

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ГРИЦЮК ТЕТЯНА ДМИТРІВНА**

УДК 616 – 092 + 616 – 08 + 616.831 – 005.1

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ  
В ЛІКУВАЛЬНІЙ ТАКТИЦІ ЗАЛИШКОВИХ ЯВИЩ ПЕРЕНЕСЕНОГО  
ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ**

14.01.15 – нервові хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Ужгород – 2018

Дисертацією є рукопис  
Робота виконана в ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Герасимчук Роман Дмитрович**, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, професор кафедри неврології та нейрохірургії

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор, **Булеца Богдан Антонович**, ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України, професор кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії

доктор медичних наук, професор, **Паснок Анжеліка Володимирівна**, ДВНЗ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, завідувач кафедри невропатології та нейрохірургії»

Захист відбудеться «29» січня 2019 року о 11:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К61.051.09 при Ужгородському національному університеті за адресою: 88000, м. Ужгород, пл. Народна, 3.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Ужгородського національного університету за адресою: 88000, м. Ужгород, вул. Університетська, 14.

Автореферат розісланий «27» грудня 2018 р.

**Вчений секретар**  
спеціалізованої вченої ради,  
кандидат медичних наук, доцент

**Л.О. Качала**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність проблеми.** Інсульт – це проблема не тільки медична, а й соціальна, так як займає друге місце в структурі загальної смертності та залишається чільним фактором інвалідизації (Мищенко Т. С., 2014; Ткаченко О. В. та співавт., 2015; Орос М. М., 2018; Carter A.R. et al., 2010; Ullberg T. et al., 2015). Щорічно в світі інсульт переносять більше 20 млн. осіб, а загальне число людей, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу, в даний час складає понад 50 млн. по всьому світу (Feigin V.L. et al., 2014; Langhammer B. et al., 2017).

У хворих після інсульту спостерігаються рухові, чутливі та когнітивні порушення, що призводять до інвалідизації (Пулик О. Р., Смоланка В. І., 2014; Бачинська Н. Ю., 2014; Свиридова Н. К. та співавт., 2015; Шкробот С. І., 2016; Jacquin A. et al., 2014; Burton L., 2015, Douven E. et al., 2016). Частота післяінсультної депресії становить 30-42 % протягом першого року після перенесеного ішемічного інсульту (ІІ) (Паєнок А. В. та співавт., 2013; Пантелеєнко Л. В., 2015; Schulte-Altendorneburg M., Bereczki D., 2014; Babkair L. A., 2017). Тому питання відновлення центральної нервової системи за рахунок зменшення впливу патогенетичних чинників на процеси ранньої та пізньої реабілітації не втрачають актуальності.

Подальшого вивчення потребують біомаркери ендотеліальної дисфункції (Rothstein L., 2013), зокрема селектини – молекули міжклітинної адгезії (Blum A., 2012; Kozuka K., Kohriyama T., 2015; Koch A. E., Halloran M. M., Haskel C. J., 2015) та нейронального пошкодження – нейрон-специфічні білки (Гриб В. А. та співавт., 2016; Тітов І. І. та співавт., 2017; Bharosay A. et al., 2013; Isgro M., Bottoni P. et al., 2015) та динаміка їх змін для валідації діагностики наростання проявів післяінсультних когнітивних порушень, оцінки ефективності медикаментозного лікування (Daubin C. et al., 2011, Richard S., Lagerstedt L., 2015; Piccardi B., 2017).

Залишаються відкритими для дискусії питання про формування хронічного оксидативного стресу (Вінничук С. М., 2012; Полумбрик М. О., 2016; Cojocar I. M. et al., 2013; Tsai N. W., 2014; Schimidt H. L. et al., 2014), особливості біоелементного гомеостазу та церебральної гемодинаміки у хворих у пізньому відновному періоді ІІ (Шевага В. М., 2012; Семчишин М. Г. та співавт. 2017; Bhatt A., 2010; Galasso Sh. L., 2013; Brewer G. J., 2015).

Уточнення ряду патогенетичних і патохімічних аспектів, які пов'язані з експресією та індукцією молекул адгезії на ендотелії та нейрон-специфічних білків, зміною рівня процесів про- та антиоксидантної систем, біоелементним дисбалансом із детальним аналізом рухових, когнітивних та емоційних порушень у хворих із наслідками ІІ, зокрема в пізньому відновному періоді визначило актуальність цього дослідження.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри загальної хірургії на тему «Хірургічна корекція порушень кровоплину в комплексному лікуванні захворювань магістральних судин» (номер державної реєстрації 0112U001559), а також науково-

дослідної роботи «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи та обміну речовин» (номер державної реєстрації 0115U007142).

**Мета дослідження:** підвищити ефективність лікування післяінсультних рухових, когнітивних і емоційних порушень у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту шляхом включення нейропротекторних та вазоактивних препаратів у комплексну терапію пацієнтів.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити клінічні особливості, стан когнітивних функцій та рівень емоційних порушень та їх взаємозв'язки у пізньому відновному періоді ІІ.
2. Дослідити стан екстра- та інтракраніального кровотоку методом дуплексного сканування та визначити особливості церебральної гемодинаміки у хворих після ІІ.
3. Оцінити стан ендотеліальної функції за даними вмісту молекули адгезії sE-селектину та рівень нейрон-специфічної енолази у взаємозв'язку зі ступенем неврологічного, когнітивного дефіциту та стану церебральної гемодинаміки.
4. Оцінити параметри оксидативного стресу (показники анти- та прооксидантної систем) залежно від біоелементного спектру плазми крові у відновному періоді ІІ.
5. Дослідити ефективність застосування препаратів низькомолекулярних поліпептидних фракцій та екстракту гінкго білоба в лікуванні у хворих у пізньому відновному періоді ІІ.

*Об'єкт дослідження:* пізній відновний період ішемічного інсульту.

*Предмет дослідження:* динаміка клініко-неврологічних, когнітивних, емоційних розладів, гемодинамічних та лабораторних показників у пізньому відновному періоді ІІ.

**Методи дослідження:** клініко-неврологічні із застосуванням шкали важкості інсульту національного інституту здоров'я (National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)), індексу Бартел (ІБ), модифікованої шкали Ренкін (МШР), індексу мобільності Рівермід (ІМР), модифікованої шкали Ашворт (МША) для визначення м'язової спастичності; нейропсихологічні: коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini Mental State Examination (MMSE)), Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)), батарея тестів на лобову дисфункцію (Frontal Assessment Battery (FAB)), таблиці Шульте (ТШ), тест малювання годинника (ТМГ), опитувальник Спілбергера-Ханіна (ОСХ) з оцінкою ситуаційної (СТ) та особистісної (ОТ) тривожності, шкала Бека (ШБ) та шкала Гамільтона (ШГ) для оцінки депресії; інструментальні: дуплексне сканування екстра- та інтракраніальних судин; лабораторні: визначення рівня sE-селектину, нейрон-специфічної енолази (НСЕ), продуктів окисної модифікації білків (ОМБ), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР); біоеlementи цинк, мідь, кобальт; статистичні методи.

**Наукова новизна результатів дослідження**

Вперше, базуючись на результатах клінікопараклінічного та лабораторного обстеження хворих у пізньому відновному періоді ІІ залежно від його локалізації

(півкульної та вертебробазиллярної), яке включало вивчення клінічних особливостей, стану когнітивних функцій та рівня емоційних порушень, структурно-функціональних змін стінки внутрішньої сонної артерії, церебральної гемодинаміки, змін антиоксидантної системи глутатіон-залежних ферментів, показників ОМБ у взаємозв'язку з біоелементним спектром крові, рівня sE-селектину та HSE, здійснено комплексну оцінку та аналіз характеристик стану пацієнтів, а також вивчення зв'язків між ними, що дало можливість, підвищити ефективність лікування шляхом науково обґрунтованого застосування поліпептидного препарату та екстракту гінкго білоба у комплексній терапії пацієнтів.

