

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П. Л. ШУПИКА**

ТРИЩИНСЬКА МАРИНА АНАТОЛІЇВНА



УДК: 616.831-005-036.12-036.4-02:616.13-009.861:611-018.74

**СУДИНОРУХОВА ФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ ПОЧАТКОВИХ СТАДІЯХ
ХРОНІЧНИХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

14.01.15 – нервові хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ - 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Головченко Юрій Іванович**, кафедра неврології №1, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, завідувач кафедри

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, **Бачинська Наталія Юріївна**, відділ вікової фізіології та патології нервової системи ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», завідувача відділом

доктор медичних наук, професор **Міщенко Тамара Сергіївна**, відділ судинної патології головного мозку, ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», завідувача відділом

доктор медичних наук, професор **Паєнок Анжеліка Володимирівна**, кафедра невропатології і нейрохірургії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, завідувача кафедрою

Захист дисертації відбудеться «02» березня 2017 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.613.01 у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Автореферат розісланий «__» _____ 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. В. Клименко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) займають третє місце в Україні за поширеністю серед хвороб системи кровообігу і мають найбільшу питому вагу серед причин первинної інвалідності населення працездатного віку внаслідок нервових хвороб – 44,2 % (Крапівіна А.А., 2011; Mishchenko T., 2016). За даними епідеміологічних досліджень, що проведені у світі протягом останніх двох десятиліть, хронічні (silent) ЦВЗ є поширеним фактором ризику інсульту та судинної деменції – найбільш руйнівних захворювань нервової системи (Feigin V. L. et al., 2014, Smith E.E. et al., 2016).

В Україні протягом останніх 10 років кількість хворих з ЦВЗ збільшилася у 1,5 рази (Зозуля І.С., Зозуля А.І., 2011; Козелкин А.А., 2014; Мищенко Т.С., 2015; Гриб В.А., 2016.). В основі такої негативної динаміки лежить суттєве підвищення поширеності основних судинних факторів ризику (СФР) серед населення країни – артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпідемії, малорухомого способу життя, надмірної ваги тіла/ожиріння, цукрового діабету, тютюнопаління, тощо, їх ранній розвиток і поєднання, що зумовлює актуальність попередження ЦВЗ саме на ранніх стадіях (Wardlaw J.M., 2011; Евтушенко С.К., 2013; Бачинська Н.Ю., 2014; Свиридова Н.К., 2015).

Для пацієнтів з АГ без клінічних проявів серцево-судинних захворювань в анамнезі за даними нейровізуалізації притаманне субклінічне ураження головного мозку (44 %), порівняно з ураженням серця (21 %) та нирок (26 %) (Ткаченко О.В., Губеладзе Т.Д., 2011; Мищенко В.Н., 2016; Московко С.П., Стадник С.М., 2012). Доведено, що АГ, в тому числі і «м'яка» форма, сприяє розвитку атеросклеротичного ураження сонних артерій (Mancia G. et al., 2013; Yusuf S., 2014; Трінус К.Ф., 2015).

Особливе місце за своєю значущістю серед судинних захворювань головного мозку займає проградієнтна хронічна цереброваскулярна патологія – хронічна ішемія мозку (ХІМ), що розвивається в результаті повільно прогресуючої недостатності кровопостачання головного мозку внаслідок дії СФР (Дамулин І.В., 2005; Соколова Л.І., 2005; Левин О.С., 2012; Кузнецов В.В., 2015).

В нашій країні протягом останнього десятиліття активно вивчалися етіопатогенетичні механізми розвитку ХІМ різного ступеня тяжкості, клінічні прояви захворювання, були розроблені критерії діагностики та численні методи лікування (Дзяк Л.А., 2004; Паєнок А.В., 2008; Литвиненко Н.В., 2011; Копчак О.О., 2012; Бачинська Н.Ю., 2014; Шкробот С.І., 2012, 2016; Чебаторьова Л.Л. та співат., 2016). Проте, недостатньо уваги приділялося саме початковим проявам ХІМ, коли можливо не тільки загальмувати патологічний процес розвитку захворювання, але й попередити розвиток певних його ланок (Шевага В.М., 2000; Паєнок А.В., 2006; Мищенко Т.С., 2015).

Постійний вплив СФР пригнічує захисні механізми судинного ендотелію, що ставить під загрозу функціональну та структурну цілісність судинної системи (Chrissobolis S. et al., 2011; Mudau M. et al., 2012). Ендотелій відіграє важливу роль у контролі судинного гомеостазу шляхом синтезу вазопротективної молекули NO (оксид азоту), зниження біодоступності якої спостерігається при багатьох судинних

захворюваннях, включаючи АГ, інсульт, субарахноїдальний крововилив і хворобу Альцгеймера (Коваленко О.Є., Литвин О.В., 2012; Кузнецова С.М., 2016; Schulz E. et al., 2011; Mauricio M. D., 2013).

Існують суттєві докази залучення ендотеліальної дисфункції (ЕД) у ініціацію і прогресування атеросклерозу та його ускладнень (Elesber A. et al., 2006; Коноплева Л.Ф., 2011). Вважається, що ЕД полягає перш за все у втраті балансу між вазодилататорними та вазоконстрикторними чинниками, а згодом проявляється прозапальними, прооксидантними, проліферативними, прокоагулянтними та проадгезивними змінами (Rabelink, T. J. et al., 2010; Higashi Y. et al., 2012). Тому, саме порушення судинорухової функції ендотелію може мати найбільше прогностичне значення, оскільки виявляється на самих ранніх етапах ушкодження судин.

Лише протягом останнього десятиліття стали відомі основні механізми розвитку ЕД, яку пов'язують із порушенням функції NO (Товажнянская Е.Л., 2014; Miller A.A. et al., 2010). Не існує стандартів як діагностики, так і лікування ЕД (Elesber A. et al., 2006). Серед найбільш часто вживаних методик оцінки функції ендотелію слід відмітити потокозалежну вазодилатацію (ПЗВД), платізмографію, кількісну ангиографію та визначення концентрацій чинників, які синтезуються у ендотелії (наприклад, ендотеліну-1, нітриту (як метаболіту NO)), циркулюючих ендотеліальних клітин та їх фрагментів, оцінку стану NO-синтази та антигенної будови ендотелію, тощо (Mudau M. et al., 2012).

Не зважаючи на велику кількість клінічних і експериментальних досліджень, які проведені за останній час, не до кінця висвітленими залишаються особливості ініціації та прогресування клініко-неврологічних, емоційно-вольових, когнітивних, нейровізуалізаційних та гемодинамічних характеристик початкових проявах ХІМ з урахуванням патогенетичних механізмів розвитку, а саме ендотеліальної функції взагалі та церебральних судин зокрема. Недостатньо досліджені взаємозв'язки між ЕД, а саме розповсюдженою і судиноруховою функцією ендотелію, та показниками системної і церебральної гемодинаміки, а також особливостями клініко-неврологічного та нейропсихологічного статусу при початкових проявах ХІМ.

Все вище наведене свідчить про актуальність теми дисертаційної роботи, що присвячена важливому напрямку в неврології – підвищенню ефективності профілактики та превентивного лікування початкових проявів ХІМ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри неврології №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика в межах теми «Судинорухова функція ендотелію при початкових стадіях хронічних цереброваскулярних захворювань», за номером держреєстрації 0111U008888.

Мета дослідження. Удосконалення діагностичних та лікувально-профілактичних підходів при початкових проявах хронічних цереброваскулярних захворювань на основі комплексної оцінки особливостей їх патогенетичних механізмів розвитку – судинорухової функції ендотелію.

Завдання дослідження:

1. Провести клініко-неврологічне та психодіагностичне обстеження у хворих із початковими проявами хронічної цереброваскулярної недостатності.

2. Дослідити розповсюдженість і характер порушення функції ендотелію за даними потокозалежної вазодилатації та рівня біохімічних маркерів судинорухової функції ендотелію (ендотеліну-1 і нітриту) у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку.
3. Проаналізувати взаємозв'язки між показниками судинорухової ендотеліальної функції (відсотком потокозалежної вазодилатації, рівнем нітриту й ендотеліну-1) у осіб із початковими проявами хронічної ішемії мозку.
4. Оцінити стан судинорухової функції ендотелію за біохімічними маркерами (рівнем нітриту й ендотеліну-1) у пацієнтів із судинними факторами ризику залежно від наявності та характеру структурного ушкодження головного мозку.
5. Виявити особливості цереброваскулярного резерву у осіб із початковими проявами хронічної ішемії мозку у каротидному і вертебробазиллярному басейнах у відповідь на різноспрямовані метаболічні функціональні навантажувальні стимули та вивчити характер змін цереброваскулярної реактивності в залежності від стану судинорухової функції ендотелію (відповідно до рівня ендотеліну-1 та нітриту).
6. Встановити характер взаємозв'язків між станом цереброваскулярної реактивності у відповідь на метаболічні та міогенні функціональні навантажувальні стимули та показниками потокозалежної вазодилатації у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку.
7. Оцінити стан ендотеліальної функції у осіб із початковими проявами хронічної ішемії мозку в залежності від наявності, стадії та ступеня артеріальної гіпертензії.
8. Визначити особливості мозкового кровотоку у хворих із початковими проявами хронічної ішемії мозку в залежності від характеру змін показників добового моніторингу артеріального тиску.
9. Дослідити стан аутоімунної реактивності серцево-судинної системи у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку.
10. Визначити вплив лікування L-аргініном на клініко-неврологічні характеристики та судинорухову функцію ендотелію у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку.

Об'єкт дослідження: хронічна ішемія мозку.

Предмет дослідження: клініко-неврологічні, нейропсихологічні, клініко-параклінічні характеристики, особливості перебігу та патофізіологічні механізми розвитку (судинорухова функція ендотелію за даними деяких біохімічних та імунобіохімічних маркерів, потокозалежна вазодилатація, цереброваскулярна реактивність) початкових проявів хронічної ішемії мозку.

Методи дослідження: загально-клінічні та клініко-неврологічні з оцінкою психоемоційного та когнітивного статусу за допомогою опитувальника для виявлення ознак вегетативних змін у 2 частинах та шкал МоСА, MFI-20, Спілбергера та Бека; інструментальні (магнітно-резонансна томографія головного мозку (МРТ), добовий моніторинг артеріального тиску, варіабельність серцевого ритму за даними холтерівського моніторингу ЕКГ, дуплексне сканування магістральних артерій голови та шиї, транскраніальна доплерографія з

функціональними навантажувальними тестами для оцінки стану ЦВР у каротидному і вертебробазиллярному басейнах, компресійний тест на реактивну гіперемію плечової артерії); лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, оцінка напівкількісним методом альбумінурії, коагулограма, ліпидограма, вміст глюкози крові натще та через 2 години після їжі, аналіз крові на вміст гормонів щитоподібної залози та тиреотропного гормону, біохімічне дослідження рівня нітриту (стабільного метаболіту NO), ендотеліну-1 (ET-1); імунологічне дослідження С-реактивного білку, рівня аутоантитіл (аутоАТ) до антигенів ендотелію судин, тромбоцитів і міокарду); методи математичної статистики.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше були визначені значення, характер і ступінь порушень судинорухової функції ендотелію при початкових проявах цереброваскулярної патології.

Поглиблені уявлення про особливості формування початкових проявів хронічної ішемії мозку у патогенетичному аспекті в залежності від характеру і ступеню порушення судинорухової функції ендотелію та цереброваскулярної реактивності, базуючись на комплексному аналізі нейровізуалізаційних, гемодинамічних, біохімічних, імунологічних та клініко-параклінічних параметрів.

Проведена комплексна оцінка значення та встановлений характер і щільність взаємозв'язків між нейровізуалізаційними, клініко-неврологічними та нейрон-психологічними характеристиками початкових проявів хронічної ішемії мозку та особливостями церебрального і системного кровообігу, судиноруховою функцією ендотелію та імунологічними характеристиками серцево-судинної системи.

Вперше встановлені основні клініко-неврологічні, психоемоційні та когнітивні характеристики початкових проявів ХІМ в залежності від наявності структурно-морфологічного ушкодження головного мозку судинного генезу.

На підставі результатів дослідження судинорухової функції ендотелію та ЦВР у пацієнтів із початковими проявами ХІМ та нормальними цифрами АТ, неускладненою артеріальною гіпертензією (першого і другого ступеня та стадії), ідіопатичною артеріальною гіпотензією, отримано нові дані щодо участі ЕД в патогенетичних механізмах розвитку станів, які вивчалися з використанням параклінічних методів дослідження та оцінки щільності взаємозв'язків і математичного моделювання (прогнозування).

Нові результати отримані при оцінці стану та співставленні судинорухової функції ендотелію з цереброваскулярною реактивністю у відповідь на метаболічні та міогенні різноспрямовані функціональні навантажувальні стимули при початкових проявах ХІМ. Вперше продемонстрована першочерговість значення порушення судинорухової функції ендотелію, що щільно пов'язана з ауторегуляцією мозкового кровообігу у виникненні та подальшому прогресуванні початкових проявів ХІМ у осіб із СФР, що ґрунтується на послідовності генералізації дизгемічних і структурних змін у головному мозку.

Поглиблено уявлення про системні та церебральні гемодинамічні механізми реалізації негативного впливу розповсюдженої і судинорухової ЕД на перебіг початкових проявів ХІМ в залежності від наявності структурного ураження головного мозку легкого ступеня.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. На основі виявлених патогенетичних механізмів розвитку початкових проявів ХІМ удосконалено стратегію первинної профілактики та превентивної терапії. Вперше визначені ступінь та характер порушення судинорухової функції ендотелію, що обґрунтовує застосування ендотеліопротективної терапії та дозволяє прогнозувати ефективність профілактичних заходів при початкових проявах ХІМ.

