

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

ЯРКОВА СВІТЛАНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.831-005+616.831-005.4]-085.22

**ОСОБЛИВОСТІ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА СТАН
ВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ У ХВОРИХ НА
ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ II СТАДІЇ ТА ЇХ
ПАТОГЕНЕТИЧНА КОРЕКЦІЯ**

14.01.15 – нервові хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ-2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Козьолкін Олександр Анатолійович,
Запорізький державний медичний університет,
кафедра нервових хвороб, завідувач

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Боброва Валентина Іванівна,** Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра медицини невідкладних станів, професор кафедри

доктор медичних наук, професор **Школьник Валерій Маркович,** ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедра неврології і офтальмології, професор кафедри

Захист відбудеться " _____ " _____ 2016 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01 при Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий " _____ " _____ 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
к.мед.н., доцент



О.В. Клименко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) у світі та в Україні є однією з найактуальніших в сучасній медицині, як у зв'язку зі значною частотою їх розвитку, великим відсотком інвалідизації та смертності, так і через наявність числених питань патогенезу, діагностики та лікування, які потребують вирішення (Волошин П. В. та співавт., 2006; Сусліна З. А., 2011; Ткаченко О.В., 2012; Бачинська Н.Ю., 2013; Козьолкін О. А., 2014; Школьник В.М., 2014; Боброва В.І. та співав., 2015; Зозуля І.С., 2015; Cuesta F., 2015). За останні роки у нашій країні суттєво зросла поширеність ЦВЗ, особливо хронічних форм недостатності мозкового кровообігу – дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ) (Мурашко Н.К., 2011; Левін О.С., 2012). В Україні на сьогоднішній день у 6% населення діагностуються різні форми ЦВЗ, з яких тільки 5% належить до гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК), а 95% – до хронічних форм ЦВЗ (Мищенко Т.С., 2013; Морозова О.Г., 2013). Слід підкреслити, що останнім часом спостерігається збільшення судинно-мозкової патології серед осіб працездатного віку (Коваленко О.Є., 2013).

Але, незважаючи на значне поширення хронічних форм ішемії головного мозку, сучасна медицина приділяє вивченню цієї проблеми значно меншу увагу, ніж проблемам ГПМК. Разом з тим слід зазначити, що саме вивчення шляхів ранньої діагностики та лікування ЦВЗ сприяє профілактиці мозкових інсультів (Боброва В.І., 2015).

Важливою є роль порушень церебральної гемодинаміки у формуванні ДЕ (Боброва В.І. та співав., 2006; Волошина Н.П. та співавт., 2008; Захаров В.В., 2014). Але при наявності великої кількості робіт, присвячених порушенням артеріального церебрального кровообігу, венозна ланка вивчена недостатньо. Мають місце лише поодинокі роботи, присвячені венозним порушенням при хронічній ішемії головного мозку (Белова Л.А., 2012; Шахнович В.А., 2012; Мищенко Т.С. та співав., 2013; Кузнєцов В.В., 2015; Ripp T.M., 2005; Doerr F et al., 2007; Zamboni P. et al., 2009; Müller-Bühl U., 2010). До теперішнього часу залишаються відкритими деякі питання особливостей венозної гемодинаміки, їх зв'язок з клінічними проявами ДЕ. Тому актуальним і обґрунтованим вважається подальше дослідження венозної гемодинаміки у хворих на ДЕ.

На цей час досліджується прогностична роль структурно-функціональних порушень стану артерій, їх ремоделювання щодо визначення індивідуального ризику розвитку несприятливих цереброваскулярних подій, перебігу захворювання та ефективності різних напрямків терапії (M. Catalano, 2011; A. Triantafyllou, 2014).

Слід підкреслити тісний зв'язок васкулярного ремоделювання, прогресування атеросклеротичного ураження та дестабілізації атеросклеротичних бляшок (АСБ) з прозапальною активацією та станом матриксних протеїназ (Libby P., 2007; Koenig W., 2013; Tsaknis G. et al., 2014). Більшість авторів розглядають С-реактивний білок (СРБ), матриксні металопротеїнази (ММП), стабільні метаболіти оксиду азоту (NO) як маркери атерогенезу та розвитку несприятливих цереброваскулярних подій (Головченко Ю.І, Трещинська М.А., 2014; Briasoulis A. et al., 2012; Kampoli A-M. et al., 2012). Але, незважаючи на досить велику кількість робіт, які присвячені патогенезу атеросклерозу, дотепер залишаються недостатньо досліджені деякі

механізми дестабілізації атеросклеротичної бляшки (Візір В.А., Березін О.Є., 2010; Tanindi A. et al., 2011). Дані про взаємозв'язок ММП-9 з СРБ та ліпідами дуже суперечливі. Актуальним є пошук інформативних біомаркерів судинного ураження та визначення їх прогностичної цінності.

Потребує продовження пошук ефективних шляхів корекції порушень церебральної гемодинаміки, особливо її венозної ланки, формування тактики профілактики та лікування хворих на ДЕ.

Таким чином, на сьогоднішній час дуже актуальним є всебічне дослідження чинників розвитку хронічної ішемії головного мозку, особливостей церебральної гемодинаміки, ремоделювання брахіоцефальних артерій (БЦА) та розроблення шляхів їх корекції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб, психіатрії, наркології та медичної психології Запорізького державного медичного університету «Оптимізація діагностичних та лікувально-реабілітаційних заходів у хворих з гострими і хронічними порушеннями мозкового кровообігу» (№ держреєстрації 0113U0000798).

Мета дослідження: оптимізація діагностичних та лікувальних заходів у хворих на ДЕ II стадії, базуючись на вивченні особливостей церебральної гемодинаміки та стану васкулярного ремоделювання та їх патогенетична корекція.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клініко-неврологічних розладів та когнітивних порушень у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії.
2. Провести характеристику змін церебральної гемодинаміки і ауторегуляції мозкового кровообігу у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії та визначити їх вплив на клінічні прояви захворювання.
3. Дослідити стан васкулярного ремоделювання у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії за даними дуплексного сканування екстракраніальних судин.
4. Виявити особливості патобіохімічних порушень у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії на підставі комплексного аналізу показників ліпідного обміну, С-реактивного білку, матриксної металопротеїнази-9 та кінцевих метаболітів оксиду азоту і визначити їх взаємозв'язок з параметрами васкулярного ремоделювання та вираженістю когнітивного дефіциту.
5. Оптимізувати лікувальну тактику у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії шляхом комплексного застосування препаратів L-аргініну, L-лізину есцинату та діосміну з гесперицином.

Об'єкт дослідження: дисциркуляторна енцефалопатія II стадії.

Предмет дослідження: параметри клініко-неврологічного статусу, стан когнітивних функцій, церебральної гемодинаміки та ремоделювання, маркери судинного ураження (ММП-9, NO) та запалення (СРБ), показники ліпідного обміну.

Методи дослідження: клініко-неврологічне обстеження, нейропсихологічне дослідження (шкала Mini Mental State Examination (MMSE), Монреальська шкала (MoCA), Headache impact test (НІТ-6тм)), дослідження церебральної гемодинаміки методом дуплексного сканування екстракраніальних судин та транскраніальне

дуплексне сканування, магнітно-резонансна або комп'ютерна томографія головного мозку, біохімічні (ліпідний профіль, СРБ, NO) та імуноферментні дослідження (ММП-9) у плазмі крові хворих на ДЕ II стадії, статистичний метод.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше досліджено сироватковий рівень матриксної металопротеїнази-9 у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії та визначено його взаємозв'язок з ремоделюванням та вираженістю стенозування брахіоцефальних артерій, якісними характеристиками атеросклеротичних бляшок, вмістом С-реактивного білку та стабільних метаболітів оксиду азоту.

Вперше встановлено позитивний вплив комбінації L-аргініну, L-лізину есцинату та діосміну з гесперидином на клінічні прояви, стан артеріальної та венозної ланок мозкового кровообігу, цереброваскулярну реактивність, показники деформації екстракраніальних артерій, вираженість прозапальної активації та ендотеліальної дисфункції (ЕД) у комплексній терапії хворих на ДЕ II стадії.

Деталізовані особливості клінічних проявів хронічної церебральної венозної недостатності у хворих на ДЕ II стадії у вигляді поєднання цефалгічного синдрому, для якого притаманні розпираючий або тиснучий характер, потилична або дифузна локалізація та виникнення у нічний або ранковий час, з «синдромом поперечного синусу» у вигляді болісності при пальпації точки виходу I гілки трійчастого нерву, гіпалгезії у зоні її інервації та зниження корнеального рефлексу.