Вперше проведене порівняння особливостей когнітивних та емоційних розладів у хворих із II у вертебробазиллярному басейні (ВББ) та півкульним II у пізньому відновному періоді. В інших дослідженнях когнітивні порушення (КП) у хворих з II у ВББ вивчалися тільки в гострій період та не проводились порівняння з півкульним II. Виявлено, що частіше когнітивні розлади зустрічаються при півкульному інсульті: 95,3 % проти 79,4 % відповідно. Найбільш чутливими методами для діагностики КП у хворих після перенесеного півкульного інсульту є шкала МоСА, а при інсульті у ВББ – шкали МоСА і MMSE. Інші дослідження вказували, що для скринінгу КП при II у ВББ достатньо використовувати тільки шкалу МоСА.

Відзначено, що для хворих у пізньому відновному періоді півкульного II характерні суттєвіші у порівнянні з інсультом у ВББ зміни емоційної сфери, причому прояви депресії за даними ШГ були найбільш виражені при півкульному інсульті. Частота даних порушень була вищою в осіб із лівопівкульним інсультом (ЛПІ), на відміну від даних інших спостережень, в яких вказувалась більша частота депресії та тривоги при правопівкульному інсульті (ППІ).

Знайшло подальшого розвитку вивчення стану церебральної гемодинаміки, що проявлялося венозною дисциркуляцією на фоні підвищення показників циркуляторного опору в інтракраніальних артеріях і мало зв'язок із ступенем когнітивної дисфункції та неврологічного дефіциту в хворих у пізньому відновному періоді II.

Доповнено уявлення щодо впливу інтенсивності хронічного оксидативного стресу у відновний період II, що відбувалося на фоні пригніченої активності антиоксидантної системи, зокрема системи глутатіону, що частково могло б пояснити низький рівень відновлення у цих пацієнтів; це супроводжувалось високим рівнем неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS, м'язової спастичності за МША і, як наслідок – високим ступенем інвалідності за МШР. В раніше відомих дослідженнях стан антиоксидантної системи вивчався за рівнем супероксиддисмутази та каталази.

Вперше встановлено, що однією з причин зниження активності системи антиоксидантного захисту є зменшення рівня біоелементів, зокрема міді та цинку. Причому ці зміни інтенсивніше проявлялися при півкульному інсульті. Досліджень функціонального стану антиоксидантної системи за рівнем біоелементів при даній патології не проводилося.

Вперше вивчено, що високий рівень експресії молекули адгезії sE-селектину у хворих в пізньому відновному періоді II має зв'язок із високим ступенем неврологічного дефіциту, когнітивних порушень та ступенем каротидного стенозу. В наукових роботах основна увага приділялась визначенню інших молекул міжклітинної адгезії, причому селектини вивчалися тільки в гострий та ранній відновний періоди II.

Вперше з'ясовано, що в пізньому відновному періоді II рівень нейрон-специфічних білків був найвищим у хворих із цукровим діабетом 2 типу, а також виявлено кореляційний зв'язок між рівнем НСЕ та ступенем вираженості неврологічного дефіциту та когнітивної дисфункції. Аналіз вмісту НСЕ у сироватці крові у досліджуваних пацієнтів залежно від супутніх хронічних захворювань раніше не проводився.

Вперше вивчено вплив терапії препаратами низькомолекулярних поліпептидних фракцій (НПФ) та екстракту гінкго білоба (ЕГБ) у пізньому відновному періоді II. У проведених дослідженнях інших авторів дані препарати вивчались, в основному, в контексті монотерапії.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано спосіб діагностики вираженості ендотеліальної дисфункції (ЕнД) при II шляхом визначення рівня sE-селектину методом імуноферментного аналізу та при концентрації sE-селектину в сироватці крові  $\geq 50$  нг/мл діагностується ЕнД (патент 125184 від 25.04.2018).

Результати проведеного дослідження щодо взаємозв'язку між рівнем sE-селектину, НСЕ сироватки крові та станом когнітивних функцій і неврологічного дефіциту хворих дають підставу рекомендувати використання показників рівня sE-селектину крові та НСЕ для оцінки перебігу, ступеня важкості неврологічного дефіциту та наростання КП у пізньому відновному періоді II. Позитивна динаміка змін sE-селектину може служити обґрунтуванням оцінки ефективності проведеного лікування.

На підставі клінікобіохімічного й інструментального методів запропоновано спосіб лікування II в пізньому відновному періоді з застосуванням препаратів НПФ та ЕГБ, що сприятиме підвищенню ефективності лікування пацієнтів шляхом корекції когнітивних й емоційних порушень, функціонального стану, прооксидантної системи та антиоксидантного захисту, біоелементного балансу, ендотеліальної дисфункції, що виникають при даній патології.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати дослідження впроваджено в роботу обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківськ, міської клінічної лікарні №1, Тисменицької міської лікарні та Лисецької центральної районної лікарні. Матеріали роботи використовуються в навчальному процесі кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Дисертант самостійно виконав патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури. Автором спільно з науковим керівником визначено мету та завдання дослідження, сформовано основні групи спостереження

та розроблено комплекс клінічних, лабораторних і інструментальних обстежень. Дисертант особисто провів підбір хворих, їх клініконеврологічне обстеження, спостереження пацієнтів в динаміці впродовж лікування. Спільно з фахівцями відповідних підрозділів виконано та проаналізовано дані лабораторних та інструментальних методів дослідження. Дисертантом самостійно проведені статистична обробка даних, написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, запропоновані практичні рекомендації, підготовлено статті за результатами дослідження. У наукових працях за темою дисертаційної роботи, що були опубліковані в співавторстві, внесок здобувача є визначальним, не було запозичення ідей та розробок співавторів.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на наукових форумах різних рівнів:

- *міжнародного*: Міжнародна науково-практична конференція «Наука та суспільство» (м. Київ, 30-31 жовтня 2017 р.) та «Сучасні аспекти клінічної неврології» (Івано-Франківськ, 1 березня 2013 року, 14-15 березня 2014 року та 13 березня 2015 року);
- *загальнодержавного (всеукраїнського)*: Науково-практична конференція «Пріоритети сучасної науки» (м. Київ, 27-28 жовтня 2017 р.);
- *галузевого*: Науково-практична конференція молодих вчених із міжнародною участю «Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених» (Івано-Франківськ, 2012), Науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині» (м. Івано-Франківськ, 2013).

**Публікації за темою дисертації.** За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, у тому числі: 6 статей (із них одноосібних – 3): 2 статті у фахових виданнях України для публікацій результатів дисертаційних досліджень, 2 статті, що включені у міжнародні наукометричні бази, 2 статті в іноземних виданнях, 5 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я, 2 патенти України на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена державною мовою на 172 сторінках друкованого тексту, її основний текст займає 125 сторінок. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку 243 використаних літературних джерел (123 – кирилицею та 120 – латиною). Дисертація ілюстрована 27 таблицями та 28 рисунками.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**У вступі** обґрунтовано актуальність теми, вказано зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, визначено мету та завдання, представлено об'єкт, предмет і методи дослідження, наукову новизну, практичне значення результатів, подано інформацію про їх апробацію та структуру роботи.

**У першому розділі** “Епідеміологія, патогенез, клінічні особливості та лікування наслідків мозкових інсультів (огляд літератури)” проведено системний огляд наукової літератури за темою дослідження. Результати аналізу виявили, що потребують уточнення зміни біомаркерів церебральної ішемії, стан процесів про- й антиоксидантної систем залежно від біоелементного спектру з детальною оцінкою рухових, когнітивних та емоційних порушень у хворих у пізньому відновному періоді ІІ. Необхідність вирішення цих питань обумовлює актуальність дисертаційного дослідження.

**У другому розділі** “Матеріали та методи дослідження” висвітлено програму дослідження. Обстежено 120 хворих віком від 44 до 76 років через 6 місяців після ІІ (80 чоловіків та 40 жінок, медіанний вік 55 [51; 61]), які склали основну групу: 86 осіб – пацієнти із півкульним ІІ (1 група, з яких 47 хворих – із ЛПІ та 39 хворих – із ППІ) і 34 особи – пацієнти з ІІ у ВББ (2 група). Дослідження проводилось на базі неврологічного відділення Івано-Франківської міської клінічної лікарні №1 та відділення судинної неврології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Діагноз та патогенетичний підтип ІІ був встановлений у гострому періоді захворювання відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги. Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація)» (2012) та критеріїв TOAST.

Критерії включення в дослідження: пізній відновний період ішемічного інсульту в басейні СМА та у вертебробазиллярному басейні.

