8,66	385,7
17	43,03	17,37	1,686	0,44	0,36	33,54	24,70	21,72	26,8	0,301	9,10	1,214	8,66	369,7
18	44,07	15,65	1,652	0,43	0,34	33,41	25,01	23,44	27,5	0,298	9,16	1,206	8,36	388,8
19	43,2	15,94	1,519	0,44	0,35	33,32	24,04	20,54	27,7	0,307	9,10	1,211	8,61	359,1
20	44,92	14,94	1,902	0,44	0,36	35,26	25,08	20,30	27,3	0,397	8,82	1,212	8,31	376,6

21	44,55	15,88	1,922	0,42	0,35	33,22	24,53	21,09	25,5	0,303	8,55	1,206	8,19	370,7
22	43,6	15,94	2,060	0,43	0,34	33,14	24,33	21,09	25,6	0,310	8,51	1,211	8,43	374,8
23	43,85	15,40	1,423	0,44	0,35	34,96	24,31	22,05	25,6	0,304	9,08	1,213	8,21	362,3
24	44,33	15,85	1,886	0,44	0,34	33,27	24,27	20,33	26,6	0,303	8,66	1,206	8,49	371,8
25	45,02	16,35	1,950	0,43	0,35	33,56	24,37	23,09	25,7	0,309	8,56	1,208	8,71	334,3
26	44,17	15,23	1,734	0,44	0,36	33,67	24,89	21,00	27,7	0,294	8,94	1,213	8,59	376,7
27	43,42	15,87	1,549	0,44	0,34	33,90	24,63	22,68	27,3	0,308	9,08	1,207	8,33	358,2
28	44,25	17,22	1,788	0,43	0,35	33,83	24,27	22,69	24,9	0,301	8,52	1,207	8,34	377,1
29	43,07	15,22	1,823	0,44	0,34	33,91	24,35	23,26	27,1	0,294	8,76	1,210	8,34	372,8
30	45,11	15,28	1,627	0,43	0,35	34,10	25,04	21,65	26,6	0,302	8,95	1,211	8,15	379,8
31	43,7	17,56	1,468	0,42	0,36	34,91	24,20	22,02	26,3	0,295	8,91	1,210	8,33	382,9
32	44,34	14,94	1,978	0,44	0,36	34,92	24,06	20,22	25,8	0,295	8,89	1,211	8,44	378,4
33	43,33	16,41	1,648	0,43	0,35	33,32	24,95	20,05	25,5	0,304	8,58	1,210	8,68	371,7
34	44,7	16,55	2,046	0,43	0,34	33,80	24,50	22,17	26,9	0,309	8,87	1,209	8,18	378,9
35	43,05	16,26	1,481	0,47	0,35	34,99	24,33	23,21	25,9	0,305	8,93	1,210	8,70	382,7
36	44,1	17,77	1,890	0,45	0,36	33,31	24,75	22,09	28,4	0,195	8,82	1,214	8,41	352,4
37	44,7	16,04	1,795	0,43	0,34	34,97	24,43	19,89	26,3	0,301	9,18	1,211	8,32	331,8
38	44,3	17,93	1,526	0,44	0,34	34,98	24,59	20,78	27,4	0,307	9,16	1,211	8,24	360,9
39	43,0	17,65	1,489	0,43	0,36	34,57	24,67	21,47	27,1	0,398	8,56	1,210	8,30	362,9
40	44,41	17,76	1,353	0,45	0,35	34,78	24,56	23,01	27,2	0,300	8,76	1,208	8,66	358,9
41	44,8	17,60	1,738	0,42	0,36	33,78	24,37	20,55	25,9	0,295	8,75	1,210	8,52	364,3
42	44,41	15,52	1,412	0,44	0,36	35,10	24,99	22,26	27,5	0,301	8,96	1,206	8,33	365,4
43	45,01	16,03	1,652	0,44	0,34	33,93	24,35	22,29	27,5	0,275	8,69	1,214	8,17	381,7
44	44,07	17,85	1,977	0,44	0,36	33,79	24,53	19,85	25,8	0,299	8,83	1,213	8,49	372,8
45	44,92	15,65	1,886	0,44	0,34	34,61	23,91	21,07	26,6	0,303	8,92	1,211	8,44	376,6
46	43,6	15,94	1,860	0,43	0,34	33,32	24,70	20,49	26,4	0,308	9,11	1,213	8,37	382,7
47	43,66	17,71	1,788	0,42	0,34	33,54	24,31	21,19	25,8	0,396	8,46	1,206	8,59	375,8
