

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

САЛІЙ МАРИНА ІГОРІВНА

УДК: 616.831-005.1-02:(612.13+616.89)-07.001.26

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ЛАКУНАРНОГО ІНСУЛЬТУ З
УРАХУВАННЯМ ГЕМОДИНАМІЧНИХ, НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНИХ ТА
НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК

14.01.15 – нервові хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Шкробот Світлана Іванівна**, кафедра неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Боброва Валентина Іванівна**, кафедра медицини невідкладних станів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри;

доктор медичних наук, професор **Паснок Анжеліка Володимирівна**, кафедра невропатології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри.

Захист відбудеться “ ____ ” _____ 2017 р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д. 26.613.01 при 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
к. мед. н., доцент



О. В. Клименко

Підписано до друку 11.05.2017. Формат 60×84/16. Гарнітура Times.
Друк офсетний. Папір офсетний № 1. Ум. друк. арк. 0,9.
Наклад 100 прим. Зам. № 000.

Видавництво «Укрмедкнига»
Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського,
майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Ішемічний інсульт є не лише однією з трьох провідних причин смертності, але і вагомим чинником тривалої непрацездатності та розвитку й прогресування когнітивних порушень (Волошин П.В., 2006; Яворская В.А., Кузнецова С.М., 2008; Головченко Ю.І., 2009; Зозуля І.С., 2009; Ткаченко О.В., 2010; Міщенко Т.С., 2014; Шкробот С.І., 2014). Це вимагає величезних ресурсів системи охорони здоров'я (Rothwell P.M. et al., 2011). За останні чотири десятиліття щорічна захворюваність на інсульт в країнах Європи та світу значно змінилася (Feigin V.L. et al., 2009; Krishnamurthi R.V. et al., 2014). Зниження захворюваності при подовженні тривалості життя після інсульту зафіксовано у Великій Британії (Lee S. et al., 2011), в той час як частка інсультів в країнах з низьким та середнім рівнем доходу зросла (Connor M.D. et al., 2007). Так, в Україні за останні 10 років кількість хворих з цереброваскулярною патологією збільшилася в 1,5 рази (Міщенко Т.С., 2011) та в 1,5-2 рази перевищує середньосвітові показники (Свиридова Н.К. та співавт., 2016).

Проте, глобальний тягар інсульту буде неповним без урахування транзиторних ішемічних атак, «німих інсультів» та когнітивного зниження (Зозуля І.С., 2009; Боброва В.І. і співавт., 2010; Kalaria R.N. et al., 2016).

Академічна наука тривалий час ставила під сумнів виникнення нейропсихологічних порушень під час гострої фази інсульту, проте дослідження останніх років показали, що уже при першому лакунарному інсульті (ЛІ) 56 % пацієнтів мали помірні когнітивні порушення судинного типу (Jokinen H.E. et al., 2011).

Загальновідомо, що при гострому інсульті знижується емоційний фон та оцінка якості життя пацієнтів (Sturm J.W. et al., 2004; Vuletić V. et al., 2012; Broomfield N.M. et al., 2014). Детальне вивчення даних аспектів при ЛІ зберігає свою актуальність.

Ризик розвитку деменції після інсульту підвищується у пацієнтів з «pre-stroke dementia», важливу роль у цьому процесі відіграють структурні зміни речовини мозку. Вважається, що когнітивне зниження є результатом двох паралельних процесів: судинного та нейродегенеративного (Kalaria R.N. et al., 2012; Бачинська Н.Ю., 2015). Гіпотетичною ланкою одного з механізмів зв'язку цих двох процесів може бути патологія дрібних судин (Pantoni L., 2014), яка може мати нейровізуалізаційні прояви у вигляді лакунарних вогнищ, атрофічного процесу головного мозку та явищ лейкоареозу (Костріков С.О., 2016).

Недостатньо вивченими залишаються прижиттєві характеристики ураження дрібних судин. Параклінічні дослідження судин мозку дають опосередковане відображення їх стану. Метод капіляроскопії є одним з таких, що дозволяє прижиттєво оцінити стан мікроциркуляторної ланки судинного русла, швидкість кровотоку та його властивості, зокрема сладж-феномен, розірваний кровотік, зернистість потоку еритроцитів, тощо. Оскільки відомо, що на дію будь-якого патологічного чинника мікроциркуляторне русло реагує як єдина система, вираженість реакції може бути різною, але завжди однотипною (Wolin M.S., 2009).

Окрім визначення локалізації та розмірів ішемічного вогнища на МСКТ, важливим є вихідний стан головного мозку. Роботи останніх років присвячені вивченню особливостей змін головного мозку в процесі старіння та в результаті різних захворювань (Coffey С.Е., 2001; Raji С.А., 2009; Ткаченко О.В., 2012). Окремі дослідження мали за мету виявити зміни головного мозку, що супроводжують розвиток гострого ішемічного інсульту та динаміку морфометричних характеристик залежно від типу ішемічного інсульту та стану когнітивних функцій (Muramatsu К., 1995; Цьоха І.О., 2008). Однак, характеристика структурних змін головного мозку з використанням морфометричних індексів, оцінкою особливостей церебральної атрофії при ЛІ, а також дослідження клініко-морфологічних співвідношень при ЛІ потребували подальшого дослідження.

Одним із провідних чинників ураження судинної стінки є порушення фізіологічного стану ендотелію. Дослідження останніх років демонструють, що активація ендотелію мікроциркуляторного русла головного мозку може бути серед основних механізмів в патогенезі ЛІ, що в подальшому приводить до підвищення проникності гемато-енцефалічного бар'єру. Підвищена проникність сприяє просочуванню продуктів крові у судинну стінку, периваскулярні простори та паренхіму мозку, що в свою чергу призводить до гліальних та нейрональних пошкоджень (Wardlaw J.M., 2009).

В сучасних дослідженнях підтверджено участь нейроспецифічних імунних змін в еволюції інфаркту мозку та в формуванні деструктивних змін нервової тканини (Бичкова Н.Г., 2010; Борисов А.В., 2010). Пошкодження тканини мозку внаслідок ішемії пов'язане з процесами апоптозу, локальним запаленням в зоні інфаркту, змінами астро- і мікрогліального клітинного пулу, порушенням мікроциркуляції і проникності гемато-енцефалічного бар'єру, а розвиток цих процесів, у свою чергу, призводить до змін в нейроімунній системі, що впливає на можливості нейропластичності (Гусев Е.И., 2001). Це обумовлює актуальність продовження дослідження нейроімунних взаємодій.

Попри чисельні клінічні та параклінічні дослідження патогенетичних механізмів розвитку та перебігу ЛІ, багато аспектів цієї патології потребують подальшого вивчення, зокрема нейропсихологічні, біохімічні, гемодинамічні та структурні зміни головного мозку в гострому періоді ЛІ. Таким чином, тема дисертації є актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» «Дослідження клініко-патогенетичних співвідношень при захворюваннях центральної та периферичної нервової системи для розробки нових методів діагностики, лікування та реабілітації» за № державної реєстрації 0110U001821 (співвиконавець науково-дослідної роботи).

Мета дослідження. Удосконалення діагностичної тактики у хворих з ЛІ, базуючись на даних вивчення клінічних, нейропсихологічних, параклінічних

характеристик та уточненні патогенетичних механізмів в гострому періоді ЛІ на підставі комплексного вивчення гемодинамічних, морфометричних, метаболічних та імунних чинників.

