

Дослідження впливу різних за якісним складом інфузійних розчинів на динаміку активності нейронспецифічної енолази пацієнтів із гострим ішемічним інсультом

А. І. Семененко, Н. О. Семененко, О. А. Ходаківський, С. А. Лисенко

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Недостатньо вивченим залишається питання, якому розчину чи комбінації віддати перевагу під час інтенсивної терапії в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом (ГІІ).

Мета роботи – дослідити динаміку NSE на тлі застосування ізосмолярного 0,9 % розчину NaCl, колоїдно-ізоосмолярного розчину ГЕК 130, колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX 5 % і гіперосмолярного розчину маніту при гострому ішемічному інсульті.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 32 пацієнти з ГІІ. Як досліджувані розчини використовували колоїдно-гіперосмолярний HAES-LX-5 % (Гекотон), колоїдно-ізоосмолярний гідроксиетилкрахмаль 6 % 130/04 (ГЕК 130), гіперосмолярний маніт 15 %, ізосмолярний 0,9 % NaCl. Контрольна група – хворі, які отримували лише 0,9 % NaCl, групи порівняння – пацієнти з 0,9 % NaCl + ГЕК 130 або 0,9 % NaCl + HAES-LX 5 %, або 0,9 % NaCl + маніт. Як маркер ішемії головного мозку використовували активність NSE у відповідні строки (1, 4, 7 доба).

Результати. У групі з 0,9 % NaCl спостерігали підвищення NSE ($p < 0,05$) на 7 добу інсульту. У групі з манітом виявили схожу динаміку зростання NSE ($p < 0,05$), як і в контрольній групі. При застосуванні ГЕК 130 визначили зменшення активності NSE наприкінці спостереження щодо 1 доби на 17,3 %. У групі з HAES-LX-5 % активність NSE на 7 день знизилась щодо 1 доби на 34,6 % ($p < 0,05$), була вірогідно меншою, ніж у групах контролю, ГЕК 130 та маніту в середньому у 2,88 раза та на 30,3 % і 39,8%.

Висновки. Використання 0,9 % NaCl або 0,9 % NaCl + маніт протягом 7 днів у пацієнтів із ГІІ додатково до базисної терапії супроводжувалось зростанням NSE. Інфузія 0,9 % NaCl + ГЕК 130 або 0,9 % NaCl + HAES-LX 5 % супроводжувалась зниженням активності NSE на 7 добу лікування, у групі з HAES-LX 5 % виявили найкращу динаміку зменшення активності NSE ($p < 0,05$).

Исследование влияния различных по качественному составу инфузионных растворов на динамику активности нейронспецифической энолазы больных острым ишемическим инсультом

А. И. Семененко, Н. А. Семененко, А. А. Ходаковский, С. А. Лысенко

Недостаточно изученным остается вопрос, каким растворам или их комбинации отдать предпочтение при проведении интенсивной терапии у больных с острым ишемическим инсультом (ОИИ).

Цель работы – исследовать динамику NSE на фоне применения изосмолярного 0,9 % раствора NaCl, коллоидно-ізоосмолярного раствора ГЭК 130, коллоидно-гіперосмолярного раствора HAES-LX 5 % и гиперосмолярного раствора маннита при ОИИ.

Материалы и методы. В исследование включили 32 пациента с ОИИ. Как исследуемые растворы использовали коллоидно-гіперосмолярный HAES-LX 5 % (Гекотон), коллоидно-ізоосмолярный гидроксиэтилкрахмал 6 % 130/04 (ГЭК 130), гиперосмолярный маннит 15 %, изосмолярный 0,9 % NaCl. Контрольная группа – пациенты, получавшие только 0,9 % NaCl; группы сравнения – пациенты с 0,9 % NaCl + ГЭК 130 или 0,9 % NaCl + HAES-LX 5%, или 0,9 % NaCl + маннит. Как маркер ишемии головного мозга использовали активность NSE в соответствующие сроки (1, 4 и 7 сутки).