48	44,33	15,40	1,823	0,43	0,35	33,14	24,89	20,32	27,1	0,305	9,07	1,208	8,36	371,8
49	45,02	17,22	1,783	0,44	0,34	34,37	24,63	22,20	25,4	0,302	8,83	1,207	8,32	373,1
50	44,6	15,94	1,902	0,44	0,35	34,96	24,76	23,84	27,3	0,309	8,57	1,210	8,49	358,2
51	43,0	15,28	1,686	0,43	0,35	33,67	24,90	22,65	25,7	0,303	8,61	1,213	8,15	379,1

52	43,7	15,11	2,046	0,43	0,36	34,29	24,94	23,10	25,8	0,293	9,07	1,210	8,20	359,1
53	43,85	17,77	1,755	0,44	0,35	35,24	24,68	22,03	25,9	0,302	8,75	1,206	8,69	379,8
54	43,04	14,94	1,468	0,46	0,36	33,83	24,27	22,99	26,7	0,304	8,94	1,214	8,45	378,9
55	43,03	17,81	1,611	0,44	0,35	34,10	24,33	22,14	26,4	0,305	8,81	1,213	8,70	361,5
56	44,25	16,55	1,950	0,42	0,35	33,57	24,69	23,22	27,0	0,295	8,88	1,211	8,40	367,1
57	43,2	16,93	2,001	0,44	0,34	34,91	24,37	20,07	27,2	0,196	8,65	1,210	8,28	371,7
58	43,05	15,85	1,890	0,43	0,34	35,06	24,27	19,88	26,9	0,297	9,17	1,210	8,66	382,7
59	44,4	16,18	2,060	0,44	0,35	33,32	24,42	23,46	27,3	0,300	8,55	1,208	8,39	352,2
60	45,11	15,87	1,684	0,44	0,34	34,99	24,62	22,11	27,2	0,397	8,95	1,213	8,24	343,8
61	43,42	15,88	1,795	0,42	0,34	33,45	24,34	21,48	25,9	0,302	9,09	1,206	8,33	360,8
62	44,17	17,64	1,627	0,43	0,35	33,91	24,54	20,57	25,6	0,308	8,52	1,210	8,72	367,1
63	45,0	15,22	2,075	0,44	0,36	33,22	24,27	20,08	26,4	0,293	8,92	1,212	8,33	334,3
64	43,07	16,35	1,549	0,44	0,34	34,57	24,07	20,32	26,8	0,301	8,74	1,211	8,18	358,9
65	43,08	17,93	1,648	0,43	0,35	34,97	24,06	23,00	26,3	0,302	8,92	1,211	8,44	363,0
66	44,55	17,76	1,813	0,44	0,35	34,78	24,51	22,06	26,8	0,310	8,83	1,213	8,33	378,6
67	43,6	17,74	1,481	0,44	0,34	35,13	24,44	20,76	25,7	0,311	8,59	1,210	8,25	365,3
68	43,0	17,65	1,519	0,43	0,35	34,92	25,01	22,08	26,9	0,300	9,09	1,209	8,48	376,7
69	44,3	15,23	1,734	0,44	0,36	34,98	24,60	22,27	26,5	0,305	8,53	1,213	8,30	372,8
70	45,07	15,85	1,547	0,43	0,35	33,31	25,08	20,08	25,2	0,304	8,54	1,211	8,41	366,5
71	44,41	16,04	1,526	0,45	0,34	33,01	24,07	20,21	24,8	0,300	8,93	1,206	8,18	376,4
72	43,43	17,37	1,757	0,44	0,36	33,80	24,34	20,52	25,9	0,295	9,15	1,213	8,67	386,8
73	44,7	16,26	1,489	0,45	0,35	33,27	25,04	21,66	25,9	0,310	8,57	1,208	8,43	352,4
74	43,45	16,41	2,039	0,43	0,35	33,41	25,08	22,93	27,8	0,303	8,87	1,211	8,34	366,0
75	44,7	15,53	1,423	0,46	0,35	34,14	24,20	23,01	27,1	0,293	8,76	1,210	8,61	368,7
76	43,33	14,94	1,922	0,42	0,36	33,56	24,35	22,67	27,4	0,301	9,17	1,207	8,36	371,7
77	44,1	17,56	1,353	0,43	0,34	33,90	24,96	22,91	25,9	0,309	8,89	1,211	8,65	385,9
78	44,34	16,44	1,978	0,44	0,34	33,54	24,04	23,10	27,8	0,296	8,88	1,213	8,72	353,7