Відповідно до поглибленого уявлення про патогенез початкових проявів ХІМ, встановлено, що «ранні» (без структурного ураження головного мозку) прояви ХІМ супроводжуються компенсаторним підвищенням рівня нітриту (стійкого метаболіту оксиду азоту), тоді як рівень ЕТ-1 дозволяє судити про наявність ураження судинної системи, оскільки його підвищення зазвичай супроводжується клініко-неврологічними проявами та структурним ураженням головного мозку.

Отримані в дисертаційній роботі дані щодо взаємозв'язку між показниками нейровізуалізаційного дослідження головного мозку та судиноруховою функцією ендотелію і ЦВР, дали можливість обґрунтувати використання біохімічних маркерів судинорухової функції ендотелію (рівня ЕТ-1 і нітриту) та показників індексів реактивності (ІР) у відповідь на різноспрямовані метаболічні та міогенні стимули у каротидному і вертебробазиллярному басейнах в якості додаткових клініко-діагностичних прогностичних чинників судинного генезу структурного ушкодження головного мозку.

Вперше представлено системне бачення проблеми розвитку початкових проявів ХІМ, на основі якого оптимізовано клініко-діагностичні та лікувально-профілактичні заходи у осіб із СФР та відповідними клінічними проявами. Розроблений алгоритм обстеження, діагностики та планування превентивної терапії у осіб із СФР в залежності від стану системної та церебральної гемодинаміки та наявності розповсюдженої та судинорухової ЕД.

Удосконалено клініко-діагностичну та лікувально-профілактичну тактику при початкових проявах ХІМ з урахуванням можливості регресу ЕД і, відповідно до впливу останнього на клініко-неврологічні та гемодинамічні аспекти стану пацієнтів з СФР, базуючись на аналізі даних нейропсихологічного статусу, клініко-неврологічної картини, біохімічних, гемодинамічних, нейровізуалізаційних показників.

Доведена доцільність використання L-аргініну у пацієнтів із СФР з метою виокремлення осіб із потенційно зворотнім порушенням функції ендотелію. Доведена ефективність попередника оксиду азоту L-аргініну з метою лікування розповсюдженої та судинорухової ЕД.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені в практику роботи неврологічного відділення міської клінічної лікарні № 8 та № 9 м. Києва, відділення судинної неврології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні та навчальний процес кафедри неврології №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика і кафедри неврології з курсом нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою роботою здобувача. Автором особисто проведені аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи, сформульовані мета та завдання дослідження, розроблена

програма дослідження, створена база даних в програмі «IBMSPSS Statistics», обрані методологічні підходи.

Дисертантом розроблена програма та обсяг необхідних досліджень за темою дисертації. Проведено неврологічне, нейропсихологічне обстеження пацієнтів з подальшою статистичною обробкою отриманих результатів.

Автор особисто здійснила аналіз та оцінку даних параклінічних методів дослідження, зокрема лабораторних показників судинорухової функції ендотелію, імунобіохімічних, ультразвукових і нейровізуалізаційних даних. Усі розділи дисертації й автореферат написані і оформлені дисертантом особисто, сформульовані висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в практику. Автор особисто доповідала результати досліджень на вітчизняних та міжнародних конференціях. В наукових публікаціях автора використано власний клінічний матеріал та результати проведених нею клінічних та нейропсихологічних досліджень.

Матеріали, висновки та положення кандидатської дисертації Тріщинської М. А. не використовувалися в її докторській дисертації.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи представлені: на X Міжнародній конференції «Актуальні питання неврології» (Судак, 2008), науково-практичній конференції «Терапія – 2008: Досягнення та перспективи» (Вінниця, 2008), науково-практичній конференції «Актуальні проблеми діагностики та лікування внутрішніх органів» (Вінниця, 2009), XII Міжнародній конференції «Актуальні напрямки в неврології: сьогодення та майбутнє» (Судак, 2010), XIII Міжнародній конференції «Актуальні напрямки в неврології» (Судак, 2011), II Міжнародній науково-практичній конференції «Серце та мозок» (Севастополь, 2012), на XVIII засіданні Українського доплерівського клубу «Актуальні питання ультразвукової та функціональної діагностики» (Київ, 2012), III Міжнародній науково-практичній конференції «Клінічна кардіоневрологія» (Севастополь, 2013), конференції для практикуючих лікарів «Терапія 2015: Досягнення та перспективи» (Вінниця, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології: Діагностика, профілактика, лікування» (Київ, 2015), VII міжнародному кардіосаміті в Україні «Сучасні стратегії органопротекції у пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику» (Львів, 2016), у рамках форуму «Головні події у галузі охорони здоров'я України» семінар «Сучасні підходи в діагностиці та лікуванні неврологічної патології» (Київ, 2016).

Публікації. Результати дисертаційної роботи відображені у 37 наукових друкованих працях, з яких: 21 наукова стаття (9 написані одноосібно) у фахових виданнях, які рекомендовані ДАК України, у т. ч. 13 статей у наукометричних виданнях, 5 статей і тез доповідей на конференціях та симпозиумах.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 310 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, розділу про матеріали та методи дослідження, 10 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 109 таблицями та 17 рисунками. Бібліографічний список включає 441 джерело, серед яких 167 – написано кирилицею та 274 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Робота базується на клініко-неврологічному, нейропсихологічному, клініко-інструментальному, клініко-лабораторному та імунобіохімічному обстеженні 306 пацієнтів. Попередньо, для відбору даних пацієнтів було проведено проспективне скринінгове дослідження 5049 осіб (протягом 2011-2014 рр.), які перебували на лікуванні у неврологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні № 9, у відділеннях реабілітації, терапії та гінекології Київського міського клінічного ендокринологічного центру, а також проходили обстеження та лікування у поліклініці №2 Дніпровського району м. Києва.

Критерії включення у дослідження були наступні: вік від 30 до 65 років, наявність верифікованих СФР (АГ, дисліпідемія (ХС ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л та < 1,2 ммоль/л у чоловіків і жінок відповідно, рівень ТГ > 1,7 ммоль/л), гіподинамія, КІМ > 0,9 мм, ожиріння, цукровий діабет/порушення толерантності до глюкози, обтяжений анамнез гострих судинних подій у рідних першої лінії до 55 років для чоловіків та до 65 років для жінок), відсутність гострого інсульту мозку або інфаркту міокарду в анамнезі, відсутність змін вірогідно судинного генезу за даними нейровізуалізації (МРТ) головного мозку або наявність криблур, поодиноких вогнищ ймовірно судинного походження (до 5 вогнищ діаметром до 15 мм (лакуни), без ураження базальних гангліїв, допускалася наявність локального лейкоареозу навколо передніх рогів і тіл бокових шлуночків, легкого ступеня атрофії кори чи тканини головного мозку. З метою визначення референтних значень рівнів нітриту, ET-1 та рівнів аутоАТ до антигенів тромбоцитів, ендотелію судин та серця у сироватці крові було обстежено 20 здорових осіб без СФР, які склали контрольну групу.

Серед обстежених осіб було 27,8 % (85/306) чоловіків та 72,2 % (221/306) жінок середнього віку $50,6 \pm 7,8$ років. Особи контрольної групи мали середній вік $40,4 \pm 6,6$ років.

У 306 пацієнтів були виявлені клініко-параклінічні ознаки початкових проявів ХІМ: скарги на головний біль, головокружіння, загальну втомлюваність, розсіяність, хиткість при ході за відсутності вогнищевої неврологічної симптоматики на фоні СФР. Пацієнти основної та контрольної групи проходили загально-клінічне і клініко-неврологічне обстеження за стандартною методикою (збір анамнезу життя, хвороби, загальний, неврологічний огляд та вивчення вегетативного статусу за допомогою опитувальника для виявлення ознак вегетативних змін у двох частинах – шкали самооцінки (шкала Вейна) та шкали для заповнення лікарем), а також нейропсихологічне обстеження, що включало оцінку за стандартною методикою когнітивного та психоемоційного статусу за допомогою шкал: Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій МоСА (Montreal Cognitive Assessment), шкали Спілбергера (для оцінки тривожних розладів), шкали оцінки астенії MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory), шкали Бека (для оцінки вираженості депресії).

Всім пацієнтам проводили МРТ головного мозку («Symphony» 1,5 Tesla, Siemens, Німеччина). Зважаючи на різний ступінь структурного ураження головного мозку судинного генезу у осіб із СФР та клінічними симптомами початкових проявів

ХІМ, пацієнти були розділені на дві групи: за відсутності змін на МРТ - 1 група (n=164) і за наявності структурного ураження головного мозку (дрібно-вогнищеве, дифузне ураження головного мозку, атрофія кори та речовини головного мозку легкого ступеня) – 2 група. Відповідно, пацієнти у яких були зміни на МРТ судинного походження й явища зменшення маси головного мозку легкого ступеня були віднесені у групу 2 Б (n= 50), а особи без ознак церебральної атрофії, але зі змінами на МРТ головного мозку вірогідно судинного походження (поодинокі вогнища, локальний лейкоареоз), склали групу 2 А (n=92).

Пацієнтам (n=115) зі скаргами на коливання АТ та/або ультразвуковими еквівалентами гіпертонічної ангіопатії проводився добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) за допомогою приладу АВРМ-04 (фірми «Meditech Ltd.», Угорщина) за стандартним протоколом: активація монітора у активний період доби (07:00-23:00) кожні 15 хв. та кожні 30 хв. вночі (23:00-07:00). Вивчали середні, максимальні та мінімальні показники АТ і ЧСС протягом доби, в активний та у пасивний періоди; показники варіабельності; циркадний ритм; показники навантаження тиском і величину та швидкість ранкового наростання АТ.

Холтерівський моніторинг ЕКГ із визначенням показників варіабельності ритму серця (n=108) проводили за допомогою трьохканального реєстратора «Кардіотехніка-4000» ООО «ИНКАРТ» (Санкт-Петербург) з автоматичним аналізом. Відповідно до рекомендацій експертів American College Cardiology та American Heart Association (1999 р.) аналіз варіабельності ритму серця проводили часовим методом (time domain) із метою оцінки балансу між симпатичною та парасимпатичною ланками вегетативної нервової системи (ВНС).

Проводили ультразвукове дослідження магістральних артерій голови та шиї шляхом дуплексного сканування (ультразвуковою системою «Sonoline G-50» (Siemens, Німеччина)) в режимі кольорового доплерівського картування (n=180) із метою оцінки стану судин, діагностики церебрального атеросклерозу (АС), оцінки ступеня гемодинамічних порушень. Для оцінки цереброваскулярної реактивності (ЦВР) виконували функціональні навантажувальні тести (ФНТ) вазодилітаторної та вазоконстрикторної спрямованості, що послідовно активізували метаболічні та міогенні механізми регуляції мозкового кровоплину у каротидному та вертебробазиллярному басейнах. Визначали індекси реактивності (ІР) у каротидному і вертебробазиллярному басейнах у відповідь на гіперкапічне і гіпокапічне навантаження та у каротидному басейні у відповідь на ортостатичне і антиортостатичне навантаження (Лелюк В. Г., Лелюк С. Э., 2001).

Стандартний комплекс лабораторних досліджень включав загально-клінічні та біохімічні дослідження крові за загальноприйнятою методикою. Дослідження показників згортальної та протизгортальної ланок системи гемостазу включало визначення рівня фібриногену, протромбінового індексу (ПТІ), тромбінового часу (ТЧ), протромбінового часу (ПЧ), активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) за загальноприйнятими методиками (Меньшиков В.В., 1987; Баркаган З.С., 2001). Ліпідний спектр крові оцінювався шляхом визначення рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької, високої та дуже низької щільності (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ, відповідно), тригліцеридів (ТГ), коефіцієнту

атерогенності. Також проводилася оцінка функції щитоподібної залози дослідженням в крові пацієнтів рівнів тиреотропного гормону, вільного тироксину, вільного трийодтироніну. Концентрацію С-реактивного протеїну в сироватці крові вивчали за допомогою набору реактивів для кількісного імуноферментного аналізу CRP-EIAKIT виробництва DAI (USA). Напівкількісним методом за допомогою тест смужок визначався рівень альбумінурії з метою оцінки стану ниркового ендотелію («Микроальбуфан», Erba Lachema, Чехія).

Дослідження рівня аутоАТ до антигенів ендотелію судин, тромбоцитів і міокарду було проведене у 55 хворих за допомогою методу імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів «ЭЛИ-АНКОР-Тест» (Росія) за методикою А.Б. Полетаєва (2002 р.). Досліджували рівень аутоАТ до антигенів ендотелію судин (с-ANCA – сильно аніонний компонент цитоплазми ендотелію судин; NOS – нітритоксидсинтаза; білок PAPP-A – білок, цинк-утримуюча матрична металопротеїназа; плазміноген/ангіостатин; колаген), серця (β -адренорецепторів; кардіоміозину 1; CoS-05 і CoM-02 - аніонні компоненти мембран клітин міокарду), тромбоцитів (TrM-03 – аніонний компонент мембран тромбоцитів) та до де-ДНК антигену (маркеру активізації апоптозу) і до Fc-фрагменту IgG (ревматоїдний фактор). Стійкий підйом продукції специфічних аутоАТ відображав активацію процесів апоптозу відповідних клітин або розпаду субклітинних структур. Розраховувався показник середнього індивідуального рівня імунореактивності (CIP), що обумовлений вмістом у сироватці крові дорослих осіб певного рівня аутоАТ.