Задачі дослідження:

1. Проаналізувати клініко-неврологічні особливості гострого періоду ЛІ;
2. Визначити особливості порушень когнітивних функцій та емоційної сфери у хворих в гострому періоді ЛІ в залежності від віку, статі, рівня освіти, особливостей анамнезу артеріальної гіпертензії, тяжкості інсульту та встановити фактори ризику прогресування когнітивних порушень у хворих з ЛІ;
3. Оцінити показники якості життя за опитувальником SF-36 у хворих в гострому періоді ЛІ;
4. З'ясувати структурні особливості та морфометричні характеристики головного мозку (за даними МСКТ дослідження) у хворих в гострому періоді ЛІ;
5. Оцінити стан церебральної гемодинаміки та мікроциркуляторного русла у хворих в гострому періоді ЛІ;
6. Уточнити роль ендотеліальної дисфункції, імунних зрушень в гострому періоді ЛІ в залежності від віку, статі, тяжкості інсульту, даних МСКТ головного мозку.

Об'єкт дослідження: ішемічний лакунарний інсульт в гострому періоді.

Предмет дослідження: клініко-неврологічні, нейропсихологічні, нейровізуалізаційні, гемодинамічні, біохімічні, імунні показники.

Методи дослідження: клініко-неврологічне (модифікована шкала Ренкіна, модифікована шкала Національного інституту здоров'я (США) (NIHSS), індекс Бартел) та нейропсихологічне обстеження (Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA), опитувальник якості життя SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form), госпітальна шкала тривожності і депресії (HADS)); лабораторні методи дослідження (імунні параметри (оцінка вмісту CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺, CD₂₂⁺, CD₁₆⁺, імуноглобулінів А, G, M, рівня стабільного метаболіту NO (нітрит-аніону) й ендотеліну-1), нейровізуалізаційні (МСКТ головного мозку з наступним морфометричним аналізом даних та обчисленням морфометричних індексів), інструментальні (ультразвукова доплерографія (УЗДГ) магістральних судин головного мозку, капіляроскопія нігтьового ложа). Отримані результати були опрацьовані з використанням методів статистичного аналізу. Для визначення достовірності результатів дослідження проводили статистичну обробку даних з використанням програм «Excel» і «Statistica» (Version 6.0).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на основі комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного, нейровізуалізаційного, ультразвукового, капіляроскопічного, біохімічного, імунологічного дослідження проведено аналіз клініко-патогенетичних характеристик гострого періоду ЛІ.

Представлено особливості змін когнітивної та емоційної сфери в залежності від віку, статі, рівня освіти, анамнезу артеріальної гіпертензії, типу лакунарного синдрому та нейровізуалізаційних характеристик головного мозку. Підтверджено наявність когнітивних порушень різного ступеня вираженості у хворих в гострому періоді ЛІ. Уточнено, що у пацієнтів з ЛІ в гострому періоді в структурі

когнітивних розладів за шкалою MoCA домінуючими виявилися порушення пам'яті, зорово-конструктивних навичок та мови.

Проаналізовано показники якості життя у пацієнтів з ЛІ (шкала SF-36) і встановлено їх зв'язок з тяжкістю інсульту та рівнем тривожності (за шкалою HADS). З'ясовано, що в гострому періоді ЛІ оцінка якості життя за всіма рубриками SF-36 достовірно знижувалася. Встановлено вікові особливості впливу на якість життя наступних факторів: статі, тяжкості інсульту, рівня когнітивного функціонування, рівня депресії.

Встановлено, що у більшості пацієнтів ЛІ розвивався на фоні атрофії головного мозку (внутрішньої, зовнішньої та змішаної). Вперше встановлено залежність між видом атрофії та рівнем когнітивного дефіциту. Так достовірно нижче значення MoCA-тесту було у пацієнтів з морфометричними ознаками внутрішньої церебральної атрофії.

Доповнено наукові дані про характер структурних і функціональних змін церебральної гемодинаміки. Вперше у пацієнтів з ЛІ досліджено стан мікроциркуляторної ланки судинного русла. Встановлено, що для хворих з ЛІ був характерним застійний тип мікроциркуляції (розширення та подовження веноулярної ланки, порушення артеріоло-веноулярного співвідношення за калібром та довжиною, дистонія артеріолярної ланки). Вперше з'ясовані морфометричні особливості мікроциркуляторного русла за наявності атрофічного процесу головного мозку. «Німі» лакунарні вогнища вдвічі частіше виявляли у пацієнтів з великокаліберним типом мікроангіоархітекτονіки.

Підтверджено порушення синтетичної активності ендотелію в гострому періоді ЛІ. Встановлено достовірне зниження рівня нітрит-аніону та виявлено залежність даного показника від віку пацієнтів та тяжкості інсульту. Показник нітрит-аніону був достовірно нижчим у пацієнтів з повторним ЛІ та множинними ішемічними вогнищами за даними МСКТ. Встановлено залежність рівня ET-1 від тяжкості інсульту. Достовірно нижчі показники ET-1 зафіксовано у пацієнтів з повторним ЛІ та за наявності множинних лакунарних вогнищ.

Уточнено характер імунних порушень при гострому ЛІ (дефіцит клітинної ланки на тлі активації гуморальної). Встановлено взаємозв'язок між рівнем CD16⁺ та тяжкістю інсульту.

Отримані нові результати, сукупність яких забезпечує вирішення важливої науково-практичної задачі – удосконалення діагностичних підходів при ЛІ, що має сприяти оптимізації лікувальної тактики у пацієнтів з ЛІ.

Практичне значення одержаних результатів. Проведеними дослідженнями доведено, що параметри церебральної гемодинаміки та мікроциркуляторного русла, морфометричні показники головного мозку, ендотеліальна дисфункція та імунні зрушення є важливими діагностичними критеріями ЛІ, які визначають його перебіг та прогноз. На підставі вивчення особливостей когнітивної сфери у хворих з ЛІ встановлено, що факторами ризику прогресування когнітивного дефіциту є чоловіча стать, тривалий анамнез артеріальної гіпертензії без адекватної гіпотензивної терапії, великокаліберний тип будови мікроциркуляторного русла, морфометричні ознаки внутрішньої або

змішаної церебральної атрофії, наявність множинних та «німих» лакунарних вогнищ.

Доведено доцільність впровадження морфометричних характеристик та індексів для об'єктивізації церебральної атрофії у хворих з ЛП та визначення ступеня її вираженості й типу (зовнішня, внутрішня, змішана) для прогнозування когнітивного зниження.

