

СКОРИКОВА ВИКТОРИЯ ГЕННАДЬЕВНА

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – академик РАН, д.м.н., профессор И.В.Медведева)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Кичерова Оксана Альбертовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор кафедры неврологии
и нейрохирургии ФПК и ППС
ФГБОУ ВО «Казанский
государственный медицинский
университет» Минздрава РФ,
главный специалист по
ангионеврологии МЗ
Республики Татарстан

Хасанова Дина Рустемовна

доктор медицинских наук,
профессор, зав. кафедрой неврологии
ИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ
Минздрава России, директор
сотрудничающего центра
(филиала) ФГБНУ «Научный центр
неврологии», главный внештатный
специалист-невролог Минздрава
Челябинской области, эксперт
Росздравнадзора по неврологии

Бельская Галина Николаевна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г.Томск)

Защита состоится «___» ноября 2018 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ (г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте www.psma.ru, с авторефератом на сайте www.psma.ru и www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2018 года.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Мудрова Ольга Александровна

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Инсульт рассматривается как основная причина инвалидности во всем мире, а смертность от него стабильно занимает второе место (ВОЗ, 2016). В Российской Федерации эти показатели являются одними из самых высоких в мире, и проблема инсульта некоторыми учеными рассматривается как «чрезвычайная» [Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, 2007; А.А.Кудряшов, 2008; Л.В. Стаховская с соавт., 2013].

Тромболитическая терапия, проведенная в первые часы острого нарушения мозгового кровообращения ишемического характера, позволяет у ряда больных минимизировать последствия мозговой катастрофы, однако «непредсказуемость» эффекта, большое количество возможных осложнений заставляет искать новые подходы к рационализации использования этого метода лечения. Решение проблемы повышения эффективности тромболитической терапии у больных ишемическим инсультом невозможно без уточнения вопроса о том, какие патогенетические механизмы определяют особенности течения, тяжесть и прогноз ишемического инсульта, а также каким образом тромболитическая терапия влияет на эти аспекты патогенеза. Совершенно очевидно, что исключительно клинический подход в выборе прогностических критериев исхода ишемического инсульта и результативности тромболитической терапии вряд ли возможен. В этих условиях одновременно важным и спорным остается вопрос об оптимальном варианте панели лабораторно-диагностических критериев, информативных с точки зрения определения прогноза.

В основе современных представлений о патогенезе ишемического инсульта лежит теория эндотелиальной дисфункции и эндогенной интоксикации [А.А.Шутов с соавт., 2005; В.В.Алферова с соавт., 2011; И.А.Гончар с соавт., 2013; Л.И.Рейхерт с соавт., 2015]. Эндотелиальная дисфункция заключается в дисбалансе между ангиопротективными, вазодилатирующими субстанциями и веществами с ангиопролиферативными и вазоконстрикторными свойствами. Установлено, что этот фактор играет важную роль в развитии острой ишемии головного мозга [М.А.Домашенко с соавт., 2007; А.И.Федин с соавт., 2013]. Другим важным патологическим механизмом является эндогенная интоксикация, обусловленная накоплением в тканях организма избытка продуктов нормального и извращенного обмена веществ [В.Н.Титов, 2004]. Дополнительный вклад в патогенез церебральной ишемии вносит образование свободных радикалов, являющееся неотъемлемым звеном патохимического каскада и важной составляющей эндотелиальной дисфункции и эндогенной интоксикации, [В.И.Скворцова с соавт, 2007; Л.И.Рейхерт, Е.С.Остапчук, 2015] . К метаболически активным веществам, способным вызвать дисфункцию и повреждение эндотелия, относится С-реактивный белок, являющийся по мнению многих исследователей «нелипидным» фактором риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [О.И.Шушляпин с соавт., 2005; А. Chamorro et. all., 2007]. Еще одним составляющим эндотелиальной дисфункции является нарушение обмена оксида азота (NO) [Е.В.Шляхто с соавт., 2002], отвечающего за расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки, высвобождение вазоактивных медиаторов, подавление окисления липопротеидов низкой плотности, уменьшение адгезии форменных

элементов крови (моноцитов и тромбоцитов) к сосудистой стенке, а также уменьшение экспрессии цитокинов сосудистой стенки [Jickling G.C. et. all., 2011].

Стратификация предикторов неблагоприятного прогноза при инсульте остается несовершенной, несмотря на огромное количество проведенных исследований в этом направлении. Выявление биохимических маркеров неблагоприятного клинического течения церебрального инфаркта достаточно актуально, так как может явиться полезным дополнением к оптимизации прогнозирования исходов острой цереброваскулярной катастрофы и эффективности тромболитической терапии. Особенную актуальность имеет определение набора биомаркеров в крови у пациента с ишемией головного мозга в процессе решения вопроса о проведении тромболитической терапии, что позволит прогнозировать ее эффективность и целесообразность и, в конечном итоге, оптимизировать организационные подходы при планировании объема лечебной и диагностической помощи данной категории пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что патогенез ишемического инсульта изучен в целом достаточно хорошо, его аспекты, касающиеся взаимосвязи процессов ПОЛ с выраженностью процессов эндотелиальной дисфункции и эндогенной интоксикации у больных в остром периоде церебральной ишемии еще нуждаются в уточнении. Недостаточно данных и о том, какое влияние на эти патогенетические аспекты оказывает тромболитическая терапия и как они связаны с течением патологического процесса. Между тем выявление взаимосвязей указанных звеньев патогенеза с динамикой клинических проявлений острой ишемии головного мозга, а также эффективностью тромболитической терапии может стать полезным в плане разработки прогностических факторов заболевания и критериев эффективности тромболитической терапии.

Цель исследования: установить прогностическую значимость показателей, характеризующих эндотелиальную дисфункцию, эндогенную интоксикацию и оксидантный стресс в остром периоде ишемического инсульта как на этапе принятия решения о целесообразности тромболитической терапии, так и в процессе динамического наблюдения после процедуры с целью разработки мультимаркерного планшета для обеспечения персонифицированного подхода к проведению тромболитической терапии на основании комплексной оценки прогноза.