Функціональний стан ендотелію оцінювали за величиною приросту діаметру судини або потокозалежної вазодилатації (ПЗВД) плечової артерії за допомогою тесту на реактивну гіперемію (Celermajer D. S., 1992). Судинна реакція розглядалася як патологічна (розповсюджена ендотеліальна дисфункція) у випадках, коли приріст діаметру плечової артерії складав менше 10 % від вихідного рівня.

З метою оцінки стану судинорухової функції ендотелію у сироватці крові визначали рівень нітриту – стабільного метаболіту NO (n=196) та ендотеліну-1 (n=121). Дослідження рівня нітриту проводилося за допомогою фотометричного методу за участі реактиву Грісса (Sigma-Alorich) (L. Green, 1982; F. Grand, 2001). Визначення рівня ET-1 проводили методом імуноферментного аналізу на автоматичному ІФА/біохімічному аналізаторі Labline-100 (West Medica, Австрія) за допомогою реактивів Endothelin-1 ELISA (EIA-3420) DRG Instruments Inc., (США).

З метою вивчення можливості впливу на судинорухову функцію ендотелію, а відповідно і потенційну зворотність ЕД, проводилася оцінка ефективності препарату L-аргініну (Тивортину виробництва Юрія-Фарм, Україна). У дослідженні прийняли участь 92 особи з початковими проявами ХІМ, а саме 47 хворих (група L), які пройшли курс лікування L-аргініном (внутрішньовенно крапельно 100 мл 4,2 % розчину Тивортину) та 45 (група P), які отримували плацебо (внутрішньовенно крапельно 100 мл 0,9 % розчину хлориду натрію).

Статистичну обробку проводили засобами пакетів статистичного аналізу SPSS 20,0 (IBM, США) та STATISTICA 10,0 (Stat Soft, США). Аналіз відповідності розподілу ознак закону нормального розподілу проводили за

критерієм Шапіро-Уїлка, з урахуванням якого для аналізу взаємозв'язків тільки в групі контролю та лікування було використано параметричний метод Пірсона. Співставлення груп та аналіз взаємозв'язків в інших групах проводили з використанням непараметричних методів: критерію Краскела-Уолліса, Манна-Уїтні, рангової кореляції Спірмена. Дані були представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (Q_1 - Q_3). Аналіз показників номінальної шкали проводився на основі таблиць взаємної спряженості із застосуванням відповідних коефіцієнтів – Крамера, контингенції, відношення шансів. Використано методи аналітичного групування та графічні методи (гістограми, діаграми розсіювання, графіки поверхні).

Результати досліджень та їх обговорення. З віком у всіх обстежених пацієнтів зростала вірогідність структурно-морфологічного ушкодження головного мозку ймовірно судинного генезу (V Крамера = 0,51, $p < 0,001$) та розвитку розповсюдженої ЕД ($r = -0,495$, $p < 0,001$). У всіх обстежених пацієнтів ($n = 306$) були виявлені СФР: АГ (66,0 %), дисліпідемія (37,9 %), ЦД (6,2 %), надмірна вага тіла (47,7 %), тютюнопаління (25,5 %), нестенозуючий АС (23,5 %), обтяжений анамнез ССЗ у рідних (48,0 %), в тому числі інсульт у чоловіків до 55 років та у жінок до 65 років (5,6 %).

Аналіз розповсюдженості та частоти співіснування основних, найбільш поширених СФР, а саме віку понад 55 років для чоловіків та 65 років для жінок, АГ, дисліпідемії, надмірної ваги тіла, тютюнопаління та ЦД/порушення толерантності до глюкози показав, що у пацієнтів із СФР без структурних змін у головному мозку (група 1) статистично значуще ($p < 0,001$) частіше (48,8 % (80/164)) виявлявся один СФР, у хворих із структурними змінами без ознак церебральної атрофії з рівною частотою зустрічалися один (25,0 % (23/92)), два (37,0 % (34/92)) та три (28,3 % (26/92)) СФР, а у осіб з ознаками церебральної атрофії легкого ступеня достовірно частіше було відразу два СФР (52,0 % (26/50)), що свідчило що наявність двох і більше СФР одночасно, значущо підвищували ризик структурного ураження головного мозку. Відповідно до збільшення кількості співіснуючих СФР спостерігалось зростання ймовірності розвитку когнітивних порушень, відповідно до оцінки за шкалою MoCA ($r = -0,39$, $p = 0,000$), а також збільшувався ризик виникнення розповсюдженої (з відсотком ПЗВД ($r = -0,37$, $p < 0,001$)) і тенденція до розвитку судинорухової ЕД (з рівнем ЕТ-1 ($r = 0,301$, $p = 0,001$) і нітриту ($r = -0,35$, $p < 0,001$)). Доля поясненої дисперсії для зв'язку з показником ПЗВД (13,7 %), з рівнем ЕТ-1 (9,1 %) та нітриту (12,3 %) свідчила, що дані взаємозв'язки знаходилися під значним (>50 %) впливом (на 86,3 %, 90,9 % і 87,7 %, відповідно) зовнішніх чинників.

Відповідно до зростання рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів із початковими проявами ХІМ спостерігалися підвищення активності парасимпатичної ланки ВНС (на основі зв'язку з показником SDNN ($r = 0,446$, $p = 0,015$)), активація хронічного запального процесу (відповідно до зв'язку з рівнем аутоАТ до ревматоїдного фактору ($r = 0,43$; $p = 0,048$)), дистрофічних змін у міокарді (відповідно до зв'язку з рівнем аутоАТ до Cos ($r = 0,531$; $p = 0,009$)) та схильність до розвитку ЕД ($r = 0,48$; $p = 0,028$).

Порушення диференціації (V Крамера = 0,412, $p=0,004$), нерівномірне потовщення КІМ (V Крамера = 0,33, $p=0,05$) та наявність дрібних АС бляшок у сонних артеріях (V Крамера = 0,438, $p=0,049$) статистично значущо асоціювалися з наближенням ІР до меж ауторегуляторного діапазону ЦВР у відповідь на ФНТ метаболічного та міогенного характеру у каротидному басейні. ВР порушення ЦВР у пацієнтів із УЗД еквівалентами нестенозуючого АС підвищувався у 1,8 (ДІ 1,25-2,7) - 2,45 (ДІ 1,7-3,5) разів. Було встановлено, що у пацієнтів з початковими проявами ХІМ по мірі потовщення КІМ, зменшувалася здатність до ПЗВД (Ме (Q_1 - Q_3) відсотку ПЗВД = 9,8 % (7,3-11,9%) у порівнянні з особами з товщиною КІМ > 0,9 мм (11,8 % (9,4-17,2 %)), $p=0,05 \cdot 10^{-3}$) та спостерігалася тенденція до підвищення рівня ЕТ-1 ($r=0,366$ - $0,488$, $p=0,002$), а ВР потовщення КІМ на фоні підвищення рівня ЕТ-1 був вищий у 5,1 рази (ДІ=1,3-20,3).

Оцінка даних клініко-неврологічного обстеження пацієнтів з СФР ($n=306$) дозволила відокремити найбільш розповсюджені скарги неврологічного характеру: загальне зниження працездатності, слабкість або підвищену втомлюваність (61,8 %), роздратованість (61,1 %) та неприємні відчуття стискаючого характеру, що не були пов'язані із патологією серця (60,5 %), коливання, недостатня контрольованість АТ (70,6 %) на фоні антигіпертензивної терапії, немотивовану тривожність та відчуття страху (63,1 %), незібраність або зниження здатності до концентрації уваги (67,6 %).

Була встановлена клініко-діагностична значущість наявності скарг на шум у вухах ($X^2_{(2)}=46,5$, V Крамера = 0,39; $p<0,001$) та зниження пам'яті ($X^2_{(2)}=68,1$, V Крамера = 0,472; $p<0,001$) щодо розвитку структурно-морфологічного ушкодження головного мозку на фоні СФР.

Особи з СФР без змін на МРТ головного мозку судинного походження (група 1) висловлювали поліморфні неврологічні скарги у різних комбінаціях, у 32,3 % (53/164) з боку ВНС, особливістю яких було мерехтіння, лабільність та яскравість суб'єктивних проявів. У пацієнтів групи 1 виявлялися некогнітивні нервово-психічні розлади: емоційно-афективного спектру (тривога (67,7 %), емоційна лабільність (70,7 %), дратівливість (64,6 %)), а також астенія (65,2 %) і порушення сну (12,8 %), були відсутні ознаки когнітивних порушень (за шкалою МоСА мінімум 27 балів).

Пацієнти групи 2А мали більш чіткі, тривалі скарги, що з'являлися або посилювалися на фоні «персистуючого» астено-вегетативного синдрому (72,8 % (67/92)). Результати оцінки когнітивних функцій пацієнтів зі змінами на МРТ головного мозку судинного генезу без ознак церебральної атрофії залишалися у межах норми – більше 26 балів (Ме (Q_1 - Q_3) за шкалою МоСА = 27 (26-27) балів) і були статистично значущо ($p=0,012$) нижчі, ніж у хворих групи 1. Пацієнти були повністю незалежні і самостійні, в тому числі у найбільш складних видах життєдіяльності (у чверті пацієнтів спостерігалися легкі когнітивні порушення).

У 60,0 % (30/50) пацієнтів зі змінами на МРТ ймовірно судинного генезу та ознаками легкої церебральної атрофії на фоні стійких, більш конкретних скарг спостерігалася спонтанність скарг на порушення пам'яті (суб'єктивні когнітивні розлади). У 90,0 % (45/50) пацієнтів групи 2Б були виявлені об'єктивні ознаки когнітивних порушень (Ме=25 (24-26) балів за шкалою МоСА). Зниження балу за

школою МоСА спостерігалось за рахунок таких підрозділів шкали: відкладене повторення, мова (повторення, вербальна швидкість), увага (список цифр, список букв та серійне віднімання), а також абстракція та зорово-конструктивні / виконавчі навички (переважали помилки через неухважність).

Встановлено, що когнітивні порушення у обстежених пацієнтів ($n=306$), відповідно до оцінки за шкалою МоСА (V Крамера = 0,584; $p=0,018 \cdot 10^{-4}$), щільно асоціювалися із ознаками церебральної атрофії легкого ступеня. Відносний ризик розвитку когнітивних розладів на фоні церебральної атрофії (V Крамера = 0,61, $p<0,001$) був вищий у 23 рази ($ДІ=9,5-56,1$), на фоні дрібновогнищевого ураження (V Крамера = 0,51, $p=0,04 \cdot 10^{-4}$) головного мозку - у 3,1 рази ($ДІ=2,5-4,0$) та за наявності легкого лейкоареозу (V Крамера = 0,43, $p<0,001$) був вищий у 5,2 рази ($ДІ=3,3-8,4$).

У 75,0 % пацієнтів із початковими проявами ХІМ було виявлено підвищення як реактивної, так і особистісної тривожності та об'єктивні ознаки вегетативної дисфункції (за даними відповідних шкал). У понад чверті осіб з кожної групи спостерігалися ознаки депресивного настрою відповідно до шкали Бека та загальної астенії за шкалою MFI-20, причому, без достовірної ($p>0,05$) різниці між групами.

Була встановлена клініко-діагностична значущість виявлення ознак пірамідної недостатності (V Крамера = 0,424-0,686; $p<0,001$) і вестибуло-атактичної дисфункції (V Крамера = 0,352-0,514; $p=0,002$) у пацієнтів із СФР щодо додаткового підтвердження судинного генезу структурно-морфологічного ураження головного мозку. Виявлення зазначених симптомів помірно асоціювалася з наявністю розповсюдженої (V Крамера = 0,237-0,359, $p<0,001$) та судинорухової ЕД (підвищення рівня ЕТ-1 (V Крамера = 0,270-0,385, $p=0,013 \cdot 10^{-3}$) і/або відхилення рівня нітритів (V Крамера = 0,282-0,369, $p=0,02 \cdot 10^{-2}$). Було встановлено, що наявність пірамідної недостатності супроводжувалася порушенням СІРІ (V Крамера = 0,427, $p=0,002$) та процесу апоптозу (V Крамера = 0,324, $p=0,016$), тоді як координаторні порушення асоціювалися зі зміною активності симпатичної ланки ВНС (V Крамера = 0,426, $p=0,002$), активності ендотелію (V Крамера = 0,318, $p=0,018$) та СІРІ (V Крамера = 0,406, $p=0,004$).

Наявність структурних змін у головному мозку ймовірно судинного генезу легкого ступеня на фоні СФР була статистично значуще пов'язана з порушенням ЦВР (V Крамера = 0,414, $p=0,02 \cdot 10^{-3}$), наявністю розповсюдженої (V Крамера = 0,442, $p=0,011 \cdot 10^{-2}$) і судинорухової ЕД (за рахунок відхилення рівня ЕТ-1 (V Крамера = 0,376, $p<0,001$) та нітритів (V Крамера = 0,623, $p<0,001$)), а також зі змінами в аутоімунологічному профілі серцево-судинної системи (з відхиленням СІРІ (V Крамера = 0,591; $p<0,001$), порушенням активності ланок ВНС (V Крамера = 0,433; $p=0,006$), апоптозу (V Крамера = 0,37; $p=0,03$) та кардіодистрофічними процесами (V Крамера = 0,454; $p=0,004$)).