79	45,08	16,30	1,652	0,42	0,36	35,26	24,37	23,29	24,9	0,306	8,87	1,207	8,32	383,6
80	45,07	15,43	1,800	0,44	0,35	34,56	24,17	22,30	28,0	0,298	8,68	1,214	8,69	378,9
Среднее	44,07	16,42	1,74	0,44	0,35	34,1	24,51	21,77	26,48	0,303	8,83	1,210	8,42	369,8

Таблица 3

**Исходные данные продуктов интенсивности СРО липидов, белков и показателей активности эндогенной системы
антиоксидантной защиты у пациентов с ишемическим инсультом**

№	Диеновые конъюгаты	Кетодиены	Малоновый диальдегид	СО-концевые остатки аминокислот	Битиразиновые сшивки	Основания Шиффа	Метаболиты оксида азота	Витамин Е	Белковые тиолы	Восстановленный глутатион	Общая антиокислит. активность плазмы крови	Активность супероксиддисмута зы	Активность глутатионперокси дазы	Активность Глутатионредук тазы
1	40,02	24,48	1,875	0,41	0,34	36,62	19,56	16,95	37,57	0,425	9,22	1,32	10,68	362,06
2	39,55	22,70	1,870	0,39	0,34	38,04	25,96	16,57	36,85	0,421	8,92	1,31	11,33	362,87
3	40,80	18,46	1,841	0,39	0,36	36,65	18,59	16,80	36,50	0,422	9,24	1,39	10,35	354,72
4	40,10	24,01	1,875	0,39	0,34	37,77	23,29	17,89	36,66	0,430	9,33	1,28	10,26	354,37
5	40,40	21,49	1,858	0,39	0,34	38,35	18,94	18,23	36,89	0,434	9,31	1,23	10,95	366,90
6	39,54	18,95	1,855	0,41	0,36	35,91	19,76	17,01	37,68	0,427	9,11	1,36	10,97	367,69
7	39,56	18,79	1,846	0,39	0,34	36,23	18,61	19,06	37,73	0,432	9,02	1,27	10,53	359,28
8	40,50	19,33	1,859	0,39	0,35	38,59	27,21	17,94	37,44	0,431	9,01	1,22	10,98	353,55
9	40,78	18,10	1,863	0,41	0,35	36,30	22,19	17,31	36,38	0,426	9,21	1,31	10,18	358,60
10	40,26	20,68	1,865	0,40	0,35	36,93	28,20	19,08	37,45	0,424	9,11	1,31	11,04	367,38
11	39,32	21,66	1,840	0,41	0,34	37,36	26,97	17,75	37,78	0,435	8,79	1,33	10,14	356,19
12	39,69	20,31	1,865	0,40	0,34	37,65	27,11	16,41	36,47	0,433	8,82	1,35	11,24	358,01
13	39,21	18,46	1,883	0,39	0,35	38,51	21,54	18,84	36,66	0,426	9,11	1,32	10,43	362,46
14	39,66	18,06	1,853	0,39	0,35	35,90	24,59	18,12	36,51	0,424	9,08	1,30	10,87	365,48
15	39,63	18,34	1,879	0,40	0,34	37,63	21,75	18,09	37,46	0,420	9,42	1,31	11,10	361,25
16	40,02	21,96	1,867	0,39	0,34	37,25	20,50	16,13	36,34	0,439	9,02	1,29	11,16	358,10
17	40,19	19,48	1,878	0,40	0,36	36,56	19,67	19,18	37,66	0,438	9,06	1,28	10,17	357,57
18	40,28	20,21	1,875	0,39	0,36	37,69	23,56	16,82	36,60	0,423	9,07	1,35	10,81	364,75
19	39,35	22,38	1,851	0,39	0,34	36,14	18,94	19,24	37,07	0,430	8,82	1,24	10,99	367,16
20	39,44	20,96	1,842	0,41	0,36	38,27	22,54	17,39	36,51	0,428	9,44	1,23	10,13	366,02

21	40,14	19,92	1,870	0,40	0,36	36,25	24,30	17,45	36,57	0,430	9,12	1,35	10,45	367,27