Обґрунтовано застосування капіляроскопії, як адекватного методу діагностики структурних і функціональних змін мікроциркуляторного русла у пацієнтів з ЛП, а також інструменту динамічного спостереження з метою оцінки ефективності впливу судинних та реологічних середників в процесі терапії.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені в лікувально-діагностичний процес неврологічних відділень Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні, Тернопільської міської комунальної лікарні № 3 і використовуються в навчально-педагогічному процесі на кафедрі неврології, психіатрії, наркології та медичної психології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею автора. Тему роботи запропоновано науковим керівником. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету та завдання. Дисертантом особисто розроблено дизайн дослідження, проведено клініко-неврологічне та нейропсихологічне обстеження, виконано вимірювання основних лінійних морфометричних характеристик головного мозку та обчислено морфометричні індекси. Самостійно проведено капіляроскопічне дослідження з наступним вимірюванням та інтерпретацією отриманих результатів. Особисто проведено підготовку зразків крові для виконання лабораторних методик. Самостійно сформовано базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, їх інтерпретацію та викладення основних положень дисертації. Спільно з науковим керівником д.мед.н., проф. Шкробот С.І. сформульовано висновки та практичні рекомендації. Провідною була роль автора у підготовці наукових праць та доповідей за результатами дослідження.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на XV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2011), II науково-освітньому форумі «Академія інсульту» (Київ, 2011), підсумковій науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2012), XVI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2012), IV національному конгресі неврологів, психіатрів та наркологів України «Доказова медицина в неврології, психіатрії та наркології. Сьогодні й майбутнє» (Харків, 2012), XVII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2013), Всеукраїнській науково-практичній конференції за міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (Івано-Франківськ, 2014); XVIII міжнародному конгресі студентів та молодих

вчених (Тернопіль, 2014), науково-практичній конференції «Здобутки і перспективи внутрішньої медицини: кардіоваскулярний ризик при коморбідній патології» (Тернопіль, 2014), науково-практичній конференції «Карпатські читання» (Ужгород, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (Івано-Франківськ, 2016), науково-практичній конференції «Карпатські читання» (Ужгород, 2016), підсумковій LIX науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2016).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 23 роботи, з них: 7 – статті (4 з них – одноосібні) у наукових фахових виданнях за переліком ДАК України, в тому числі 1 стаття – у провідному закордонному виданні, 15 – тези доповідей у матеріалах наукових конференцій та конгресів; 1 патент на корисну модель.

Структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 214 сторінках друкованого тексту (з них 165 сторінок основного тексту) та складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріал та методи дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Роботу ілюстровано 29 таблицями, 30 рисунками. Бібліографічний список включає 291 джерело, з них – 104 кирилицею та 187 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. В основу роботи покладено результати комплексного обстеження 120 хворих з ішемічним лакунарним інсультом в гострому періоді, які знаходилися на обстеженні та лікуванні у неврологічних відділеннях Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні. Середній вік пацієнтів – $(62,83 \pm 0,85)$ років. Чоловіків було 75 (62,5 %), жінок – 45 (37,5 %).

Критеріями включення хворих у дослідження було встановлення діагнозу ЛІ згідно критеріїв TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), госпіталізація в першу добу захворювання, підписана інформована згода. Критеріями виключення були: пізня госпіталізація, наявність соматичної патології в стадії декомпенсації.

Групу контролю склали 20 практично здорових осіб, співставних за віком (середній вік $(62,50 \pm 1,75)$ років) та статтю (8 жінок та 12 чоловіків) з досліджуваною групою, без ознак кардіальної та церебральної патології.

Усі пацієнти пройшли стандартне клініко-неврологічне обстеження, яке включало в себе детальний збір анамнезу захворювання (первинний, повторний епізод), анамнезу життя (тривалість та ступінь артеріальної гіпертензії, регулярність прийому гіпотензивної терапії), виявлення супутньої соматичної патології. Вираженість неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою NIHSS (Odderson I.R., 1999), ступінь інвалідизації визначався за модифікованою шкалою Ренкіна (Rankin J., 1957), для оцінки активності повсякденної життєдіяльності використовувався індекс Бартел (Barthel D.W., 1965).

Нейропсихологічне обстеження включало дослідження когнітивних функцій (MoCA-тест), визначення рівня тривожності та депресії (шкала HADS), оцінку якості життя (опитувальник SF-36). Тестування проводили на 3 добу захворювання.

Стан церебральної гемодинаміки оцінювали за допомогою ультразвукової доплерографії судин головного мозку (Logidop – 4, Kranzburgler). Для дослідження мікроциркуляторного русла проводилася капіляроскопія нігтьового ложа (капіляроскоп M-70A з програмним забезпеченням AngioPro). Обстеження проводили вранці, до прийому їжі та медикаментів. Додатковими критеріями виключення були: наявність в анамнезі даних про патологію периферичних судин, тютюнопаління та ознак доклінічної стадії полінейропатії за даними ЕНМГ. Визначалися структурні характеристики (загальна довжина капіляра, довжина і калібр артеріолярної ланки, довжина і калібр веноулярної ланки, коефіцієнт звивистості артеріолярної та веноулярної ланок, артеріоло-веноулярне співвідношення за калібром та довжиною, тонус артеріол та венул, периваскулярний набряк) та показники гемодинаміки (реологічні властивості та швидкість кровотоку). Визначали тип мікроангіоархітекtonіки: дрібнокаліберний (при діаметрі артеріол до 5,59 мкм), середньокаліберний (при діаметрі артеріол від 5,6 мкм до 6,99 мкм) та великокаліберний (при діаметрі артеріол 7,0 мкм та більше).

Методом комп'ютерної томографії головного мозку (Astelon 4, Toshiba) досліджувались нейровізуальні характеристики, зокрема атрофія та вогнищеві зміни. У 50 пацієнтів проведено морфометричний аналіз комп'ютерних томограм з вимірюванням основних розмірів черепа та головного мозку і наступним обчисленням морфометричних індексів (біфронтальний індекс (БФІ), бікаудатний індекс (БКІ), індекс центральної частини бічного шлуночка (ЦЧБШ), індекс лобового рога (ІЛР), шлуночковий індекс (ШІ), індекс фронтальних рогів (ІФР), індекс Шлатенбрандта-Нюрнберга (ІШН)). З метою встановлення факторів ризику прогресування когнітивних порушень у даної групи пацієнтів було оцінено катамнез ЛІ (проведено повторне тестування за шкалою MoCA через 10-12 місяців).

У зразках венозної крові хворих (сироватці, плазмі), відібраної натще на 1 добу стаціонарного лікування, проводили визначення концентрації нітрит-аніону в калориметричній реакції (за Green L.C., David A.W.) та ендотеліну-1 за допомогою «набору ІФА для визначення ендотеліну-1 EIA-3420». Дослідження субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів (CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{22}^+ , CD_{16}^+) проводили методом проточної цитофлуориметрії, показників гуморального імунітету (імуноглобулінів G, M, A) – за допомогою тесту Манчіні.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програм «Excel» і «Statistica» (Version 6.0).

Результати дослідження та їх обговорення. У обстежених пацієнтів з ЛІ виявлено фонову та супутню патологію, а саме артеріальну гіпертензію – у 103 хворих (85,83 %), цукровий діабет – у 22 хворих (18,33 %), ішемічну хворобу серця – у 79 (65,83 %), у тому числі з порушенням ритму – у 18 (15 %).

Підвищення артеріального тиску реєстрували в середньому впродовж $(10,24 \pm 0,67)$ років. У 7 пацієнтів (6,8 %) встановлено 1 ступінь артеріальної гіпертензії, у 69 пацієнтів (66,99 %) – 2 ступінь та у 27 хворих (26,21 %) – 3 ступінь артеріальної гіпертензії. За даними анамнезу, 19 пацієнтів (18,45 %) постійно приймали гіпотензивні препарати, 62 пацієнтів (60,19 %) – приймали нерегулярно і 22 (21,36 %) – взагалі не отримували лікування.

За характеристиками основних клінічних типів ЛІ, пацієнти розподілилися наступним чином: моторний тип ЛІ – у 25 хворих (20,83 %), сенсорний тип – у 16 хворих (13,33 %), сенсо-моторний – у 31 хворого (25,84 %), тип дизартрії та незграбної руки – у 24 хворих (20 %), атактичного геміпарезу – у 7 хворих (5,83 %). У 17 хворих (14,17 %) діагностували недиференційований тип, оскільки виявлені симптоми не відповідали жодному з зазначених класичних типів ЛІ.