Критерії виключення з дослідження; наявність у хворого сенсорної афазії, що не дозволяє адекватно оцінити когнітивні функції пацієнта; наявність у хворого в анамнезі важких черепно-мозкових травм, нейроінфекцій, спадково-дегенеративних захворювань, декомпенсованої соматичної патології й онкопатології; хворі із симптоматичною епілепсією; індивідуальна непереносимість препаратів, використаних у дослідженні, відмова від участі в дослідженні.

Для дослідження ефективності комплексного лікування з додаванням кортексину та екстракту гінкго білоби всі пацієнти (n=120) були рандомізовані на 4 групи методом випадкових чисел. 1 група (n=30) отримувала базисну терапію для вторинної профілактики ІІ: антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота 100 мг на добу), гіполіпідемічні (аторвастатин 20 мг на добу) та антигіпертензивні препарати. 2 група (n=30) окрім базисної терапії одержувала препарат НПФ («Кортексин», Герофарм, Російська Федерація) по 10 мг внутрішньом’язово 1 раз на день – 10 днів із повторним курсом через 1 місяць (всього – 2 курси). 3 група (n=30) поряд із базисною терапією отримувала стандартизований ЕГБ («Білобіл-інтенс», KRKA, Ново место, Словенія) по 1 капсулі (120 мг) 2 рази на день per os впродовж 3 місяців. 4 група (n=30) паралельно із базисною терапією отримувала препарат НПФ та ЕГБ за вказаними схемами лікування. Пацієнти обстежувалися через 3 та 6 місяців комплексної терапії. Контрольну групу (КГ) склали 20 практично здорових осіб (9 чоловіків і 11 жінок). Медіанний вік становив 50 [49; 57] років. Детальне опитування, вивчення амбулаторної карти та ретельний огляд дали змогу виявити відсутність супутньої патології.

Всім пацієнтам проведено загально-клінічне та клініконеврологічне обстеження з оцінкою проявів неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS, МША та функціонального стану хворих за ІБ, МШР і ІМР. Дослідження когнітивного й емоційного статусу проводили спільно із психоневрологом за допомогою шкал MMSE, MoCA, FAB, TMГ, ТШ та ШБ, ШГ, ОСХ.

Ультразвукове дуплексне сканування проводили за допомогою апарату Esaote My Lab 30 (Італія). Екстракраніальну гемодинаміку оцінювали з візуалізацією загальних сонних артерій (ЗагСА), внутрішніх сонних артерій (ВСА), хребцевих артерій у сегменті V2 та визначенням пікової швидкості кровотоку ( $V_{ps}$ ), індексу пульсації (PI), індексу резистентності (RI), товщини інтима-медіа (ТІМ) на рівні біфуркації ВСА. Інтракраніальну гемодинаміку досліджували з візуалізацією сифону ВСА, середньої мозкової артерії (СМА), передньої мозкової артерії (ПМА), задньої мозкової артерії (ЗМА), основної артерії та сегменту V4 хребцевої артерії (ХА) з оцінкою  $V_{ps}$ , RI, PI та прямої пазухи (ПП) та основної вени (ОВ).

Стан ендотеліальної функції оцінювали за рівнем sE-селектину, рівень маркер нейронального пошкодження визначали за рівнем HCE за допомогою імуноферментного аналізу (e-Bioscience BenderMedSystems, Австрія та DAI, США відповідно); стан про- й антиоксидантних систем оцінювали за рівнем продуктів ОМБ за методом Дубініної Є. Є. (1995) з визначенням альдегід- і кетопохідних фенілгідрозонів нейтрального характеру (АФГн (356 нм) і КФГн (370 нм)), альдегід- і кетопохідних фенілгідрозонів основного характеру (АФГо (430 нм) і КФГо (530 нм)), ГП (Гаврилова А. В., 1986) та ГР (Прохорова М. І., 1982) та рівень біоелементів мідь, цинк, кобальт визначали методом атомно-абсорбційної спектроскопії.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено з використанням пакету статистичного аналізу даних Statistica 6.0 (StatSoft, США) та MS Excel 2010. Оскільки отримані кількісні дані при перевірці W-тестом Шапіро-Уїлка мали відмінний від нормального тип розподілу, для їх обробки та оцінки достовірності використали методи непараметричної статистики. Результати наводили у вигляді медіани (Me) і міжквартильного інтервалу [Q25 %; Q75 %]. Непов'язані вибірки порівнювали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Пов'язані між собою вибірки (показники до та після лікування в одній групі) порівнювали з використанням критерію Вілкоксона. Порівняння груп за відносними показниками проводилось за допомогою критерію відповідності  $\chi^2$ . Наявність кореляційного зв'язку оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена.

**Третій розділ** *“Клініко-неврологічна характеристика пацієнтів та оцінка церебральної гемодинаміки у відновному періоді ішемічного інсульту”* відображає результати особистих досліджень. Прояви неврологічного дефіциту склали 7 [6; 9] балів за NIHSS, при чому у 24 (20 %) хворих виявлено неврологічний дефіцит легкого ступеня (<5 балів за шкалою NIHSS), у 86 (71,6 %) – середнього ступеня важкості (6-12 балів за NIHSS), у 10 (8,3 %) – важкого ступеня (>13 балів за NIHSS). Бал за ІБ становив 70 [65; 85], в структурі хворих 2 групи переважали особи з помірною залежністю 31 (91 %), а в хворих 1 групи було 11 (13 %) осіб із вираженою залежністю, 62 (72 %) пацієнтів із помірною залежністю та 13 (15,1 %) із

легкою залежністю від сторонньої допомоги. Оцінка за МШР складала 3 [2; 3] бали, в структурі хворих 1 групи превалювали особи із помірними порушеннями функціональної спроможності – 40 (46,5 %) пацієнтів, у 16 (47 %) і 14 (41 %) осіб 2 групи спостерігались легкі та помірні порушення відповідно.

При дослідженні когнітивних функцій (табл. 1) медіана оцінки КП за всіма шкалами в пацієнтів із різною локалізацією інфаркту була вірогідно нижчою порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ), проте у хворих із ІІ у ВББ оцінка за MMSE і МоСА була вірогідно вищою порівняно з хворими з ЛПІ ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1

Стан когнітивних функцій у хворих на ішемічний інсульт залежно від локалізації вогнища, Ме [Q 25 %; Q 75 %]

| Шкала     | КГ,<br>n=20 | Всі хворі,<br>n=120 | Локалізація інфаркту |               |                   |
|-----------|-------------|---------------------|----------------------|---------------|-------------------|
|           |             |                     | ЛПІ,<br>n=47         | ППІ,<br>n=39  | ІІ у ВББ,<br>n=34 |
| MMSE      | 29 [28; 29] | 25 [24; 26]*        | 24 [24;25]*          | 26 [25; 27]*^ | 27 [25; 28]*^     |
| МоСА      | 26 [26; 27] | 22 [20; 23]*        | 21 [19; 22]*         | 22 [19; 25]*  | 23 [22; 25]*#     |
| FAV       | 16 [16; 17] | 14 [13; 15]*        | 14 [13;15]*          | 14 [13;16]*   | 15 [14;16]*       |
| ТМГ       | 10 [10; 10] | 8 [7; 9]*           | 8 [7;8]*             | 9 [8;9]       | 9 [8;10]          |
| Таблиці   | 192         | 250,5               | 257                  | 250           | 231,5             |
| Шульте, с | [185; 195]  | [219; 289]*         | [230; 288]*          | [215; 295]*   | [215; 270]*       |

Примітки:

\* – вірогідна різниця порівняно з КГ ( $p < 0,05$ );

^ – вірогідна різниця порівняно з показником ЛПІ ( $p < 0,001$ );

# – вірогідна різниця порівняно з показником ЛПІ ( $p < 0,05$ ).

У структурі хворих із ЛПІ переважали пацієнти з помірними КП (61,7 %) за шкалою MMSE, тоді як при ППІ та ІІ у ВББ відсоток осіб із легкими (41 % і 35,3 % відповідно) та помірними КП (35,9 % і 38,2 %) не відрізнявся. У хворих із ІІ у ВББ відсоток осіб із відсутністю КП (23,5 %) був вірогідно вищим проти 6,4 % осіб із ЛПІ ( $p < 0,001$ ), а частка хворих із легкою деменцією 3 % була нижчою порівняно із 17 % хворих при ЛПІ ( $p < 0,001$ ).