Пацієнти з СФР та структурними змінами у головному мозку судинного генезу та легкою церебральною атрофією (група 2Б) мали найнижчі рівні ІР у відповідь на вазоконстрикторні та вазодилаторні ФНТ (Me ІР_{СМА}=1,12 і 1,17; ІР_{ВББ}=1,15; ІР_{міоген.}=1,28 і 1,25 відповідно у порівнянні ($p<0,017$) із Me ІР_{СМА}=1,35 і 1,33; ІР_{ВББ}=1,25 і 1,27; ІР_{міоген.}=1,45 і 1,55 відповідно), а також показники

розповсюдженої (Me (Q₁-Q₃) відсотку ПЗВД =7,7 (6,3-9,9) проти 10,8 (9,7-16,1), p<0,001 відповідно) і судинорухової ЕД (Me (Q₁-Q₃) ЕТ-1=2,02 (0,57-2,5) нг/мл у порівнянні з 0,27 (0,17-0,48) нг/мл та Me (Q₁-Q₃) нітриту =2,28 (1,82-4,16) мкмоль/л у порівнянні з 5,01 (3,8-6,3) мкмоль/л відповідно) у порівнянні з особами без структурних змін головного мозку судинного генезу.

У всій вибірці обстежених пацієнтів із АГ було статистично значуще більше хворих із АГ I ступеня (61,4 % (124/202)), пацієнти не відрізнялися за розповсюдженістю АГ I стадії (42,6 % (86/202)) та II стадії (57,4 % (116/202)), що могло свідчити про відсутність суттєвого значення ступеня підвищення АТ для ураження органів-мішеней. Був виявлений сильний асоціативний зв'язок ($X^2_{(2)} = 97,1$; V Крамера = 0,563, p<0,001) між наявністю структурно-морфологічного ураження головного мозку на фоні СФР та ГЛШ.

Серед пацієнтів із початковими проявами ХІМ без ознак церебральної атрофії (в група 1 (76,2 % (61/80)) та 2 А (63,6 % (49/77))) статистично значуще було більше (p=0,015) пацієнтів з АГ I ступеня, а серед пацієнтів групи 2 Б - більше хворих із АГ II ступеня (66,7 % (30/45)), що могло свідчити про значущість ступеня підвищення АТ для виникнення церебральної атрофії.

Пацієнти з різним ступенем ураження головного мозку ймовірно судинного генезу статистично значуще не відрізнялися за середньодобовими показниками ДМАТ, за величиною ранкового наростання АТ (як систолічного, так і діастолічного АТ), за швидкістю підвищення АТ_{сист.} у ранкові години та за розповсюдженістю певних добових кривих АТ. Пацієнти груп 1 та 2 статистично значуще відрізнялися за показником навантаження (ІЧ) АТ_{сист.} вночі – відповідно до збільшення вираженості ураження головного мозку (розвитку церебральної атрофії), збільшувалася кількість пацієнтів з підвищеним навантаженням АТ_{сист.} вночі (від 42,1 % до 73,7 % (p=0,001)). Наявність структурно-морфологічного ушкодження головного мозку ймовірно судинного генезу помірно асоціювалося із підвищенням навантаження АТ_{сист.} вночі ($X^2_{(2)}=10,3$; V Крамера = 0,314, p=0,006), що підтверджувало значущість, в тому числі нічного підвищення АТ_{сист.}, для формування початкових проявів ХІМ.

У 58,9 % (53/90) хворих з початковими проявами ХІМ швидкість ранкового підвищення АТ_{сист.} була збільшена. У 18,1 % (19/105) осіб величина ранкового підйому АТ_{сист.} перевищувала 55 мм рт. ст., у 34,3 % (36/105) величина ранкового підвищення АТ_{діаст.} перевищувала 35 мм рт. ст., що свідчило про наявність додаткових факторів ризику у обстежених пацієнтів. Підвищення швидкості наростання АТ_{сист.} у ранкові години асоціювалося із порушенням ЦВР у пацієнтів з початковими проявами ХІМ ($X^2_{(1)} = 5,28$; V Крамера = 0,339, p=0,022; точний критерій Фішера склав 0,031). Також спостерігалось зниження кінцевої діастолічної швидкості (Ved) у артеріальних судинах основи черепа по мірі збільшення величини ранкового підвищення АТ_{сист.} (r=-0,35 – (-0,75), p<0,05).

Було встановлено, що з підвищенням навантаження (індексу площі та індексу часу) АТ_{сист.} у пасивний період доби у осіб із початковими проявами ХІМ спостерігалось зниження показників ЦВР у каротидному та вертебробазиллярному басейнах у відповідь на різноспрямовані метаболічні (r=-0,32 – (-0,567), p<0,01) та

міогенні ($r=-0,457 - (-0,585)$, $p=0,01$) стимули. Підвищення навантаження $AT_{\text{сист.}}$ вночі асоціювалося, перш за все, зі зниженням ЦВР у відповідь на міогенні вазодилататорні (V Крамера = 0,416, $p=0,004$) та вазоконстрикторні (V Крамера = 0,304, $p=0,03$) стимули.

Показники навантаження $AT_{\text{сист.}}$ вночі мали значущі зв'язки з структурним ураженням судинної системи голови та шиї, а саме з порушенням диференціації КІМ ($X^2_{(1)} = 8,2$; V Крамера = 0,414, $p=0,004$; точний критерій Фішера склав 0,006), наявністю нестенозуючого АС ($X^2_{(1)} = 15,1$; V Крамера = 0,56, $p=0,006 \cdot 10^{-2}$, точний критерій Фішера склав $0,012 \cdot 10^{-2}$) та з наявністю УЗ еквівалентів гіпертонічної ангіопатії ($X^2_{(1)}=4,2$; V Крамера = 0,296, $p=0,041$). Щільний зв'язок був встановлений між навантаженням (ІЧ) $AT_{\text{сист.}}$ вночі та ІР у відповідь на вазодилататорні ФНТ у каротидному басейні метаболічного ($r=-0,567$, $p<0,001$) та міогенного характеру ($r=-0,585$, $p<0,001$).

Рівень нітриту корелював з показниками навантаження (ІЧ) $AT_{\text{сист.}}$ вдень ($r=-0,31$, $p=0,012$) та вночі ($r=-0,399$, $p=0,001$), що свідчило на користь значущості рівня нітриту для формування певного рівня АТ. У підтвердження цього була виявлена значуща асоціація між відхиленням рівня нітриту (наявністю судинорухової ЕД) та підвищенням навантаженням (ІЧ) $AT_{\text{сист.}}$ ($X^2_{(1)} = 20,48$; V Крамера = 0,566, $p=0,02 \cdot 10^{-2}$; точний критерій Фішера склав 0,0001), $AT_{\text{діаст.}}$ ($X^2_{(1)} = 11,1$; V Крамера = 0,419, $p<0,001$; точний критерій Фішера склав $0,009 \cdot 10^{-2}$) вдень та ІЧ $AT_{\text{сист.}}$ вночі ($X^2_{(1)} = 17,9$; V Крамера = 0,533, $p=0,007 \cdot 10^{-3}$; точний критерій Фішера склав $0,014 \cdot 10^{-2}$). При цьому ВР підвищення навантаження $AT_{\text{сист.}}$ вночі на фоні відхилення рівня нітриту був вищий у 2,2 рази (ДІ 1,4-3,4).

Встановлено, що підвищення навантаження $AT_{\text{сист.}}$ та САТ протягом доби у пацієнтів з початковими проявами ХІМ супроводжувалися підвищенням рівня фібриногену ($r=0,367-0,587$, $p=0,039$), С-РБ ($r=0,497$, $p=0,042$) та ліпідів крові ($r=0,341-0,346$, $p=0,049$), які впливають на реологічні властивості крові та асоціюються із запаленням.

Показники варіабельності ($SD AT_{\text{діаст.}}$ ($r=-0,514$, $p=0,024$) і $SD САТ$ ($r=-0,467$, $p=0,04$)) та навантаження (ІЧ та ІІ $AT_{\text{сист.}}$, $AT_{\text{діаст.}}$, САТ ($r=-0,469 - (-0,577)$, $p=0,01$)) АТ протягом активного періоду доби мали значущий зв'язок з рівнем тироксину (T_4), тоді як середні показники (ср. $AT_{\text{сист.}}$ ($r=-0,749$, $p=0,005$) і ср.САТ ($r=-0,635$, $p=0,026$)) та показники навантаження (ІЧ та ІІ $AT_{\text{сист.}}$, $AT_{\text{діаст.}}$, САТ ($r=-0,6 - (-0,699)$, $p=0,03$)) АТ протягом доби мали значущий зв'язок з рівнем трийодтироніну (T_3). По мірі підвищення показників навантаження $AT_{\text{сист.}}$ ($r=0,497-0,514$, $p=0,04$) та САТ ($r=0,48$, $p=0,05$), а також величини ранкового підвищення $AT_{\text{сист.}}$ ($r=0,464$, $p=0,049$) збільшувався рівень тиреотропного гормону. Що свідчило про те, що у пацієнтів із початковими проявами ХІМ підвищення навантаження та збільшення варіабельності АТ супроводжувалося зменшенням функціональної активності щитоподібної залози та підвищенням рівня тиреотропного гормону. Наявність гіпотиреозу значуще асоціювалося з кардіодистрофічними процесами ($X^2_{(1)}=12,2$; V Крамера = 0,471; $p=0,001$; точний критерій Фішера склав 0,019) та ЕД ($X^2_{(1)}=6,9$; V Крамера = 0,355; $p=0,008$; точний критерій Фішера склав 0,05), тоді як наявність гіпертиреозу було значуще пов'язане зі зниженням СІРІ ($X^2_{(1)}=6,5$; V Крамера =

0,343; $p=0,011$; точний критерій Фішера склав 0,037), зміною активності ланок ВНС ($X^2_{(1)}=5,7$; V Крамера = 0,322; $p=0,017$; точний критерій Фішера склав 0,023).

Була виявлена тенденція до збільшення опору (індексу пульсації) кровотоку в основних церебральних артеріях по мірі зменшення добового індексу ($r=-0,662$ – (-0,818), $p<0,001$), тобто недостатнього зниження АТ вночі у пацієнтів із початковими проявами ХІМ та зростання варіабельності АТ ($r=0,414-0,841$, $p<0,005$).

Підвищена варіабельність (SD) АТ_{діаст.} вночі мала значущий вплив на розвиток деформацій судин голови та шиї, УЗ еквівалентів гіпертонічної ангіопатії ($X^2_{(1)} = 8,5$; V Крамера = 0,422, $p=0,003$, точний критерій Фішера склав 0,005) та збільшення КІМ ($X^2_{(1)} = 5,97$; V Крамера = 0,326, $p=0,015$; точний критерій Фішера склав 0,025).

На фоні підвищення рівня ЕТ-1, тобто розвитку судинорухової ЕД, спостерігалася схильність до збільшення варіабельності АТ вночі: з варіабельністю (SD) АТ_{сисст.} ($r=0,323$, $p=0,048$), АТ_{діаст.} ($r=0,379$, $p=0,019$), САТ ($r=0,399$, $p=0,013$) і ПАТ ($r=0,362$, $p=0,026$) вночі.

Було виявлено, що особи з АГ (Ме (Q₁-Q₃) відсотку ПЗВД = 10,0 (7,5-12,5) %) мали значущо ($p=0,002$) нижчі показники ПЗВД у порівнянні з пацієнтами без АГ (Ме (Q₁-Q₃) відсотку ПЗВД = 13,0 (10,0-17,9) %). Слід зазначити, що особи з АГ I і II ступеня не відрізнялися ($p>0,05$) за показниками ПЗВД (Ме (Q₁-Q₃) відсотку ПЗВД = 10,0 (8,6-13,3) % та 9,7 (6,7-12,0) % відповідно), так як і особи з нормальним АТ і пацієнти з артеріальною гіпотензією (Ме (Q₁-Q₃) відсотку ПЗВД = 14,3 (9,8-18,4) % та 12,2 (10,0-17,4) % відповідно). Можна припустити, що розповсюджена ЕД супроводжувала саме патологічний стан – АГ, незалежно від ступеня підвищення АТ. Пацієнти з АГ II стадії (Ме (Q₁-Q₃) відсотку ПЗВД = 9,5 (6,7-11,4) %) відрізнялися за показниками ПЗВД від хворих із АГ I стадії (Ме (Q₁-Q₃) відсотку ПЗВД = 10,6 (9,7-15,2) %) та осіб без АГ (Ме (Q₁-Q₃) відсотку ПЗВД = 13,3 (10,0-17,9) %), тоді як останні не відрізнялися між собою за наведеними показниками, що свідчило про клініко-діагностичну значущість розповсюдженої ЕД у патогенезі ураження органів-мішеней на фоні АГ.

Показники ЦВР у відповідь на вазодилітаторні та вазоконстрикторні ФНТ у пацієнтів без АГ були статистично значущо ($p=0,015$) вищі (Ме ІР_{СМА}=1,36-1,38; ІР_{ВББ}=1,28-1,27 та ІР_{міоген}=1,48-1,58 відповідно), ніж у пацієнтів із АГ (Ме ІР_{СМА}=1,25-1,28; ІР_{ВББ}=1,19-1,2 та ІР_{міоген}=1,35-1,43 відповідно), що свідчило про вірогідність більш швидкого зриву ауторегуляції мозкового кровотоку на фоні АГ. Пацієнти з АГ (Ме КВ=0,91 і 0,92) та особи без АГ (Ме КВ=0,9 і 0,91) в анамнезі не відрізнялися ($p>0,05$) за КВ як на вазодилітаторні, так і на вазоконстрикторні стимули відповідно, тобто варіабельність реакції судин головного мозку на зовнішні стимули у пацієнтів із АГ та початковими проявами ХІМ залишалася збереженою.