Результаты. В группе с 0,9 % NaCl наблюдали повышение NSE ($p < 0,05$) на 7 сутки инсульта. В группе с маннитом отмечена похожая динамика роста NSE ($p < 0,05$), как и в контрольной группе. При применении ГЭК 130 отмечено уменьшение активности NSE в конце наблюдения по отношению к 1 суткам на 17,3 %. В группе с HAES-LX 5 % активность NSE на 7 день снизилась относительно 1 суток на 34,6 % ($p < 0,05$) и была достоверно меньше, чем в группах контроля, ГЭК 130 и маннита в среднем в 2,88 раза и на 30,3 % и 39,8 %.

Выводы. Использование 0,9 % NaCl или 0,9 % NaCl + маннит в течение 7 дней у больных с ОИИ дополнительно к базисной терапии сопровождалось ростом NSE. Инфузия 0,9 % NaCl + ГЭК 130 или 0,9 % NaCl + HAES-LX-5 % сопровождалась снижением активности NSE на 7 сутки лечения, при этом группа с HAES-LX-5 % показывает лучшую динамику уменьшения активности NSE ($p < 0,05$).

Investigation of the infusion solutions of different qualitative composition influence on the dynamics of neuron specific enolase activity in patients with acute ischemic stroke

A. I. Semenenko, N. O. Semenenko, O. A. Khodakivskiy, S. A. Lysenko

At the moment, the question remains insufficiently studied what kind of infusion fluids or their combination should be preferred in patients with acute ischemic stroke (AIS) to provide intensive care.

Ключові слова:
ішемія, інсульт, розчин, NSE, ГЕК 130, HAES-LX 5 %, 0,9 % NaCl, маніт.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 757–761

DOI:
10.14739/2310-1210.2018.6.146545

E-mail:
semenenko05@gmail.com

Ключевые слова:
ишемия, инсульт, раствор, NSE, ГЭК 130, HAES-LX-5 %, 0,9 % NaCl, маннит.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 757–761

Key words:
ischemia, stroke, solution, NSE, GEK 130, HAES-LX-5 %, 0,9 % NaCl, mannitol.

Purpose. To investigate the dynamics of neuron-specific enolase (NSE) against the background of the iso-osmolar 0.9 % NaCl solution, colloid iso-osmolar fluid HES 130, colloid hyperosmolar fluid HAES-LX-5 % and hyperosmolar fluid mannitol application in AIS.

Materials and methods. The study included 32 patients with AIS. As the studied solutions were used: colloid hyperosmolar HAES-LX-5 % (Gekoton), colloid iso-osmolar hydroxyethyl crystal 6 % 130/04 (HES 130), hyperosmolar mannitol 15 %, and iso-osmolar 0.9 % NaCl. The control group consisted of patients receiving only 0.9 % NaCl, the comparison groups – the patients receiving 0.9 % NaCl + HES 130 or 0.9 % NaCl + HAES-LX-5 %, or 0.9 % NaCl + mannitol. NSE activity was used as a marker of cerebral ischemia at the corresponding time (the 1st, 4th and 7th days).

Results. An increase in NSE ($P < 0.05$) was observed in the 0.9 % NaCl group at the 7th day of stroke. A similar dynamics of NSE elevation was in the group with mannitol ($P < 0.05$), as well as in the control group. A 17.3 % decrease in the NSE activity was noted in the application of HES 130 at the end of observation relative to the 1st day. The NSE activity decreased by 34.6 % ($P < 0.05$) on the 7th day in comparison with the 1st day in the HAES-LX-5 % group and was significantly less than in the control group, groups of HES 130 and mannitol – on average 2.88 times and 30.3 %, 39.8 %, respectively.

Conclusions. The use of 0.9 % NaCl or 0.9 % NaCl + mannitol within 7 days in patients with AIS in addition to basic therapy was accompanied by an increase in NSE. Infusion of 0.9 % NaCl + HES 130 or 0.9 % NaCl + HAES-LX-5 % was accompanied by a decrease in NSE activity at the 7th day of treatment, herewith the HAES-LX-5 % group showed the best dynamics of NSE activity decreasing ($P < 0.05$).