Згідно шкали NIHSS легкий неврологічний дефіцит виявлено у 96 (80 %) хворих, неврологічний дефіцит середньої тяжкості – в 24 (20 %) хворих. За шкалою Ренкіна у 51 хворого (42,5 %) був 1 ступінь інвалідизації, 2 ступінь інвалідизації встановлено у 41 хворого (34,17 %), 3 ступінь – у 17 хворих (14,17 %) і у 11 пацієнтів (9,16 %) – 4 ступінь інвалідизації. Залежність від навколишніх за індексом Бартел була вираженою у 13 пацієнтів (10,83 %), помірною – у 56 (46,67 %), легкою – у 10 (8,33 %), а решта (41 хворий, 34,17 %) були функціонально незалежними.

За шкалою MoCA когнітивні розлади різного ступеня вираженості діагностували у 95 % обстежених, з них: помірне когнітивне зниження – у 54,2 % хворих, когнітивне зниження на рівні деменції – у 40,8 % (табл. 1).

Серед рубрик найбільших відхилень зазнали: «пам'ять» ($p < 0,01$), «зорово-конструктивні навички» ($p < 0,01$) та «мова» ($p < 0,01$).

Таблиця 1

Показники когнітивного функціонування хворих з ЛІ (за MoCA), (M±m)

| Рубрика | Хворі з ЛІ, (n=120) | Контроль |
|---|---------------------|------------|
| зорово-конструктивні навички | 2,19±0,11* | 4,23±0,48 |
| назви | 2,75±0,05 | 2,88±0,34 |
| увага | 5,09±0,09 | 5,68±0,34 |
| мова | 1,12±0,05 * | 2,70±0,36 |
| абстракція | 1,52±0,06 | 1,83±0,37 |
| пам'ять | 1,43±0,11 * | 3,73±1,27 |
| орієнтація | 5,43±0,07 | 5,99±0,11 |
| сума балів | 19,58±0,32 * | 27,37±2,20 |
| Примітка. * – достовірна різниця у порівнянні з контролем, $p < 0,01$ | | |

Достовірної різниці значень MoCA-тесту у групах чоловіків та жінок встановлено не було ($p > 0,05$). З віком спостерігалася чітка тенденція до поглиблення когнітивного дефіциту за рахунок наступних рубрик: «зорово-конструктивні навички», «увага», «мова» та «пам'ять» ($p < 0,01$).

Сумарний бал шкали MoCA у хворих з моторним типом ЛІ становив $(20,0 \pm 0,68)$ бала, з сенсорним типом – $(20,56 \pm 1,04)$ бала, з типом атактичного

геміпарезу – $(20,29 \pm 0,89)$ бала, з сенсо-моторним типом – $(19,65 \pm 0,67)$ бала, з варіантом дизартрії та незграбної руки – $(19,58 \pm 0,69)$ бала, з недиференційованим типом ЛІ – $(17,65 \pm 0,59)$ бала. При недиференційованому типі ЛІ зафіксовано найнижчий показник когнітивного функціонування за шкалою МоСА ($p < 0,05$), поряд з цим у даній групі переважало ураження тім'яної частки згідно МСКТ (52,94 %), що корелює з даними Filley С.М. (2011).

Встановлено залежність показника когнітивного функціонування за шкалою МоСА від віку пацієнтів ($r = -0,61$, $p = 0,001$) та рівня освіти ($r = 0,50$, $p = 0,001$). Тривалий анамнез артеріальної гіпертензії негативно позначився на функції «орієнтація» ($r = -0,48$, $p = 0,015$), а регулярний прийом гіпотензивних препаратів поєднувався з кращим показником «пам'яті» ($r = 0,42$, $p = 0,036$).

За даними шкали HADS у 60 % хворих в гострому періоді ЛІ діагностували субклінічно чи клінічно виражену тривожність, у 47 % – субклінічно чи клінічно виражену депресію. У 7,5 % пацієнтів – клінічно виражену депресію в поєднанні з клінічно вираженою тривожністю, що може суттєво впливати на перебіг гострого періоду ЛІ та процес реабілітації. У групі жінок частка осіб з тривожними та депресивними розладами (за шкалою HADS) була більшою (62,9 % – тривожність та 49 % – депресія, проти, 56 % та 44 % – у чоловіків) (Broomfield N.M. et al., 2014). Середнє значення рівня депресії не виходило за межі норми у хворих до 70 років, а тривожності – лише у пацієнтів у віці до 50 років.

Індекс Бартел та результат шкали Ренкіна мали різноспрямований зв'язок з вираженістю тривожності та депресії, що узгоджується з даними інших досліджень (Vuletić V. et al., 2012; Кухленко Р.В., 2015).

У групах чоловіків та жінок спектр залежностей між характеристиками емоційної та когнітивної сфер був схожим, проте в групі чоловіків більш позначений був вплив тривожності ($r = -0,52$, $p = 0,001$), а в групі жінок – депресії ($r = -0,44$, $p = 0,001$).

В гострому періоді ЛІ встановлено достовірне ($p < 0,01$) зниження оцінки якості життя за всіма рубриками шкали SF-36. У чоловіків оцінка якості життя за більшістю рубрик шкали виявилася вищою ($p < 0,05$).

Результати SF-36 у групах хворих з різною тяжкістю інсульту мали достовірну різницю за такими категоріями, як «фізичне функціонування» ($p < 0,05$) та «фізична складова рольового функціонування» ($p < 0,01$). Встановлено залежність рубрик SF-36, що відображають фізичне функціонування: обернену – із значенням шкали NIHSS («фізична складова рольового функціонування» – $r = -0,34$, $p = 0,003$) та пряму – з індексом Бартел («фізичне функціонування» – $r = 0,32$, $p = 0,005$, «фізична складова рольового функціонування» – $r = 0,30$, $p = 0,008$). Емоційний стан пацієнтів негативно позначився на рубриках «загального здоров'я» ($r = -0,39$, $p = 0,001$) та «життєвої активності» ($r = -0,30$, $p = 0,010$).

Встановлено тенденцію до зниження показника «фізичного функціонування» та «фізичної складової рольового функціонування» із наростанням ступеня інвалідизації за шкалою Ренкіна ($p > 0,05$), а також – достовірне зниження рівня «соціального функціонування» у хворих з 4 ступенем інвалідизації ($p < 0,05$).

За даними МСКТ головного мозку одиничне лакунарне вогнище було виявлено у 62 хворих (51,67 %), множинні вогнища ішемії малих розмірів – у 58 (48,33 %). У 41 хворого (34,17 %) з первинним епізодом інсульту діагностували множинні вогнища ішемії.

За результатами аналізу основних морфометричних характеристик головного мозку за даними МСКТ встановлено, що у 72 % пацієнтів ЛІ розвинувся на тлі атрофічного процесу головного мозку (табл. 2).