За шкалою МоСА відсоток осіб із відсутніми КП (20,6 %) був вірогідно вищим при ІІ у ВББ проти 4,2 % осіб із ЛПІ ( $p < 0,05$ ), а частка хворих з виявленими КП (95,8 %) була вищою у хворих з ЛПІ проти 79,4 % пацієнтів із ІІ у ВББ.

В структурі хворих за FAV превалювали особи з помірною лобовою дисфункцією, проте частка пацієнтів із відсутністю КП (44,1 %) при ІІ у ВББ була вірогідно вищою ( $p < 0,05$ ) порівняно з ЛПІ (10,6 %).

Дослідження емоційної сфери пацієнтів за допомогою ШГ, ШБ, ОСХ виявило депресивні та тривожні розлади, що вірогідно відрізнялися від показників КГ (табл. 2). Прояви депресивних порушень були більш вираженими у пацієнтів із ЛПІ з вірогідно вищим балом за ШБ і ШГ порівняно з особами з ІІ у ВББ ( $p < 0,05$ ). Для пацієнтів основних груп були характерні вірогідно вищі бали тривоги за ОТ і СТ за ОСХ порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ), проте без вірогідних відмінностей між групами ( $p > 0,05$ ).

У структурі емоційних порушень у хворих із ЛПІ виявлено більшу частку осіб із проявами депресії за ШБ (61,7 % проти 33,3 % з ППІ та проти 32,4 % пацієнтів з ПІ у ВББ ( $p<0,05$ )) та ШГ (48,9 % проти 23,5 % осіб з ПІ у ВББ ( $p<0,05$ )). Розподіл хворих за ШГ між ЛПІ та ППІ суттєво не відрізнявся ( $p>0,05$ ). У структурі тривожного синдрому за ОСХ переважали пацієнти з помірними проявами тривоги без вірогідних відмінностей між групами.

Таблиця 2

Показники емоційної сфери хворих у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту, Ме [Q 25 %; Q 75 %]

| Шкала       | КГ,<br>n=20 | Всі хворі,<br>n=120 | Локалізація інфаркту |              |                   |
|-------------|-------------|---------------------|----------------------|--------------|-------------------|
|             |             |                     | ЛПІ,<br>n=47         | ППІ,<br>n=39 | ПІ у ВББ,<br>n=34 |
| Шкала Бека  | 5 [2; 6]    | 12 [8; 15]*         | 15 [9; 15]*          | 9 [8; 15]* ^ | 8 [7; 12]* ^      |
| ШГ депресія | 4 [3;5]     | 10 [7;17]*          | 13 [8; 16]*          | 9 [6; 16]*   | 8,5 [7; 14]* ^    |
| ОСХ, ОТ     | 21 [20;22]  | 31 [25;38]*         | 34 [27; 40]*         | 31 [22; 36]* | 30 [24; 36]*      |
| ОСХ, СТ     | 23 [19;23]  | 31 [24; 39]*        | 35 [27; 40]*         | 28 [21; 36]* | 29,5 [24; 39]*    |

Примітки:

\* – різниця вірогідна порівняно з КГ ( $p<0,05$ );

^ – різниця вірогідна порівняно з ЛПІ ( $p<0,05$ ).

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між оцінкою депресії за ШГ та балом за NIHSS і МШР ( $r=0,33$ ;  $p<0,05$ ;  $r=0,37$ ;  $p<0,05$  відповідно) та зворотній кореляційний зв'язок за ІБ та ІМР ( $r=-0,33$ ;  $p<0,05$ ;  $r=-0,37$ ;  $p<0,05$  відповідно). Виявлено слабкий зворотній кореляційний зв'язок між оцінками депресії за ШБ та когнітивних функцій за MMSE ( $r=-0,24$ ;  $p=0,007$ ), MoCA ( $r=-0,23$ ;  $p=0,011$ ) та ТМГ ( $r=-0,34$ ;  $p<0,001$ ). Прояви СТ та ОТ за ОСХ залежали від ступеня важкості функціонального дефіциту хворих, визначеного за МШР та NIHSS ( $r=0,45$ ;  $p<0,001$ ;  $r=0,37$ ;  $p<0,001$  відповідно) та зворотно корелювали з оцінкою за ІБ, ІМР ( $r=-0,42$ ;  $p<0,001$  і  $r=-0,40$ ;  $p<0,001$  відповідно) і з оцінкою за ТМГ ( $r=-0,39$ ;  $p<0,0001$ ), FAB ( $r=-0,26$ ;  $p=0,003$ ), MMSE ( $r=-0,23$ ;  $p=0,011$ ).

Порушення церебральної гемодинаміки у обстежених хворих проявлялись зниженням V<sub>ps</sub>, зростанням RI у ВСА, збільшенням кровонаповнення у ОВ, ППІ та показника ТІМ у ВСА порівняно з показниками КГ ( $p<0,05$ ). У 10 (8,3 %) хворих із стенозом ВСА більше 75 % виявлено виражене післястенотичне зниження V<sub>ps</sub> у ВСА на стороні ураження (35 [30; 44] см/с), що підтверджує стеноз високого ступеня. Збільшення ступеня стенозу ВСА корелювало із ступенем неврологічного дефіциту за NIHSS ( $r=0,39$ ;  $p=0,010$ ) і КП за ТМГ ( $r=-0,35$ ;  $p=0,025$ ). Збільшення ТІМ ВСА було асоційоване з погіршенням когнітивних функцій за FAB ( $r=-0,33$ ;  $p=0,035$ ).

**Четвертий розділ** “Стан оксидативного стресу, біоелементного спектру крові, ендотеліальної функції та рівня нейрон-специфічних білків у пацієнтів у відновному періоді ішемічного інсульту”.

При дослідженні оксидативного стресу (табл. 3) виявлено порушення рівноваги про- й антиоксидантної систем, що проявлялось вірогідно вищими концентраціями продуктів ОМБ та нижчою активністю ферментів системи

глутатіону порівняно із КГ ( $p < 0,05$ ). Так, рівень АФГо (430 нм) в основних групах був на 72,5 % та 45 % вищим, ніж у КГ ( $p < 0,05$ ), рівень КФГо (530 нм) – на 133 % і 44,4 % вищим, а рівні АФГн (365 нм) і КФГн в осіб 1 групи були вищі на 26,6 % і 32,7 % відповідно, ніж у КГ ( $p < 0,05$ ). У хворих 1 групи рівень КФГо (530 нм) був на 61,5 % вищим порівняно з 2 групою ( $p < 0,05$ ), а рівні АФГн (356 нм), КФГн (370 нм), АФГо (430 нм), а також ГП і ГР не відрізнялись між основними групами ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3

Рівень продуктів окисної модифікації білків та стан антиоксидантної системи у хворих у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту, Ме (Q 25 %; Q 75 %)

| Продукт ОМБ          | КГ                | 1 група              | 2 група            |
|----------------------|-------------------|----------------------|--------------------|
| АФГн (356 нм)        | 1,71 [1,35; 1,91] | 2,27 [2,14; 2,35]*   | 2,03 [1,87; 2,24]  |
| КФГн (370 нм)        | 1,43 [1,31; 1,47] | 1,81 [1,64; 1,88]*   | 1,65 [1,42; 1,86]* |
| АФГо (430 нм)        | 0,51 [0,46; 0,52] | 0,88 [0,81; 0,97]*   | 0,74 [0,65; 0,79]* |
| КФГо (530 нм)        | 0,18 [0,15; 0,19] | 0,42 [0,36; 0,49]* ^ | 0,26 [0,22; 0,27]* |
| Глутатіонредуктаза   | 0,21 [0,20; 0,23] | 0,07 [0,05; 0,09]*   | 0,09 [0,05; 0,11]* |
| Глутатіонпероксидаза | 0,27 [0,26; 0,30] | 0,12 [0,10; 0,15]*   | 0,11 [0,08; 0,12]* |

Примітки:

\* – вірогідна різниця порівняно із КГ ( $p < 0,05$ );

^ – різниця вірогідна порівняно з 2 групою ( $p < 0,05$ ).