Поглиблені уявлення щодо змін церебральної гемодинаміки у хворих на ДЕ II стадії, які представлені розвитком венозної недостатності у поєднанні зі зменшенням вазодилатаційного резерву на фоні облігатного зниження швидкості мозкового кровообігу в інтракраніальних артеріях.

Узагальнені відомості щодо стану ремоделювання брахіоцефальних артерій у хворих на ДЕ II стадії за даними дуплексного сканування.

Уточнені взаємозв'язки між параметрами ремоделювання брахіоцефальних артерій у хворих на ДЕ II стадії та показниками ліпідного обміну, сироватковими рівнями СРБ і NO.

Дістало подальший розвиток положення щодо ролі дисліпидемії, прозапальної активації та ендотеліальної дисфункції у патогенезі ДЕ II стадії.

Практичне значення отриманих результатів. Уточнені сонографічні критерії порушень артеріальної та венозної ланок церебральної гемодинаміки та ауторегуляції мозкового кровообігу у хворих на ДЕ II стадії, що поліпшує можливості діагностики порушень гемодинаміки у цієї категорії пацієнтів.

Визначені критерії комплексної оцінки структурно-функціональної перебудови брахіоцефальних артерій у хворих на ДЕ II стадії на підставі інструментально-лабораторного дослідження з визначенням товщини комплексу інтима-медії, коефіцієнта деформації артерій (Strain) та сироваткового рівня ММП-9, уточнене прогностичне значення ролі рівня ММП-9 у прогресуванні ремоделювання, дестабілізації атеросклеротичних бляшок і розвитку ускладнень, що забезпечує своєчасну діагностику і подальшу корекцію процесів ремоделювання БЦА.

Розроблені критерії діагностики субклінічної структурно-функціональної перебудови брахіоцефальних артерій у вигляді потовщення комплексу інтима-медії

та формування АСБ, які ґрунтуються на підставі комплексної оцінки порушень ліпідного обміну, деградації екстрацелюлярного матриксу, прозапальної активації та ендотеліальної дисфункції з визначенням сироваткових рівнів загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів низкої щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ), ММП-9, СРБ та NO.

Запропоновані заходи медикаментозної корекції порушень артеріальної та венозної ланок церебральної гемодинаміки, ауторегуляції мозкового кровообігу, пружно-еластичних властивостей судин, патобіохімічних змін (прозапальної активації та ендотеліальної дисфункції) у хворих на ДЕ II стадії у вигляді курсового застосування L-аргініну, L-лізину есцинату, діосміну та гесперидину, доведена їх ефективність та обґрунтована доцільність використання в структурі комплексної терапії.

Впровадження результатів дослідження. Основні положення проведеного дослідження впроваджені у клінічну практику та використовуються у роботі неврологічного відділення Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, неврологічного відділення КУ «Міська лікарня № 2» м. Запоріжжя, неврологічного відділення та відділення нейрореабілітації КУ «Міська лікарня № 6» м. Запоріжжя, неврологічного відділення КУ «Міська лікарня № 7» м. Запоріжжя, неврологічного відділення КУ «Міська лікарня № 9» м. Запоріжжя, неврологічного відділення багатопрофільної лікарні «ВітаЦентр», неврологічного відділення МСЧ АТ «Мотор-Січ», відділення реабілітації МСЧ АТ «Мотор-Січ», неврологічного відділення відділкової клінічної лікарні ст. Запоріжжя II ДП «Придніпровська залізниця», неврологічного відділення КУ «Мелітопольська лікарня № 2», терапевтичного відділення Якімівської центральної районної лікарні. Крім того, результати роботи використовуються у навчальному процесі кафедри нервових хвороб, психіатрії, наркології та медичної психології Запорізького державного медичного університету, кафедри сімейної медицини, терапії та кардіології ФПО Запорізького державного медичного університету, кафедри нервових хвороб ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Особистий внесок пошукача. Дисертація є самостійною науковою працею автора. Автор самостійно провела науковий пошук, зробила огляд, аналіз і узагальнення сучасної літератури за обраною темою, розробила основні теоретичні й практичні положення дисертаційної роботи. Автором самостійно проведено клінічне обстеження, тестування з використанням діагностичних шкал, динамічне спостереження за клінічним перебігом захворювання. Дисертант особисто провела ультразвукове дуплексне сканування екстра- та інтракраніальних судин. За безпосередньою участю автора були проведені біохімічні та імуноферментні дослідження: визначення рівня ММП-9, СРБ, кінцевих метаболітів оксиду азоту у сироватці крові, ліпідного спектру крові. Автор самостійно призначала терапію та здійснювала контроль ефективності лікування. Також автором особисто проведені набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення матеріалів дослідження, їх статистичну обробку. Дисертантом особисто написані всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані висновки, розроблені практичні рекомендації. Результати досліджень викладені автором у статтях, матеріалах

наукових конференцій. У друкованих працях, які були написані дисертантом у співавторстві, самостійно виконано літературний пошук, проведено обстеження хворих, аналіз матеріалу і його статистичну обробку.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи представлені і обговорені на III Міжнародній науково-практичній конференції «Клінічна кардіоневрологія» (м. Севастополь, 2013), науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування розповсюджених захворювань в практиці лікаря-терапевта та сімейного лікаря» (м. Запоріжжя, 2013), Всеукраїнській науково-медичній конференції «Актуальні проблеми терапії і реабілітації хворих з внутрішньою і професійною патологією» (м. Запоріжжя, 2014), міжрегіональній науково-практичній конференції «Актуальні питання сімейної медицини» (м. Бердянськ, 2014), XVI Міжнародній конференції «Сучасні стратегії та тактика у неврології» (м. Трускавець, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування захворювань нервової системи» (м. Київ, 2014), обласній конференції для лікарів невропатологів «Актуальні питання неврології» (м. Запоріжжя, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (м. Івано-Франківськ, 2015), XVII Міжнародній конференції «Від патофізіології до раціональної терапії в неврології» (м. Трускавець, 2015), науковому симпозиумі з міжнародною участю «Мозок та стрес» (м. Дніпропетровськ, 2015).

Публікації. Результати дисертаційної роботи відображені у 17 публікаціях, з яких 8 - у виданнях, що рекомендовані ДАК МОН України як фахові (з них 6 - у виданнях України, що включені у міжнародні наукометричні бази), 9 – у тезах конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Наукова робота викладена на 145 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, розділу про матеріал і методи дослідження, чотирьох розділів, присвячених результатам власних досліджень, їх аналізу та узагальненню, висновків, практичних рекомендацій та додатків на 58 сторінках. Робота проілюстрована 68 таблицями, 24 рисунками. Бібліографія містить 349 джерел, серед них кирилицею – 155, латиницею – 194.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Дослідження ґрунтується на аналізі результатів відкритого порівняльного контрольованого когортного проспективного спостереження за 133 хворими на ДЕ II стадії (медіана віку 56 (50-60) років), з них 36 чоловіків (медіана віку 57 (53,00-62,00)), 97 жінок – (медіана віку 55,00 (50,00-58,00)). Атеросклероз виявлений у 56 (42,11 %) хворих, його поєднання з артеріальною гіпертензією – у 77 (57,89 %) хворих. Контрольну групу склали 48 пацієнтів відповідного віку без клінічних ознак цереброваскулярної патології (медіана віку 51 (45,5-56) років), з них 24 чоловіки (медіана віку 51,00 (45,50-58,50)) та 24 жінки (медіана віку 51,00 (45,00-53,00)). Критерії включення: ДЕ II стадії, вік від 40 до 74 років, підписана інформована згода пацієнта на участь у дослідженні. Критерії виключення: наявність в анамнезі ГПМК, наявність метаболічних факторів

ризик (цукровий діабет, патологія щитоподібної залози), порушення серцевого ритму, зокрема, фібриляція передсердь, наявність черепно-мозкової травми в анамнезі, наявність онкологічних захворювань, супутньої соматичної патології у стадії декомпенсації.

Усім хворим проводилося клінічне дослідження з детальним аналізом скарг, анамнезу та неврологічного статусу, проведенням нейропсихологічного тестування. Усім пацієнтам були проведені нейровізуалізаційні дослідження за допомогою комп'ютерного спірального томографа Somatom Spirit (Siemens, Німеччина) або магнітно-резонансного томографа Airis Mate (Hitachi, Японія). Дослідження церебральної гемодинаміки здійснювалося за допомогою дуплексно-триплексного сканера LOGIQ C-5 Premium (General Electric, США).

