

РОЛЬ БИОХИМИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

О.А. Кичерова¹, Л.И. Рейхерт¹, В.Г. Скорикова²

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень
²ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», г. Тюмень

THE ROLE OF BIOCHEMICAL PREDICTORS IN PREDICTING THE OUTCOME OF ISCHEMIC STROKE

*O.A. Kicherova, L.I. Reikherst,
V.G. Skorikova*

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
Regional medical and rehabilitation center, Tyumen, Russia

Сведения об авторах:

Кичерова Оксана Альбертовна – д.м.н., доцент (SPIN-код: 3162-0770; Scopus AuthorID: 56806916100; ORCID iD: 0000-0002-7598-7757). Место работы и должность: заведующая кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Телефон: +7 (3452) 28-74-47, электронная почта: pan1912@mail.ru

Рейхерт Людмила Ивановна – д.м.н., профессор (SPIN-код: 1703-2302; ORCID iD: 0000-0003-4313-0836). Место работы и должность: профессор кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Телефон: +7 (3452) 28-74-47, электронная почта: lir0806@gmail.com

Скорикова Виктория Геннадьевна – к.м.н. (SPIN-код: 7294-3124; ORCID iD: 0000-0002-2055-5754). Место работы и должность: врач невролог ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр». Адрес: г. Тюмень, ул. Щорса, 11. Электронная почта: nvica1011@gmail.com

Несмотря на значительные успехи в лечении цереброваскулярных заболеваний, которые были достигнуты, благодаря реализации программы по борьбе с инсультом, показатели смертности и инвалидизации при этой патологии продолжают оставаться высокими. Применение высокотехнологичных методов лечения мозгового инсульта (внутривенный тромболитис) позволяет достичь лучших результатов в ближайшем и отдалённом периоде мозгового инсульта. Однако лечение в ряде случаев может быть сопряжено со значительными рисками. Выявление биохимических маркеров неблагоприятного клинического течения церебрального инфаркта достаточно актуально, так как может явиться полезным дополнением к оптимизации прогнозирования исходов острой ишемии мозга и эффективности тромболитической терапии. Настоящая работа предлагает освещает часть этой проблемы.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболитис, предикторы, прогноз, ММП-9, СРБ

Инсульт является важной медико-социальной и экономической проблемой, что обусловлено его чрезвычайной распространённостью, высоким уровнем инвалидизации и смертности, стойкой тенденцией в последние годы к «омоложению» контингента заболевших. Разработка новых методов лечения, а в особенности внедрение тромболитической терапии ишемического инсульта, позволила за последние годы добиться значительных успехов в лечении и реабилитации этих больных [1-4]. Между тем в ряде случаев тромболитис оказывается неэффек-

тивным, что обуславливают актуальность дальнейшего изучения патогенетических механизмов ишемического инсульта.

В основе современных представлений о патогенезе этой патологии лежит теория эндотелиальной дисфункции и эндогенной интоксикации. Исходя из этой теории, церебральная гипоксия рассматривается как пусковой механизм, вызывающий каскад пато-биохимических реакций, приводящих к накоплению в поврежденной зоне недоокисленных продуктов, образующихся в условиях анаэробного гликолиза [5-7]. В результате

данной цепочки патологических реакций возникает дисбаланс ангиопротективных, вазодилатирующих субстанций с одной стороны и ангиопролиферативных и вазоконстрикторных веществ с другой, что является важным фактором развития острой ишемии головного мозга. Согласно данным литературы, к активным метаболитам, способным вызвать подобную дисфункцию и повреждение эндотелия, относится С-реактивный белок, оксид азота (NO), продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также матриксная металлопротеиназа (ММП-9) [3, 8-10].

Целью данного исследования является оценка показателей, характеризующих эндотелиальную дисфункцию, эндогенную интоксикацию и оксидантный стресс, лежащих в основе патобиохимического каскада в остром периоде ишемического инсульта.

Материал и методы.

В настоящем исследовании изучена эффективность тромболитической терапии в остром периоде ишемического инсульта во взаимосвязи с процессами эндотелиальной дисфункции, эндогенной интоксикации и перекисного окисления липидов. Обследованы 224 пациента с ишемическим инсультом, получавшие лечение в Региональном сосудистом центре г. Тюмени на базе ГБУЗ ТО «ОКБ №2». Все больные были разделены на 2 группы в зависимости от проводимого лечения (пациентам основной группы проводился тромболитический путь внутривенного введения препарата Актилизе в установленные сроки и в соответствии с действующим протоколом; пациенты группы сравнения тромболитического лечения не получали). Общая продолжительность исследования – 3 года.