У світі щороку реєструють понад 15 млн інсультів, і майже половина з них в осіб віком менше ніж 70–75 років. В Україні у структурі цереброваскулярної патології гострі мозкові інсульти становлять 70–85 % випадків [1,2]. В усьому світі інсульт входить до трійки провідних причин смерті [3].

Сучасним лікуванням гострого ішемічного інсульту, за даними доказової медицини, є тромболітична терапія та тромбектомія [4–6]. Чимало вчених відзначають, що тромболізіс при гострому ішемічному інсульті ефективний у межах 4,5 год від старту хвороби. Виконання тромболізісу за рамками «терапевтичного вікна» є неефективним і призводить до збільшення ризику реперфузійного пошкодження головного мозку. Відбір хворих на тромболізіс має жорсткі критерії, тому цей метод лікування застосовують приблизно у 10 % хворих на гострий ішемічний інсульт [4,5,7,8].

Одним із найголовніших напрямів ефективного лікування гострого інсульту є відновлення адекватного кровообігу (перфузії) головного мозку (ГМ) у зоні ішемії [9], для чого виконують інфузійну терапію. Призначаючи таке лікування, до уваги слід брати багато факторів, потрібно раціонально підійти до вибору інфузійного розчину (фізіологічний розчин, розчин лактату Рінгера тощо) [10].

Недостатньо вивченим залишається питання, якому розчину чи комбінації віддати перевагу під час інтенсивної терапії у хворих на гострий ішемічний інсульт для покращення перфузії в зоні ішемічного ураження [11,12]. Для вивчення протекторної дії інфузійних розчинів на головний мозок при гострому порушенні мозкового кровообігу (ГПМК), дослідили вплив інфузії розчинів у складі інтенсивної терапії на динаміку змін у нейронах за показником активності нейронспецифічної енолази (NSE), що, за даними літератури, є раннім маркером ушкодження нервової тканини [13–15].

Мета роботи

Дослідити динаміку NSE при застосуванні ізоосмолярного 0,9 % розчину NaCl, колоїдно-ізоосмолярного розчину ГЕК 130, колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5 % та гіперосмолярного розчину маніту в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 32 пацієнти з ГПМК за ішемічним типом (недиференційованим за патогенетичними підтипами). Рандомізацію виконали за допомогою методу випадкових чисел. Середній вік пацієнтів – 71,84 ± 1,67 року, 17 чоловіків і 15 жінок. У дослідження залучили пацієнтів, маса тіла яких не перевищувала 120 кг. Групи дослідження не відрізнялися за віковим складом, тяжкістю захворювання та іншими вихідними показниками, що могли б вплинути на кінцеві результати дослідження.

Діагноз гострий ішемічний інсульт встановлювали на основі даних комп'ютерної томографії, за допомогою спірального комп'ютерного томографа «Philips MX8000 IDT». Основний критерій відбору – наявність у пацієнтів ГПМК за ішемічним типом та порушення свідомості за шкалою ком Глазго нижче ніж 12 балів, але не менше ніж 4 бали під час надходження (в середньому під час надходження цей показник дорівнював 12 балів для 3 груп, крім групи з HAES-LX-5 %, де становив у середньому 10 балів).

Досліджувані розчини:

1. Колоїдно-гіперосмолярний розчин HAES-LX-5 % (зареєстрований в Україні у 2013 р. під назвою «Гекотон»), що містить як колоїдну основу полі(0-2-гідроксиетил)крохмалю (середня молекулярна маса 130000 Дальтон, ступінь молекулярного заміщення 0,4) – 5 %, а також багатоатомний спирт ксилітол – 5 %, залужнювальний компонент натрію лактат – 1,5 %, натрію хлорид – 0,8 %, калію хлорид – 0,03 %, кальцію хлорид – 0,02 %, магнію хлорид – 0,01 %. Іонний склад препарату: Na^+ – 270,7 ммоль/л, K^+ – 4,0 ммоль/л, Ca^{++} – 1,8 ммоль/л, Mg^{++} – 1,1 ммоль/л, Cl^- – 146,6 ммоль/л, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$ – 133,8 ммоль/л. Теоретична осмолярність препарату – 890 мосмоль/л.