Показники ліпідограми, рівень СРБ визначали у сироватці крові на автоматичному біохімічному аналізаторі Prestige 24i (Tokyo Boeki Medical System LTD, Японія) з використанням діагностичних наборів реактивів фірми Cormay (Польща). Загальний холестерин та тригліцериди визначалися ферментативним, колориметричним методом з використанням естерази, ЛПВЩ, ЛПНЩ та СРБ – прямим імунотурбідиметричним методом. Вміст ММП-9 визначали імуноферментним методом з використанням комплекту обладнання ImmunoChem-2100 (High Technology, США) та діагностичного набору «Bender MedSystems» (Австрія) відповідно до наданої виробником інструкції. Рівень нітритів визначали колориметричним методом після депротейнізації з реактивом Грісса на КФК-3-01.

Статистична обробка даних проводилося за допомогою пакету програм Statistica 6.0 («Statsoft», США, N ліцензії AXXR712D833214FAN5). Гіпотезу про нормальність розподілу показників, що досліджувалися, перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Розподіл більшості ознак відрізнявся від нормального, тому всі параметри основної статистики представлені у вигляді медіани та міжквартильного розмаху. Достовірність відмінностей між двома незалежними вибірками досліджували з використанням методів непараметричної статистики за методом Манна-Уїтні, між трьома та більше незалежними вибірками – за методом Краскела-Уоліса. При вивченні показників у динаміці на фоні лікування достовірність відмінностей між двома залежними показниками вивчали за методом Вілкоксона, між трьома та більше залежними вибірками досліджували з використанням методів непараметричної статистики за методом Фрідмана. Кореляційні зв'язки між показниками обчислювалися з використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Для оцінювання взаємозв'язків між залежним та незалежними факторами використовувався множинний регресійний аналіз. Якщо значення p , отримане для F-критерію Фішера, виявлялося меншим за 0,05, то вважалося, що отримана модель достовірно відображає взаємозв'язок ознак.

При порівнянні досліджуваних підгруп пацієнтів за якісними ознаками аналіз проводили з використанням критерію χ^2 . При дослідженні якісних показників та частоти зустрічальності ознак у динаміці на фоні лікування застосовувався критерій Мак-Немара. Всі результати аналізу вважалися статистично значущими при значенні $p < 0,05$.

Шляхом простої рандомізації хворі були поділені на 4 підгрупи. Пацієнти усіх підгруп отримували терапію згідно з клінічним протоколом. Пацієнти I підгрупи (25

хворих) додатково отримували терапію L-аргініном. Вони отримували L-аргінін у дозі 100 мл (4,2 грама) внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів з подальшим пероральним прийомом L-аргініну по 5 мл тричі на день протягом місяця. До II підгрупи увійшли 24 пацієнти, які додатково отримували терапію L-лізину есцинатом у дозі 10 мл (0,01 грама) з подальшим прийомом діосміну з гесперидином у дозі 500 мг двічі на добу. Пацієнти III підгрупи (25 хворих) отримували терапію, яка була поєднанням двох попередніх схем. IV підгрупу – підгрупу порівняння – склали 25 хворих, які отримували терапію згідно з клінічним протоколом, але без застосування вищезазначених препаратів. Пацієнти статистично не відрізнялися за віком, статтю, швидкісними показниками кровообігу. Пацієнтам з виділених підгруп проводилось дуплексне сканування у перший день до початку лікування, на десятий день (після закінчення курсу інфузійної терапії), а також через місяць (після курсу прийому пероральних препаратів).

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз клінічних проявів дозволив нам виділити клінічні неврологічні синдроми, які найчастіше мали місце у хворих на ДЕ II стадії, а саме, цефалгічний (89,47%), вестибуло-атактичний (71,43%), астеничний (67,67 %), пірамідний синдром (6,02 %) та синдроми легких (30,08 %) і помірних когнітивних порушень (69,92 %). Цефалгічний синдром у хворих на ДЕ II стадії проявлявся головним болем, який мав тиснучий характер у 55 (41,35 %) хворих, розпираючий – у 45 (33,83 %), пульсуючий – у 10 (7,52%), ниючий – у 6 (4,51%), тупий – у 4 (3,00%), гострий – у 3 (2,26 %). Переважно нічний та ранковий головний біль спостерігався у 78 хворих (58,64 %). Клінічні симптоми, виявлені у хворих з цефалічним синдромом, підтверджують наявність у них, так званого, "синдрому поперечного синусу", обумовленого венозною дисциркуляцією. Цей синдром включає гіпалгезію у зоні інервації V пари, зниження корнеального рефлексу та болісність при пальпації виходу I гілки трійчастого нерву. Гіпалгезія у зоні інервації V пари була виявлена у 65 (48,87 %) хворих, зниження корнеального рефлексу – у 19 (14,29 %), болісність при пальпації тригемінальних зон – у 66 (49,62%) хворих. Другим за частотою у хворих на ДЕ II стадії діагностувався синдром когнітивних порушень. Спостерігалось зниження продуктивності узагальнень, рівня довільного запам'ятовування матеріалу. Об'єктивно порушення когнітивної сфери були підтверджені нейро-психологічним тестуванням. Середній показник за шкалою MMSE складав – 25,00 (25,00-26,00) балів, за шкалою MoCA – 23,00 (22,00-25,00). При оцінюванні когнітивних розладів за шкалою MMSE дисфункція когнітивних доменів розподілялася наступним чином: порушення аллопсихічної орієнтації були виявлені у 9,77 % пацієнтів, порушення уваги та рахування – у 93,23 % пацієнтів, порушення пам'яті – у 96,24 % хворих, порушення перцептивно-гностичної сфери – у 55,64 % пацієнтів. При аналізі показників за шкалою MoCA у 93,98 % пацієнтів були виявлені порушення оптико-просторової діяльності, у 25,56 % пацієнтів були зареєстровані порушення абстрактного мислення.

Нами було проведено дослідження структурно-функціональної перебудови брахіоцефальних артерій. Прогностично важливими щодо визначення індивідуального ризику, перебігу захворювання та ефективності різних напрямків терапії розглядаються структурно-функціональні порушення стану артерій, їх

ремоделювання. Артеріальна жорсткість розглядається як інтегральний показник пошкодження судинної стінки. Аналіз стану структурно-функціональної перебудови судин показав статистично значущі відмінності у кількісних характеристиках товщини інтима-медіа (ТІМ) та коефіцієнта деформації (Strain) між основною та контрольною підгрупами. В основній підгрупі значення медіани ТІМ на 37,50 % перевищувало цей показник у підгрупі контролю. Значення медіани Strain в основній підгрупі було на 27,27 % нижчим за цей показник у контрольній підгрупі, що свідчить про прогресуючі процеси ремоделювання та атеросклеротичного ураження судин у хворих на ДЕ II стадії.

Було виявлено, що середні значення ТІМ у різних вікових підгрупах достовірно відрізнялися ($p = 0,0003$). Нами виявлено, що ТІМ у жінок була вірогідно меншою, ніж у чоловіків ($p = 0,019$). Одночасно був доведений кореляційний зв'язок помірної сили між віком та середнім значенням ТІМ ($r = 0,312$, $p < 0,05$). При дослідженні показника деформації було виявлено, що Strain у жінок був вищим ($p = 0,026$). Також був виявлений зв'язок помірної сили зворотної спрямованості між віком пацієнтів та значенням коефіцієнта деформації ($r = -0,345$, $p < 0,05$).

У 53 (39,85%) хворих основної підгрупи були виявлені АСБ. У 25 хворих було виявлено по одній АСБ, 19 хворих мали по дві АСБ, 4 хворі – по три АСБ, у 5 хворих було виявлено по чотири АСБ. З них 29 хворих (54,72% з пацієнтів з АСБ) мали гіпоехогенні (нестабільні) АСБ, а 24 (45,28%) – гіперехогенні. У нашому дослідженні малий стеноз (до 29%) був зареєстрований у 19 (35,85%) хворих, помірний (30 – 49%) – у 25 (47,17 %) хворих, виражений стеноз (50 – 69%) – у 9 (16,98 %) хворих.