Таблица 1

Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) в 1 пробе в клинических группах (без ТЛТ и на фоне ТЛТ)

Показатель	Без ТЛТ (n=112)		С ТЛТ(n=112)		Контроль (n=13)		p		
	М	±m	М	±m	Среднее	±m	без ТЛТ -с ТЛТ	без ТЛТ- контроль	с ТЛТ- контроль
СННИ232	1,02*	0,154	1,19**	0,324	0,24	0,126	0,876	<0,001	0,002
СННИ278	1,31*	0,381	3,55	1,038	2,37	0,445	0,108	0,005	0,542
Г232/Г220	0,88*	0,068	0,76	0,045	0,65	0,020	0,534	0,036	0,178
Г278/Г220	0,66*,***	0,057	0,36	0,062	0,19	0,022	0,001	<0,001	0,400
И232И220	0,78	0,092	0,71	0,066	0,59	0,164	0,960	0,645	0,754
И278И220	0,38*	0,046	0,62	0,082	1,07	0,381	0,286	0,013	0,192
Г220	0,24	0,041	0,36	0,062	0,19	0,037	0,099	0,787	0,049
Г232	0,21	0,028	0,32**	0,054	0,12	0,022	0,214	0,362	0,025
Г278	0,13*	0,011	0,11**	0,017	0,03	0,003	0,900	<0,001	0,008
Г420	0,02	0,004	0,017	0,007	0,008	0,003	0,958	0,620	0,496
И220	0,31*	0,057	0,24**	0,041	0,05	0,027	0,882	0,001	0,002
И232	0,19*	0,032	0,18**	0,044	0,04	0,021	0,623	0,002	0,001
И278	0,12	0,025	0,14	0,021	0,116	0,053	0,881	0,985	0,843
И420	0,08	0,009	0,092**	0,012	0,052	0,005	0,218	0,250	0,006
НсСРБ	12,03*	1,841	10,20**	2,63	2,81	0,870	0,746	0,001	0,038
Нит	10,88	0,936	12,83	1,28	8,66	0,902	0,375	0,403	0,045
ММП-9	1140,79*	163,142	1328,43**	208,21	152,77	48,703	0,556	<0,001	<0,001

Примечание: p<0,05;

* - p – достоверность статистических различий между показателями 1 пробы у группы с без ТЛТ и КГ

** - p – достоверность статистических различий между показателями 1 пробы у группы с ТЛТ и КГ

*** - p – достоверность статистических различий между показателями 1 пробы у группы с ТЛТ и без ТЛТ

Таблица 2

Показатели 1 пробы в клинических группах (без ТЛТ и на фоне ТЛТ) в зависимости от динамики клинических проявлений

Показатель	без ТЛТ (n=112)				p	с ТЛТ (n=112)				p
	нет "+" динамики		"+" динамики			нет "+" динамики		"+" динамики		
	M	±m	M	±m		M	±m	M	±m	
НсСРБ	16,7*	3,382	9,94	2,083	0,030	17,06**	5,428	7,00	2,696	0,047
ММП-9	1806,64*	350,622	840,72	134,311	0,027	2538,58**	283,520	752,46	87,636	0,000

Примечание: p<0,05:

* - p – достоверность статистических различий между показателями 1 пробы в группе без ТЛТ у пациентов с "+" динамикой и без нее

** - p – достоверность статистических различий между показателями 1 пробы в группе с ТЛТ у пациентов с "+" динамикой и без нее

Дополнительно к неврологическому осмотру, стандартным инструментальным и лабораторным исследованиям у больных, включенных в исследование, проводились специальные биохимические методики, направленные на определение содержания матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и высокочувствительного С-реактивного белка (Нс-СРБ) плазмы крови, а также нитритов и продуктов перекисидации липидов в эритроцитах. Проводилось сравнение указанных показателей в обеих группах с целью определения возможных предикторов исхода ишемического инсульта и прогнозирования результатов тромболитической терапии.

Статистический анализ проведен с использованием программы SPSS Statistics 21.

Полученные результаты представлены в таблице 1.

При анализе полученных данных установлено, что в обеих клинических группах (основной, пациентам которой проведена ТЛТ и группы сравнения, пациентам которой ТЛТ не проводили) при первичном обследовании наблюдались признаки активации ПОЛ, что свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции и эндогенной интоксикации: так, увеличена степень насыщенности ДК и (КТ+СТ) и индексы окисленности ДК и (КТ и СТ) гептановой фазы. Дополнительным фактором, свидетельствующим об активации изучаемых патогенетических процессов, является повышение в крови уровня нитритов. Также зафиксированы повышенные значения НсСРБ, ММП-9 (таблица 1). Выявленные закономерности

позволяют сделать вывод о значимой роли окислительно-восстановительных процессов в патогенезе острого ишемического повреждения мозга [11-13].

При сравнении индексов окисленности ДК гептановой фазы в обеих клинических группах были установлены статистически достоверные различия.

С целью определения предикторов прогноза мозгового инсульта проведен анализ биохимических показателей во взаимосвязи с динамикой клинических проявлений в обеих клинических группах. Данные представлены в таблице 2.