Кореляційний аналіз виявив взаємозв'язок між клініконеврологічними шкалами та станом про- й антиоксидантної систем. Підвищення активності процесів окисації супроводжувалось наростанням неврологічного дефіциту (за шкалою NIHSS), збільшенням балу м'язової спастичності (за МША) і, як наслідок – ступеня інвалідності за МШР. Оксидативний стрес впливав на когнітивну й емоційну сферу, що підтверджується зворотніми кореляційними зв'язками середньої сили між активністю ОМБ та загальним балом за шкалами MoCA, FAB, MMSE та прямим кореляційним зв'язком за СТ ОСХ.

При дослідженні стану біоелементного спектру встановлено вірогідне зниження концентрації міді на 42,4 % та цинку на 24,3 % порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ), тоді як вміст кобальту суттєво не відрізнявся від КГ ( $p > 0,05$ ). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом міді та оцінкою за шкалами MMSE ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,005$ ), MoCA ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,003$ ) та зворотній зв'язок за NIHSS ( $r = -0,37$ ;  $p = 0,017$ ) і ОТ за ОСХ ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,025$ ). Зниження вмісту міді та цинку супроводжувалось зниженням активності ГП ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,041$  та  $r = 0,42$ ;  $p = 0,007$  відповідно) та ГР ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,045$  та  $r = 0,40$ ;  $p = 0,005$  відповідно). Виявлено зворотній зв'язок між рівнем міддю та продуктами ОМБ (АФГн (356 нм)) ( $r = -0,51$ ;  $p = 0,003$ ), що свідчить про дестабілізацію ендogenous металів під впливом ОС.

При дослідженні вмісту sE-селектину в сироватці крові хворих медіана показника становила 52,0 [38,5; 66,5] нг/мл порівняно із 10,3 [8,0; 13,2] у КГ ( $p < 0,05$ ). При аналізі sE-селектину залежно від ступеня неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS виявлено вірогідне підвищення його рівня при легкому та помірному неврологічному дефіциті порівняно з КГ: 49,0 [36; 60,5] нг/мл і 54,2 [39,0; 67,5] нг/мл проти 10,3 [8,0; 13,2] нг/мл ( $p < 0,05$ ). У групі хворих із важким неврологічним дефіцитом виявлено значне зростання sE-селектину (92,7 [74,7; 99,2])

порівняно з показниками легкого ( $p < 0,05$ ) та помірного ступеня неврологічного дефіциту ( $p < 0,05$ ).

Виявлено прямий кореляційний зв'язок між sE-селектином і оцінкою неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS та МША ( $r = 0,40$ ;  $p = 0,016$ ) та зворотній зв'язок між sE-селектином і оцінкою когнітивних функцій за шкалами MMSE ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,021$ ), MoCA ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,010$ ) та прямий зв'язок за тестом Шульте ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,037$ ).

Аналіз вмісту НСЕ в сироватці крові у 43 осіб показав, що медіана розподілу ізоферменту складала 14,3 [5,7; 57,8] нг/мл ( $p < 0,05$ ) порівняно з 3,8 [3,2; 7,5] нг/мл у осіб КГ. У зв'язку з чим пацієнти були рандомізовані на 2 підгрупи: 1 підгрупа ( $n = 23$ ) – хворі з рівнем НСЕ менше 14 нг/мл, 2 підгрупа ( $n = 20$ ) – хворі з рівнем НСЕ 14 нг/мл і більше. При порівнянні когнітивних функцій пацієнти групи з рівнем НСЕ понад 14 нг/мл показували нижчі результати за нейропсихологічними тестами, ніж КГ ( $p < 0,05$ ) та пацієнти з більш низьким рівнем НСЕ ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Таблиця 4

Стан когнітивних функцій в групі у пацієнтів у відновному періоді ішемічного інсульту залежно від рівня НСЕ, Ме [Q 25 %; Q 75 %]

| Показники | КГ          | 1 підгрупа (НСЕ < 14 нг/мл) | 2 підгрупа (НСЕ > 14 нг/мл) |
|-----------|-------------|-----------------------------|-----------------------------|
| MMSE      | 28 [28; 28] | 26 [25; 27]*                | 24 [23; 24]*^               |
| MoCA      | 26 [26; 27] | 24 [22; 25]*                | 21 [19; 23]*^               |
| FAB       | 16 [16; 17] | 15 [15; 16]                 | 13 [13; 14]*^               |

Примітки:

\* – вірогідність різниці порівняно з КГ ( $p < 0,05$ );

^ – вірогідність різниці порівняно з 1 підгрупою ( $p < 0,05$ ).

Виявлено сильний зворотній кореляційний зв'язок між рівнем НСЕ та балом за MMSE ( $r = -0,78$ ;  $p < 0,001$ ) і MoCA ( $r = -0,71$ ;  $p < 0,05$ ) та прямий сильний кореляційний зв'язок між НСЕ та ступенем неврологічного дефіциту ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,05$ ), що підтверджує пряму залежність ступеня післяішемічного ушкодження та неврологічних розладів.

**П'ятий розділ** “Ефективність комплексної терапії у хворих у відновному періоді ішемічного інсульту з використанням нейропептидів та вазоактивних препаратів” відображає аналіз дії монотерапії кортексином або гінкго білоба, а також поєднаного призначення зазначених препаратів на вивчені нами ланки патогенних процесів, які перешкоджають відновленню.

При оцінці неврологічного статусу за шкалою NIHSS після проведеного лікування у всіх групах виявлено зменшення частки хворих із неврологічним дефіцитом середньої важкості, проте тільки у 4 групі ця різниця була вірогідною ( $p < 0,05$ ), де через 6 міс. таких хворих було 56,6 % порівняно із 76,6 % до лікування та порівняно з 1 групою (73,3 %) ( $p < 0,05$ ).

ІБ через 3 міс. та 6 міс. після лікування покращився у 4 групі (80 [75; 80] та 85 [80; 85] балів відповідно) проти початкових 70 [65; 75] балів порівняно з показником ІБ у 1 групі (70 [70; 75]) та 75 [70; 75] балів відповідно ( $p < 0,05$ ). Через 6 міс. ІБ у 2 (80 [75; 80]) та 3 (80 [75; 80]) групі вірогідно зріс із початкових 70 [65; 75] балів, проте вірогідної різниці порівняно з показником 1 групи через 6 міс. після лікування

(75 [70; 75]) не виявлено ( $p > 0,05$ ). Оцінка ступеня інвалідизації за МШР через 6 місяців після лікування вірогідно відрізнялася від початкового рівня 3 [2; 3] бали і знизилась до 2 [1; 2] балів ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів 2 та 4 груп. У 1 та 3 групах оцінка за МШР не змінилася ( $p > 0,05$ ). ІМР після лікування через 3 та 6 міс. покращився у 2 групі та 4 групі (11 [10; 11] та 12 [10; 12] балів відповідно) проти початкових 8 [6; 8] і 9 [7; 10], що також вірогідно відрізнялося від показника 1 групи (8 [6; 9] та 9 [7; 9] балів відповідно) ( $p < 0,05$ ).

При оцінці спастичності за МША після лікування через 3 та 6 міс. виявлено зменшення медіани показника в осіб 2 (2 [1; 2] і 2 [1; 2] відповідно) та 4 групи (2 [1; 2] та 1 [1; 1] відповідно) проти початкових 3 [2; 3] ( $p < 0,05$ ). У 1 та 3 групі оцінка за МША не змінилася ( $p > 0,05$ ).

При аналізі когнітивних функцій за MMSE виявлено зростання загального балу у 4 групі хворих, що приймали НПФ та ЕГБ до 27 [26; 28] через 3 та 6 міс. після лікування проти початкових 25 [24; 26] балів ( $p < 0,05$ ), що також вірогідно перевищувало показник 1 групи, що отримувала базову терапію (25 [24; 26]) ( $p < 0,05$ ). Через 6 міс. після лікування оцінка за MMSE у хворих із 2 групи (26 [25; 27]), що приймали НПФ та 3 групи (26 [25; 27]), що приймали ЕГБ, була вищою порівняно із 1 групою (24 [24; 25]) ( $p < 0,05$ ), проте загальний бал у 2 та 3 групах не відрізнявся від показників до лікування (25 [24; 26] та 25 [24; 27] балів відповідно ( $p > 0,05$ )).