Порівняльний аналіз показників гемодинаміки в основній і контрольній підгрупах показав вірогідне зниження кровотоку в основній підгрупі за більшістю показників. Так, при порівнянні основної підгрупи з підгрупою контролю по загальним сонним артеріям (ЗСА) реєструвалося вірогідне зниження максимальної систолічної швидкості кровотоку (V_{ps}) білатерально (на 12,04% праворуч і на 10,06% ліворуч) та усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку (ТАМАХ) праворуч (на 8,45%). По внутрішнім сонним артеріям (ВСА) значення V_{ps} та ТАМАХ у підгрупі контролю переважаюли ці швидкісні показники в основній підгрупі. Але ця різниця не була статистично значущою. В усіх інтракраніальних артеріях було зареєстроване вірогідне зниження швидкісних показників. По правій середній мозковій артерії (СМА) відзначалося зниження V_{ps} на 11,45 %, а по ТАМАХ – на 11,54%. По лівій СМА мало місце зниження V_{ps} на 8,73 %, а по ТАМАХ – на 8,20%. По правій задній мозковій артерії (ЗМА) зниження V_{ps} складало 4,74%, а ТАМАХ – 6,45%. По лівій ЗМА реєструвалося їх зниження відповідно на 7,13 та 8,35%. По хребетним артеріям (ХА) (V4) відзначалося зниження V_{ps} праворуч на 17,98 % , ліворуч – на 28,14%, ТАМАХ_вдповідно на 16,83 % та 18,06%. По базальній артерії (БА) в основній групі V_{ps} нижче на 10,54%, по ТАМАХ – на 12,33%. По очних артеріях (ОА) V_{ps} знижена праворуч на 10,49 %, ліворуч – 14,10%.

При кореляційному аналізі ТАМАХ та віку хворих на ДЕ II стадії були зареєстровані негативні кореляційні зв'язки слабкої та помірної сили. Негативний

кореляційний зв'язок помірної сили був виявлений між віком пацієнтів та ТАМАХ по правій ЗСА ($r = -0,229$, $p < 0,05$), по правій СМА ($r = -0,370$, $p < 0,05$), по лівій СМА ($r = -0,300$, $p < 0,05$), лівій ЗМА ($r = -0,272$, $p < 0,05$). Слабкої сили негативний кореляційний зв'язок був зареєстрований між віком та ТАМАХ по правій ВСА ($r = -0,206$, $p < 0,05$), лівій ВСА ($r = -0,206$, $p < 0,05$), правій ХА ($r = -0,234$, $p < 0,05$), БА ($r = -0,213$, $p < 0,05$).

Показники цереброваскулярної реактивності (ЦВР) розглядаються як інтегральні показники адаптаційних можливостей мозкового кровообігу у забезпеченні постійності показників церебральної гемодинаміки при коливаннях перфузійного тиску. У нашому дослідженні індекс вазомоторної реактивності (ІВМР) в основній підгрупі склав 47,00 (41,00-55,00)% та був вірогідно нижчим ($p < 0,0001$) за цей показник у підгрупі контролю 64,00 (60,00-69,00)%. Реактивність вен Розенталя оцінювали за допомогою гіперкапнічної проби. Порівнювальний аналіз цього показника показав його зниження у хворих на ДЕ II стадії на 17,86% відносно цього показника у підгрупі контролю. Таким чином, аналіз ЦВР показав зниження адаптивних можливостей цереброваскулярного русла у хворих на ДЕ II стадії, що є важливим прогностичним фактором щодо ризику розвитку несприятливих цереброваскулярних подій.

Порівняльний аналіз V_{ps} по венозним колекторам виявив у підгрупі хворих на ДЕ II стадії підвищення V_{ps} по венах Розенталя (ВР) праворуч на 23,93% ($p < 0,0001$), ліворуч – на 33,70% ($p < 0,0001$), по хребетних венах (ХВ) – праворуч 24,59% ($p < 0,0001$), ліворуч – 24,55% ($p < 0,0001$). По прямому синусу (ПС) підвищення V_{ps} досягало 24,35% ($p < 0,0001$). При порівнянні швидкісних показників відтоку по центральній вені сітківки (ЦВС) між основною та контрольною підгрупами виявлено, що в основній підгрупі підвищена V_{ps} праворуч на 25,88% ($p < 0,0001$), ліворуч – на 24,41% ($p < 0,0001$). Тобто, інтракраніальне дуплексне сканування виявило в основній підгрупі сонографічні патерни венозної недостатності.

Враховуючи виявлену велику кількість осіб з сонографічними ознаками венозної дисгемії, нами розглядалися клінічні особливості хворих, в яких були виявлені сонографічні патерни венозної недостатності. Як патерн венозної недостатності розглядалися поява венозної псевдопульсації та перевищення V_{ps} по венах Розенталя більше 15 см/с, по прямому синусу – більше 30 см/с (Лелюк В.Г., Лелюк С.Е, 2007). Ця категорія хворих складалася з 115 (86,47%) хворих. Медіана віку у цій підгрупі становила 56,00 (50,00-60,00) років. У 18 хворих при дуплексному скануванні не виявлено ознак венозної дисгемії. Це склало 13,35 % від загальної кількості хворих. Порівняльний аналіз скарг, симптомів і синдромів за ознакою наявності венозних порушень дозволив визнати як домінуючий у осіб з венозною дисгемією цефалгічний синдром, для якого притаманні розпираючий або тиснучий характер (75,18 %), потилична або дифузна локалізація (55,64 %) та виникнення у нічний або ранковий час (58,64 %). А також він дозволив виділити сукупність симптомів, що складають "синдром поперечного синусу", який є притаманним ($p < 0,05$) для осіб з венозною дисгемією та складається з болісності при пальпації точки виходу I гілки трійчастого нерву (у 57,39 % хворих), гіпалгезії в зоні її інервації (56,52 %), зниження корнеального рефлексу (15,65 %).

Дослідження нами маркерів атерогенезу показало статистично значуще перевищення рівня ЗХ, ЛПНЩ ($p < 0,0001$), ТГ ($p=0,02$), СРБ ($p=0,014$), ММП-9 та зниження NO ($p<0,0001$) у хворих на ДЕ II у порівнянні з групою контролю.

У нашому дослідженні було виявлено, що особи з ТІМ, яка перевищує нормативні значення, мають статистично значуще перевищення рівня ТГ, СРБ, ММП-9, зниження рівня NO. Одночасно дослідження показало статистично значуще перевищення СРБ, ММП-9 та зниження рівня NO у осіб зі стенотичним ураженням БЦА, що свідчить про значення цих факторів у ремоделюванні судин. У хворих зі стенотичним ураженням БЦА рівень СРБ перевищував його рівень у осіб без АСБ на 56,52%, рівень ММП-9 – на 16,80 %, рівень NO – на 16,00 %. Було зареєстровано статистично значуще перевищення рівня ММП-9 у пацієнтів з гіпоехогенними АСБ та у осіб з АСБ більшими, ніж 50% за діаметром ($p < 0,05$). Таким чином, прогресування ремоделювання судин, стенозуючого їх ураження, дестабілізація АСБ супроводжуються зростанням рівня СРБ, ММП-9 та зниженням рівня NO.

Проведений кореляційний аналіз виявив сильний позитивний кореляційний взаємозв'язок концентрації СРБ у сироватці крові з ММП-9 ($r = 0,782$, $p < 0,05$), зв'язок помірної сили з ТГ ($r = 0,389$, $p < 0,05$), з ТІМ ($r = 0,597$, $p < 0,05$). Негативний кореляційний зв'язок виявлений між СРБ та показником, який характеризує пружно-еластичні властивості судин, а саме, зі Strain ($r = -0,524$, $p < 0,05$).

Позитивна кореляція середньої сили була зареєстрована між рівнем ММП-9 та наступними показниками: ТГ ($r = 0,318$, $p < 0,05$), ТІМ ($r = 0,584$, $p < 0,05$). Негативну спрямованість помірної сили мав взаємозв'язок ММП-9 з NO ($r = -0,366$, $p < 0,05$), ЛПВЩ ($r = -0,257$, $p < 0,05$), зі Strain ($r = -0,490$, $p < 0,05$).

Позитивний зв'язок помірної сили виявлено між сироватковим рівнем NO та Strain ($r = 0,337$, $p < 0,05$). Помірні негативні зв'язки були відзначені між NO та ТІМ ($r = -0,442$, $p < 0,05$), а негативний зв'язок слабкої сили з СРБ ($r = -0,214$, $p < 0,05$). Також був виявлений прямий кореляційний зв'язок середньої сили між загальним балом за шкалою MoCA та рівнем NO ($r = 0,362$, $p < 0,05$).