Таблиця 2

Морфометричні характеристики головного мозку хворих з ЛІ за даними комп'ютерної томографії, (M±m)

| Показник | Хворі з ЛІ, n=50 | Контроль |
|--|---------------------|------------|
| ширина ІІІ шлуночка, см | 0,66±0,04 * | 0,35±0,14 |
| ширина правого бокового шлуночка, см | 1,16±0,05 * | 0,73±0,10 |
| ширина лівого бокового шлуночка, см | 1,20±0,05 * | 0,69±0,10 |
| ширина субарахноїдального простору на рівні полюса лобної частки, см | 0,51±0,05 * | 0,16±0,01 |
| ширина субарахноїдального простору на рівні Сільвієвої борозни, см | 0,60±0,04 * | 0,17±0,02 |
| БФІ | 0,35±0,01 | 0,30±0,02 |
| БКІ | 0,17±0,01 * | 0,13±0,02 |
| ЩЧБШ | 7,09±0,20 | 5,91±0,40 |
| ІІІ | 0,56±0,02 * | 0,34±0,04 |
| ІФР | 0,60±0,01 | 2,03±0,07 |
| Індекс Шлатенбрандта-Нюрнберга | 26,31±1,43 * | 53,72±3,08 |
| Примітка. * – достовірна різниця у порівнянні з контролем, p<0,01 | | |

У 18 % хворих виявлено морфометричні ознаки внутрішньої церебральної атрофії, у 26 % пацієнтів – зовнішньої та у 28 % – змішаної.

Ознаки церебральної атрофії реєструвалися у чоловіків майже вдвічі частіше, ніж у жінок (80,6 %, проти 50 %). Встановлено достовірну різницю (p<0,01) ширини субарахноїдальних просторів на рівні лобних часток у репрезентативних за віком групах жінок і чоловіків, у той час, різниці за шириною субарахноїдальних просторів на рівні скроневих часток не було.

У віковій групі 51-60 років переважали хворі з ознаками внутрішньої церебральної атрофії – 26,32 %, у групі 61-70 років та серед старших за 70 років – з ознаками змішаної церебральної атрофії (31,82 % та 55,56 %, відповідно).

Діагностовано окремі клініко-морфометричні співвідношення: пацієнти з ознаками внутрішньої церебральної атрофії продемонстрували достовірно (p<0,05) нижчий результат МоСА-тесту ((17,56±0,60) бала) у порівнянні з пацієнтами із ознаками змішаної церебральної атрофії ((20,21±0,75) бала). Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між значенням шкали МоСА та: розміром лівого бокового шлуночка (r=-0,36, p=0,010), БФІ (r=-0,35, p=0,012).

Кореляцій між тяжкістю неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS та морфометричними індексами встановлено не було.

Відповідно до даних УЗДГ судин голови у 46 хворих (40,71 %) діагностовано стеноз магістральних артерій більше 40 %, у 3 пацієнтів (2,65 %) – оклюзію внутрішньої сонної артерії. Вертеброгенно обумовлену компресію хребтових артерій виявлено у 66 пацієнтів (58,41 %), ангіоспазм інтракраніальних судин – у 77 (68,14 %), патологічну звивистість судин – у 67 (59,29 %), склероз сонних артерій – у 23 (20,35 %). У молодшій віковій групі переважали функціональні розлади (ангіоспазм – 80 %), а в старших – структурні (стеноз – 92 %, склероз судинної стінки – 60 %) зміни судин головного мозку.

У гострому періоді ЛІ отримано наступні показники капілярного русла: калібр артеріол був у межах норми, калібр венул перевищував норму на 16,6 % ($(8,16 \pm 0,16)$ мкм), що відповідає незначному порушенню артеріоло-венулярної рівноваги за калібром; показник загальної довжини капіляра також знаходився в межах норми, однак середня довжина венули ($(168,19 \pm 6,89)$ мкм) у 35,8 % перевищувала довжину артеріоли ($(123,88 \pm 5,34)$ мкм), що відповідає помірному порушенню артеріоло-венулярної рівноваги за довжиною; коефіцієнт звивистості артеріол становив $(0,087 \pm 0,006)$, венул – $(0,086 \pm 0,007)$. Виявлено помірно виражені ознаки дистонії як артеріолярного ($0,155 \pm 0,009$), так і венулярного сегментів ($0,106 \pm 0,005$). Виявлено зв'язок величини периваскулярного набряку з швидкістю кровотоку в капілярному руслі ($r = -0,35$, $p = 0,001$), рівнем ЕТ-1 в сироватці крові ($r = 0,51$, $p = 0,007$) та вмістом нітрит-аніону ($r = -0,40$, $p = 0,046$).

У всіх вікових групах спостерігалися однотипні зміни з боку структурних характеристик капілярного русла: розширення та подовження венулярної ланки і, відповідно, порушення артеріоло-венулярного співвідношення за калібром та довжиною, спазм артеріол, дистонія артеріолярної ланки капілярного русла.

При ЛІ з однаковою частотою діагностували середньокаліберний (43,14 %) та дрібнокаліберний (41,18 %) тип мікроангіоархітектоніки, великокаліберний – майже втричі рідше (15,68 %). При середньо- та великокаліберному типах мікроангіоархітектоніки частіше виявляли множинні вогнища ішемії на МСКТ (50 % та 56,3 %, відповідно). У пацієнтів з дрібно- та середньокаліберним типами мікроангіоархітектоніки відсоток «німих» вогнищ був однаковим (29,6 % та 30,9 %, відповідно), а з великокаліберним – достовірно вищим – 56,3 %. Атрофічний процес головного мозку діагностували у 65 % пацієнтів з дрібнокаліберним типом мікроангіоархітектоніки, 71,4 % – з середньокаліберним типом та у 88,9 % пацієнтів з великокаліберним типом мікроангіоархітектоніки.

Окрім структурних характеристик мікроциркуляторного русла, нами проведено оцінку реологічних показників (швидкості кровотоку, в'язкості крові). Так, у 68 (66,7 %) пацієнтів виявлено значне зниження швидкості кровотоку, у 34 (33,3 %) – помірне зниження. Щодо в'язкості крові, то у 81 (79,4 %) пацієнта спостерігали зернистість потоку еритроцитів (2 ступінь порушення в'язкості), а у 21 (20,6 %) пацієнта – уповільнення кровотоку (1 ступінь порушення в'язкості). Нами зафіксована негативна динаміка реологічних показників у вікових групах – 2/3 пацієнтів у віці старше 60 років мали значні розлади мікроциркуляції, що

формує підґрунтя для тромбозу капілярів та, як наслідок, порушення кровопостачання в басейні пенетруючих артерій.

Рівень нітрит-аніону у першу добу гострого періоду ЛІ був достовірно ($p < 0,01$) нижчим за значення контрольної групи ($(1,43 \pm 0,05)$ мкмоль/л, проти $(3,90 \pm 0,07)$ мкмоль/л), що свідчить про ендотеліальну дисфункцію. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем нітрит-аніону та тяжкістю інсульту за шкалою NIHSS ($r = -0,36$, $p = 0,035$). У першу добу повторного ЛІ показник нітрит-аніону був достовірно нижчим, ніж при первинному епізоді ($p < 0,01$). Така ж тенденція простежувалася і у випадку наявності множинних лакунарних вогнищ в головному мозку ($p < 0,01$).