2. Колоїдно-ізоосмолярний розчин гідроксиетилкрохмаль 6 % 130/04 (ГЕК 130) містить у 1000 мл як колоїдну основу (0-2-гідроксиетил) крохмаль (ступінь молярного заміщення 0,4; середня молекулярна маса 130000 Да) 60,0 г, натрію хлорид 9,0 г; допоміжні речовини: натрію гідроксид (для корекції рН), хлористоводнева кислота (для корекції рН), вода для ін'єкцій – до 1000 мл; електроліти: Na^+ – 154 ммоль/л, Cl^- – 154 ммоль/л, теоретична осмолярність – 308 мосмоль/л.

3. Гіперосмолярний розчин маніт 15 % (манітол) – кристалоїдний гіперосмолярний розчин, містить у 1000 мл розчину маніту 150 г; допоміжні речовини: натрій хлорид – 9 г, вода для ін'єкцій – до 1 л, теоретична осмолярність – 1131 мосмоль/л.

4. Ізоосмолярний 0,9 % розчин NaCl в 1 мл як кристалоїдну основу містить натрію хлориду 0,009 г, теоретична осмолярність – 308 мосмоль/л.

Пацієнтів з ГПМК за ішемічним типом поділили на 4 групи:

1 група 0,9 % NaCl – пацієнти, які протягом 7 днів додатково до базисної терапії отримували 0,9 % NaCl;

2 група ГЕК 130 – пацієнти, які протягом 7 днів додатково до базисної терапії отримували 0,9 % NaCl + ГЕК 130;

3 група HAES-LX-5 % – пацієнти, які протягом 7 днів додатково до базисної терапії отримували 0,9 % NaCl + HAES-LX-5 %;

4 група маніту – пацієнти, які протягом 7 днів додатково до базисної терапії отримували 0,9 % NaCl+маніт.

Інфузійні розчини вводили внутрішньовенно (в/в) крапельно в дозі 2,5 мл/кг з частотою двічі на добу, старт інфузії – одразу при підтвердженні діагнозу, і далі щодоби через кожні 12 год протягом 7 днів. Контрольна група – пацієнти, які отримували з інфузійних розчинів лише 0,9 % NaCl, групи порівняння – пацієнти, які отримували 0,9 % NaCl+ГЕК 130 або 0,9 % NaCl + HAES-LX-5 %, або 0,9 % NaCl + маніт. Усі групи порівняння отримували не тільки досліджувані розчини у визначеній дозі, але й 0,9 % розчин NaCl, оскільки взагалі відмовитись від цього розчину неможливо. Кількість 0,9 % NaCl і добовий об'єм інфузії (в/в) у кожній досліджуваній групі вірогідно не відрізнялися. Сумарний об'єм в/в інфузії за добу становив у середньому 1000 [800; 1300]. Базисну терапію визначали згідно з наказом МОЗ України від 03.08.2012 № 602.

Динаміку активності NSE визначали у хворих на 1, 4, 7 добу інсульту. Активність NSE в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору «NSE ELISA KIT» (США).

Статистично результати опрацювали за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft «Statistica» v. 6.0. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Як видно з даних, що одержали (табл. 1), у групі хворих, які отримували тільки ізоосмолярний 0,9 % розчин NaCl протягом 7 днів, на тлі ГПМК за ішемічним типом додатково до базисної терапії спостерігали вірогідне підвищення активності NSE на 7 добу інсульту ($p < 0,05$).