По мірі підвищення АТ першою починала страждати ЦВР у відповідь на вазодилітаторні стимули як метаболічного, так і міогенного характеру, оскільки пацієнти з АГ I та II ступеня відрізнялися ($p=0,022$) лише за показниками ІР у відповідь на вазодилітаторні стимули (Ме у відповідь на метаболічні ІР_{СМА}=1,26 і 1,2; ІР_{ВББ}=1,2 і 1,16 та міогенні ІР=1,37 і 1,32 ФНТ відповідно). Що свідчило, що у пацієнтів із початковими проявами ХІМ по мірі підвищення АТ (від I до II ступеня АГ) зменшувалась здатність до вазодилітації церебральних судин.

Пацієнти з артеріальною гіпотензією (Ме $IP_{CMA}=1,37-1,42$ та $IP_{BBB}=1,29-1,30$ відповідно) та особи з нормальним АТ (Ме $IP_{CMA}=1,31-1,35$ та $IP_{BBB}=1,26-1,26$ відповідно) відрізнялися ($p<0,001$) лише за показниками ЦВР у відповідь на різноспрямовані метаболічні стимули, що свідчило про чутливість метаболічного механізму ауторегуляції мозкового кровотоку до зміни рівня АТ (принаймні зниження АТ).

У хворих із АГ II стадії були достовірно нижчі значення ІР у СМА, що отримані в ході ФНТ вазодилататорної та вазоконстрикторної спрямованості метаболічної (Ме $IP=1,22$ і $1,25$ відповідно) і міогеної (Ме $IP=1,32$ і $1,38$ відповідно) природи у порівнянні з пацієнтами з АГ I стадії (Ме $IP_{метабол}=1,29$ і $1,33$ та Ме $IP_{міоген.}=1,4$ і $1,48$ відповідно). Спостерігалось зменшення варіабельності ЦВР, а відповідно, і можливостей до адаптації регуляції церебрального кровотоку у хворих із АГ II стадії ($KB_{вазодил.}=0,92$ і $KB_{вазоконстр.}=0,93$) у порівнянні з пацієнтами з АГ I стадії ($KB_{вазодил.}=0,89$ і $KB_{вазоконстр.}=0,91$).

Наявність АГ значуще (V Крамера = $0,513$, $p<0,001$) асоціювалася з підвищенням або зниженням рівня нітриту. Було виявлено, що особи з різним рівнем АТ (АГ I і II ступеня, особи без відхилень АТ та хворі з артеріальною гіпотензією), а також хворі з АГ I і II стадії статистично значуще відрізнялися за рівнем як нітриту ($p<0,001$), так і ЕТ-1 (за критерієм Краскера-Уолліса $p=0,005$), що свідчить на користь значущості порушення як вазоконстрикторної, так і вазодилататорної ланок ендотеліальної функції у розвитку АГ та ураженні органів-мішеней, оскільки при попарному порівнянні (за критерієм Манна-Уїтні) особи без АГ та пацієнти з артеріальною гіпотензією не відрізнялися за концентрацією біохімічних маркерів судинорухової функції ($p>0,05$).

Була виявлена достовірна різниця між пацієнтами з АГ I ступеня (Ме (Q_1-Q_3)= $4,45$ ($3,2-6,4$) мкмоль/л) і II ступеня (Ме (Q_1-Q_3)= $2,9$ ($1,9-4,2$) мкмоль/л) за концентрацією нітриту, але не ЕТ-1, що могло свідчити про важливу роль оксиду азоту у контролі рівня АТ. Крім того, щільність зв'язку між відхиленням рівня ЕТ-1 та ступенем і стадією АГ мала середню силу (V Крамера = $0,323 - 0,358$), тоді як щільність зв'язку між порушенням рівня нітриту та ступенем і стадією АГ була відносно сильною (V Крамера = $0,406-0,414$). Також наявність ГЛШ щільно асоціювалася із відхиленням за нормативні межі рівня нітриту ($X^2_{(2)}=51,8$, V Крамера = $0,51$; $p<0,001$).

У осіб всіх груп достовірно частіше ($rMSSD$ (мс)= $23,5-50,0$ % проти $4,8-8,3$ %) спостерігалось збільшення показників ВРС (в тому числі показників розсіяння SDNN та iSDANN), що свідчило про тенденцію до переважання парасимпатичних впливів у осіб із початковими проявами ХІМ, але по мірі прогресування ураження головного мозку на фоні СФР спостерігалось ($p=0,017$) підвищення активності симпатичної ланки ВНС (Ме (Q_1-Q_3) $rNN50$ (%) = $2,6$ ($1,0-4,2$) в групі 2 Б у порівнянні з $rNN50$ (%) = $7,7$ ($3,4-13,5$) в групі 1).

Відсутність взаємозв'язків ($p>0,05$) між показниками ВРС та ЦВР, але наявність зв'язків між iSDNN і рівнем ЕТ-1 ($r=-0,352$, $p=0,018$) та відсотком ПЗВД (з показником $rMSSD$ ($X^2_{(2)}=9,2$; V Крамера = $0,312$, $p=0,01$)) свідчило про порушення балансу між ланками ВНС на фоні розповсюдженої ЕД, але не обов'язково із

залученням судин головного мозку. Оцінка взаємозв'язків між показниками ВРС та аутоімунореактивності дозволила виявити посилення активності симпатичної ланки ВНС на фоні підвищення активності ендотелію (показники розкиду (iSDANN та SDNN) корелювали з рівнем аутоАТ до с-ANCA ($r=-0,414$, $p=0,044$), а показник концентрації ритму pNN50 - з рівнем аутоАТ до β 1-адренорецепторів ($r=-0,419$, $p=0,042$)) у пацієнтів із початковими проявами ХІМ.

У пацієнтів із початковими проявами ХІМ відповідь на метаболічний (проба із гіпервентиляцією) і міогенний (ортостатична проба) вазоконстрикторний стимул була достовірно більше виражена (Ме $IP_{CMA}=1,2-1,35$ та $IP_{міоген.}=1,28-1,55$, відповідно), ніж IP , які були отримані в ході відповідних вазодилітаторних (Ме $IP_{CMA}=1,17-1,33$ та $IP_{міоген.}=1,25-1,45$) стимулів (проба із затримкою дихання та антиортостатична проба), що свідчило про меншу вираженість ЦВР у відповідь на метаболічні вазодилітаторні проби, ніж на вазоконстрикторні ФНТ. Існує думка (Лелюк С.Э., Лелюк В.Г., 2009), що в основі цієї невідповідності, вірогідно, лежить висока функціональна активність речовини мозку, що обумовлює певний рівень фонові дилатації артеріолярного русла. Виключенням була відсутність достовірної різниці ($p=0,08$) між вираженістю реакції на різноспрямовані метаболічні ФНТ у ВББ (Ме $IP=1,27$ та $1,25$) у пацієнтів із початковими проявами ХІМ без структурного ураження головного мозку.

У вертебральних артеріях реакція на вазодилітаторний (Ме $IP=1,15-1,27$) і вазоконстрикторний (Ме $IP=1,17-1,25$) ФНТ була достовірно менше вираженою, ніж у СМА (Ме $IP=1,17-1,33$ та $1,2-1,35$ відповідно), що свідчило про меншу реактивність артерій ВББ на різноспрямовані метаболічні стимули.

Так, по мірі розвитку розповсюдженої ЕД спостерігалася схильність до зниження ЦВР у відповідь на метаболічні та міогенні ФНТ ($r=0,361-0,468$, $p<0,001$).

Співставлення показників судинорухової функції ендотелію за даними окремих біохімічних маркерів із показниками ЦВР дозволило виявити наступні тенденції: по мірі зниження IP у відповідь на метаболічні різноспрямовані ФНТ у каротидному басейні та вазодилітаторні ФНТ у ВББ, а також IP у відповідь на міогенний ФНТ вазодилітаторної спрямованості у каротидному басейні рівень ET-1 збільшувався ($r=-0,3 - -0,367$), а рівень нітриту знижувався ($r=0,3-0,346$). Що свідчило про те, що судинорухова функція ендотелію у пацієнтів із початковими проявами ХІМ мала більший вплив на реалізацію саме вазодилітаторного механізму ЦВР.

У осіб із порушеною судиноруховою функцією ендотелію за рахунок відхилення рівня ET-1 IP , що отримані у відповідь на вазодилітаторні та вазоконстрикторні ФНТ метаболічної та міогеної природи, були достовірно меншими (Ме $IP_{CMA}=1,3-1,34$ та $IP_{ВББ}=1,22-1,23$; $IP_{міоген.}=1,4-1,47$, відповідно) як у картинному басейні, так і у ВББ у порівнянні з особами з нормальним рівнем ET-1 (Ме $IP_{CMA}=1,37-1,45$ та $IP_{ВББ}=1,26-1,29$; $IP_{міоген.}=1,55-1,61$, відповідно). У пацієнтів із відхиленням рівня нітриту IP були значущо менші (Ме $IP_{CMA}=1,27-1,33$ та $IP_{ВББ}=1,21-1,22$; $IP_{міоген.}=1,38-1,45$, відповідно), тоді як КВ були навпаки вищі ($0,91-0,92$ проти $0,89-0,9$) у порівнянні з особами з нормальним рівнем нітриту (Ме $IP_{CMA}=1,37-1,44$ та $IP_{ВББ}=1,28-1,26$; $IP_{міоген.}=1,54-1,6$, відповідно). Пацієнти зі

зниженим рівнем нітриту (Ме $IP_{CMA}=1,25-1,3$ та $IP_{BBB}=1,19-1,2$; $IP_{миоген}=1,33-1,41$ відповідно) статистично значуще ($p=0,02$) відрізнялися за показниками ЦВР від осіб із нормальним рівнем (Ме $IP_{CMA}=1,37-1,44$ та $IP_{BBB}=1,28-1,26$; $IP_{миоген}=1,54-1,6$, відповідно) та хворих із підвищеним рівнем нітриту (Ме $IP_{CMA}=1,3-1,35$ та $IP_{BBB}=1,23-1,24$; $IP_{миоген}=1,4-1,44$ відповідно), між якими в свою чергу, достовірна різниця за зазначеним показником виявлена не була. Отримані дані свідчили про наявність взаємозв'язку між ЦВР та судиноруховою функцією ендотелію, а саме - пацієнти зі зниженим рівнем нітриту і/або підвищеним рівнем ET-1 мали менший резерв ЦВР за рахунок наближення IP до нижньої межі ауторегуляторного діапазону.

При зниженні IP у відповідь на різноспрямовані ФНТ у ВББ метаболічного характеру, спостерігалось зменшення CIP1 ($r=0,417-0,477$, $p=0,02$), при цьому ВР зниження ЦВР при зменшенні CIP1 був вищий у 3,68 рази (ДІ 1,5-9,0). Також спостерігалась активація апоптозу при зменшенні ЦВР у відповідь на різноспрямовані ФНТ метаболічної природи у каротидному басейні ($r=-0,417 - (-0,489)$, $p=0,01$) і ВББ ($r=-0,498 - -0,5$, $p=0,001$). Було виявлено, що по мірі зниження IP у відповідь на метаболічні різноспрямовані ФНТ у каротидному басейні спостерігалась активізація ендотелію ((відповідно до зміни кількості аутоАТ до NOS ($r=0,464-0,483$, $p=0,01$) та плазміногену (V Крамера = 0,4, $p=0,029$)).

Відповідно до збільшення рівня ET-1 ($r=-0,345$) та зниження рівня нітриту ($r=0,319$) спостерігалась тенденція до зниження ПЗВД ($p<0,001$). Відсоток ПЗВД у осіб із порушеною судиноруховою функцією ендотелію (при відхиленні рівня ET-1 (Ме (Q_1-Q_3)=10,0 (9,1-14,3) % проти 16,4 (10,1-20,0) % і/або нітриту (Ме (Q_1-Q_3)=10,0 (8,6-12,5) % проти 16,1 (10,0-20,0) %, відповідно) статистично значуще був нижчий, наближаючись до межі з ЕД ($\leq 10,0$ %), у порівнянні з хворими з нормальною синтетичною функцією ендотелію.

У пацієнтів з початковими проявами ХІМ щільність зв'язку між рівнем нітриту та ET-1 зменшувалась у порівнянні з контрольною групою ($r=-0,368$ ($p=0,012 \cdot 10^{-2}$) проти $r=-0,865$ ($p=0,03 \cdot 10^{-3}$), відповідно).

Пацієнти груп 1, 2 А та 2 Б з початковими проявами ХІМ значуще відрізнялися за рівнем як нітриту, так і ET-1 (за критерієм Краскала-Уолліса $p<0,001$). Хворі групи 1 (0,222 (0,163-0,395) нг/мл) та особи групи контролю (0,211 (0,176-0,258) нг/мл) не відрізнялися за показником ET-1 ($p=0,232$). Пацієнти груп 2 А (3,57 (2,41-4,16) мкмоль/л) та 2 Б (2,28 (1,82-4,16) мкмоль/л) не відрізнялися за рівнем нітриту ($p=0,074$). Пацієнти без ознак структурного ураження головного мозку при початкових проявах ХІМ мали статистично значуще більші рівні нітриту (5,24 (4,79-6,77) мкмоль/л) (ендотеліопатія), ніж особи контрольної групи (4,61 (4,18-5,02) мкмоль/л) та хворі з структурним ураженням головного мозку (3,57 (2,41-4,16) мкмоль/л), що свідчило про існування періоду пристосовно-компенсаторного підвищення рівня нітриту, коли ще рівень ET-1 не змінювався (пацієнти контрольної та групи 1 не відрізнялися за рівнем ET-1 ($p=0,232$)).