Задачи исследования:

1. Оценить взаимосвязь динамики клинических проявлений с состоянием биомаркеров эндотелиальной дисфункции и эндогенной интоксикации (матриксная металлопротеиназа-9, оксид азота, С-реактивный белок) в оценке тяжести клинических проявлений и прогнозировании исхода ишемического инсульта и эффективности тромболитической терапии
2. Оценить взаимосвязь динамики клинических проявлений с показателями совокупной оценки оксидативного стресса у пациентов с ишемическим инсультом в определении тяжести клинических проявлений, прогнозировании исхода ишемического инсульта и эффективности тромболитической терапии
3. Установить биохимические маркеры прогноза у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде на основе изучения патогенеза данной патологии

4. Создать концептуальную модель персонифицированного подхода к принятию решения о проведении тромболитической терапии у больных в остром периоде ишемического инсульта на основании комплексного клинико-биохимического анализа

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Впервые проведено комплексное клинико-биохимическое исследование взаимосвязи патобиохимических изменений (нитритов, активности матриксной металлопротеиназы-9, уровня высокочувствительного С-реактивного белка плазмы крови, продуктов ПОЛ, замеренных на различных длинах волн в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта) с динамикой клинических проявлений острого периода ишемического инсульта и определены биохимические маркеры прогноза заболевания. На основании анализа динамики клинических проявлений ишемического инсульта на фоне ТЛТ во взаимосвязи с динамикой патобиохимических параметров установлены биохимические предикторы эффективности тромболитической терапии в остром периоде церебральной ишемии.

Полученные в нашем исследовании результаты позволят рационализировать применение высокотехнологичного метода лечения острого нарушения мозгового кровообращения – системной тромболитической терапии.

Впервые установлено, что повышение уровня матриксной металлопротеиназы-9, высокочувствительного С-реактивного белка плазмы крови сопряжено с неблагоприятным исходом ишемического инсульта и неэффективностью тромболитической терапии.

Практическая значимость работы

Полученные данные подтверждают целесообразность использования мультимаркерного планшета с целью оценки вероятного эффекта тромболитической терапии на этапе планирования тактики ведения больных с ишемическим инсультом при поступлении в Региональные сосудистые центры для оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

Методология и методы диссертационного исследования

В исследовании использован ряд клинических лабораторных, функциональных и статистических методов исследования. Объект исследования – состояние мембрано-дестабилизирующих механизмов, неврологический статус. Субъект исследования – пациенты с ишемическим инсультом в остром периоде заболевания на фоне базовой терапии и на фоне тромболитической терапии. Предмет исследования – шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS), иммуноферментный анализ для определения содержания матриксной металлопротеиназы-9 плазмы крови (ММР-9); метод иммунотурбидиметрии для оценки уровня Hs-CРБ – С-реактивного белка плазмы крови; метод оценки содержания нитрита в плазме венозной крови с реактивом Гиса; выявление устойчивых продуктов метаболизма оксида азота в эритроцитах; совокупная оценка последствий оксидативного стресса, оценка проницаемости и текучести клеточных мембран с подсчетом индекса окисляемости липидов (ИОЛ).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлена патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции, эндогенной интоксикации и перекисного окисления липидов при острой церебральной ишемии.
2. Установлена взаимосвязь показателей эндотелиальной дисфункции и эндогенной интоксикации с течением и прогнозом ишемического инсульта.
3. Установлена прогностическая значимость показателей эндотелиальной дисфункции и эндогенной интоксикации как биомаркеров эффективности тромболитической терапии при ишемическом инсульте.
4. Создание мультимаркерного планшета позволит персонализировать высокотехнологичную специализированную помощь больным в остром периоде ишемического инсульта (ТЛТ)

Связь диссертационной работы с научными программами. Тема диссертационного исследования утверждена решением Ученого совета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ МЗ РФ (протокол № 3 от 28.11.2016 г). Работа проведена в соответствии с социально значимыми (приоритетными) направлениями медицинской науки, утвержденными МЗ РФ (приказ № 281 от 30.04.2013 «Об утверждении научных платформ медицинской науки» с изменениями от 22.05.2017). Результаты работы вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ МЗ РФ

Личный вклад диссертанта в исследование

Автором диссертационного исследования лично проведен анализ литературы по проблемам, отраженным в диссертации, самостоятельно поставлена цель и определены задачи научного исследования. Самостоятельно проведен весь комплекс клинических исследований (динамическая оценка состояния неврологического статуса пациентов в остром периоде церебральной ишемии), организован забор крови и отправка ее в биохимическую лабораторию для исследования, а также проанализированы результаты биохимических исследований. Специальные биохимические исследования проведены на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ. Приносим искреннюю благодарность старшему научному сотруднику к.б.н. Т.Д. Журавлевой за консультативную помощь в планировании биохимических исследований. Статистический анализ полученных данных, интерпретация и научное обоснование результатов выполнено автором лично.

Степень достоверности апробация работы. Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на:

1. Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство. Урал-2010» (Тюмень, 2010);
2. VIII Терапевтическом форуме «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» посвященном 70-летию Победы в Великой Отечественной войне, Тюмень (2015);
3. Научно-практической конференции "Актуальные вопросы неврологии" (Тюмень, 2016);
4. Проблемной комиссии «Современные технологии диагностики, лечения и профилактики внутренних болезней (эндокринология, неврология, дерматология, психиатрия, офтальмология – терапевтические аспекты)» (Тюмень, 2016);
5. XXIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2017);
6. Международном конгрессе, посвященном Дню инсульта (Москва, 2017);
7. Проблемной комиссии «Терапевтические науки» (Тюмень, 2018)

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 5 из них в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 1 - в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы.

Внедрение в практику. Полученные в диссертационном исследовании результаты внедрены в лечебно-диагностический процесс неврологических отделений Регионального сосудистого центра для больных с ОНМК. Результаты диссертационного исследования используются на курсе лекций и в практических занятиях для клинических ординаторов и курсантов кафедры неврологии и нейрохирургии ИНПР (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, доцент О.А. Кичерова).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из глав введения, обзора литературы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический список включает 218 работ, из них 120 - отечественных и 98 - зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 6 рисунками, 27 таблицами.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач выполнено открытое проспективное контролируемое исследование 200 больных в остром периоде ишемического инсульта. Исследование проводилось в неврологическом отделении Регионального сосудистого центра города Тюмени. Из общего числа обследованных больных были сформированы 2 клинические группы по 100 пациентов в каждой, при этом пациентам 1-й группы в качестве метода лечения проведена системная тромболитическая терапия. В обеих клинических группах проводились общеклинические исследования, а у части пациентов (86 человек) - специфические биохимические методики, которые были выполнены в проблемной лаборатории клинической биохимии ЦНИЛа ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет МЗ РФ».

Для стандартизации исследования были применены критерии включения пациентов в проводимое исследование и критерии исключения.

Критерии включения:

- ишемический инсульт в остром периоде;
- возраст старше 18 лет;
- любая локализация очага инфаркта;
- временной интервал от начала возникновения симптомов ишемического инсульта менее 4,5 часов.