Терапія пацієнтів із ГПМК за ішемічним типом манітом супроводжувалась динамічним зростанням досліджуваного маркера нейродеструкції від 1 до 7 доби спостереження від 17 нм/мл до 23 нм/мл із вірогідним підвищенням активності NSE в кінці дослідження ($p < 0,05$).

Оцінюючи динаміку NSE на тлі застосування ГЕК 130, можна відзначити вірогідне щодо 1 доби зменшення активності NSE в кінці спостереження (7 доба) в середньому на 17,3 % ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Динаміка активності нейронспецифічної енолази (у нм/мл) у сироватці крові хворих з ішемічним інсультом на тлі інфузійної терапії досліджуваними розчинами ($M \pm m$)

Інфузійні розчини	Тривалість інфузійної терапії (доба)		
	1	4	7
0,9 % розчин NaCl (контрольна група)	22,888 ± 2,020	22,429 ± 1,750	34,425 ± 4,740 ^{⊙*}
HAES-LX-5 %	18,263 ± 2,860	15,625 ± 1,840 ^{⊙*}	11,950 ± 1,720 ^{⊙*}
Маніт	17,157 ± 1,650 ^{⊙*}	19,186 ± 1,920	23,057 ± 4,710 ^{⊙*}
ГЕК 130	24,000 ± 5,8400	23,571 ± 2,720	19,857 ± 1,470 ^{⊙*}

*: $p < 0,05$ щодо 0,9 % NaCl у відповідний строк; #: $p < 0,05$ щодо ГЕК 130 у відповідний строк; ⊙: $p < 0,05$ щодо маніту у відповідний строк; ⊙: $p < 0,05$ щодо 1 доби у відповідній дослідній групі; ⊙: $p < 0,05$ щодо 4 доби у відповідній дослідній групі.

Зменшення активності NSE виявили у групі пацієнтів, які отримували HAES-LX-5 % (табл. 1). Вже на 1 добу застосування HAES-LX-5 % встановили тенденцію ($p > 0,05$) до зниження активності цього нейромаркера порівняно із застосуванням 0,9 % розчину NaCl та ГЕК 130. На 4 добу терапії HAES-LX-5 %, активність NSE знизилась щодо попереднього терміну спостереження в середньому на 14,4 % ($p > 0,05$). Такий рівень активності є вірогідно меншим, ніж у групах 0,9 % NaCl, ГЕК 130 та маніту відповідно на 30,3 %, 33,7 % та 18,5 %. Ще більший нейроцитопротекторний ефект на тлі інфузійної терапії хворих із ГПМК розчином HAES-LX-5 % зафіксували на 7 добу спостереження. Так, активність NSE знизилась щодо 1 доби спостереження в середньому на 34,6 % ($p < 0,05$) і була вірогідно меншою, ніж у групах 0,9 % NaCl, ГЕК 130 і маніту в середньому у 2,88 раза та на 30,3 % і 39,8 %.

Обговорення

Активність NSE показує в нейроцитах некротичні зміни, що відбуваються в ядерній зоні (пошкодження, деструкція мембран) [13,15]. Інтенсивна терапія з застосуванням тільки 0,9 % NaCl не сприяє реалізації нейропротективних засад, а лише локалізує ішемічний процес, перешкоджаючи неконтрольованій експансії некробіозу на ділянки пенумбри. У групі хворих, які отримували тільки ізоосмолярний 0,9 % розчин NaCl, на 7 добу спостереження відбувалось вірогідне підвищення активності NSE, що пов'язано зі збільшенням некротизованої тканини в зоні ішемії головного мозку. Вірогідне щодо першої доби зменшення активності NSE в кінці спостереження (7 доба) в середньому на 17,3 % відбувається у групі ГЕК 130, що, на відміну від групи 0,9 % NaCl, свідчить про більший нейропротективний ефект ГЕК 130, котрий зумовлений не тільки гемоділюційною дією, але і його здатністю поліпшувати мікроциркуляцію, наявністю ендотеліопротекторної дії, що має суттєве значення саме в зоні пенумбри.