Серед показників ліпідного профілю плазми крові позитивний кореляційний взаємозв'язок помірної сили був відзначений для вмісту ЗХ з ЛПНЩ ($r = 0,708$, $p < 0,05$). Сироватковий рівень ЛПВЩ мав негативний кореляційний взаємозв'язок помірної сили з ТГ ($r = -0,257$, $p < 0,05$). Позитивна кореляція слабкої сили була виявлена між рівнем ТГ та ТІМ ($r = 0,268$, $p < 0,05$).

Кореляційні взаємозв'язки ТІМ та Strain висвітлені вище. Одночасно простежуються кореляційні зв'язки між біохімічними маркерами і кількісними характеристиками АСБ. Так, виявлений прямий кореляційний зв'язок помірної сили між відсотком стенозування та сироватковим рівнем ТГ ($r = 0,268$, $p < 0,05$), ММП-9 ($r = 0,477$, $p < 0,05$), СРБ ($r = 0,399$, $p < 0,05$). Відзначений кореляційний зв'язок позитивної спрямованості помірної сили між кількістю АСБ та ТГ ($r = 0,258$, $p < 0,05$), слабкої сили з рівнем ММП-9 ($r = 0,181$, $p < 0,05$), що підтверджує взаємний зв'язок показників ліпідного профілю, СРБ, ММП-9 у процесі атерогенезу, їх вплив на прогресування атеросклеротичного ураження та ремоделювання судин.

Для дослідження взаємозв'язку ММП-9 з маркерами запалення, ендотеліальної дисфункції (ЕД), ремоделювання був обраний регресійний аналіз. Як

незалежні змінні використовувалися значення біохімічних показників та показників структурно-функціональної перебудови судин. З біохімічних маркерів розглядалися СРБ, ТГ та NO. Незалежні значення у багатофакторній моделі мали СРБ та Strain. Коефіцієнт детермінації багатофакторної регресійної моделі склав 0,837 ($F = 21,559$, $p < 0,0001$). Проведений аналіз показав, що більше 80% всієї дисперсії ММП-9 може бути пояснено зміною концентрації СРБ у сироватці крові та зміною пружно-еластичних властивостей судин. При цьому слід підкреслити, що найзначущим чинником щодо впливу на рівень ММП-9 показав себе СРБ ($R = 0,785$, $R^2 = 0,604$ при $F = 51,252$ та стандартній похибці 0,110, $p < 0,0001$). Таким чином, проведений багатофакторний регресійний аналіз показав вірогідний зв'язок рівня ММП-9 з СРБ та показниками структурно-функціональної перебудови БЦА.

Збільшення рівня маркерів деградації міжклітинного матриксу, атерогенезу у хворих на ДЕ II стадії пов'язане зі зростанням дисфункції ендотелію та прогресуванням ремоделювання судин. Результати дослідження продемонстрували достовірні відмінності рівня ММП-9, СРБ, NO у хворих зі стенозуючим ураженням БЦА у порівнянні з хворими без стенозування БЦА, а також у хворих з гіпоехогенними АСБ у порівнянні з особами, які мають стабільні АСБ. Це можна розглядати як підтвердження їх прогностичного значення щодо прогресування атерогенезу, дестабілізації АСБ, що у свою чергу є дуже важливим для практичної медицини в аспекті прогнозування ембологенного потенціалу АСБ і розробки профілактичних та лікувальних заходів.

Після лікування в усіх клінічних підгрупах реєструвалося зниження кількості скарг та проявів цефалгічного, вестибуло-атактичного, астеничного синдромів та синдрому когнітивних порушень (див. табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка скарг у хворих на ДЕ II стадії по підгрупах після лікування

Скарги	I підгрупа, n=25	II підгрупа, n=24	III підгрупа, n=25	IV підгрупа, n=25
Головний біль	Δ% - 65,00	Δ% - 83,33	Δ% - 87,5	Δ% - 56,00
p	0,0008	< 0,0001	< 0,0001	0,0009
Важкість у голові	Δ% - 40,00	Δ% - 83,33	Δ% - 86,96	Δ% - 50,00
p	0,134	< 0,0001	< 0,0001	0,004
Запаморочення	Δ% - 38,10	Δ% - 21,05	Δ% - 62,50	Δ% - 41,18
p	0,024	0,044	0,789	1,00
Астенія	Δ% - 42,10	Δ% - 25,00	Δ% - 56,25	Δ% - 26,09
p	0,332	0,073	0,008	0,041
Когнітивні порушення	Δ% - 23,81	Δ% - 19,05	Δ% - 35	Δ% - 26,09
p	0,074	0,004	0,099	0,0008

Так, у I підгрупі реєструвався регрес головного болю у 65% хворих, важкості у голові – у 40%, запаморочення – у 38,10%, астенічних проявів – у 42,10%, когнітивних розладів – у 23,81%. У II підгрупі відсутність цефалгічного синдрому мала місце у 83,33%, важкості у голові – у 83,33%, запаморочення регресувало у 21,05% хворих. Відсутність скарг на астенічні та когнітивні прояви реєструвалася відповідно у 25 та 19,05 % хворих. У III підгрупі відзначалося зниження частоти та інтенсивності головного болю у 87,5% хворих, важкості у голові – у 86,96%, запаморочення – у 62,5%, астенічних проявів – у 56,25%, скарг на когнітивні розлади – у 35,00%. Щодо підгрупи порівняння, то зниження кількості скарг відбувалося наступним чином. Головний біль регресував у 56,00% хворих, важкість у голові – у 50,00%, запаморочення – у 41,18%, астенічні прояви – у 26,09%, когнітивні розлади – у 26,09%. Таким чином, можна зробити висновок, що у III підгрупі на фоні застосування комбінованої терапії зафіксований найбільш виражений регрес проявів цефалгічного, вестибуло-атактичного, астенічного синдромів та синдрому когнітивних порушень.

При об'єктивному оцінюванні впливу головного болю на повсякденну активність пацієнтів за шкалою НІТ-6тм було зареєстровано зниження цього показника в усіх підгрупах. Але найбільше зниження цього показника реєструвалося у III підгрупі на фоні комбінованої терапії. Так, у I підгрупі він знизився до $50,64 \pm 6,10$ (на 9,31 %), у II підгрупі – до $54,08 \pm 5,48$ (на 13,75 %), у III підгрупі – до $51,84 \pm 6,88$ (на 17,24 %), у підгрупі порівняння – $55,36 \pm 7,65$ (на 6,49 %).

Проведений аналіз показників церебральної гемодинаміки у динаміці у різних підгрупах пацієнтів залежно від засобів лікування показав наступне. При дослідженні артеріальної ланки кровообігу було виявлене його вірогідне прискорення в усіх басейнах у I та III клінічних підгрупах. По низці артерій зареєстровано більш значуще прискорення лінійної швидкості кровообігу (ЛШК) у III підгрупі. Наприклад, по ЗСА V_{ps} у I підгрупі прискорилаься праворуч на 21,49 %, ліворуч – 20,79 %; поліпшення тих же показників у III підгрупі відбулося відповідно на 22,17 % та 33,18 %. ТАМАХ по ЗСА збільшилася у I підгрупі праворуч на 22,84 %, ліворуч – на 18,09 %; у III підгрупі відбулося зростання ТАМАХ по ЗСА праворуч на 20,13 %, ліворуч – на 23,90 %. В інтракраніальних артеріях було зростання V_{ps} по СМА у I підгрупі праворуч на 16,53 %, ліворуч на 17,77 %. По СМА у III підгрупі ця динаміка відповідно становить 20,18 та 16,05 %. ТАМАХ зросла у I підгрупі праворуч на 17,10 %, ліворуч на 18,34 %. У III підгрупі це зростання досягло праворуч 20,81 %, а ліворуч – 13,31 %. По правій ЗМА ТАМАХ пришвидшилася у I підгрупі на 18,34 % а у III – на 28,27 %, ліворуч ТАМАХ по ЗМА у I підгрупі зросла на 14,25 %, а у III – на 17,62 %. По правій ОА відбулося зростання V_{ps} у I підгрупі на 23,84 %, а у III підгрупі – на 30,08 %. По лівій ОА реєструвалося пришвидшення V_{ps} у I підгрупі на 28,90 %, а у III підгрупі – на 30,25 %. Встановлено, що при комбінованому використанні L-аргініну з венотонізуючими препаратами пришвидшення ЛШК відбувається раніше. Так, у I підгрупі по БА не було зареєстроване вірогідне зростання ТАМАХ після 10 днів лікування ($p = 0,166$ за Вілкоксоном). Статистично значуще зростання відбувалося вже після місяця перорального прийому L-аргініну (за Вілкоксоном $p_{2-3} = 0,0001$ та $p_{1-3} = 0,0002$). При аналізі динаміки ТАМАХ по БА у III підгрупі відзначалося вірогідне її зростання (p

< 0,01 за Вілкоксоном та Фрідманом) і через 10 днів, і через місяць лікування. Таким чином, спостерігається потенціювання ефекту аргініну як донатора оксиду азоту венотонізуючими препаратами. Це пояснюється регресом проявів лікворно-венозної дисфункції на фоні прийому венотонізуючих препаратів.