Установлено, что в обеих клинических группах для пациентов с изначально высоким уровнем ММП-9 и НсСРБ в дальнейшем характерно отсутствие регресса функциональных неврологических нарушений. При этом высокие цифры указанных показателей сохраняются на протяжении всего периода наблюдения. Исходя из этого, сделан вывод, что высокие уровни ММП-9 и НсСРБ являются предикторами неблагоприятного течения ишемического инсульта, а проведение тромболитической терапии не улучшает прогноз.

Заключение

Тромболитическая терапия – высокотехнологичный и дорогостоящий метод лечения. Недостаточно высокий процент эффективности тромболитизиса заставляет разрабатывать новые инструменты для его повышения. На основании проведенных биохимических исследований нами установлены биомаркеры неблагоприятного прогноза

ишемического инсульта, в том числе при проведении тромболитической терапии, а именно: повышение уровня матриксной металлопротеиназы-9 и высокочувствительного С-реактивного белка плазмы крови. Установленные закономерности целесообразно

использовать в качестве дополнительных критериев при принятии решения о целесообразности проведения тромболитической терапии в каждой конкретной клинической ситуации [12, 13].

Литература:

1. Домашенко М.А., Максимова М.Ю. с соавторами. Течение острого периода инсульта после системного внутривенного тромболитизиса. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2011; 5 (1): 52-58.
2. Ключихина О.А., Стаховская Л.В. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009-2012 г. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2013; 6: 63-69.
3. Российские клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте, 2007. 151 с.
4. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R., et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2014; 383: 245-255.
5. Гончар-Зайкина Г.М., Гончар-Зайкин А.П. К оценке лабораторной диагностики эндотоксикоза. *Актуальные вопросы военной и практической медицины. Сборник трудов II научно-практической конференции врачей Приволжско-Уральского военного округа*. Оренбург, 2001.
6. Дурова М.В., Рейхерт Л.И., Кичерова О.А. Изменения перекисного окисления липидов и структуры тромбоцитарных мембран в остром периоде ишемического инсульта. *Медицинская наука и образование Урала*. 2017; 18 (1-89): 37-40.
7. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. Пособие для врачей. Санкт-Петербург: СПбМАПО, 1995
8. Белокаскова С.Г., Цикунов С.Г. Антиоксидантная и прооксидантная системы у больных ишемическим инсультом. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2021; 19 (3): 281-290
9. Гончар И.А., Степанова Ю.И., Прудывус И.С. Биохимические предикторы и маркеры инфаркта головного мозга. Под редакцией проф., д.м.н. Камышникова В.С. Минск: БелМАПО, 2013
10. Романенко А.В., Соловьева Э.Ю. Механизмы гипоксически-ишемического повреждения мозга при инсульте, пути коррекции. *Нервные болезни*. 2021; 1: 18-27.
11. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. *Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт*. 2003; 8: 4-9.
12. Скорикова В.Г., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Прогнозирование исхода тромболитической терапии ишемического инсульта при помощи дополнительных биохимических исследований. *Тюменский медицинский журнал*. 2017; 19 (4): 30-33.
13. Скорикова В.Г., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Журавлева Т.Д., Валитов Н.С. Спектрофотометрические методы изучения процессов перекисного окисления липидов в остром периоде ишемического инсульта. *Научный форум. Сибирь*. 2017; 3 (1): 72-73.

THE ROLE OF BIOCHEMICAL PREDICTORS IN PREDICTING THE OUTCOME OF ISCHEMIC STROKE

O.A. Kicherova, L.I. Reikhert, V.G. Skorikova

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
Regional medical and rehabilitation center, Tyumen, Russia

Abstract:

Despite significant advances in the treatment of cerebrovascular diseases that have been achieved due to the implementation of the stroke control program, mortality and disability rates in this pathology continue to be high. The use of high-tech methods for the treatment of cerebral stroke (intravenous thrombolysis) allows achieving better results in the immediate and long-term period of a cerebral stroke, however, in some cases, it is associated with significant risks. Identification of biochemical markers of an unfavorable clinical course of cerebral infarction is quite important, as it can be a useful addition to optimizing the prediction of outcomes of acute cerebrovascular accident and the effectiveness of thrombolytic therapy.

Keywords: ischemic stroke, thrombolysis, predictors, prognosis, MMP-9, CRP

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.
Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 23.08.2022. Принята к публикации / Accepted for publication: 30.09.2022.

Для цитирования: Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Скорикова В.Г. Роль биохимических предикторов в прогнозировании исходов ишемического инсульта. *Академический журнал Западной Сибири*. 2022; 18 (2): 3-6. DOI: 10.32878/sibir.22-18-02(95)-3-6

For citation: Kicherova O.A., Reikhert L.I., Skorikova V.G. The role of biochemical predictors in predicting the outcome of ischemic stroke. *Academic Journal of West Siberia*. 2022; 18 (2): 3-6. DOI: 10.32878/sibir.22-18-02(95)-3-6 (In Russ)