

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

**СОХОР НАТАЛІЯ РОМАНІВНА**

УДК: 616-071+612.13.6.05:616.831-005.1

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
ПІДТИПІВ ШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ У ГОСТРОМУ  
ПЕРІОДІ**

14.01.15 – нервові хвороби

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

**Київ-2016**

Дисертацією є рукопис.

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

**Науковий консультант:**

заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор

**Шкробот Світлана Іванівна,**

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет І.Я. Горбачевського МОЗ України»,

кафедра неврології, психіатрії, наркології та медичної психології, завідувач кафедри.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Слободін Тетяна Миколаївна,**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,

кафедра неврології №1, професор

доктор медичних наук, професор

**Гриб Вікторія Анатоліївна,**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,

кафедра неврології та нейрохірургії, завідувач кафедри

доктор медичних наук, професор

**Литвиненко Наталія Володимирівна,**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»,

кафедра нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою, завідувач кафедри

Захист дисертації відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 р. о \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.613.01 у Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

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

Автореферат розісланий «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої  
вченої ради



Клименко О.В.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Церебральний ішемічний інсульт (ІІ) разом з ішемічною хворобою серця та онкологічними захворюваннями посідає провідне місце серед причин захворюваності, смертності та інвалідизації населення України (Т.С. Міщенко, 2008; В.А. Яворская, С.М. Кузнецова, 2008; Зозуля І.С., 2015; Шкробот С. І. і спіавт., 2015). Лише 10-20 % хворих після перенесеного інсульту повертаються на роботу, з них тільки 8 % зберігають свою професійну придатність, 25 % потребують сторонньої допомоги і тільки близько 10 % повертаються до попередньої повноцінної життєдіяльності (В.В. Кузнецов, 2010; Міщенко Т.С., 2011; І.С. Зозуля, В.І. Боброва, 2012; Купновицька-Сабадош М.Ю., Гриб В.А., Герасимчук Р.Д., 2014).

Концепція патогенетичної гетерогенності ІІ передбачає розмаїття причин і механізмів розвитку гострого вогнищевого пошкодження мозку (О.Л. Маркулан, Ю.І., Головченко, 2009). При цьому спільними для всіх підтипів ІІ є лише фінальні стадії деструктивного процесу, в той час як їхній патогенез є різним (Верещагин Н.В. и соавт. 2002).

Відомо, що поліморфізм клінічних варіантів і проявів ІІ залежить не лише від безпосередніх причин його виникнення і розвитку, але й від стану гемодинамічного, колатерального, перфузійного і метаболічного резервів мозку (Ткаченко О.В., Цьоха І.О., 2012). Основні фактори ризику інсульту описані в літературі, а профілактичні заходи щодо них базуються на усуненні або послабленні дії тих чинників, які можуть бути коригованими (Вопаса М.Р., Beckman J.A., 2014; Верещагин Н.В., 2005; Соколова Л.І. та співав., 2014). Значущість певного фактору ризику може бути неоднаковою при різних підтипах інсульту (Ohira T. et al., 2006; Литвиненко Н.В., Мелашенко Г.В., Гапонюк А.П., 2013; Черенько Т.М., Гелетюк Ю.Л., 2015; Мельник В.С., 2015; Мартинчук Ю.М., 2016). Це обумовлює важливість аналізу факторів ризику окремо при кожному патогенетичному варіанті ішемічного порушення мозкового кровообігу.

Гемодинамічні механізми в гострому періоді ІІ спрямовані на збільшення мозкового кровотоку в зоні церебральної ішемії і підтримку достатнього рівня перфузійного тиску, оскільки через порушення цереброваскулярної реактивності церебральний кровотік стає пасивно залежним від рівня системного АТ (Eames P.J. et al., 2002; С.М. Стаднік, 2011).

Результати, наведені в наукових публікаціях, вказують на те, що у гострому періоді ІІ має місце клітинна смерть у результаті трьох основних механізмів: некроз, апоптоз та аутофагія. Важливу роль у загибелі клітин відіграють окисний стрес, зниження активності антиоксидантної системи захисту (АОСЗ), мітохондріальна дисфункція, запалення, порушення вмісту метаболітів оксиду азоту (Chaudhuri JR et al., 2013; П. В. Волошин, В. А. Малахов, А. Н. Завгородняя, 2007; Черенько Т.М., 2008; М.Г. Шкурко, Т.М. Слободін, Ю.І. Головченко, 2011). Ішемія головного мозку ініціює два основні шляхи апоптозу: внутрішній і зовнішній (Broughton et al., 2009). Каспаза-3 розглядається в якості основної апоптичної ефекторної протеази, яка бере участь у мозковій ендотеліальній цитотоксичності під час гіпоксії з подальшою реоксигенацією (Fan W et al., 2014). Окрім каспаз-залежного апоптозу, все більше доказів вказує на існування інших механізмів загибелі клітини, при яких активація каспаз та інші маркери класичного апоптозу повністю відсутні (Boya P, Kroemer G, 2008; R Shi et al.

2012). Велика кількість некаспазних протеаз, таких як лізосомальні катепсини (зокрема, катепсин D) відіграють важливу роль у інсульт-індукованій клітинній смерті (Kaschina E et al., 2009; Carew JS et al., 2011). Збільшення кількості вільних радикалів одночасно зі зниженою активністю антиоксидантного захисту викликає окисний стрес, який пов'язаний з руйнуванням нейронів при церебральній ішемії (Djordje Radak Ivana Resanovic, Esma R. Isenovic, 2013). Важливу роль у механізмах антиоксидантного захисту відіграє супероксиддисмутаза (СОД), два її головні типи: СОД1 (Cu,Zn-СОД) та СОД2 (Mn-СОД). Вважається, що саме внутрішньоклітинна і мітохондріальна СОД мають переважаючу роль по відношенню до її позаклітинної фракції у знешкодженні вільних радикалів при ІІ (A. Jotic et al. 2013).

Не зважаючи на велику кількість клінічних та експериментальних досліджень проведених за останні роки, не до кінця висвітленими залишаються особливості патогенетичних механізмів при різних підтипах ІІ, що впливають на перебіг гострого періоду. Не в повній мірі з'ясований стан внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту, порушення проникності лізосомальних мембран та їх зв'язок з процесами апоптозу, мітохондріальною дисфункцією, медіаторами запалення. Не досліджено взаємозв'язки між метаболічними, імунно-запальними і гемодинамічними чинниками при різних підтипах мозкового інфаркту. Ситуація ускладнюється тим, що в експерименті не завжди вдається змоделювати усі патогенетичні варіанти ІІ, і тому позитивні експериментальні дані часто неможливо застосувати у клінічній практиці. Тому необхідність вирішення цих проблем обумовлює актуальність проведеного дослідження.

**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 ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» «Дослідження клініко-патогенетичних співвідношень при захворюваннях центральної та периферичної нервової системи для розробки нових методів діагностики, лікування та реабілітації» (номер державної реєстрації: 0110U001821).

**Мета роботи.** Встановлення патогенетичних механізмів підтипів ішемічного інсульту в гострому періоді на підставі вивчення гемодинамічних і метаболічних чинників та показників апоптозу для удосконалення діагностичної тактики та визначення предикторів несприятливого перебігу різних підтипів.

**Задачі дослідження:**

1. Проаналізувати клініко-неврологічні особливості підтипів ішемічного інсульту в гострому періоді.
2. Дослідити параметри церебрального кровотоку методом транскраніального дуплексного сканування (ТКДС) у хворих з різними підтипами ІІ в залежності від тяжкості інсульту, розмірів вогнища інфаркту.
3. Оцінити стан центральної гемодинаміки методом еходоплерокардіографії (Ехo-ДКГ) при різних підтипах ІІ.
4. Вивчити роль мітохондріальної дисфункції, апоптозу і катепсинового протеолізу у гострому періоді різних підтипів ІІ та їх зв'язок з процесами запалення.
5. Дослідити особливості внутрішньоклітинного окисного стресу та його динаміку при різних підтипах ІІ.

6. Вивчити динаміку показників цитокінового статусу при різних підтипах II в залежності від віку хворих, тяжкості II, розміру інсульту та його локалізації.

7. Визначити клінічні, гемодинамічні та метаболічні предиктори перебігу гострого періоду різних підтипів II.

8. Розробити концепцію ролі найбільш значущих патогенетичних механізмів при різних підтипах II.

**Об'єкт дослідження:** підтипи ішемічного інсульту в гострому періоді.

**Предмет дослідження:** клініко-неврологічні особливості, параметри церебральної та центральної гемодинаміки, цитокіновий статус, внутрішньоклітинний окисний стрес, мітохондріальна дисфункція, показники апоптозу, катепсиновий протеоліз, показники ендотеліальної дисфункції.

**Методи дослідження:** загально-клінічні з визначенням ступеня порушення неврологічних функцій за шкалою NIHSS, ступеня порушення життєдіяльності за індексом Бартел, функціонального виходу інсульту за модифікованою шкалою Ренкіна; інструментальні (комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія головного мозку з метою верифікації діагнозу, транскраніальне дуплексне сканування, Ехо-ДКГ); лабораторні: біохімічні з визначенням активності катепсину D, мітохондріальної та внутрішньоклітинної СОД, каспази-3; імуноферментні з визначенням вмісту медіаторів запалення, стабільних метаболітів оксиду азоту, ендотеліну-1; цитофлуориметричні з визначенням кількості лейкоцитів крові у стадії апоптозу, некрозу, з підвищеним внутрішньоклітинним вмістом АФК та зниженим мітохондріальним потенціалом; статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше на основі комплексного, багатофакторного аналізу проведена оцінка клініко-патогенетичних характеристик різних підтипів II в гострому періоді захворювання.

Доповнено наукові дані про особливості змін церебральної гемодинаміки при різних підтипах II. Зокрема, встановлено зв'язок між тяжкістю АПІ та КЕІ на 1-шу добу з піковою систолічною швидкістю кровотоку по іпсилатеральній СМА. На 7-му добу АПІ виявлена пряма залежність між тяжкістю інсульту з товщиною КІМ. Показано, що загальна об'ємна швидкість кровотоку залежить від підтипу II. Встановлено кореляції між тяжкістю інсульту на 1-шу та 7-му добу з загальною об'ємною швидкістю кровотоку при ЛІ та ГДІ.

Вперше здійснено дослідження морфометричних показників серця та параметрів центральної гемодинаміки і за результатами аналізу виділено ті фактори, які є предикторами ризику виникнення певного підтипу інсульту. Показано прогностичну роль зміни геометрії лівого шлуночка та вираженості діастолічної дисфункції на тяжкість та функціональний результат гострого періоду різних підтипів II. Удосконалено діагностику і прогнозування тяжкості ГДІ та КЕІ у гострому періоді з урахуванням морфометричних показників серця (товщини ЗСЛШ, фракції викиду, розмірів ЛП та кінцево-діастолічного розміру ЛШ). Підтверджено наявність взаємозв'язків між параметрами церебральної гемодинаміки та морфометричними показниками серця при різних підтипах II. Виявлено залежність загальної об'ємної швидкості кровотоку від ступеня гіпертрофії і типу ремоделювання ЛШ, незалежно від підтипу II. Зокрема, показано достовірно нижчі показники СВФ при ексцентричній

гіпертрофії у порівнянні з нормальною геометрією ЛШ. При ГДІ знайдено прямий зв'язок між ФВ з СВФ.

Доповнено наукові дані про клініко-патогенетичну гетерогенність змін при різних підтипах ІІ, пов'язаних з апоптозом, внутрішньоклітинним окисним стресом, цитокіновим статусом, мітохондріальною та ендотеліальною дисфункцією і їх взаємозв'язки. Вперше показано, що процеси апоптозу і некрозу відіграють найбільшу роль при АТІ та КЕІ. Доведена роль АФК-індукованого апоптозу у виникненні раннього неврологічного погіршення у пацієнтів з АТІ та КЕІ. Показано прямий вплив мітохондріальної дисфункції на перебіг гострого періоду АТІ. Встановлено, що у гострому періоді АТІ одночасно активуються два шляхи апоптозу: каспазного (пов'язаного з мітохондріальною дисфункцією) та лізосомального (через підвищення катепсинової активності). При ІІ виявлено активацію лізосомального шляху апоптозу, переважно за рахунок апоптозу ендотеліоцитів.

Вперше з'ясовано особливості динаміки внутрішньоклітинного СОД-залежного антиоксидантного захисту при різних підтипах ІІ у гострому періоді. Встановлено, що при ГДІ та КЕІ знешкодження внутрішньоклітинних АФК відбувається за рахунок активності Мп-СОД, при ІІ та АТІ – Cu,Zn-СОД.

Уточнено патогенетичну участь АФК і катепсину D для розвитку геморагічної трансформації при КЕІ. Зокрема, показано, що внутрішньоклітинний окисний стрес та катепсиновий протеоліз впливають на виникнення геморагічної трансформації при цьому підтипі інсульту. Для прогнозування геморагічної трансформації КЕІ в якості додаткових маркерів доцільно використовувати показник рівня АФК<sup>+</sup>-лейкоцитів і активність катепсину D у сироватці крові на першу добу захворювання. Так, вміст АФК<sup>+</sup>-лейкоцитів у периферичній крові вищий, ніж 40% від загальної кількості лейкоцитів одночасно зі зростанням загальної активності катепсину D вище, ніж 4,5 та вільної активності катепсину D понад 3,5 нмоль тирозину/ (хв.\*мг білка) можуть бути предикторами розвитку геморагічних ускладнень.

Уточнено роль медіаторів запалення в патогенезі різних підтипів ІІ. Підтверджено їх роль і можливе прогностичне значення в перебігу АТІ та КЕІ. Зокрема, показано зв'язок між тяжкістю обох підтипів інсульту на 14-ту добу з вмістом СРП на 1-шу добу. Встановлено залежність між морфометричними показниками серця (за даними Ехо-ДКГ) з рівнем прозапальних інтерлейкінів у гострому періоді ГДІ. Зокрема, показаний зв'язок між вмістом ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 з індексом маси міокарда лівого шлуночка при даному підтипі ІІ.

Встановлено прямі кореляції між вмістом прозапальних цитокінів з показниками апоптозу, що вказує на важливу роль медіаторів запалення у процесах апоптичної загибелі клітин у гострому періоді захворювання. Показано, що немає різниці у цитотоксичному впливі оксиду азоту як при АТІ, так і при КЕІ. В патогенезі ІІ, базуючись на особливостях динаміки стабільних метаболітів оксиду азоту та ендотеліну-1, підтверджено важливу роль ендотеліальної дисфункції, яка має місце в патогенезі ураження дрібних судин головного мозку.

На підставі отриманих даних розроблено патогенетичну концепцію з уточненням ролі найбільш значущих патогенетичних механізмів (гемодинамічних, мітохондріальної дисфункції, внутрішньоклітинного окисного стресу та

антиоксидантного захисту, процесів апоптозу і некрозу, катепсинового протеолізу) у гострому періоді різних підтипів II.

**Теоретичне значення отриманих результатів.** В дисертації здійснено теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуальної наукової проблеми, що полягає у визначенні участі та ролі найбільш значущих патогенетичних механізмів різних підтипів ішемічного інсульту в гострому періоді, базуючись на результатах клініко-неврологічного обстеження, інструментального дослідження системної та церебральної гемодинаміки, біохімічних параметрів, показників процесів апоптозу та некрозу для оптимізації їх діагностики і визначення предикторів несприятливих наслідків у гострому періоді.

**Практичне значення отриманих результатів.** Проведені дослідження показують, що параметри церебральної гемодинаміки, морфометричні показники серця та інші патогенетичні механізми (апоптоз, окисний стрес, катепсиновий протеоліз, запалення, мітохондріальна та ендотеліальна дисфункція) є важливими діагностичними критеріями різних підтипів II, що визначають їх перебіг та прогноз у гострому періоді. Врахування особливостей змін клініко-патогенетичних характеристик при різних підтипах II дозволяють своєчасно виявляти хворих з високим ризиком несприятливих наслідків у гострому періоді.

На підставі вивчення показників церебральної гемодинаміки встановлено, що найбільше прогностичне значення для тяжкості ЛІ та ГДІ у гострому періоді має загальна об'ємна швидкість кровотоку, при АТІ – товщина КІМ, при АТІ та КЕІ – пікова систолічна швидкість кровотоку по іпсилатеральній СМА.

Результатами роботи показано прогностичну роль зміни геометрії ЛШ та діастолічної дисфункції на тяжкість та функціональний результат гострого періоду різних підтипів II. Встановлено, що показники центральної гемодинаміки відіграють найбільшу роль у перебігу гострого періоду кардіоеMBOLІчного і гемодинамічного інсультів. Побудовані формули, які дозволяють прогнозувати функціональний результат кардіоеMBOLІчного і гемодинамічного підтипів II на 7-му і 14-ту добу, враховуючи морфометричні показники серця (фракція викиду, кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка, товщину ЗСЛШ, розмір лівого передсердя) та вихідні значення шкали NIHSS.

Отримані в дисертації дані щодо взаємозв'язку внутрішньоклітинного окисного стресу і катепсинового протеолізу з ризиком виникнення геморагічної трансформації обґрунтовують можливість використання визначення вмісту лейкоцитів з підвищеним вмістом активних форм кисню, вільну і загальну активність катепсину D в сироватці крові в якості додаткових маркерів для прогнозування геморагічної трансформації при КЕІ.

Результати проведеного дослідження щодо залежності між рівнем СРП на 1-шу добу з тяжкістю АТІ та КЕІ на 14-ту добу дають підставу рекомендувати вихідний рівень СРП в якості прогностичного чинника для перебігу гострого періоду цих підтипів II.