Критерии исключения: (соответственно протокола проведения ТЛТ больному с инфарктом мозга [протокол проведения ТЛТ при ишемическом инсульте]):

- нейровизуализационные признаки внутричерепного кровоизлияния, опухоли мозга (по данным КТ, МРТ);
- наличие в анамнезе геморрагического инсульта либо инсульта неуточненного характера;
- минимальный неврологический дефицит или быстрое улучшение при отсутствии данных за окклюзию магистральных сосудов;

- тяжелый инсульт клинически (балл по шкале NIHSS>25), нейровизуализационно (по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии в режиме DWI очаг ишемии более 1/3 территории бассейна СМА);
- судороги в дебюте инсульта, если предполагается, что очаговая симптоматика является проявлением «постприступных выпадений»;
- предшествующий инсульт или тяжелая ЧМТ в течение 3-х месяцев;
- подозрение на субарахноидальное кровоизлияние;
- хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге в анамнезе;
- артериальные аневризмы, пороки развития артерий и вен;
- опухоли с высоким риском кровотечения;
- гиперчувствительность к любому компоненту альтиплазы;
- известный геморрагический диатез;
- артериальная гипертензия свыше 185 /110 мм рт. ст. или необходимость интенсивного снижения менее этих цифр;
- бактериальный эндокардит, перикардит;
- желудочно-кишечные кровотечения или кровотечения из мочеполовой системы за последние 3 недели. Подтвержденные обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 месяцев;
- острый панкреатит;
- настоящее кровотечение или обширное кровотечение в последние 6 месяцев;
- обширное хирургическое вмешательство, травма, роды, пункция некомпенсируемых сосудов, сердечно-легочная реанимация в течение последних 10 дней;
- недавний инфаркт миокарда;
- беременность;
- данные о кровотечении или острой травме (переломе) на момент осмотра;
- прием непрямых антикоагулянтов (варфарин), если МНО >1.3;
- количество тромбоцитов <100 000/мм³;
- гликемия менее 2,8ммоль/л или более 22,5 ммоль/л;
- при приеме новых оральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) показатели АЧТВ >36.

Все вошедшие в исследование пациенты (200 человек) удовлетворяли критериям включения.

Данные каждого пациента были внесены в разработанную индивидуальную регистрационную карту, в которой были представлены жалобы, данные анамнеза, имеющиеся у пациента сопутствующие заболевания, а также сведения о настоящем инсульте. За время нахождения в стационаре всем пациентам было проведено стандартное обследование с использованием лабораторных методов: общий анализ крови с подсчетом форменных элементов, определением уровня гемоглобина, скорости оседания эритроцитов; биохимический анализ крови с оценкой уровня глюкозы, АСТ, АЛТ, билирубина, мочевины, креатинина, общего белка, коагулограммы (МНО, АПТВ, липидограмма (общий холестерин, альфа-холестерин, бета-холестерин, индекс атерогенности, триглицериды, микрореакция на сифилис. Инструментальные методы включали проведение электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки. Всем пациентам выполнялось ультразвуковая доплерография экстракраниальных

сосудов (УЗДГ), эхокардиография, компьютерная и/или магнито-резонансная томография головного мозга.

Исходя из целей и задач исследования, всех пациентов разделили на 2 клинические группы в соответствии с применяемой лечебной тактикой:

1-я группа (100 человек): пациенты, которым проводилась базовая терапия;

2-я группа (100 человек): пациенты, которым дополнительно к базовой была проведена реперфузионная терапия в виде внутривенного введения препарата альтеплаза;

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, исходной клинической картине, сопутствующим заболеваниям, базовой медикаментозной терапии.

У пациентов обеих клинических групп дважды проводилась оценка неврологического статуса: при поступлении и в динамике на 5-7 сутки.

По результатам заключений консультантов в обеих клинических группах была выявлена следующая сопутствующая патология: артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушение сердечного ритма, ожирение различной степени.

Всем пациентам с момента поступления была назначена комплексная базовая максимально унифицированная терапия ишемического инсульта, направленная на коррекцию витальных функций, нейрометаболическая, антиоксидантная терапия.

У части пациентов (86 человек) в обеих клинических группах дважды проводился забор крови для специальных биохимических исследований: при поступлении и на 5-7-е сутки от начала инсульта.

Контрольную группу составили 30 пациентов без острых цереброваскулярных событий в анамнезе, сопоставимые по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям с основными клиническими группами.

Всем 200 пациентам была проведена оценка неврологического и функционального статуса, в том числе с применением клинических шкал: оценка по Шкале NIHSS с целью стандартизации динамики неврологического статуса проводилась при поступлении и выписке из стационара; для оценки ясности сознания применялась шкала ком Глазго.

У части пациентов (86 человек) в обеих клинических группах дважды проводился забор крови для специальных биохимических исследований: при поступлении и на 5-7-е сутки от начала инсульта.

Для контроля выживаемости нейронов в зоне «пенумбры», вероятности геморрагической трансформации очага проводили

- иммуноферментный анализ с использованием коммерческих иммуноферментных наборов и тест-систем для определения содержания матриксной металлопротеиназы-9 плазмы крови (ММР-9).

Для оценки выраженности явлений эндотелиальной дисфункции определяли:

- уровень Hs-CРБ – С-реактивного белка плазмы крови (мг/л) оценивали при помощи высокочувствительной методики иммунотурбидиметрии (с использованием реактивов «Biosystems», Испания).

- содержание оксида азота в плазме крови оценивали на основании определения концентрации его конечного стабильного метаболита — нитрита (NO_2) с помощью фотокolorиметрического определения оптической плотности окрашенного комплекса нитрита с реактивом Гисса:

- определение устойчивых продуктов метаболизма оксида азота в эритроцитах;

С целью совокупной оценки последствий оксидативного стресса, оценки проницаемости и текучести клеточных мембран определяли продукты перекисидации липидов и рассчитывали индекс окисляемости липидов (ИОЛ):

- определение продуктов перекисидации липидов эритроцитов в гептановой фазе липидного экстракта [21; 36]: Γ_{220} , Γ_{232} , Γ_{278} , Γ_{420} , замеренные на СФ-2000 на длинах волн 220, 232, 278, 420 нм, соответственно;

- определение продуктов перекисидации липидов эритроцитов в изопропанольной фазе липидного экстракта: I_{220} , I_{232} , I_{278} , I_{420} , замеренные на СФ-2000 на длинах волн 220, 232, 278, 420 нм, соответственно. Необходимо уточнить, что $\Gamma(I)_{220}$ - вещества с изолированными двойными связями (ИДС), $\Gamma(I)_{232}$ -диеновые конъюгаты (ДК), $\Gamma(I)_{278}$ - сумма кетодиенов и сопряженных триенов (СТ+КД), $\Gamma(I)_{420}$ -шиффовы основания, в гептановой или изопропанольной фазах соответственно.