Терапія хворих із ГПМК за ішемічним типом манітом супроводжувалась динамічним зростанням досліджуваного маркера нейродеструкції, що показує схожу активність NSE, як і у групі контролю, та вказує на тенденцію до розвитку некробіотичних процесів в ядрі ішемії, що врешті збільшує масив некротизованої тканини, а отже в збільшенні летальності пацієнтів і поглибленні їхнього неврологічного дефіциту [2]. Тому, незважаючи на застосування маніту, на тлі курсового базового лікування спостерігали схожу динаміку зростання NSE, як і в контрольній групі.

Вірогідну часову динаміку активності NSE продемонструвала група HAES-LX-5 %. Найкращий нейроцитопротекторний ефект на тлі терапії хворих із ГПМК встановили у групі HAES-LX-5 % на 7 добу спостереження ($p < 0,05$). Помірний нейроцитопротекторний ефект HAES-LX-5 % проявлявся вже на 1 добу інфузії, що, на нашу думку, може сприяти локалізації ядра зони ішемії та обмежувати його експансію шляхом виключення можливості поповнення свого активу патологічними нейронами пенумбри. Позитивна динаміка деескалації активності маркера нейродеструкції на 4 та 7 добу спостереження при інтенсивній терапії із застосуванням HAES-LX-5 % порівняно з іншими досліджуваними розчинами свідчить про зменшення площі пенумбри, оскільки нейрони, що входять до її складу, не зазнають альтерації, відновлюють свою морфофункціональну цілісність і «повертаються» за межі ішемічної напівтіні, поповнюючи клітинний пул здорової нервової тканини.

Така дія HAES-LX-5 % може бути зумовлена його поліфункціональними ефектами: гемодилуційним, покращенням перфузії зони ішемічної напівтіні, ендотеліопротекторною та антигіпоксичною активністю шляхом поліпшення умов мікроциркуляції. Не можна виключити механізм збереження мембранної цілісності нейронів завдяки зменшенню на тлі HAES-LX-5 % їх набряку (дія подібна до ефекту маніту внаслідок гіперосмолярного компонента).

Висновки

1. Застосування 0,9 % NaCl протягом 7 днів у хворих із ГПМК за ішемічним типом додатково до базисної терапії сприяє статистично вірогідному підвищенню активності NSE на 7 добу інсульту.

2. Інфузія пацієнтам із гострим ішемічним інсультом ізосмолярного розчину 0,9 % NaCl + гіперосмолярного розчину маніту на тлі базисної терапії супроводжувалась динамічним зростанням NSE, як і у групі контролю.

3. Введення ізосмолярного розчину 0,9 % NaCl + ізосмолярного розчину ГЕК 130 на тлі базисної терапії супроводжувалась вірогідним зниженням NSE порівняно з групою контролю.

4. За цитопротекторними характеристиками HAES-LX-5 % вірогідно перевершує інші досліджувані інфузійні розчини на 7 добу спостереження, демонструючи найкращу позитивну динаміку зменшення активності NSE щодо початку терапії ГПМК (1 доби).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Семененко А. І., д-р мед. наук, професор каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Семененко Н. О., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Ходаківський О. А., д-р мед. наук, професор каф. фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Лисенко С. А., д-р мед. наук, доцент каф. променевої

діагностики, променевої терапії та онкології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторах:

Семененко А. И., д-р мед. наук, профессор каф. анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Семененко Н. А., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Ходаковский А. А., д-р мед. наук, профессор каф. фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Лысенко С. А., д-р мед. наук, доцент каф. лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Information about authors:

Semenenko A. I., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine. Semenenko N. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty No 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Khodakivskiy O. A., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Lysenko S. A., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Oncology, X-ray Diagnostics and Therapy, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 10.05.2018

Після доопрацювання / Revised: 22.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 01.06.2018