При оцінці когнітивних функцій за шкалою FAB виявлено зростання оцінки через 3 та 6 міс. після лікування у 2 (15 [14; 16]) та 4 (15 [14; 16]) групах із початкового рівня 14 [13; 15] балів ( $p < 0,01$ ). Загальний бал у 2 та 4 групах через 6 міс. виявився вірогідно вищим порівняно із 1 групою (13 [12; 14]) ( $p < 0,05$ ), що отримувала базову терапію.

При дослідженні проявів КП за шкалою MoCA спостерігалось зростання загального балу через 6 міс. до 24 [23; 25] у 2 групі із початкових 22 [21; 23] та у 4 групі до 25 [22; 25] порівняно із 23 [19; 24] до лікування ( $p < 0,05$ ). У 2, 3 та 4 групах через 6 міс. після лікування оцінка за MoCA була вірогідно вищою, ніж у 1 групі (21,5 [20; 23]) ( $p < 0,05$ ).

В емоційній сфері виявлено наступні зміни. При дослідженні динаміки проявів депресії за ШБ спостерігали зниження медіани показників у 2 та 4 групах через 3 (10 [7; 13] та 10 [6; 13] балів відповідно) та 6 міс. (9 [8; 11] та 8 [7; 10] балів відповідно) після початку лікування, проте вірогідно відрізнялись від вихідних даних (12 [9; 15] та 12 [8; 15] балів відповідно) тільки показники, отримані через 6 міс. після лікування ( $p < 0,05$ ), які все ж залишалися вищими порівняно із КГ (5 [2; 6]) ( $p < 0,05$ ).

Оцінюючи прояви депресії за ШГ у хворих 2 й 4 групи виявлено зменшення медіани балу порівняно з даними до лікування (з 13 [7; 15] до 10 [7; 11]) ( $p < 0,05$ ) та від 12 [8; 16] до 8 [6; 10] ( $p < 0,05$ ) відповідно).

Оцінка ОТ за ОСХ виявила вірогідне зниження медіани балів в пацієнтів 4 групи із 31 [25; 38] до 26 [24; 26] балів ( $p < 0,05$ ) порівняно з 1 групою (із 32 [20; 36] до 30 [24; 30] балів). Хоча медіана балів за ОСХ в 1 та 4 групі залишилась вищою порівняно з КГ (21 [20; 22]).

При дослідженні стану церебральної гемодинаміки після проведеного лікування спостерігали незначне зростання  $V_{ps}$  у СМА та ПМА на стороні ураження, зниження  $RI$  та зменшення  $V_{ps}$  в ОВ та ПП тільки у 3 та 4 групах ( $p < 0,05$ ).

Через 3 місяці після лікування НПФ та ЕГБ відзначено вірогідне зниження рівня продуктів ОМБ. Найбільш виражена позитивна динаміка нормалізації балансу про- й антиоксидантних систем виявлена у 4 групі, де рівень АФГн (356 нм) знизився на 21,5 % ( $p < 0,05$ ), КФГн (370 нм) – на 26,1 % ( $p < 0,05$ ), КФГо (530 нм) – на 25 % ( $p < 0,05$ ), а активність ГП та ГР, що зросла на 50,0 % та 29 % ( $p < 0,05$ ), перевищувала показники 1 групи ( $p < 0,05$ ).

Дослідження динаміки рівня біоелементів виявило вірогідне зростання рівня міді та цинку після проведеного лікування. Зокрема, у пацієнтів 2 групи, що отримували НПФ, концентрація міді зросла на 27 % (0,89 [0,85; 0,94] проти 0,70 [0,69; 0,74] ( $p < 0,05$ )) та у 4 групі, що отримувала НПФ та ЕГБ на 21,1 % (0,86 [0,82; 0,91] проти 0,72 [0,70; 0,76] ( $p < 0,05$ )). Концентрація цинку в осіб 2 групи зросла на 19,6 % (0,67 [0,65; 0,69] проти 0,56 [0,55; 0,60] ( $p < 0,05$ )) та у 4 групі – на 17,2 % (0,68 [0,66; 0,68] проти 0,58 [0,55; 0,62] ( $p < 0,05$ )). Показники міді та цинку в осіб 1 та 3 груп не відрізнялися від показників до лікування ( $p > 0,05$ )). Щодо рівня кобальту не виявлено вірогідної різниці між групами пацієнтів ( $p > 0,05$ ).

При дослідженні рівня sE-селектину в сироватці крові пацієнтів через 3 місяці після лікування виявлено зниження показника у 2 групі на 12,4 % від початкового рівня (52,0 [50,4; 55,0] нг/мл проти 59,4 [56,6; 61,0] нг/мл), у 3 групі на 8 % (53,0 [44,5; 54,0] нг/мл проти 57,7 [51,5; 63,5] нг/мл), у 4 групі – на 25,6 % (44,0 [41,5; 50,3] нг/мл проти 58,8 [53,8; 62,6] нг/мл), проте рівня достовірності було досягнуто лише у 2 та 4 групах ( $p < 0,001$ ). У хворих 1 групи виявлено негативну динаміку сироваткової концентрації sE-селектину – збільшення показника на 18,3 % (69,0 [63,5; 71,4] нг/мл проти 58,3 [56,5; 59,0] ( $p < 0,05$ )). Отримані дані свідчать про те, що зниження концентрації sE-селектину в сироватці крові можна використовувати як маркер ефективності запропонованого лікування. Позитивна динаміка рівня sE-селектину корелювала з покращенням оцінки за NIHSS і загального балу КП за MMSE, а збільшення концентрації sE-селектину відображало відсутність позитивної динаміки показників, що могло свідчити про неефективність лікувальних заходів.

Аналіз змін концентрації НСЕ виявив зниження показника після лікування у 2 групі на 21,1 % (11,2 [7,6; 12,9] нг/мл проти 14,2 [13,1; 16,2] нг/мл) ( $p < 0,05$ ), у 3 групі – на 18 % (12,9 [9,4; 13,0] нг/мл проти 15,7 [13,6; 18,0] нг/мл) ( $p < 0,05$ ) і на 21,5 % у 4 групі (11,7 [7,9; 13,4] нг/мл проти 14,9 [13,3; 18,4] нг/мл) ( $p < 0,05$ ). Медіана показника НСЕ через 3 місяці після лікування залишалася вищою порівняно з КГ 3,8 [3,2; 7,5] ( $p < 0,05$ ).

Результати проведеного дослідження засвідчили, що комплексне лікування препаратами НПФ та ЕГБ позитивно впливає на спектр когнітивних показників, загальне самопочуття й активність пацієнтів. Під впливом запропонованої терапії спостерігали зменшення інтенсивності процесів оксидативного стресу – зниження показників ОМБ та підвищення вмісту антиоксидантних ферментів – ГП і ГР, а також зменшення проявів ендотеліальної дисфункції та рівня НСЕ.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та запропоновано нове вирішення актуального наукового завдання – підвищення ефективності лікування післяінсультних рухових, когнітивних та емоційних порушень на підставі вивчення особливостей перебігу пізнього відновного періоду ішемічного інсульту та поглиблення уявлення про патогенетичні особливості взаємозалежності клінічних симптомів, когнітивних й емоційних розладів і порушення церебральної гемодинаміки, ендотеліальної функції, про- й антиоксидантної систем і біоелементів, а також запропоновано спосіб їх корекції шляхом патогенетично обґрунтованої комплексної схеми терапії, маркером ефективності якої може слугувати зниження рівня sE-селектину.

1. У хворих у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту півкульної локалізації переважали помірні порушення функціонального статусу (75 [65; 80] балів за індексом Бартел та 2 [2; 3] бали за шкалою Ренкін), помірні когнітивні порушення (61,7 %) та деменція легкого ступеня (17 %). При ішемічному інсульті вертебробазиллярної локалізації превалювали легкі порушення функціонального стану (80 [75; 85]), відсоток осіб з когнітивними порушеннями легкого (35,3 %) та помірного ступеня (38,2 %) не відрізнявся. Вираженість когнітивних порушень зворотно корелювала з ступенем інвалідації за шкалою Ренкін ( $r=-0,52$ ;  $p=0,001$ ). Депресивні епізоди спостерігалися частіше у хворих із півкульним ішемічним інсультом порівняно з інсультом вертебробазиллярної локалізації ( $p<0,05$ ).
2. У хворих із стенозом ВСА більше 75 % виявлено післястенотичне зниження швидкостей кровотоку у ВСА, СМА, зростання індексу резистентності ( $p<0,05$ ). Ступінь стенозу ВСА вірогідно корелював із проявами неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS ( $r=0,39$ ;  $p=0,010$ ) і проявами когнітивних порушень за тестом малювання годинника ( $r=-0,35$ ;  $p=0,025$ ). Збільшення товщини інтіма-медіа ВСА призводило до погіршенням когнітивних функцій за FAB ( $r=-0,33$ ;  $p=0,035$ ).
3. Зростання сироваткового рівня sE-селектину ( $p<0,001$ ) та нейрон-специфічної енолази ( $p<0,05$ ) в обстежених пацієнтів було асоційоване з когнітивним ( $r=-0,44$ ;  $p=0,010$  та  $r=-0,78$ ;  $p<0,001$  відповідно) та неврологічним дефіцитом ( $r=0,40$ ;  $p=0,016$  та  $r=0,71$ ;  $p<0,05$  відповідно). Показники рівня sE-селектину та нейрон-специфічної енолази у сироватці крові можна використовувати як прогностичні маркери оцінки перебігу, ступеня важкості неврологічного дефіциту та когнітивних порушень у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту.
4. Хронічний оксидативний стрес, виявлений у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту, пов'язаний із зниженням вмісту біоелементів (міді та цинку), що призвело до виснаження системи ферментів антиоксидантного захисту: глутатіонпероксидази ( $r=0,33$ ;  $p=0,041$  та  $r=0,42$ ;  $p=0,037$  відповідно) та глутатіонредуктази ( $r=0,38$ ;  $p=0,045$  та  $r=0,40$ ;  $p=0,035$  відповідно) та інтенсифікації окисної модифікації білків ( $p<0,05$ ).
5. Доповнення базисної терапії препаратом низькомолекулярних поліпептидних фракцій у хворих у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту сприяло

покращенню когнітивних функцій (уваги та виконавчих функцій) ( $p < 0,05$ ), зменшенню балу м'язової спастичності в паретичних кінцівках за шкалою Ашворт ( $p < 0,05$ ). Застосування поряд із базисною терапією екстракту гінкго білоба сприяло зменшенню кровонаповнення в основній вені та прямій пазусі ( $p < 0,05$ ), а також зниженню циркуляторного опору ( $p < 0,05$ ). Підтверджено, що при застосуванні на фоні базисної терапії препаратів низькомолекулярних поліпептидних фракцій та екстракту гінкго білоба хворим у відновному періоді ішемічного інсульту зменшуються прояви неврологічного дефіциту за NIHSS ( $p < 0,05$ ), покращується стан когнітивної й емоційної сфери ( $p < 0,05$ ) та функціональний стан за шкалою Ренкін, індексом Бартел та мобільності Рівермід ( $p < 0,05$ ), зменшуються прояви венозної дисциркуляції ( $p < 0,05$ ), ендотеліальної дисфункції ( $p < 0,001$ ), знижується рівень нейронального пошкодження ( $p < 0,05$ ), інтенсивність окисної модифікації білків ( $p < 0,05$ ) на фоні підвищеної активності антиоксидантної системи ( $p < 0,05$ ).

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для встановлення ступеня та структури рухового, когнітивного дефіциту, рівня депресії та тривоги необхідно використовувати клініконеврологічне та нейропсихологічне тестування у хворих на ішемічний інсульт, що є необхідним для майбутньої нейрореабілітації.
2. З метою покращення ефективності діагностичних заходів у відновному періоді ІІ, оцінки прогнозу захворювання та підбору правильної тактики лікування, доцільно вивчати ендотеліальну функцію (sE-селектин) та маркер нейронального ушкодження, параметри оксидативного стресу (ОМБ, ГР, ГП), біоелементний спектр крові (мідь та цинк).
3. Призначення комплексу низькомолекулярних поліпептидних фракцій (по 10 мг дом'язово 1 раз на добу 10 днів і повторно через 1 місяць – всього 2 курси) та екстракту гінкго білоба (120 мг двічі на добу per os впродовж 3 місяців) у пізньому відновному періоді сприяє покращенню стану когнітивної й емоційної сфери та зменшенню проявів неврологічного дефіциту.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

#### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Михальчук ТД, Герасимчук РД. Вплив нейропептидів на реабілітацію пацієнтів з наслідками ішемічного інсульту. Галицький лікарський вісник. 2013;3:56-59. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку результатів, оформлення статті до друку).*
2. Грицюк ТД. Ефективність лікування хворих з перенесеним ішемічним інсультом з урахуванням оцінки стану про- та антиоксидантної систем. Український неврологічний журнал. 2015;2:58-62.
3. Грицюк ТД. Уровень sE-селектина сыворотки крови как маркер тяжести когнитивных нарушений у больных с перенесенным ишемическим инсультом и

ефективності терапевтичних впливів. Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. 2014;3(23):60-65.

4. Грицюк ТД. Діагностичне значення нейрон-специфічної енолази NSE в сироватці крові хворих з ішемічним інсультом у відновному періоді. Галицький лікарський вісник. 2016;1(23):29-31.
5. Hrytsiuk T, Gerasymchuk R, Mykhalchuk D. The peculiarities of cognitive impairment and their association with structural changes in the carotid artery of the patients after ischemic stroke. The Pharma Innovation Journal. 2018;7(4):444-447. *(Здобувачем особисто складено план статті, проведено інформаційний пошук і поточний аналіз наукової літератури з проблеми, здійснено клінічне обстеження хворих, статистичний аналіз усіх отриманих результатів).*
6. Грицюк ТД. Вміст нейрон-специфічної енолази в сироватці крові хворих з перенесеним ішемічним інсультом. Архів клінічної медицини. 2016;1:32-35.

#### **Опубліковані праці апробаційного характеру**

7. Михальчук ТД, Максимчук ЛТ, Золотарьов ПВ, Клешанцова АВ. Застосування комбінації препаратів кортексину та білобіл-інтенс у хворих з перенесеним ішемічним інсультом. Тези доповідей 81-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених» м. Івано-Франківськ, 29-30 березня 2012 року, Івано-Франківськ: 78-79. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*
8. Михальчук ТД, Герасимчук РД, Дорошенко ОО. Діагностичне значення нейрон-специфічної енолази сироватки крові у хворих з ішемічним інсультом у відновний період. Збірник тез науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» м. Івано-Франківськ, 1 березня 2013 року, Івано-Франківськ: 38-39. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*
9. Грицюк ТД. Стан активності судинного ендотелію та агрегації тромбоцитів у відновному періоді ішемічного інсульту. Збірник тез науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» м. Івано-Франківськ, 13-14 березня 2014 року, Івано-Франківськ: 12-13.
10. Грицюк ТД. Антиоксидантно-прооксидантний статус у хворих із перенесеним ішемічним інсультом у динаміці патогенетичного лікування. Міжнародний неврологічний журнал. 2015;4(74):122.
11. Грицюк ТД, Михальчук ДС. Зміни в екстра- та інтракраніальних судинах у хворих з наслідками ішемічного інсульту за результатами дуплексного сканування. Пріоритети сучасної науки (частина II): матеріали Міжнародної науково-практичної конференції м. Київ, 27-28 жовтня 2017 року, Київ: 12-14. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

#### **Опубліковані праці, які додатково відображають наукові результати дослідження**

12. Герасимчук РД, Грицюк ТД. Спосіб оптимізації комплексного лікування постінсультних рухових та когнітивних розладів в осіб середнього та похилого

віку у відновному періоді ішемічного інсульту: інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. Київ, Укрмедпатентінформ МОЗ України. 2014;26(6), 2с. *(Здобувач проводила обстеження хворих, статистичну обробку результатів, підготовку матеріалу до друку).*

13. Грицюк ТД, Герасимчук РД. Спосіб лікування ішемічного інсульту в відновному періоді. Патент 106456 UA, 25.04.2016. 4 с. *(Здобувач проводила обстеження хворих, статистичну обробку результатів, підготовку матеріалу до друку).*
14. Грицюк ТД, Михальчук ДС. Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції при ішемічному інсульті. Патент 125184 UA, 25.04.2018. 2 с. *(Здобувач проводила обстеження хворих, статистичну обробку результатів, підготовку матеріалу до друку).*

## АНОТАЦІЯ

**Грицюк Т.Д. Клініко-патогенетичні аспекти в лікувальній тактиці залишкових явищ перенесеного ішемічного інсульту. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. – Ужгородський національний університет, Ужгород, 2018.