Рівень ET-1 в гострому періоді ЛІ був достовірно ($p < 0,01$) вищим за контрольний – $(1,73 \pm 0,08)$ пг/мл проти $(0,47 \pm 0,01)$ пг/мл. Встановлено прямий помірної сили зв'язок між тяжкістю інсульту за шкалою NIHSS та рівнем ET-1 ($r = 0,71$, $p = 0,001$). У хворих з множинними вогнищами ішемії на МСКТ головного мозку показник ET-1 становив $(1,47 \pm 0,10)$ пг/мл, що достовірно ($p < 0,01$) нижче у порівнянні з пацієнтами з одиничним вогнищем ішемії на МСКТ – $(1,92 \pm 0,12)$ пг/мл. Відсутність кореляції між вмістом ET-1 та нітрит-аніоном ($r = -0,15$, $p = 0,385$) дозволяє стверджувати, що ЛІ виникає на тлі порушення фізіологічного взаємозв'язку між цими протилежно направленими чинниками.

У гострому періоді ЛІ діагностовано ознаки дизрегуляції та дефіциту клітинної ланки імунітету на тлі активація гуморальної. Так, у першу добу ЛІ встановлено достовірне ($p < 0,01$) зниження рівня субпопуляцій CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ та CD_{22}^+ при підвищенні рівня CD_{16}^+ ($p < 0,05$), що відповідає I ступеню імунних порушень. Слід зазначити, що зміни гуморальної ланки імунітету носили більш виражений характер, зокрема, зростання вмісту Ig G відповідало II ступеню, а Ig M та Ig A – III ступеню імунних порушень. В загальній групі встановлено залежність рівня CD_{16}^+ від тяжкості інсульту за шкалою NIHSS ($r = 0,50$, $p = 0,014$), індексу Бартел ($r = -0,52$, $p = 0,010$) та рівня ET-1 в сироватці крові ($r = 0,58$, $p = 0,003$). У всіх вікових групах зміни імунного статусу відображали тенденції загальної вибірки. У хворих з ЛІ середнього ступеня тяжкості показники Ig A, Ig M та Ig G були вищими, проте різниця не носила достовірного характеру ($p > 0,05$). Зафіксовано тенденцію до слабшої реакції гуморальної ланки імунітету у хворих з проявами депресії, зокрема нижчий рівень Ig A ($p = 0,071$).

Катамнестично (через 10-12 місяців після перенесеного ЛІ) 50 пацієнтів були повторно тестовані за шкалою MoCA: середнє значення шкали становило $(19,0 \pm 0,50)$ балів, що достовірно нижче за результат в гострому періоді – $(19,52 \pm 0,53)$ балів ($p < 0,01$).

Як і в гострому періоді ЛІ, показники шкали MoCA у групі чоловіків та жінок не відрізнялися ($p > 0,05$). Однак, через рік після перенесеного ЛІ лише у групі чоловіків когнітивне функціонування зазнавало достовірного зниження ($(19,00 \pm 0,54)$ балів, проти $(19,64 \pm 0,56)$ балів) ($p < 0,01$). Також встановлено достовірне ($p < 0,01$) зниження показників когнітивного функціонування у групах з морфометричними ознаками внутрішньої ($(16,33 \pm 0,47)$ балів у відновному періоді проти $(17,56 \pm 0,60)$ балів в гострому періоді) та змішаної церебральної атрофії

((19,79±0,75) балів у відновному періоді проти (20,21±0,75) балів в гострому періоді).

Отримані дані дали можливість виділити додаткові фактори ризику прогресування когнітивного дефіциту у хворих після перенесеного ЛІ: чоловіча стать, великокаліберний тип мікроангіоархітекtonіки за даними капіляроскопії нігтьового ложа та ознаки внутрішньої або змішаної церебральної атрофії за даними МСКТ головного мозку.

На підставі проведеного дослідження запропоновано схему розвитку та взаємодії основних патогенетичних механізмів ЛІ. Так, зниження рівня NO при підвищенні вмісту ET-1 в поєднанні з втратою фізіологічного балансу між даними показниками веде до розвитку ендотеліальної дисфункції. Порушення функції ендотелію, особливо, за умови великокаліберного типу мікроангіоархітекtonіки сприяє виникненню змін в структурі та функції капілярів – розширення венул, зниження їхнього тонуусу та швидкості кровотоку. Порушується дренажна функція капіляра та зростає величина периваскулярного набряку, що веде до пошкодження гемато-енцефалічного бар'єру. Внаслідок пошкодження гемато-енцефалічного бар'єру, запускаються імунні механізми, як локальні, так і генералізовані, сприяючи розвитку «німих» лакунарних вогнищ та церебральної атрофії.

Наслідки взаємодії зазначених вище факторів проявляються у вигляді неврологічного дефіциту, когнітивних порушень та розладів емоційної сфери.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування і практичне вирішення актуальної наукової проблеми, що полягає в уточненні патогенетичних механізмів гострого лакунарного інсульту на підставі вивчення гемодинамічних, морфометричних та метаболічних чинників для удосконалення діагностичної тактики.

2. В гострому періоді лакунарного інсульту переважали сенсо-моторний тип (25,8 %), моторний тип (20,8 %) та за типом дизартрії та незграбної руки (20 %), у 14,2 % хворих виявлено недиференційований тип. В гострому періоді лакунарного інсульту домінували (80 %) хворі із легким неврологічним дефіцитом за шкалою NIHSS, 1 та 2 ступенями інвалідизації за шкалою Ренкіна (76,7 %), помірною та вираженою функціональною неспроможністю за індексом Бартел (57,5 %).

3. У 95 % хворих в гострому періоді лакунарного інсульту діагностували когнітивний дефіцит, який, за скринінговою шкалою MoCA, відповідав помірному когнітивному зниженню. У структурі когнітивних розладів достовірно ($p < 0,01$) страждали функції «пам'яті», «зорово-конструктивних навичок» та «мови». Достовірно нижчий ($p < 0,05$) рівень когнітивного функціонування мали пацієнти з недиференційованим варіантом лакунарного інсульту. Встановлено зв'язок когнітивного функціонування та рівня освіти ($r = 0,50$, $p = 0,001$) і віку

($r=-0,61$, $p=0,001$). Регулярний прийом гіпотензивних препаратів поєднувався з кращими показниками «пам'яті» ($r=0,42$, $p=0,036$).

4. При лакунарному інсульті прояви тривожності (субклінічної, клінічної) спостерігалися у 60 % обстежених, а депресії (субклінічної, клінічної) – у 47 %, причому тривожність та депресія негативно впливали на показники когнітивного функціонування, у чоловіків за рахунок тривожності ($r=-0,52$, $p=0,001$), у жінок – депресії ($r=-0,43$, $p=0,001$).

5. Хворі в гострому періоді лакунарного інсульту продемонстрували достовірне зниження оцінки якості життя за усіма рубриками шкали SF-36, зокрема найнижчими були показники рубрик фізичне функціонування, соціальне функціонування, емоційна складова і фізична складова рольового функціонування. Виявлено зв'язок фізичного компоненту здоров'я та тяжкості інсульту ($r=-0,34$, $p=0,003$), психічного здоров'я та рівня тривожності ($r=-0,39$, $p=0,001$).

6. У 72 % пацієнтів лакунарний інсульт розвинувся на тлі атрофічного процесу головного мозку. Ознаки церебральної атрофії були більш поширеними в когорті чоловіків (у 80,56 % випадків, проти 50 % – у жінок). Встановлено зв'язок між видом атрофії та рівнем когнітивного дефіциту, так достовірно нижче значення МоСА-тесту було у пацієнтів з морфометричними ознаками внутрішньої церебральної атрофії ($p<0,05$).

7. В гострому періоді лакунарного інсульту переважали хворі із застійним типом мікроциркуляції. «Німі» лакунарні вогнища вдвічі частіше виявляли у пацієнтів із великокаліберним типом мікроангіоархітектоніки.