Дослідження ЦВР показало вірогідне розширення резерву ЦВР у I та у III підгрупах. Більш значущим у III підгрупі є розширення резерву вазоконстрикції, який зростає у I групі на 11,11 %, а у III – на 15,15 %. Аналіз показників жорсткості показав вірогідне покращення цього показника в усіх групах хворих. Але найбільше його зростання реєструється у підгрупі, в якій відбувалася комплексна терапія поєднанням L-аргініну з венотонізуючими препаратами, а саме, на 14,28%.

Дослідження венозної ланки кровообігу показало вірогідне ($p < 0,01$ за Вілкоксоном та Фрідманом) зниження ЛШК по венозних колекторах та поліпшення венозного кровообігу у II та III підгрупах. Лише по ХВ реєструвалося значне зниження ЛШК у III підгрупі у порівнянні з II підгрупою. Так, праворуч відбувалося зниження ЛШК по ХВ у II підгрупі на 25,76 %, а у III – на 36,34 %, ліворуч зниження у I підгрупі відбувалося на 29,97 %, а у III – на 34,84 %.

Оцінювання ЦВР по ВР показало вірогідне ($p < 0,01$ за Вілкоксоном та Фрідманом) поліпшення адаптивних можливостей венозної ланки у II та III підгрупах, тобто з використанням венотонізуючих препаратів. Слід підкреслити, що розширення резерву вазодилатації по ВР у II підгрупі відбувалося на 22,81 %, а у III – на 24,11 %. Ця різниця пояснюється поліпшенням усіх компонентів цереброваскулярного резерву при застосуванні комплексної терапії.

Підсумовуючи отримані результати дослідження, можна зазначити, що додаткове включення у структуру лікувальних заходів L-лізину есцинату та діосміну з гесперидином призводить до статистично значущого зменшення вираженості цефалгічного синдрому за шкалою НІТ-6тм ($\Delta\%$ - 17,2, $p < 0,01$), астеничного синдрому ($\Delta\%$ - 56,25, $p < 0,01$). Окрім того після лікування було виявлено зниження проявів вестибуло-атактичного синдрому, синдрому когнітивних порушень, але ці зміни не досягли статистично значущих величин.

Клінічне дослідження показало, що додаткове застосування у терапії ДЕ поєднання L-аргініну, L-лізину есцинату та діосміну приводить до вірогідного підвищення V_{ps} та ТАМАХ по екстра- та інтракраніальним артеріям, розширення цереброваскулярного резерву та поліпшення пружно-еластичних властивостей судин, поліпшує венозний кровообіг, позитивно впливає на адаптивні можливості венозної ланки. При комплексному застосуванні препаратів у низці судин поліпшення цих показників відбувається у стисліші терміни та більш значуще у відсотковому значенні.

Вивчення рівня NO після лікування показало зростання його рівня в абсолютних цифрах в усіх підгрупах хворих. У першій підгрупі це зростання становило 21,60 %, у другій – 0,62 %, у третій – 31,87%, у четвертій – 1,06 %. Тобто, найбільше зростання відбувалося у підгрупі комбінованого лікування L-аргініном та венотонізуючими препаратами. Проте статистично значущим ($p < 0,05$ за Вілкоксоном) це зростання виявилось у підгрупах, де проводилося лікування L-аргініном та поєднанням L-аргініну та венотонізуючих препаратів. Дослідження рівня СРБ після лікування показало його статистично значуще зростання при

порівнянні з вихідним рівнем у підгрупі, де проводилося лікування L-аргініном та у підгрупі порівняння. Однак у I підгрупі це зниження виявилось більш значущим (на 53,33 % та на 38,89 % відповідно).

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі наведено узагальнення і нове вирішення актуальної науково-практичної проблеми сучасної неврології – оптимізації діагностичних та лікувальних заходів у хворих на ДЕ II стадії шляхом вивчення особливостей церебральної гемодинаміки та стану васкулярного ремоделювання і їх патогенетичної корекції.

2. Дисциркуляторна енцефалопатія II стадії характеризується наявністю стійких клінічних ознак варіабельного ураження супра- та субтенторіальних структур головного мозку з домінуванням цефалгічного (89,47 %), вестибуло-атактичного (71,43 %), астеничного (67,67 %) синдромів, а також синдрому когнітивних розладів помірного (69,92 %) чи легкого ступенів (30,08 %) з переважним порушенням пам'яті (96,24 %), оптико-просторової діяльності (93,98 %), уваги та рахування (93,23 %).

3. Зміни церебральної гемодинаміки при ДЕ II стадії представлені розвитком венозної дисфункції (86,47 %) у поєднанні зі зменшення ЦВР за рахунок вазодилатаційного резерву (74,16 %) на фоні облігатного зниження швидкості мозкового кровообігу в інтракраніальних артеріях. Наявність церебральної венозної дисфункції асоційована з вищою частотою виникнення цефалгічного синдрому ($RR = 1,45$, $p < 0,05$), для якого притаманні розпираючий або тиснучий характер головного болю (75,18 %), потилична або дифузна локалізація (55,64 %) та виникнення у нічний або ранковий час (58,64 %), у поєднанні з «синдромом поперечного синусу» у вигляді болісності при пальпації точки виходу I гілки трійчастого нерву (49,62 %), гіпалгезії у зоні її інервації (48,87 %) та зниження корнеального рефлексу (14,29 %).

4. У хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії відбувається ремоделювання брахіоцефальних артерій у вигляді збільшення жорсткості стінки за рахунок потовщення комплексу інтима-медії більше 0,09 см (21,80 %) та формування атеросклеротичних бляшок і асоційованих з ними стенотичних уражень (39,85 %), при цьому вираженість зазначених порушень вище у осіб чоловічої статі.

5. Патобіохімічні зміни у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії представлені порушеннями ліпідного обміну у вигляді гіперхолестеринемії переважно за рахунок зростання рівня ліпропротеїдів низької щільності та гіпертригліцеридемії у поєднанні з явищами прозапальної активації та ендотеліальної дисфункції. Елевація сироваткових рівнів СРБ та ММП-9 на фоні гіпертригліцеридемії має вірогідний зв'язок з потовщенням комплексу інтима-медії, збільшенням жорсткості стінки БЦА та формуванням атеросклеротичних бляшок.

6. Зниження рівня NO корелює зі ступенем ремоделювання церебральних артерій за показниками ТІМ ($R = -0,442$, $p < 0,05$) та деформації ($r = 0,337$, $p < 0,05$) і вираженістю когнітивних порушень за шкалою МоСА ($r = 0,362$, $p < 0,05$).

7. Застосування L-аргініну, L-лізину есцинату та діосміну з гесперидином в комплексній терапії хворих на ДЕ II стадії є патогенетично обґрунтованим:

використання L-аргініну супроводжується збільшенням ЦВР ($\Delta\% +31,3$, $p < 0,01$), швидкості кровотоку в інтракраніальних артеріях на тлі поліпшення пружно-еластичних властивостей церебральних судин ($\Delta\% + 11,7$, $p < 0,05$) внаслідок зменшення ендотеліальної дисфункції та прозапальних процесів за динамікою сироваткових рівнів кінцевих метаболітів оксиду азоту ($\Delta\% + 21,6$, $p < 0,01$) та С-реактивного білку ($\Delta\% - 53,3$, $p < 0,05$), а додаткове включення в структуру лікувальних заходів L-лізину есцинату та діосміну з гесперидином приводить до зменшення вираженості цефалгічного синдрому за шкалою НІТ-6тм ($\Delta\% - 17,2$, $p < 0,01$) внаслідок редукції церебральної венозної недостатності.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для об'єктивізації стану церебральної гемодинаміки у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії рекомендовано проводити дуплексне сканування з диференційованим визначенням швидкісних показників мозкового кровообігу в екстра- та інтракраніальних артеріях і церебральних венозних колекторах разом з оцінкою цереброваскулярної реактивності, що поліпшить можливості діагностики порушень гемодинаміки у цієї категорії пацієнтів.