Важным показателем активности ПОЛ является индекс окисленности липидов (ИОЛ), который рассчитывали как отношение содержания продуктов ПОЛ гептановой и изопропанольной фаз к содержанию веществ с изолированными двойными связями. Таким образом, ИОЛДК гептановой фазы (ИОЛГ₂₃₂): $ИОЛГ_{232} = \Gamma_{232} / \Gamma_{220}$; индекс окисленности (КТ + СТ) гептановой фазы (ИОЛГ₂₇₈): $ИОЛГ_{278} = \Gamma_{278} / \Gamma_{220}$; индекс окисленности ДК изопропанольной фазы (ИОЛИ₂₃₂): $ИОЛИ_{232} = I_{232} / I_{220}$ - индекс окисленности (КД + СТ) изопропанольной фазы (ИОЛИ₂₇₈): $ИОЛИ_{278} = I_{278} / I_{220}$.

-Рассчитывали степень ненасыщенности остатков жирных кислот липидных молекул (СНН) по формуле: отношение липидных компонентов изопропанольной фазы к липидным компонентам гептановой фазы на соответствующих длинах волн, т.е.: степень ненасыщенности ДК: $СНН_{232} = I_{232} / \Gamma_{232}$; степень ненасыщенности (КД + СТ): $СНН_{278} = I_{278} / I_{232}$.

Статистическая обработка данных: статистический анализ производили с использованием программы IBMSPSSStatistics 21. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Распределение количественных данных проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении данных проводили сравнение 2-х независимых групп с использованием критерия Стьюдента, а динамику показателей в каждой группе парным критерием Стьюдента. При распределении данных, отличном от нормального, применяли для сравнения критерий Манна-Уитни для независимых 2-х групп и критерий Вилкоксона для сравнения динамики показателей в каждой группе. При сравнении 3-х групп использовали поправку Бонферрони. Для выявления статистически значимой связи между биохимическими показателями и исходом (положительная или отрицательная динамика), и ее количественной оценкой применяли отношение шансов (ОШ). Расчет ОШ производили с помощью логистической регрессии.

Для выявления и оценки взаимосвязи между переменными, использовали корреляционный анализ. В зависимости от распределения данных применяли критерии Пирсона либо непараметрический критерий Спирмена. Коэффициент корреляции интерпретировали следующим образом: от 0 до 0,3 – очень слабая корреляция; от 0,3 до 0,5 – слабая корреляция; от 0,5 до 0,7 – средняя корреляция; от 0,7 до 0,9 – высокая корреляция; от 0,9 до 1 – очень высокая корреляционная зависимость.

Статистически значимыми считались различия при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В общей группе обследованных больных (200 человек) было 116 (58%) мужчин и 84 (42 %) женщины. Средний возраст составил $64,2 \pm 5,1$ года. В обследуемой группе преобладают пациенты в возрасте 71-80 лет (25%), при этом установлены явные гендерные различия: в группе женщин ишемический инсульт наиболее часто происходит в возрасте 71-80 лет, в то время как в группе мужчин – в возрастной категории 61-70 лет (33% и 30% соответственно). В группе обследуемых пациентов с ишемическим инсультом явно преобладают пациенты с атеротромботическим вариантом ишемического инсульта по сравнению с кардиоэмболическим (71 % и 29% соответственно). В 54,4% наблюдений ишемический очаг локализован в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА), тогда как на долю правой СМА и вертебро-базиллярного бассейна (ВББ) приходится 33,5 и 12 % соответственно. В целом на долю полушарной локализации ишемического очага приходится 87,9% наблюдений, что вполне соответствует литературным данным [Гусев, 2003; Кутькин, 2016]. Установлено, что основная часть больных (149, 74,5 %) находились в ясном сознании, 19,5% в оглушении и 6% в сопоре. Для оценки выраженности неврологического дефицита использовали шкалу NIHSS. Нами выявлено преобладание пациентов с неврологическим дефицитом средней степени выраженности (8-16 баллов по шкале NIHSS), что составило 84,5%. 15,5% пациентов имели тяжесть неврологических проявлений до 7 баллов по шкале NIHSS, что соответствует легким расстройствам, однако степень гемипареза или другой очаговой симптоматики была не ниже умеренной или выраженной, отсутствовал быстрый регресс симптоматики и, следовательно, данной группе была показана тромболитическая терапия. Установлено также, что наличие «факторов риска» характерно для большинства обследованных больных, причем, в 78,8% наблюдений имело место сочетание двух ФР, в 8,1 % наблюдений – сочетание трех ФР, в 2,4 %-сочетание четырех ФР, в 0,5 % наблюдений – сочетание пяти и более «факторов риска».

При анализе сопутствующей патологии было установлено наличие артериальной гипертонии у 100% больных. Подавляющее большинство больных (78%) страдали ожирением. В то же время сахарный диабет был диагностирован в 6,7 % случаев. У 24,4 % обследуемых выявлено нарушение сердечного ритма в виде постоянной формы фибрилляции предсердий.

При анализе заключений ультразвукового исследования МАГ и шеи в группе в целом описано 268 стенозов различной степени выраженности. Анализ степени выраженности стенозов МАГ, диагностированных по данным ультразвуковых исследований позволил установить, что в 46,2 % (124 стеноза) диагностирован малый (0-29%) стеноз, в 33,9 % (91 стеноз) умеренный (30-49%), в 11,5 % (31 стеноз) –выраженный (50-69%), в 8,2 % (22стеноза) – критический стеноз (70-99%) или окклюзия (100%). Таким образом, в группе пациентов с ишемическим инсультом превалировали ($<0,005$) пациенты с малыми и умеренными (30-49%) стенозами. Эти пациенты подлежат медикаментозной коррекции антитромботическими препаратами. В 19,7 % наблюдений диагностирован выраженный и критический стеноз, вплоть до окклюзии сосуда.

Для установления влияния тромболитической терапии на динамику клинических проявлений ишемического инсульта больные разделены на две группы: 1 группа – без

тромболитической терапии; 2 группа – на фоне тромболитической терапии, и проанализировано состояние неврологического статуса по шкале NIHSS до сеанса тромболитической терапии и в динамике на 5-7 сутки после проведения тромболитической терапии. В соответствии с общепринятой практикой положительный результат констатируется при уменьшении неврологического дефицита, оцененного по шкале NIHSS на 2 балла, отрицательный результат - при увеличении неврологического дефицита по шкале NIHSS более чем на 1 балл, отсутствие эффекта – при уменьшении неврологического дефицита по шкале NIHSS менее чем на 2 балла либо отсутствие изменений неврологического дефицита до ТЛТ и после. Сравнение динамики неврологического дефекта по шкале NIHSS в двух клинических группах пациентов с ишемическим инсультом позволяет утверждать, что ТЛТ в структуре терапевтических мероприятий повышает их эффективность: регресс неврологического дефекта по шкале NIHSS установлен у 87 % пациентов во 2 группе против 75 % в 1 группе ($p \leq 0,05$). Отсутствие положительной динамики на фоне терапевтических мероприятий установлено в 25% наблюдений в 1 группе (без ТЛТ) и в 13 % наблюдений во 2 группе ($p \leq 0,05$).

Сравнительная характеристика показателей специальных биохимических исследований в клинических группах (1 и 2) пациентов с ишемическим инсультом и в контрольной группе

Для изучения характера изменений механизмов эндотелиальной дисфункции, эндогенной интоксикации и перекисного окисления липидов 86 пациентам в обеих клинических группах дважды были проведены дополнительные биохимические исследования – при поступлении (1 проба) и на 5-7 сутки (2 проба). В группе контроля биохимические исследования проведены однократно. Состояние процессов эндогенной интоксикации оценивали по уровню нитритов в плазме крови больных ишемическим инсультом и в контрольной группе, белковые биомаркеры оценивали по уровню специфических белков (HsCRP и ММП-9) на момент поступления пациентов в Региональный сосудистый центр также в сравнении с контрольной группой (таблица № 1).

Таблица № 1. Исходные уровни нитритов, ММП-9, HsCRP (1 проба) у пациентов с ишемическим инсультом (группа с ТЛТ и без ТЛТ) в сравнении с показателями контрольной группы

	без ТЛТ (n=43) 1 группа		с ТЛТ(n=43) 2 группа		Контроль(n=30)		p		
	Среднее	Стандартная ошибка среднего	Среднее	Стандартная ошибка среднего	Среднее	Стандартная ошибка среднего	без ТЛТ- с ТЛТ	без ТЛТ- контроль	с ТЛТ- контроль
HsCRP	11,950	1,519*	10,622	1,887**	2,814	0,870	0,151	<0,001	0,013
Нит	10,662	0,775	13,354	1,006**	8,662	0,902	0,167	0,560	0,025
ММП	1233,5	140,544*	1260,279	152,030**	152,769	48,703	0,853	<0,001	<0,001

Примечание: $p < 0,05$;

* - p – достоверность статистических различий между показателями 1 пробы у 1 группы пациентов с ИИ и Контролем

** - p – достоверность статистических различий между показателями 1 пробы у 2 группы пациентов с ИИ и Контролем

Как следует из представленных в таблице № 1 данных, в обеих клинических группах достоверно повышены значения HsCRP и ММП-9 и уровень нитритов по сравнению с контрольной группой, носящие однонаправленный характер, что свидетельствует об активации мембрано-дестабилизирующих процессов в условиях острой церебральной ишемии, а отсутствие статистически достоверных различий в исходных показателях между клиническими группами свидетельствует о сопоставимости исследуемых клинических групп не только на клиническом, но и на молекулярном уровне.

О состоянии процессов ПОЛ судили по показателям совокупной оценки оксидативного стресса (СННИ232; СННИ278; Г232_Г220; Г278Г220; И232И220; И278И220; Г220; Г232; Г278; Г420; И220; И232; И278; И420).

Установлено (таблица 2) повышение степени ненасыщенности диеновых конъюгат, показателей продуктов перекисидации липидов, экстрагируемых смесью гептан-изопропанол: диеновых конъюгат изопропанольной и гептановой фаз регистрации, (КТ и СТ) гептановой фазы, вещества с ИДС изопропанольной фазы, ШО изопропанольной фазы, что косвенно отражает лабильность мембранных комплексов, их подверженность разрушению и согласуется с литературными данными, свидетельствующими об активации данного явления при острой ишемии головного мозга [Рейхерт Л.И., 2011; Рейхерт Л.И. с соав. 2015, Дурова М.В., 2016].

Таблица № 2. Исходные уровни показателей ПОЛ (1 проба) у больных ИИ (1 и 2 клинические группы) с показателями в контрольной группе

	без ТЛТ 1 группа		с ТЛТ 2 группа		контроль		р		
	Среднее	Стандартная ошибка среднего	Среднее	Стандартная ошибка среднего	Среднее	Стандартная ошибка среднего	без ТЛТ-с ТЛТ	без ТЛТ- контроль	с ТЛТ- контроль
СННИ232	1,063	0,138	1,294	0,241	0,565	0,094	0,461	0,396	0,051
СННИ278	0,875	0,221*	1,389	0,767	2,372	0,445	0,068	0,001	0,355
Г232_Г220	0,868	0,048*	0,785	0,031**	0,650	0,020	0,318	0,006	0,035
Г278Г220	0,699	0,047*	0,433	0,047	0,192	0,022	0,072	<0,001	0,085
И232И220	0,720	0,072	0,767	0,046	0,704	0,041	0,088	0,642	0,254
И278И220	0,363	0,034*	0,606	0,053**	0,894	0,106	0,061	<0,001	0,016
Г220	0,243	0,035	0,337	0,043	0,192	0,037	0,069	0,984	0,133
Г232	0,199	0,024	0,270	0,039**	0,121	0,022	0,444	0,304	0,026
Г278	0,133	0,010*	0,114	0,013**	0,031	0,004	0,170	<0,001	0,002
Г420	0,014	0,003	0,017	0,005	0,009	0,003	0,067	0,291	0,737
И220	0,288	0,048*	0,259	0,031**	0,052	0,027	0,491	0,001	<0,001
И232	0,160	0,024*	0,197	0,029**	0,042	0,021	0,388	0,004	<0,001
И278	0,101	0,018	0,142	0,016	0,116	0,053	0,061	0,988	0,222
И420	0,070	0,007	0,092	0,008**	0,054	0,005	0,128	0,872	0,013

Примечание: $p < 0,05$; * - p – достоверность статистических различий между показателями 1 пробы у пациентов с ИИ 1 группы и Контролем;

** - p – достоверность статистических различий между показателями 1 пробы у пациентов с ИИ 2 группы и Контролем

Для более убедительной аргументации значимости отдельных биохимических маркеров в выраженности клинических проявлений ишемического инсульта, мы использовали корреляционный математический анализ взаимосвязи тяжести клинических проявлений ишемического инсульта у 200 пациентов с ИИ по шкале NIHSS с отдельными показателями дестабилизации клеточных мембран (данные представлены в табл. 3).