Список літератури

- [1] Зозуля І.С. Мозговой инсульт: настоящее и перспективы / И.С. Зозуля, А.И. Зозуля // Экстренная медицина. – 2014. – №4(12). – С. 8–14.
- [2] Нейропротекция и нейропластичность / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, Е.А. Нарогная, и др. – К.: Логос, 2015. – 512 с.
- [3] Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue Following Stroke practice guidelines, update 2015 / G.A. Eskes, K.L. Lancôt, N. Herrmann et al. // Int. J. Stroke. – 2015. – №10. – Issue 7. – P. 1130–40.
- [4] Older Stroke Patients with High Stroke Scores Have Delayed Door-To-Needle Times / L.A. Birnbaum, J.S. Rodriguez, C.H. Topel et al. // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2016. – Vol. 25. – Issue 11. – P. 2668–2672.
- [5] Pan J. Remote ischemic conditioning for acute ischemic stroke: dawn in the darkness / J. Pan, X. Li, Y. Peng // Rev. Neurosci. – 2016. – Vol. 27. – Issue 5. – P. 501–510.
- [6] Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke occurring during hospitalization for transient ischemic attack / G. Tsivgoulis, V.K. Sharma, R. Mikulik et al. // Int. J. Stroke. – 2014. – №9. – Issue 4. – P. 413–418.
- [7] Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: calculation of dose based on estimated patient weight can increase the risk of cerebral bleeding / A. Garcia-Pastor, F. Diaz-Otero, C. Funes-Molina et al. // J. Thromb. Thrombolysis. – 2015. – №40. – Issue 3. – P. 347–52.
- [8] How to manage thrombolysis interruptions in acute stroke? / S. Brodoehl, A. Günther, O.W. Witte, C.M. Klingner // Clin. Neuropharmacol. – 2015. – №38. – Issue 3. – P. 85–88.
- [9] Острая церебральная недостаточность / В.И. Черный, В.Н. Ельский, Г.А. Горюнич и др. – Донецк: Промінь, 2007. – 514 с.
- [10] Stroke. A practical approach / by ed. J.D. Geyer, C.R. Gomez. – Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – 361 p.
- [11] The L-arginine pathway in acute ischemic stroke and severe carotid stenosis: temporal profiles and association with biomarkers and outcome / T. Molnar, G. Pusch, V. Papp et al. // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2014. – №23. – Issue 8. – P. 2206–2214.
- [12] Randomized, double-blind trial of the effect of fluid composition on electrolyte, acid-base, and fluid homeostasis in patients early after subarachnoid hemorrhage / L. Lehmann, S. Bendel, D.E. Uehlinger et al. // Neurocrit. Care. – 2013. – №18. – Issue 1. – P. 5–12.

- [13] Нейронспецифические белки – маркеры энцефалопатии при тяжелой сочетанной травме / Е.В. Григорьев, Г.В. Вавин, Т.Г. Гришанова и др. // Медицина неотложных состояний. – 2010. – №2(27). – С. 72–76.
- [14] Семененко А.І. Динаміка активності нейрон-специфічної ендолази та вмісту білка S 100 у крові щурів за умов гострого порушення мозкового кровообігу та курсового введення 0,9 % розчину NaCl / А.І. Семененко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – №6(36). – С. 9–13.
- [15] Пискунов А.К. Биомаркеры нейровоспаления / А.К. Пискунов // Нейрохимия. – 2010. – Т. 27. – №1. – С. 63–73.