Встановлення найбільш значущих патогенетичних факторів у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту може бути підґрунтям для подальшої розробки диференційованих підходів до оптимізації лікування.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практику неврологічних відділень Тернопільської обласної клінічної психоневрологічної лікарні, в навчальний процес кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», відділенні судинної неврології Івано-Франківської обласної лікарні.

**Особистий вклад здобувача.** Автор особисто провела інформаційний пошук, аналіз літературних джерел за темою дисертації. Всі клінічні дослідження, статистична обробка отриманих результатів, узагальнення та інтерпретація результатів дослідження проведені автором самостійно. Дисертантом особисто сформульовані наукові висновки. Клінічні та інструментальні методи обстеження проведені на кафедрі неврології, психіатрії, наркології та медичної психології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського", на базі Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні (інсультного та спеціалізованого судинного відділень), лабораторні дослідження виконані на кафедрі клініко-лабораторної діагностики, в міжкафедральній науково-клінічній лабораторії ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського", НДЛ порівняльної біохімії та молекулярної біології Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка.

Матеріали, висновки та положення кандидатської дисертації Н.Р. Сохор не використовувалися в її докторській дисертації.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертаційної роботи розглядалися і обговорювалися на IV-му Національному конгресі неврологів, психіатрів та наркологів України «Доказова медицина в неврології, психіатрії та наркології. Сьогодні й майбутнє» (Харків, 3–5 жовтня 2012 р.), XIV Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Донецьк 04-06 жовтня 2012 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи», присвяченій 110-річчю заснування кафедри неврології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (Київ, 19 – 20 вересня 2013 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, диспансеризації та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (Тернопіль, 15-16 травня, 2014 р.), науково-освітньому форумі «Академія інсульту» (Київ, 12-13 листопада 2015 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (Івано-Франківськ 13-14 березня 2014 р.), підсумкових наукових конференціях ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» (2013, 2014, 2015 р.р.), науково-практичній конференції «Карпатські читання» (Ужгород, 4-6 червня 2015 р.), науково-практичній конференції «Карпатські читання» (Ужгород, 9-11 червня 2016 р.), підсумковій LIX науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 15 червня 2016 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 34 наукових праці, у тому числі 23 статті (10 – одноосібно), з них 22 у фахових наукових виданнях, які рекомендовані ДАК МОН України, у т.ч. 7 – у виданнях, які цитуються у міжнародних наукометричних базах, 3 – у провідних виданнях іноземних держав, 11 тез доповідей на національних і міжнародних конференціях, конгресах і з'їздах.



**Структура дисертації.** Дисертація викладена на 338 сторінках друкованого тексту (з них 305 сторінок основного тексту) і складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Бібліографічний список складається з 465 джерел, з яких 101 – кирилицею, 364 – латиницею. Робота ілюстрована 111 таблицями та 19 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи дослідження.** В основу роботи покладено результати комплексного обстеження 482 хворих з різними підтипами ішемічного інсульту, які знаходились на обстеженні і лікуванні у неврологічних відділеннях Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні.

Серед обстежених було (279 (57,9 %) чоловіків та 203 (42,1%) жінок): 125 хворих з КЕІ віком ( $69,6 \pm 1,4$ ) р.), 119 – з АТІ віком ( $69,6 \pm 1,4$ ) р., 116 – з ГДІ віком ( $60,7 \pm 0,8$ ) р. і 122 – з ЛІ віком ( $57,4 \pm 1,6$ ) р.

В дослідження були включені пацієнти з верифікованим діагнозом ІІ за даними КТ або МРТ. Хворі спостерігались з моменту госпіталізації у стаціонар протягом гострого періоду ІІ на 1-шу, 7-му і 14-ту добу захворювання. Критерії виключення були наступними: наявність повторних ІІ та порушення свідомості глибше за сопор (за шкалою Глазго менше 9-10 балів), хронічна серцева недостатність ІІ-ІІІ стадії і вище ІІІ функціонального класу за NYHA, хронічна хвороба нирок (швидкість фільтрації  $\leq 60$  мл/хв). Досліджувалися пацієнти двох вікових категорій: 45-59 р. (І вікова група) – 216 хворих і 60-74 р. (ІІ вікова група) – 266 хворих. Відповідно до змін на КТ та МРТ хворі були розподілені на 3 групи: з малими ІІ – до  $10 \text{ см}^3$  – 161 (33,4 %), ІІ середніх розмірів ( $10-100 \text{ см}^3$ ) – 235 (48,8 %), великими ІІ ( $>100 \text{ см}^3$ ) – 86 (17,4 %) хворих. Відповідно до шкали NIHSS виділяли: легкі ІІ (до 5 балів) – 138 (28,6 %), середньо-тяжкі ІІ (6-13 балів) – 234 (48,5 %), тяжкі ІІ (14-20 балів) – 93 (19,3 %) і дуже тяжкі інсульти (більше 20 балів) – 17 (3,5 %) хворих.

Проведене дослідження включало комплекс клінічних і параклінічних методів. Всім пацієнтам проведено загально-клінічне та клініко-неврологічне обстеження (з визначенням ступеня порушення неврологічних функцій за шкалою NIHSS (Odderson I.R., 1999); ступеня порушення життєдіяльності за індексом Бартел (Barthel D.W., 1965); функціонального виходу інсульту за модифікованою шкалою Ренкіна (mШР) (Rankin J., 1957) в динаміці на 1-шу, 7-му та 14-ту добу захворювання. Нейровізуальні методи дослідження (комп'ютерна томографія (КТ) (Astelon 4, Toshiba) або магнітно-резонансна томографія (МРТ) (Simens, MagnetomAvanto, 1,5 Tl) проведені для підтвердження діагнозу ІІ, визначення його локалізації та розмірів. Підрахунки розміру ішемічного вогнища проводились в трьох проекціях – аксіальній, фронтальній і сагітальній. Також оцінювалась наявність змін в перивентрикулярній білій речовині. Окремо враховувалась кількість та локалізація лакунарних інфарктів і наявність «німих» інфарктів.

Для встановлення підтипу ІІ і уточнення функціонального стану екстракраніального та інтракраніального церебрального кровотоку проведено ультразвукове дослідження. Його вивчали в перші 3 дні мозкового інсульту за

допомогою ТКДС на апараті Philips HDI у наступних артеріях: загальних сонних (ЗагСА), зовнішніх сонних (ЗовнСА), внутрішніх сонних (ВСА), хребетних (ХА) – в сегментах  $V_1$  та  $V_2$ , в передніх мозкових (ПМА), середньо-мозкових (СМА), задніх мозкових (ЗМА), основній (ОА) та інтракраніальному відділі хребетної артерії (ХА). Визначали наступні гемодинамічні параметри: внутрішній діаметр судин, максимальну систолічну швидкість кровотоку ( $V_s$ , см /с), швидкість в кінці діастолічного циклу ( $V_d$ , см /с), периферичний опір (IR), загальний об'ємний кровотік (СВФ, мл/хв./100 г) і товщину комплексу “інтіма-медія” (КІМ) в ЗагСА. Морфометричні показники серця оцінювали за допомогою ЕхоДКГ на апараті «Biomedica» (Японія) згідно з рекомендаціями ASE, 2005. Визначали: товщину задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ) і міжшлуночкової перегородки (МШП); кінцево– систолічний і кінцево-діастолічний розміри ЛШ (КСР та КДР). У В-контрольованому М-режимі отримано розрахункові показники: фракцію викиду (ФВ) за Simpson, кінцевий систолічний і діастолічний об'єми (КСО та КДО) ЛШ, відносну товщину міокарда (ВТМ), масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) за формулою ASE та індекс ММЛШ (ІММЛШ). Визначали тип геометрії ЛШ та показники центральної гемодинаміки: УО, ХОК, серцевий індекс (СІ). Діастолічну дисфункцію (ДД) ЛШ оцінювали за показниками трансмітрального діастолічного кровотоку і в режимі імпульснохвильового тканинного доплера на рівні мітрального фіброзного кільця.

Дослідження показників апоптозу, мітохондріальної дисфункції, внутрішньоклітинного окисного стресу здійснено цитофлуориметричним методом за допомогою проточного цитофлуориметра EpicsXL (Beckman Coulter, США). Кількість лейкоцитів периферичної крові в стадії апоптозу ( $ANV^+$ -клітини) і некрозу ( $PI^+$ -клітини) визначено за допомогою набору реагентів ANNEXIN V-FITC-kit (Bender Medsystems, Австрія), кількість лейкоцитів периферичної крові з підвищеним рівнем внутрішньоклітинних АФК ( $AFC^+$ -клітин) – за допомогою дихлорфлюоресцеїну діацетату («SigmaAldrich», USA), кількість лейкоцитів зі зниженим рівнем потенціалу мітохондріальних мембран ( $Mito^+$ -клітини) – за допомогою набору реагентів Mito Capture TM Mitochondrial Apoptosis Detection Fluorometric Kit («Biovision», США).

Інтенсивність апоптозу визначено за активністю каспази-3 (Bonovini, 2004); стан внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту вивчали за активністю Cu,Zn-СОД та Mn-СОД за зниженням швидкості відновлення нітротетразолію синього в присутності феназинметасульфату і НАДН (Beauchamp C., Fridovich I., 1971); порушення стабільності лізосомальних мембран вивчено за допомогою аналізу активності катепсину Д: загальної і вільної за модифікованим методом Dingle J.T. (1971); інтенсивність запалення оцінювали за вмістом прозапальних інтерлейкінів (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, СРП, ФНП- $\alpha$ ) і протизапального інтерлейкіну ІЛ-10 в сироватці крові методом ІФА ("Вектор-Бест", Росія); вміст стабільних метаболітів NO визначали у сироватці крові методом ІФА «R&D System»; рівень ендотеліну-1 в плазмі крові визначено за допомогою методу ІФА (DRG, США).

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою пакету статистичного аналізу IBMSPSS Statistics з застосуванням U-критерія Wilcoxon-Mann-Whitney (для незалежних вибірок), t-критерію Wilcoxon (для залежних) та коефіцієнту парної лінійної кореляції (r). Для прогнозування тяжкості II у гострому періоді

використано статистичний метод множинної лінійної регресії з визначенням коефіцієнту множинної кореляції (R).

**Результати дослідження та їх обговорення.** У всіх обстежених хворих з КЕІ діагностовано фібриляцію передсердь (ФП): у 16,8 % – постійну, у 55,2 % – персистуючу, у 28,0 % – пароксизмальну форму. Серед іншої патології спостерігалися: постінфарктний кардіосклероз – в 11,2 %, гіпертонічна хвороба (ГХ) – у 59,2 %, ІХС – у 46,4 %, ожиріння I-II ст. – у 13,6 % хворих. У відповідності до змін на КТ та МРТ розміри інфарктного вогнища були наступними: малі – у 11,2 %, середні – у 64,0 %, великі – у 24,8 % пацієнтів. Середній розмір вогнища становив  $(83,4 \pm 7,8)$  см<sup>3</sup>. Встановлено, що при кардіоеMBOLІчному підтипі переважали тяжкі (у 30,4 %) і середньо-тяжкі (у 41,6 % випадках) інсульти з повільним регресом неврологічної симптоматики і відновленням ступеня повсякденного функціонування з достовірним покращанням на 14-ту добу. Добрий функціональний результат за mШР на 14-ту добу відмічався у 46,4 %, середній рівень інвалідизації – у 14,3 %, тяжкий – у 31,2% пацієнтів. До чинників, що впливали на результат КЕІ у гострому періоді, відносилися: розмір інфарктного вогнища, наявність загально-мозкової симптоматики і геморагічної трансформації, ступінь серцевої недостатності. При поєднанні ФП з ГХ достовірно частіше, ніж у пацієнтів без ГХ, відмічались тяжкі КЕІ ( $p < 0,05$ ): у 50,0 % проти 23,3 % випадків. У 15,2 % хворих з КЕІ спостерігалось раннє неврологічне погіршення (РНП), пов'язане, переважно, з появою ГТ. До чинників, що впливали на виникнення ГТ, відносилися: тяжкий інсульт, розлади свідомості при поступленні, великі розміри інсульту, поєднання ФП з гіпертонічною хворобою, високий АТ в дебюті (САТ вище 170 мм рт ст.).

Методом множинної лінійної регресії для тяжкості КЕІ з урахуванням таких чинників, як розмір вогнища, вік хворого, САТ в дебюті, показників шкали Глазго, розраховано коефіцієнт множинної кореляції (R), який на 1-шу добу склав 0,56,  $p < 0,0001$ , на 7-му добу  $R = 0,61$ ,  $p < 0,0001$ , на 14-ту добу  $R = 0,60$ ,  $p < 0,0001$ .

У хворих з АТІ серед супутньої патології відмічались: атеросклероз – у 23,5%, поєднання ГХ та атеросклерозу – у 66,4 %, ІХС – у 42,9 %, ЦД – у 22,7 %, аліментарне ожиріння – у 59,7 % хворих. В анамнезі у 21,8 % хворих спостерігалися ТІА, у 85,7 % пацієнтів – ознаки атеросклеротичного ураження інших судинних басейнів. У 9,2 % хворих протягом перших 14-ти діб АТІ спостерігалися повторні цереброваскулярні події (ІІ або ТІА). Гострий період АТІ характеризувався середньо тяжкими і тяжкими інсультами (у 73,9 % хворих), переважанням середніх і великих за розміром інфарктних вогнищ (у 94,2 %). У 22,7 % пацієнтів спостерігалось раннє неврологічне погіршення. РНП було пов'язане з доформуванням зони ішемії, появою набряку і повторними церебро-васкулярними подіями. Виявлена залежність між РНП з наявністю в анамнезі ТІА ( $r = 0,60$ ,  $p = 0,008$ ), рівнем САТ в дебюті захворювання ( $r = -0,66$ ,  $p = 0,003$ ) та ступенем стенозу сонних артерій на стороні вогнища ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,007$ ). З урахуванням таких чинників як вік, САТ, розмір вогнища, ступінь порушення свідомості за шкалою Глазго, на 1-шу добу АТІ коефіцієнт множинної кореляції  $R = 0,50$ ,  $p = 0,010$ . Спостерігалася зворотня залежність між рівнем САТ з тяжкістю АТІ. Несприятливим для перебігу АТІ був САТ менше 140 мм рт. ст. На 7-му добу при включенні тих же чинників R склав 0,74,  $p < 0,0001$ , на 14-ту – 0,62,  $p < 0,0001$ . При введенні додатково такого чинника, як ТІА в анамнезі на 7-му добу R зростав до 0,77,  $p < 0,0001$ .

У хворих з ГДІ серед супутніх захворювань у 40,5 % випадків виявлено ізолювану ГХ, у 57,0 % – поєднання ГХ та атеросклерозу, у 3,5 % – комбінація ГХ і цукрового діабету II типу. У всіх пацієнтів ГДІ розвинувся на фоні гіпертонічного кризу. При даному підтипі переважали середні (63,8 %) та малі (15,5 %) за розміром інсульти з локалізацією (у 51,7 %) хворих у тім'яній і скронево-тім'яній ділянках. Також у хворих з ГДІ частіше мали місце легкі (у 34,5%) і середньої тяжкості інсульти (у 50,9 % хворих). На 7-му добу у 73,1 % та на 14-ту – у 84,5 % хворих відмічалася достовірна позитивна динаміка неврологічного дефіциту. Спостерігалася слабка кореляція між тяжкістю ГДІ з його розмірами на 1-шу ( $r=0,28$ ,  $p=0,021$ ), помірна – на 7-му ( $r=0,40$ ,  $p=0,018$ ) і на 14-ту добу ( $r=0,37$ ,  $p=0,011$ ). На 1-шу добу тяжкість інсульту залежала від локалізації вогнища ( $r=0,33$ ,  $p=0,011$ ). Найважчі ГДІ діагностовано при скронево-тім'яній локалізації. На 14-ту добу виявлено достовірний зв'язок між тяжкістю ГДІ з локалізацією інфаркту ( $r=0,36$ ,  $p=0,019$ ). Не знайдено прямого зв'язку між віком хворих, рівнем САТ в дебюті захворювання зі ступенем неврологічного дефіциту у різні терміни гострого періоду ГДІ.

З урахуванням віку, вихідного САТ, ШГ, розміру ГДІ, коефіцієнт R, розрахований за допомогою множинної лінійної регресії, на 1-шу добу склав 0,51,  $p<0,001$ , на 7-му добу – 0,62,  $p<0,001$ , на 14-ту – 0,60,  $p<0,001$ .

У 95,1 % обстежених хворих з ЛІ мала місце АГ. Серед іншої супутньої патології діагностовано: цукровий діабет – у 25,5 %, ІХС – у 37,7 %, аритмія (пароксизмальна екстрасистолія) – у 6 % хворих. Серед факторів ризику було виявлено: атерогенну дисліпопротеїдемію – у 27,4 %, тютюнопаління – у 28,6 %, аліментарне ожиріння – у 17,2 % хворих. У 95,1 % хворих спостерігалися типові лакунарні синдроми: моторний варіант – у 26,2 %, сенсорний – у 17,2 %, сенсомоторний – у 25,4 %, синдром атаксичного геміпарезу – у 6,7 % та синдром дизартрії – незграбної руки – у 19,8 % пацієнтів. За шкалою NIHSS у 57,4 % хворих відмічався середній ступінь тяжкості інсульту, у 36,9 % – легкий та у 5,7% – тяжкий. Достовірно вищу тяжкість ЛІ виявлено у пацієнтів середнього віку у порівнянні з хворими похилого віку. При всіх варіантах клінічних симптомокомплексів спостерігався значний регрес вогнищевих симптомів на 7-му та 14-ту добу захворювання, що свідчило про добрий прогноз ЛІ у гострому періоді. У 77,0 % лакунарні вогнища були множинними, розмірами до 10 мм, не зважаючи на перший епізод гострого порушення мозкового кровообігу. Отримані дані вказують на попереднє існування уражень дрібних перфоруєчих артерій, перебіг яких був “німим”, без клінічної маніфестації, що узгоджується з результатами інших досліджень (Paola Sarchielli et al., 2013; Міщенко Т.С. і співав., 2010). Лакунарні вогнища в ділянці семіовального центру та смугастого тіла розмірами до 10 мм клінічно маніфестували легким ЛІ. ЛІ у ділянці білої речовини лобної та тім'яної часток мали клінічні прояви, якщо їх розміри перевищували 7 мм. ЛІ в ділянці внутрішньої капсули, зорового горба та варолієва моста завжди мали важчий перебіг (середньо тяжкий або тяжкий II). Більш виражений неврологічний дефіцит переважно був характерним для ураження білої речовини, тобто провідних шляхів мозку. При визначенні предикторів тяжкості ЛІ у різні терміни гострого періоду з використанням регресійної моделі з включенням віку хворих, вихідного САТ та розміру вогнища, нами не виявлено достовірного впливу цих показників на тяжкість ЛІ на 1-шу, 7-му і 14-ту добу захворювання (показник R перебував у межах 0,228-0,275,  $p<0,05$ ).