Таблица № 3. Результаты корреляционного анализа между клиническими проявлениями ИИ и маркерами эндотелиальной дисфункции, эндогенной интоксикации и оксидативного стресса

Клинические группы	Парные корреляции между тяжестью клинических проявлений и:				
	HsCRP	ММП-9	Нитриты	СННИ232	СННИ278
ИИ n=86	<u>0,672</u> 0,001	<u>0,620</u> 0,001	<u>0,318</u> 0,01	<u>0,585</u> 0,001	<u>0,383</u> 0,05
1 группа n=43	<u>0,365</u> 0,001	<u>0,764</u> 0,001	<u>0,381</u> 0,001	<u>0,585</u> 0,001	<u>0,442</u> 0,001
2 группа n=43	<u>0,585</u> 0,001	<u>0,561</u> 0,001	<u>0,377</u> 0,05	<u>0,667</u> 0,001	<u>0,616</u> 0,001

Примечание: в числителе – коэффициент корреляции (r); в знаменателе – значение достоверности статистических различий (p<0,05).

Проведенный корреляционный математический анализ между тяжестью клинических проявлений у больных ишемическим инсультом (группа в целом, 1 группа, 2 группа) позволяет установить высоко достоверные связи между тяжестью клинических проявлений ишемического инсульта и биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции, эндогенной интоксикации и оксидативного стресса, что является убедительным аргументом патогенетической значимости изучаемых процессов при ишемическом инсульте.

Для оценки влияния тромболитической терапии на клинические проявления ишемии головного мозга всем пациентам проводилась оценка неврологического статуса в соответствии со шкалой NIHSS при первичном обследовании и в динамике на 5-7 сутки (таблица 4).

Таблица №4. Клиническая оценка эффективности тромболитической терапии

	1 группа без ТЛТ (n=100)		2 группа с ТЛТ(n=100)		p
Увеличение по шкале NIHSS более 1 балла (отрицательная динамика)	16 (16%)	25 (25 %)	9 (9%)	13 (13 %)	
Уменьшение по шкале NIHSS менее 2 баллов, или отсутствие изменения баллов (отсутствие динамики)	9 (9%)		4 (%)		
Уменьшение по шкале NIHSS более 2 и более балла (положительная динамика)	75 (75 %)		87 (87 %)		0,043

Сравнение динамики неврологического дефекта по шкале NIHSS в двух клинических группах пациентов с ишемическим инсультом на 5-7 сутки позволяет утверждать, что хотя наличие положительной динамики клинических проявлений установлено в обеих клинических группах, ТЛТ в структуре терапевтических мероприятий повышает их эффективность: регресс неврологического дефекта по шкале NIHSS установлен у 87 % пациентов во 2 группе против 75 % в 1 группе ($p \leq 0,05$). Отсутствие положительной динамики на 5-7 сутки установлено в 25% наблюдений в 1 группе (без ТЛТ) и в 13 % наблюдений во 2 группе ($p \leq 0,05$).

В 1 группе (без ТЛТ) установлено значительное преобладание пациентов с отрицательной динамикой по сравнению с пациентами 2 группы, которым проведена ТЛТ (16% и 9% соответственно). Установленные закономерности свидетельствует о наличии нерешенных проблем в вопросах отбора больных для проведения тромболизиса, несмотря на те критерии, которые разработаны и используются в реальной клинической практике.

Установление патогенетической значимости показателей СРБ и ММП-9 в патогенезе острой ишемии головного, инициировало второй этап исследования: определить, как влияет концентрация СРБ и уровень ММП-9 в дебюте инсульта на его прогноз при разных терапевтических тактиках (базовая терапия или ТЛТ на фоне базовой терапии). С целью решения поставленной задачи мы разделили клинические группы (с ТЛТ и без ТЛТ) на две подгруппы в зависимости от наличия положительной динамики (по данным оценки неврологического статуса в соответствии со Шкалой Национального института здоровья), таблица №5 и таблица №6.

Таблица № 5. Показатели 1 пробы в 1 группе (без ТЛТ) в зависимости от динамики состояния пациента

	1 группа (без ТЛТ)				р	Контроль		р
	"- " динамика		"+ " динамика			Среднее	Стандартная ошибка среднего	
	Среднее	Стандартная ошибка среднего	Среднее	Стандартная ошибка среднего				
СНИИ232	1,24	0,274	0,91	0,187	0,319	0,565	0,094	0,396
СНИИ278	1,64	0,817**	1,16	0,405**	0,560	2,372	0,445	0,001
Г232_Г220	0,90	0,148**	0,88	0,074**	0,894	0,650	0,020	0,006
Г278Г220	0,61	0,091**	0,70	0,071**	0,484	0,192	0,022	<0,001
И232И220	0,85	0,218	0,73	0,093	0,537	0,704	0,041	0,642
И278И220	0,33	0,085**	0,43	0,056**	0,348	0,894	0,106	<0,001
Г220	0,24	0,083	0,24	0,045	0,943	0,192	0,037	0,984
Г232	0,193	0,052	0,214	0,036	0,758	0,121	0,022	0,304
Г278	0,122	0,027**	0,133	0,014**	0,693	0,031	0,004	<0,001
Г420	0,010	0,002	0,019	0,006	0,369	0,009	0,003	0,291
И220	0,351	0,116**	0,292	0,066**	0,636	0,052	0,027	0,001
И232	0,209	0,064**	0,166	0,035**	0,519	0,042	0,021	0,004
И278	0,124	0,056	0,123	0,029	0,985	0,116	0,053	0,988
И420	0,082	0,022	0,072	0,010	0,618	0,054	0,005	0,872
НсСРБ	16,60	3,384 *,**	9,96	2,085	0,030	2,814	0,870	<0,001
Нит	8,57	1,552 *	11,93	1,112	0,048	8,662	0,902	0,560
ММП	1809,56	350,665 *,**	842,75	135,312	0,027	152,769	48,703	<0,001

Примечание: $p < 0,05$:

* - p – достоверность статистических различий между показателями 1 пробы в 1 групп пациентов с ИИ (без ТЛТ) с "+ " динамикой и "- " динамикой

** - p - достоверность статистических различий каждой из подгрупп с контролем

Таблица № 6. Показатели 1 пробы во 2 группе (с ТЛТ) в зависимости от динамики клинических проявлений при ИИ

	2 группа (с ТЛТ)				р	Контроль		р
	"- " динамика		"+ " динамика			Среднее	Стандартная ошибка среднего	
	Среднее	Стандартная ошибка среднего	Среднее	Стандартная ошибка среднего				
СННИ232	1,77	0,955	0,88	0,113	0,386	0,565	0,094	0,051
СННИ278	7,23	2,501	1,81	0,666	0,075	2,372	0,445	0,355
Г232_Г220	0,67	0,050**	0,83	0,059**	0,063	0,650	0,020	0,035
Г278Г220	0,18	0,051	0,46	0,080	0,007	0,192	0,022	0,085
И232И220	0,61	0,182	0,80	0,042	0,354	0,704	0,041	0,254
И278И220	0,71	0,227**	0,56	0,077**	0,421	0,894	0,106	0,016
Г220	0,30	0,120	0,41	0,072	0,424	0,192	0,037	0,133
Г232	0,186	0,065 **	0,349	0,071 **	0,047	0,121	0,022	0,026
Г278	0,070	0,035**	0,140	0,022**	0,089	0,031	0,004	0,002
Г420	0,004	0,002	0,024	0,009	0,045	0,009	0,003	0,737
И220	0,258	0,093**	0,257	0,049**	0,996	0,052	0,027	<0,001
И232	0,215	0,086**	0,172	0,054**	0,672	0,042	0,021	<0,001
И278	0,170	0,064	0,130	0,013	0,561	0,116	0,053	0,222
И420	0,103	0,029**	0,091	0,010**	0,702	0,054	0,005	0,013
НсСРБ	17,05	5,429*,**	7,00	2,698**	0,047	2,814	0,870	0,013
Нит	9,60	1,860**	14,36	1,576**	0,087	8,662	0,902	0,025
ММП	2537,57	284,522*,**	752,47	87,638**	<0,001	152,769	48,703	<0,001

Примечание: $p < 0,05$:

* - p – достоверность статистических различий между показателями 1 пробы у пациентов с ИИ в 1 группе (с ТЛ у пациентов с "+ " динамикой и "- " динамикой)

** - p - достоверность статистических различий каждой из подгрупп с контролем

При анализе полученных данных мы установили, что показатели СРБ и ММП-9 достоверно выше у пациентов с отсутствием положительной динамики, независимо от терапевтической тактики, в обеих клинических группах, что может свидетельствовать об активации процессов деградации межклеточного матрикса и усилении процессов неспецифического воспаления, а также указывает на значимость указанных показателей в прогнозировании исходов у пациентов с ишемическим инсультом.

С целью объективизации выявленных изменений мы рассчитали отношение шансов (Рис. 1 и Рис. 2)

Рис. 1 Расчет отношения шансов положительной динамики для ММП-9

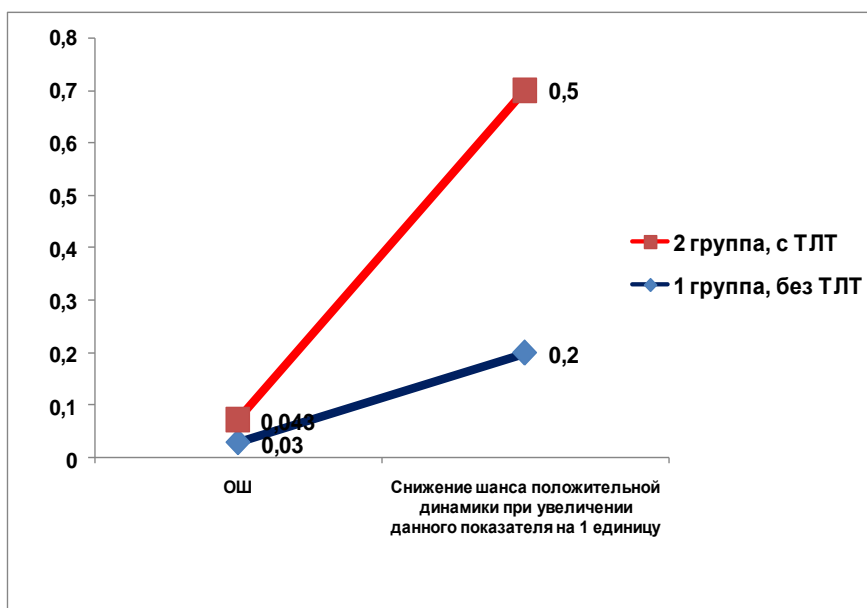
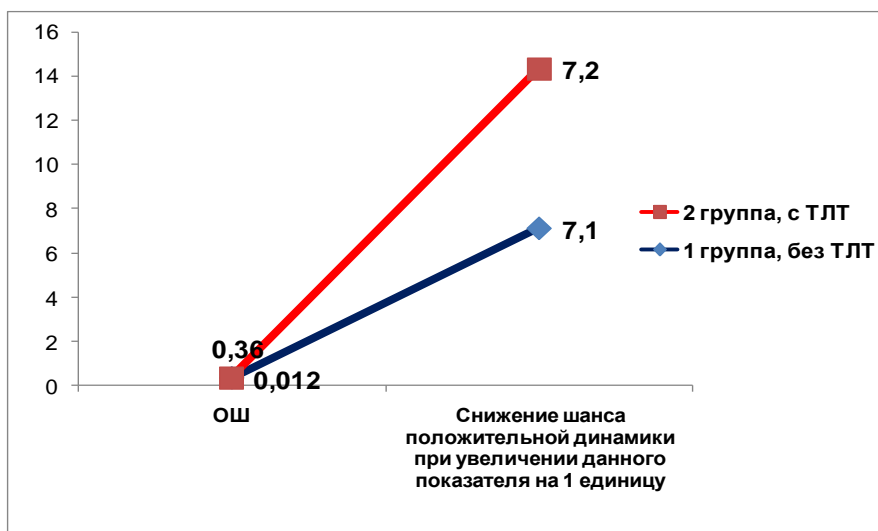


Рис. 2 Расчет отношения шансов положительной динамики для НсСРБ



Установлено, что в группе без ТЛТ при увеличении на 1 единицу измерения НсСРБ и ММП-9 шанс положительной динамики снижается, но в меньшей степени, чем во 2 группе (с ТЛТ) (7,1 % и 0,2% соответственно). Следовательно, при выборе терапевтической тактики и принятии решения о проведении ТЛТ следует проводить

оценку уровня данных показателей и иметь ввиду, что ТЛТ на фоне повышенного уровня HsCRP и ММП-9 сопряжена с дополнительным риском получения отрицательного результата по сравнению с проведением исключительно базовой терапии, что согласуется с некоторыми литературными сведениями [Horstmann S. Et al, 2003; Rosella. et al., 2005; Ning M. et al, 2006]. По мнению ряда авторов, этот феномен подтверждает потенциально негативное влияние тканевых активаторов плазминогена на увеличении риска геморрагической трансформации очага ишемии и гибель нейронов [Montaner J. Et al., 2003; Kitagawa K., 2009].

Таким образом, на основании проведенных исследований нами установлено (на примере 1 и 2 клинических групп), что биохимические показатели HsCRP и ММП-9 могут использоваться не только в качестве предикторов неблагоприятного исхода ИИ, но и в качестве предикторов неэффективности ТЛТ, причем при выявлении высоких уровней данных показателей в первые часы цереброваскулярной катастрофы у потенциальных претендентов на ТЛТ, риск отрицательного результата выше, чем при использовании исключительно базовой терапии.