References

- [1] Zozulia, I., & Zozulia, A. (2014). Mozgovoj insul't: nastoyaschee i perspektivy [Cerebral stroke. The present and prospects]. *E'kstretnaya medicina*, 4(12), 8–14. [in Russian].
- [2] Belenichev, I. F., Chernij, V. I., Nagornaya, E. A., Pavlov, S. V., & Bukhtiyarova, N. V. (2015). *Nejroprotekcija i nejroplastichnost' [Neuroprotection and Neuroplasticity]*. Kyiv: Logos. [in Russian].
- [3] Eskes, G. A., Lanctôt, K. L., Herrmann, N., Lindsay, P., Bayley, M., Bouvier, L., et al. (2015). Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue Following Stroke Practices Guidelines, update 2015. *Int. J. Stroke*, 10(7), 1130–40. doi: 10.1111/ijs.12557.
- [4] Birnbaum, L. A., Rodriguez, J. S., Topel, C. H., Behrouz, R., Misra, V., Palacio, S., et al. (2016). Older Stroke Patients with High Stroke Scores Have Delayed Door-To-Needle Times. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*, 25(11), 2668–2672. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.07.013.
- [5] Pan, J., Li, X., & Peng, Y., (2016). Remote ischemic conditioning for acute ischemic stroke: dawn in the darkness. *Rev. Neurosci*, 27(5), 501–510. doi: 10.1515/revneuro-2015-0043.
- [6] Tsvigoulis, G., Sharma, V. K., Mikulik, R., Krogias, C., Haršány, M., Bavarsad Shahripour, R., et al. (2014). Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke occurring during hospitalization for transient ischemic attack. *Int. J. Stroke*, 9(4), 413–418. doi: 10.1111/ijs.12125.
- [7] García-Pastor, A., Díaz-Otero, F., Funes-Molina, C., Benito-Conde, B., Grandes-Velasco, S., Sobrino-García, P., et al. (2015). Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke: The calculation of the dose based on the estimated patient's weight can increase the risk of cerebral bleeding. *J. Thromb. Thrombolysis*, 40(3), 347–52. doi: 10.1007/s11239-015-1232-4.
- [8] Brodoehl, S., Günther, A., Witte, O. W., & Klingner, C. M. (2015). How to manage thrombolysis interruptions in acute stroke? *Clin. Neuropharmacol*, 38(3), 85–88. doi: 10.1097/WNF.000000000000081.
- [9] Chernij, V. I., El'skij, V. N., Gorodnik, G. A., et al. (2007). *Ostraya cerebral'naya nedostatocnost' [Acute cerebral insufficiency]*. Doneck: Promin. [in Russian].
- [10] Geyer, J. D., & Gomez, C. R. (Eds) (2009). *Stroke. A practical approach*. Lippincott Williams & Wilkins.
- [11] Molnar, T., Pusch, G., Papp, V., Feher, G., Szapary, L., Biri, B., et al. (2014). The L-arginine pathway in acute ischemic stroke and severe carotid stenosis: temporal profiles and association with biomarkers and outcome. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 23(8), 2206–2214. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.002.
- [12] Lehmann, L., Bendel, S., Uehlinger, D. E., Takala, J., Schafer, M., Reinert, M., & Jakob, S. M. (2013). Randomized, double-blind trial of the effect of fluid composition on electrolyte, acid base, and fluid homeostasis in patients early after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit. Care*, 18 (1), 5–12. doi: 10.1007/s12028-012-9764-3.
- [13] Grigor'ev, E. V., Vavin, G. V., Grishanov, T. G., Budaev, A. V., & Derbeneva, O. A. (2010). Nejrnspecificcheskie belki – markery e'ncefalopatii pri tyazheloj sochetannoј travme [Neuronspecific proteins – markers of encephalopathy with severe combined trauma]. *Medicina neotlozhnykh sostoyanij*, 2(27), 72–76. [in Russian].
- [14] Semenenko, A. I. (2013). Dynamika aktyvnosti neuron-spetsyficnoi enolazy ta vmistu bilka S 100 u krovi schuriv za umov hostroho porushennia mozkovoho krovoobihu ta kursovoho vvedennia 0,9% rozchynu NaCl [The dynamics of neuron specific enolase activity and protein S 100 level in rat's blood under of acute disorder of the cerebral circulation and course intravenous injection of 0,9% solution NaCl]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 6(36), 9–13. [in Ukrainian].
- [15] Piskunov, A. K. (2010). Biomarkery nejrovospaleniya [Biomarkers of neuroinflation]. *Nejrokhimiya*, 27(1), 63–73. [in Russian].