8. В гострому періоді лакунарного інсульту діагностовано порушення синтетичної активності ендотелію: зниження рівня нітрит-аніону та підвищення – ET-1 ($p<0,01$), у поєднанні з втратою фізіологічної взаємозв'язку між ними ($r=-0,15$, $p=0,385$). Виявлено залежність даних показників від тяжкості інсульту за шкалою NIHSS: нітрит-аніон ($r=-0,33$, $p=0,001$), ET-1 ($r=0,63$, $p=0,001$). Рівень нітрит-аніону був достовірно нижчим у пацієнтів з повторним ЛІ та у випадку наявності множинних лакунарних вогнищ ($p<0,01$).

9. В гострому періоді лакунарного інсульту встановлено дефіцит клітинної ланки на тлі активації гуморальної ланки імунної системи. Діагностовано I ступінь імунних порушень: зниження рівня субпопуляцій CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ та CD_{22}^+ ($p<0,01$) та підвищення рівня CD_{16}^+ ($p<0,05$). Вміст Ig M, Ig G та Ig A у загальній вибірці був достовірно ($p<0,01$) підвищеним, що відповідало II (Ig G) та III (Ig M та Ig A) ступеню імунних порушень. Встановлено кореляцію між рівнем CD_{16}^+ та тяжкістю інсульту за шкалою NIHSS ($r=0,50$, $p=0,014$).

10. До додаткових факторів ризику прогресування когнітивних розладів слід віднести: чоловічу стать, тривалий анамнез артеріальної гіпертензії без адекватної гіпотензивної терапії, великокаліберний тип будови мікроциркуляторного русла, морфометричні ознаки внутрішньої або змішаної церебральної атрофії, наявність множинних та «німих» лакунарних вогнищ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою комплексної характеристики клінічної картини ЛІ доцільно застосовувати скринінгові шкали для оцінки когнітивної (шкала МоСА) та емоційної (шкала HADS) сфер.

2. Отримані в дисертаційній роботі дані дали можливість виділити додаткові фактори ризику прогресування когнітивних порушень у хворих з ЛІ (чоловіча стать, тривалий анамнез артеріальної гіпертензії без адекватної гіпотензивної терапії, великокаліберний тип будови мікроциркуляторного русла, морфометричні ознаки внутрішньої або змішаної церебральної атрофії, наявність множинних та «німих» лакунарних вогнищ).

3. На підставі отриманих в роботі даних запропоновано використовувати метод капіляроскопії для діагностики структурних та функціональних змін мікроциркуляторного русла у пацієнтів з ЛІ, а також динамічного спостереження.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Салій М. І. Лакунарний інсульт: актуальність, проблематика та деякі клінічні особливості / М. І. Салій // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2014. – № 1 (20). – С. 104-108.

2. Салій М. І. Деякі особливості змін мікроциркуляторного русла у хворих в гострому періоді лакунарного інсульту / М. І. Салій // Вісник наукових досліджень. – 2014. – № 1. – с. 24-28

3. Салій М. І., Шкробот С. І. Якість життя у пацієнтів з ішемічним лакунарним інсультом / М. І. Салій, С. І. Шкробот // Український вісник психоневрології. – м. Харків, 2014. – т. 22, вип. 1(78). – с. 50-54 *(Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку)*.

4. Салій М. И., Салій З. В., Шкробот С. И. Некоторые особенности морфометрических характеристик головного мозга у больных с лакунарным инсультом / М. И. Салій, З. В. Салій, С. И. Шкробот // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – № 12, вып. 2. – с. 33-37. *(Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку)*.

5. Салій М. І. Ендотеліальна дисфункція у хворих на гострий лакунарний інсульт / М. І. Салій // Міжнародний неврологічний журнал. – 2015. – № 3(73). – С. 170-172.

6. Салій М. І. Імунні порушення в гострому періоді лакунарного інсульту / М. І. Салій // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2016. – № 4 (28). – С. 94-97.

7. Салій М. І., Шкробот Л. В. Фактори ризику розвитку та прогресування когнітивних порушень у хворих з лакунарним інсультом. / М. І. Салій, Л. В. Шкробот // Вісник наукових досліджень. – м. Тернопіль, 2016. – № 4 (85). –

с. 98-100 (*Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку*).

8. Пат. 98537 Україна, МПК (2015.01) А 61 В, 6/00. Спосіб прогнозування наростання когнітивних порушень у хворих на гострий лакунарний інсульт / Шкробот С. І., Салій М. І.; заявник та патентовласник Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського. – № 201413373; заявл. 12.12.14; опубл. 27.04.15, Бюл. № 8.

9. Салій М. І., Шкробот С. І., Салій З. В. Динаміка вмісту стабільного метаболіту оксиду азоту у хворих в гострому періоді лакунарного інсульту / М. І. Салій, С. І. Шкробот, З. В. Салій // Матеріали другого науково-освітнього форуму «Академія інсульту». – Київ: УАБІ, 2011. – 19 с. (*Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку*).

10. Салій М. І., Шкробот С. І., Салій З. В. Стан мнестичних функцій у хворих з лакунарним інсультом / М. І. Салій, С. І. Шкробот, З. В. Салій // Матеріали XI з'їзду ВУЛТ. – Київ: Українські медичні вісті ВУЛТ, 2011. – Том 9, №1-4. – 187 с. (*Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку*).

11. Салій М. І. Стан церебральної гемодинаміки у пацієнтів з лакунарним інсультом / М. І. Салій // Матеріали XV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. – Тернопіль: ТДМУ, 2011. – 154 с.

12. Салій М. І., Шкробот С. І. Особливості клініки гострого періоду лакунарного інсульту / М. І. Салій, С. І. Шкробот // Український вісник психоневрології. – м. Харків, 2012. – т. 20, вип. 3(72). – с. 136 (*Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку*).

13. Салій М. І. Стан мікроциркуляторної ланки судинного русла у пацієнтів з лакунарним інсультом / М. І. Салій // Матеріали XVI міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. – 23-25 квітня 2012 р., м. Тернопіль. – 2012. – с. 124

14. Салій М. І., Шкробот С. І. Особливості неврологічного дефіциту в гострому періоді лакунарного інсульту / М. І. Салій, С. І. Шкробот // Збірник матеріалів конф. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». – Тернопіль, ТДМУ. – 2012. – С. 69-70. (*Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку*).

15. Салій М. І. Оцінка стану когнітивних функцій за шкалою MoCA у пацієнтів з лакунарним інсультом / М. І. Салій // Матеріали XVII міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. – 22-24 квітня 2013р., м. Тернопіль. – 2013. – с.152

16. Салій М. І., Шкробот С. І. Тривожно-депресивні розлади у хворих з гострим ішемічним лакунарним інсультом / М. І. Салій, С. І. Шкробот // Український неврологічний журнал. – м. Київ, 2013. – № 3(28) – с. 150-151

(Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).