Дисертація присвячена вивченню післяінсультних рухових, когнітивних та емоційних порушень на підставі комплексного клініконеврологічного, нейропсихологічного, лабораторного й інструментального дослідження 120 пацієнтів у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту. Встановлено, що відновний період ішемічного інсульту супроводжується процесами хронічного оксидативного стресу, зниженням активності ферментів антиоксидантної системи, порушенням біоелементного спектру, зростанням ступеня нейронального ушкодження та розладами ендотеліальної функції, що перешкоджало відновленню неврологічних функцій. Додавання до базової терапії поліпептидного препарату та екстракту гінкго білоба сприяє покращенню когнітивної й емоційної сфери, зменшенню проявів венозної дисциркуляції та ендотеліальної дисфункції, зниження показника нейронального пошкодження, процесів оксидації та підвищення активності антиоксидантної системи.

*Ключові слова:* ішемічний інсульт, когнітивні й емоційні порушення, біоелементний спектр, ендотеліальна функція, оксидативний стрес.

## АННОТАЦИЯ

**Грицюк Т. Д. Клинико-патогенетические аспекты в лечебной тактике остаточных явлений перенесенного ишемического инсульта. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 – нервные болезни. – Ужгородский национальный университет, Ужгород, 2018.

Диссертация посвящена изучению постинсультных двигательных, когнитивных и эмоциональных нарушений на основании комплексного клиниконеврологического, нейропсихологического, лабораторного и

инструментального исследования пациентов в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта и их лечение путем применения полипептидного препарата и экстракта гинкго билоба.

Впервые проведено сравнение особенностей когнитивных и эмоциональных расстройств у больных с ишемическим инсультом вертебробазилярной и полушарной локализации в позднем восстановительном периоде. Установлено, что чаще когнитивные и эмоциональные нарушения развиваются при полушарном инсульте.

При изучении состояния церебральной гемодинамики отмечено проявления венозной дисциркуляции на фоне повышения показателей сосудистого сопротивления в интракраниальных артериях, что имело связь со степенью когнитивной дисфункции и неврологического дефицита у больных в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта.

Дополнено представление о влиянии интенсивности хронического оксидативного стресса в восстановительный период ишемического инсульта, что происходило на фоне сниженной активности антиоксидантной системы, в частности системы глутатиона, что частично могло бы объяснить низкий уровень восстановления у этих пациентов; это сопровождалось высоким уровнем неврологического дефицита по шкале NIHSS, мышечной спастичности по МША и как следствие – высокой степенью инвалидности по МШР.

Впервые установлено, что одной из причин снижения активности системы антиоксидантной защиты является уменьшение уровня биоэлементов, в частности меди и цинка. Причем эти изменения интенсивнее проявлялись при полушарном инсульте.

Установлено диагностическо-прогностическое значение роста сывороточного уровня sE-селектина и НСЭ у больных с ишемическим инсультом (как маркер оценки течения и степени тяжести неврологического и когнитивного дефицита в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта).

Дополнение базисной терапии препаратом низкомолекулярных полипептидных фракций у больных в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта способствовало улучшению, когнитивных функций (внимания и исполнительных функций), уменьшению балла мышечной спастичности в паретичных конечностях по шкале Ашворт. Применение наряду с базисной терапией экстракта гинкго билоба способствовало уменьшению венозного кровенаполнения в основной вене и прямом синусе и также снижению циркуляторного сопротивления. Подтверждено, что при применении на фоне базисной терапии препаратов низкомолекулярных полипептидных фракций и экстракта гинкго билоба больным в восстановительном периоде ишемического инсульта уменьшаются проявления неврологического дефицита по NIHSS, улучшается функциональное состояние по шкале Рэнкин, индексу Бартел и мобильности Ривермид, улучшается состояние когнитивной и эмоциональной сферы, уменьшаются проявления венозной дисциркуляции, эндотелиальной дисфункции, снижается уровень нейронального повреждения, интенсивность

окислительной модификации белков на фоне повышенной активности антиоксидантной системы.

*Ключевые слова:* ишемический инсульт, когнитивные и эмоциональные нарушения, биоэлементный спектр, эндотелиальная функция, окислительный стресс.

## SUMMARY

**Hrytsiuk T.D. Clinically pathogenic aspects in therapeutic tactics of the residual phenomena of the transmitted ischemic stroke. – The manuscript.**

Thesis for a candidate degree in medical sciences by specialty 14.01.15 – Nervous diseases. – Uzhhorod National University, Uzhhorod, 2018.

The dissertation is devoted to the study of post-stroke motor, cognitive and emotional disorders on the basis of the complex clinically neurological, neuropsychological, laboratory and instrumental study of 120 patients in the late recovery period of ischemic stroke. It was determined that the recovery period of the ischemic stroke is accompanied by the process of the chronic oxidative stress, the activity decrease of the antioxidant system enzymes, bioelement spectrum disturbances, the growth of the neuronal damage degree and the endothelial function frustration, which prevented the restoration of neurological function. Adding polypeptide preparation and ginkgo biloba to the basic therapy contributes to the improvement of the cognitive and emotional sphere, decreases the manifestations of venous discirculation and endothelial dysfunction, reduction of the neuronal damage indicator, decrease of the oxidation processes and the increase of the antioxidant system activity.

*Key words:* ischemic stroke, cognitive and emotional impairments, bioelement spectrum, endothelial function, oxidative stress.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|       |   |
|-------|---|
| АФГн  | – альдегідні похідні фенілгідрозонів нейтрального характеру |
| АФГо  | – альдегідні похідні фенілгідрозонів основного характеру    |
| ВББ   | – вертебробазиллярний басейн                                |
| ВСА   | – внутрішня сонна артерія                                   |
| ГП    | – глутатіонпероксидаза                                      |
| ГР    | – глутатіонредуктаза  |
| ЕГБ   | – екстракт гінкго білоба                                    |
| ЗагСА | – загальна сонна артерія                                    |
| ІБ    | – індекс Бартел   |
| ІМР   | – індекс мобільності Рівермід                               |
| ІІ    | – ішемічний інсульт   |
| КГ    | – контрольна група  |
| НПФ   | – низькомолекулярні поліпептидні фракції                    |
| КП    | – когнітивні порушення                                      |
| КФГн  | – кетопохідні фенілгідрозонів нейтрального характеру        |
| КФГо  | – кетопохідні фенілгідрозонів основного характеру           |

|       |  |
|-------|--|
| ЛПІ   | – лівопівкульний інсульт   |
| Me    | – медіана  |
| МША   | – модифікована шкала Ашворт (м'язової спастичності)  |
| МШР   | – модифікована шкала Ренкін  |
| НСЕ   | – нейрон-специфічна енолаза  |
| ОМБ   | – окисна модифікація білків  |
| ОСХ   | – опитувальник Спілбергера-Ханіна  |
| ОВ    | – основна вена (Розенталя)   |
| ОТ    | – особистісна тривожність  |
| ПМА   | – передня мозкова артерія  |
| ППІ   | – правопівкульний інсульт  |
| ПП    | – пряма пазуха   |
| ПСШК  | – пікова систолічна швидкість кровотоку  |
| СМА   | – середня мозкова артерія  |
| СТ    | – ситуаційна тривожність   |
| ТШ    | – таблиці Шульте   |
| ТМГ   | – тест малювання годинника   |
| ТІМ   | – товщина інтима-медіа   |
| ШБ    | – шкала Бека для оцінки депресії   |
| ШГ    | – шкала Гамільтона для оцінки депресії   |
| FAB   | – батарея тестів лобової дисфункції (Frontal Assessment Battery)                                       |
| MMSE  | – Mini-Mental State Examination (коротка шкала оцінки психічного статусу)                              |
| MoCA  | – Montreal Cognitive Assessment (Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій)                        |
| NIHSS | – National Institute of Health Stroke Scale (шкала важкості інсульту Національного інституту здоров'я) |
| RI    | – індекс резистентності  |
| Vps   | – пікова систолічна швидкість кровотоку  |