22	39,74	24,05	1,869	0,40	0,35	37,50	25,05	18,32	37,61	0,429	9,33	1,33	10,21	364,00
23	40,82	19,44	1,867	0,39	0,36	38,26	26,90	16,88	36,12	0,431	8,71	1,28	10,90	355,36
24	39,57	22,34	1,873	0,41	0,34	37,53	21,94	16,77	37,28	0,427	9,06	1,26	10,53	356,63
25	39,78	22,23	1,840	0,39	0,35	38,10	23,75	18,64	37,17	0,429	9,21	1,33	11,27	359,24
26	39,63	20,26	1,849	0,40	0,36	37,60	22,02	19,18	36,29	0,425	9,27	1,27	10,64	366,41
27	40,70	21,55	1,840	0,39	0,36	38,30	24,14	16,88	37,40	0,431	9,41	1,31	10,95	357,29
28	40,83	22,01	1,882	0,40	0,35	38,65	24,97	18,61	36,89	0,430	8,83	1,36	10,34	357,32
29	39,27	23,02	1,843	0,39	0,34	38,15	26,30	18,60	36,48	0,432	9,13	1,34	11,06	364,24
30	40,95	20,87	1,840	0,39	0,35	35,87	27,42	17,79	36,68	0,438	9,09	1,42	10,14	358,25
31	40,82	23,31	1,869	0,41	0,34	36,99	27,61	17,86	36,66	0,434	9,08	1,26	10,95	359,20
32	40,96	23,24	1,881	0,39	0,36	37,53	27,03	17,27	37,71	0,431	8,85	1,31	12,00	355,18
33	40,41	21,67	1,868	0,41	0,34	35,12	26,03	17,27	36,17	0,426	8,83	1,22	10,61	364,83
34	40,48	23,96	1,844	0,41	0,34	36,82	24,09	18,99	36,99	0,425	9,27	1,34	10,60	367,19
35	40,34	23,87	1,875	0,40	0,36	36,99	23,13	17,40	36,27	0,424	8,84	1,34	11,22	354,31
36	39,64	21,70	1,867	0,40	0,36	33,65	20,67	18,44	37,08	0,427	9,19	1,27	10,20	362,82
37	40,03	19,51	1,845	0,51	0,35	37,50	24,05	16,42	37,69	0,429	9,06	1,25	10,44	360,68
38	40,17	21,99	1,846	0,41	0,35	35,26	24,05	18,91	37,25	0,432	9,25	1,33	10,60	359,54
39	40,00	22,64	1,851	0,41	0,35	35,91	19,03	18,43	36,52	0,429	9,20	1,37	10,45	356,25
40	40,14	22,88	1,857	0,51	0,36	36,99	18,90	18,20	36,23	0,428	9,09	1,44	10,79	356,52
41	40,34	23,31	1,843	0,40	0,34	35,12	23,13	18,32	36,66	0,430	8,96	1,26	10,61	364,24
42	40,14	22,23	1,840	0,41	0,35	38,15	27,61	17,79	37,17	0,432	9,12	1,22	10,95	359,20
43	39,55	21,55	1,867	0,39	0,34	38,30	26,30	17,39	36,48	0,425	9,08	1,28	11,06	367,27
44	40,96	22,38	1,869	0,40	0,36	37,50	24,14	16,13	37,46	0,428	9,06	1,25	11,22	366,02
45	40,95	19,44	1,845	0,39	0,34	38,26	26,03	16,42	36,27	0,438	9,27	1,30	10,95	354,31
46	40,41	18,34	1,879	0,40	0,36	36,14	23,75	18,09	37,45	0,431	8,84	1,23	10,21	356,19
47	39,63	19,51	1,883	0,39	0,35	38,10	21,94	18,61	37,07	0,427	9,35	1,33	10,44	357,29
48	39,74	18,46	1,840	0,39	0,34	36,56	25,05	16,41	36,12	0,439	8,74	1,31	10,99	358,60
49	40,83	19,48	1,878	0,41	0,36	37,36	24,05	19,08	36,89	0,434	9,16	1,29	10,90	360,68
50	39,66	18,10	1,840	0,39	0,34	35,91	19,67	18,43	37,69	0,432	9,09	1,27	11,04	367,16
51	39,21	23,24	1,869	0,40	0,34	36,30	21,75	16,77	36,50	0,425	8,62	1,28	10,87	366,90