У осіб з структурними змінами головного мозку (в групі 2 А=3,57 (2,41-4,16) мкмоль/л та в групі 2 Б=2,28 (1,82-4,16) мкмоль/л) спостерігалось достовірне

зниження ($p < 0,001$) рівня нітриту (по відношенню до контрольної групи (4,61 (4,18-5,02) мкмоль/л) та прогресивне підвищення рівня ET-1 (пацієнти груп 2 А (0,478 (0,311-1,38) нг/мл) та 2 Б (2,02 (0,566-2,46) нг/мл)) достовірно відрізнялися за рівнем ET-1 ($p = 0,011$)), при цьому рівень ET-1 був найвищий саме у хворих з церебральною атрофією легкого ступеня. За отриманими результатами були виділені ступені ЕД у осіб із початковими проявами ХІМ (табл. 1).

Таблиця 1

Ступені ендотеліальної дисфункції

I ступеня	II ступеня	III ступеня
Передхвороба	Ранні прояви	ХІМ
ET-1 - N	ET-1 – вище N	ET-1 – підвищений
NO - підвищений	NO - знижений	NO – значно знижений
ПЗВД > 10%	ПЗВД \geq 10%	ПЗВД < 10%
Стимуляція ендотелію	Ендотеліопатія	ЕД
ІР метабол. = N	ІР метабол. = N	ІР метабол. \leq N
ІР міоген. \geq N	ІР міоген. = N	ІР міоген. = N
МРТ головного мозку - N	Дрібні судинні вогнища	+Церебральна атрофія

Пацієнти всіх груп мали значуще ($p = 0,015$) більші рівні аутоАТ до с-АНСА (Ме=4,0; 7,0; 6,0, відповідно) у порівнянні з групою контролю (Ме=-9,0), що вказувало про порушення структурно-функціональної цілісності ендотелію. У пацієнтів із початковими проявами ХІМ спостерігалось підвищення рівнів аутоАТ до антигену мембрани кардіоміоцитів СоМ-02 ($p = 0,001$) та до де-ДНК, маркеру активації процесу апоптозу ($p = 0,002$). У пацієнтів всіх груп було виявлено екстремальне (>30%) зниження рівня аутоАТ до β 1-адренорецепторів (Ме=-20,0; -21,0; -24,0, відповідно, у порівнянні з групою контролю (Ме=-4,0), $p = 0,015 \cdot 10^{-2}$), що вказувало на порушення чутливості до регулюючих парасимпатичних впливів ВНС на фоні зниження СІРІ у 61,8% обстежених пацієнтів. Останнє свідчило про зміну імунологічного профілю структурних компонентів серцево-судинної системи при початкових проявах ХІМ (Ме=-26,0; -33,0; -36,7, відповідно, у порівнянні з групою контролю (Ме=-2,5), $p = 0,08 \cdot 10^{-2}$).

Курс терапії (n=47) L-аргініном у добовій дозі 4 г протягом 10 днів у порівнянні з плацебо (n=45) дозволив значуще вплинути на суб'єктивний стан пацієнтів із початковими проявами ХІМ (значуще зменшувалась частота скарг на головний біль (з 53,2 % до 29,7 %), коливання АТ (з 78,7 % до 38,2 %) та зниження концентрації уваги (з 61,7 % (26/47) до 31,9 % (16/47)). Розповсюджена дисфункція ендотелію, за даними компресійної проби, спостерігалася у 61,9 % пацієнтів до та у 39,1 % хворих після лікування. Також, після проведення терапії L-аргініном, було виявлено покращення судинорухової ендотеліальної функції за біохімічними показниками (рівень нітриту статистично значуще підвищувався з $1,75 \pm 0,96$

мкмоль/л до $3,17 \pm 0,35$ мкмоль/л, а рівень ET-1 знижувався з $1,14 \pm 0,74$ нг/мл до $0,31 \pm 0,21$ нг/мл та досягав показників контрольної групи ($0,25 \pm 0,14$ нг/мл).

Отримані данні дозволили розробити алгоритм діагностики початкових проявів ХІМ з метою оптимізації тактики первинної профілактики та превентивної терапії, що представлено схематично нижче (Рисунок 1).

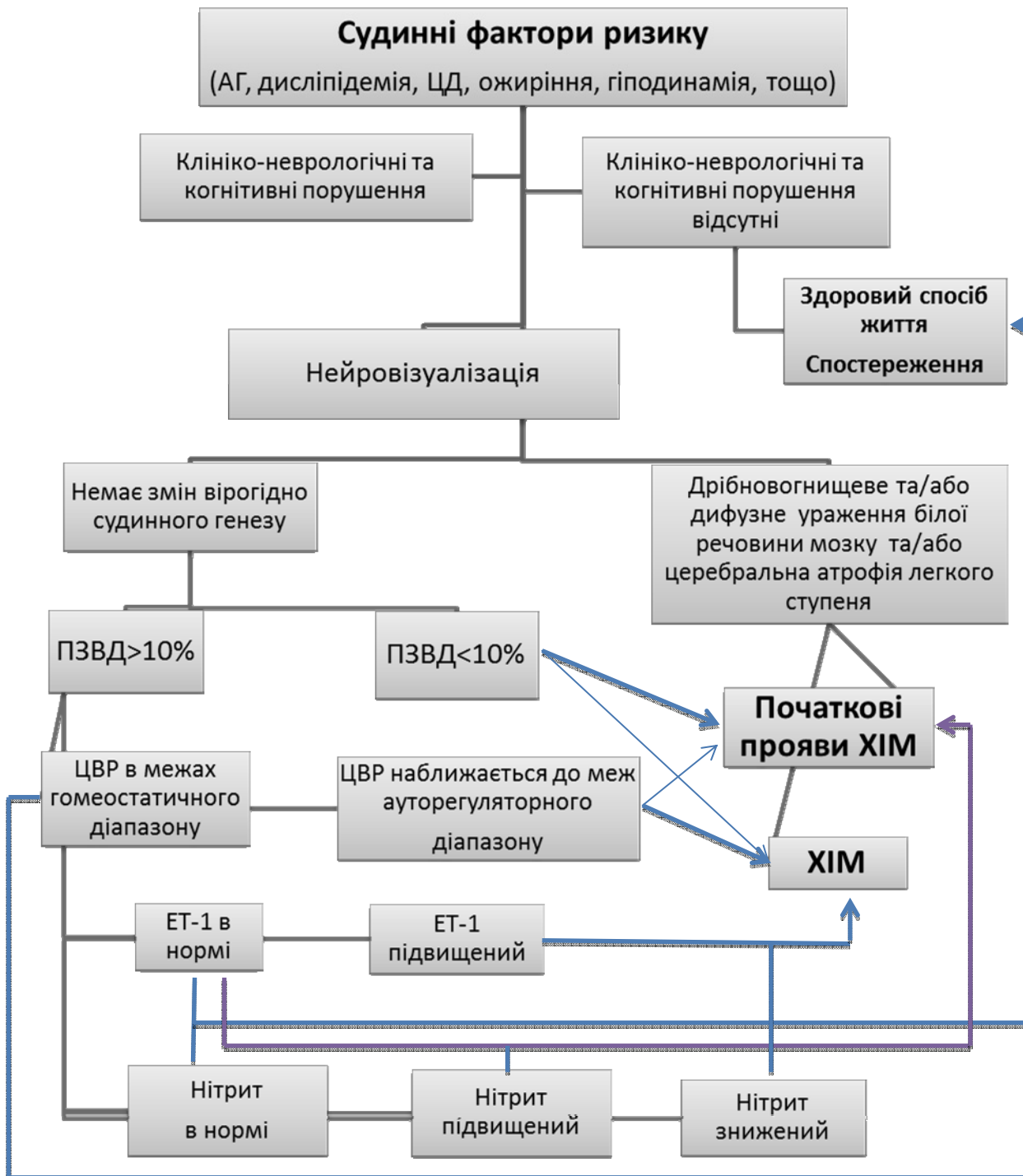


Рис.1 Схема діагностики початкових проявів ХІМ

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі на основі комплексної оцінки особливостей структурно-функціональних змін головного мозку, стану церебральної гемодинаміки та біохімічних показників представлено нове наукове вирішення актуальної проблеми – визначення ключової ролі судинорухової функції ендотелію у патогенезі хронічних цереброваскулярних захворювань, удосконалення діагностичних та лікувально-профілактичних підходів.

2. Виявлено особливості клініко-неврологічних порушень у хворих із початковими проявами хронічних цереброваскулярних захворювань в залежності від наявності чи відсутності структурних змін головного мозку. Встановлено, що більш виражений неврологічний дефіцит (пірамідна недостатність (V Крамера = 0,424-0,686; $p < 0,001$), вестибуло-атактична дисфункція (V Крамера = 0,352-0,514; $p = 0,002$)) та когнітивні порушення (за оцінкою за шкалою MoCA - V Крамера = 0,584; $p = 0,018 \cdot 10^{-4}$)) спостерігались у хворих з ознаками легкої церебральної атрофії.

3. Серед обстежених пацієнтів із клініко-параклінічними ознаками початкових проявів хронічної ішемії мозку у 38,2 % (117/306) хворих була виявлена розповсюджена ендотеліальна дисфункція, що є предиктором судинних подій і дозволяє виокремити категорію пацієнтів, які потребують нагальної превентивної терапії.

4. Серед 127 хворих без розповсюдженої ендотеліальної дисфункції ознаки судинорухової дисфункції ендотелію, за біохімічними маркерами, були виявлені у 71,7 % ($n = 91$) пацієнтів. У 65,4 % (83/127) хворих порушення функції ендотелію було обумовлене відхиленням рівня нітриту, точніше у 36,2 % ($n = 46/127$) осіб рівень нітриту був підвищений (активація ендотелію), у 29,2 % ($n = 37/127$) хворих рівень нітриту був знижений (ендотеліальна дисфункція). Отже, у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку відсутність розповсюдженої ендотеліальної дисфункції не виключала наявності порушення судинорухової функції ендотелію.

5. У фізіологічному стані зв'язок між протилежно направленими за дією судиноруховими чинниками ендотелію (ендотеліном-1 та нітритом) мав зворотній характер і значущу щільність зв'язку ($r = -0,865$, $p = 0,03 \cdot 10^{-3}$), яка достовірно зменшувалася по мірі виникнення структурного ураження головного мозку на фоні судинних факторів ризику ($r = -0,368$, $p = 0,012 \cdot 10^{-2}$), що засвідчило значущість порушення балансу між судиноруховими чинниками ендотелію при прогресуванні хронічної ішемії мозку.

6. По мірі збільшення рівня ендотеліну-1 та зниження рівня нітриту у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку спостерігалася тенденція до зниження потокозалежної вазодилатації ($r = -0,345$ та $r = 0,319$ відповідно ($p < 0,001$)). Вираженість потокозалежної вазодилатації у осіб із порушенням судинорухової функції ендотелію за біохімічними маркерами (при відхиленні рівня ендотеліну-1 і/або нітриту) була достовірно нижчою ($Me (Q_1-Q_3) = 10,0 (9,1-14,3) \%$ і $10,0 (8,6-12,5) \%$, відповідно), наближаючись до межі з розповсюдженою ендотеліальною дисфункцією ($< 10,0 \%$).

7. У пацієнтів із судинними факторами ризику без ознак структурного ураження головного мозку були виявлені достовірно вищі рівні нітриту (5,24 (4,79-6,77) мкмоль/л) у порівнянні з особами контрольної групи (4,61 (4,1-5,02) мкмоль/л) та хворими із структурним ураженням головного мозку (3,57 (2,41-4,16) мкмоль/л) та за наявності легкої церебральної атрофії - 2,28 (1,82-4,16) мкмоль/л) на фоні незміненого рівня ендотеліну-1 (0,222 (0,163-0,258) нг/мл) у порівнянні з особами контрольної групи (0,211 (0,176-0,258) нг/мл), що свідчило про напруження вазодилататорної ланки судинорухової функції ендотелію (активацію ендотелію). У осіб із структурними змінами головного мозку спостерігалось достовірне зниження рівня нітриту та підвищення рівня ендотеліну-1 (0,478 (0,311-1,38) нг/мл та 2,02 (0,566-2,46) нг/мл у осіб із церебральною атрофією легкого ступеня).

8. У вертебральних артеріях реакція на вазодилататорний (розмах Me 1,15-1,27 у порівнянні з 1,15-1,33 ($p < 0,001$)) і вазоконстрикторний (розмах Me 1,17-1,25 у порівнянні з 1,2-1,35 ($p < 0,001$)) метаболічні стимули була достовірно менше вираженою, ніж у каротидному басейні, що свідчило про меншу реактивність артерій вертебробазиллярного басейну до коливань оксигенації артеріальної крові та артеріального тиску.

9. Встановлено, що пацієнти з судиноруховою ендотеліальною дисфункцією мали достовірно менший цереброваскулярний резерв у порівнянні з особами з нормальним рівнем біохімічних маркерів судинорухової функції (Me індексів реактивності у відповідь на метаболічні (1,21-1,33 проти 1,26-1,44, відповідно) і на міогенні стимули (1,38-1,46 проти 1,54-1,6, відповідно)). Помірний зв'язок був виявлений лише між рівнем ендотеліну-1 ($r = (-0,308) - (-0,367)$) і нітриту ($r = 0,302 - 0,346$) та відповіддю на вазодилататорні функціональні навантажувальні стимули метаболічної та міогенної природи, що свідчило про чутливість вазодилататорної ланки автономної регуляції мозкового кровотоку до дії ендотеліальних регулюючих впливів.