2. Для оцінки ступеня вираженості структурно-функціональної перебудови брахіоцефальних артерій у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії рекомендовано проводити комплексне інструментально-лабораторне дослідження з визначенням товщини комплексу інтима-медіа, коефіцієнта деформації (Strain) та сироваткового рівня матриксної металопротеїнази-9, що забезпечить своєчасну діагностику і корекцію процесів ремоделювання БЦА.

3. Для верифікації вираженості і подальшої терапевтичної корекції патобіохімічних змін у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії доцільно проводити комплексну оцінку порушень ліпідного обміну, прозапальної активації та ендотеліальної дисфункції за сироватковими рівнями загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, С-реактивного білку та NO.

4. Для корекції порушень артеріальної та венозної церебральної гемодинаміки, збільшення резерву ауторегуляції мозкового кровообігу, зменшення прозапальної активації та ендотеліальної дисфункції рекомендовано курсове застосування хворим на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії L-аргініну (у добовій дозі 100 мл внутрішньовенно крапельно протягом перших 10-ти днів з подальшим переходом на пероральний прийом по 5 мл тричі на добу протягом місяця) та L-лізину есцинату (у добовій дозі 10 мл внутрішньовенно крапельно протягом перших 10-ти днів з подальшим переходом на пероральний прийом діосміну 450 мг та гесперидину 50 мг на добу протягом місяця).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Колесник М.Ю. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий с позиции доказательной медицины / М.Ю. Колесник, В.В. Сыволап, С.В. Ярковая, Е.В. Колесник // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т.13, № 3. – С. 69–73. (Дисертантом особисто проведений літературний пошук, підготовка статті до друку).

2. Козьолкін О.А. Особливості церебральної гемодинаміки та судинної ауторегуляції при хронічній ішемії мозку / О.А. Козьолкін, С.В. Яркова //

Международный неврологический журнал. — 2013.— № 8(62). — С. 65—68. *(Дисертантом особисто проведено аналіз результатів клініко-інструментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).*

3. Яркова С.В. Діагностика та корекція порушень церебральної гемодинаміки та ремоделювання брахіоцефальних судин у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії / С.В. Яркова // Международный неврологический журнал. — 2014.— № 1(63). — С. — 128—132.

4. Ярковая С.В. Состояние церебральной венозной гемодинамики при хронической ишемии головного мозга и пути ее коррекции / С.В. Ярковая // Запорожский медицинский журнал. — 2014. — №. 3 (84). — С. 24 -29.

5. Яркова С.В. Особливості маркерів атерогенезу, ендотеліальної дисфункції, васкулярного ремоделювання та шляхи їх корекції / С.В. Яркова // Сімейна медицина. — 2015. — № 2 (58). — С.148-151.

6. Яркова С.В. Роль маркерів прогресування атеросклерозу та ендотеліальної дисфункції у діагностиці хронічної ішемії головного мозку / С.В.Яркова // Український неврологічний журнал. —2015.—№2(35). — С. 42-46.

7. Яркова С.В. Взаємозв'язок маркерів прогресування атеросклерозу з показниками васкулярного ремоделювання у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії / С.В. Яркова // Український вісник психоневрології. — 2015.— Том 23, випуск 2 (83). — С.32-34.

8. Яркова С.В. Ефективність комбінованої терапії при корекції клінічних та гемодинамічних порушень у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії / С.В. Яркова // Сімейна медицина. — 2015. — №5 (61). — С.18-21.

9. Яркова С.В. Особливості артеріальної та венозної церебральної гемодинаміки у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії / С.В. Яркова // Матеріали VI нац. конгресу «Людина і ліки». — К., 2013. — С. 73.

10. Ярковая С.В. Состояние вегетативного обеспечения и цереброваскулярной реактивности в оценке адаптивных возможностей организма у больных с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии / С.В. Ярковая // Сб. тезисов V юбилейной науч.-практ. конф. с междунар. участием «Вегетативные расстройства в клинике нервных и внутренних болезней». — Москва, 2012. — С. 42.

11. Яркова С.В. Особливості вегетативного забезпечення та цереброваскулярної реактивності, оцінювання адаптивних можливостей організму у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії / С.В. Яркова // Матеріали III науково-освітнього форуму «Академія інсульту». — К., 2012 — С. 41.

12. Козьолкін О.А. Особливості артеріальної та венозної гемодинаміки у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії / О.А. Козьолкін, С.В. Яркова // Укр. вісник психоневрології. — 2012. — Т. 20, вип. 3 (72): тези IV нац. конгресу неврологів, психіатрів та наркологів України «Доказова медицина в неврології, психіатрії та наркології. Сьогодні і майбутнє». — С. 105. *(Дисертантом особисто проведений літературний пошук, обстеження хворих, аналіз результатів клінічних досліджень і дуплексного сканування брахіоцефальних та інтракраніальних судин, статистична обробка даних, підготовка тез до друку).*

13. Козьолкін О.А. Корекція порушень церебральної гемодинаміки у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії / О.А. Козьолкін, С.В. Яркова // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2012. – № 3 (27): матеріали симп. «Неінтенсивна інфузійна терапія у фтизіопульмонології та інших галузях медицини». – С. 193–194. *(Дисертантом особисто проведені обстеження хворих, аналіз та узагальнення отриманих клініко-інструментальних даних, статистична обробка даних, підготовка тез до друку).*
14. Яркова С.В. Церебральна гемодинаміка і когнітивні порушення у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії / С.В. Яркова // Матеріали конф. «Патоморфоз захворювань нервової системи». – Алушта. 2012. – С. 30–31.
15. Яркова С.В. Стан церебральної гемодинаміки, судинної регуляції та реактивності вегетативної нервової системи у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії / С.В. Яркова // Укр. журн. болю. – 2013. – № 3: матеріали III Всеукр. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Вейновские чтения в Украине». – С. 110.
16. Ярковоя С.В. Особенности венозной церебральной гемодинамики у пациентов с хронической ишемией головного мозга / С.В. Ярковоя // Материалы 5-го Санкт-Петербургского Венозного Форума. – СПб., 2013. – С. 97.
17. Ярковоя С.В. Возможности ультразвуковой диагностики и последующей коррекции гемодинамики и ремодуляции у больных с хронической ишемией головного мозга / С.В. Ярковоя // Материалы 2-й науч.-практ. конф. «Нейрофизиологические и ультразвуковые исследования в неврологии и нейрохирургии». – Москва, 2014. – С. 62–63.

АНОТАЦІЯ

Яркова С.В. Особливості церебральної гемодинаміки та стан васкулярного ремоделювання у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії та їх патогенетична корекція. – 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, 2016.

Дисертація присвячена проблемам оптимізації діагностичних та лікувальних заходів у хворих на ДЕ II стадії, базуючись на вивченні особливостей церебральної гемодинаміки та стану васкулярного ремоделювання та їх корекції. Аналіз клінічних проявів у хворих на ДЕ II стадії виявив домінування цефалгічного синдрому, наявність вестибуло-атактичного, астеничного синдромів, пірамідного синдрому, а також синдрому когнітивних розладів.

Встановлено, що зміни церебральної гемодинаміки при ДЕ II стадії представлені розвитком венозної дисфункції у поєднанні зі зменшенням вазодилатаційного резерву на фоні зниження швидкості мозкового кровообігу. Наявність церебральної венозної дисфункції асоційована з вищою частотою виникнення цефалгічного синдрому. Доведене формування у хворих на ДЕ II стадії структурно-функціональної перебудови брахіоцефальних артерій у вигляді збільшення жорсткості стінки за рахунок потовщення комплексу інтима-медії та формування атером.

Виявлений вірогідний зв'язок сироваткових рівнів СРБ, ММП-9 та стабільних метаболітів оксиду азоту на фоні гіпертригліцеридемії з потовщенням комплексу інтима-медії, збільшенням жорсткості стінки брахіоцефальних артерій та розвитком атеросклеротичних бляшок.

Доведений позитивний вплив комплексної терапії препаратами L-аргінін, L-лізину есцинат та діосмін на клінічні прояви, стан церебральної гемодинаміки та стан прозапальної активації у хворих на ДЕ II стадії.