При проведенні порівняльної характеристики пацієнтів з різними підтипами ІІ встановлено, що найбільший вік пацієнтів спостерігався при КЕІ та АТІ. Чоловіків у відсотковому співвідношенні найбільше було при АТІ та ГДІ, жінок – при КЕІ, що можна пояснити вищою частотою ФП серед жіночої статі. ТІА в анамнезі найчастіше мали місце при АТІ – у 20,2 % пацієнтів і найменш часто – при КЕІ (у 8,0 % випадків). АГ спостерігалася при всіх типах ІІ, проте достовірно частіше при ГДІ – у 95,6 % та ЛІ – у 95,1 % хворих у порівнянні з АТІ і КЕІ. ЦД частіше зустрічався при ЛІ – у 25,5 % хворих.

ГТ діагностовано виключно при КЕІ, що склало 24,8 %. При всіх підтипах ІІ середній рівень АТ був підвищеним. АТ вище 200/120 мм. рт. ст. достовірно частіше спостерігався у пацієнтів з ЛІ (у 39,4 %) і ГДІ (у 33,9 %) у порівнянні з КЕІ (21,6 %) і АТІ (18,5 %) ( $p < 0,05$ ). Повторні ІІ чи ТІА протягом першого тижня виявлялися у 7,6 % хворих з АТІ і в 4,8 % – з КЕІ.

Неврологічний дефіцит при поступленні був найважчим при КЕІ та АТІ, найменший – при ЛІ (табл. 1).

Таблиця 1

Тяжкість різних підтипів ІІ на 1-шу, 7-му та 14-ту добу за NIHSS (M±m), бали

Підтип ІІ	NIHSS		
	Доба інсульту		
	1-ша	7-ма	14-та
КЕІ (n=125)	11,42±0,54 <sup>1</sup>	10,20±0,48*	8,95±0,59*
АТІ (n=119)	11,27±0,57 <sup>1</sup>	12,26±0,69*	10,65±0,60*
ГДІ (n=116)	9,24±0,54*	7,77±0,49*	6,56±0,38*
ЛІ (n=122)	6,72±0,42*	5,80±0,41*	4,27±0,50*

Примітки:  
 1. \* – показники достовірні по відношенню до значень хворих з іншими підтипами ІІ ( $p < 0,001$ ).  
 2. 1 – показники достовірні по відношенню до значень хворих з ГДІ та ЛІ ( $p < 0,001$ ).

Відповідно до mШР на 14-ту добу захворювання при ЛІ та ГДІ відмічалися достовірно кращі показники функціональної залежності у порівнянні з КЕІ та АТІ ( $p < 0,05$ ). Смертність серед обстежуваних протягом 14 днів склала 2,1 % випадків: при КЕІ – 4,0 %, при АТІ – 3,4 %, при ГДІ – 0,8 % хворих.

Таким чином, нами було встановлено, що КЕІ на фоні ФП пов'язаний з найвищою смертністю і найтяжчим неврологічним дефіцитом у гострому періоді, що співпадає з даними інших авторів (McGrath ER et al., 2013). У пацієнтів з ЛІ у гострому періоді був найм'якший неврологічний дефіцит і кращий прогноз серед усіх підтипів ІІ (A Arboix et al., 2009). Хоча в останніх дослідженнях було встановлено, що при ЛІ спостерігається високий ризик повторного інсульту і госпіталізацій (Jones SB et al., 2013). Так само, було показано, що при ЛІ протягом 12-ти річного спостереження гострий індекс інсульту, пов'язаного з ЛІ, асоціюється з гіршим довгостроковим виживанням і більш високим ризиком серцевої смерті, ніж при інших підтипах інсульту (Melkas S et al., 2012), що може бути пов'язано з морфо-структурними змінами мозку, на тлі яких розвивається даний підтип ІІ, та ураженням органів-мішеней в результаті тяжкої АГ.

При різних типах II морфологічні зміни церебральних судин мали системний і множинний характер. Патологія однієї магістральної артерії визначена в 25,9 %, двох артерій – в 34,6 %, трьох – у 38,0 %, усіх чотирьох судин – в 1,5 % спостережень.

Проаналізовано ступінь стенотичного ураження у гострому періоді різних підтипів II. АСБ у ЗагСА з переходом на устя ВСА спостерігалися у 59,8 % хворих. При АТІ у 85,2 % хворих виявлено гемодинамічно значимі стенози, в 14,8% випадках – оклюзію судин. При інших підтипах II діагностовано стенотичні ураження ВСА <50 % від площі судини: у 44,8 % пацієнтів із КЕІ, у 52,6 % – з ГДІ і в 42,6 % – з ЛІ. У 40,9 % хворих з II було виявлено гіперехогенні, у 18,9 % – гіпоехогенні АСБ у ЗагСА. Гіпоехогенні АСБ достовірно ( $p<0,05$ ) частіше, ніж при інших підтипах II, виявлялися при АТІ – у 43,7 % випадках. Гіпоехогенні АСБ також діагностовані у 12,3 % хворих з ГДІ, у 4,0 % – з КЕІ та у 5,7 % – з ЛІ.

Встановлено залежність змін діаметру МАГ від типу II. Діаметр обох ЗагСА був достовірно ( $p<0,05$ ) вищим у хворих з ЛІ у порівнянні з іншими підтипами II. Діаметр лівої ВСА був достовірно ( $p<0,05$ ) більшим у хворих з ГДІ і ЛІ у порівнянні з КЕІ та АТІ. Збільшений по відношенню до КГ діаметр МАГ свідчив про наявність у хворих з II ознак гіпертонічної ангіопатії, яка була найбільш виражена при ЛІ та ГДІ. Найвища пікова систолічна і кінцева діастолічна швидкість кровотоку в судинах каротидного басейну на стороні вогнища (в обох ЗагСА і правій ВСА) виявлена при ЛІ. В екстракраніальному відділі ХА вищі показники Vs спостерігалися при ЛІ і ГДІ. Найнижчі значення Vs та Vd діагностовано при КЕІ. Достовірно вищі значення IR у судинах каротидного басейну частіше відмічалися при АТІ ( $p<0,05$ ). В інтракраніальних артеріях достовірно нижча Vs у СМА та ПМА виявлена при КЕІ. При АТІ відмічалися достовірно вищі у порівнянні з іншими підтипами Vs та Vd по СМА, ПМА, ЗМА, що можна пояснити наявністю інтракраніальних стенозів при даному II. По ОА та обох ХА Vs не залежала від підтипу II. Достовірно вищий IR виявлено при ГДІ по відношенню до інших підтипів II в обох СМА, ЗМА, інтракраніальному сегменті ХА ( $p<0,05$ ).

Встановлено достовірне ( $p<0,05$ ) зниження СВФ при II ( $46,15\pm 1,27$ ) у порівнянні з показниками контрольної групи (КГ) – ( $54,12\pm 1,34$ ) мл/хв на 100 г. СВФ не відрізнялася у хворих різного віку, проте залежала від тяжкості, розмірів і підтипу інсульту. СВФ була достовірно ( $p<0,05$ ) вищою при ЛІ ( $52,14\pm 2,8$ ) мл/хв на 100 г) у порівнянні з іншими підтипами II і наближалася до показників КГ. Зниження показників СВФ у порівнянні з КГ при КЕІ, АТІ та ГДІ свідчили про порушення церебральної гемодинаміки, що проявлялися генералізованою гіперперфузією тканини головного мозку. Встановлено зворотню залежність між тяжкістю ЛІ та ГДІ з СВФ на 1-шу та 7-му добу захворювання: відповідно при ЛІ ( $r=-0,70$ ,  $p=0,005$ ) і ( $r=-0,57$ ,  $p=0,007$ ), при ГДІ ( $r=-0,51$ ,  $p=0,010$ ) та ( $r=-0,67$ ,  $p=0,005$ ).

За даними літератури, товщина КІМ – є незалежним предиктором розвитку церебро-васкулярних подій (О. Є. Фартушна, С. М. Віничук, 2014). В обстежених хворих товщина КІМ ЗагСА не відрізнялася у пацієнтів різної статі, віку і розмірів II, проте залежала від тяжкості і підтипу інсульту. При АТІ товщина КІМ була достовірно ( $p<0,05$ ) вищою від показників хворих з ГДІ та ЛІ. Також при різних підтипах II достовірно відрізнялася структура КІМ ( $p<0,01$ ). У 62,2 % хворих з АТІ КІМ був дезінтегрованим, у 31,9 % – ущільненим та у 5,9 % – структурованим. Дезінтегрований

КІМ також виявлений у 8,8 % хворих з КЕІ. При інших підтипах КІМ був структурованим та/або ущільненим. На 7-му добу виявлена пряма залежність між тяжкістю інсульту з товщиною КІМ у хворих з АТІ ( $r=0,41$ ,  $p=0,009$ ).

Встановлено зв'язок між тяжкістю АТІ та КЕІ на 1-шу добу з піковою систолічною швидкістю кровотоку по СМА на стороні вогнища: відповідно ( $r=0,56$ ,  $p=0,007$ ) та ( $r=0,41$  ( $p=0,008$ )). При введенні у множинну регресію при АТІ до клінічних показників додатково  $V_s$  по СМА спостерігалася зростання коефіцієнту регресії до 0,72 ( $p=0,007$ ).

Аналіз морфометричних показників серця показав, що при всіх підтипах ІІ спостерігалися їх значні зміни. Найбільша ступінь гіпертрофії ЛШ виявлена при ЛІ. При АТІ, КЕІ та ГДІ товщина ЗСЛШ достовірно не відрізнялася. При КЕІ спостерігалися достовірно ( $p<0,05$ ) більші розміри лівих камер серця: ЛП і ЛШ (КДР, КСР, КДО і КСО) та достовірно ( $p<0,05$ ) менша ФВ. УО достовірно не відрізнявся при кардіогенному та некардіогенних підтипах ІІ, що обумовлено достовірно вищими значеннями КСР ЛШ при КЕІ. ХОК та СІ при КЕІ був найбільшим у зв'язку з високою частотою тахісистолічної форми ФП. ВТМ ЛШ була достовірно ( $p<0,05$ ) меншою при КЕІ у порівнянні з іншими ІІ, що пов'язано з великим розміром ЛШ при однаковій товщині ЗСЛШ. Найбільша ММЛШ та ІММЛШ спостерігалися при КЕІ, проте достовірна ( $p<0,05$ ) відмінність виявлена лише у порівнянні з АТІ та ГДІ і була відсутня по відношенню до хворих з ЛІ (що пов'язано з високою частотою концентричної гіпертрофії ЛШ при ЛІ).

При всіх підтипах ІІ переважало патологічне ремоделювання у порівнянні з нормальною геометрією ЛШ. При КЕІ нормальна геометрія серця відмічалася в 9,6 % хворих, ексцентрична гіпертрофія – у 46,4 %, концентрична гіпертрофія – у 31,2 %, концентричне ремоделювання – у 12,8 %. При ЛІ – у 76,6 % хворих спостерігалася концентрична гіпертрофія ЛШ. Патологічне ремоделювання ЛШ виявлено у 85,7 % пацієнтів з АТІ: концентрична гіпертрофія – у 51,2 % та концентричне ремоделювання – у 28,6 % хворих. При ГДІ з однаковою частотою виявлялася ексцентрична (у 36,2 %) та концентрична гіпертрофія ЛШ (у 37,9 %). Виявлено залежність СВФ від типу ремоделювання ЛШ. Достовірна відмінність спостерігалася між показниками СВФ при нормальній геометрії та ексцентричній гіпертрофії ЛШ. При КЕІ у 27,2 % діагностовано релаксаційний, у 28,0 % – псевдонормальний, у 17,6 % хворих – рестриктивний тип діастолічної дисфункції ЛШ, який вказував на більш значні порушення функції ЛШ. При АТІ ДД спостерігалася у 82,4 % пацієнтів, зокрема, у 79,0 % – за релаксаційним типом. При ГДІ ДД ЛШ виявлена у 57,8 % хворих (за релаксаційним типом – у 53,4 % та за псевдонормальним – у 4,3 % хворих). У 86,9 % хворих з ЛІ діагностовано ДД за релаксаційним типом. Систоло-діастолічна дисфункція спостерігалася у 16,8 % хворого з КЕІ та у 3,4% хворих з АТІ. Виявлено зв'язок між показником ДД ( $V_e/V_a$ ) зі значеннями  $m\text{ШР}$  на 14-ту добу у хворих зі всіма некардіогенними ІІ: при АТІ –  $r=-0,41$ ,  $p=0,020$ ; ГДІ –  $r=-0,49$ ,  $p=0,017$  та ЛІ –  $r=-0,52$ ,  $p=0,012$ .

Встановлено вплив морфометричних показників серця на перебіг гострого періоду ГДІ і КЕІ. Спостерігалася залежність між тяжкістю КЕІ і ГДІ на 1-шу, 7-му та 14-ту добу з показниками ФВ і товщиною ЗСЛШ. При ГДІ виявлена зворотня залежність між тяжкістю інсульту з товщиною ЗСЛШ, при КЕІ – пряма.

За допомогою методу множинної лінійної регресії, крім ФВ і товщини ЗСЛШ було вибрано ще показники, які мали найбільше прогностичне значення для перебігу ГДІ та КЕІ у гострому періоді. Найбільш значущими нами було визначено: ФВ, розміри ЛП, КСР ЛШ, товщину ЗСЛШ. Побудовано формули, за допомогою яких можна спрогнозувати тяжкість ГДІ та КЕІ на 7-му і 14-ту добу, враховуючи морфометричні показники серця та вихідну тяжкість інсульту, що відображено в практичних рекомендаціях.

За результатами вивчення процесів апоптозу та некрозу у лейкоцитах крові було встановлено, що на 1-шу добу II достовірно зростає вміст ANV<sup>+</sup>-, PI<sup>+</sup>-, АФК<sup>+</sup>- та Mito<sup>+</sup>-клітин по відношенню до КГ ( $p < 0,05$ ). На вміст ANV<sup>+</sup>-, PI<sup>+</sup>- та АФК<sup>+</sup>-лейкоцитів крові впливали вік хворих, тяжкість інсульту, розмір вогнища, наявність набряку, ГТ та РНП, локалізація вогнища. Достовірно більша кількість ANV<sup>+</sup>-, PI<sup>+</sup>- та АФК<sup>+</sup>-лейкоцитів спостерігалася у хворих похилого віку у порівнянні з пацієнтами середнього віку, при великій ішемії ( $> 100 \text{ см}^3$ ) в порівнянні з такими показниками у хворих з інфарктами розмірами до  $10 \text{ см}^3$ , при тяжкому та дуже тяжкому II у порівнянні з легким II, при кірковій локалізації вогнища ішемії.

Процеси апоптозу та некрозу в лейкоцитах крові у гострому періоді II залежали від патогенетичного підтипу. Достовірно вищий, ніж при інших II, вміст ANV<sup>+</sup>-клітин виявлено при АТІ ( $p < 0,05$ ). Кількість PI<sup>+</sup>-клітин при АТІ була достовірно ( $p < 0,05$ ) вищою, ніж при ГДІ та ЛІ.

Вираженість внутрішньоклітинного окисного стресу, що проявлялася підвищеним вмістом АФК у лейкоцитах, була найвищою при КЕІ, особливо значимо – при ГТ ( $42,60 \pm 1,17$ ) %, що може бути пов'язано з ранньою постішемичною реперфузією при мозковій емболії, під час якої починає генеруватися найбільша кількість АФК. При некардіогенних II внутрішньоклітинний окисний стрес був менш виражений, ніж при КЕІ. Достовірної різниці між кількістю АФК<sup>+</sup>-клітин у периферичній крові при АТІ, ГДІ та ЛІ не спостерігалось.

На 1-шу добу II виявлено прямий зв'язок між вмістом АФК<sup>+</sup>- з вмістом ANV<sup>+</sup>-клітин ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,001$ ), PI<sup>+</sup>-клітин ( $r = 0,58$ ,  $p = 0,002$ ), Mito<sup>+</sup>-клітин ( $r = 0,87$ ,  $p = 0,001$ ); а також між кількістю Mito<sup>+</sup>- і ANV<sup>+</sup>-клітин ( $r = 0,62$ ,  $p = 0,002$ ) та PI<sup>+</sup>-клітин ( $r = 0,78$ ,  $p = 0,001$ ). Особливо сильна залежність між кількістю Mito<sup>+</sup>- та ANV<sup>+</sup>-клітин спостерігалася при АТІ ( $r = 0,84$ ,  $p = 0,004$ ). Наведені дані свідчать що один з можливих шляхів ініціації апоптозу – мітохондріальний – у гострому періоді II найбільш виражений при АТІ. Найменш виражені процеси мітохондріальної дисфункції та апоптозу спостерігалися при ЛІ (табл. 2).

Виявлено кореляції між тяжкістю II з вмістом PI<sup>+</sup>-клітин на 1-шу ( $r = 0,53$ ,  $p = 0,010$ ), 7-му ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,012$ ) і 14-ту добу ( $r = 0,47$ ,  $p = 0,010$ ). Достовірний зв'язок між тяжкістю інсульту з вмістом ANV<sup>+</sup>-лейкоцитів у периферичній крові спостерігався на 7-му ( $r = 0,60$ ,  $p = 0,015$ ) і 14-ту добу ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,007$ ), між тяжкістю II з вмістом АФК<sup>+</sup>-клітин ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,012$ ) на 1-шу добу захворювання. Таким чином, високий рівень PI<sup>+</sup>- та ANV<sup>+</sup>-клітин на 1-шу добу II є несприятливим для регресу неврологічного дефіциту у гострому періоді.



Вміст ANV<sup>+</sup>-, PI<sup>+</sup>-, АФК<sup>+</sup>-, Mito<sup>+</sup>-клітин, активність каспази-3, Cu,Zn-СОД, Mn-СОД, катепсину D при різних підтипах II на 1-шу та 7-му добу (M±m)

Показник	КГ	Доба	Підтип II			
			КЕІ (n=60)	ГДІ (n=56)	АТІ (n=62)	ЛІ (n=54)
ANV <sup>+</sup> -клітини, %	5,12 ± 1,31	1-а	29,24±1,12	27,86±1,29	32,51±2,35*	24,25±1,93*
		7-а	31,75±1,99	28,81±2,59	29,42±1,39	25,10±0,12*
PI <sup>+</sup> -клітини, %	0,13 ± 0,03	1-а	1,92±0,11	1,86±0,13	2,08±0,17	1,61±0,12
		7-а	1,76±0,16	<u>1,50±0,15</u>	<u>1,61±0,17</u>	1,67±0,10
АФК <sup>+</sup> -клітини, %	12,15±2,04	1-а	39,12±2,86*	35,68±2,13	35,21±3,11	30,71±2,55
		7-а	34,65±2,64	<u>29,91±2,91</u>	<u>28,62±1,15</u>	31,45±1,25
Mito <sup>+</sup> -клітини, %	4,52±0,25	1-а	13,23±0,53	13,67±0,56	15,33±0,74*	12,00±0,35*
		7-а	12,75±1,25	<u>11,00±0,54</u>	<u>12,00±0,27</u>	11,71±0,34
Каспаза-3, мкмоль/кг білка	2,42±0,33	1-а	6,14±1,45	10,07±1,77	11,47±1,22	15,10±0,27*
		7-а	5,75±0,82	6,31±0,79	6,71±0,70	5,42±0,31
СОД загальна, у.о. мг <sup>-1</sup> білка	10,74±0,86	1-а	5,16±0,22	7,12±0,44	4,42±0,32	6,58±0,53
		7-а	<u>2,28±0,29</u>	<u>4,36±0,51*</u>	<u>3,21±0,38</u>	<u>2,57±0,47</u>
Cu,Zn-СОД, у.о. мг <sup>-1</sup> білка	5,25±0,29	1-а	1,63±0,18	1,87±0,34	2,76±0,29*	5,59±0,40*
		7-а	1,28±0,24	2,13±0,30*	<u>0,95±0,27</u>	<u>0,71±0,20</u>
Mn-СОД, у.о. мг <sup>-1</sup> білка	5,61±0,74	1-а	3,55±0,33*	5,12±0,12*	1,82±0,21*	1,00±0,12*
		7-а	<u>0,98±0,30*</u>	<u>2,26±0,14</u>	2,05±0,21	<u>1,85±0,16</u>
ЗА катепсину D, нмоль тирозину/ (хв.*мг білка)	0,42±0,08	1-а	3,66±0,66	1,47±0,49	4,46±0,87	1,10±0,04
		7-а	2,69±0,29	<u>2,96±0,21</u>	3,91 ±0,36	<u>2,81±0,13</u>
ВА катепсину D, нмоль тирозину/ (хв.*мг білка)	0,17±0,05	1-а	2,25±0,44	0,93±0,36	3,34±0,37*	0,20±0,08*
		7-а	1,32±0,20	<u>2,09±0,50</u>	<u>1,94±0,42</u>	<u>1,88±0,07</u>

Примітки:

1. \*– показники достовірні по відношенню до значень хворих з іншими підтипами II (p<0,05);
2. Підкреслені показники достовірно відмінні у порівнянні з показниками на 1-шу добу (p<0,05).

На 7-му добу II в цілому у групі обстежуваних хворих достовірно зменшувалася кількість PI<sup>+</sup>-лейкоцитів. Проте спостерігалася висока активність внутрішньоклітинного окисного стресу, апоптичних процесів та мітохондріальної дисфункції. Достовірне зниження вмісту ANV<sup>+</sup>- та АФК<sup>+</sup>-клітин спостерігалася у пацієнтів середнього віку, при малих розмірах інфаркту та відсутності набряку за даними нейровізуальних методів обстеження. Отримані результати щодо динаміки показників PI<sup>+</sup>-клітин свідчили, що процеси загибелі клітин шляхом некрозу при всіх підтипах II найбільш виражені у перші доби інсульту.

Позитивна динаміка АФК<sup>+</sup>-, PI<sup>+</sup>- та Mito<sup>+</sup>-клітин на 7-му добу спостерігалася при ГДІ та АТІ. Найнижчі значення PI<sup>+</sup>-клітин виявлені при ГДІ – підтипі II, при якому основним патогенетичним механізмом є вазоспазм мозкових судин. При КЕІ кількість PI<sup>+</sup>-лейкоцитів залишалася найвищою у порівнянні з іншими II. При ЛІ кількість PI<sup>+</sup>-клітин практично не змінювалася у порівнянні з 1-ою добою. Можливо, що при ЛІ запускаються інші механізми загибелі клітин шляхом некрозу, не лише мітохондрій-індуковані. Вищі показники PI<sup>+</sup>-лейкоцитів виявлено за наявності двох або трьох лакунарних вогнищ на КТ у порівнянні з хворими з одним вогнищем. Вміст ANV<sup>+</sup>-клітин достовірно не змінювався при всіх підтипах інсульту.

Встановлено, що при КЕІ на 7-му добу дещо зростала кількість ANV<sup>+</sup>-клітин. Припускаємо, що значну роль у цьому відіграє високий вміст внутрішньоклітинних АФК на 1-шу добу захворювання, що сприяє активації апоптичних процесів. За наявності ГТ спостерігався достовірно вищий вміст АФК<sup>+</sup>-клітин у порівнянні з іншими хворими з КЕІ – (46,19±1,86) %.

На 7-му добу у пацієнтів з тяжкими АТІ та КЕІ відмічалось підвищення кількості АФК<sup>+</sup>-клітин, що може бути викликано активацією мікроглії та інфільтрацією мозку периферичними запальними клітинами під час реперфузійного пошкодження в результаті різкого масивного припливу лейкоцитів і АФК в ушкоджений мозок (Chen H et al., 2011). Одночасне зростання при АТІ кількості ANV<sup>+</sup>-, PI<sup>+</sup>- та Mito<sup>+</sup>-клітин може вказувати на те, що при тяжких АТІ процеси апоптозу та некрозу тривають протягом першого тижня гострого періоду і приймають участь у «доформуванні» ішемічного вогнища.

На 7-му добу продовжували утримуватися зв'язки між функціональним станом хворих та показниками апоптозу. Достовірні кореляції між тяжкістю інсульту з кількістю ANV<sup>+</sup>-клітин виявлено при КЕІ (r=0,61, p=0,005) та АТІ (r=0,85, p=0,002). Одночасно спостерігалася залежність між тяжкістю АТІ з кількістю Mito<sup>+</sup>-клітин на 1-шу (r=0,74, p=0,009) та 7-му добу (r=0,72, p=0,005). Зв'язки між тяжкістю АТІ з вмістом Mito<sup>+</sup>- та ANV<sup>+</sup>-клітин вказують на прямий вплив мітохондріальної дисфункції та мітохондрій-індукованого апоптозу на перебіг даного підтипу інсульту в гострому періоді.

При вивченні активності каспази-3 встановлено, що вона достовірно (p<0,05) зростає на 1-шу добу у порівнянні з КГ. Не спостерігалось достовірної різниці в активності каспази-3 у пацієнтів різного віку. Проте її активність залежала від ступеня тяжкості мозкового інфаркту та його розмірів. Найвища активність каспази-3 спостерігалася при інсульті середньої тяжкості і при розмірах інфаркту 10-100 см<sup>3</sup> (відповідно (10,05±1,15) та (11,40±0,92) пмоль/мг білка).

Активність каспази-3 залежала від патогенетичного підтипу II і на 1-шу добу була найвищою при ЛІ та АТІ. При ЛІ активність каспази-3 була достовірно вищою, ніж при інших підтипах II, поряд з найменшою кількістю ANV<sup>+</sup>- і PI<sup>+</sup>-лейкоцитів. При цьому у хворих з ЛІ відмічено залежність між активністю каспази-3 з кількістю ішемічних вогнищ. Експериментальними дослідженнями було встановлено, що в ішемічному ядрі каспази є інактивовані у зв'язку з швидким виснаженням АТФ, пошкодженням внутрішньоклітинного іонного складу, масивною продукцією оксиду азоту чи АФК через активацію кальпаїну (S. Lankiewicz et al., 2000). Ймовірно, тому на 1-шу добу інсульту з великими розмірами ішемічного вогнища не завжди діагностувалася висока активність каспази-3. На 7-му добу спостерігалось достовірне (p<0,05) зниження активності каспази-3 у порівнянні з 1-ою добою. Але, не зважаючи на це, її активність залишалася достовірно вищою, ніж у КГ. Активність каспази-3 не залежала від віку хворих. Достовірне зниження активності каспази-3 відмічено при легкому і середньо тяжкому II, а також при малих та середніх за розмірами II, причому найбільш значуще при інфарктах середнього розміру.

Аналіз динаміки активності каспази-3 при різних підтипах II показав достовірне її зниження при ЛІ та ГДІ. На 7-му добу найвищі значення каспази-3 спостерігалися

при АТІ. Виявлено достовірний зв'язок між активністю каспази-3 з вмістом ANV<sup>+</sup>-клітин ( $r=-0,58$ ;  $p=0,006$ ) і кількістю АФК<sup>+</sup>-клітин ( $r=-0,61$ ,  $p=0,009$ ). Отримані кореляції можуть вказувати на те, що висока активність каспази-3 сприяє апоптозу лейкоцитів та призводить до зменшення кількості клітин з підвищеним внутрішньоклітинним окисним стресом.

У гострому періоді ІІ виявлено порушення стабільності мембран лізосом, що проявлялося виходом катепсину D у цитоплазму клітин з наступним достовірним зростанням у крові його загальної та вільної активності у порівнянні з КГ. Активність катепсину D залежала від віку хворих і тяжкості інсульту. У хворих середнього віку на 1-шу добу виявлено достовірно вищу ЗА та ВА катепсину D у порівнянні з хворими похилого віку. На 7-му добу ВА катепсину D у хворих І вікової групи була достовірно нижчою, ніж у хворих 60-74 р. і корелювала з віком. На перебіг гострого періоду ІІ переважно впливала ВА катепсину D, про що свідчила наявність достовірних зв'язків на 7-му добу захворювання між ВА з тяжкістю мозкового інфаркту ( $r=0,63$ ,  $p=0,002$ ) і віком хворих ( $r=0,61$ ,  $p=0,004$ ). Найнижча ЗА та ВА катепсину D на 1-шу добу виявлена при легкому (відповідно  $1,66\pm 0,44$ ) і  $1,38\pm 0,17$ ), найвища – при середньотяжкому інсульті ( $3,98\pm 0,22$  та  $2,92\pm 0,28$ ) нмоль тирозину / (хв.\*мг білка), що співпадає з результатами інших досліджень (JA. Windelborn, P Lipton, 2008).

Виявлено різноспрямовані зміни ЗА та ВА катепсину D і його динаміки у хворих з різними підтипами ІІ (табл. 2). При ГДІ та КЕІ відмічалися достовірно вищі показники ЗА і ВА катепсину D у порівнянні з іншими хворими з їх зниженням на 7-му добу. Достовірно вищі значення активності катепсину D при КЕІ виявлено у пацієнтів з ГТ. На 1-шу добу КЕІ з ГТ ЗА склала  $5,29\pm 0,26$ , ВА –  $3,95\pm 0,18$  нмоль тирозину / (хв.\*мг білка), у хворих з КЕІ без ГТ відповідно:  $3,02\pm 0,20$  і  $1,97\pm 0,19$  нмоль тирозину / хв.\*мг білка. У всіх хворих з ГТ загальна активність катепсину D була вищою, ніж 4,5, а вільна активність катепсину D – вищою, ніж 3,5 нмоль тирозину / (хв.\*мг білка). Збільшення активності катепсину D супроводжується зростанням окисного стресу, проникністю ГЕБ та пошкодженням речовини мозку (Okada R et al., 2015). У таких умовах механічна стійкість судин зменшується і виникає ризик геморагічних ускладнень. На 7-му добу у 45,0 % хворих з КЕІ спостерігалось достовірне зниження активності катепсину D у порівнянні з 1-ою добою. До цієї групи увійшли хворі з невеликими за розмірами інсультами та відносно швидким зменшенням неврологічної симптоматики. У пацієнтів з ГТ показники катепсинової активності залишалися достовірно вищими у порівнянні з іншими хворими ( $p<0,05$ ): ЗА –  $3,41\pm 0,27$ ) і ВА –  $2,75\pm 0,15$ ) нмоль тирозину / хв.\*мг білка.

При АТІ та ІІІ спостерігалось достовірне зростання ЗА і ВА катепсину D на 7-му добу по відношенню до 1-ої доби. Особливо звертає на себе увагу зростання ВА катепсину D у хворих з ІІІ – у 9,4 рази, що свідчить про підвищення проникності лізосомальних мембран. На наш погляд, ІІІ на фоні системного судинного ураження при ГХ і ЦД може бути пусковим фактором вивільнення протеолітичних ензимів з лізосом клітин, активність яких зростає протягом 1-го тижня інсульту.

Знайдено пряму залежність між активністю катепсину D з активністю каспази-3 на 1-шу добу інсульту ( $r=0,43$ ,  $p=0,012$ ). Це може вказувати на те, що каспазний та

лізосомальний шляхи апоптозу активуються одночасно у гострому періоді ІІ. На 1-шу добу ІІ спостерігалися кореляції між вмістом ANV<sup>+</sup>-клітин з ЗА катепсину D ( $r=0,57$ ,  $p=0,017$ ) та з ВА катепсину D ( $r=0,59$ ,  $p=0,009$ ). Як було відмічено раніше, кількість ANV<sup>+</sup>-клітин при ІІ є найнижчою і не залежить від розміру вогнища. Вираженість апоптозу може бути пов'язана з апоптозом ендотеліоцитів та зумовлена активацією переважно лізосомального шляху апоптозу при ІІ. Зростання ЗА та ВА катепсину D на 7-му добу ІІ не корелювало з кількістю лейкоцитів у стадії апоптозу. Таке зростання ЗА та ВА без зв'язку з іншим показниками апоптозу може бути пов'язане з іншими механізми пошкоджуючої дії катепсину D, зокрема прямою дією на з'єднувальні білки ГЕБ, яка призводить до зростання проникності ГЕБ, що спостерігалось в іншому дослідженні (J. Yang et al., 2015). На 1-шу добу ІІ також спостерігалися кореляції між вмістом АФК<sup>+</sup>-клітин та ВА катепсину D ( $r=0,36$ ,  $p=0,014$ ). На 7-му добу зв'язок між ВА катепсину D та вмістом АФК<sup>+</sup>-клітин ставав сильнішим ( $r=0,61$ ,  $p=0,003$ ), що вказує на вплив АФК на підвищення проникності лізосомальних мембран. Виявлено залежність між кількістю ANV<sup>+</sup>-лейкоцитів з ЗА катепсину D на 1-шу добу АТІ ( $r=0,52$ ,  $p=0,014$ ). Отримані дані можуть свідчити про те, що лізосомальний шлях апоптозу при АТІ починається одночасно з мітохондріальним, що було показано раніше.

При вивченні стану внутрішньоклітинної АОСЗ виявлено, що на 1-шу добу ІІ достовірно знижується загальна активність СОД, Cu,Zn-СОД і Mn-СОД у порівнянні з КГ ( $p<0,05$ ). Встановлено, що активність всіх СОД залежить від тяжкості ІІ і його розмірів. Найвища активність СОД виявлена при середньо тяжкому і тяжкому інсультах та розмірах інфаркту 10-100 см<sup>3</sup>. За наявності набряку активність різних СОД зростає, як компенсаторна відповідь на зростання вмісту АФК. У хворих з ГТ активність внутрішньоклітинної СОД достовірно знижується, а мітохондріальної – зростає, що склало відповідно – ( $1,08\pm 0,53$ ) та ( $4,40\pm 0,13$ ) у.о. мг<sup>-1</sup> білка. Проведений в динаміці аналіз активності різних СОД на 7-му добу ІІ засвідчив подальше її зниження у 88,4 % хворих. Не виявлено достовірної різниці між активністю СОД у хворих різних вікових груп. Спостерігалася різна динаміка активності СОД в залежності від ступеня тяжкості інсульту: при легкому ІІ активність СОД зростала, при середньо тяжкому і тяжкому – знижувалася. Активність усіх СОД (особливо мітохондріальної) знижувалася при інфарктах середнього і великого розмірів та у хворих з набряком.

Активність загальної СОД при всіх підтипах ІІ на 1-шу добу була достовірно ( $p<0,05$ ) нижчою, ніж у КГ. Достовірно нижча активність загальної СОД спостерігалася у хворих з АТІ та КЕІ по відношенню до інших пацієнтів ( $p<0,05$ ). Достовірно ( $p<0,05$ ) вища, ніж при інших підтипах, активність Cu,Zn-СОД виявлена при ІІ. При АТІ активність внутрішньоклітинної Cu,Zn-СОД, хоча була нижчою, ніж при ІІ, достовірно перевищувала значення хворих з КЕІ та ГДІ. Тобто, Cu,Zn-СОД, яка відповідає за ремоделювання та ріст судин, в найменшій мірі реагує при мікросудинному інсульті. Можливо, це пов'язано з невеликими розмірами інфаркту і меншою тяжкістю ІІ.

Найвища активність Mn-СОД виявлена у хворих з ГДІ та КЕІ, що може бути компенсаторною відповіддю на підвищене вивільнення вільних радикалів при ішемії. При КЕІ відмічається виражений дисбаланс між процесами

внутрішньоклітинного утворення АФК з активністю СОД-залежної АОСЗ, особливо внутрішньоклітинної. Активність Mn-СОД у хворих з КЕІ була знижена в меншій мірі, ніж Cu,Zn-СОД. Проте в умовах ранньої реперфузії, яка при КЕІ найбільш виражена серед усіх підтипів ІІ, активність Mn-СОД не встигає нейтралізувати гіперпродукцію внутрішньоклітинних АФК, що генеруються переважно у мітохондріях. Найнижча активність мітохондріальної СОД спостерігалася при ЛІ та АТІ, що свідчить про недостатній синтез Mn-СОД мітохондріями в умовах ішемічно-гіпоксичного пошкодження. Крім того, мітохондріальна СОД в мозку переважно синтезується ендотеліоцитами, тому її найнижча активність при ЛІ може вказувати на їх дисфункцію.

На 7-му добу при всіх підтипах ІІ у порівнянні з 1-ою добою достовірно знижувалася загальна активність СОД. Встановлено, що при КЕІ різко падає активність загальної СОД, Mn-СОД та в меншій мірі Cu,Zn-СОД, яка на 1-шу добу інсульту була суттєво зниженою у порівнянні з КГ. Одночасно спостерігалася зростання кількості АФК<sup>+</sup>-клітин у цих хворих. При ГДІ відмічено зниження активності загальної СОД і Mn-СОД при деякому зростанні активності Cu,Zn-СОД. На 7-му добу активність мітохондріальної та внутрішньоклітинної СОД при ГДІ були практично однаковими. Зниження активності СОД при цьому підтипі ІІ на 7-му добу супроводжувалося зростанням кількості лейкоцитів крові з підвищеним вмістом АФК. Тобто, ці дані свідчать про виснаження синтезу мітохондріями Mn-СОД, що приводило до зниження її активності у крові протягом 1-го тижня ГДІ. В результаті цього відмічалася недостатнє знешкодження внутрішньоклітинної продукції АФК. При ЛІ відбувається достовірне зниження загальної активності СОД та Cu,Zn-СОД. Активність Mn-СОД зростала недостовірно. При цьому виявлено достовірне збільшення вмісту лейкоцитів з підвищеним вмістом внутрішньоклітинних АФК. При ЛІ відмічалися зворотні кореляції між кількістю АФК<sup>+</sup>-клітин з активністю загальної СОД ( $r=-0,71$ ,  $p=0,007$ ) і Mn-СОД ( $r=-0,68$ ,  $p=0,009$ ) на 7-му добу інсульту. Виявлено достовірні зворотні зв'язки між активністю СОД загальної, Mn-СОД з розміром інфаркту і тяжкістю ЛІ та ГДІ на 7-му добу захворювання. Отримані дані свідчать, що у гострому періоді ГДІ та КЕІ знешкодження внутрішньоклітинних АФК відбувається переважно за рахунок активності Mn-СОД, при ЛІ та АТІ – Cu,Zn-СОД.

На 7-му добу ІІ виявлено кореляції між активністю каспази-3 з активністю загальної СОД ( $r=0,79$ ,  $p=0,004$ ) і з активністю MnСОД ( $r=0,84$ ,  $p=0,001$ ). Тобто, у відповідь на зростання ефекторів апоптичної клітинної смерті, активуються механізми внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту. Відмічена достовірна залежність між ВА катепсину D з активністю Mn-СОД на 1-шу ( $r=-0,47$ ,  $p=0,020$ ) і 7-му ( $r=-0,50$ ,  $p=0,018$ ) добу ІІ. Виявлено достовірну зворотню залежність між вмістом АФК<sup>+</sup>-клітин з загальною активністю СОД ( $r=-0,55$ ,  $p=0,014$ ) і Mn-СОД ( $r=-0,63$ ,  $p=0,005$ ) на 1-шу добу ІІ.

Проведено дослідження стану післяішемічного локального запалення на підставі аналізу вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, СРП, ФНП- $\alpha$ ) та протизапального цитокіну ІЛ-10 на 1-шу та в динаміці на 7-му добу ІІ.

Встановлено залежність між вмістом ІЛ-6, ІЛ-8 та СРП на 1-шу добу від віку хворого, тяжкості ІІ і розмірів інфарктного вогнища. Вміст ІЛ-1 $\beta$  знаходився у

тісному зв'язку з тяжкістю неврологічного дефіциту. Рівень ІЛ-2 залежав від тяжкості ІІ та розмірів інфарктного вогнища. Значення ФНП- $\alpha$  достовірно відрізнялися при різних розмірах ІІ. Вміст ІЛ-6, СРП та ФНП- $\alpha$  залежав від локалізації ІІ. Достовірно вищі показники цих цитокінів визначалися за умови кіркової локалізації вогнищ у порівнянні з підкірковими інсультами. Виявлено прогностичне значення ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8 та СРП для РНП при ІІ. Достовірно вищі показники спостерігалися у хворих з наростанням неврологічної симптоматики на 3-тю добу.

Аналіз показників цитокінового статусу у хворих з різними підтипами ІІ виявив найбільше зростання вмісту прозапальних інтерлейкінів при АТІ, що, ймовірно, зумовлено старшим віком даної категорії хворих і тяжчим ступенем неврологічного дефіциту (табл. 3).

Таблиця 3

Показники цитокінового статусу при різних підтипах ІІ на 1-шу та 7-му добу (M $\pm$ m)

Показник	КГ	Доба	Підтип ІІ			
			ГДІ, (n=82)	АТІ, (n=61)	КЕІ, (n=72)	ЛІ, (n=59)
ІЛ-1 $\beta$ , нг/л	2,31 $\pm$ 0,40	1-а	14,62 $\pm$ 0,52*	20,90 $\pm$ 0,97	17,64 $\pm$ 0,45	19,02 $\pm$ 0,54
		7-а	12,24 $\pm$ 0,43	19,40 $\pm$ 0,85	18,02 $\pm$ 0,52	<u>12,15<math>\pm</math>0,61</u>
ІЛ-2, нг/л	2,84 $\pm$ 0,22	1-а	10,81 $\pm$ 0,53*	19,22 $\pm$ 0,81*	16,17 $\pm$ 0,73	14,92 $\pm$ 0,75
		7-а	8,95 $\pm$ 0,68*	<u>17,61<math>\pm</math>0,75</u>	16,07 $\pm$ 0,65	<u>14,92<math>\pm</math>0,75</u>
ІЛ-6, нг/л	2,75 $\pm$ 0,30	1-а	45,32 $\pm$ 1,03*	103,24 $\pm$ 2,88*	75,87 $\pm$ 1,70*	64,00 $\pm$ 1,15*
		7-а	<u>40,05<math>\pm</math>3,85</u>	94,87 $\pm$ 6,69*	67,24 $\pm$ 6,11*	<u>45,29 <math>\pm</math>3,28</u>
ІЛ-8, нг/л	3,12 $\pm$ 0,41	1-а	13,15 $\pm$ 0,67*	48,10 $\pm$ 1,29	45,54 $\pm$ 0,83	30,72 $\pm$ 0,96*
		7-а	13,15 $\pm$ 1,67*	43,07 $\pm$ 5,11	41,65 $\pm$ 4,29	<u>21,34<math>\pm</math>1,83*</u>
ІЛ-10, нг/л	5,91 $\pm$ 0,20	1-а	6,33 $\pm$ 0,20	5,70 $\pm$ 0,15*	5,91 $\pm$ 0,18	6,24 $\pm$ 0,22
		7-а	6,05 $\pm$ 0,15	5,42 $\pm$ 0,12	5,54 $\pm$ 0,18	6,08 $\pm$ 0,24
СРП, мг/л	1,45 $\pm$ 0,02	1-а	18,80 $\pm$ 0,63*	43,54 $\pm$ 1,45*	38,43 $\pm$ 0,92	12,33 $\pm$ 0,74*
		7-а	<u>14,17<math>\pm</math>0,59*</u>	<u>37,18<math>\pm</math>1,26</u>	35,49 $\pm$ 1,32	<u>10,42<math>\pm</math>0,68*</u>
ФНП- $\alpha$ , нг/л	2,26 $\pm$ 0,13	1-а	25,70 $\pm$ 1,24	25,21 $\pm$ 1,23	28,23 $\pm$ 1,12	22,80 $\pm$ 1,41*
		7-а	<u>22,14<math>\pm</math>1,13</u>	23,67 $\pm$ 1,58	26,95 $\pm$ 1,46*	<u>20,55<math>\pm</math>1,37</u>

Примітки:  
 1. \* – показники достовірні по відношенню до значень хворих з іншими підтипами ІІ (p<0,05);  
 2. Підкреслені показники достовірно відмінні у порівнянні з показниками на 1-шу добу (p<0,05).

Рівень ІЛ-2, ІЛ-6 та СРП у цій групі хворих був достовірно вищим, ніж при інших підтипах ІІ.

При ГДІ рівень ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2 ІЛ-6, ІЛ-8 був достовірно нижчим у порівнянні з іншими підтипами ІІ. Встановлено зв'язок між концентрацією ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 з тяжкістю різних підтипів ІІ. При АТІ залежність між тяжкістю інсульту з концентрацією ІЛ-1 $\beta$  склала (r=0,63, p=0,005), з ІЛ-6 – (r=0,71, p=0,002); при КЕІ – (r=0,58, p=0,006) та (r=0,63, p=0,003); при ГДІ – (r=0,53, p=0,005) та (r=0,59, p=0,009) відповідно. При ЛІ кореляція тяжкості інсульту виявлена лише з ІЛ-1 $\beta$  (r=0,69, p=0,002). Рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 був достовірно нижчим при АТІ у порівнянні з ГДІ та ЛІ. Ймовірно, високий рівень ІЛ-10 відіграє протективну роль в обмеженні запалення при ЛІ та ГДІ. Не зважаючи на відсутність зв'язку між вмістом ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  з тяжкістю ЛІ, виявлено, що їх високий рівень визначав РНП.

Одночасно було встановлено протективний ефект ІЛ-10 для функціонального прогнозу при ЛІ і зв'язок між його рівнем з РНП.

Вміст ФНП- $\alpha$  був достовірно вищим у хворих з КЕІ у порівнянні з ЛІ, проте достовірно не відрізнявся від значень хворих з АТІ та ГДІ. Спостерігалася достовірна відмінність у рівнях ФНП- $\alpha$  у хворих з ЛІ у порівнянні з пацієнтами з АТІ та ГДІ. Рівень СРП при ЛІ був достовірно нижчим, ніж при всіх інших підтипах ІІ. Вміст СРП в найбільшій мірі зростав при АТІ. Встановлено, що при АТІ малого розміру (до 10 см<sup>3</sup>) концентрація СРП була достовірно ( $p < 0,05$ ) вищою, ніж при ЛІ (незважаючи на практично однакові розміри інсульту), що склало ( $27,61 \pm 0,52$ ) мг/л. Ці дані свідчать про менший вплив СРП на патогенез ЛІ, ніж інших цитокінів, зокрема ІЛ-6 та ІЛ-10.

Проведене клініко-імунобіохімічне порівняння динаміки рівня цитокінів на 7-му добу інсульту, оскільки вважається, що запальні реакції відіграють важливу роль в доформуванні інфаркту, що може тривати кілька діб (Черенько Т. М., 2008). Тому важливо було оцінити не лише величини початкової концентрації прозапальних медіаторів, які, можуть бути генетично зумовлені активністю імунної системи, а й подальші їх зміни протягом 7-ми діб, коли запальні реакції досягають максимального розвитку.

Встановлено достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження концентрації ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$  у порівнянні з 1-ою добою та незначне зниження концентрації ІЛ-10. Вміст СРП достовірно не відрізнявся по відношенню до вихідних значень. Підвищений вміст СРП та зниження рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 протягом гострого періоду ІІ свідчили про утримання активації гострофазової відповіді запальної реакції на фоні пригнічення протизапальної ланки цитокінової регуляції.

Встановлено достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження усіх досліджених прозапальних показників у хворих двох вікових груп на 7-му добу ІІ. Не спостерігалось достовірної відмінності між концентрацією ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ФНП- $\alpha$  у хворих різного віку. У пацієнтів похилого віку достовірно ( $p < 0,05$ ) вищими, ніж у хворих середнього віку, залишався вміст ІЛ-6, ІЛ-8 та СРП. На 7-му добу концентрація ІЛ-10 у пацієнтів середнього віку була достовірно вищою, ніж у хворих похилого віку. Це свідчить про посилення дисбалансу між прозапальними та протизапальними цитокінами протягом перших днів гострого періоду ІІ у хворих похилого віку, що може призводити до зростання запальних процесів у зоні ішемії та пошкодження мозкової тканини.

Динаміка показників цитокінового статусу відрізнялась при різному ступені тяжкості ІІ. На 7-му добу у порівнянні з 1-ою добою достовірно знижувався вміст ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, СРП, ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ) у хворих з легким ІІ, що може вказувати на сприятливий перебіг захворювання. При середньотяжкому ІІ достовірно знижувався лише рівень ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$ . При тяжкому ІІ інтенсивність запальних змін у вогнищі ішемії продовжувала утримуватися. Середній вміст цитокіну ІЛ-10 в пацієнтів з легким ІІ достовірно не відрізнявся від показників КГ. При тяжкому ІІ концентрація ІЛ-10 залишалася достовірно ( $p < 0,01$ ) нижчою, порівняно з такою при легких ІІ та у КГ. Спостерігалось достовірне зниження рівня ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6 та ІЛ-8 у хворих з малим ІІ ( $p < 0,05$ ). При великих ІІ була відсутня достовірна позитивна динаміка вмісту прозапальних цитокінів.

Встановлено достовірне зниження концентрації ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, СРП та ФНП- $\alpha$  у хворих без РНП. Концентрація ІЛ-10 на 7-му добу була достовірно вищою у хворих без РНП. Це є одним із визначальних факторів, які приводять до активнішої запальної реакції, що створює передумови для ранньої негативної динаміки в неврологічному статусі.

В залежності від типу ІІ встановлено, що концентрація ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-8 достовірно знижувалася лише при ЛІ. ІЛ-2 у динаміці достовірно знижувався при ЛІ та АТІ. Особливо високими залишалися показники ІЛ-2 при КЕІ, що супроводжувався ГТ. Не встановлено вірогідного зниження рівня ІЛ-6 у хворих з КЕІ та АТІ. При ГДІ в загальному виявлено достовірно нижчу концентрацію ІЛ-6 у динаміці на 7-му добу. Проте ІЛ-6 достовірно знижувався лише у пацієнтів з невеликим або середнім розміром інфаркту і не виявлено достовірної різниці між вмістом ІЛ-6 на 1-шу та 7-му доби при ГДІ великого розміру. При ЛІ спостерігалися достовірно нижчі показники ІЛ-6. Вміст ІЛ-10 на 7-му добу при КЕІ та АТІ знижувався і був вірогідно нижчим, ніж у КГ. При ЛІ та ГДІ рівень ІЛ-10 у динаміці достовірно не змінювався і вірогідно не відрізнявся від значень КГ. Встановлені дані ще раз підтверджують думку про дисбаланс між про-запальними та протизапальними цитокінами, що може мати місце при деяких підтипах ІІ. Вміст ФНП- $\alpha$  достовірно знижувався при ЛІ та ГДІ. При всіх підтипах ІІ на 7-му добу рівень СРП залишався достовірно вищим, ніж у КГ.

Достовірне зниження вмісту СРП відмічено при ГДІ, АТІ та ЛІ. При АТІ та КЕІ концентрація СРП була достовірно вищою, ніж при ЛІ та ГДІ. Це вказує на значну роль запалення у гострому періоді КЕІ та АТІ. Тяжкість АТІ і КЕІ на 14-ту добу корелювала з концентрацією СРП на 1-шу добу, що склало відповідно при АТІ – ( $r=0,73$ ,  $p=0,003$ ), при КЕІ – ( $r=0,71$ ,  $p=0,002$ ). Також встановлена залежність між тяжкістю АТІ на 7-му добу з рівнем СРП на 1-шу добу ( $r=0,58$ ,  $p=0,011$ ). Отримані кореляції свідчили про те, що високий вміст ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, СРП може бути одним з маркерів несприятливого перебігу гострого періоду АТІ та КЕІ. СРП є одним з важливих чинників, що відіграє роль на усіх етапах атеросклерозу, з утворенням атеросклеротичної бляшки, у виникненні та прогресуванні гострого ІІ (JR Chaudhuri et al., 2013; AK Shrivastava et al., 2014).

У гострому періоді АТІ спостерігалася залежність між ступенем атеросклеротичного ураження МАГ з вираженістю запальних змін, зокрема, з вмістом СРП. На вміст СРП при АТІ впливав ступінь стенозу артерії, кількість уражених артерій, наявність нестабільних АСБ. У хворих з однією АСБ вміст СРП на 1-шу добу інсульту був достовірно нижчим, ніж у хворих з множинними АСБ: ( $18,06 \pm 1,20$ ) мг/л та ( $22 \pm 7,1 \pm 1,52$ ) мг/л відповідно.

Важливим критерієм вираженості атеросклеротичного процесу є товщина КІМ. Проведений аналіз кореляційного зв'язку між товщиною КІМ з концентрацією СРП. Так, на 1-шу добу ІІ виявлено слабку залежність між даними показниками ( $r=0,24$ ,  $p=0,040$ ). На 7-му добу відмічено посилення кореляційних зв'язків ( $r=0,38$ ,  $p=0,025$ ). Найбільша залежність між товщиною КІМ з вмістом СРП на 7-му добу виявлена при АТІ ( $r=0,42$ ,  $p=0,015$ ).

У гострому періоді ІІ прослідковувалася залежність між вмістом СРП та наявністю нестабільних АСБ. У хворих зі стабільними АСБ вміст СРП становив



(40,12±0,94), з нестабільними – (46,35±0,89) мг/л, що вказувало на те, що СРП відіграє важливу роль у виникненні нестабільності АСБ.

На вміст прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та СРП у гострому періоді ГДІ впливала геометрія ЛШ. Найвищий вміст цих цитокінів спостерігався у хворих з концентричною гіпертрофією ЛШ. Встановлено достовірні кореляції між ІММЛШ з вмістом ІЛ-1 $\beta$  на 1-шу і 7-му добу ГДІ (( $r=0,30$ ,  $p=0,025$ ) і ( $r=0,40$ ,  $p=0,012$ ) відповідно) та з вмістом ІЛ-6 на 1-шу добу – ( $r=0,50$ ,  $p=0,020$ ). Не зважаючи на те, що в загальному у хворих з ГДІ рівень ІЛ-10 достовірно не відрізнявся від значень КГ, виявлено неоднакові показники даного цитокіну в залежності від типу ремоделювання ЛШ. На 1-шу добу ГДІ вміст ІЛ-10 був достовірно нижчим у пацієнтів з концентричною гіпертрофією ЛШ у порівнянні з хворими з нормальною геометрією та з концентричним ремоделюванням ЛШ ( $p<0,05$ ). Виявлено залежність між рівнем ІЛ-10 на 1-шу добу ІІ з ІММЛШ ( $r=-0,43$ ,  $p=0,009$ ).

Проаналізовано наявність зв'язків між показниками апоптозу з концентрацією цитокінів у гострому періоді ІІ. Виявлено достовірний зв'язок на 1-шу добу інсульту між концентрацією ІЛ-8 з вмістом ANV<sup>+</sup>-клітин ( $r=0,63$ ,  $p=0,005$ ) та з вмістом Mito<sup>+</sup>-клітин ( $r=0,64$ ,  $p=0,002$ ). Наведені дані свідчать про вплив ІЛ-8 на активацію процесів апоптозу в ділянці ішемічної напівтіні через посилення мітохондріальної дисфункції. Особливо значущий зв'язок визначено у пацієнтів з тяжким ІІ ( $r=0,72$ ,  $p=0,008$ ). Спостерігалася залежність між сироватковою концентрацією ІЛ-1 $\beta$  з кількістю ANV<sup>+</sup>-клітин ( $r=0,55$ ,  $p=0,004$ ). Ймовірно, такі результати можуть бути пов'язані з тим, що ІЛ-1 $\beta$  є важливим модулятором церебро-васкулярного запалення, що індукує активацію ендотеліальних клітин і секрецію ними молекул адгезії, збільшуючи вивільнення прозапальних цитокінів і утворення АФК.

Концентрація ФНП- $\alpha$  знаходилася у помірному зв'язку з кількістю ANV<sup>+</sup>-клітин на 1-шу добу ІІ ( $r=0,53$ ,  $p=0,007$ ). Проте у подальшому, на 7-му добу захворювання не виявлено залежності між даними показниками. Це підтверджує дані про пошкоджуючу дію ФНП- $\alpha$  переважно на початку ІІ, яка може відбуватися через активацію ФНП-1R рецепторів. Відсутність взаємозв'язку між ФНП- $\alpha$  з кількістю ANV<sup>+</sup>-клітин на 7-му добу ІІ може свідчити про ослаблення стимуляції рецепторів ФНП-1R або про посилення стимуляції рецепторів ФНП-2R, дія на які спричиняє антиапоптичний та нейроннопротективний ефекти. Виявлені кореляції між концентрацією ФНП- $\alpha$  на 1-шу добу захворювання і розмірами ІІ. Проте така залежність спостерігалася не у всіх випадках. Вміст ФНП- $\alpha$  корелював з розмірами ІІ переважно при кірковій локалізації інфаркту ( $r=0,62$ ,  $p=0,009$ ). На противагу цьому, не встановлено зв'язку між концентрацією ФНП- $\alpha$  з розмірами інсульту підкіркової локалізації. Враховуючи виключно підкіркову локалізацію вогнищ при ІІ, можемо стверджувати про відсутність зв'язків між концентрацією ФНП- $\alpha$  з розмірами лакунарного підтипу ІІ.

Сироваткова концентрація ФНП- $\alpha$  перебувала у прямому зв'язку з активністю каспази-3 ( $r=0,77$ ,  $p=0,002$ ) на 1-шу добу ІІ. Така одночасно знайдена залежність між вмістом ФНП- $\alpha$  з активністю каспази-3, а також між концентрацією ФНП- $\alpha$  з розмірами інфаркту кіркової локалізації може свідчити про те, що апоптоз переважно відбувається у сірій речовині головного мозку. Інфаркти кіркової локалізації частіше зустрічалися при КЕІ та АПІ. Виявлено зв'язок між вмістом

ФНП-а з розмірами КЕІ ( $r=0,53$ ,  $p=0,012$ ) і АТІ ( $r=0,71$ ,  $p=0,004$ ) на 1-шу добу інсульту. Концентрація ФНП-а корелювала з розміром АТІ і на 7-му добу інсульту ( $r=0,62$ ,  $p=0,005$ ). Встановлена залежність між тяжкістю КЕІ і АТІ з рівнем ФНП-а на 1-шу ( $r=0,62$ ,  $p=0,008$ ) ( $r=0,69$ ,  $p=0,011$ ) та 7-му добу (при КЕІ ( $r=0,49$ ,  $p=0,017$ ), АТІ ( $r=0,52$ ,  $p=0,014$ )) може свідчити про одночасну активацію зовнішнього шляху апоптозу і взаємозв'язок функціональних порушень при цих підтипах інсульту з процесами апоптозу у гострому періоді. Знайдено достовірні кореляції між вмістом ІЛ-10 з ЗА та ВА катепсину D на 1-шу ( $r=-0,43$ ,  $p=0,017$  та  $r=-0,41$ ,  $p=0,019$  відповідно) і на 7-му добу захворювання ( $r=-0,52$ ,  $p=0,025$  та  $r=-0,56$ ,  $p=0,011$ ). Отримані дані можуть бути пов'язані з тим, що ІЛ-10 пригнічує вивільнення ІСАМ-1 і матриксних металопротеаз (M. Kumada et al., 2004).

Виявлено різноспрямовані зміни нітратів і нітритів у хворих з ІІ у гострому періоді: у 47,5-55,0 % хворих – підвищення, у 36,5-40,0 % – зниження та у – 6,2-12,5 % показники, близькі до значень КГ. При АТІ та КЕІ на 1-шу добу виявлено достовірно вищі показники стабільних метаболітів NO у порівнянні з хворими з ГДІ і ЛІ. На 7-му добу при ГДІ спостерігалось достовірне зниження вмісту  $\text{NO}_3^-$  та загального  $\text{NO}_2^-$  у порівнянні з 1-ою добою. При АТІ достовірно знижувалася концентрація ендogenous та загального  $\text{NO}_2^-$ . При КЕІ не виявлено достовірної позитивної динаміки визначуваних показників. При ЛІ  $\text{NO}_3^-$ , ендogenous  $\text{NO}_2^-$  та загальний  $\text{NO}_2^-$  достовірно знижувалися у порівнянні з 1-ою добою. При цьому вміст  $\text{NO}_3^-$  та ендogenous  $\text{NO}_2^-$  був достовірно відмінним у порівнянні з КГ. На наш погляд, високі показники стабільних метаболітів NO при АТІ і КЕІ можуть бути зумовлені переважно його цитотоксичними ефектами, які мають місце на 1-шу та 7-му добу інсульту. Зростання вмісту стабільних метаболітів NO при ЛІ на 1-шу добу може бути пов'язане з цитотоксичними ефектами, які проте є менш вираженими, враховуючи невеликі розміри вогнища. Спостерігався зворотній зв'язок між вмістом  $\text{NO}_3^-$  і вмістом ІЛ-10 ( $r=-0,57$ ,  $p=0,005$ ), особливо при ЛІ ( $r=-0,75$ ,  $p=0,002$ ). Достовірна пряма залежність виявлена між концентрацією загального  $\text{NO}_2^-$  з вмістом СРІ ( $r=0,58$ ,  $p=0,015$ ). Ця залежність в найбільшій мірі була виражена при АТІ ( $r=0,68$ ,  $p=0,005$ ).

При аналізі вмісту ендотеліну-1 (ЕТ-1) було встановлено, що до чинників, які впливали на його вміст, відносяться: тяжкість інсульту, вік хворих, розмір інфарктного вогнища, патогенетичний підтип ІІ. При КЕІ вміст ЕТ-1 склав ( $2,50 \pm 0,16$ ), при ГДІ – ( $2,35 \pm 0,19$ ), АТІ – ( $2,32 \pm 0,21$ ) та при ЛІ – ( $2,12 \pm 0,12$ ) нг/л. При аналізі динаміки вмісту ЕТ-1 на 7-му добу ІІ було встановлено його достовірне зниження у порівнянні з 1-ою добою, що склало ( $1,92 \pm 0,20$ ) нг/л. При КЕІ вміст ЕТ-1 на 7-му добу склав ( $2,24 \pm 0,17$ ) нг/л і достовірно не відрізнявся від показників 1-ої доби. При ГДІ відмічалася достовірна позитивна динаміка ЕТ-1, що становило ( $2,03 \pm 0,13$ ) нг/л. При АТІ вміст ЕТ-1 на 7-му добу склав ( $2,17 \pm 0,15$ ) нг/л і корелював з розмірами вогнища: ( $r=0,52$ ;  $p=0,012$ ). При ЛІ концентрація ЕТ-1 становила ( $2,15 \pm 0,18$ ) нг/л і достовірно не відрізнялася від показників 1-ої доби. Отримані дані, що свідчать про високі значення ЕТ-1 у порівнянні з КГ без тенденції до зниження на 7-му добу ЛІ, низький вміст NO, можуть вказувати на зниження ендотелій-розслаблюючого ефекту і наявність ендотеліальної дисфункції, яка має місце при ЛІ ще до гострої церебро-васкулярної події і є одним з патогенетичних механізмів ураження дрібних судин головного мозку.

Проведені дослідження дозволили виділити найбільш значущі патогенетичні чинники у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту, які можуть бути підґрунтям для подальшої розробки диференційованих підходів до оптимізації лікування.

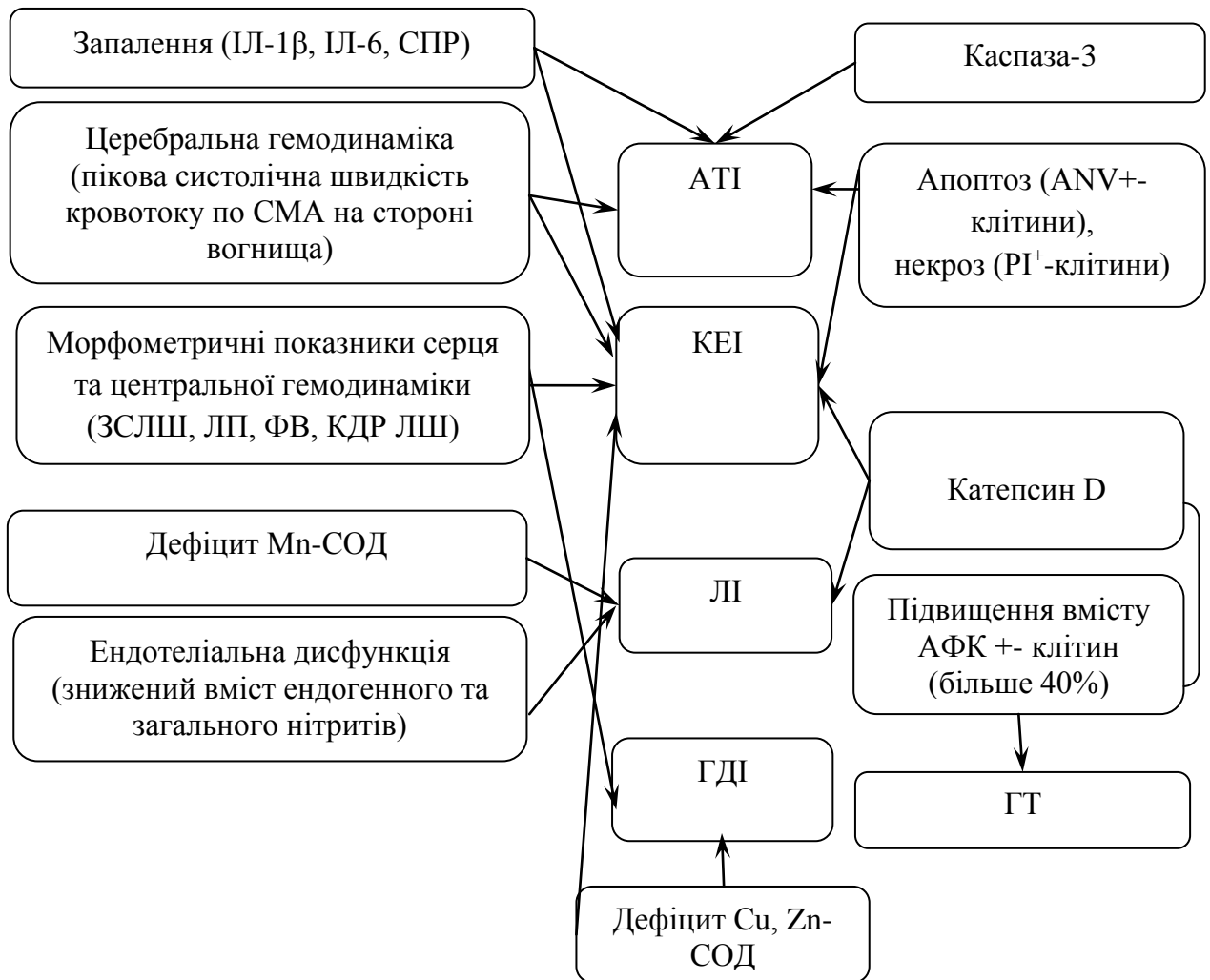


Рис.1. Найбільш значущі патогенетичні чинники у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту

## ВИСНОВКИ

1. В дисертації здійснено теоретичне узагальнення та наведено нове вирішення актуальної наукової проблеми, що полягає у встановленні патогенетичних механізмів підтипів ішемічного інсульту в гострому періоді на підставі вивчення гемодинамічних і метаболічних чинників та показників апоптозу для удосконалення діагностичної тактики та визначення предикторів несприятливого перебігу різних підтипів.

2. Виявлені особливості структурних та функціональних змін у системі церебрального кровообігу у гострому періоді в залежності від підтипу ІІ. При АТІ достовірно частіше у порівнянні з іншими підтипами ІІ спостерігався вищий ступінь стенозів, частота гіпоехогенних атеросклеротичних бляшок (у 43,7 % хворих проти 4 % при КЕІ, 12,3 % при ГДІ, 5,7 % при ЛІ), товщина КІМ ЗагСА ((1,38±0,05) мм) та високий відсоток дезінтегрованого КІМ (у 62,2 % хворих). При ЛІ у порівнянні з

іншими II виявлено достовірно вищу  $V_s$  по екстракраніальних судинах та достовірно вищий загальний об'ємний кровотік (CBF) ( $52,14 \pm 2,8$ ) мл/хв на 100 г). При KEI спостерігалася достовірно нижча  $V_s$  по інтракраніальних артеріях каротидного басейну. При ГДІ виявлено достовірно нижчу товщину КІМ ( $(1,13 \pm 0,03)$  мм) та достовірно вищий ІР в інтракраніальних артеріях. Встановлено зв'язок між тяжкістю АТІ та KEI на 1-шу добу з піковою систолічною швидкістю кровотоку по іпсілатеральній СМА. На 7-му добу АТІ виявлена пряма залежність між тяжкістю інсульту з товщиною КІМ ( $r=0,41$ ,  $p=0,009$ ).

3. Встановлено залежність загальної об'ємної швидкості кровотоку (CBF) від підтипу II. При KEI, АТІ та ГДІ спостерігалася генералізована гіперперфузія головного мозку, що підтверджувалося достовірно нижчими у порівнянні з контрольною групою показниками CBF ( $p < 0,05$ ): при KEI ( $44,50 \pm 2,24$ ), АТІ ( $43,09 \pm 3,73$ ) та ГДІ ( $44,00 \pm 2,07$ ) мл/хв на 100 г. Встановлено залежність між тяжкістю ЛІ та ГДІ на 1-шу та 7-му добу з CBF.

4. При всіх підтипах II у гострому періоді встановлено різного ступеня вираженості зміни морфометричних показників серця і параметрів центральної гемодинаміки. Достовірний зв'язок з тяжкістю KEI та ГДІ на 7-му і 14-ту добу мають ФВ, розміри ЛП, товщина ЗСЛШ, КДР ЛШ. Встановлено вплив діастолічної дисфункції на функціональний результат АТІ, ГДІ та ЛІ, на що вказувала залежність між показником  $V_e/V_a$  зі значеннями модифікованої шкали Ренкіна на 14-ту добу: при АТІ –  $r=-0,41$ ,  $p=0,020$ ; ГДІ –  $r=-0,49$ ,  $p=0,017$  та ЛІ –  $r=-0,52$ ,  $p=0,012$ .

5. Встановлено взаємозв'язок між параметрами церебральної гемодинаміки та морфометричними показниками серця. Виявлено залежність загальної об'ємної швидкості кровотоку від ступеня гіпертрофії і типу ремоделювання лівого шлуночка, незалежно від підтипу II. Достовірно нижчі показники CBF спостерігалися при ексцентричній гіпертрофії у порівнянні з нормальною геометрією ЛШ ( $p < 0,05$ ). При ГДІ знайдено прямий зв'язок між ФВ з CBF ( $r=0,55$ ,  $p=0,015$ ).

6. У гострому періоді всіх підтипів II на 1-шу добу має місце мітохондріальна дисфункція, внутрішньоклітинний окисний стрес, апоптоз та некроз лейкоцитів крові, що проявляється достовірним зростанням кількості Mito<sup>+</sup>-, АФК<sup>+</sup>-, ANV<sup>+</sup>-, та PI<sup>+</sup>-клітин. Найвищий вміст лейкоцитів у стадії апоптозу та некрозу діагностовано у хворих з АТІ (відповідно ( $32,51 \pm 2,35$ ) % і ( $2,08 \pm 0,17$ ) %), АФК<sup>+</sup>-клітин – при KEI ( $39,12 \pm 2,86$ ) %), найнижчі значення цих показників – при ЛІ. Встановлено прямий вплив мітохондріальної дисфункції та мітохондрій-індукованого апоптозу на перебіг АТІ у гострому періоді, що підтверджувалося наявністю кореляційних зв'язків між тяжкістю АТІ з кількістю Mito<sup>+</sup>-клітин на 1-шу ( $r=0,74$ ,  $p=0,009$ ) та 7-му добу ( $r=0,72$ ,  $p=0,005$ ) і з кількістю ANV<sup>+</sup>-клітин на 7-му добу ( $r=0,85$ ,  $p=0,002$ ).

7. Встановлено залежність активності каспази-3 на 1-шу добу від підтипу II. Достовірно вища активність каспази-3 у порівнянні з іншими підтипами спостерігалася при ЛІ ( $15,10 \pm 0,27$ ) мкмоль/кг білка) і залежала від кількості вогнищ ішемії. На 7-му добу активність каспази-3 була достовірно вищою при АТІ і корелювала з розміром ішемічного вогнища.

8. Уточнено патогенетичні механізми розвитку геморагічної трансформації при KEI. У хворих з геморагічною трансформацією достовірно зростає вміст АФК<sup>+</sup>-лейкоцитів та активність катепсину D у сироватці крові у порівнянні з іншими

хворими. Вміст АФК<sup>+</sup>-лейкоцитів вище 40 %, загальна активність катепсину D, вище, ніж 4,5 та вільна активність катепсину D, більше, ніж 3,5 нмоль тирозину/(хв.\*мг білка) на першу добу КЕІ свідчать про ризик виникнення геморагічних ускладнень.

9. При всіх підтипах ІІ на 1-шу добу достовірно ( $p < 0,01$ ) знижується активність внутрішньоклітинної СОД-залежної антиоксидантної системи захисту (загальної СОД, Mn-СОД і Cu,Zn-СОД), що поряд зі зростанням внутрішньоклітинних АФК вказує на порушення балансу між процесами утворення АФК та можливістю їх елімінації. При ГДІ та КЕІ знешкодження внутрішньоклітинних АФК відбувається за рахунок активності мітохондріальної СОД, при ЛІ та АТІ – внутрішньоклітинної.

10. В гострому періоді АТІ встановлена активація одночасно як лізосомального шляху апоптозу, так і апоптозу, пов'язаного з мітохондріальною дисфункцією. При ЛІ відбувається активація лізосомального шляху апоптозу, переважно за рахунок апоптозу ендотеліоцитів, про що свідчить достовірна залежність між вмістом ANV<sup>+</sup>-клітин з загальною ( $r=0,57$ ,  $p=0,017$ ) та вільною активністю катепсину D ( $r=0,59$ ,  $p=0,009$ ).

11. Встановлено залежність між морфометричними показниками серця (за даними Ехо-ДКГ) з рівнем прозапальних інтерлейкінів у гострому періоді ГДІ. Виявлено зв'язок між вмістом ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 з індексом маси міокарда лівого шлуночка при даному підтипі ІІ.

12. При АТІ на вміст медіаторів запалення впливав ступінь стенозу артерії, кількість уражених артерій, наявність нестабільних атеросклеротичних бляшок. Виявлено пряму залежність між тяжкістю АТІ і КЕІ на 14-ту добу з концентрацією СРП на 1-шу добу (відповідно при АТІ – ( $r=0,73$ ,  $p=0,003$ ), при КЕІ – ( $r=0,71$ ,  $p=0,002$ ), що свідчить про прогностичне значення вмісту СРП на перебіг гострого періоду цих підтипів ІІ.

13. Встановлено вплив прозапальних цитокінів на активацію процесів апоптозу, незалежно від підтипу ІІ. Виявлено достовірний зв'язок між концентрацією ІЛ-1 $\beta$  з кількістю ANV<sup>+</sup>-клітин ( $r=0,55$ ,  $p=0,004$ ), концентрацією ІЛ-8 з вмістом ANV<sup>+</sup>-клітин ( $r=0,63$ ,  $p=0,005$ ) та Mito<sup>+</sup>-клітин ( $r=0,64$ ,  $p=0,002$ ), між концентрацією ФНП- $\alpha$  з кількістю ANV<sup>+</sup>-клітин ( $r=0,53$ ,  $p=0,007$ ). При всіх підтипах ІІ встановлено залежність між концентрацією NO<sub>3</sub><sup>-</sup> та ІЛ-10 ( $r=-0,57$ ,  $p=0,005$ ), яка була найбільш значущою при ЛІ ( $r=-0,75$ ,  $p=0,002$ ). Достовірна кореляція встановлена між концентрацією загального NO<sub>2</sub><sup>-</sup> з вмістом СРП ( $r=0,58$ ,  $p=0,015$ ) і була найбільш вираженою при АТІ ( $r=0,68$ ,  $p=0,005$ ).

14. Встановлено найбільш значущі патогенетичні механізми різних підтипів ІІ у гострому періоді, які впливають на функціональний результат інсульту. Зокрема, при АТІ такими визначено: мітохондріальний та лізосомальний апоптоз, знижена активність мітохондріальної СОД, запалення, активність каспази-3; при КЕІ: показники центральної гемодинаміки, катепсиновий протеоліз, висока активність внутрішньоклітинного окисного стресу, дефіцит внутрішньоклітинної СОД, запалення; при ГДІ: показники центральної гемодинаміки, знижена активність Cu,Zn-СОД; при ЛІ: лізосомальний апоптоз, ендотеліальна дисфункція, низька активність Mn-СОД.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Проведені дослідження показують, що врахування особливостей змін клініко-патогенетичних характеристик при різних підтипах II дозволяє своєчасно виявляти хворих з високим ризиком несприятливих наслідків у гострому періоді.

2. Серед клінічних чинників, які впливають на перебіг гострого періоду КЕІ, АТІ та ГДІ найбільшу вагу мають: розмір вогнища, рівень свідомості на 1-шу добу, вихідний САТ, вік хворого. При АТІ прогностично несприятливим є низький САТ в дебюті (менше 140 мм рт.ст.), при КЕІ та ГДІ – високий САТ (більше 170 мм рт.ст.). При АТІ додаткове прогностичне значення для несприятливого функціонального результату у гострому періоді має наявність ТІА в анамнезі.

3. Серед показників церебрального кровотоку найбільше прогностичне значення для тяжкості ЛІ та ГДІ у гострому періоді мають загальна об'ємна швидкість кровотоку, при АТІ – товщина КІМ, при АТІ та КЕІ – пікова систолічна швидкість кровотоку по іпсилатеральній СМА (для КЕІ – менше 46 см/с, для АТІ – менше 51 см/с).

4. Для підвищення точності прогнозу ступеня відновлення неврологічних функцій у гострий період ГДІ та КЕІ доцільно застосовувати розроблені моделі прогнозу із залученням морфометричних показників серця та параметрів центральної гемодинаміки.

*Прогнозована тяжкість ГДІ на 7-му добу =  $-5,079 - 0,013 \times \text{ФВ} + 1,302 \times \text{ЛП} - 0,25 \times \text{КДР} + 1,727 \times \text{ЗСЛШ} + 0,855 \times \text{тяжкість ГДІ на 1-шу добу}$  (R=0,896, F=52)*

*Прогнозована тяжкість ГДІ на 14-ту добу =  $-11,961 - 0,031 \times \text{ФВ} + 1,978 \times \text{ЛП} - 0,314 \times \text{КДР} + 2,55 \times \text{ЗСЛШ} + 0,857 \times \text{тяжкість ГДІ на 1-шу добу}$  (R=0,899, F=35).*

*Прогнозована тяжкість КЕІ на 7-му добу =  $-2,543 + 0,004 \times \text{ФВ} + 0,684 \times \text{ЛП} - 0,046 \times \text{КДР} - 0,254 \times \text{ЗСЛШ} + 0,847 \times \text{тяжкість КЕІ на 1-шу добу}$  (R=0,941, F=32)*

*Прогнозована тяжкість КЕІ на 14-ту добу =  $-2,251 - 0,014 \times \text{ФВ} + 0,818 \times \text{ЛП} - 0,056 \times \text{КДР} + 0,227 \times \text{ЗСЛШ} + 0,697 \times \text{тяжкість КЕІ на 1-шу добу}$  (R=0,877, F=27,4)*

5. Результати проведеного дослідження щодо залежності між рівнем СРП на 1-шу добу з тяжкістю АТІ та КЕІ на 14-ту добу дають підставу рекомендувати вихідний рівень СРП в якості прогностичного чинника для перебігу гострого періоду цих підтипів II.

6. У пацієнтів з КЕІ, які мають наступні клінічні особливості: тяжкий інсульт, розлади свідомості при поступленні, поєднання фібриляції передсердь з гіпертонічною хворобою, САТ в дебюті вище 170 мм рт.ст., передбачається високий ризик розвитку геморагічної трансформації.

7. Отримані в дисертації дані щодо взаємозв'язку внутрішньоклітинного окисного стресу і катепсинового протеолізу з ризиком виникнення геморагічної трансформації обґрунтовують можливість використання визначення вмісту лейкоцитів з підвищеним вмістом активних форм кисню, вільну і загальну активність катепсину D в сироватці крові в якості додаткових маркерів для прогнозування геморагічної трансформації при КЕІ. Вміст АФК<sup>+</sup>-лейкоцитів у периферичній крові, вищий, ніж 40 % від загальної кількості лейкоцитів, одночасно зі зростанням загальної активності катепсину D, вище, ніж 4,5 та вільної активності катепсину D, більше, ніж 3,5 нмоль тирозину / (хв.\*мг білка) можуть бути предикторами розвитку геморагічних ускладнень.

## ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сохор Н.Р. Деякі особливості гострого періоду атеротромботичного ішемічного інсульту у гострому періоді // Вісник наукових досліджень. 2015. – №2. – С. 64-67.
2. Н.Р. Сохор Клініко-гемодинамічні особливості різних підтипів ішемічного інсульту у гострому періоді // Український вісник психоневрології. – 2015. – Том 23, випуск 2 (83). – С.26-31.
3. Сохор Н.Р. Порівняльна характеристика параметрів церебрального кровотоку у гострому періоді різних підтипів ішемічного інсульту // Вісник наукових досліджень. – 2015. – №3. – С. 18-21.
4. Сохор Н.Р. Морфометричні показники серця у гострому періоді лакунарного інсульту // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2015. – №2. – С. 114-118.
5. Н. Р. Сохор клинико-гемодинамические особенности течения острого периода кардиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий // Вестник врача. – 2013. – №4. – С. 153-158.
6. Сохор Н.Р. Морфометричні показники серця у гострому періоді лакунарного інсульту // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2015. – №2. – С. 114-118.
7. Сохор Н.Р. Активність супероксиддисмутази при різних підтипах ішемічного інсульту у гострому періоді // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2014. – №2. – С. 168-172.
8. Н.Р. Сохор Апоптоз лейкоцитів крові при різних підтипах ішемічного інсульту у гострому періоді // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2013. – №2. – С. 181-184.
9. Н.Р. Сохор Чинники, що впливають на вміст активних форм кисню та апоптоз лейкоцитів крові у гострому періоді ішемічного інсульту // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Том 17, №4 (68). – С. 135-140.
10. Н.Р. Сохор Деякі особливості клітинного імунітету при різних підтипах ішемічного інсульту у гострому періоді // Вісник наукових досліджень. – 2013 – №4. – С. 17-19.
11. Сохор Н.Р. Особливості морфометричних показників серця у гострому періоді гемодинамічного ішемічного інсульту / Сохор Н.Р., Шкробот С.І., Груб'як Л.М. // Вісник наукових досліджень. – 2013. – №2. – С. 54-56. (Автором проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку).
12. Н.Р. Сохор Морфометричні показники серця як предиктори перебігу ішемічного гемодинамічного інсульту у гострому періоді / Н.Р. Сохор, С.І. Шкробот, Л.М. Груб'як // Міжнародний неврологічний журнал. – 2013. – №5 (59). С. 74– 78. (Автором проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку).
13. Сохор Н.Р. Церебральна та центральна гемодинаміка у гострому періоді гемодинамічного ішемічного інсульту / Сохор Н.Р., Шкробот С.І. // Вісник наукових досліджень. – 2013. – №3. – С. 48-50. (Автором проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).

14. Активність катепсину D у гострому періоді ішемічного інсульту / Сохор Н.Р., Шкробот С.І., Кулак О.В., Ясній О.Р. // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Том 18, №3 (71). – С. 140-144. (Автором проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку).

15. Активність різних підтипів супероксиддисмутази у гострому періоді ішемічного інсульту / Сохор Н.Р. Шкробот С.І., Бударна О.Ю., Мусієнко А.М. // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Том 18, №4 (72). – С. 147-151. (Автором проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку).

16. Н.Р. Сохор Мітохондріальна дисфункція у гострий період ішемічного інсульту / Н.Р. Сохор, С.І. Шкробот // Український неврологічний журнал. – 2014. – №3-4. – С. 22-27. (Автором проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку).

17. Активність каспази-3 та катепсину D при різних підтипах ішемічного інсульту / Н. Р. Сохор, С. І. Шкробот, О. Ю. Бударна, О. Р. Ясній // Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». – 2015. – №6/4 (11). – С.18-24. (Автором проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку).

18. Н.Р. Сохор Зміни вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту у гострому періоді ішемічного інсульту / Н.Р. Сохор, С.І. Шкробот, О.Ю. Бударна // Медична хімія. – 2013. – №2. – С. 72-76. (Автором проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку).

19. Н.Р. Сохор Медіатори запалення у гострому підтипі різних підтипів ішемічного інсульту / Н.Р. Сохор, С.І. Шкробот, О.Р. Ясній // Буковинський медичний вісник. 2013. – Том 17, №1 (65). – С. 126-129. (Автором проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку).

20. Сохор Н.Р. Чинники, що впливають на вміст прозапальних цитокінів у гострому періоді ішемічного інсульту / Сохор Н.Р., Шкробот С.І., Стоян С.Б. // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – Том XII, №1 (43). – с. 148-151. (Автором проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку).

21. Сохор Н.Р. Вміст стабільних метаболітів оксиду азоту та ендотеліну-1 при різних підтипах ішемічного інсульту / Сохор Н.Р., Шкробот С.І., Ясній О.Р. // Вісник наукових досліджень. – 2016. – №1. – С. 84-88. (Автором проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку).

22. Предиктори геморагічної трансформації при кардіоеMBOLІчному ішемічному інсульті / Н. Р. Сохор, С. І. Шкробот, М. С. Мисула, О. Р. Ясній // Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». – 2016. – №6/2. – С. 26-32. (Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку).

23. М.М. Долженко Патогенетичні чинники та клініко-функціональна характеристика хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного ішемічного інсульту /М.М. Долженко, Л.М. Груб'як, Н.Р. Сохор // Ліки України. – 2016. – №1 (26). – С. 39-43. (Автором здійснено відбір хворих, проведена клініко-неврологічна характеристика).



24. Шкробот С.І. Клінічні особливості перебігу віддаленого періоду черепно-мозкової травми та гострого періоду ішемічного інсульту / Шкробот С.І., Салій З.В., Бударна О.Ю., Сохор Н.Р., Шкробот Х.В. / Матеріали підсумкової LVII науково-практичної конференції. Тернопіль, ТДМУ, Укрмедкнига, 2014. – С. 48. (Автором проведений відбір хворих, аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

25. Шкробот С.І. Ішемічний інсульт: роль гемодинамічних факторів при різних підтипах // Шкробот С.І., Сохор Н.Р. // Матеріали науково-практичної конференції «Карпатські читання» Ужгород, 4-6 червня 2015 р. С.36 (Автором проведений відбір хворих, аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

26. Шкробот С.І. Клініко-гемодинамічні особливості підтипів ішемічного інсульту у гострому періоді // Шкробот С.І., Сохор Н.Р. // Матеріали науково-практичної конференції «Карпатські читання» Ужгород, 4-6 червня 2015 р. С.37 (Автор провела відбір хворих, аналіз результатів, підготувала тези до друку).

27. Шкробот С.І. Медіатори запалення у гострому періоді ішемічного гемодинамічного інсульту / Шкробот С.І., Сохор Н.Р. Матеріали науково-освітнього форуму «Академія інсульту» Київ, 12-13 листопада 2015 р. С. 29 (Автор провела відбір хворих, аналіз результатів, підготувала тези до друку).

28. Н.Р. Сохор Деякі особливості морфометричних показників серця у хворих з кардіоеMBOLІЧНИМ ішемічним інсультом / Н.Р. Сохор, С.І. Шкробот, О.Ю. Бударна // Український неврологічний журнал. – 2013. – №3. – С. 156 (Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи», присвяченої 110-річчю заснування кафедри неврології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця Київ, 19 – 20 вересня 2013 р. (Автор провела відбір хворих, аналіз результатів, підготувала тези до друку).

29. Гемодинамічні показники у гострому періоді кардіоеMBOLІЧНОГО ішемічного інсульту / Шкробот С.І., Сохор Н.Р., Салій З.В., Бударна О.Ю., Мілевська-Вовчук Л.С., Мисула М.С. // Матеріали підсумкової LVIII науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» Тернопіль, 17 червня 2015 р. С. 82-83. (Автором проведений відбір хворих, аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

30. Сохор Н.Р. Клініко-патогенетичні особливості перебігу кардіоеMBOLІЧНОГО ішемічного інсульту, ускладненого геморагічною трансформацією / Сохор Н.Р., Шкробот С.І. // Матеріали науково-практичної конференції «Карпатські читання» Ужгород, 9-11 червня 2016 р. С.21-22. (Автором проведений відбір хворих, аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

31. Сохор Н.Р. Клініко-неврологічні характеристики різних підтипів ішемічного інсульту / Сохор Н.Р., Шкробот С.І., Бударна О.Ю. Матеріали підсумкової LIX науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» Тернопіль, 15 червня 2016 р. С. 187-188. (Автором проведений відбір хворих, аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

32. Шкробот С. І. Деякі клініко-гемодинамічні особливості гострого періоду гемодинамічного ішемічного інсульту / Шкробот С. І., Сохор Н. Р., Бударна О. Ю. // Матеріали IV-го Національного конгресу неврологів, психіатрів та наркологів України

«Доказова медицина в неврології, психіатрії та наркології. Сьогодення й майбутнє» (Україна, Харків, 3–5 жовтня 2012 р.). (Автором проведений відбір хворих, аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

33. Сохор Н.Р. Зміни вмісту ендотеліну-1 у гострому періоді ішемічного інсульту / Сохор Н.Р., Шкробот С.І., Бударна О.Ю. // Збірник тез Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» 13-14 березня 2014 р.: Івано-Франківськ, 2014. – С. 65-66. (Автор провела відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, підготувала тези до друку).

34. Шкробот С.І. Ендотеліальна дисфункція та периферичний опір судин у гострому періоді ішемічного гемодинамічного інсульту / С. І. Шкробот, Н. Р. Сохор, Т. Б. Ханас // Матеріали XIV Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств, (04-06 жовтня 2012 року, м. Донецьк) Донецьк; Київ ; Чікаго, 2012. – С. 236.

## АНОТАЦІЯ

**Сохор Н.Р. Клініко-патогенетична характеристика підтипів ішемічного інсульту у гострому періоді. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України. – Київ, 2016.

Дисертація присвячена встановленню патогенетичних механізмів підтипів ішемічного інсульту (II) в гострому періоді на підставі вивчення гемодинамічних і метаболічних чинників та показників апоптозу для удосконалення діагностичної тактики та визначення предикторів несприятливого перебігу різних підтипів інсульту.

Серед клінічних чинників, які впливають на перебіг гострого періоду кардіоемболічного, атеротромботичного та гемодинамічного інсультів найбільшу вагу мають: розмір вогнища, рівень свідомості на 1-шу добу, вихідний САТ, вік хворого, при атеротромботичному інсульті – наявність ТІА в анамнезі. Серед показників церебрального кровотоку, що визначають несприятливий функціональний наслідок гострого періоду кардіоемболічного та атеротромботичного інсультів найбільше значення має знижена пікова систолічна швидкість кровотоку по іпсилатеральній СМА. Морфометричні показники серця (ФВ, розміри ЛП, товщина ЗСЛШ, КДР ЛШ) можуть бути предикторами перебігу гострого періоду кардіоемболічного та гемодинамічного ішемічного інсульту.

При всіх підтипах II на 1-шу добу має місце мітохондріальна дисфункція, внутрішньоклітинний окисний стрес, апоптоз та некроз лейкоцитів крові. Встановлено, що вираженість апоптозу при лакунарному інсульті пов'язана з апоптозом ендотеліоцитів, що зумовлено активацією переважно лізосомального шляху апоптозу. При атеротромботичному інсульті спостерігається одночасно активація лізосомального та каспазного шляху апоптозу. Встановлено прямий вплив мітохондріальної дисфункції та мітохондрій-індукованого апоптозу на перебіг гострого періоду атеротромботичного інсульту. Показано, що при гемодинамічному та кардіоемболічному інсультах знешкодження внутрішньоклітинних активних форм

кисню відбувається переважно за рахунок активності Mn-SOD, при лакунарному та атеротромботичному – Cu,Zn-SOD.

Встановлено, що рівень післяішемічного локального запалення в найбільшій мірі впливає на перебіг гострого періоду атеротромботичного та кардіоемболічного інсультів. Вміст СРП при атеротромботичному інсульті залежав від ступеня стенозу артерії, кількості уражених артерій, наявності нестабільних атеросклеротичних бляшок, при гемодинамічному – від типу ремоделювання серця. Встановлено достовірний зв'язок між індексом маси міокарда ЛШ з вмістом ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 при гемодинамічному інсульті.

**Ключові слова:** підтипи ішемічного інсульту, центральна гемодинаміка, церебральна гемодинаміка, апоптоз, мітохондріальна дисфункція, внутрішньоклітинний окисний стрес, цитокіни, каспаза-3, катепсин D, оксид азоту.

## АННОТАЦІЯ

**Сохор Н.Р. Клинико-патогенетическая характеристика подтипов ишемического инсульта в остром периоде. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.15 – нервные болезни. – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика Министерства здравоохранения Украины. – Киев, 2016.

Диссертация посвящена установлению патогенетических механизмов подтипов ишемического инсульта (ИИ) в остром периоде на основании изучения гемодинамических и метаболических факторов и показателей апоптоза для усовершенствования диагностической тактики и определения предикторов неблагоприятного течения разных подтипов.

Обследовано 482 больных в остром периоде ишемического инсульта: 125 с кардиоэмболическим (КЭИ), 119 – с атеротромботическим (АТИ), 122 – с лакунарным (ЛИ) и 116 – с гемодинамическим (ГДИ). Установлено, что на течение острого периода КЭИ, АТИ и ГДИ наибольшее влияние имеют возраст больных, размер очага ишемии, уровень сознания, систолическое артериальное давление в дебюте инсульта, при АТИ дополнительно – ТИА в анамнезе.

Выявлены особенности церебральной гемодинамики в остром периоде в зависимости от подтипа ишемического инсульта. При АТИ достоверно чаще по сравнению с другими подтипами ИИ наблюдалась высокая степень стеноза и частота гипоехогенных атеросклеротических бляшек, выше пиковая систолическая скорость кровотока ( $V_s$ ) в интракраниальных артериях, толщина комплекса интима-медия (КИМ) в общей сонной артерии, высокий процент дезинтегрированного КИМ (в 62,2% больных). При ЛИ по сравнению с другими ИИ обнаружено достоверно выше  $V_s$  по экстракраниальных сосудах и достоверно выше СВФ. При КЭИ наблюдалась достоверно ниже  $V_s$  по интракраниальных артериях каротидного бассейна. При ГДИ выявлено достоверно более низкую толщину КИМ на фоне сниженного СВФ и достоверно выше IR в интракраниальных артериях.

При всех подтипах ИИ в остром периоде установлены изменения морфометрических показателей сердца и параметров центральной гемодинамики

разной степени выраженности. Наибольшую роль гемодинамические механизмы играют в патогенезе ГДИ и КЭИ. Достоверную связь с тяжестью КЭИ и ГДИ на 7-е и 14-е сутки имели показатели ФВ, размеры ЛП, толщина ЗСЛЖ, КДР ЛЖ. Установлена взаимосвязь между параметрами церебральной гемодинамики и морфометрическими показателями сердца. Выявлена зависимость общей объемной скорости кровотока от степени гипертрофии и типа ремоделирования ЛЖ, независимо от подтипа ИИ. При ГДИ найдено прямую связь между фракцией выброса с СВФ.

При всех подтипах ИИ наблюдались митохондриальная дисфункция, внутриклеточный оксидантный стресс, апоптоз и некроз лейкоцитов крови. Наиболее высокое содержание ANV<sup>+</sup>- и P1<sup>+</sup>-клеток выявлено при АТИ (соответственно (32,51±2,35) % (2,08±0,17) %), АФК<sup>+</sup>-клеток – при КЭИ (39,12±2,86) %, особенно у пациентов с геморрагической трансформацией – (42,60±1,17) %, самые низкие значения этих показателей – при ЛИ. Установлено прямое влияние митохондриальной дисфункции и митохондрий-индуцированного апоптоза на течение острого периода АТИ. Установлена зависимость активности каспазы-3 на 1-е сутки от подтипа ИИ. Достоверно выше активность каспазы-3 по сравнению с другими подтипами наблюдалась при ЛИ (15,10 ± 0,27) мкмоль/кг белка) и зависела от количества очагов ишемии. На 7-е сутки активность каспазы-3 была достоверно выше при АТИ и коррелировала с размером ишемического очага. При всех подтипах ИИ в 1-е сутки снижалась активность внутриклеточной СОД-зависимой антиоксидантной системы защиты. В остром периоде ГДИ и КЭИ обезвреживание внутриклеточных АФК происходило за счет активности Mn-СОД, при ЛИ и АТИ – Cu,Zn-СОД. Выраженность апоптоза при ЛИ была связана с апоптозом эндотелиоцитов, и обусловлена активацией преимущественно лизосомального пути, на что указывала зависимость между содержанием ANV<sup>+</sup>-клеток с общей и свободной активностью катепсина D в 1-е сутки ЛИ. При АТИ установлена одновременная активация лизосомального пути апоптоза и апоптоза, связанного с митохондриальной дисфункцией. Установлено, что оксидантный стресс и катепсиновый протеолиз влияют на возникновение геморрагической трансформации при КЭИ. Для прогнозирования геморрагической трансформации КЭИ в качестве дополнительных показателей целесообразно использовать уровень АФК<sup>+</sup>-лейкоцитов и активность катепсина D в сыворотке крови в 1-е сутки заболевания.

В наибольшей степени содержание провоспалительных цитокинов повышалось при АТИ. При АТИ на уровень медиаторов воспаления влиял степень стеноза артерии, количество пораженных артерий, наличие нестабильных атеросклеротических бляшек. Установлено прямую зависимость между тяжестью АТИ и КЭИ на 14-е сутки с концентрацией СРП в 1-е сутки, что свидетельствует о прогностическом значении содержания СРП на течение острого периода этих подтипов ИИ. Установлена зависимость между морфометрическими показателями сердца (по данным Эхо-ДКГ) с уровнем провоспалительных интерлейкинов в остром периоде ГДИ. Выявлена связь между содержанием ИЛ-1β, ИЛ-6 с индексом массы миокарда левого желудочка при данном подтипе ИИ. Определено, что нет разницы в цитотоксическом воздействии оксида азота как при АТИ, так и при КЭИ.

Установлены прямые корреляционные связи между содержанием провоспалительных цитокинов с показателями апоптоза, что указывает на важную роль медиаторов воспаления в процессах апоптической гибели клеток в остром периоде заболевания.

На основании результатов работы выделены наиболее значимые патогенетические механизмы разных подтипов ИИ в остром периоде.

**Ключевые слова:** подтипы ишемического инсульта, церебральная гемодинамика, центральная гемодинамика, апоптоз, митохондриальная дисфункция, внутриклеточный оксидантный стресс, цитокины, каспаза-3, катепсин D, оксид азота.

## SUMMARY

**Sokhor NR. Clinical and pathogenetic characteristics of subtypes of ischemic stroke in the acute period.** – Manuscript.

Scientific thesis for the doctor of medicine degree, speciality – 14.01.15 – nervous diseases. – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Public Health of Ukraine. – Kyiv, 2016.

The thesis describes pathogenic mechanisms of ischemic stroke's subtypes in acute period. It is based on investigation of hemodynamic, metabolic factors and apoptotic indexes in order to improve diagnostic strategy and determine predictors of unfavorable course of different subtypes of stroke.

Among the clinical factors that influence on the course of acute period of cardioembolic, atherotrombotic and hemodynamic ischemic strokes the most important ones are: the size of the focus, the level of consciousness on the 1-st day, systolic arterial pressure, age of the patient, in addition in patients with atherotrombotic stroke – the presence of TIA in anamnesis. Among the indicators of cerebral blood flow, with determining poor functional outcome of acute period of cardioembolic and atherotrombotic strokes, the most important ones are reduced peak systolic velocity of blood flow in the ipsilateral middle cerebral artery. Heart morphometric parameters (ejection fraction, thickness of the posterior wall of left ventricle, size of the left atrium and diastolic size of the left ventricle) may be predictors of the course of acute period of hemodynamic and cardioembolic ischemic strokes.

In acute period of all subtypes of ischemic strokes mitochondrial dysfunction, intracellular oxidative stress, apoptosis and necrosis of white blood cells in peripheral blood were observed. It was established that in lacunar stroke the apoptosis is the result of endothelial apoptosis with activation mainly due to lysosomal pathway. In patients with atherotrombotic stroke we observed simultaneous activation of lysosomal and caspase pathways of apoptosis. A direct impact of mitochondrial dysfunction and mitochondrial-induced apoptosis on the course of acute period of atherotrombotic stroke was proved. In acute period of hemodynamic and cardioembolic strokes neutralization of intracellular reactive oxygen species is mainly due to the activity of Mn-SOD, in case of the lacunar stroke and atherotrombotic – due to the activity of Cu,Zn-SOD.

It was demonstrated that the level of local postischemic inflammation has the highest influence on the course of acute period of atherotrombotic and cardioembolic strokes. The content of C-reactive protein in the atherotrombotic stroke depended on the degree of artery's stenosis, the number of affected arteries, the presence of unstable atherosclerotic plaques, at hemodynamic stroke – on the type of heart remodeling. We have established a credible relationship between index of the mass of left ventricle and level of IL-6 on the 1-st day of hemodynamic stroke.

**Key words:** ischemic stroke's subtypes, cerebral hemodynamics, central hemodynamics, apoptosis, mitochondrial dysfunction, intracellular oxidative stress, cytokines, caspase-3, cathepsin D, nitrogen oxide.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія	МШП – міжшлуночкова перегородка
АОСЗ – антиоксидантна система захисту	ОА – основна артерія
АСБ – атеросклеротична бляшка	ПМА – передня мозкова артерія
АТ – артеріальний тиск	РНП – раннє неврологічне погіршення
АТІ – атеротромботичний інсульт	САТ – систолічний артеріальний тиск
АФК – активні форми кисню	СІ – серцевий індекс
АФК <sup>+</sup> -клітини – лейкоцити з підвищеним вмістом внутрішньоклітинних АФК	СМА – середня мозкова артерія
ВА – вільна активність	СН – серцева недостатність
ВСА – внутрішня сонна артерія	СОД – супероксиддисмутаза
ВТМ – відносна товщина міокарда	СРП – С-реактивний протеїн
ГДІ – гемодинамічний інсульт	УО – ударний об'єм
ДД – діастолічна дисфункція	ТКДС – транскраніальне дуплексне сканування
ЕТ-1 – ендотелін-1	ФВ – фракція викиду
ЕходКГ – еходоплерокардіографія	ФНП-а – фактор некрозу пухлин
ЗМА – задньо-мозкова артерія	ХА – хребетна артерія
ЗА – загальна активність	ХОК – хвилинний об'єм крові
ЗСЛШ – задня стінка лівого шлуночка	АНV <sup>+</sup> -клітини – лейкоцити у стадії апоптозу
І – ішемічний інсульт	СВF – cerebral blood flow (загальна об'ємна швидкість кровотоку)
ІЛ – інтерлейкін	Сu,Zn-СОД – мідь, цинк-вмісна супероксиддисмутаза
ІММЛШ – індекс маси міокарду лівого шлуночка	ІR – периферичний опір
КГ – контрольна група	Mito <sup>+</sup> -клітини – лейкоцити зі зниженим мембранним потенціалом мітохондрій
КДО – кінцево-діастолічний об'єм	Mn-СОД – манган-вмісна супероксиддисмутаза
КДР – кінцево-діастолічний розмір	mШР – модифікована шкала Ренкіна
КІМ – комплекс «інтима-медія»	NO – оксид азоту
КЕІ – кардіоеMBOLічний інсульт	PI <sup>+</sup> -клітини – лейкоцити у стадії некрозу
КСО – кінцево-систолічний об'єм	Va – швидкість пізнього наповнення
КСР – кінцево-систолічний розмір	Ve – швидкість раннього наповнення
ЛІ – лакунарний інсульт	
ЛП – ліве передсердя	
ЛШ – лівий шлуночок	
ММЛШ – маса міокарду лівого шлуночка	

Підписано до друку 09.09.2016. Формат 60×84/16. Гарнітура Times.  
Друк офсетний. Ум. др. арк. 1,9. Папір офсетний №1.  
Наклад 100. Зам. № 218

Видавництво “Укрмедкнига”  
Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського,  
майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна  
т/ф (0352) 52-80-09, 43-49-56  
E-mail: ukrmedknyga@tdmu.edu.ua  
Сайт: <http://www.tdmu.edu.ua/about/vydavnytstvo>