17. Салій М. І., Шкробот С. І. Клініко-морфологічні паралелі між гіпертонічною хворобою та лакунарним інсультом / М. І. Салій, С. І. Шкробот // Збірник тез Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» 13-14 березня 2014 р. – м. Івано-Франківськ, 2014. – с. 59-60 *(Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку).*

18. Салій М. І. Фактори, що впливають на стан зорово-конструктивних навичок у хворих з лакунарним інсультом / М. І. Салій // Матеріали XVIII міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. – 28-30 квітня 2014р., м. Тернопіль. – 2014. – с.127

19. Салій М. І., Салій І. І. Оцінка зорово-конструктивних навичок у хворих з ішемічним лакунарним інсультом / М. І. Салій, І. І. Салій // Міжрегіональна науково-практична інтернет-конференція молодих вчених та студентів. – м. Луганськ – 2014. *(Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

20. Салій М. І. Рівень ET-1 в гострому періоді лакунарного інсульту / М. І. Салій // Матеріали XIX міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. – 27-29 квітня 2015р., м. Тернопіль. – 2015. – с.193

21. Салій М. І., Шкробот С. І. Лакунарний інсульт: основні патогенетичні механізми та підходи до лікування / М. І. Салій, С. І. Шкробот // Матеріали науково-практичної конференції «Карпатські читання» Ужгород, 4-6 червня 2015 р. – С. 35 *(Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

22. Салій М. І., Шкробот С. І. Показники клітинного і гуморального імунітету у хворих на лакунарний інсульт залежно від змін на МСКТ / М. І. Салій, С.І. Шкробот // Матеріали науково-практичної конференції «Карпатські читання» Ужгород, 9-11 червня 2016 р. – С. 25 *(Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

23. Салій М. І., Шкробот С. І. Когнітивне функціонування у хворих із лакунарним інсультом залежно від типу церебральної атрофії / М. І. Салій, С. І. Шкробот // Міжнародний неврологічний журнал. – 2016. – № 3(81). – С. 158 *(Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

АНОТАЦІЯ

Салій М. І. Оптимізація діагностики лакунарного інсульту з урахуванням гемодинамічних, нейровізуалізаційних та нейропсихологічних характеристик – Рукопис.

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

Дисертаційна робота присвячена встановленню особливостей гострого періоду лакунарного інсульту на підставі вивчення клінічних, нейропсихологічних, лабораторних та нейровізуалізаційних показників для удосконалення діагностичної тактики у хворих з ЛІ.

За результатами комплексного обстеження 120 хворих з ішемічним лакунарним інсультом було підтверджено наявність когнітивних порушень різного ступеня вираженості та встановлено особливості змін когнітивної й емоційної сфери в залежності від віку, статі, рівня освіти, анамнезу артеріальної гіпертензії, типу лакунарного синдрому та нейровізуалізаційних характеристик головного мозку. У 72 % пацієнтів ЛІ розвивався на фоні атрофії головного мозку (внутрішньої, зовнішньої та змішаної). Доведено, що наявність морфометричних ознак внутрішньої або змішаної церебральної атрофії, є фактором прогресування когнітивного дефіциту. Підтверджено роль чоловічої статі та змін емоційної сфери в якості додаткових чинників формування когнітивного дефіциту.

Встановлено домінування застійного типу мікроциркуляції та морфометричні особливості мікроциркуляторного русла за наявності атрофічного процесу головного мозку. «Німі» лакунарні вогнища вдвічі частіше виявляли у пацієнтів з великокаліберним типом мікроангіоархітектоники.

Підтверджено порушення синтетичної активності ендотелію в гострому періоді ЛІ та показано достовірно нижчі показники стабільного метаболіту NO та ET-1 у пацієнтів з повторними ЛІ та за наявності множинних лакунарних вогнищ.

Ключові слова: лакунарний інсульт, когнітивні розлади, ендотеліальна дисфункція, мікроциркуляція, морфометрія головного мозку.

АННОТАЦІЯ

Салий М. И. Оптимизация диагностики лакунарного инсульта с учетом гемодинамических, нейровизуализационных и нейропсихологических характеристик – Рукопись.

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

Диссертация посвящена установлению особенностей острого периода лакунарного инсульта на основании изучения клинических, нейропсихологических, лабораторных и нейровизуализационных показателей для совершенствования диагностической тактики у больных с ЛИ.

По результатам комплексного обследования 120 больных с ишемическим лакунарным инсультом было подтверждено наличие когнитивных нарушений разной степени выраженности и установлены особенности изменений когнитивной и эмоциональной сферы в зависимости от возраста, пола, уровня образования, анамнеза артериальной гипертензии, типа лакунарного синдрома и нейровизуализационных характеристик головного мозга. У 72 % пациентов ЛИ развивался на фоне атрофии головного мозга (внутренней, внешней и

смешанной). Доказано, что наличие морфометрических признаков внутренней или смешанной церебральной атрофии, является фактором прогрессирования когнитивного дефицита. Подтверждена роль мужского пола и изменений эмоциональной сферы в качестве дополнительных факторов формирования когнитивного дефицита.

Установлено доминирование застойного типа микроциркуляции и морфометрические особенности микроциркуляторного русла при наличии атрофического процесса головного мозга. «Немые» лакунарные очага вдвое чаще проявляли у пациентов с крупнокалиберным типом микроангиоархитектоники.

Подтверждено нарушение синтетической активности эндотелия в остром периоде ЛИ и показано достоверно более низкие показатели стабильного метаболита NO и ЭТ-1 у пациентов с повторными ЛИ и при наличии множественных лакунарных очагов.

Ключевые слова: лакунарный инсульт, когнитивные расстройства, эндотелиальная дисфункция, микроциркуляция, морфометрия головного мозга.

SUMMARY

Salii M. I. Optimization of diagnostics of lacunar stroke with consideration of hemodynamic, neuroimaging and neuropsychological characteristics – Manuscript.

Thesis work for a candidate's degree by specialty 14.01.15 – nervous diseases. – P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, 2017.

The thesis work is devoted to determination of characteristics of the acute period of lacunar stroke on the grounds of study of clinical, neuropsychological, laboratory and neuroimaging parameters for improvement of diagnostic tactics in patients with LS.

As a result of a comprehensive examination of 120 patients with ischemic lacunar stroke, the presence of cognitive disorders of different severity and the peculiarities of changes of cognitive and emotional-volitional sphere, depending on age, sex, education level, history of arterial hypertension, type of lacunar syndrome and neuroimaging characteristics of the brain was confirmed. In 72 % of patients, LS developed on the background of brain atrophy (internal, external and mixed). It is proved that the presence of morphometric signs of internal or mixed cerebral atrophy is a predicative of progression of cognitive deficits. The role of male sex and changes in emotional and volitional sphere as additional factors in the formation of cognitive deficits was proved.

Dominance of a stagnant type of microcirculation and morphometric features of the microcirculatory bloodstream in case of presence of atrophic process of the brain was found. Silent lacunar lesions were twice as often found in patients with large type microangiarchitectonics.

Violations of synthetic activity of endothelium in acute LS is confirmed and significantly lower indexes of stable metabolite of NO and ET-1 in patients with repeated LS and the presence of multiple lacunar lesions were showed.

Keywords: lacunar stroke, cognitive disorders, endothelial dysfunction, microcirculation, brain morphometry.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БКІ – бікаудатний індекс
БФІ – біфронтальний індекс
ЕТ-1 – ендотелін-1
ЩЧБШ – індекс центральної частини бокових шлуночків
ЛІР – індекс латеральних рогів
ІФР – індекс фронтальних рогів
ЛІ – лакунарний інсульт
МСКТ – мультиспіральна комп'ютерна томографія
УЗДГ – ультразвукова доплерографія
ШІ – шлуночковий індекс
HADS – госпітальна шкала тривожності і депресії
MoCA – Montreal Cognitive Assessment
NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale
NO – оксид азоту
SF-36 – Medical Outcomes Study Short Form