52	39,35	21,66	1,863	0,39	0,35	37,63	19,03	19,24	36,89	0,430	9,40	1,23	10,24	357,57
53	39,63	21,49	1,855	0,39	0,35	36,65	27,11	16,88	36,34	0,426	9,06	1,27	10,45	350,72
54	40,19	19,92	1,849	0,40	0,34	36,99	18,61	17,31	37,57	0,431	8,86	1,23	10,81	359,54
55	40,50	24,01	1,868	0,40	0,34	36,62	22,02	18,91	36,57	0,426	9,09	1,29	10,18	367,69
56	39,54	23,02	1,846	0,41	0,34	37,65	18,94	17,01	36,85	0,424	9,01	1,34	10,95	365,48
57	40,78	18,46	1,851	0,39	0,35	36,99	22,19	18,60	36,23	0,427	8,65	1,27	11,27	355,36
58	40,80	18,79	1,858	0,39	0,34	38,04	27,03	17,89	37,44	0,431	9,23	1,34	10,53	362,06
59	39,56	20,96	1,844	0,41	0,35	37,25	18,94	17,27	36,66	0,423	9,41	1,34	10,35	359,24
60	39,32	18,95	1,870	0,40	0,35	37,53	23,29	16,80	36,99	0,429	9,07	1,43	10,13	367,38
61	40,10	20,87	1,875	0,40	0,36	36,23	24,97	16,57	36,66	0,428	9,39	1,36	10,68	358,10
62	40,02	21,96	1,851	0,41	0,34	35,26	19,56	18,12	36,47	0,424	9,13	1,28	10,60	361,25
63	40,40	21,70	1,875	0,41	0,36	35,91	21,54	19,18	36,51	0,430	9,16	1,37	11,33	356,25
64	40,14	18,06	1,859	0,39	0,35	36,25	20,50	16,95	37,08	0,429	9,30	1,25	10,14	362,46
65	39,69	21,67	1,873	0,51	0,34	38,27	26,97	17,40	37,68	0,421	8,92	1,31	12,00	359,28
66	40,26	20,68	1,841	0,41	0,35	36,93	18,90	18,23	36,60	0,43	8,85	1,31	10,26	356,41
67	39,44	22,70	1,882	0,39	0,36	36,99	25,96	16,88	37,73	0,425	9,34	1,32	11,16	362,87
68	39,27	20,31	1,857	0,39	0,35	37,77	19,76	19,06	37,25	0,426	9,26	1,31	10,97	355,18
69	40,82	19,33	1,865	0,39	0,34	38,35	24,30	17,94	37,78	0,438	8,83	1,28	10,20	354,37
70	40,02	20,26	1,842	0,41	0,35	38,59	18,59	18,99	36,38	0,433	9,17	1,33	10,98	356,63
71	40,03	24,05	1,875	0,39	0,36	35,87	27,21	17,75	37,71	0,432	9,09	1,42	11,04	353,55
72	40,48	24,48	1,846	0,40	0,34	38,51	24,05	18,84	36,29	0,429	9,23	1,31	10,14	362,82
73	39,57	20,21	1,867	0,40	0,36	37,60	22,54	17,86	37,66	0,430	9,01	1,24	10,43	358,01
74	40,83	22,88	1,865	0,39	0,36	35,90	28,20	19,18	36,52	0,422	8,59	1,35	10,60	364,75
75	40,00	22,34	1,867	0,41	0,35	37,53	27,42	18,44	36,51	0,429	9,28	1,37	11,10	356,52
76	40,28	22,01	1,853	0,51	0,36	37,69	24,09	18,64	37,61	0,420	8,57	1,31	10,79	364,00
77	39,78	23,96	1,870	0,41	0,36	38,65	24,59	16,82	36,68	0,434	9,05	1,35	10,17	364,83
78	40,82	23,87	1,881	0,39	0,36	37,50	23,56	17,27	37,40	0,427	8,85	1,34	10,45	357,32
79	39,64	22,64	1,840	0,39	0,34	36,82	26,90	17,45	36,17	0,435	9,09	1,32	10,64	358,25
80	40,17	21,99	1,875	0,41	0,36	33,65	20,67	18,20	37,28	0,424	9,12	1,36	10,53	367,19
Среднее	40,067	21,25	1,860	0,40	0,35	37,08	23,27	17,83	36,93	0,428	9,08	1,31	10,71	360,5