10. Виявлено достовірне зниження цереброваскулярного резерву у відповідь на метаболічні та міогенні функціональні навантажувальні стимули по мірі зменшення здатності до потокозалежної вазодилатації та розвитку розповсюдженої ендотеліальної дисфункції ($r = 0,406 - 0,468$ у каротидному басейні та $r = 0,461 - 0,493$ у вертебробазиллярному басейні).

11. Встановлено, що відхилення рівня нітриту, на відміну від рівня ендотеліну-1, асоціювалося зі ступенем і стадією артеріальної гіпертензії (V Крамера = 0,406-0,414, $p < 0,05$). У пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку й артеріальною гіпотензією рівень нітриту (5,17 (4,87-6,24) мкмоль/л) був достовірно вищий ($p = 0,001$) у порівнянні з пацієнтами з артеріальною гіпертензією I і II ступеня (4,45 (3,21-6,4) і 2,9 (1,9-4,2), відповідно ($p < 0,001$)), що свідчило про значущу роль зниження рівня нітриту у патогенезі розвитку та прогресування артеріальної гіпертензії.

12. Встановлено, що збільшення варіабельності пульсового артеріального тиску ($r = 0,598 - 0,841$) та неадекватне зниження артеріального тиску вночі ($r = (-0,531) - (-0,721)$) у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку супроводжувалося підвищенням опору (індексу пульсації) до кровотоку у судинах

основи головного мозку, що свідчило про патогенетичне значення даних показників добового моніторингу артеріального тиску у розвитку хронічної ішемії мозку.

13. У 61,8% обстежених пацієнтів із судинними факторами ризику спостерігалось зниження середнього індивідуального рівня імунореактивності, що свідчило на користь зміни аутоімунологічного профілю серцево-судинної системи при початкових проявах хронічної ішемії мозку.

14. Доведено, що застосування L-аргініну у хворих із початковими проявами хронічної ішемії мозку позитивно впливає на зменшення клініко-неврологічного дефіциту та сприяє відновленню функції ендотелію.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Раннє виявлення ознак розповсюдженої і/або судинорухової ендотеліальної дисфункції на фоні судинних факторів ризику в комплексному клініко-параклінічному обстеженні, з урахуванням клініко-неврологічної та нейровізуалізаційної картини, біохімічних, гемодинамічних показників, дозволяє своєчасно застосувати патогенетично обґрунтовану превентивну терапію для попередження небажаних судинних подій.

2. Виникнення скарг на порушення сну та зменшення контрольованості АТ із наростанням частоти скарг на зниження пам'яті і шуму у вухах у пацієнтів із судинними факторами ризику мало клініко-прогностичне значення щодо судинного генезу структурного ураження головного мозку, за умови відсутності інших причин церебральної дисфункції. Виявлення пірамідних і вестибулярних порушень у пацієнтів із судинними факторами ризику можуть виступати маркером ймовірності порушення судинорухової функції ендотелію та обмеження цереброваскулярної реактивності і відповідно, доцільності використання ендотеліопротективної терапії.

3. Виявлені протягом дослідження взаємозв'язки між даними клініко-неврологічного, нейровізуалізаційного обстеження, рівнем біохімічних показників судинорухової функції ендотелію (ендотелін-1 та нітрит), показниками потокозалежної вазодилатації та цереброваскулярної реактивності у відповідь на міогенні та метаболічні різноспрямовані функціональні навантажувальні стимули, дають підставу рекомендувати використання наведених показників в якості маркерів визначення ступеня порушення судинорухової функції ендотелію у осіб із початковими проявами хронічної ішемії мозку.

4. Метод кореляційно-регресійного аналізу дозволив прогнозувати фізіологічний рівень показників ендотеліальної функції на основі рівнянь взаємозв'язку між відсотком потокозалежної вазодилатації, рівнем нітриту та ендотеліну-1: $Y=25,7078-36,2062*X$, де Y -відсоток потокозалежної вазодилатації, X – рівень ендотеліну-1; $Y=-665446+5,4561*X$, де Y -відсоток потокозалежної вазодилатації, X -рівень нітриту; $Y=0,9042-0,1536*X$, де Y – рівень ендотеліну-1, X - рівень нітриту.

5. У пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку підвищення навантаження систолічним артеріальним тиску у пасивний період доби має прогностичне значення для виникнення структурного ураження головного мозку,

зниження цереброваскулярної реактивності у каротидному та вертебробазиллярному басейні у відповідь на різноспрямовані метаболічні та міогенні стимули, розвитку судинорухової ендотеліальної дисфункції (відносний ризик відхилення рівня нітриту підвищувався у 2,2 рази (ДІ 1,4-3,4) та розвитку атеросклеротичної ангіопатії судин голови та шиї.

6. Вазодилататорна відповідь на метаболічні та міогенні функціональні навантажувальні стимули у каротидному басейні достовірно поступалася за силою вазоконстрикторній реакції у відповідь на коливання оксигенації артеріальної крові та артеріального тиску.

7. Позитивний вплив L-аргініну на клініко-неврологічні прояви обумовлює доцільність його широкого застосування в складі превентивної терапії у пацієнтів із судинними факторами ризику. Застосування L-аргініну у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку за наявності ендотеліальної дисфункції за даними компресійної проби дозволяє виявити пацієнтів зі зворотними порушеннями функції ендотелію з метою підвищення ефективності попередження небажаних судинних подій. Лікування L-аргініном виявилось ефективним щодо підвищення рівня нітриту у осіб з судиноруховою ендотеліальною дисфункцією та дозволило нормалізувати рівень ендотеліну -1.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Головченко Ю. И. Проявления сосудисто-мозговой недостаточности у пациентов с мягкой артериальной гипертензией / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Український неврологічний журнал. - 2011. - №3. - С.28-35. *(Автор брала безпосередню участь у обстеженні хворих, проводила статистичну обробку отриманих даних, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*

2. Головченко Ю. И. Начальные проявления сосудисто-мозговой недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Збірник наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. - 2011. - Випуск 20. - Книга 1. - С. 225 - 232. *(Дисертантом проведено аналіз літературних даних, набір пацієнтів, статистична обробка результатів, узагальнення отриманих даних та підготовлена стаття до друку).*

3. Трещинська М. А. Поширеність судинних факторів ризику в осіб із початковими проявами ішемії мозку / М. А. Трещинська, Ю. І. Головченко // Міжнародний неврологічний журнал. - 2014. - №8(70). - С. 31 - 39. *(Автор самостійно провела аналіз літературних даних, клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, оформлення роботи та формулювання висновків).*

4. Трещинская М.А. Патогенетический подход к лечению начальных стадий цереброваскулярной патологии / М. А. Трещинская, Ю. И. Головченко, К. Н. Игрунова, Д. В. Ватлизов // Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева. - 2014. - №2. - С. 80 - 88. *(Дисертантом проведено аналіз літературних даних, набір пацієнтів, статистична обробка результатів, узагальнення отриманих даних та підготовлена стаття до друку).*

5. Тріщинська М. А. Оптимізація лікувальної тактики у пацієнтів з інсомнією на тлі початкових проявів недостатності мозкового кровообігу / М. А. Тріщинська // Міжнародний неврологічний журнал. - 2014. - №6(68). - С. 29 - 37.

6. Трещинская М. А. Патогенетически обоснованный подход к превентивной терапии при цереброваскулярной патологии / М. А. Трещинская, Ю. И. Головченко, К. Н. Игрунова, Д. В. Ватлицов, Т. М. Рябиченко, О. А. Ключникова, А. Ю. Гончар, И. В. Курочкин // Український медичний часопис. - 2014. - №4(102). - С. 77 - 81. *(Автор самостійно провела аналіз літературних даних, клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, оформлення роботи та формулювання висновків).*

7. Тріщинська М. А. Судинорохова функція ендотелію на різних стадіях церебро-васкулярної патології / М. А. Тріщинська, Т. М. Рябиченко, Д. В. Ватлицов, О. М. Гурмак, Ю. А. Бугайов, О. В. Тишкевич // Збірник наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. - 2015. – Випуск 24. – Книга 3. - С. 99 - 105. *(Автор брала безпосередню участь у обстеженні хворих, проводила статистичну обробку отриманих даних, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*

8. Тріщинська М. А. Патогенетичні аспекти застосування L-аргініну при хронічній цереброваскулярній патології / М. А. Тріщинська, Т. М. Рябиченко, Д. В. Ватлицов, О. О. Ключникова, О. М. Гурмак, Ю. А. Бугайов, О. В. Тишкевич // Сімейна медицина. - 2015. - №5(61). - С. 159 - 163. *(Дисертантом проведено аналіз літературних даних, набір пацієнтів, статистична обробка результатів, узагальнення отриманих даних та підготовлена стаття до друку).*

9. Тріщинська М. А. Стан судинорохової функції ендотелію в пацієнтів з цереброваскулярною патологією різного ступеня тяжкості / М. А. Тріщинська // Український неврологічний журнал. - 2015. - №3. - С. 26-29.

10. Тріщинська М. А. Цереброваскулярна реактивність при початкових виявах хронічної ішемії мозку / М. А. Тріщинська // Український неврологічний журнал. - 2016. - №1. - С. 31 - 35.

11. Тріщинська М. А. Цереброваскулярна реактивність у каротидному та вертебробазиллярному циркуляторних басейнах при початкових проявах хронічної ішемії мозку / М. А. Тріщинська // ScienceRise: Medical Science. - 2016. - №2/3 (19). - С. 39 - 44.

12. Тріщинська М. А. Прогностичне значення добового моніторингу артеріального тиску в осіб із початковими стадіями цереброваскулярної патології / М. А. Тріщинська, І. В. Бельська, І. Л. Цимбалюк // Український медичний часопис. - 2016. - №3 (113). - С. 115 - 117. *(Автор самостійно провела аналіз літературних даних, клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, оформлення роботи та формулювання висновків).*

13. Тріщинська М. А. Дослідження варіабельності ритму серця у пацієнтів з початковими проявами хронічної ішемії мозку / М. А. Тріщинська // ScienceRise: Medical Science. - 2016. - №8 (4). - С. 59 - 63.

14. Тріщинська М. А. Оптимізація первинної профілактики хронічної ішемії мозку шляхом вивчення механізмів її розвитку / М. А. Тріщинська // Український неврологічний журнал. - 2016. - №2. - С. 36 - 42.

15. Тріщинська М. А. Особливості взаємовідносин між артеріальним тиском та судиноруховою функцією ендотелію у осіб з початковими проявами хронічної ішемії мозку / М. А. Тріщинська, Ю. І. Головченко, Т. М. Рябіченко, О. О. Ключникова, І. В. Бельська, І. В. Курочкін // East European Journal of Neurology. - 2016. - №4. – С. 44 - 49. *(Автор брала безпосередню участь в обстеженні пацієнтів, аналізі і статистичній обробці даних та підготовці матеріалів до друку).*

16. Тріщинська М. А. Потокозалежна вазодилатація у жінок з початковими проявами хронічної ішемії мозку / Тріщинська М. А // Здоров'є жінчини. - 2016. - №2 (108). - С. 56 - 59.

17. Тріщинська М. А. Судинорухова функція ендотелію та цереброваскулярна реактивність за початкових проявів хронічної ішемії мозку / М. А. Тріщинська, Ю. І. Головченко // Сімейна медицина. - 2016. - №3 (65). - С. 66 - 71. *(Автор брала безпосередню участь у обстеженні хворих, проводила статистичну обробку отриманих даних, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).*

18. Тріщинська М. А. Взаємозв'язок імунологічної і цереброваскулярної реактивності у пацієнтів з початковими проявами хронічної ішемії мозку / М. А. Тріщинська, Ю. І. Головченко, М. В. Глоба // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2016. - №2. - С. 77 - 84. *(Автор самостійно провела аналіз літературних даних, клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, оформлення роботи та формулювання висновків).*

19. Тріщинська М. А. Актуальні аспекти взаємозв'язків між судиноруховою функцією ендотелію та артеріальним тиском в осіб з початковими проявами хронічної ішемії мозку/ М. А. Тріщинська, Ю. І. Головченко, А. В. Клименко, І. В. Бельська // Міжнародний неврологічний журнал. - 2016. - №3 (81). - С. 123 - 130. *(Дисертантом проведено аналіз літературних даних, набір пацієнтів, статистична обробка результатів, узагальнення отриманих даних та підготовлена стаття до друку).*

20. Тріщинська М. А. Взаємозв'язок показників добового моніторингу артеріального тиску та цереброваскулярної реактивності у пацієнтів з початковими проявами хронічної ішемії мозку / М. А. Тріщинська // Ліки України плюс. - 2016. - №3 (28). - С. 29 - 33.

21. Тріщинська М. А. Взаємозв'язок показників автоімунореактивності та судинорухової функції ендотелію у пацієнтів із початковими проявами хронічної ішемії мозку / М. А. Тріщинська // Міжнародний неврологічний журнал. - 2016. - №4 (82). - С. 37 - 42.

22. Трещинская М. А. Особенности физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / М. А. Трещинская, О. А. Ключникова, Ю. И. Головченко // Судинні захворювання головного мозку. - 2007. - №4. - С. 25 - 40. *(Дисертантом проведено аналіз літературних даних, набір пацієнтів, статистична обробка результатів, узагальнення отриманих даних та підготовлена стаття до друку).*

23. Трещинская М. А. Новые возможности антигипертензивной терапии в профилактике церебрального инсульта / М. А. Трещинская, Ю. И. Головченко //

Український неврологічний журнал. - 2008. - №3 (8). - С. 52 - 62. (Автор самостійно провела аналіз літературних даних, клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, оформлення роботи та формулювання висновків)

24. Головченко Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Consilium Medicum Ukraina. - 2008. - №11. - С. 38 - 40. (Дисертантом проведено аналіз літературних даних, набір пацієнтів, статистична обробка результатів, узагальнення отриманих даних та підготовлена стаття до друку)

25. Трещинская М. А. Значение реологических свойств крови у пациентов с цереброваскулярной патологией / М. А. Трещинская, Т. М. Рябиченко, Ю. И. Головченко // Судинні захворювання головного мозку. - 2008. - №6. - С. 12 - 23. (Автор самостійно провела аналіз літературних даних, клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, оформлення роботи та формулювання висновків).

26. Головченко Ю. И. Современные представления о физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Український хіміотерапевтичний журнал. - 2008. - №1-2 (22). - С. 22-28. (Автор самостійно провела аналіз літературних даних, клініко-неврологічне обстеження пацієнтів, аналіз, статистичну обробку результатів дослідження, підготувала статтю до друку).

27. Трещинская М. А. Блокаторы кальциевых каналов как препараты выбора при артериальной гипертензии у пациентов с повышенным цереброваскулярным риском / М. А. Трещинская // Судинні захворювання головного мозку. - 2009. - №5. - С. 16 - 32.

28. Трещинская М. А. Артериальная гипертензия и цереброваскулярная патология / М. А. Трещинская // Новости медицины и фармации. - 2009. - №299. - С. 30 - 35.

29. Головченко Ю. И. Патогенетические особенности локальной регуляции мозгового кровообращения при эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Материалы XIII Международной конференции «Актуальные направления в неврологии», (Судак, 27 - 29 апр. 2011г.). - К., 2011. - С. 38 - 43. (Дисертантом проведено аналіз літературних даних, набір пацієнтів, статистична обробка результатів, узагальнення отриманих даних та написання тез)

30. Трещинская М. А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии / М. А. Трещинская // Український медичний часопис. - 2011. - №5. - С. 97 - 109.

31. Головченко Ю. И. Патогенетические особенности развития циркуляторной гипоксии мозга при артериальной гипертензии / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Медицина неотложных состояний. - 2011. - №4 (35). - С. 86-93. (Дисертантом проведено аналіз літературних даних, набір пацієнтів, статистична обробка результатів, узагальнення отриманих даних та написання тез)

32. Трещинская М. А. Антиэджинговый эффект L-аргинина / М. А. Трещинская // Медицина неотложных состояний. - 2012. - №3 (42). - С. 50 - 54.

33. Головченко Ю. И. Роль эндотелия в развитии цереброваскулярной патологии / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Материалы XIV Международной конференции «Возрастные аспекты неврологии», (Судак, 18 - 20 апр. 2012 г.). - К., 2012. - С. 36 - 38. *(Дисертантом проведено аналіз літературних даних, набір пацієнтів, статистична обробка результатів, узагальнення отриманих даних та написання тез)*

34. Тріщинська М. А. Патогенетично обґрунтована превентивна терапія цереброваскулярної патології: матеріали наук. симпозіуму «Неінтенсивна інфузійна терапія у фізіопульмонології та інших галузях медицини»/ М. А. Тріщинська // Український хіміотерапевтичний журнал. - 2012. - №3 (26). - С. 234 - 240.

35. Тріщинська М. А. Шляхи оптимізації лікування при інсомнії на тлі цереброваскулярної патології / М. А. Тріщинська // Міжнародний неврологічний журнал. - 2014. - №6 (68). - С. 29 - 37.

36. Тріщинська М. А. Особливості ендотеліальної дисфункції у осіб з цереброваскулярною патологією: матеріали конф. «Эндотелиальная дисфункция при возраст-зависимой патологии – диагностика, профилактика, лечение» / М. А. Тріщинська // Кровообіг та гемостаз. - 2015. - № 1-2. - С. 155 - 156.

37. Головченко Ю. І. Початкові прояви хронічної ішемії мозку / Ю. І. Головченко, М. А. Тріщинська // Матеріали V Ювілейного Міжнарод. мед. конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», (Київ, 19 - 21 квітня 2016 р.). - 2016. - С. 93. *(Дисертантом проведено аналіз літературних даних, набір пацієнтів, статистична обробка результатів, узагальнення отриманих даних та написання тез)*

АНОТАЦІЯ

Тріщинська М.А. Судинорухова функція ендотелію при початкових стадіях хронічних цереброваскулярних захворювань. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. - Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України. - Київ, 2017.

Наукова робота присвячена теоретичному узагальненню та клінічному обґрунтуванню напрямків підвищення ефективності діагностики і профілактики початкових проявів хронічної ішемії мозку на основі комплексної оцінки особливостей їх патогенетичних механізмів розвитку – судинорухової функції ендотелію.

На підставі проведеної комплексної оцінки значущості та характеру взаємозв'язків між нейровізуалізаційними, клініко-неврологічними, нейропсихологічними даними та особливостями церебрального і системного кровообігу, судиноруховою функцією ендотелію, імунобіохімічними чинниками цілісності серцево-судинної системи встановлені основні характеристики початкових проявів ХІМ в залежності від наявності структурно-морфологічного ушкодження головного мозку судинного генезу.

Визначена участь ЕД в патогенетичних механізмах розвитку початкових проявів ХІМ на фоні нормального АТ, неускладненої артеріальної гіпертензії

(першого і другого ступеня та стадії), ідіопатичної артеріальної гіпотензії із оцінкою щільності взаємозв'язків і математичним моделюванням (прогнозуванням). Встановлено, що «ранні» (без структурного ураження головного мозку) початкові прояви ХІМ супроводжуються компенсаторним підвищенням рівня нітриту, тоді як зростання рівня ЕТ-1 супроводжується клініко-неврологічними проявами і структурним ураженням головного мозку.

Завдяки поглибленню уявлення про особливості формування початкових проявів ХІМ у патогенетичному аспекті, в залежності від характеру та ступеня порушення судинорухової функції ендотелію і цереброваскулярної реактивності, базуючись на комплексному аналізі клініко-параклінічних показників, автором запропоновано концепцію комплексної клініко-інструментальної діагностики початкових проявів ХІМ. Визначені ступінь і характер порушення судинорухової функції ендотелію при початкових проявах ХІМ, що обґрунтовує застосування ендотеліопротективної терапії та дозволяє прогнозувати ефективність профілактики, з урахуванням можливості регресу ЕД. Доведена ефективність попередника оксиду азоту L-аргініну у лікуванні розповсюдженої та судинорухової ЕД у пацієнтів з СФР та відповідними клінічними проявами.

Ключові слова: початкові прояви хронічної ішемії мозку, судинорухова ендотеліальна дисфункція, потокозалежна вазодилатація, цереброваскулярна реактивність, діагностика, профілактика, L-аргінін.

АНОТАЦІЯ

Трещинская М.А. Сосудодвигательная функция эндотелия на начальных стадиях хронических цереброваскулярных заболеваний. – Рукопись

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.15 – нервные болезни.- Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МОЗ Украины. - Киев, 2017.

Научная работа посвящена теоретическому обобщению и клиническому обоснованию направлений повышения эффективности диагностики и профилактики начальных проявлений хронической ишемии мозга (ХИМ) на основании комплексной оценки особенностей их патогенетических механизмов развития – сосудодвигательной функции эндотелия.

На основании проведенной комплексной оценки значимости и характера взаимосвязей между нейровизуализационными, клинико-неврологическими, нейропсихологическими данными и особенностями церебральной и системной гемодинамики, сосудодвигательной функцией эндотелия, иммунобиохимическими показателями целостности сердечно-сосудистой системы установлены основные характеристики начальных проявлений ХИМ в зависимости от наличия структурно-морфологического повреждения головного мозга сосудистого генеза.

Определена степень вовлечения эндотелиальной дисфункции (ЭД) в патогенетические механизмы развития начальных проявлений ХИМ на фоне нормального артериального давления, неосложненной артериальной гипертензии (первой и второй стадии и степени), идиопатической артериальной гипотензии с оценкой плотности взаимосвязей и математическим моделированием

(прогнозированием). Установлено, что «ранние» (без структурных изменений головного мозга) начальные проявления ХИМ сопровождаются компенсаторным повышением уровня нитрита, на фоне неизмененного уровня эндотелина-1.

Благодаря углубленному изучению особенностей формирования начальных проявлений ХИМ с патогенетической точки зрения, в зависимости от характера и степени нарушения сосудодвигательной функции эндотелия и цереброваскулярного резерва, основываясь на комплексном анализе клинико-параклинических показателей, автором предложена концепция комплексной клинико-инструментальной диагностики начальных проявлений ХИМ. Определены степень и характер нарушения сосудодвигательной функции эндотелия при начальных проявлениях ХИМ, что обосновывает использование эндотелийпротективной терапии и позволяет прогнозировать эффективность профилактики с учетом возможности регресса ЭД. Доказана эффективность предшественника оксида азота L-аргинина в лечении распространенной и сосудодвигательной ЭД у пациентов с начальными проявлениями ХИМ.

Ключевые слова: начальные проявления хронической ишемии мозга, сосудодвигательная эндотелиальная дисфункция, потокозависимая вазодилатация, цереброваскулярная реактивность, диагностика, профилактика, L-аргинин.

SUMMARY

Trishchynska M.A. Endothelium vasomotor function in the early stages of chronic cerebrovascular disease. – Manuscript.

Scientific thesis for the degree of doctor of medical degree, specialty - 14.01.15 - nervous diseases.- Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Public Ukraine. - Kyiv, 2017.

The scientific research is devoted to theoretical generalization and clinical substantiation of prospects of increasing the efficiency of diagnosis. Prevention of chronic cerebral ischemia (CCI) early manifestations based of a comprehensive assessment of the pathogenic characteristics of their development, such as vasomotor endothelial function.

Based on a comprehensive assessment of the significance and nature of the relationship between neuroimaging, clinical and neurological, neuropsychological data and features of cerebral and systemic hemodynamics, endothelium vasomotor function, immune-biochemical performance integrity of the cardiovascular system sets the basic characteristics of the CCI initial manifestations depending on the availability of vascular cerebral damage.

Endothelial dysfunction is defined participate in pathogenic mechanisms of primary manifestations CCI against the background of normal blood pressure, uncomplicated hypertension (first and second grade and stage), idiopathic hypotension with assessment density relationships and mathematical modeling (prediction). Found that "early" (without structural brain damage) CCI initial manifestations accompanied by compensatory increased levels of nitrite on a background of unchanged levels of endothelin-1 (ET-1). While the increase in ET-1 accompanied by clinical and neurological manifestations and structural brain damage.

Author proposed the concept of a comprehensive clinical and instrumental diagnosis of CCI primary manifestations due to the deepening of understanding of the features of the pathogenic perspective formation CCI initial manifestations, depending on the nature and degree of vasomotor endothelial function and cerebrovascular reactivity based on a comprehensive analysis of clinical and paraclinical indicators. Found degree and nature of the breach of vasomotor endothelial function at the initial manifestations CCI that justifies the use of endothelial-protective therapy and to predict the effectiveness of prevention, with the possibility of recourse ED. Proven effectiveness of nitric oxide precursor L-arginine in treating widespread and vasomotor ED in patients with CCI.

Keywords: initial manifestations of chronic brain ischemia, vasomotor endothelial dysfunction, flow mediated vasodilatation, cerebrovascular reactivity, diagnosis, prevention, L-arginine.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

c-ANCA – сильно аніонний компонент цитоплазми ендотелію судин
iSDNN - середня від всіх стандартних відхилень всіх нормальних інтервалів R-R
Me – медіана
MoCA - Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій
MFI-20 - шкала оцінки астенії
NO – оксид азоту
NOS–нітритоксидсинтаза
pNN50 - відсоток інтервалів R-R, які розрізняються більше, ніж на 50 мсек
Q₁ - верхній квартиль
Q₃ - нижній квартиль
rMSSD - середньоквадратичне відхилення різниці між інтервалами з'єднання сусідніх інтервалів R-R
SDNN – стандартне відхилення всіх нормальних інтервалів R-R
SD – варіабельність артеріального тиску
АГ – артеріальна гіпертензія
АС - атеросклероз
АТ – артеріальний тиск
аутоАТ - аутоантитіла
білок РАРР-А – цинк-вмісна матрична металопротеїназа
ВББ – вертебробазиллярний басейн
ВНС – вегетативна нервова система
ВР – відносний ризик
ВРС – варіабельність ритму серця
ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночку
де-ДНК - маркер активізації апоптозу
ДІ – довірений інтервал
ДМАТ – добовий моніторинг артеріального тиску
ЕД – ендотеліальна дисфункція
ЕТ-1 – ендотелін – 1

ІР – індекс реактивності
ІЧ – індекс часу підвищеного АТ
ІП – індекс площі підвищеного АТ
КВ – коефіцієнт варіабельності індексів реактивності
КІМ – комплекс інтима медіа
ПАТ – пульсовий артеріальний тиск
ПЗВД – потокозалежна вазодилатація
САТ – середній артеріальний тиск
СІРІ - середній індивідуальний рівень імунореактивності
СМА – середня мозкова артерія
СФР – судинні фактори ризику
ТГ – тригліцериди
УЗД – ультразвукове дослідження
ФНТ – функціональні навантажувальні тести
ХІМ – хронічна ішемія мозку
ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЦД – цукровий діабет
ЦВЗ – цереброваскулярні захворювання
ЦВР – цереброваскулярна реактивність
ЧСС – частота серцевих скорочень