Установленные закономерности позволяют утверждать, что исследование уровня HsCRP и ММП-9 у пациентов с ИИ при поступлении необходимо при принятии решения о целесообразности проведения ТЛТ, поскольку повышение уровня HsCRP и ММП-9 является неблагоприятным прогностическим признаком эффективности данного высокотехнологичного метода лечения.

Таким образом, с учетом проанализированной выше корреляции уровня данных показателей с клинической динамикой в зависимости от тактики ведения, следует учитывать уровни ММП-9 и HsCRP при отборе пациентов для ТЛТ с целью минимизирования риска ТЛТ, рационализации ее применения и прогнозирования исходов ишемического инсульта.

Проведенное нами научное исследование позволило установить наличие биомаркеров исхода ишемического инсульта и неблагоприятного результата тромболитической терапии: повышение уровня матриксной металлопротеиназы-9, высокочувствительного С-реактивного белка плазмы крови.

ВЫВОДЫ

1. У больных в остром периоде ишемического инсульта, независимо от выбранной терапевтической тактики (базовая терапия или тромболитическая терапия на фоне базовой терапии), статистически достоверно повышены значения высокочувствительного С-реактивного белка, матриксной металлопротеиназы-9, нитритов, маркеров оксидативного стресса, пропорционально тяжести клинических проявлений патологического процесса, что свидетельствует об активации мембрано-дестабилизирующих процессов и патогенетической значимости выявленных изменений.
2. Показатели совокупной оценки оксидативного стресса, независимо от выбранной терапевтической тактики, не стабилизируются на протяжении всего периода наблюдения, не нивелируются в значительной степени тромболитической терапией и

не могут использоваться в качестве биохимического маркера эффективности тромболитической терапии и прогноза ишемического инсульта.

3. Установлено, что неблагоприятное течение ишемического инсульта в остром периоде взаимосвязано с повышением уровня высокочувствительного С-реактивного белка и матриксной металлопротеиназы-9 в дебюте заболевания, независимо от выбранной терапевтической тактики.
4. На основании математического анализа отношения шансов установлено, что на фоне повышения уровня высокочувствительного С-реактивного белка и матриксной металлопротеиназы-9 проведение тромболитической терапии повышает риск неблагоприятного исхода ишемического инсульта.

Практические рекомендации

1. Для оценки прогноза у пациентов ишемическим инсультом, независимо от выбранной терапевтической тактики (базовая терапия или ТЛТ на фоне базовой терапии) целесообразно определять уровень HsCRP, ММП-9, повышение которых сопряжено с неблагоприятным прогнозом;
2. При принятии решения о проведении ТЛТ целесообразно исследовать уровень HsCRP, ММП-9, повышение которого сопряжено с высоким риском неблагоприятного исхода даже при наличии клинических показаний для проведения тромболиза.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Скорикова В.Г. Состояние вторичной профилактики ишемического инсульта в г.Тюмень / Дурова М.В., Лебедева Д.И. и др. // Медицинская наука и образование Урала.- 2011.- Том 12, № 3 (67).- С.156-157(из перечня ВАК).
2. Скорикова В.Г., Рейхерт Л.И., Остапчук Е.С., Церебральный ангиоспазм и его влияние на исходы лечения больных с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием // Медицинская наука и образование Урала.- 2014.- Том 15, № 2 (78).- С.64-68 (из перечня ВАК).
3. Скорикова В.Г. Предикторы эффективности тромболитической терапии при ишемическом инсульте/ Асеева К.С., Кичерова О.А., Семешко С.А // Медицинская наука и образование Урала.- 2014.- Т.15. №2 (78).-С. 69-71 (из перечня ВАК).
4. Скорикова В.Г. Биохимические маркеры прогноза тромболитической терапии при ишемическом инсульте / О.А. Кичерова, Л.И. Рейхерт, и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. - № 8-2. – С. 48-51. (из перечня ВАК, SCOPUS).
5. Скорикова В.Г., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Роль высокочувствительного С-реактивного белка в прогнозировании исхода ишемического инсульта // «Неврологический вестник». Журнал им. В.М. Бехтерева. – Т. XLIX, вып. 4.- Казань: Медицина, 2017. – С. 94-95 (из перечня ВАК).
6. Скорикова В.Г. (Новгородова), Ганжа Д.М., Путилина Е.В. Специализированная помощь при мозговых инсультах в г. Тюмень. Клинические наблюдения интернов и ординаторов// Сборник материалов III научно-практической конференции. Тюмень: Изд. Центр «Академия».- 2006. –С .78.

7. Скорикова В.Г. (Новгородова), Дурова М.В. Изменение структуры тромбоцитарных мембран при ишемическом инсульте разной степени тяжести// Сборник материалов Российского национального конгресса «Человек и лекарство. Урал-2010». Тюмень.-2010.-С.65.
8. Скорикова В.Г. (Новгородова), Семешко С.А. Риск при проведении системной тромболитической терапии (клинический случай) //Вестник РГМУ.- 2011, -специальный выпуск. №1.- С. 245.
9. Скорикова В.Г. (Новгородова), Семешко С.А., Янина Т.Е. Анализ состояния вторичной профилактики ишемического инсульта в г.Тюмени// Вестник РГМУ.- 2011,-специальный выпуск. №1.- С. 238.
10. Скорикова В.Г. Прогностические критерии тромболитической терапии при ишемическом инсульте/ Семешко С.А., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И.// Материалы VIII Терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» посвященного 70-летию Победы в Великой Отечественной войне, Тюмень: РИЦ «Айвекс».-2015.- С. 86
11. Скорикова В.Г. Разработка панели биохимических предикторов эффективности тромболитической терапии при ишемическом инсульте/ Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. и др.// Материалы VIII Терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» посвященного 70-летию Победы в Великой Отечественной войне, Тюмень: РИЦ «Айвекс».-2015.- С. 88
12. Скорикова В.Г. Специальные биохимические исследования для оценки эффективности тромболитической терапии при ишемическом инсульте/ Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Семешко С.А.// Тюменский медицинский журнал.-2016.- Том 18. №1.- С. 32-35.
13. Скорикова В.Г., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Роль высокочувствительного С-реактивного белка в прогнозировании эффективности тромболитической терапии при ишемическом инсульте// Материалы международной научно-практической конференции «Человек: здоровье, экология, природопользование» 22-24 ноября 2016 г., Дубай (ОАЭ).- С. 80-82.
14. Скорикова В.Г., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Спектрофотометрические методы изучения процессов перекисного окисления липидов в остром периоде ишемического инсульта// Научный форум. Сибирь. -2017.-Том 3. № 1 . – С. 72-74.
15. Скорикова В.Г., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Роль матриксной металлопротеиназы-9 в прогнозировании эффективности тромболитической терапии при ишемическом инсульте// Сборник тезисов XXIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство» 10-13.04.2017.- С. 19.