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія II стадії, атеросклероз, артеріальна гіпертензія, ремоделювання, матриксна металопротеїназа-9, оксид азоту, С-реактивний білок, атеросклеротична бляшка, ендотеліальна дисфункція, венозна дисгемія, L-лізину есцинат, діосмін, L-аргінін.

АННОТАЦІЯ

Ярковая С.В. Особенности церебральной гемодинамики и состояние васкулярного ремоделирования у больных дисциркуляторной энцефалопатией II стадии и их патогенетическая коррекция. – 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, 2016.

Диссертация посвящена проблемам оптимизации диагностических и лечебных мероприятий у больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II стадии путем изучения особенностей церебральной гемодинамики и состояния васкулярного ремоделирования и их коррекции.

Анализ клинических проявлений выявил доминирование цефалгического синдрома (у 89,47 % больных), вестибуло-атактического (у 71,43 %), астенического (у 67,67 %), а также синдрома когнитивных расстройств умеренной (у 69,92 %) или легкой степеней (у 30,08 % больных), синдрома пирамидной недостаточности (у 6,02 %).

На сегодняшний день важной считается роль нарушений церебральной гемодинамики в формировании ДЭ. При нарушениях церебральной гемодинамики важнейшее значение имеет взаимодействие двух патогенетических звеньев хронической ишемии головного мозга: перфузионного дефицита в русле поражённой артерии и недостаточности венозного оттока. Именно поэтому нарушение венозной циркуляции при хронической ишемии головного мозга является закономерным, учитывая анатомо-функциональное единство артериального и венозного звеньев цереброваскулярного русла. Показатели цереброваскулярной реактивности рассматриваются как интегральные показатели адаптационных возможностей мозгового кровообращения в обеспечении постоянства показателей церебральной гемодинамики при колебаниях перфузионного давления. Установлено, что изменения церебральной гемодинамики при дисциркуляторной энцефалопатии II стадии представлены развитием венозной дисфункции в сочетании с уменьшением вазодилатационного резерва на фоне снижения скорости мозгового кровообращения. Наличие церебральной венозной дисфункции ассоциировано с более высокой частотой возникновения цефалгического синдрома, для которого присущи головные боли распирающего или

сжимающего характера, затылочная или диффузная их локализация и возникновение в ночное или утреннее время, в сочетании с "синдромом поперечного синуса" в виде болезненности при пальпации точки выхода I ветви тройничного нерва, гипалгезии в зоне её иннервации и снижения корнеального рефлекса.

Прогностически важными относительно определения индивидуального риска, течения заболевания и эффективности разных направлений терапии рассматриваются структурно-функциональные нарушения состояния артерий, их ремоделирование. В настоящее время артериальная жесткость рассматривается как интегральный показатель повреждения сосудистой стенки. Уточнение состояния артериальной жесткости при дисциркуляторной энцефалопатии II стадии является актуальным для выяснения механизмов прогрессирования сосудистого поражения мозга и его профилактики. В исследовании доказано формирование у больных дисциркуляторной энцефалопатией II стадии структурно-функциональной перестройки брахиоцефальных артерий в виде увеличения жесткости стенки за счет утолщения комплекса интима-медии и формирования атеросклеротических бляшек, при этом выраженность отмеченных нарушений выше у лиц мужского пола.

Установлено, что патобиохимические изменения у больных дисциркуляторной энцефалопатией II стадии представлены нарушениями липидного обмена преимущественно за счет роста уровня липопротеидов низкой плотности, триглицеридов в сочетании с явлениями провоспалительной активации и эндотелиальной дисфункции.

Рост сывороточных уровней СРБ, ММП-9 и триглицеридов тесно ассоциированы с утолщением комплекса интима-медии, увеличением жесткости стенки брахиоцефальных артерий и развитием интегрированных с формированием атеросклеротических бляшек стенотических поражений. Снижение уровня конечных метаболитов оксида азота коррелирует со степенью ремоделирования церебральных артерий по показателям толщины комплекса интима-медии и деформации, а также с выраженностью когнитивных нарушений по шкале Montreal Cognitive Assessment. Результаты исследования продемонстрировали достоверные отличия уровня ММП-9, СРБ, NO у больных со стенозирующим поражением БЦА в сравнении с больными без стенозирования БЦА, что можно рассматривать как подтверждение их роли в процессах атерогенеза. При рассмотрении разных по характеру атером достоверное увеличение ММП-9 было выявлено у лиц с нестабильными атеросклеротическими бляшками.

В исследовании доказано позитивное влияние комплексной терапии препаратами L- аргинин, L- лизина есцинат и диосмин на клинические проявления заболевания, состояние церебральной гемодинамики, ремоделирование в виде снижения показателей жесткости, а также состояние провоспалительной активации у больных дисциркуляторной энцефалопатией II стадии.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия II стадии, атеросклероз, артериальная гипертензия, ремоделирование, матриксная металлопротеиназа-9, оксид азота, С-реактивный белок, атеросклеротическая бляшка, эндотелиальная дисфункция, венозная дисгемия, L- лизина есцинат, диосмин, L-аргинин.

SUMMARY

Iarkova S.V. Features of cerebral hemodynamics and vascular remodeling status by patients who is ill on a discirculatory encephalopathy of the second stage and pathogenetic correction of them. – Manuscript.

Dissertation on the competition of scientific degree of the candidate of medical sciences on speciality 14.01.15 – neurologic diseases. - Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Public Health of Ukraine, - Kyiv, 2016.

Dissertation is sanctified to the problems of optimization of diagnostic and curative measures for patients with the DE of the second stage by studying cerebral hemodynamics habits and vascular remodeling state and and their corrections.

The analysis of clinical displays educed prevailing of the cephalgic, vestibule-ataxic, asthenic syndromes and also syndrome of the cognitive disorders.

It is set that cerebral hemodynamics change with the DE of the second stage is represented by development of venous disfunction in combination with reduction of the vasodilatation reserve on a background the decline of speed of cerebral blood stream. The cerebral venous dysfunction presence is associated with the higher rate of the cephalgic syndrome beginning. It is proved a formation of functional change of brachiocephalic arteries as the increase of arterial stiffness by means of intima-media complex thickening and atherosclerotic plaques formation among the patients with discirculatory encephalopathy of the second stage.

It is educed the close association between of serum levels of C-reactive albumen, matrix metalloproteinase-9 and the stable metabolites of the nitric oxide on the hypertriglyceridemia background with the thickening of intima-media complex, the increase of inflexibility of wall of brachiocephalgic arteries and the development of atherosclerotic plaques

It is well-proven the positive influence of complex therapy by preparations L-arginine, L-lizine aescinat and diosmin on clinical displays, state of cerebral hemodynamics and the state of the proinflammatory activating for patients with the DE of the second stage.

Keywords: discirculatory encephalopathy of the second stage, atherosclerosis, arterial hypertension, remodeling matrix metalloproteinase-9, nitrouse, C-reactive protein, atherosclerotic plaque, endothelial disfunction, venous disgemiya, L-lysine aescinat, diosmin, L-arginine.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АСБ	- атеросклеротичні бляшки
БА	- базальна артерія
БЦА	- брахіоцефальні артерії
ВР	- вена Розенталя
ВСА	- внутрішня сонна артерія
ВЯВ	- внутрішня яремна вена
ГПМК	- гостре порушення мозкового кровообігу
ДЕ	- дисциркуляторна енцефалопатія
ЕД	- ендотеліальна дисфункція
ЕЦМ	- екстрацелюлярний матрикс
ЗМА	- задня мозкова артерія
ЗСА	- загальна сонна артерія
ЗХ	- загальний холестерин
ІВМР	- індекс вазомоторної реактивності
ЛПВЩ	- ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	- ліпопротеїди низької щільності
ЛШК	- лінійна швидкість кровообігу
ММП-9	- матриксна металопротеїназа-9
ОА	- очна артерія
ПС	- прямий синус
СМА	- середня мозкова артерія
СРБ	- С-реактивний білок
ССЗ	- серцево-судинні захворювання
ТГ	- тригліцериди
ТІМ	- товщина інтима-медіального сегмента
ХА	- хребетна артерія
ХВ	- хребетна вена
ЦВЗ	- цереброваскулярні захворювання
ЦВС	- центральна вена сітківки
ЦВР	- цереброваскулярна реактивність
NO	- оксид азоту
Strain	- коефіцієнт деформації артерії
V_{ps}	- максимальна систолічна швидкість кровотоку
ТАМАХ	- усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку