

**ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МОЗ УКРАЇНИ  
УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МОН УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ГРИЦЮК Тетяна Дмитрівна**

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

**ДИСЕРТАЦІЯ**

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

14.01.15 – нервові хвороби

Галузь знань: 22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Т. Д. Грицюк

Науковий керівник

Герасимчук Р. Д., доктор медичних наук, професор

Івано-Франківськ – 2019

## АНОТАЦІЯ

**Грицюк Т.Д. Клініко-патогенетичні аспекти в лікувальній тактиці залишкових явищ перенесеного ішемічного інсульту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 «Нервові хвороби» (22 – Охорона здоров'я).

Дисертація виконана в Івано-Франківському національному медичному університеті, Івано-Франківськ, 2018.

Дисертація захищається в Ужгородському національному університеті, Ужгород, 2019.

Дисертація присвячена вивченню післяінсультних рухових, когнітивних та емоційних розладів на підставі комплексного клініконеврологічного, нейропсихологічного, лабораторного та інструментального дослідження пацієнтів у пізньому відновному періоді ішемічним інсультом та їх лікування шляхом застосування комплексу низькомолекулярних поліпептидних фракцій та екстракту гінкго білоба.

Для досягнення поставленої мети використовували такі методи дослідження: клініконеврологічні 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), шкала Бека (ШБ) та шкала Гамільтона (ШГ) для оцінки депресії; інструментальні: дуплексне сканування екстра- та інтракраніальних судин; лабораторні: дослідження ендотеліальної функції: молекула адгезії sE-селектин; маркер нейронального ушкодження нейрон-специфічна енолаза

(НСЕ); параметри про- й антиоксидантної систем: окисна модифікація білків (ОМБ), глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонредуктаза (ГР); біоеlementи цинк, мідь, кобальт; статистичні методи.

Робота ґрунтувалась на результатах обстеження 120 хворих з ішемічним інсультом (ІІ) у пізньому відновному періоді (80 чоловіків та 40 жінок, медіанний вік 55 [51; 61]), які склали основну групу: 86 осіб – пацієнти з півкульним ІІ (1 група) і 34 особи – пацієнти з ІІ у вертебробазиллярному басейні (2 група). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (9 чоловіків і 11 жінок). Детальне опитування, вивчення амбулаторної карти та ретельний огляд дали змогу виявити відсутність супутньої патології. Медіанний вік становив 50 [49; 57] років.

Критерії включення в дослідження: пізній відновний період ішемічного інсульту в басейні СМА та вертебробазиллярному басейні (через 6 місяців після ІІ).

Для детального вивчення впливу досліджуваних препаратів на перебіг пізнього відновного періоду ІІ усі пацієнти 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 комплекс низькомолекулярних поліпептидних фракцій 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 сухий екстракт листя гінґко білоба по 1 капсулі (120 мг) 2 рази на день per os впродовж 3 місяців. 4 група (n=30) паралельно із базисною терапією отримувала препарат низькомолекулярних поліпептидних фракцій та екстракт гінґко білоба за вказаними схемами лікування. Пацієнти обстежувались через 3 та 6 місяців комплексної терапії.

Детальне вивчення характеристик стану пацієнтів показало, що у хворих у пізньому відновному періоді ІІ 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 II у вертебробазилярному басейні 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 корелювала із ступенем інвалідизації за шкалою Ренкін ( $r=-0,52$ ;  $p=0,001$ ). Депресивні епізоди спостерігалися частіше у хворих із півкульним II порівняно з інсультом у вертебробазилярному басейні ( $p<0,05$ ).

Результати дослідження стану церебральної гемодинаміки засвідчують те, що для хворих у пізньому відновному періоді II гемісферної та вертебро-базилярної локалізації характерні зниження швидкостей кровотоку в екстра- та інтракраніальних судинах, що супроводжуються венозним перевантаженням, підвищенням показника циркуляторного опору та збільшення товщини інтима-медіа у ВСА порівняно з контрольною групою ( $p<0,05$ ). У хворих із стенозом ВСА більше 75% констатовано постстенотичне зниження пікової систолічної швидкості кровотоку у ВСА, СМА та посилення кровотоку у ЗМА з двох сторін та в ПМА і СМА з протилежної сторони, що може бути непрямою ознакою колатерального кровообігу та підтверджує стеноз високого ступеня.

Встановлено діагностично-прогностичне значення зростання рівня sE-селектину та нейрон-специфічної енолази у хворих у пізньому відновному періоді II (як маркер для оцінки перебігу і ступеня важкості неврологічного та когнітивного дефіциту).

При дослідженні оксидативного стресу виявлено порушення рівноваги прооксидантної й антиоксидантної систем, що проявлялось вірогідно вищими концентраціями продуктів окисної модифікації білків та нижчою активністю ферментів системи глутатіону порівняно із контрольною групою ( $p<0,05$ ).

При дослідженні стану біоелементного спектру встановлено вірогідне зниження концентрації міді на 42,4 % та цинку на 24,3 % порівняно з контрольною групою ( $p<0,05$ ), тоді як вміст кобальту суттєво не відрізнявся від контрольної групи ( $p>0,05$ ).

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

Наукова новизна результатів дослідження. Вперше, базуючись на результатах клінікопараклінічного та лабораторного обстеження хворих у пізньому 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 нейрон-специфічної енолази, 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 з вертебробазилярним та півкульним ІІ у пізньому відновному періоді. Виявлено, що частіше когнітивні розлади та зміни емоційної сфери

зустрічаються в осіб з лівопівкульним інсультом у порівнянні з інсультом у вертебробазилярному басейні.

Знайшло подальшого розвитку вивчення стану церебральної гемодинаміки, що проявлялося венозною дисциркуляцією на фоні підвищення показників судинного опору в інтракраніальних артеріях і мало зв'язок із ступенем когнітивної дисфункції в хворих у пізньому відновному періоді після ішемічного інсульту.

Вперше вивчено, що високий рівень експресії молекули адгезії sE-селектину у хворих в пізньому відновному періоді має зв'язок із високим ступенем неврологічного дефіциту, когнітивних порушень та ступенем каротидного стенозу.

Вперше з'ясовано, що в пізньому відновному періоді II рівень нейрон-специфічних білків був найвищим у хворих з цукровим діабетом 2 типу, а також виявлено кореляційний зв'язок між рівнем сироваткової нейрон-специфічної енолази та ступенем вираженості неврологічного дефіциту та когнітивної дисфункції.

Доповнено уявлення щодо впливу інтенсивності хронічного оксидативного стресу у відновний період ішемічного інсульту, 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 шкалою Ашворт і як наслідок – високим ступенем інвалідності за шкалою Ренкін.

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.

Вперше вивчено вплив терапії препаратів низькомолекулярних поліпептидних фракцій та екстракту гінкго білоба у пізньому відновному періоді II.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано спосіб діагностики вираженості ендотеліальної дисфункції при II шляхом визначення рівня sE-селектину методом імуноферментного аналізу та при

концентрації sE-селектину в сироватці крові  $\geq 50$  нг/мл діагностується ендотеліальна дисфункція.

Результати проведеного дослідження щодо взаємозв'язку між рівнем sE-селектину, нейрон-специфічної енолази крові та станом когнітивних функцій й неврологічного дефіциту хворих у пізньому відновному періоді II дають підставу рекомендувати використання показників рівня sE-селектину крові та нейрон-специфічної енолази для оцінки перебігу, ступеня важкості неврологічного дефіциту та наростання когнітивних порушень 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 ішемічного інсульту в пізньому відновному періоді із застосуванням препаратів комплексу низькомолекулярних поліпептидних фракцій та екстракту гінкго білоба, що сприятиме підвищенню ефективності лікування пацієнтів шляхом корекції когнітивних і емоційних порушень, функціонального стану, прооксидантної системи та антиоксидантного захисту, біоелементного балансу, ендотеліальної дисфункції, які виникають при даній патології.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, когнітивні порушення, емоційна сфера, оксидативний стрес, антиоксидантна система, ендотеліальна функція, нейрональне пошкодження, біоелементний спектр.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА 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 эффективности терапевтических воздействий. 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, К्लешанцова 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).*

## ABSTRACT

**Hrytsiuk T.D. Clinically pathogenic aspects in therapeutic tactics of the residual phenomena of the transmitted ischemic stroke. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.**

Thesis for the degree of a candidate of medical sciences in the specialty 14.01.15 “Nervous diseases” (22 – Health care).

The thesis is performed at Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, 2018.

The thesis is to be defended at Uzhhorod National University, Uzhhorod, 2019.

The dissertation is devoted to the study of post-stroke motor, cognitive and emotional impairments on the basis of complex clinical-neurological, neuropsychological, laboratory and instrumental research of patients in the late recovery period of ischemic stroke and their treatment by using a complex of low molecular weight polypeptide fractions and a ginkgo biloba extract.

To achieve the goal, the following research methods were used: clinic and neurological methods with using the Scale of the National Institute of Health Stroke (NIHSS), the Bartle Index (BI), the modified Rankin Scale (RMS), the Rivermid Mobility Index (RMI), the modified Ashworth scale (mAS) to determine muscle spasticity; neuropsychological: Mini Mental State Examination Scale (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Frontal Assessment Battery (FAB), Schultz’s Tables (ST), the Clock-Drawing Test (CDT), Spielberger-Khanin Questionnaire (SHQ), Back’s Scale (BS), and Hamilton Scale (HS) to assess depression; instrumental: duplex scan of extra- and intracranial vessels; laboratory: endothelial function study: adhesion molecule sE-selectin; marker of neuronal damage neuron-specific enolase (NSE); parameters of pro- and antioxidant systems: oxidative modification of proteins (OMP), glutathione peroxidase (GP), glutathione reductase (GR); bioelements zinc, copper, cobalt; statistical methods.

The work was based on the results of a survey of 120 patients with ischemic stroke (IS) in the late recovery period (80 men and 40 women, medium age 55 [51; 61]), which comprised the main group: 86 patients – patients with hemispheric IS (group 1) and 34

patients - patients with IS in the vertebrobasilar basin (group 2). The control group was made up of 20 practically healthy persons (9 men and 11 women). A detailed survey, study of an outpatient card and a thorough examination allowed to detect the absence of concomitant pathology. The medium age was 50 [49; 57] years old.

Criteria for inclusion into the study: late recovery period of ischemic stroke in the basin of MCA and vertebrobasilar basin (6 months after IS).

For a detailed study of the effect of the investigational drugs on the course of the late recovery period IS, all patients were randomized to 4 groups by random numbers. Group 1 (n=30) received a basic therapy for secondary prevention IS: antiplatelet (acetylsalicylic acid 100 mg/day), hypolipidemic (atorvastatin 20 mg/day) and antihypertensive drugs. Group 2 (n=30) received, in addition to the basic therapy, a complex of low molecular weight polypeptide fractions of 10 mg intramuscularly once a day – for 10 days with repeat course in a month (total – 2 courses). Group 3 (n=30), along with the basic therapy, they received standardized dry leaves of Ginkgo biloba extract for 1 capsule (120 mg) twice a day for 3 months. Group 4 (n=30) along with the basic therapy, received a complex of low molecular weight polypeptide fractions and Ginkgo Biloba extract according to the indicated schemes of treatment. Patients were examined after 3 and 6 months of combined therapy.

A detailed study of the characteristics of the patients' conditions revealed that the patients in the late recovery period of the IS hemisphere localization had more moderate functional status violations (75 [65; 80] points on the Bartel index and 2 [2; 3] Rankin scores), moderate cognitive disorders (61.7 %) and dementation of the light degree (17 %). At IS in the vertebrobasilar basin light disorders of the functional state predominated (80 [75; 85]), the percentage of the people with cognitive disorders light (35.3 %) and mild degrees (38.2 %) did not differ. The severity of the cognitive impairment correlated with the degree of invalidation on the Rankin scale ( $r=-0.52$ ;  $p=0.001$ ). Depressive episodes were more often among the patients with hemispheric IS in comparison to a stroke in vertebrobasilar basin ( $p<0.05$ ).

The results of the study of the state of cerebral hemodynamics show that decreasing of blood flow rates in extra cranial vessels, accompanied by venous overload, increase in the index of circulatory resistance and an intima media thickness increase in ICA are common or the patients with the late recovery period of the IS hemispheric and vertebra-basilar localization compared to CG ( $p < 0.05$ ). It has been stated that post stenotic Vps decline of the ICA, MCA and increased blood flow in PCA on both sides, and in PCA and MCA on the opposite side have more than 75% of the patients with ICA stenosis, which may be an indirect sign of collateral circulation and confirm a high degree of stenosis.

The diagnostic and prognostic significance of the increase of the level of sE-selectin and neuron-specific enolase among patients in the late recovery period IS (as a marker for assessing the course and severity of neurological and cognitive deficits) has been established.

During the study of oxidative stress, a disturbance of the equilibrium of the prooxidant and antioxidant systems was detected, it appeared in the higher concentrations of OMP products and lower activity of the enzymes of the glutathione system compared to the CG ( $p < 0.05$ ).

During the study of the bioelement spectrum state, it was established that a probable decrease in the concentration of copper by 42.4% and zinc by 24.3% compared to CG ( $p < 0.05$ ), while the content of cobalt did not differ significantly from CG ( $p > 0.05$ ).

Supplementation of the basic therapy with low molecular weight polypeptide fractions among the patients with late recovery period IS contributed to the improvement of cognitive functions (attention and executive functions), reduction of the score of muscular spasticity in paretic limbs according to the Ashworth scale. The application of Ginkgo Biloba extract, along with the baseline therapy, contributed to a reduction in blood supply in the main vein and the straight sinus ( $p < 0.05$ ), as well as a decrease in circulatory resistance ( $p < 0.05$ ). It is confirmed that using of low molecular weight polypeptide fractions and Ginkgo Biloba extract drugs on the background of the basic therapy among the patients in the recovery period IS decreases the manifestations of neurological deficits according to NIHSS, improves the state of the cognitive and emotional sphere and the

functional state according to the Rankin scale, the Bartel index and the mobility of Rivermides, decreases the manifestations of venous circulatory, endothelial dysfunction, decreases neuronal damage, intensity of oxidative modification of proteins, on the background of increased activity of the antioxidant system.

**Scientific novelty of the research results.** For the first time a comprehensive assessment and analysis of patients' characteristics, as well as the study of the links between them was made, it was based on the results of the clinical-para clinical and laboratory examination of patients in the late period of ischemic stroke, depending on its localization (hemisphere and vertebrobasilar), which included the study of clinical features, the state of cognitive functions and the level of emotional disorders, structural and functional changes in the wall of the internal carotid artery, cerebral hemodynamics, changes in the antioxidant system of glutathione-dependent enzymes, oxidative modification of proteins indices in relation to the bioelement spectrum of blood, the level of sE-selectin and neuron-specific enolase and it enables us to increase the effectiveness of the treatment by scientifically justified use of the polypeptide preparation and the ginkgo biloba extract in the complex therapy of the patients.

For the first time, a comparison of the features of cognitive and emotional impairments among patients with vertebrobasilar and hemispheric IS in the late recovery period was made. It was discovered that more often cognitive disorders and changes in the emotional sphere are found among people with left ventricular stroke compared to a stroke in vertebrobasilar basin.

The study of the state of cerebral hemodynamics, manifested by venous circulatory activity, against the background of increased vascular resistance in the intracranial arteries was further developed and had a relationship with the degree of cognitive dysfunction among the patients in the late recovery period after an ischemic stroke.

It has been studied for the first time that the high level of expression of the adhesion molecule of sE-selectin among patients in the late recovery period has a connection with a high degree of neurological deficit, cognitive impairment and the degree of carotid stenosis.

It was first discovered that the level of neuron-specific proteins was the highest among the patients with diabetes mellitus type 2 in the late recovery period, and a correlation between serum neuron-specific enolase level and severity of neurological deficit and cognitive dysfunction was found.

It was supplemented the idea of the influence of the intensity of chronic oxidative stress in the recovery period of ischemic stroke, which took place on the background of suppressed activity of the antioxidant system, glutathione system in particular, which could partly explain the low recovery rate among these patients. This was accompanied by a high level of neurological deficiency according to the NIHSS, muscular spasticity according to the modified Ashworth scale and, as a result, a high degree of disability according to the Rankin Scale.

It was first discovered that one of the reasons of reducing the activity of the antioxidant system is the decrease of the level of bioelements, copper and zinc in particular. Moreover, these changes appear more during hemispheric stroke.

The effect of therapy of low molecular weight polypeptide fractions and Ginkgo biloba extract in the late recovery period IS was studied for the first time.

**The practical value of the results.** It was offered a method of diagnosing the severity of endothelial dysfunction in IS by determining the level of sE-selectin by the method of immunoassay and endothelial dysfunction is diagnosed when sE-selectin concentration in serum is  $\geq 50$  ng/ml.

The results of the study on the relationship between the level of sE-selectin, neuron-specific enolase of blood and the state of cognitive functions and SF patients in the late recovery period IS give us the reason to recommend the use of indicators of the level of sE-selection of blood and neuron-specific enolase to assess the course, severity of neurological deficit and cognitive impairment increase in the late recovery period IS. The positive dynamics of changes in sE-selectin may serve a reason for assessing the effectiveness of the treatment.

On the basis of clinical, biochemical and instrumental methods, a method of treating ischemic stroke in the late recovery period with the use of preparations of the

complex of low molecular weight polypeptide fractions and the Ginkgo Biloba extract is offered, it will increase the efficiency of treatment of the patients by correction of cognitive and emotional impairments, functional state, prooxidant system and antioxidant protection , bioelement balance, endothelial dysfunction, which arise in this pathology.

**Key words:** ischemic stroke, cognitive impairment, emotional sphere, oxidative stress, antioxidant system, endothelial function, neuronal damage, bioelement spectrum.



## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ .....	2
ABSTRACT .....	11
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	19
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ НАСЛІДКІВ МОЗКОВИХ ІНСУЛЬТІВ (Аналітичний огляд наукової літератури).....	30
1.1 Епідеміологія, патогенез та клінічні особливості відновного періоду мозкового інсульту.....	30
1.2. Антиоксидантно-прооксидантний статус, рівень нейрон-специфічних білків, ендотеліальна дисфункція та біоелементний спектр крові при судинно-мозкових захворюваннях.....	36
1.3. Терапевтична ефективність нейропептидів та вазоактивних препаратів у відновному періоді ішемічного інсульту.....	45
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ .....	48
2.1. Загальна характеристика хворих .....	48
2.2. Методи дослідження .....	52
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКОНЕВРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ТА ОЦІНКА ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ .....	55
3.1. Особливості клініконеврологічної симптоматики у хворих із перенесеним ішемічним інсультом .....	55
3.2. Особливості когнітивних та емоційних розладів у хворих із перенесеним ішемічним інсультом .....	60
3.3. Оцінка церебральної гемодинаміки у хворих у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту .....	66

## РОЗДІЛ 4. СТАН ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, БІОЕЛЕМЕНТНОГО СПЕКТРУ КРОВІ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ТА РІВНЯ НЕЙРОН-СПЕЦИФІЧНИХ БІЛКІВ В ПАЦІЄНТІВ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ.... 73

4.1. Антиоксидантно-прооксидантний статус та біоелементний спектр крові у хворих з перенесеним ішемічним інсультом..... 73

4.2 Оцінка стану ендотеліальної функції та рівня нейрон-специфічних білків у хворих у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту ..... 77

## РОЗДІЛ 5. ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ З ВИКОРИСТАННЯМ НЕЙРОПЕПТИДІВ ТА ВАЗОАКТИВНИХ ПРЕПАРАТІВ ..... 83

5.1. Вплив комплексної терапії на динаміку неврологічного дефіциту та функціонального стану в хворих у відновному періоді ішемічного інсульту.... 83

5.2. Вплив комплексної терапії на когнітивні функції та емоційну сферу в хворих у відновному періоді ішемічного інсульту..... 88

5.3. Вплив комплексної терапії низькомолекулярних поліпептидних фракцій та екстракту гінкго білоба на церебральну гемодинаміку у хворих у відновному періоді ішемічного інсульту..... 93

5.4. Вплив комплексної терапії на параметри оксидативного стресу та біоелементного спектру у хворих у відновному періоді ішемічного інсульту .. 94

5.5. Вплив комплексної терапії на ендотеліальну функцію та рівень нейрон-специфічної енолази у хворих у відновному періоді ішемічного інсульту ..... 98

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ..... 104

## ВИСНОВКИ..... 122

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 125

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ..... 126

## ДОДАТКИ..... 151

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АСБ – атеросклеротична бляшка
- АФГ<sub>н</sub> – альдегідні похідні фенілгідразонів нейтрального характеру
- АФГ<sub>о</sub> – альдегідні похідні фенілгідразонів основного характеру
- БЕ – біоеlementи
- ВББ – вертебробазиллярний басейн
- ВСА – внутрішня сонна артерія
- ГП – глутатіонпероксидаза
- ГР – глутатіонредуктаза
- ЕГБ – екстракт гінкго білоба
- ЗСА – загальна сонна артерія
- ІБ – індекс Бартел
- ІМР – індекс мобільності Рівермід
- ІІ – ішемічний інсульт
- КГ – контрольна група
- НПФ – низькомолекулярні поліпептидні фракції
- КП – когнітивні порушення
- КФГ<sub>н</sub> – кетопохідні фенілгідразонів нейтрального характеру
- КФГ<sub>о</sub> – кетопохідні фенілгідразонів основного характеру
- ЛПІ – лівопівкульний інсульт
- Me – медіана
- МША – модифікована шкала Ашворт (м'язової спастичності)
- МШР – модифікована шкала Ренкін
- НСЕ – нейрон-специфічна енолаза
- ОС – оксидативний стрес
- ОМБ – окисна модифікація білків
- ОСХ – опитувальник Спілбергера-Ханіна
- ОВ – основна вена (Розенталя)
- ОТ – особистісна тривожність

ПМА – передня мозкова артерія

ПП – перенесений ішемічний інсульт

ПД – післяінсультна депресія

ПКП – післяінсультні когнітивні порушення

ППІ – правопівкульний інсульт

ПП – пряма пазуха

ПСШК – пікова систолічна швидкість кровотоку

СМА – середня мозкова артерія

СТ – ситуативна тривожність

ТШ – таблиці Шульте

ТМГ – тест малювання годинника

ТІМ – товщина інтима-медіа

ХА – хребцева артерія

ЦНС – центральна нервова система

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)

PI – індекс пульсації

RI – індекс резистентності

Vps – пікова систолічна швидкість кровотоку

## ВСТУП

**Актуальність проблеми.** Судинні захворювання головного мозку залишаються однією з пріоритетних проблем сучасної медицини [38, 77, 126]. Серед них інсульти складають одну із провідних причин інвалідності та соціальної дезадаптації пацієнтів, а у загальній структурі захворюваності частка ішемічного інсульту становить 80 % [33, 81, 137, 163, 248].

Наслідки інсульту з різним ступенем неврологічного дефіциту виявляються у більш, ніж 65 % хворих із високою ймовірністю розвитку когнітивного дефіциту в 4-12 разів частіше, деменція виявляється у 25-30 % пацієнтів, частота післяінсультної депресії становить 30-42 %, що призводить до значного зниження якості життя, підвищення смертності та витрат на догляд за хворими [25, 28, 59, 92, 95, 96, 104, 118, 173]. Тому питання відновлення центральної нервової системи за рахунок зменшення впливу патогенетичних чинників на процеси ранньої та пізньої реабілітації не втрачають актуальності.

Клінічна картина та дані традиційних методів дослідження не завжди відображають справжню важкість стану, ступінь ураження центральної нервової системи (ЦНС) і подальший прогноз розвитку захворювання [12, 89, 120, 133]. За останні роки особливу увагу вчених привернули нейробіохімічні маркери пошкодження мозку у хворих на інсульт із несприятливим неврологічним наслідком [12, 132, 149, 150, 170, 195]. Одним із яких є нейрон-специфічна енолаза (НСЕ). Представляється актуальним вивчення вмісту НСЕ у крові хворих у відновний період ішемічного інсульту як можливого маркеру прогресування процесу.

Останнім часом серед патогенетичних механізмів церебральної ішемії важливого значення надають експресії та індукції молекул адгезії на ендотелії [155, 154, 190]. Однією з маркерних молекул цієї активації є молекула ендотеліально-лейкоцитарної адгезії sE-селектин, яка відіграє ключову роль у процесі атеросклеротичного ураження судин [196, 206, 212, 252]. Нами не знайдено спеціальних досліджень рівня sE-селектину у хворих із перенесеним ішемічним інсультом. Тому визначення сироваткового рівня sE-селектину у відновний період

ішемічного інсульту могло б розширити уявлення про патогенетичні механізми, а також слугувати маркером важкості такого ураження, а динаміка змін даного показника – можливим маркером ефективності терапевтичних впливів.

Вважається, що до універсальних процесів, які патогенетично пов'язані зі зниженням репаративної нейропластичності та з порушенням відновлення неврологічних і психічних функцій, належить оксидативний стрес (ОС), що супроводжується зменшенням активності систем антиоксидантного захисту [86, 111, 243]. ОС – одна з провідних патогенетичних ланок нейронального ушкодження у гострому періоді ІІ [167]. Питання про формування хронічного ОС і зниження активності систем біотрансформації токсичних продуктів ОС у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту залишається відкритим для дискусії.

Важливим є вивчення ролі таких біоелементів, як цинк, мідь та кобальт при патології нервової системи [158, 210, 232], зокрема при ішемічному інсульті [179, 203], оскільки саме ці есенціальні мікроелементи беруть активну участь в підтримці пластичних та енергетичних процесів нервової тканини, входять до складу металоферментів, є активаторами ферментів та їх інгібіторами [22, 101, 235]. З огляду на це доцільним є визначення рівня цинку, міді та кобальту у взаємозв'язку з детальним аналізом рухової, когнітивної та емоційної сфери у хворих із перенесеним ішемічним інсультом як можливих предикторів інвалідизації пацієнтів.

Основною метою терапії ІІ є відновлення функціональної інтеграції ЦНС і неврологічного дефіциту [108]. У цей період, коли вже сформувалися морфологічні інфарктні зміни в речовині головного мозку, все більшого значення набуває репаративна терапія – з використанням засобів, спрямованих на покращення пластичності неушкодженої мозкової тканини, міжнейрональної взаємодії та вазоактивна терапія, що спрямована на нормалізацію мікроциркуляції та судинного тону [14, 59, 66]. До таких препаратів із мультимодальними ефектами належать комплекс низькомолекулярних поліпептидних фракцій (НПФ) та екстракт гінкго білоба (ЕГБ), що володіють нейромедіаторними, нейрометаболічними та

вазотропними ефектами, поєднання яких мало б сприяти ефективності відновлення втрачених функцій.

Уточнення ряду патогенетичних і патохімічних аспектів, пов'язаних із експресією та індукцією молекул адгезії на ендотелії та нейрон-специфічних білків, зміною рівня процесів про- та антиоксидантної систем, біоелементним дисбалансом з детальним аналізом рухових, когнітивних та емоційних порушень у хворих із наслідками ішемічного інсульту, 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 кафедри неврології та нейрохірургії «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи та обміну речовин» (номер державної реєстрації 0115U007142).

**Мета дослідження:** підвищити ефективність лікування післяінсультних рухових, когнітивних та емоційних порушень у пізньому відновному періоді шляхом застосування нейропротекторного та вазоактивного 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 маркера нейронального пошкодження нейрон-специфічної

енолази у взаємозв'язку із ступенем неврологічного та когнітивного дефіциту та стану церебральної гемодинаміки.

4. Оцінити параметри оксидативного стресу (показники анти- і прооксидантної систем) залежно від біоелементного спектру плазми крові у відновному періоді ішемічного інсульту.
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 клініконеврологічних, когнітивних, емоційних розладів, гемодинамічних і патогенетичних (імунологічних та біохімічних) показників у пізньому відновному періоді.

**Методи дослідження:** клініконеврологічні 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), шкала Бека (ШБ) та шкала Гамільтона (ШГ) для оцінки депресії; інструментальні: дуплексне сканування екстра- та інтракраніальних судин; лабораторні: дослідження ендотеліальної функції: молекула адгезії sE-селектин; маркер нейронального ушкодження нейрон-специфічна енолаза (НСЕ); параметри про- й антиоксидантної систем: окисна модифікація білків (ОМБ), глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонредуктаза (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 нейрон-специфічної енолази, 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 вертебробазиллярним та півкульним ІІ у пізньому відновному періоді. В інших дослідженнях когнітивні порушення (КП) у хворих з ІІ у ВББ вивчалися тільки в гострий період та не проводились порівняння з півкульним ІІ. 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 ІІ у ВББ достатньо використовувати тільки шкалу МоСА.

Відзначено, що для хворих у пізньому відновному періоді півкульного ІІ 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 (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 мікроелементів 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 та екстракту гінкго білоба у пізньому відновному періоді ІІ. У проведених дослідженнях інших авторів дані препарати вивчались, в основному, в контексті монотерапії.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано спосіб діагностики вираженості ендотеліальної дисфункції при ІІ шляхом визначення рівня sE-селектину методом імуноферментного аналізу та при концентрації sE-селектину в сироватці крові  $\geq 50$  нг/мл діагностується ендотеліальна дисфункція (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 ІІ. Позитивна динаміка змін sE-селектину може служити обґрунтуванням оцінки ефективності проведеного лікування.

На підставі клінікобіохімічного й інструментального методів запропоновано спосіб лікування ішемічного інсульту в пізньому відновному періоді з застосуванням препаратів комплексу низькомолекулярних поліпептидних фракцій та екстракту гінкго білоба, що сприятиме підвищенню ефективності лікування пацієнтів шляхом корекції когнітивних й емоційних порушень, функціонального стану, прооксидантної системи та антиоксидантного захисту, біоелементного балансу, еневрологічного дефіциту 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.

### **Презентація результатів дослідження.**

Основні положення дисертації доповідалися на науково-практичній конференції студентів та 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), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (Івано-Франківськ, 1 березня 2013 року, 14-15 березня 2014 року та 13 березня 2015 року), міжнародних науково-практичних конференціях «Пріоритети сучасної науки» та «Наука та суспільство» (м. Київ, 27-28 жовтня та 30-31 жовтня 2017 року).

**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 іноземномовних 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.

## **РОЗДІЛ 1.**

### **ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ НАСЛІДКІВ МОЗКОВИХ ІНСУЛЬТІВ**

**(Аналітичний огляд наукової літератури)**

#### **1.1 Епідеміологія, патогенез та клінічні особливості відновного періоду мозкового інсульту**

Інсульт залишається однією з провідних причин інвалідності та соціальної дезадаптації пацієнтів [33, 8, 137]. У загальній структурі захворюваності частка ішемічного інсульту становить 80 % [126]. Наслідки перенесеного інсульту з різним ступенем неврологічного дефіциту виявляються у більш, ніж 65 % хворих. Згідно з оцінками Глобального тягара захворювань (Global Burden of Disease) 2010 року, особи від 20 до 64 років становили 31 % інцидентів інсульту в усьому світі [141].

За останнє десятиліття число людей, що перенесли інсульт, зросло на 30 %. На сьогодні Сполучені Штати мають понад 3,5 мільйонів людей, що вижили під час терапії, і, як очікується, це число буде збільшуватися. Частота інсульту подвоюється кожного десятиліття у віці 60 років, щонайменше 20 % людей, що вижили під час інсульту, молодші 65 років [141].

В основі відновлення ЦНС після пошкодження лежить феномен нейропластичності, який полягає в здатності різних її відділів до реорганізації як за рахунок структурних змін речовини мозку, в тому числі якісних і кількісних нейрональних перебудов, так і за рахунок функціональних систем ЦНС, змін глії, розвитку нових міжнейронних зв'язків [33, 123]. Відбувається залучення інтактних ділянок мозку, при цьому реорганізація спрямована на компенсацію пошкоджених ділянок або тих, із якими порушені функціональні зв'язки [35]. Процеси нейропластичності в ЦНС відбуваються на різних рівнях – молекулярному, клітинному, синаптичному та тканинному з залученням великих груп нейронів в кіркових і підкіркових структурах. Паттерн активації мозку кожного пацієнта в певний момент відображає стан реорганізації рухових нейронних зв'язків [63]. При

виконанні певного завдання виникає активація нейронної мережі, прямо пропорційна складності дії, що обумовлено залученням існуючих, але неактивних елементів функціональної системи, а при пошкодженні – активація «незвичайних» первинних і вторинних ділянок обох півкуль головного мозку, що здатні виконувати функції пошкоджених структур [118]. Ці процеси можливі завдяки певній поліфункціональності, в тому числі полісенсорній функції нейронів ЦНС, здатних сприймати аферентні стимули різних модальностей, а також внаслідок аксонального зростання, формування нових синапсів і збільшення активності нових відділів нейронної мережі [119].

Важлива роль у стабілізації патологічного стану в резидуальному періоді II належить підвищенню агрегації формуючих елементів крові, яка розвивається в умовах виснаження антиагрегаційного потенціалу судинної стінки, що призводить до прогресування атеросклеротичного процесу та активації тромбоутворення [97].

Особливе значення цей процес має у літніх пацієнтів – основного контингенту відділень гострої судинної патології [91]. У даній віковій групі незалежно від попереднього інсульту відзначаються активація системи згортання крові, функціональна недостатність протизгортальних механізмів, погіршення реологічних властивостей крові, розлади системної та локальної гемодинаміки. Процес старіння нервової, дихальної, серцево-судинної систем призводить до порушення ауторегуляції мозкового кровообігу, а також до розвитку або наростання гіпоксії мозку, що сприяє у свою чергу подальшому ушкодженню механізмів ауторегуляції [21].

Післяінсультний період характеризується рядом патологічних процесів: локальним запаленням, мікроциркуляторними порушеннями, пошкодженням гематоенцефалічного бар'єру, апоптозом, астрогліозом, виснаженням системи антиоксидантного захисту, прогресуванням еневрологічного дефіцитуотеліальної дисфункції, виснаженням антикоагулянтних резервів судинної стінки, порушенням мікроциркуляції та реологічних властивостей крові (підвищенням агрегації еритроцитів і тромбоцитів), зміною імунореактивності, вторинними метаболічними

розладами, порушенням компенсаторних механізмів (ауторегуляції мозкового кровотоку, метаболічної регуляції, колатерального кровообігу, пластичності мозку). Все це, крім підвищення ризику виникнення повторного інсульту, призводить до розвитку або посилення вже наявної до гострого розладу мозкового кровообігу хронічної ішемії мозку і вимагає цілеспрямованого лікування [23].

Патофізіологічною основою хронічної ішемії мозку є хронічна гіперперфузія, що веде до морфологічних змін білої речовини мозку – лейкоареозу, а також іневрологічного дефіцитуукує запрограмовану загибель клітин (апоптоз), що викликає атрофію речовини мозку з утворенням зовнішньої та внутрішньої гідроцефалії [198].

В 5-15 % випадків післяінсультний стан досягає ступеня нейро-когнітивного дефіциту. Найчастіше розвиваються змішані форми деменції (змішані, дегенеративні, інволюційні), при цьому судинному процесу належить ключова роль [199, 207, 239]. Хронічна гіперперфузія мозку асоціюється з трьохразовим підвищенням розвитку хвороби Альцгеймера [200].

У хворих з наслідками інсульту можна виділити три основні види функціональних порушень [147]:

1. Пошкодження, дефект (impairment). Серед ушкоджень, що настають після інсульту, можна виділити рухові (парези, атаксія), когнітивні, мовні, емоційно-вольові, зорові, чутливі, бульбарні та псевдобульбарні (дисфонія, дисфагія, дизартрія), тазові, сексуальні та інші порушення, а також ускладнення в вигляді епілептичних нападів, таламічних болей, інфекцій сечових шляхів, тромбоемболічних епізодів, післяінсультних артропатій. Мета реабілітації – повне або часткове відновлення порушених функцій, профілактика, лікування ускладнень.

2. Порушення здатності (disability). Порушення здатності виражається в порушенні ходьби, самообслуговування, що визначається як активність у повсякденному житті або порушенні більш складних побутових навичок. Самообслуговування включає здатність самостійно одягатися, приймати їжу, дотримуватися особистої гігієни, користуватися ванною і туалетом, контролювати



сфінктери, здійснювати самостійні пересування (з опорою на палицю, без палиці, на візку) в межах приміщення. Мета реабілітації – навчання ходьбі, навичкам самообслуговування.

3. Порушення соціального функціонування (handicap). Порушення соціального функціонування виражається в обмеженні здійснення тієї соціальної ролі, яка до хвороби була нормою для хворого (відповідно до його віку, статі, освіти, соціального становища, професії, культурного рівня) і включає обмеження соціальної ролі в сім'ї та суспільстві, обмеження соціальних контактів, обмеження або неможливість працювати. Мета реабілітації – відновлення (повне або часткове) соціальної ролі (що виходить за рамки безпосередньо медичної реабілітації) в сім'ї та суспільстві, соціальних контактів, можливості відвідувати концерти, театри, виставки, різні громадські та релігійні заходи, відновлення старих та освоєння нових захоплень, відновлення працездатності [105].

В результаті II виникають ряд вогнищевих синеврологічного дефіцитуромів: рухові (геміпарези), чутливі, афатичні, а також когнітивні розлади.

Y. Song та ін. (2012) описали випадок іпсилатерального геміпарезу внаслідок інфаркту зліва в ділянці corona radiata після попереднього контрлатерального геміпарезу внаслідок правопівкульного II. Вчений припускав, що активація контрлатеральної моторної зони відіграє важливу функціональну роль інтактної півкулі у відновному періоді II. Неуражена півкуля може сприяти відновленню геміпарезу через активацію латентного іпсилатерального моторного шляху [223].

Післяінсультна м'язова спастичність – комплексне ураження пірамідних та екстрапірамідних ділянок головного мозку, що супроводжується ослабленням гальмівних впливів переважно на  $\alpha$ -мотонейрони, які забезпечують рух антигравітаційних м'язів [84]. Характерним є приведення плеча, згинання руки в ліктьовому і промене-зап'ястковому суглобах, приведення стегна, розгинання коліна і підшовне згинання в гомілковоступневому суглобі. Спастичність зазвичай нарастає в паретичних кінцівках протягом декількох тижнів і місяців, погіршує рухові функції, сприяє розвитку контрактури та деформації кінцівки, ускладнює

догляд за хворим і іноді супроводжується болючими м'язовими спазмами. В даний час доведено, що активація уражених кінцівок безпосередньо впливає на процеси функціональної церебральної реорганізації і, таким чином, сприяє кращому відновленню неврологічного дефекту [232]. Крім того, адекватні реабілітаційні заходи дозволяють адаптувати хворого до самообслуговування, навчити користуватися підручними засобами для пересування навіть при наявності вираженого геміпарезу.

Післяінсультні когнітивні порушення (ПКП) – найбільш серйозний наслідок церебральної ішемії, що проявляється порушенням уваги, концентрації та здатності до швидкої орієнтації в певних ситуаціях, сповільненість мислення, швидке виснаження при напруженій розумовій роботі, звуження кола інтересів [61, 62, 173, 221]. Перенесений мозковий інсульт підвищує ймовірність розвитку когнітивного дефіциту в 4-12 разів, а виражена деменція виявляється у 25-30 % післяінсультних пацієнтів і служить важливим фактором значного зниження якості їх життя, підвищення смертності та витрат на догляд за хворими [169]. При цьому ймовірність розвитку післяінсультної деменції більшою мірою залежить від кількості вогнищ ураження мозкової тканини при інсульті (мультиінфарктна деменція) і меншою – від їх обсягу, наявності дифузної церебральної атрофії та лейкоареозу [107]. Мультиінфарктна деменція виникає переважно при формуванні вогнищ інфаркту на кірковому рівні, а субкортикальна деменція – при ураженні білої речовини більш глибоких відділів півкуль мозку і підкіркових ядер. Важливим патогенетичним механізмом розвитку всіх форм дементних проявів служить роз'єднання кіркових і підкіркових структур в результаті ураження відповідних провідних шляхів [218].

На когнітивні порушення впливають і наслідки стратегічних інфарктів, тобто поодиноких інфарктів в певних зонах головного мозку, таких, як кутова звивина і коліно лівої внутрішньої капсули, нижньомедіальні відділи скроневих часток, медіальні відділи лобових часток, передні та дорсомедіальні зони таламуса та хвостате ядро. В клінічній практиці виражені когнітивні порушення зустрічаються при інфарктах у вертебробазилярному басейні [117].

В одному з досліджень було продемонстровано зв'язок між наявністю КП до інсульту та ступенем післяінсультного когнітивного дефіциту [187]. Атрофію медіальних відділів скроневої частки вважають вагомим предиктором післяінсультної деменції [175]. Часто ПІКП виникають внаслідок кумулятивного ефекту інфарктів, як свіжих, так і старих, а також попередніх патологічних змін в головному мозку. Порушення пам'яті у відновному періоді ІІ може бути наслідком ураження медіальних структур скроневих часток, які відіграють важливу роль в збереженні інформації [141].

Інсульт значно підвищує ризик розвитку деменції у людей похилого віку. У Фрамінгемському дослідженні було показано, що після перенесеного інсульту ризик розвитку деменції подвоювався [142]. Ризик розвитку когнітивних порушень після інсульту залежить від багатьох факторів: віку, низький рівень освіти, когнітивних порушень до інсульту, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, кардіальної патології та т. ін. [4, 6, 47]. Ризик післяінсультної деменції збільшується у випадку цукрового діабету, фібриляції передсердь і повторного інсульту [48, 95]. З іншої сторони, великий когнітивний резерв може стримувати маніфестацію КП [42, 63]. Частота ПІКП, в тому числі деменції, залежать від важкості інсульту та поширеності ураження мозку [234].

За деякими даними, ризик розвитку деменції вищий у жінок [240]. ПІКП, що не досягають рівня деменції, корелюють із високим ризиком розвитку деменції як в перші 3 міс., так і через 3 роки після інсульту [234]. Вплив гіперліпідемії, вживання алкоголю, тютюнопаління на ризик розвитку ПІКП не доведено [84, 234].

За деякими даними, ризик ПІКП вищий після атеротромботичного інсульту, ніж після лакунарного або кардіоемболічного. Разом із тим нерідкі випадки розвитку деменції і після лакунарного інсульту [113], якщо він виникає на тлі поширеної мікроvasкулярної патології, що призводить до дифузного ураження білої речовини, «німих» інфарктів і церебральної атрофії [69, 70, 88]. У ряді досліджень відзначений зв'язок розвитку ПІКП з важкістю інсульту і вираженістю неврологічного дефіциту [87, 175].

Певну роль відіграє і локалізація вогнища [106]. За даними Левіна О.С. (2010), при подальшому спостереженні відмінність у вираженості когнітивних порушень при право- і лівосторонній локалізації інсульту нівелюється за рахунок більш значної тенденції до відновлення при лівопівкульних інсультах [56, 57].

Говорячи про ускладнення ІІ, ми досить часто забуваємо про можливості розвитку такої серйозної патології, як післяінсультна депресія (ПД) [85]. Вперше розвиток депресії у пацієнтів після інсульту було описано в 1980 р. В даний час дана проблема викликає все більший інтерес. За даними різних авторів, частота розвитку ПД коливається від 25 до 79 % [86]. Причому важливо зазначити, що її розвиток можливий як в ранні, так і в пізні терміни після інсульту, хоча максимальна частота депресивних епізодів реєструється у відновному періоді ішемічного інсульту [86].

Основними факторами, що визначають розвиток ПД, вважаються локалізація і розмір вогнища, час від моменту виникнення інсульту і розмір шлуночків. Найбільш часто ПД розвивається при локалізації вогнищ ураження в лівій лобовій частці або в прилеглих базальних гангліях [146]. В інших дослідженнях показана роль підкіркових гангліїв правої півкулі [136]. Цікаво, що в гострому періоді інсульту частота ПД вище при лівопівкульній локалізації вогнища. Надалі ця залежність змінюється, і через рік після перенесеного інсульту частота ПД вища у хворих із правопівкульною локалізацією вогнища ішемії [137]. У пацієнтів, які перенесли повторний інсульт, ПД розвивається частіше, ніж у пацієнтів із першим інсультом [226].

1.2. Антиоксидантно-прооксидантний статус, рівень нейрон-специфічних білків, ендотеліальна дисфункція та біоелементний спектр крові при судинно-мозкових захворюваннях

Вважається, що до універсальних процесів, які патогенетично пов'язані зі зниженням репаративної нейропластичності і, відповідно, з порушенням відновлення неврологічних і психічних функцій, належить оксидативний стрес, що

супроводжується зменшенням активності систем антиоксидантного захисту [1, 2, 9, 15]. Відомо, що ОС призводить до окиснювальної деструкції всіх основних класів біологічних макромолекул – нуклеїнових кислот, білків і ліпідів [1, 5, 15]. Утворення вторинних токсичних продуктів ОС, що володіють високою біологічною активністю «реактивних молекул», таких як пероксид водню, гідропероксили ліпідів, пероксинітрит, гіпохлорит, призводить до прямої цитотоксичної дії, ініціює процеси патологічного апоптозу, підсилює глутаматний ексайтотоксичний молекулярний каскад, що викликає деструктивні зміни нейрональної тканини мозку [6, 9, 12, 15]. У гострому періоді І патохімічні процеси, пов'язані з ОС, є однією з провідних патогенетичних ланок нейронального ушкодження [9]. Питання про формування хронічного ОС і зниження активності систем біотрансформації еневрологічного дефіцитуотоксинів у відновному періоді І залишається відкритим для дискусії.

На сьогодні увага вчених прикута до з'ясування ролі ОМБ у розвитку вільнорадикальних процесів, що виникає при захворюваннях різної етіології, зокрема при судинних захворюваннях головного мозку.

Однією із найбільш важливих складових загальної системи антиоксидантного захисту вважають ферментативну редокс-систему глутатіону, яка забезпечує детоксикацію пероксидів, органічних гідропероксидів, інактивацію вільних радикалів [6, 15]. До складу системи глутатіону входять відновлений глутатіон та специфічні ферменти, що забезпечують регенерацію відновленого глутатіону з окисненої форми глутатіону, а саме глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонредуктаза (ГР) та глутатіонтрансфераза [91]. Відомо, що ряд вторинних продуктів ОС порушують властивості системи глутатіону, знижуючи їх антиоксидантні та детоксикаційні функції [191]. Зміна функціональних властивостей системи глутатіону у відновному періоді інсульту мало досліджено. У літературі є суперечливі дані про інтенсивність процесів ОС та їх зв'язку зі ступенем відновлення неврологічних і психічних функцій [47].

В останні роки сформувалося поняття ендотеліальної дисфункції, яке включає як структурні, так і функціональні його зміни [67]. На початку гострого періоду атеротромботичного та лакунарного інсульту має місце ендотеліальна дисфункція, що виражається в порушенні збалансованого співвідношення вмісту речовин із прокоагулянтними й антикоагулянтними властивостями [25, 123]. При впливі різних пошкоджуючих факторів (механічних, інфекційних, обмінних, імуннокомплексних і т. ін.) здатність ендотеліальних клітин звільняти релаксуючі фактори зменшується, тоді як утворення судинозвужуючих факторів зберігається або збільшується [25].

Дані одного з найбільших досліджень BOOZ – MONICA, що охопила 38 популяцій в 21 країнах світу, показали, що класичні фактори ризику (тютюнопаління, підвищений систолічний артеріальний тиск, надлишкова маса тіла і гіперхолестеринемія) не можуть повністю пояснити динаміку серцево-судинних ускладнень, так як їх поширеність досягає 15 % у жінок і 40 % у чоловіків [195].

Останнім часом серед патогенетичних механізмів церебральної ішемії важливого значення надають експресії та індукції молекул адгезії на ендотелії [18, 20]. Однією з маркерних молекул цієї активації є молекула ендотеліально-лейкоцитарної адгезії (sE-селектин), яка відіграє ключову роль у процесі атеросклеротичного ураження судин. Разом з L-селектином і GMP-140 (P-селектин) sE-селектин опосередковує початкову взаємодію лейкоцитів і тромбоцитів з ендотеліальними клітинами [3].

Оскільки молекули адгезії включені в каскад імунної реакції, то дослідження їх ролі в якості маркерів стану регуляторного механізму активності судинного еневрологічного дефіцитуотелію в умовах хронічної ішемії головного мозку має безсумнівний науковий і практичний інтерес.

Групою вчених А. Blum, V. Vaispapir, L. Keinan-Boker досліджено патофізіологічну роль E-селектину в патогенезі пошкодження тканин головного після ішемії та реперфузії. Вони припускають, що пригнічення sE-селектину може бути клінічно корисною при реперфузійному лікуванні інсульту [155].

В даний час більшість досліджень присвячено кореляції рівня sE-селектину і розвитку стенокардії у хворих із ішемічною хворобою серця в поєднанні з артеріальною гіпертензією та при хронічних обструктивних захворювань легень [44, 127, 128].

sE-селектин – адгезивна молекула, що виявляється на ендотеліальних клітинах. Його гіперекспресія характерна тільки для активованого ендотелію. У літературі є відомості, що вказують на експресію sE-селектину при експериментальному атеросклерозі [154, 155, 174]. Однак експресія E-селектину як найбільш інформативного маркера ендотеліальної дисфункції у хворих атеросклерозом в клінічних умовах обмежена окремими дослідженнями [76]. Закирова Н. Е. та співав. (2014) встановили, що експресія sE-селектину залежить від важкості стенокардії. Мінімальні значення sE-селектину, порівняні з даними контролю, виявлені при стенокардії легкого перебігу (II ФК); гіперекспресія і високі його показники встановлено при важкому перебігу стенокардії (IV ФК) [35].

Особливо цікаві дослідження Koch, Halloron, Haskel (2015), котрі висловили гіпотезу, що розчинні молекули ендотеліальної адгезії можуть сприяти ангіогенезу [189].

Х. Cheng, Q. Dong (2014), досліджуючи ендотеліальну дисфункцію при хворобі “дрібних мозкових судин”, встановили підвищену експресію sE-селектину в сироватці крові [149].

К. Kozuka, Т. Kohriyama (2014) встановили, що рівень E-селектину в пацієнтів, які перенесли ІІ був значно збільшений в порівнянні з контрольною групою. Їх дослідження показало, що рівень розчинних Р- і sE-селектину був підвищений у пацієнтів із лакунарним ІІ у гострій фазі. Тому, на їх думку, оцінка молекул адгезії може дати важливу інформацію при лікуванні ІІ [191].

Підвищення експресії sE-селектину може мати патогенне значення при судинному ураженні головного мозку, що підтверджено такими даними:

- 1) підвищене продукування sE-селектину на цитокін-активованих ендотеліальних клітинах асоціюється з продовженням поширення інфаркту після експериментальної церебральної ішемії [161, 165, 190];
- 2) гіперпродукування sE-селектину призводить до збільшення зони ішемії та періінфарктного гліозу у хворих на інсульт [155];
- 3) фармакологічне пригнічення синтезу sE-селектину призводить до зменшення надмірної активації цитокін-активованих ендотеліальних клітин та обмеження поширення зони мозкової ішемії [156, 174].

В даний час більшість досліджень присвячено кореляції рівня E-селектину і розвитку стенокардії у хворих із ішемічною хворобою серця в поєднанні з артеріальною гіпертензією та при хронічних обструктивних захворювань легень [44, 128]. Нами не знайдено спеціальних досліджень рівня E-селектину у хворих із перенесеним ІІ. Тому визначення сироваткового рівня E-селектину у пізньому відновному періоді ІІ могло б розширити уявлення про патогенетичні механізми, а також бути маркером важкості такого ураження, а динаміка змін даного показника – можливим маркером ефективності терапевтичних впливів.

Проведений літературний пошук показав, що роль sE-селектину в патогенезі відновного періоду ішемічного інсульту недостатньо вивчена.

Клінічна картина та дані традиційних методів дослідження не завжди відображають справжню важкість стану, ступінь ураження ЦНС та подальший прогноз розвитку захворювання. Це обґрунтовує потребу в пошуку нових маркерів ранньої діагностики ішемії мозку з метою патогенетично обґрунтованого втручання, відновлення нормальної діяльності нервової системи і зниження інвалідизуючих наслідків.

Результати проспективного дослідження STROMA (the STROke MArkers) виявили чітку кореляцію між ступенем важкості інсульту та сироватковою/плазматичною концентрацією панелі біомаркерів нейронального пошкодження, а саме білком S100 $\beta$ , матричною металопротеїназою-9 (MMP-9), N-термінальним



промозковим натрійуретичним пептидом (NT-proBNP) та D-димер [142]. Подібні результати отримані і в роботах Zaheer M., Beg I., Bharosay A. (2014) [134].

За останні десятиліття в нейроімунології активно вивчаються функції нейрон-специфічних білків в якості маркерів ураження нервової системи. Нейрон-специфічні білки, зокрема нейрон-специфічна енолаза (neuron-specific enolase, HSE) виконують одночасно кілька функцій: беруть участь у мієліноутворенні, синаптичній передачі нервового імпульсу, каталізують специфічний метаболізм, забезпечують роботу транспортних систем клітин іонних каналів, молекулярні механізми навчання та пам'яті [165, 170, 251]. Як відомо, HSE – гліколітичний нейрон-специфічний ізофермент енолази, що знаходиться в клітинах нейроектодермального походження (в нейронах головного мозку та периферичній нервовій тканині [89]. Дослідження HSE застосовується для діагностики та моніторингу ефективності проведеної терапії, а також як прогностичний фактор при ряді захворювань таких, як нейроеневрологічного дефіцитуокринні пухлини, при дрібноклітинному раку легень, нейробластомі, при черепно-мозкових травмах, епілепсії, після проведеного оперативного втручання кардіологічної патології, також оперативного втручання із застосуванням штучного кровообігу [120, 133]. Перспективним напрямком в сучасній ангіоневрології є застосування маркеру HSE в крові хворих на гострі порушення мозкового кровообігу [164, 165]. При ішемічному інфаркті мозку гіперперфузія мозкової тканини приводить до нейронального ушкодження, внаслідок чого HSE та інші речовини вивільнюються. Вони визначаються як маркери нейронального ушкодження [127, 216]. Також клітинні маркери можуть вивільнюватися при субарахноїдальному крововиливі внаслідок розриву аневризми [210]. HSE – важливий маркер в оцінці гострих ускладнень, оскільки він корелює зі ступенем нейронального ушкодження і, таким чином, є критерієм прогнозу перебігу захворювання. HSE підвищується і досягає пікових значень у першу добу інсульту [149, 150]. Первинне підвищення значень HSE супроводжується його вторинним підвищенням, яке менше за значенням, і є результатом вторинних ушкоджень мозкової тканини внаслідок набряку головного

мозку та, або підвищення внутрішньочерепного тиску [228]. Це вторинне підвищення НСЕ може передувати виникненню клінічних ознак, які вказують на прогресування дефіциту [233].

Проводились дослідження вмісту НСЕ до та після еневрологічного дефіцитуартеректомії у хворих із лівобічним каротидним стенозом та станом когнітивних функцій через 3 тижні після оперативного втручання. За результатами даного дослідження, не виявлено вірогідних розходжень за даними показниками. Застосування нейропсихологічного тестування хворих до та після проведення каротидної еневрологічної дефіцитуартеректомії та контроль маркеру НСЕ до, під час та після оперативного втручання іншими авторами розглядаються як засоби, що можуть підвищити чутливість, до «тонкого» нейронального ушкодження після оперативного втручання [170].

Черенько Т. М. (2009) вивчала динаміку аутоімунних реакції до НСЕ в гострому періоді ІІ. За даними Черенько Т.М., незадовільний регрес неврологічних порушень та ускладнення під час лікування характеризуються вірогідно вищим рівнем концентрації НСЕ порівняно з аналогічним показником у хворих із покращанням неврологічних функцій. Автор виявила корелятивний зв'язок між концентрацією НСЕ та ступенем відновлення неврологічних функцій і летальними наслідками в гострому періоді та встановила можливість прогнозувати наслідки ІІ у хворих із неврологічним дефіцитом середнього та важкого ступеня [117].

Аналогічних поглядів дотримується Нерянова Ю. Н. (2014), яка дослідила, що при ІІ зростає рівень НСЕ в першу добу захворювання, значення сумарного балу за шкалою інсульту NIHSS в першу добу мозкового ІІ корелює з сироватковим рівнем НСЕ в дебюті захворювання [80].

На підставі викладеного вище актуальним є вивчення вмісту НСЕ в сироватці крові хворих у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту.

На сьогодні сформувався особливий науково-практичний напрям – біоелементологія, що вивчає склад, вміст та взаємозв'язки елементів в живих організмах; частиною цього напрямку є медична елементологія. Вона вивчає склад

елементів в організмі людини в нормі та при патологічних станах [90]. Важливим є вивчення ролі таких біоелементів, як цинк, мідь та кобальт при патології нервової системи, зокрема при П. Підвищений інтерес до проблеми біоелементного дисбалансу є не випадковим, оскільки саме ці есенціальні мікроелементи беруть активну участь у підтримці пластичних та енергетичних процесів нервової тканини, входять до складу металоферментів, є активаторами ферментів і їх інгібіторами.

Роль цинку, міді та кобальту в нейротрофічних процесах та нейропротекції беззаперечна [40, 107]. Мідь та цинк беруть участь в синаптичній нейропередачі за посередництвом моноамінів (дофамін, норадреналін, серотонін), впливають на активність нейротрансмітерних систем, медіаторів багатьох нейропротективних факторів, що дозволяє зробити припущення про участь даних біоелементів у формуванні когнітивних функцій та вплив на емоційну сферу, що підтверджується за даними літератури [197, 200] на їх вибіркового накопиченню, зокрема міді – в нейронах голубої плями, а цинку – в гіпокампі [219].

Цинк відіграє важливу роль у функціонуванні всіх клітин, у тому числі нейронів, захищає клітини від оксидативного стресу, безпосередньо впливаючи на експресію глутамат-цистеїн лігази - фермент, що бере участь у синтезі глутатіону, та опосередковано, як кофактор глутатіонпероксидази [159]. Точні механізми, що відповідають за його нейротоксичні та нейропротекторні ефекти, є контраверсійними, незважаючи на великі дослідження [197, 200, 220]. Kitamura Y. (2006) на моделі оклюзії середньої мозкової артерії у щурів демонструє нейропротекторний ефект низьких доз цинку [188]. Дослідження американських вчених на чолі з Bhatt A. (2010) продемонструвало зв'язок між низьким рівнем цинку та церебральної ішемії, встановлено, що нижчі рівні цинку ( $\leq 65$  мкг/дл) пов'язані з важким інсультом (NIHSS $>13$ ) та поганим функціональним станом при виписці (ШР $>3$ ) [135]. Кілька дослідження, що оцінюють нейротоксичні ефекти, продемонстрували, що підвищений рівень внутрішньоклітинного цинку [184] та добавок цинку під час церебральної ішемії можуть посилювати загибель нейронів [210]. Цинк опосередковує загибель клітин, викликаючи дисфункцію

мітохоневрологічного дефіцитурій, посилюючи каскади апоптозу та інгібуючи нейрональний обмін. Однак, є дослідження, що в ішемічних умовах високі рівні іонів цинку можуть мати нейропротекторний ефект: цинк порушує функцію NMDA рецепторів і тим самим може знизити потік іонів кальцію [232]. Клінічні дослідження показали зв'язок між низьким рівнем цинку ( $\leq 70$  мкг/дл) та вищою смертністю у хворих похилого віку на пневмонію та високою частотою опортуністичних інфекцій у хворих на СНІД з рівнями цинку 65 мкг/дл [179]. Очевидний дуалізм ефектів цинку залежить в першу чергу від енергетичного стану певної клітини та ефективності іонних насосів, генетично обумовлених механізмів, що регулюють викид цинку з клітин і вивільнення цинку всередині клітини і концентрацію позаклітинного вільного цинку [11]. González-Domínguez R. (2014) встановив, що під час прогресування нейродегенеративних захворювань ЦНС змінюється концентрація таких біоелементів, як залізо, мідь, цинк та алюміній, що дозволило припустити, що біоелементний дисбаланс може бути пов'язаний із зниженням когнітивних функцій. Вчений зазначив важливу роль низькомолекулярних фракцій заліза, міді, алюмінію та кобальту у патогенезі хвороби Альцгеймера. Нарешті кореляційний аналіз показав, що ці метаболічні аномалії можуть бути взаємопов'язаними, беручи участь у загальних процесах, таких як оксидативний стрес, зміна гомеостазу, а також порушений метаболізм глюкози [168]. Brewer G. J. (2015) висунув гіпотезу, що токсичність міді є основною причиною епідемії легкого когнітивного порушення та хвороби Альцгеймера, що охоплює людей похилого віку [142]. Представляється актуальним і доцільним визначення рівня цинку, міді та кобальту з детальним аналізом рухової й когнітивної функції та емоційних розладів у хворих з перенесеним ішемічним інсультом як можливих предикторів вищевказаних порушень.

### 1.3. Терапевтична ефективність нейропептидів та вазоактивних препаратів у відновному періоді ішемічного інсульту

В останні роки для лікування захворювань ЦНС успішно застосовується комплекс низькомолекулярних поліпептидних фракцій (НПФ), який має ноотропну, нейропротекторну, антиоксидантну та тканинно-специфічну дію. Препарат містить L-амінокислоти та поліпептиди вагою від 1 до 10 кДа, які вільно проникають через гематоенцефалічний бар'єр і широку гаму мікроелементів (мідь, цинк, залізо, кальцій, магній, калій, натрій фосфор, селен, молібден, кобальт, марганець, алюміній, літій), що відіграють важливу роль у житті нейронів, формуванні механізмів нейропротекції та підтримці активності більше 1000 внутрішньоклітинних білків і ферментів, які регулюють процеси клітинної динаміки та апоптозу [54].

Механізм дії зумовлений активацією пептидів нейронів та нейротрофічних факторів мозку, оптимізацією балансу метаболізму між збудливими (аспартат, глутамін, глутамінова кислота) і гальмівними (ГАМК, серин, гліцин) амінокислотами-нейромедіаторами [59, 55].

За даними Кузнєцової С. М. (2014) у більшості хворих, які перенесли ішемічний інсульт в домінантній півкулі, інсульт з порушенням мови, під впливом курсового лікування НПФ (2,0 мл внутрішньом'язово протягом 20 днів) спостерігається відновлення або поліпшення мови. У даної групи хворих під впливом НПФ покращувався мозковий кровообіг, збільшувалася об'ємна швидкість кровотоку, зменшувалася асиметрія церебральної гемодинаміки [59].

Результати комплексного аналізу курсового впливу НПФ на клінікобіохімічні та імунологічні показники у хворих ішемічним інсультом в гострий період свідчили про поліпшення психоемоційного стану, мнестичних функцій, про збільшення рухової активності, посиленні міжпівкульних взаємозв'язків, поліпшенні мозкового кровотоку, зменшенні вмісту прозапальних цитокінів, зниженні рівнів антитіл до білка мієліну та фактору росту нейронів [57, 66].

Шевага В. М. із співавт. (2012) встановили, що призначення пацієнтам з післяінсультною депресією НПФ та пароксетину чинить протизапальний вплив, про що свідчило достовірно нижчі концентрації прозапального ІЛ-6 та С-реактивного білка, знижує рівень інвалідизації за іневрологічного дефіцитуексом Бартела та рівень депресії за шкалою Гамільтона [122].

Поряд із нейропротекторами, перспективним може бути застосування фітопрепаратів. До таких середників належить білобіл інтенс, діючою речовиною якого є сухий екстракт листя гінкго білоба (ЕГБ), що поєднує в собі нейромедіаторний, нейрометаболічний та вазотропний вплив.

Важливою властивістю цього препарату є його здатність впливати на дві основні нейромедіаторні системи, що беруть участь у формуванні когнітивної сфери холін- і дофамінергічну. ЕГБ стимулює зворотне захоплення холіну в синапсах і підвищує щільність М-холінорецепторів в лобовій корі та гіпокампі – структурах головного мозку, що пов'язані з реалізацією когнітивних функцій [13, 240]. Було встановлено, що в експерименті ЕГБ підвищує рівень дофаміну в лобовій корі та стріатумі, що прямо корелює зі ступенем покращення когнітивної сфери, причому даний ефект проявляється тільки при тривалому застосуванні ЕГБ і, ймовірно, визначається розвитком десенситизації Д3-дофамінових рецепторів, які модулюють вивільнення дофаміну з пресинаптичних структур [194]. Крім того, ЕГБ активує викид медіатора норадреналіну в синаптичну щілину, а також підвищує зв'язування серотоніну з 5-НТ1А-рецепторами [239]. У зв'язку з провідною роллю даних моноамінів в регуляції психоемоційної сфери і в розвитку афективної патології зі згаданими механізмами можуть бути пов'язані виключно цінні в клінічному плані ефекти препаратів гінкго – поєднання легкої антидепресивної й анксиолітичної дії.

Сприятливий вплив ЕГБ при еневрологічного дефіцитуотеліальній дисфункції реалізується, перш за все, за рахунок інгібування цАМФ- та цГМФ-фосфодієстераз в гладеньких міоцитах судин, активацію NO-залежних реакцій [194].

Антиоксидантні властивості ЕГБ підтверджено численними клінічними дослідженнями [156, 179, 235]. Реалізуються вони як безпосередньо (флавоноїди

гінкго є потужними скавенджерами вільних радикалів), так і непрямим шляхом – за рахунок активації ферментів супероксиддисмутази, каталази та глутатіонового каскаду [242].

Компоненти гінкго білоба підвищують венозний тонус та активують кровообіг в артеріолах та капілярах, завдяки чому нормалізується як притік, так і відтік крові в головному мозку, що зменшує його гіпоксію та попереджує розвиток повторного інсульту [14]. ЕГБ сприяє покращенню енергетичного обміну нейронів завдяки стимуляції поглинання глюкози нейронами, активізації функції мітохондріального дефіцитурій. Це призводить до нормалізації метаболічних процесів в нейронах та підвищує їх стійкість до гіпоксії [171]. Також існують повідомлення про те, що ЕГБ опосередковано забезпечує оптимальні умови для нейрогенезу в ішемізованих та пошкоджених ділянках головного мозку (покращує дозрівання та міграцію клітин-попередників до ішемізованих ділянок), володіє здатністю впливати на процеси нейропластичності, а також проявляє нейротрофічну дію, яка пов'язана із збільшенням під його впливом ростових факторів – нейротрофінів шляхом активації їх експресії [153].

Таким чином, сьогодні препарати гінкго білоба, і зокрема Білобіл інтенс, можуть розглядатися як реальна альтернатива нейропротекторів хімічної природи в рамках комплексної фармакотерапії ішемічного інсульту. Отже, у зв'язку з широким спектром нейропротекторних властивостей препарату ЕГБ, а також з огляду на недостатньо вивчений їх вплив в лікуванні пацієнтів у відновному періоді ІІ в комплексі з препаратом кортексин, даний препарат було включено в наше дослідження.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ

#### 2.1. Загальна характеристика хворих

Обстежено 120 хворих віком від 44 до 76 років через 6 місяців після перенесеного ішемічного інсульту (80 чоловіків та 40 жінок, медіанний вік 55 [51; 61]), які склали основну групу: 86 осіб – пацієнти із півкульним ІІ (1 група) і 34 пацієнтів із ІІ у вертебро-базиллярному басейні (2 група). 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)» [92].

Критерії включення в дослідження: пізній відновний період ішемічного інсульту в басейні СМА та вертебробазиллярному басейні (через 6 місяців після перенесеного ІІ).

Критерії виключення з дослідження:

- хворі з гострим порушенням мозкового кровообігу;
- наявність у хворого сенсорної або повної моторної афазії, що не дозволяє адекватно оцінити когнітивні функції пацієнта;
- наявність у хворого декомпенсованої соматичної патології й онкопатології;
- наявність у пацієнта в анамнезі перенесених важких черепно-мозкових травм, нейроінфекцій, спадково-дегенеративних захворювань;
- хворі із епілептичними нападами в анамнезі;
- індивідуальна непереносимість препаратів, використаних у дослідженні;
- відмова від участі в дослідженні.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (9 чоловіків і 11 жінок). Медіанний вік становив 50 [49; 57]. Детальне опитування, вивчення амбулаторної карти та ретельний огляд дали змогу виявити відсутність супутньої патології. Дослідження проводилось на базі неврологічного відділення Івано-Франківської



міської клінічної лікарні №1 та відділення судинної неврології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Підбір хворих здійснювався через 6 місяців після перенесеного ІІ. Перед залученням в дослідження у всіх хворих отримано поінформовану згоду.

За місцем проживання пацієнти розділилися наступним чином: жителі міста – 50 (41,6 %), жителі села – 70 (58,3 %).

Розподіл пацієнтів за віком проведений відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я: середній вік – 44-59 років , похилий вік – 60-74 років, старечий – 75-90 років (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів після перенесеного ішемічного інсульту за віком та статтю

Вік (роки)	Чоловіки (n=80)		Жінки (n=40)		Всього (n=120)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
44 – 59	65	54,1	23	19,1	85	70,8
60 – 74	15	12,5	16	13,3	31	25,8
75 – 89	0	0	1	0,8	1	0,8

Клінічна характеристика обстежених хворих представлена в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Клінічна характеристика основних груп хворих за основними демографічними характеристиками, чинниками ризику цереброваскулярних захворювань і топографії вогнища інсульту

Показник	1 група, n=86	2 група, n=34
Стать (ч/ж)	60/26	19/15
Середній вік	55 [51; 60]	54 [51; 64]
Освіта:		
вища	80	21
середня	6	13

Продовження таблиці 2.2

Показник	1 група, n=86	2 група, n=34
Чинники ризику		
Артеріальна гіпертензія+атеросклероз	75	36
Ішемічна хвороба серця	75	36
Інфаркт міокарду в анамнезі	2	0
Цукровий діабет	10	3
Фібриляція передсердь	30	2
Індекс маси тіла > 25	25	0
ТІА в анамнезі	5	2
Локалізація інфарктного вогнища		
Субкортикальна	26	0
Капсулярна	41	0
Лакунарне вогнище в білій речовині півкуль	16	0
Лакунарне вогнище в таламусі	2	0
Лакунарне вогнище в мості Варолія	1	4
Вогнище у довгастому мозку або в півкулях мозочка	1	20

За підтипом ІІ хворі розподілились наступним чином: 85 (71 %) хворих перенесли атеротромботичний ІІ, 25 (20,8 %) пацієнтів – кардіоемболічний, у 10 (8,3 %) випадках спостерігалися лакунарні ІІ (рис. 2.2). Інших підтипів (криптогенних, нез'ясованої етіології) ІІ не виявлено.

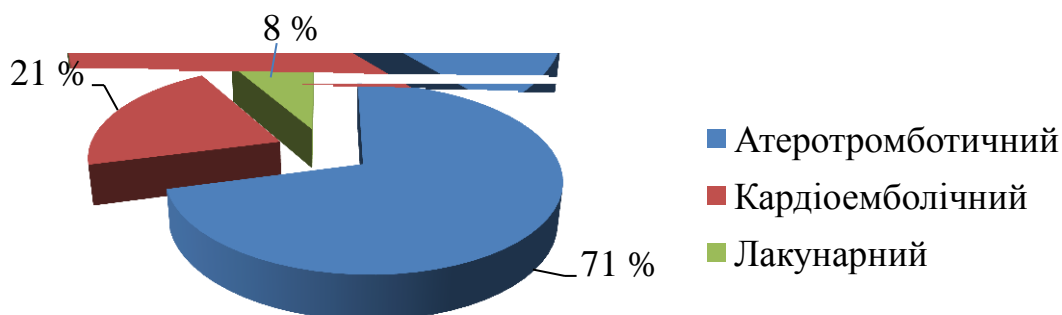


Рис. 2.2. Розподіл обстежених хворих за підтипом ішемічних інсультів

Для дослідження ефективності комплексного лікування з додаванням комплексу низькомолекулярних поліпептидних фракцій та екстракту гінкго білоби методом випадкових чисел пацієнтів було рандомізовано на 4 групи.

1 група (n=30) отримувала базисну терапію для вторинної профілактики II відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги. Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація» [92]: антиагреганти (АСК 100 мг на добу), гіполіпідемічні (аторвастатин 20 мг на добу) та антигіпертензивні препарати.

2 група (n=30) окрім базисної терапії одержувала комплекс низькомолекулярних поліпептидних фракцій («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 станеврологічного дефіцитуартизований сухий екстракт листя гінкго білоба («Білобіл-інтенс», KRKA, Ново место, Словенія) по 1 капсулі (120 мг) 2 рази на день впродовж 3 місяців.

4 група (n=30) паралельно з базисною терапією отримувала комплекс поліпептидних фракцій та екстракт листя гінкго білоба за вказаними схемами лікування.

## 2.2. Методи дослідження

Обстеження хворих було проведено згідно з індивідуальною картою обстеження хворого. Клініконеврологічне обстеження включало збір скарг, анамнезу захворювання з виявленням чинників ризику, анамнезу життя, даних про освіту, дослідження неврологічного статусу. Також були використані такі шкали: для оцінки неврологічного дефіциту – шкала важкості інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS), для оцінки функціонального статусу – модифіковану шкалу Ренкін (МШР) та індекс Бартел (ІБ) [72]. Для оцінки тону м'язів використовували модифіковану шкалу спастичності Ашворта (МША) [84].

Для клінічної оцінки мобільності пацієнта використовували індекс мобільності Ріверміда (ІМР) [1]. Значення ІМР відповідає балу, присвоєному питанням, на яке лікар може дати позитивну відповідь щодо пацієнта. Значення ІМР може складати від 0 (неможливість самотійно виконати будь-які довільні рухи) до 15 (можливість пробігти до 10 метрів).

Для обстеження когнітивних функцій використовували коротку шкалу оцінки психічного статусу (MMSE), Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (MoCA), батарею тестів лобної дисфункції (FAB), таблиці Шульте (ТШ) та тест малювання годинника (ТМГ) за загальноприйнятими методиками спільно із психоневрологом [79, 168, 195].

Тривожно-депресивні розлади досліджували з використанням шкали для депресії Бека (ШБ), шкали Гамільтона (ШГ) для оцінки депресії, опитувальника ситуативної та особистісної тривожності Спілберга-Ханіна (ОСХ) за загальноприйнятими методиками та інтерпретацією результатів [147, 171, 228].

Ультразвукове дуплексне сканування екстра- та інтракраніальних судин проводили за допомогою апарату Esaote My Lab 30 (Італія) за загальноприйнятою методикою [18]. Екстракраніальні судини досліджували з використанням лінійного датчика частотою 7,5 МГц. Послідовно візуалізували загальну сонну артерію (ЗагСА), внутрішню сонну артерію (ВСА), зовнішню сонну артерію (ЗСА), хребцеві артерії (ХА) у сегменті V2. При цьому визначали пікову швидкість кровотоку ( $V_{ps}$ ),

індекс пульсації (PI), індекс резистентності (RI), діаметр судин, товщину інтима-медіа (TIM) на рівні біфуркації ВСА по її задній стінці, наявність та характеристики (ехогенність, однорідність, стабільність) атеросклеротичних бляшок (АСБ) та ступінь стенозування за діаметром. За класифікацією, запропонованою Grey-Weale A. C. et al. [170], АСБ поділено на чотири види за ехографічною картиною: однорідні гіпоехогенні АСБ, однорідні гіперехогенні АСБ, неоднорідні АСБ із переважанням гіпоехогенного компонента та неоднорідні АСБ із переважанням гіперехогенного компонента. Стенози < 50 % просвіту оцінювали як гемодинамічно незначущі (легкі), 50-70 % – помірні, 70-99 % – виражені, 100 % – оклюзія судини [40]. Транскраніальне дуплексне сканування проводили з використанням 2 МГц датчика в пульсуючому режимі з візуалізацією біфуркації ВСА, середньої мозкової артерії (СМА), передньої мозкової артерії (ПМА), задньої мозкової артерії (ЗМА), основної артерії (ОА) та сегменту V4 ХА. У вказаних судинах оцінювали Vps, індекс циркуляторного опору – RI (Пурцелота) та індекс пульсації – PI (Гослінга). Також через окципітальне вікно візуалізували пряму пазуху (ПП) та основну вену (ОВ). Всі пацієнти були консультовані судинним хірургом.

Для оцінки стану ендотеліальної функції визначали рівень молекули ендотеліально-лейкоцитарної адгезії (sE-селектин) методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів Human sE-selectin ELISA, виробництва e-Bioscience BenderMedSystems (Австрія) згідно з інструкцією фірми-виробника.

Визначення НСЕ проводили в отриманій сироватці крові на аналізаторі методом твердофазного конкурентного імуноферментного аналізу за допомогою наборів НСЕ ELISA виробництва DAI (США) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Дослідження ОМБ, стану антиоксидантної системи: ГП, ГР та біоелементів проведені в центрі біоелементології Івано-Франківського національного медичного університету. Рівень концентрації біоелементів цинку, міді та кобальту визначали в розчинах золи еритроцитарної маси методом атомно-абсорбційної

спектрофотометрії на апараті типу С-115 ПК в полум'яному режимі за загальноприйнятою методикою [11].

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  $\chi^2$ . Статистично вірогідною вважали різницю  $p < 0,05$  між порівнюваними вибірками. Наявність кореляційного зв'язку оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена.

### РОЗДІЛ 3.

## КЛІНІКОНЕВРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ ТА ОЦІНКА ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

3.1. Особливості клініконеврологічної симптоматики у хворих із перенесеним ішемічним інсультом

Давність відновного періоду після ІІ коливалась від 6 до 12 місяців. Аналіз локалізації ІІ в обстежених хворих представлений на рисунку 3.1.

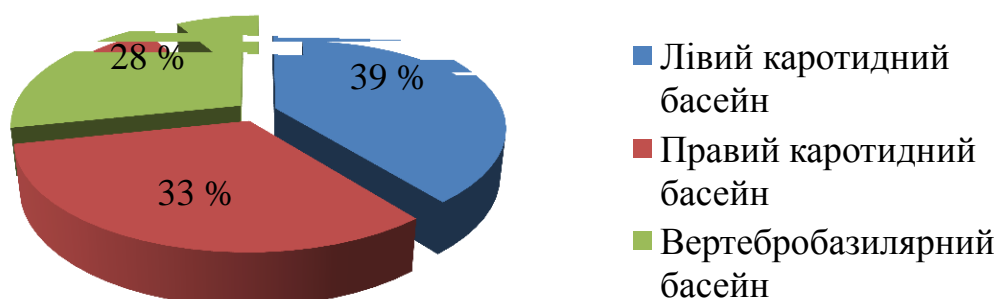


Рис. 3.1 Розподіл хворих за локалізацією ішемічного інсульту.

Фактори ризику інсульту представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Фактори ризику інсульту в обстежених хворих

Фактори ризику	1 група, n=86		2 група, n=34	
	n	%	n	%
1	2	3	4	5
Артеріальна гіпертензія	84	97,7	31	91
Ішемічна хвороба серця	80	93	24	70,6
Фібриляція передсердь	30	35	2	6
Цукровий діабет	15	17,4	3	8,8
Метаболічний синдром	35	40,7	10	3

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5
Кардіоміопатія	1	1,1	0	0
Зловживання алкоголем	23	26,7	7	20,6
Тютюнопаління	33	38,4	11	32,3
Шийний остеохондроз	50	58,1	27	79,4

У всіх пацієнтів переважали такі скарги, як головний біль – у 110 (91,6 %) хворих, відчуття оніміння кінцівок – у 114 (95 %), слабкість в кінцівках – у 96 (80 %), хиткість ходьби – у 77 (64,1 %), порушення мови – у 58 (48,3 %), зниження пам'яті – у 93 (77,5 %) та розлади сну – у 85 (70,8 %) пацієнтів (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

## Скарги обстежених пацієнтів із ішемічним інсультом

Скарга	Кількість хворих	
	n	%
Головний біль	110	91,6
Запаморочення	69	57,5
Слабкість кінцівок	96	80
Оніміння кінцівок	114	95
Хиткість ходьби	77	64,1
Шум у вухах	51	42,5
Біль в серці	81	67,5
Порушення мови	58	48,3
Зниження пам'яті	93	77,5
Тривожність	50	41,6
Дратівливість	65	54,1
Розлади сну	85	70,8
Зниження настрою	70	58,3



В неврологічному статусі домінували наступні синдроми: центральний геміпарез, анізорефлексія, гемігіпестезія, атаксія й астенія (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

## Характеристика неврологічного статусу обстежених хворих

Синдром	Кількість хворих	
	n	%
Окорухові розлади	2	1,6
Центральний геміпарез	92	76,6
Анізорефлексія	115	95,8
Патологічні стопні рефлекси	104	86,6
Субкортикальні рефлекси	95	79,1
Гемігіпестезія	94	78,3
Афазія:		
елементи моторної	43	35,8
елементи амнестичної	5	4,1
Дизартрія	4	3,3
Динамічна атаксія	34	28,3

При II у вертебробазиллярному басейні найчастіше зустрічались вестибулярні та координаторні порушення, рухові розлади у вигляді моно- і геміпарезу та вегетативні порушення.

Оцінку ступеня неврологічного дефіциту, рівень функціонального відновлення та мобільності хворих проводили за допомогою клініконеврологічних шкал (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

## Медіана показників клініконеврологічних шкал, [Q 25 %; Q 75 %]

Шкала	КГ	Всі хворі	1 група	2 група
NIHSS	0 [0; 0]	7 [6; 9]*	8 [6; 10]*	6 [5; 7]*
ІБ	100 [100; 100]	70 [65; 85]*	75 [65;75]* ^	80 [75;85]*

МШР	0 [0; 0]	3 [2; 3]*	2 [2; 3]*	3[2; 3]*
МША	0 [0; 0]	2 [0; 3]*	3 [1; 3]* ^	0 [0; 1]
ІМР	15 [15; 15]	9 [8; 12]*	9 [7; 10 ]* ^	11 [ 10; 13]*

Примітки:

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

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

У 24 (20 %) хворих виявлено неврологічний дефіцит легкого ступеня (<5 балів за шкалою NIHSS), у 86 (71,6 %) – неврологічний дефіцит середнього ступеня важкості (6-12 балів за NIHSS), у 10 (8,3 %) – важкого ступеня (>13 балів за NIHSS).

Ступінь функціонального відновлення оцінювалась за допомогою ІБ та МШР. При оцінці ступеня залежності хворого від сторонньої допомоги за ІБ пацієнти 1 групи розподілились на підгрупи з вираженою (13 %), помірною (72 %) та легкою (15,1 %) функціональною залежністю ( $p<0,05$ ), а більшість пацієнтів 2 групи склали підгрупу з помірною залежністю (91 %).

Таблиця 3.5

Оцінка ступеня функціональної залежності за індексом Бартел у хворих у відновному періоді ішемічного інсульту

Групи	Функціональна залежність, n (%)		
	легка (95-99) балів	помірна (75-94) балів	виражена (51-74) балів
1 група (n=86)	13 (15,1)	62 (72)	11 (13)
2 група (n=34)	2 (5,8)*	31 (91,1)*	1 (3)*

Примітка. \* – вірогідна різниця порівняно з 1 групою ( $p<0,05$ ).

Аналіз оцінки ступеня інвалідизації показав, що хворі з півкульним інсультом склали групу з помірно вираженими ознаками інвалідності (3 ступінь – 46,5 %), тобто хворі потребують деякої сторонньої допомоги при одяганні, гігієнічному догляді, не в змозі вільно спілкуватися з оточуючими. А у хворих із перенесеним інсультом у ВББ у 47 % виявляли легкі ознаки інвалідності (2 ступінь) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Оцінка ступеня інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкін

Групи	Ступінь інвалідизації n, (%)				
	1 бал	2 бали	3 бали	4 бали	5 балів
1 група (n=86)	8 (9,3)	22(25,6)	40 (46,5)	15 (17,4)	1 (1,2)
2 група (n=34)	3 (9)	16 (47)*	14 (41)*	1 (3)*	-

Примітка. \* - вірогідна різниця порівняно з 1 групою ( $p<0,05$ ).

Ступінь важкості та розподілу спастичності оцінювали за допомогою МША (табл. В.2). Найвища ступінь спастичності (оцінка за МША більше 4 балів) найчастіше розвивалась в м'язах верхньої (18,5 %), ніж в м'язах нижньої (6 %) кінцівки, хоча поширеність спастичності не відрізнялась між верхніми та нижніми кінцівками. Спастичні положення рук і пальців стислі в кулак пальці були стійкими тільки у 2 пацієнтів. У 66 (55 %) пацієнтів не виявлено підвищення тону м'язів.

Для оцінки мобільності пацієнтів використовували шкалу ІМР. При цьому виявлено відмінності профілю рухових навичок у хворих. Медіана за ІМР в осіб 1 та 2 груп була вірогідно нижчою порівняно із КГ ( $p<0,05$ ), проте в осіб 1 групи показник був вірогідно нижчим, ніж у 2 групі ( $p<0,05$ ) (табл. 3.4).

В структурі хворих 1 групи (табл. В.3) за оцінкою ІМР переважали пацієнти із помірними (6-10 балів) та мінімальними (11-15 балів) руховими порушеннями (РП), тоді як в 2 групі частка осіб із помірними та мінімальними РП практично не відрізнялась. Відсоток хворих із значними РП був вірогідно вищим у хворих 1 групи ( $p<0,05$ ).

Кореляційний аналіз показав суттєві статистично вірогідні кореляції між шкалами NIHSS, МШР, ІБ, МША та ІМР (табл. В.4). Зокрема, сильний зворотній кореляційний зв'язок виявлено між балами за NIHSS і ІБ ( $r=-0,83$ ;  $p<0,05$ ), NIHSS і ІМР ( $r=-0,73$ ;  $p<0,05$ ) та сильний прямий кореляційний зв'язок за NIHSS і МШР та МША ( $r=0,72$ ;  $p<0,05$ ), що підтверджує вплив ступеня неврологічного дефіциту на якість життя пацієнтів.

### 3.2. Особливості когнітивних та емоційних розладів у хворих з перенесеним ішемічним інсультом

Дослідження когнітивних функцій проводились за допомогою шкал MMSE, MoCA, FAB, ТМГ, Шульте.

Когнітивний дефіцит спостерігався у 103 (85,8 %) хворих за MMSE, у 109 (90,8 %) за MoCA та у 94 (78,3 %) хворих за FAB. Медіана оцінки КП за всіма шкалами (табл. 3.7) в пацієнтів із різною локалізацією інфаркту була вірогідно нижчою порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ), проте у хворих із П у ВББ оцінка за MMSE і MoCA була вірогідно вищою порівняно з хворими з лівопівкульним інсультом (ЛПІ) ( $p < 0,05$ ).

Медіана за MMSE становила 25 [24; 26] балів ( $p < 0,05$ ), що відповідає рівню помірних КП. Медіана оцінки когнітивних функцій за шкалою FAB становила 14 [13;15] балів ( $p < 0,05$ ), що відповідає рівню помірної лобової дисфункції. При виконанні ТМГ у хворих із ЛПІ виявлено незначні неточності при розміщенні стрілок, що відповідало 8 [7; 9] балам порівняно з 10 [10; 10] балами КГ ( $p < 0,05$ ). Час заповнення таблиць Шульте вірогідно відрізнявся від КГ і склав 250,5 с [219; 289] ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.7

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

Шкала	КГ, n=20	Всі хворі, n=120	Локалізація інфаркту		
			ЛПІ, n=47	ППІ, n=39	П у ВББ, n=34
MMSE	29 [28; 29]	25 [24; 26]*	24 [24;25]*	26 [25; 27]*^	27 [25; 28]*^
MoCA	26 [26; 27]	22 [20; 23]*	21 [19; 22]*	22 [19; 25]*	23 [22; 25]*#
FAB	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 Шульте, с	192 [185; 195]	250,5 [219; 289]*	257 [230; 288]*	250 [215; 295]*	231,5 [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 за MMSE (табл. 3.8). У пацієнтів з ІІ у ВББ та ППІ відсоток осіб із легкими та помірними КП не відрізнявся.

Таблиця 3.8

Розподіл хворих за ступенем когнітивних порушень за шкалами MMSE, MoCA та FAB

Ступінь когнітивних порушень	Всі хворі, n=120		1 група				2 група	
			ЛПІ, n=47		ППІ, n=39		ІІ у ВББ, n=34	
	n	%	n	%	n	%	n	%
MMSE								
Відсутність КП (28-30 балів)	17	14	3*	6,4	6	15,4	8	23,5
Легкі КП (26-27 балів)	35	29	7*	14,9	16	41	12	35,3
Помірні КП (24-25 балів)	56	46,6	29*	61,7	14	35,9	13	38,2
Легка деменція (20-23 балів)	12	10	8*	17	3	7,7	1	3
MoCA								
Виявлені КП	109	90,8	45*	95,8	37	94,9	27	79,4
Відсутність КП	11	9,2	2*	4,2	2	5,1	7	20,6
FAB								
Відсутність КП	26	21,7	5	10,6	6	15,4	15 ^	44,1
Помірна лобова дисфункція	85	70,8	36	76,6	30	76,8	19	55,9
Деменція	9	7,5	6	12,8	3	7,7	0	0

Примітки:

\* – вірогідна різниця порівняно з ВББ ( $p < 0,001$ );

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

Було виявлено вірогідні відмінності за субтестами шкали MMSE (рис. 3.2). Для хворих із II у ВББ та ППІ був характерним вірогідно нижчий бал порівняно із КГ за субтестом шкали MMSE «Концентрація уваги» ( $p<0,05$ ). При ЛПІ спостерігались відмінності за субтестами «Концентрація уваги» ( $p<0,05$ ), «Функції мови» ( $p<0,05$ ) та «Комплексні команди» ( $p<0,05$ ) порівняно із КГ, а також вірогідно нижчий бал за субтестами «Функції мови» та «Комплексні команди» порівняно із ППІ та II у ВББ ( $p<0,05$ ).

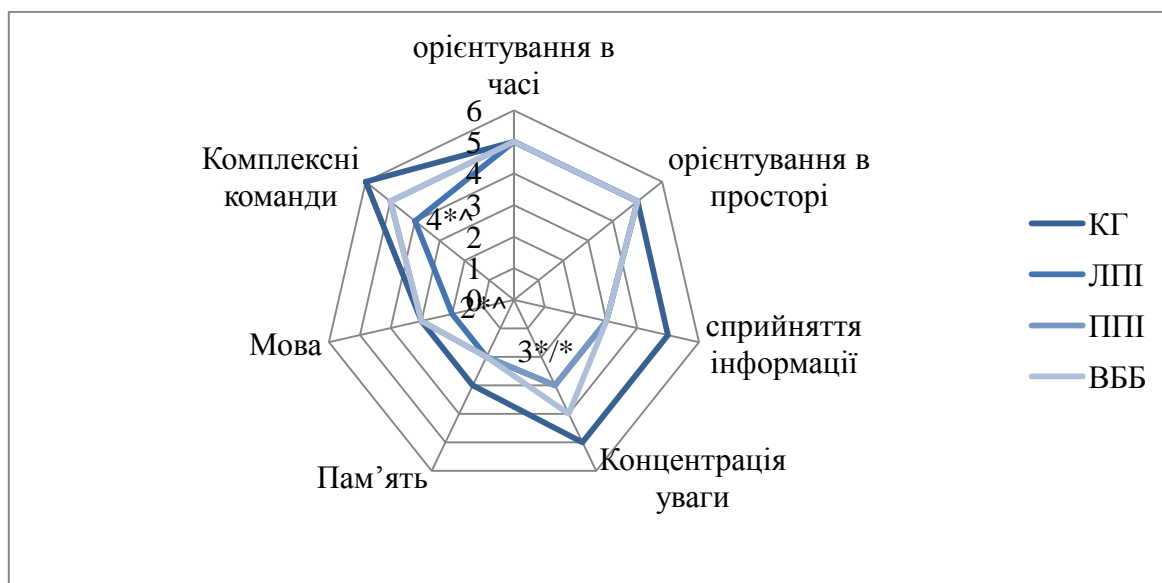


Рис. 3.2 Розподіл балів за субтестами MMSE.

Примітки:

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

^ – вірогідна різниця між групами хворих з II у ВББ та ППІ ( $p<0,05$ ).

При оцінці субтестів за шкалою МоСА (рис. 3.3) у хворих із II у ВББ виявлено вірогідні відмінності за субтестами «Увага» порівняно з ППІ й ЛПІ ( $p<0,05$ ), «Зорово-конструктивні навички» та «Відкладене повторення» порівняно з КГ ( $p<0,05$ ) та «Мова» порівняно з хворими з ЛПІ ( $p<0,05$ ).

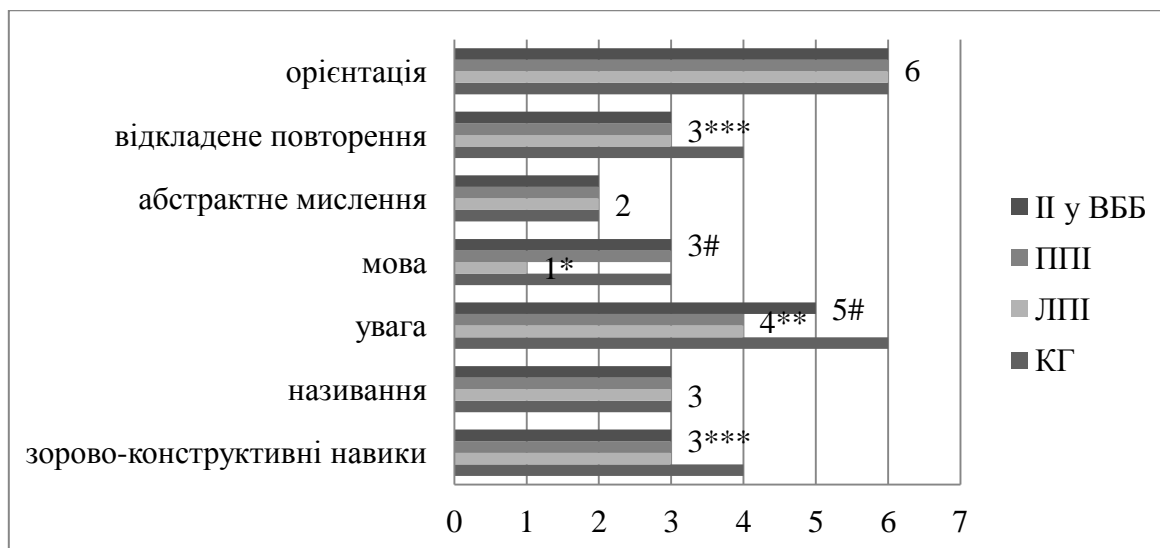


Рис. 3.3 Розподіл балів за субтестами МоСА.

Примітки:

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

# – вірогідна різниця між групами хворих ( $p < 0,05$ ).

При виконанні субтестів за шкалою FAB (рис. 3.4) відзначено вірогідно нижчий бал у хворих з ЛПІ за субтестом «Швидкість мови» порівняно із КГ, ППІ та II у ВББ. У хворих з півкульним інсультом та вертебробазиллярної локалізації виявлено вірогідні відмінності за субтестом «Ускладнена реакція вибору» порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ) та «Динамічний праксис» порівняно з КГ та II у ВББ ( $p < 0,05$ ).

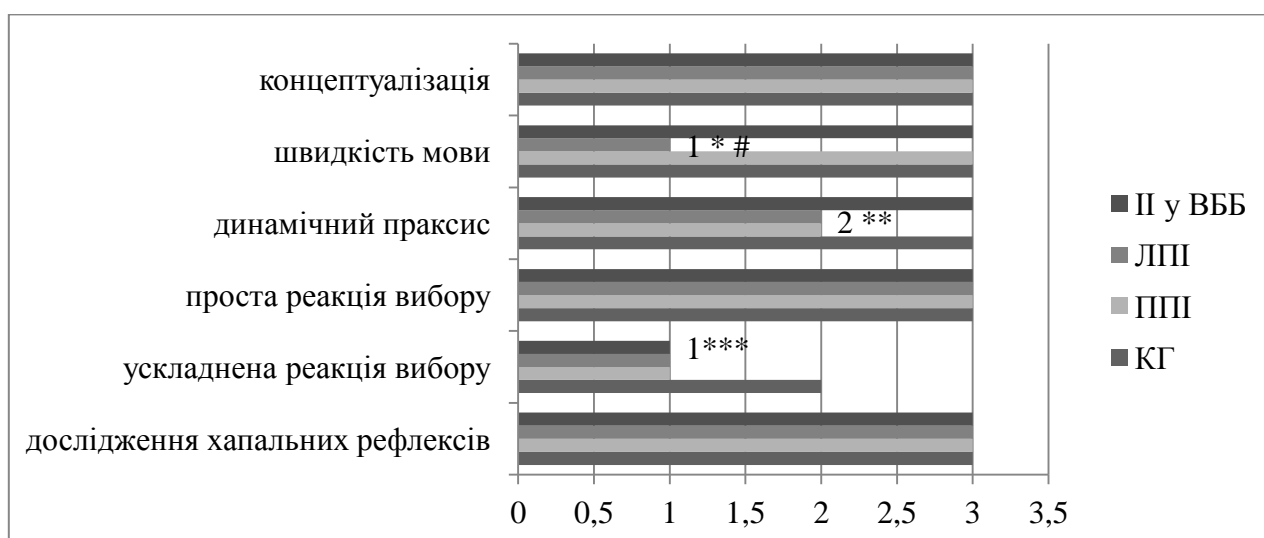


Рис. 3.4 Розподіл балів за субтестами шкали FAB.

Примітки:

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

# – вірогідна різниця між групами хворих ( $p < 0,05$ ).

Виявлено вірогідні кореляції ( $p < 0,05$ ) між показниками клініконеврологічних шкал неврологічного дефіциту, функціонального стану пацієнтів та КП (табл. В.4). Зокрема, сильний зворотній кореляційний зв'язок виявлено між балами за ТМГ і NIHSS ( $r = -0,71$ ;  $p < 0,05$ ), ТМГ і МШР ( $r = -0,76$ ;  $p < 0,05$ ); сильний прямий кореляційний зв'язок виявлено між ТМГ та ІБ ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ), ТМГ і ІМР ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,05$ ). Оцінка за ІБ корелювала з балами MMSE, MoCA і FAB, що підтверджується прямим кореляційним зв'язком середньої сили ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,05$ ,  $r = 0,55$ ;  $p < 0,05$ ,  $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$  відповідно).

Із збільшенням віку знижуються когнітивні функції, що підтверджується наявністю зворотніх кореляційних зв'язків середньої сили між віком та балом за шкалами MMSE ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ), MoCA ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ), FAB ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ) та прямим кореляційним зв'язком середньої сили між віком та часом знаходження чисел в таблицях Шульте ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ), тобто, чим старша людина, тим довше знаходить числа в таблицях. Рівень освіти також залежав від оцінки когнітивних функцій за шкалами MMSE ( $r = 0,22$ ;  $p < 0,05$ ) і MoCA ( $r = 0,19$ ;  $p < 0,05$ ) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Кореляційні зв'язки між віком, освітою та КП

Шкала	MMSE	MoCA	FAB	ТШ	ТМГ
Вік	-0,41*	-0,42*	-0,43*	0,56*	-0,23*
Освіта	0,22*	0,19*	-	-0,21*	-

Примітка. \* – вірогідність кореляційного зв'язку ( $p < 0,05$ ).

Дослідження емоційної сфери пацієнтів за допомогою ШГ, ШБ, ОСХ виявило депресивні та тривожні розлади, що вірогідно відрізнялися від показників КГ (табл. 3.10). Прояви депресивних порушень були більш вираженими у пацієнтів із ЛПІ з вірогідно вищим балом за ШБ і ШГ 15 [9; 15] і 13 [8; 16] порівняно з особами з ІІ у ВББ 8 [7; 12] і 8,5 [7; 14] відповідно ( $p < 0,05$ ). Для пацієнтів основних груп були характерні вірогідно вищі бали тривоги за ОТ і СТ ОСХ порівняно із КГ ( $p < 0,05$ ), проте без вірогідних відмінностей між групами ( $p > 0,05$ ).



Таблиця 3.10

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

Шкала	КГ, n=20	Всі хворі, n=120	Локалізація інфаркту		
			ЛПІ, n=47	ППІ, n=39	П у ВББ, 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 контрольною групою ( $p < 0,05$ );

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

У структурі емоційних порушень у хворих з ЛПІ виявлено більшу частку осіб з проявами депресії за шкалою Бека (61,7 % проти 33,3 % з ППІ та проти 32,4 % пацієнтів, що перенесли П у ВББ ( $p < 0,05$ )) та Гамільтона (48,9 % проти 23,5 % осіб з П у ВББ ( $p < 0,05$ )). Розподіл хворих за шкалою депресії Гамільтона 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 (табл. В.5).

Виявлено вірогідні кореляції ( $p < 0,05$ ) між показниками клініконеврологічних шкал неврологічного дефіциту, функціонального стану пацієнтів, КП та емоційних розладів (табл. В.6, В.7). Зокрема, ступінь депресивних розладів за ШГ корелював із оцінкою неврологічного дефіциту за NIHSS і МШР ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ;  $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$  відповідно) та зворотно корелював з ІБ та ІМР ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ;  $r = -0,37$ ;  $p < 0,05$  відповідно) та оцінкою за MMSE, MoCA, ТМГ ( $r = -0,28$ ;  $p = 0,001$ ;  $r = -0,25$ ;  $p = 0,005$ ;  $r = -0,38$ ;  $p < 0,001$  відповідно). Прояви СТ та ОТ за ОСХ наростали при високих значеннях за шкалами NIHSS ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,001$ ;  $r = 0,37$ ;  $p < 0,001$  відповідно) і МШР ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ;  $r = 0,45$ ;  $p < 0,001$  відповідно) та зворотно корелювали з ІБ ( $r = -0,40$ ;

$p < 0,001$ ;  $r = -0,42$ ;  $p < 0,001$  відповідно), IMP ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,001$ ), оцінкою за ТМГ ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,0001$ ), FAB ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,003$ ), MMSE ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,011$ ).

Виявлено слабкий зворотній кореляційний зв'язок між вираженістю депресивних симптомів за ШБ та оцінкою когнітивних функцій за MMSE ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,007$ ), MoCA ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,011$ ) та ТМГ ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,001$ ).

Таким чином, виявлено, що у пізньому відновному періоді II найбільш валідними шкалами для діагностики когнітивних розладів є MoCA, що дозволила діагностувати КП у 90,8 % хворих, а для емоційних розладів – шкали депресії Гамільтона і Бека, при яких виявлено депресію за ШГ й ШБ – у 44,2 % і 41,6 % хворих відповідно. Частота даних порушень була вірогідно вищою в осіб з ЛПІ. Прояви тривоги та депресії залежали від ступеня важкості функціонального дефіциту та впливали на когнітивні функції.

### 3.3. Оцінка церебральної гемодинаміки у хворих в пізньому відновному періоді ішемічного інсульту

При дуплексному скануванні екстракраніальних судин виявлено стенозуючу патологію сонних та хребцевих артерій різної локалізації та ступеня, деформацію анатомічного ходу, їх перегин та звивистість (табл. 3.11). Стеноз ВСА I ступеня (20-30 %) діагностовано у 34 (28,3 %) хворих, стеноз II ступеня – у 17 (14,1 %), у 6 (5 %) хворих стеноз спричинював облітерацію просвіту судини до 60-65 %, гемодинамічно значущий стеноз (більше 70 %) констатовано у 4 (3,3 %) пацієнтів. Оклюзію ВСА виявлено у 2 (1,6 %) хворих. У 10 (8,3 %) хворих виявлено S-подібні та у 9 (7,5 %) C-подібні вигини ВСА. C- та S-подібні деформації локалізувались в сегментах  $V_1$  та  $V_2$  ХА і були діагностовані у 13 (11 %) хворих. Перегин ХА виявлено в місці виходу ХА з кісткового каналу на рівні  $C_{II}$  хребця. У 4 (3,3 %) хворих відзначалось аномальне входження ХА в отвори поперечних відростків на рівні  $C_V$  хребця.

Таблиця 3.11

Зміни екстракраніальних судин за результатами дуплексного сканування

Структурні зміни судин	Хворі з перенесеним ІІ, n=120	
	Абс.од.	%
Стеноз ВСА:		
I ступеня (20-30%)	34	28,3
II ступеня (40-60%)	17	14,1
III ступеня (60-75%)	6	5
IV ступеня (75-90%)	4	3,3
Односторонній	52	43,3
Двосторонній	9	7,5
Стеноз ХА I ступеня (20-30%)	5	4,2
Аномалія ходи ХА	4	3,3
Деформації ХА:		
V <sub>1</sub> – С-подібна	10	8,3
V <sub>1</sub> – S-подібна	3	2,5
перегин	8	6,6

Хворі із стенозом ВСА 60-90 % були проконсультовані судинним хірургом; рекомендовано хірургічне втручання, від чого пацієнти відмовились.

Серед всіх обстежених у 66 (55 %) хворих зафіксовано ендовазальні утворення у вигляді АСБ: у ВСА – в 61 (42,5 %) та у 5 (4,2 %) хворих – у ХА, що мали різну ехогенність. Відповідно до класифікації Grey-Weale [170] АСБ були розділені на 4 типи (рис. 3.5). АСБ II типу – гетерогенні-гіпоехогенні – були виявлені у 17 (26 %) хворих, бляшки III типу – гетерогенні з переважно гіперехогенним (“щільним”) компонентом – виявлені у 10 (15 %) хворих і IV типу – гомогенно-гіперехогенні (“щільні”) АСБ – у 39 (59 %) хворих (рис. 3.6). Таким чином, нестабільні бляшки (II і III типу) були виявлені у 27 (41%) пацієнтів у зв’язку з чим було прийнято рішення про збільшення дози аторвостатину або заміну на інший препарат.

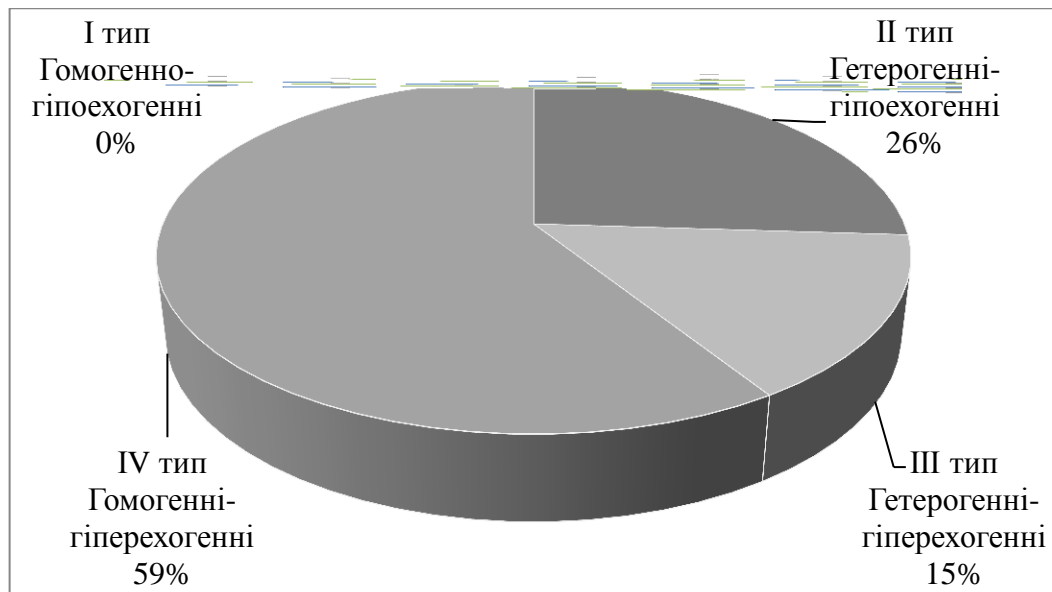


Рис. 3.5 Розподіл атеросклеротичних бляшок за ехогенним складом за Grey-Weale

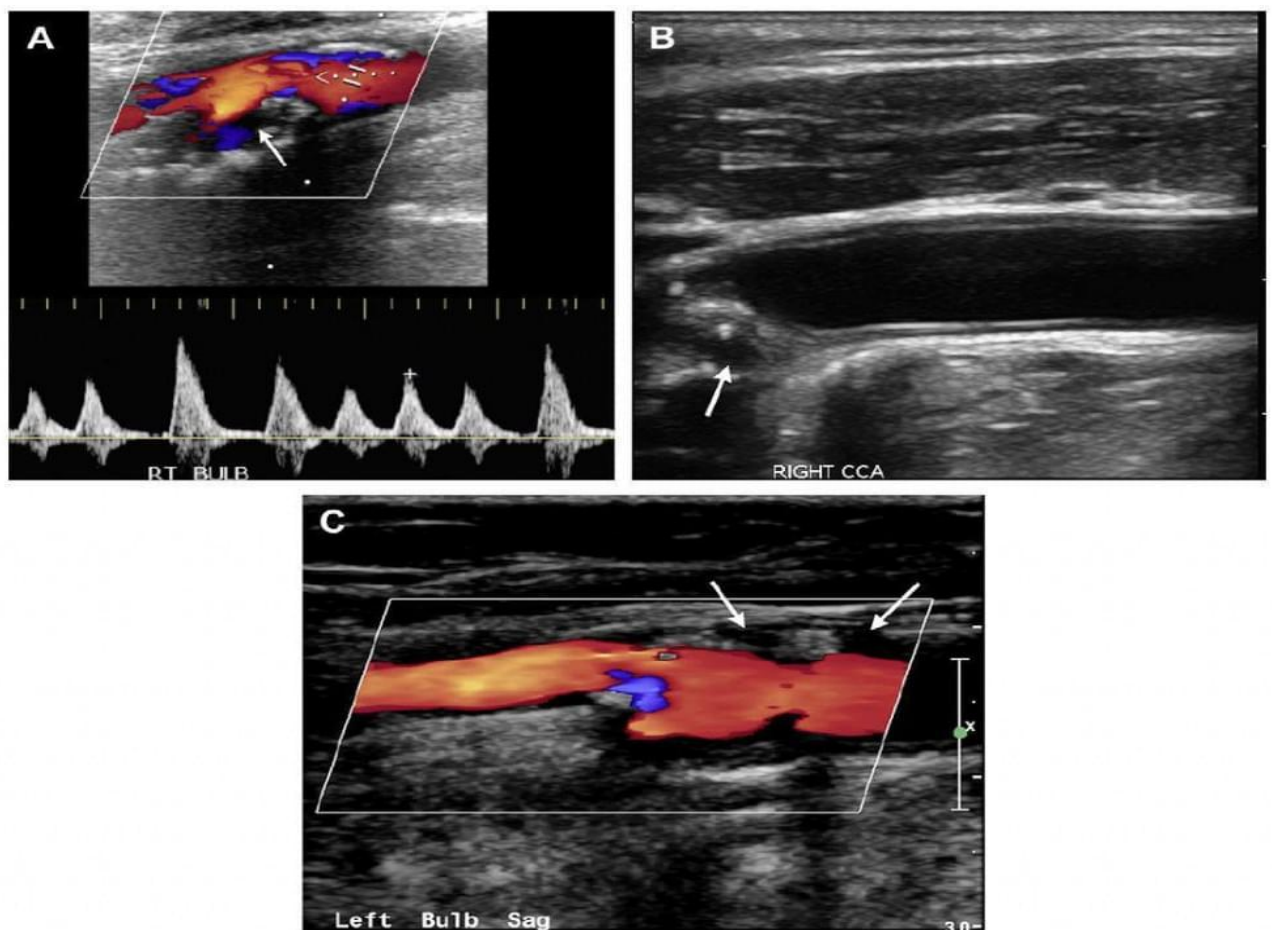


Рис. 3.6. Атеросклеротичні бляшки: А – гетерогенно-гіпоехогенна бляшка, В – гетерогенно-гіперехогенна бляшка, С – гетерогенна бляшка з гіпо- та гіперехогенною зоною.

При дослідженні ТІМ ВСА відзначено вірогідне збільшення даного показника в хворих 1 групи порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.12). В осіб 1 групи спостерігалось збільшення ТІМ на 122,2 % у лівій ВСА та на 87,5 % – у правій ВСА ( $p < 0,05$ ). У хворих 2 групи показник ТІМ був дещо більшим, ніж у КГ ( $p < 0,05$ ), проте меншим порівняно з 1 групою ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.12

Показники ТІМ внутрішньої сонної артерії у пацієнтів обох груп

Показник ТІМ, мм	КГ	1 група	2 група
ТІМ зліва	0,9 [0,8; 1,0]	2,0 [1,3; 2,4]*	1,1 [0,8; 1,1]*^
ТІМ справа	0,8 [0,6; 0,9]	1,5 [1,3; 2,0]*	1,0 [0,8; 1,1]*

Примітки:

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

^ – різниця вірогідна порівняно з 1 групою ( $p < 0,05$ ).

На підставі зіставлення ступеню стенозу та показника ТІМ ВСА виявлено, що більш високому ступеню каротидного стенозу відповідає більша товщина ВСА (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Показники ТІМ залежно від ступеня каротидного стенозу у хворих у відновному періоді ішемічного інсульту

Ступінь стенозу (%)	n	%	Медіана ТІМ, мм
30-50 %	51	42,5	0,9[0,8; 1,2]
50-70 %	6	5	1,4 [1,2; 1,7]
70-90 %	4	3,3	2,1 [1,9; 2,5]

При дослідженні Vps по екстра- та інтракраніальних судинах хворих після перенесеного ІІ виявлено відмінності порівняно з КГ (табл. В.8). У хворих 1 групи з ЛПІ спостерігалось зниження Vps на 25,7 % у лівій ВСА та на 21,0 % – у правій ВСА порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ), на 22,1 % у сифоні ВСА зліва ( $p < 0,05$ ), на 27,7% у лівій СМА та на 16,5% у правій СМА ( $p < 0,05$ ), на 21,8 % у лівій ПМА та на 14,2% у

правій ПМА ( $p < 0,05$ ). У хворих із ППІ виявлено зниження  $V_{ps}$  на 33,2 % у правій ВСА проти показників КГ ( $p < 0,05$ ), на 20 % у сифоні ВСА справа ( $p < 0,05$ ), на 25,0 % у правій СМА та на 12,0 % у лівій СМА ( $p < 0,05$ ), на 18,6 % у правій ПМА та на 14,3 % у лівій ПМА ( $p < 0,05$ ). В осіб 2 групи з ІІ у ВББ  $V_{ps}$  у лівій та правій ЗМА була на 20,3 % і 16,6 % нижчою відповідно, ніж у КГ ( $p < 0,05$ ), в ХА – на 17,4 % і 20 % ( $p < 0,05$ ) та ОА – на 19,1 % ( $p < 0,05$ ). Вірогідних відмінностей між основними групами не виявлено ( $p > 0,05$ ).

У 27 хворих із стенозом ВСА було виявлено різномірні зміни показника  $V_{ps}$ . У 17 (14,3 %) пацієнтів із стенозом ВСА 50-75 % виявлено вірогідне постстенотичне зниження  $V_{ps}$  ВСА та  $V_{ps}$  в СМА (55,0 [53,0; 60,7], ( $p < 0,05$ )) і ПМА (50,0 [49,0; 54,5], ( $p < 0,05$ )) на іпсилатеральній стороні. При цьому спостерігали незначне збільшення  $V_{ps}$  в СМА (104,0 [89,0; 115,0], ( $p < 0,05$ )) і ПМА (88,2 [77,0; 92,0], ( $p < 0,05$ )) на протилежній стороні та збільшення  $V_{ps}$  в ЗМА з обох сторін (74,6 [65,0; 76,0], ( $p < 0,05$ )). У 10 (8,3%) хворих із стенозом ВСА більше 75% виявлено виражене постстенотичне зниження  $V_{ps}$  ВСА на стороні ураження (35 [30; 44] см/с), що підтверджує стеноз високого ступеня.

При дослідженні РІ (табл. В.8) не виявлено вірогідних змін в досліджуваних групах ( $p > 0,05$ ).

При дослідженні РІ (табл. В.9) у хворих із ЛПІ спостерігалось підвищення показника на 34,2 % у лівій ВСА та на 27,7 % у правій ВСА порівняно із КГ ( $p < 0,05$ ), у сифоні ВСА на 15 % зліва ( $p < 0,05$ ), у СМА – на 11,3 % зліва ( $p < 0,05$ ), у лівій ПМА – на 13,4% та у лівій ХА – на 21,5 % ( $p < 0,05$ ) (табл. В.9). В осіб із ППІ РІ був вищим на 36,1 % у правій ВСА та 24,6% у лівій ВСА порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ), на 19,7 % у сифоні ВСА справа ( $p < 0,05$ ), на 13 % у СМА – справа ( $p < 0,05$ ). У хворих 2 групи з ІІ у ВББ РІ був вищим у лівій та правій ХА – на 27,4 % і 21,1 % порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ), в ОА – на 20,0% ( $p < 0,05$ ).

При вивченні венозної ланки мозкового кровотоку за даними ДС у хворих 1 та 2 груп виявлено збільшення  $V_{ps}$  в ОВ та у ППІ порівняно з КГ (табл. 3.14). У лівій  $V_{ps}$  ОВ збільшився на 36,3 % і 23,3 % порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ), у правій ОВ  $V_{ps}$  в

осіб 2 групи збільшився на 32,7 % порівняно з КГ ( $p<0,05$ ) та на 30,1 % порівняно з 1 групою. Vps у ПП збільшилася на 25 % і 31,3 % порівняно з КГ ( $p<0,05$ ).

Таблиця 3.14

Показники венозної гемодинаміки у хворих у відновному періоді ішемічного інсульту

Артерія		Обстежені		
		КГ	1 група	2 група
Vps ОБ, см/с	ліва	13,0 [12,0; 15,0]	20,4[17,8; 21,6]*	16,9 [15,6; 17,5]*^
	права	15,2 [14,5; 17,3]	15,8 [14,1; 18,0]	22,6 [19,3; 25,6]*^
Vps ПП, см/с		21,3 [18,0; 25,5]	28,4 [24,6; 33,4]*	31,0 [26,8; 34,7]*

Примітки:

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

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

Дослідження впливу гемодинамічних параметрів на прояви неврологічного дефіциту, когнітивну й емоційну сферу хворих дозволили виявити, що ступінь стенозу ВСА вірогідно корелював із проявами неврологічного дефіциту за NIHSS ( $r=0,39$ ;  $p=0,010$ ) і зворотно з проявами КП за тестом малювання годинника ( $r=-0,35$ ;  $p=0,025$ ). Збільшення ТІМ ВСА було асоційоване з погіршенням когнітивних функцій за FAB ( $r=-0,33$ ;  $p=0,035$ ). Vps у ЗагСА вірогідно впливала на час виконання завдань за таблицями Шульте ( $r=-0,33$ ;  $p=0,033$ ), зростання Vps у ОБ – на загальну оцінку за MMSE ( $r=-0,24$ ;  $p=0,019$ ) та прояви депресії за ШБ ( $r=0,18$ ;  $p=0,045$ ).

Результати дослідження засвідчують те, що для хворих у пізньому відновному періоді II гемісферної та вертебробазиллярної локалізації характерні зниження швидкостей кровотоку в екстра- та інтракраніальних судинах на фоні венозної дисциркуляції та підвищенням показників циркуляторного опору. У хворих із стенозом ВСА більше 75 % констатовано післястенотичне зниження Vps ВСА, СМА та посилення кровотоку у ЗМА з двох сторін та в ПМА і СМА з протилежної сторони, що ймовірно може бути непрямою ознакою активації колатерального кровообігу та підтверджує стеноз високого ступеня. Виявлені кореляції між балом

шкали FAB та показником TIM та між ступенем стенозу ВСА і проявами неврологічного дефіциту свідчать про те, що когнітивна дисфункція та неврологічний дефіцит залежать від стану церебральної гемодинаміки та рівня вираженості атеросклеротичних змін магістральних судин каротидного басейну.

**Матеріали даного розділу опубліковані в таких наукових працях:**

1. Михальчук ТД, Герасимчук РД. Вплив нейропептидів на реабілітацію пацієнтів з наслідками ішемічного інсульту. Галицький лікарський вісник. 2013;3:56–59.
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. 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.
4. 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.



## РОЗДІЛ 4

### СТАН ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, БІОЕЛЕМЕНТНОГО СПЕКТРУ КРОВІ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ТА РІВНЯ НЕЙРОН-СПЕЦИФІЧНИХ БІЛКІВ В ПАЦІЄНТІВ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

4.1. Антиоксидантно-прооксидантний статус та біоелементний спектр крові у хворих з перенесеним ішемічним інсультом

Стан прооксидантної системи визначали за рівнем продуктів ОМБ у сироватці крові, антиоксидантної системи – за рівнем активності ГР і ГП. За результатами нашого дослідження виявлено порушення рівноваги прооксидантної й антиоксидантної систем, що проявлялось вірогідно вищими концентраціями продуктів ОМБ порівняно із КГ (табл. 4.1). Так, АФГо (430 нм) в основних групах був на 72,5 % та 45 % вищим, а рівень КФГо (530 нм) – на 133 % і 44,4 % вищим, ніж у КГ ( $p < 0,05$ ), рівні АФГн (365 нм) і КФГн в осіб 1 групи були вищі на 26,6 % і 32,7 % відповідно, ніж у КГ ( $p < 0,05$ ) відповідно. У хворих 1 групи медіана показника КФГо (530 нм) була вірогідно вищою порівняно з 2 групою на 61,5 % ( $p < 0,05$ ). Отримані результати можуть свідчити про те, що хворі, які перенесли ішемічний інсульт знаходяться в стані хронічного ОС, який відіграє патогенетичну роль в подальшому пошкодженні мозку. Рівні АФГн (356 нм), КФГн (370 нм) і АФГо (430 нм) теж були підвищені, проте без вірогідної різниці між групами ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.1

Рівень продуктів окиснювальної модифікації білків у сироватці крові хворих із перенесеним ішемічним інсультом, 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)*

Примітки:

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

^ – вірогідність різниці порівняно з 2 групою ( $p < 0,05$ ).

При оцінці стану антиоксидантної системи у всіх обстежених встановлено вірогідне зниження рівня ГП та ГР ( $p < 0,05$ ) порівняно із КГ (табл. 4.2). Рівень ГР і ГП не відрізнявся між 1 і 2 групою ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.2

Показники стану антиоксидантної системи у сироватці крові хворих з перенесеним ішемічним інсультом, Ме [Q 25 %; Q 75 %]

Показник	КГ	1 група	2 група
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]*

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

Із збільшенням віку підвищувалась активність процесів оксидатії за рахунок КФГо ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,049$ ). Виявлено зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між ОМБ і ГП та ГР (між ГП і АФГо ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,009$ ), ГП і КФГо ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,035$ ) та ГР і КФГн ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,039$ )).

Кореляційний аналіз виявив взаємозв'язок між клініконеврологічними шкалами та станом про- та антиоксидантної систем (табл. В.11). Вплив оксидативного стресу на оцінку неврологічного дефіциту підтверджувався наявністю вірогідних кореляційних зв'язків між балом за NIHSS та вмістом АФГн (356 нм) ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,018$ ), КФГн (370 нм) ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,023$ ) і КФГо (530 нм) ( $r = 0,30$ ;  $p = 0,023$ ). Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між оцінкою за ІБ та АФГн (356 нм) ( $r = -0,42$ ;  $p = 0,037$ ), КФГн (370 нм) ( $r = -0,43$ ;  $p = 0,029$ ) і КФГо (530 нм) ( $r = -0,30$ ;  $p = 0,024$ ) та прямий кореляційний зв'язок між балом за МШР та АФГн (356 нм) ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,049$ ), КФГн (370 нм) ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,040$ ) і КФГо (530 нм) ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,010$ ).

При дослідженні впливу ОМБ на когнітивну сферу спостерігався зворотній кореляційний зв'язок між оцінкою за MMSE та вмістом КФГн (370 нм) ( $r = -0,28$ ;  $p = 0,033$ ), між МоСА і КФГо (530 нм) ( $r = -0,30$ ;  $p = 0,023$ ), між FAB і КФГо (530 нм)

( $r=-0,54$ ;  $p=0,005$ ). Підвищений рівень КФГн (370 нм) вірогідно впливав на оцінку за шкалою депресії Бека ( $r=0,41$ ;  $p=0,002$ ) і Гамільтона ( $r=0,31$ ;  $p=0,018$ ) та бал СТ і ОТ за ОСХ ( $r=0,44$ ;  $p<0,001$  і  $r=0,33$ ;  $p=0,011$  відповідно). Вірогідних кореляцій між оцінкою неврологічного дефіциту, функціонального стану, когнітивних функцій, емоційних порушень та активності ГП і ГР не виявлено ( $p>0,05$ ).

При вивченні впливу церебральної гемодинаміки на стан ОС виявлено наступні кореляційні зв'язки. Збільшення ступеня стенозування ВСА супроводжувалось наростанням концентрації продуктів ОМБ: АФГн (356 нм) ( $r=0,38$ ;  $p=0,011$ ), КФГн (370 нм) ( $r=0,44$ ;  $p=0,003$ ) та КФГо (530 нм) ( $r=0,32$ ;  $p=0,037$ ) та зниженням активності ГП ( $r=-0,41$ ;  $p=0,006$ ). Показник ТІМ ВСА корелював із вмістом АФГн (356нм) ( $r=0,32$ ;  $p=0,038$ ). При дослідженні впливу Vps на рівень ОМБ виявлено вірогідний зворотній зв'язок середньої сили між Vps у ВСА та рівнем АФГн (356 нм) ( $r=-0,39$ ;  $p=0,008$ ), між Vps у СМА та КФГо (530 нм) ( $r=-0,52$ ;  $p=0,001$ ), а також прямий зв'язок між Vps у ВСА та ферментом ГР ( $r=0,43$ ;  $p=0,004$ ).

Для дослідження стану біоелементного спектру крові визначали вміст міді, цинку та кобальту (табл. 4.3). Встановлено, що через 6 місяців після перенесеного ІІ для хворих характерне 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 показника КГ ( $p>0,05$ ). Рівень міді у хворих 1 групи був на 25,7 % нижчим порівняно з 2 групою ( $p<0,05$ ). Вміст цинку та кобальту не відрізнявся між групами ( $p>0,05$ ).

Таблиця 4.3.

Концентрація біоелементів в еритроцитарній масі хворих у відновний період ішемічного інсульту, Ме [Q 25 %; Q 75 %]

Біоелемент, мкг/г	КГ	Всі хворі, n=120	1 група, n=86	2 група, n=34
1	2	3	4	5
Мідь (Cu)	1,25 [1,19; 1,26]	0,72 [0,61; 0,80]*	0,70 [0,63;0,74]* ^	0,88 [0,76;0,90]*

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5
Цинк (Zn)	0,74 [0,72; 0,78]	0,56 [0,52; 0,67]*	0,58 [0,55; 0,62]*	0,63 [0,60; 0,67]*
Кобальт (Co)	0,20 [0,05; 0,21]	0,15 [0,11; 0,16]	0,17 [0,12; 0,17]	0,19 [0,17; 0,20]

Примітки:

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

^ – вірогідність різниці порівняно з 2 групою ( $p < 0,05$ ).

Кореляційний аналіз виявив взаємозв'язок між біоелементами та ступенем неврологічного дефіциту і когнітивними функціями (табл. 4.4). Так, зниження концентрації міді супроводжувалося збільшенням об'єму неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS ( $r = -0,37$ ;  $p = 0,017$ ), а зниження концентрації цинку – зменшенням балу мобільності за іневрологічного дефіцитуексом Ріверміда ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,007$ ). Вміст міді вірогідно корелював із оцінкою за MMSE ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,005$ ), MoCA ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,003$ ) та ОТ за ОСХ ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,025$ ). Зниження вмісту цинку вірогідно корелювало з оцінкою за MMSE ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,038$ ), MoCA ( $r = 0,50$ ;  $p = 0,010$ ) та зворотно корелювало за шкалою депресії Гамільтона ( $r = -0,59$ ;  $p = 0,002$ ).

Таблиця 4.4.

Зв'язок між концентрацією біоелементів еритроцитарної маси та функціональним станом за клінічними шкалами в хворих у відновному періоді ішемічного інсульту

Показник	Мідь		Цинк	
	r	p	r	p
NIHSS	0,37	0,017*	-0,13	0,416
IMP	-0,09	0,564	0,52*	0,007
MMSE	0,43	0,005*	0,41*	0,038
MoCA	0,46	0,003*	0,50*	0,010
ШГ	0,18	0,251	-0,59*	0,002
ОТ ОСХ	-0,35	0,025*	-0,07	0,680

Примітка: \* – вірогідність кореляційного зв'язку ( $p < 0,05$ ).

Встановлено зворотній кореляційний зв'язок між міддю та продуктами ОМБ

(АФГн (356 нм)) ( $r=-0,51$ ;  $p=0,003$ ), що свідчить про дестабілізацію еневрологічного дефіцитуогенних металів під впливом ОС. Зниження вмісту міді та цинку супроводжувалось зниженням активності глутатіонпероксидази ( $r=0,33$ ;  $p=0,041$  та  $r=0,42$ ;  $p=0,007$  відповідно) та глутатіонредуктази ( $r=0,38$ ;  $p=0,045$  та  $r=0,40$ ;  $p=0,005$  відповідно).

Отже, у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту виявлено хронічний оксидативний стрес, пов'язаний із зниженням вмісту біоелементів (міді та цинку), що ймовірно призвело до виснаження ферментів системи глутатіону, зростання продуктів окисної модифікації білків, що в результаті негативно впливало на функціональний стан, когнітивну й емоційну сферу.

#### 4.2 Оцінка стану ендотеліальної функції та рівня нейрон-специфічних білків у хворих у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту

Проведений імуноферментний аналіз вмісту sE-селектину в сироватці крові у осіб включених в дослідження показав, що медіана розподілу становила 52 [38,5; 66,5] нг/мл ( $p<0,05$ ) порівняно із 10,3 [8; 13,2] нг/мл у осіб КГ ( $p<0,05$ ) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Сироваткова концентрація sE-селектину в пацієнтів у відновному періоді ішемічного інсульту, Ме [Q 25 %; Q 75 %]

Показник	КГ, n=20	Всі хворі, n=120	1 група, n=86	2 група, n=34
sE-селектин, нг/мл	10,3 [8,0; 13,2]	52,0 [38,5; 66,5]*	56,0 [38,8; 67,5]*	53,0 [36,0; 66,5]*

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

При аналізі sE-селектину залежно від ступеня неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS виявлено наступні закономірності (табл. 4.6). sE-селектин при легкому та помірному неврологічному дефіциті достовірно підвищувався порівняно з КГ: 49,0 [36; 60,5] нг/мл і 54,2 [39,0; 67,5] нг/мл проти 10,3 [8; 13,2] нг/мл ( $p<0,05$ ).

У групі хворих із важким неврологічним дефіцитом виявлено значне зростання sE-селектину порівняно з КГ ( $p<0,05$ ) та порівняно з показниками легкого ( $p<0,05$ ) та помірного ступеня неврологічного дефіциту ( $p<0,05$ ).

Таблиця 4.6

Концентрація sE-селектину залежно від ступеня неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS, Me [Q 25 %; Q 75 %]

Показник	Ступінь неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS			
	КГ	Легкий	Помірний	Важкий
sE-селектин	10,3 [8; 13,2]	49,0 [36; 60,5]*	54,2 [39; 67,5]*	92,7 [74,7; 99,2]* ^

Примітки:

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

^ – вірогідність різниці щодо легкого і помірного ступеня неврологічного дефіциту ( $p<0,05$ ).

Виявлено прямий кореляційний зв'язок між sE-селектином та сумарним балом за шкалою NIHSS та МША ( $r=0,48$ ;  $p=0,003$ ) та зворотній зв'язок між sE-селектином та шкалою MMSE ( $r=-0,36$ ;  $p=0,021$ ), між sE-селектином та MoCA ( $r=-0,44$ ;  $p=0,010$ ); прямий зв'язок між sE-селектином та тестом Шульте ( $r=0,33$ ;  $p=0,037$ ), що свідчить про залежність проявів неврологічного дефіциту та когнітивних порушень від ступеня вираженості ендотеліальної дисфункції. Тому визначення вмісту sE-селектину в сироватці крові хворих із перенесеним ІІ можна використовувати як прогностичний маркер оцінки перебігу, ступеня важкості неврологічного дефіциту та КП у пізньому відновному періоді ІІ.

Аналіз впливу показників церебральної гемодинаміки на концентрацію sE-селектину виявив вірогідний кореляційний зв'язок середньої сили між sE-селектину та ступенем стенозу ВСА ( $r=0,50$ ;  $p=0,004$ ) та зворотній кореляційний зв'язок між рівнем sE-селектину і Vps ВСА ( $r=-0,37$ ;  $p=0,039$ ). Виявлено вірогідний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем sE-селектину та АФГн (356 нм)

( $r=0,48$ ;  $p=0,003$ ), що може свідчити про поглиблення пошкодження ендотелію в результаті наростання проявів оксидативного стресу.

Проведений імуноферментний аналіз вмісту НСЕ в сироватці крові у осіб включених в дослідження показав, що медіана розподілу ізоферменту склала 14,3 [5,7; 57,8] нг/мл ( $p<0,05$ ) порівняно із 3,8 [3,2; 7,5] нг/мл у осіб КГ (табл. 4.7). У зв'язку з чим пацієнти були рандомізовані на 2 підгрупи: 1 підгрупа – хворі з рівнем НСЕ менше 14 нг/мл, 2 група – 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 та пацієнти з більш низьким рівнем НСЕ.

Таблиця 4.7.

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 показником КГ ( $p<0,05$ );

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

Виявлено сильний зворотній кореляційний зв'язок між рівнем сироваткової НСЕ і балом за MMSE ( $r=-0,78$ ;  $p<0,001$ ) та між НСЕ й оцінкою за шкалою MoCA ( $r=-0,71$ ;  $p<0,05$ ).

На підставі зіставлення сироваткового рівня НСЕ із значенням сумарного балу за шкалою інсульту NIHSS виявлена більш виражена елевація даного показника у пацієнтів із глибоким неврологічним дефіцитом (рис. 4.1). Так, в групі хворих із вираженим неврологічним дефіцитом медіана показника НСЕ становила 16,9 [11,2; 57,8] порівняно з показниками легкого ( $p<0,05$ ) та помірного ступеня

неврологічного дефіциту ( $p < 0,05$ ), що ймовірно зумовлено більшим об'ємом вогнищевих змін у вказаного контингенту хворих.

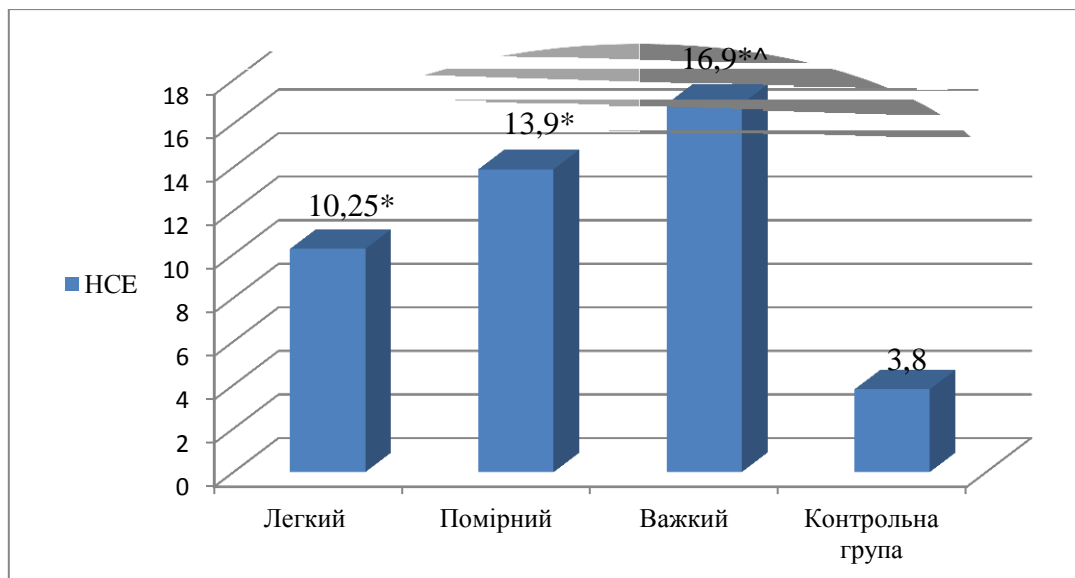


Рис. 4.1. Рівень НСЕ (нг/мл) залежно від ступеня неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS

Примітки:

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

^ – вірогідність різниці порівняно з показником неврологічного дефіциту середньої важкості ( $p < 0,05$ ).

Встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем сироваткової НСЕ та ступенем вираженості неврологічного дефіциту ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,05$ ), що свідчить про пряму залежність ступеня післяішемічного ушкодження та неврологічних розладів. Визначення вмісту НСЕ в сироватці крові хворих із перенесеним ІІ можна використовувати як один із прогностичних маркерів оцінки перебігу, ступеня важкості неврологічного дефіциту та наростання КП у пізньому відновному періоді ІІ.

Аналіз вмісту НСЕ у сироватці крові виявив його підвищення ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з супутніми соматичними захворюваннями, зокрема, рівень НСЕ був найвищим при цукровому діабеті 2 типу (ЦД 2 типу) порівняно з ішемічною хворобою серця (ІХС) та хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок (ХВН НК) (табл. 4.8).



Таблиця 4.8.

Вміст нейрон-специфічної енолази в сироватці крові залежно від наявності соматичних захворювань, Ме [Q 25 %; Q 75 %]

Показник	КГ	Соматичні захворювання		
		ІХС	ЦД 2 типу	ХВН НК
НСЕ, нг/мл	3,8 [3,2; 7,5]	11,5 [4,8; 20,1]*	16,4 [10,9; 24,5]*^	11,2 [4,3; 19,4]*

Примітки:

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

^ – вірогідність різниці порівняно з показником ІХС і ХВН НК ( $p < 0,05$ ).

Аналіз впливу показників церебральної гемодинаміки на концентрацію НСЕ виявив вірогідний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем НСЕ, ступенем стенозу ВСА ( $r=0,34$ ;  $p=0,018$ ) та ТІМ ВСА ( $r=0,42$ ;  $p=0,005$ ) та зворотній кореляційний зв'язок між рівнем НСЕ і  $V_{ps}$  СМА ( $r=-0,42$ ;  $p=0,005$ ) та  $V_{ps}$  ХА ( $r=-0,35$ ;  $p=0,022$ ). Вивчення впливу стану про- й антиоксидантних систем на рівень маркерів нейрональної пошкодження виявило вірогідний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем НСЕ та концентрацією АФГн (356 нм) ( $r=0,33$ ;  $p=0,032$ ), КФГн (370 нм) ( $r=0,31$ ;  $p=0,045$ ) та вірогідний зворотній зв'язок середньої сили між рівнем НСЕ та активністю ГП ( $r=-0,32$ ;  $p=0,044$ ).

Таким чином, зростання показників ендотеліальної дисфункції sE-селектину та нейронального пошкодження НСЕ було асоційоване з когнітивним та неврологічним дефіцитом, що дає підставу використовувати їх як прогностичні маркери оцінки перебігу, ступеня важкості неврологічного дефіциту та когнітивних порушень у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту. Окрім цього, доведено пряму взаємозалежність між маркерами ендотеліальної дисфункції, нейрон-специфічної енолази й інтенсифікацією оксидативного стресу та порушенням церебральної гемодинаміки, зокрема зі стенозуванням магістральних артерій.

**Матеріали даного розділу опубліковані в таких наукових працях:**

1. Грицюк ТД. Уровень sE-селектина сыворотки крови как маркер тяжести когнитивных нарушений у больных с перенесенным ишемическим инсультом и эффективности терапевтических воздействий. Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. 2014;3(23):60-65.
2. 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.
3. Грицюк ТД. Антиоксидантно-прооксидантний статус у хворих із перенесеним ішемічним інсультом у динаміці патогенетичного лікування. Міжнародний неврологічний журнал. 2015;4(74):122.
4. Грицюк ТД. Вміст нейрон-специфічної енолази в сироватці крові хворих з перенесеним ішемічним інсультом. Архів клінічної медицини. 2016;1:32-35.
5. Грицюк ТД, Михальчук ДС. Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції при ішемічному інсульті. Патент 125184, 25.04.2018, Бюл. № 8. 2 с.

## РОЗДІЛ 5.

### ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ З ВИКОРИСТАННЯМ НЕЙРОПЕПТИДІВ ТА ВАЗОАКТИВНИХ ПРЕПАРАТІВ

5.1. Вплив комплексної терапії на динаміку неврологічного дефіциту та функціонального стану в хворих у відновному періоді ішемічного інсульту

Для дослідження ефективності комплексного лікування із застосуванням кортексину та екстракту гінкго білоби 120 хворих було рандомізовано на чотири групи методом випадкових чисел:

1 група (n=30) хворих – отримували базисну терапію для вторинної профілактики ІІ [92].

2 група (n=30) хворих – паралельно з базисною терапією хворі приймали препарат, що містить комплекс низькомолекулярних поліпептидних фракцій (НПФ).

3 група (n=30) хворих – базисна терапія поєднувалась із препаратом екстракту гінкго білоба (ЕГБ).

4 група (n=30) паралельно із базисною терапією застосовувалось комплексне лікування: НПФ з ЕГБ.

Методика застосування комбінації НПФ та ЕГБ в обстежуваних була такою: НПФ призначався по 10 мг/добу дом'язово впродовж 10 днів з наступним курсом через 1 місяць (всього 2 курси) та препарат ЕГБ призначався по 1 капсулі (120 мг) 2 рази на добу per os впродовж 3 місяців. Пацієнти обстежувалися через 3 та 6 місяців комплексної терапії.

Результати проведеного дослідження за клінічними шкалами після лікування були наступними. При оцінці неврологічного статусу за шкалою NIHSS (рис. 5.1) через 3 міс. після проведеного лікування спостерігали зниження медіани до 6 [5; 7] балів у 2 та 4 групах порівняно із 7 [7; 8] у 1 групі, проте ці зміни не були вірогідними ( $p > 0,05$ ). Через 6 міс. після лікування вірогідне зниження балу за NIHSS

до 5 [5; 6] виявлено лише у 4 групі порівняно з показником до лікування ( $p<0,05$ ).

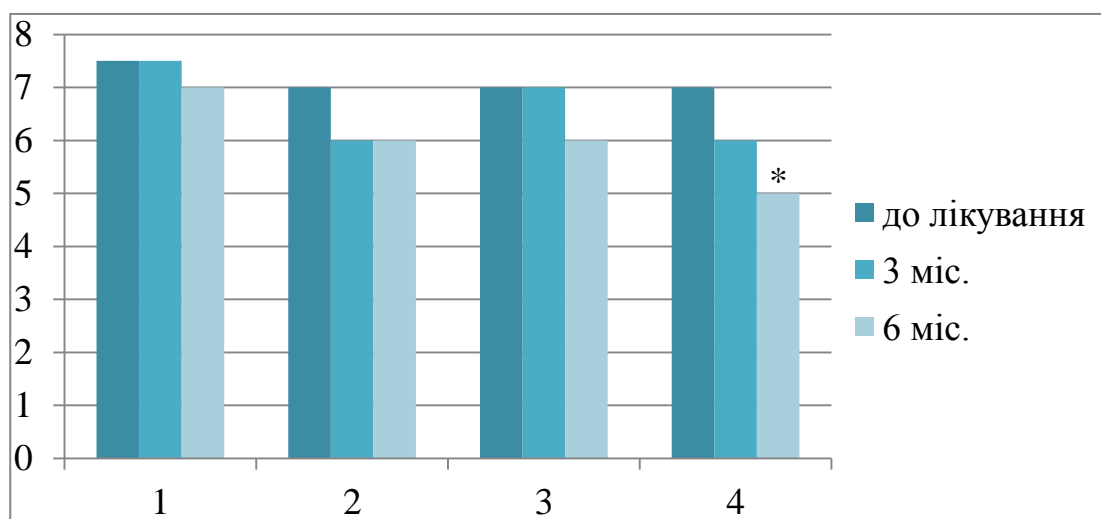


Рис. 5.1. Динаміка неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS в процесі лікування.

Примітка. \* – вірогідність різниці порівняно з даними до лікування ( $p<0,05$ )

При вивченні розподілу хворих за ступенем неврологічного дефіциту за NIHSS до та після проведеного лікування (табл. 5.1.) у всіх групах виявлено зменшення частки хворих із неврологічним дефіцитом середньої важкості (NIHSS 6-13 балів), 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 із 1 групою (73,3%) ( $p<0,05$ ).

Таблиця 5.1

Розподіл хворих за ступенем неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS в процесі лікування

Група хворих	Лікування	Легкий ступінь дефіциту ( $\leq 5$ балів)		Середньої важкості (6-12 балів)		Важкий дефіцит ( $>13$ балів)	
		n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7	8
1 група (n=30)	до лікування	3	10	24	80	3	10
	через 3 міс.	4	13,3	23	76,6	3	10
	через 6 міс.	5	13,3	22	73,3	3	10

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6	7	8
2 група (n=30)	до лікування	3	10	25	83,3	2	6,6
	через 3 міс.	6	20	22	73,3	2	6,6
	через 6 міс.	7	23,3	21	70	2	6,6
3 група (n=30)	до лікування	4	13,3	25	83,3	1	3,3
	через 3 міс.	6	20	23	76,6	1	3,3
	через 6 міс.	6	20	23	76,6	1	3,3
4 група (n=30)	до лікування	3	6,6	23	76,6	4	13,3
	через 3 міс.	8	23,3	18	60	4	13,3
	через 6 міс.	10*	33,3	17*^	56,6	3	10

Примітки:

\* –  $p < 0,05$  порівняно із показниками до лікування;

^ –  $p < 0,05$  порівняно із показниками 1 групи.

При оцінці ступеня залежності хворого від сторонньої допомоги за ІБ (рис. 5.2) через 3 міс. та 6 міс. після лікування відзначали покращення функціонального стану 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]) 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 (рис. 5.3) через 6 місяців після лікування вірогідно відрізнялася від початкового рівня 3 [2; 3] і знизилась до 2 [1; 2] ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів 2 та 4 груп. У 1 та 3 групах оцінка за МШР не змінилася ( $p > 0,05$ ).

ІМР (рис. 5.4) після лікування через 3 та 6 міс. покращився у 2 та 4 групі (11 [10; 11] та 12 [10; 12] балів відповідно) проти початкових 8 [6; 10] і 9 [7; 10], що також вірогідно відрізнялося від показника 1 групи (8 [6; 9] та 9 [7; 9] балів, відповідно) ( $p < 0,05$ ).

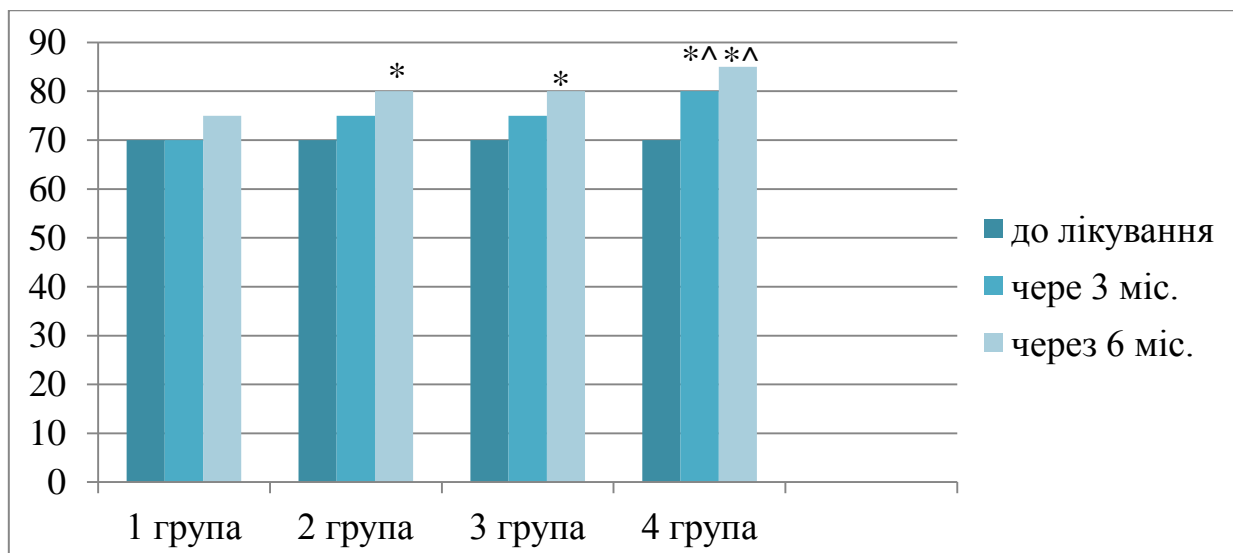


Рис. 5.2 Динаміка ступеня залежності хворого від сторонньої допомоги за індексом Бартел в процесі лікування.

Примітки:

\* –  $p < 0,05$  порівняно із показниками до лікування;

^ –  $p < 0,05$  порівняно із показниками 1 групи.

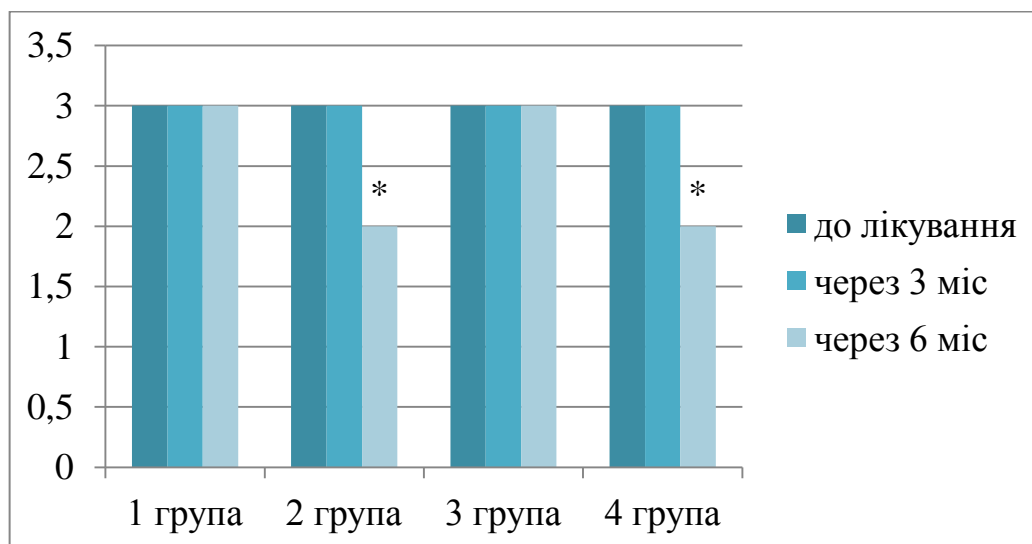


Рис. 5.3. Динаміка ступеня інвалідизації за шкалою Ренкін в процесі лікування

Примітка. \* –  $p < 0,05$  порівняно із показниками до лікування.

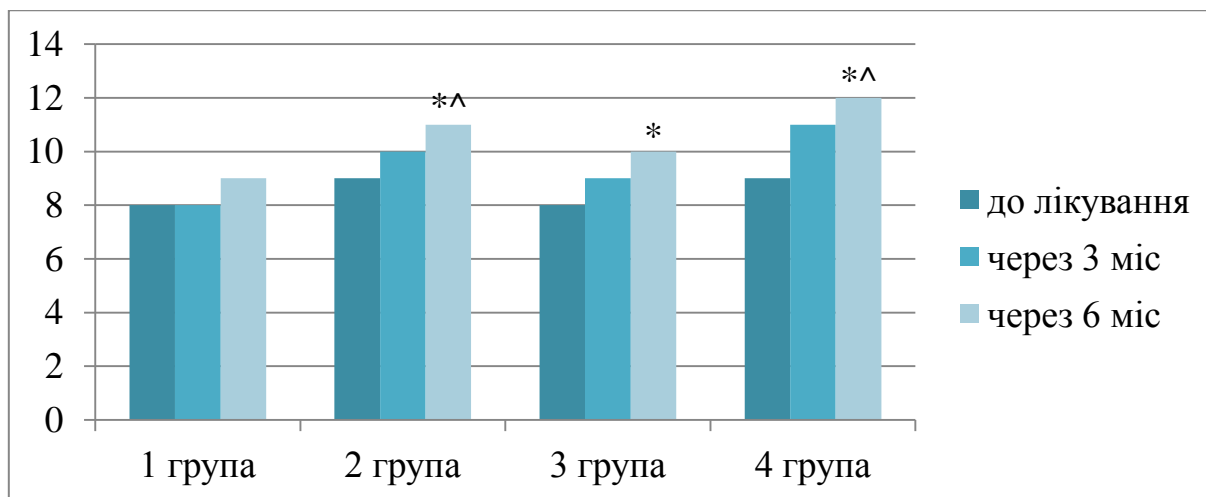


Рис. 5.4 Динаміка показника індексу мобільності Рівермід в процесі лікування.

Примітки:

\* –  $p < 0,05$  порівняно із показниками до лікування;

^ –  $p < 0,05$  порівняно із показниками 1 групи.

Показник післяінсультної спастичності за МША (рис. 5.5) після лікування через 3 та 6 міс. покращився у 2 (2 [1; 2] і 2 [1; 2] відповідно) та 4 групі 2 [1; 2] та 1 [1; 1] балів відповідно) проти початкових 3 [2; 3] ( $p < 0,05$ ). У 1 та 3 групі оцінка за МША не змінилася ( $p > 0,05$ ).

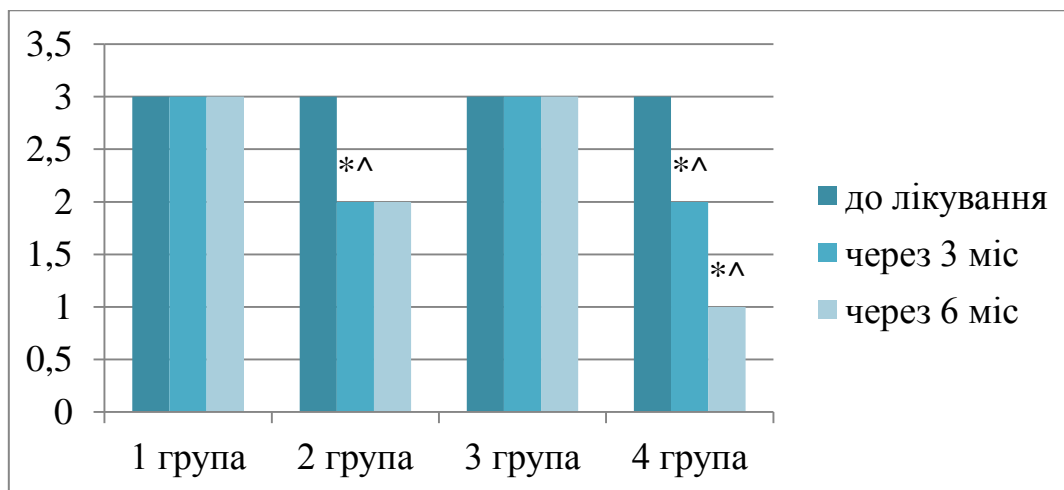


Рис. 5.5 Динаміка проявів спастичності за модифікованою шкалою Ашворта.

Примітки:

\* –  $p < 0,05$  порівняно із показниками до лікування;

^ –  $p < 0,05$  порівняно із показниками 1 групи.

Таким чином, застосування препарату НПФ та його комбінації з ЕГБ чинило позитивний вплив на функціональний стан хворих у пізньому відновному періоді II, сприяло зменшенню проявів неврологічного дефіциту, тоді як додавання ЕГБ не показало істотних змін в порівнянні з базовою терапією. Позитивну динаміку відзначали у хворих 4 групи, що отримували препарат НПФ та ЕГБ в порівнянні з показниками до лікування та 1 групою, проте вірогідної різниці між показниками 4 та 2 і 3 не було досягнуто.

5.2. Вплив комплексної терапії на когнітивні функції та емоційну сферу в хворих у відновному періоді ішемічного інсульту

Результати проведеного нейропсихологічного дослідження після лікування були наступними. Виявлено зростання загального балу за MMSE (рис. 5.6) 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 (рис. 5.7) 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 (15 [14; 16]) через 6 міс. виявився вірогідно вищим порівняно із 1 групою (13 [12; 14]) ( $p < 0,05$ ), що одержувала базову терапію.



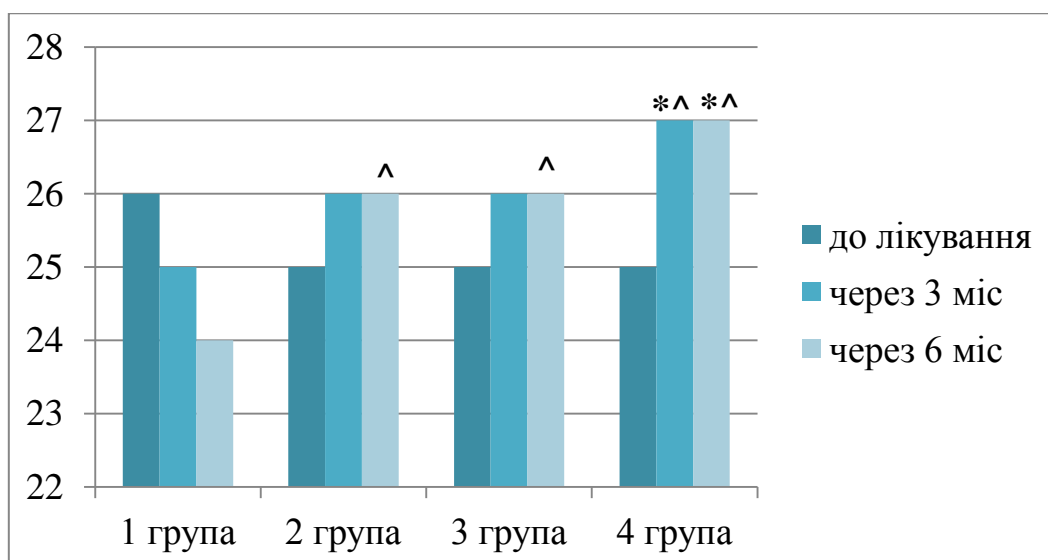


Рис. 5.6 Динаміка когнітивних порушень за шкалою MMSE у процесі лікування.

Примітки:

\* –  $p < 0,05$  порівняно із показниками до лікування;

<sup>^</sup> –  $p < 0,05$  порівняно із показниками 1 групи.

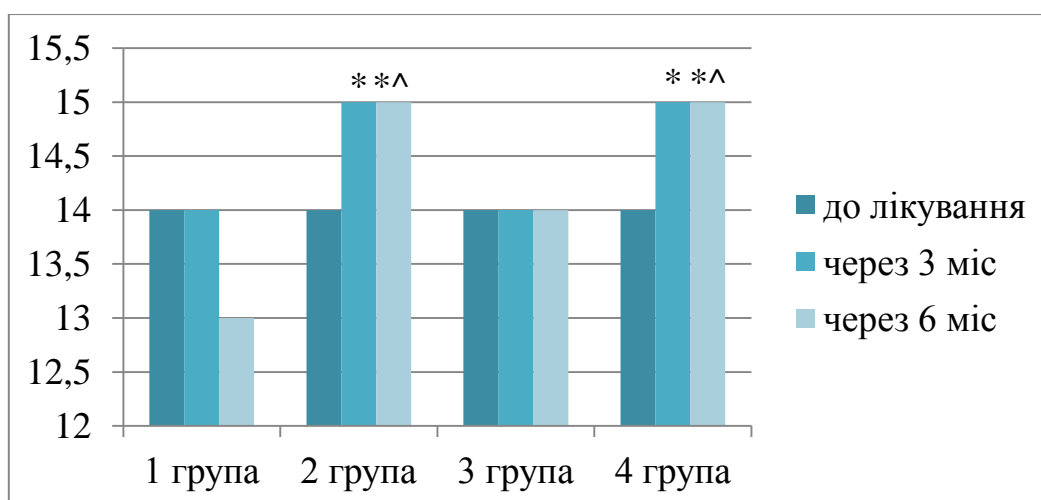


Рис. 5.7 Динаміка когнітивних функцій за шкалою FAB в процесі лікування.

Примітки:

\* –  $p < 0,05$  порівняно із показниками до лікування;

<sup>^</sup> –  $p < 0,05$  порівняно із показниками 1 групи.

При оцінці проявів КП за шкалою MoCA (рис. 5.8) 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 пацієнтів 2, 3 та

4 групах через 6 міс. після лікування оцінка за МоСА була вірогідно вищою, ніж у 1 групі (21,5 [20; 23]) ( $p<0,05$ ).

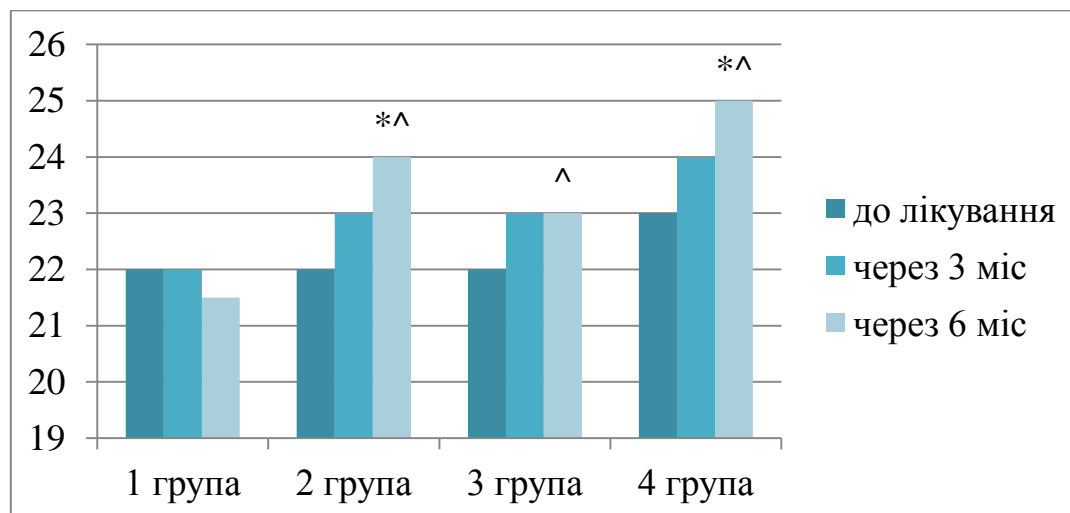


Рис. 5.8 Динаміка когнітивних функцій за шкалою МоСА в процесі лікування.

Примітки:

\* –  $p<0,05$  порівняно із показниками до лікування;

^ –  $p<0,05$  порівняно із показниками 1 групи.

При оцінці часу заповнення ТШ (рис. 5.9) через 3 міс. після проведеного лікування відзначали покращення показника у 2 та 4 групах (240 [231; 260] секунд та 235 [220; 250] секунд проти 260 [245; 270] та 250 [230; 250] секунд до лікування), проте ці зміни не досягали статистично вірогідного рівня ( $p>0,05$ ). Через 6 міс. після лікування вірогідне зниження часу заповнення ТШ до 205 [190; 210] секунд виявлено лише у 4 групі порівняно з показником до лікування (250 [215; 280]) ( $p<0,05$ ).

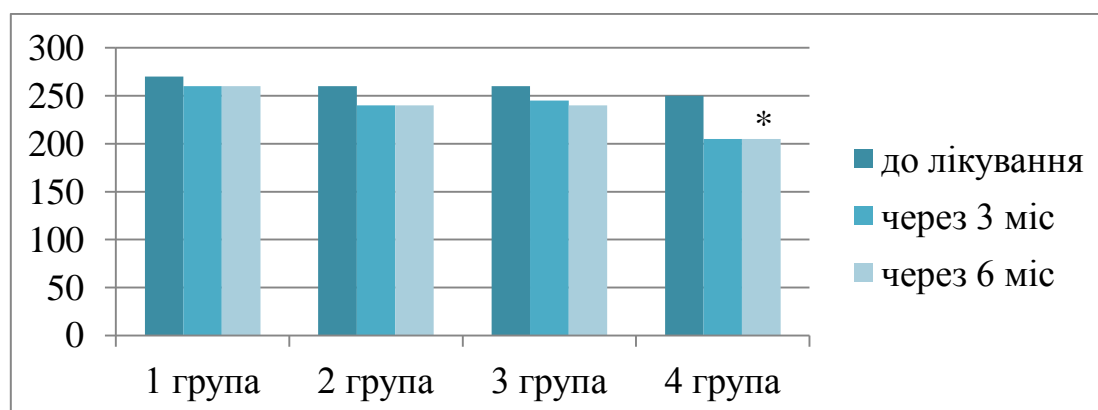


Рис. 5.9 Час заповнення таблиць Шульте в процесі лікування.

Примітка. \* –  $p < 0,05$  порівняно із показниками до лікування.

В емоційній сфері виявлено наступні зміни. При дослідженні динаміки проявів депресії за ШБ (рис. 5.10) спостерігали зниження медіани показників у 2 та 4 групах через 3 міс. (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. лікування ( $p < 0,05$ ), які все ж залишалися вищими порівняно із КГ (5 [2; 6]) ( $p < 0,05$ ).

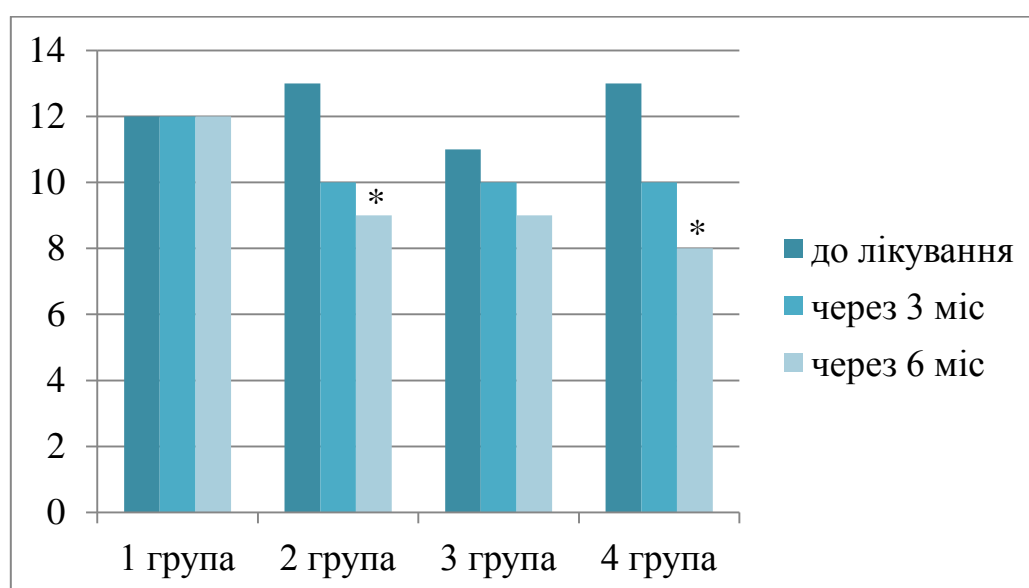


Рис. 5.10 Динаміка проявів депресії за шкалою Бека в процесі лікування.

Примітка. \* –  $p < 0,05$  порівняно із показниками до лікування

Оцінюючи прояви депресії за ШГ (рис. 5.11.) у хворих 2 й 4 групи через 6 міс. після лікування виявлено зменшення медіани балу порівняно з вихідними даними (з 13 [7; 15] до 10 [7; 11] ( $p < 0,05$ ) та з 12 [8; 16] до 8 [6; 10] ( $p < 0,05$ ) відповідно). Медіана за ШГ у 1 групі через 6 міс. після проведеного лікування не відрізнялась від початкового рівня ( $p > 0,05$ ).

При оцінці проявів ОТ за ОСХ (рис. 5.12) виявлено вірогідне зниження балів тільки в пацієнтів 4 групи із 31 [28; 35] до 26 [24; 30] балів ( $p < 0,05$ ) порівняно з 1 групою (із 31 [20; 36] до 30 [24; 30] балів). Хоча загальний бал за ОТ ОСХ через 6 міс. після лікування у всіх групах залишався вищим порівняно з КГ (21 [20; 22]).

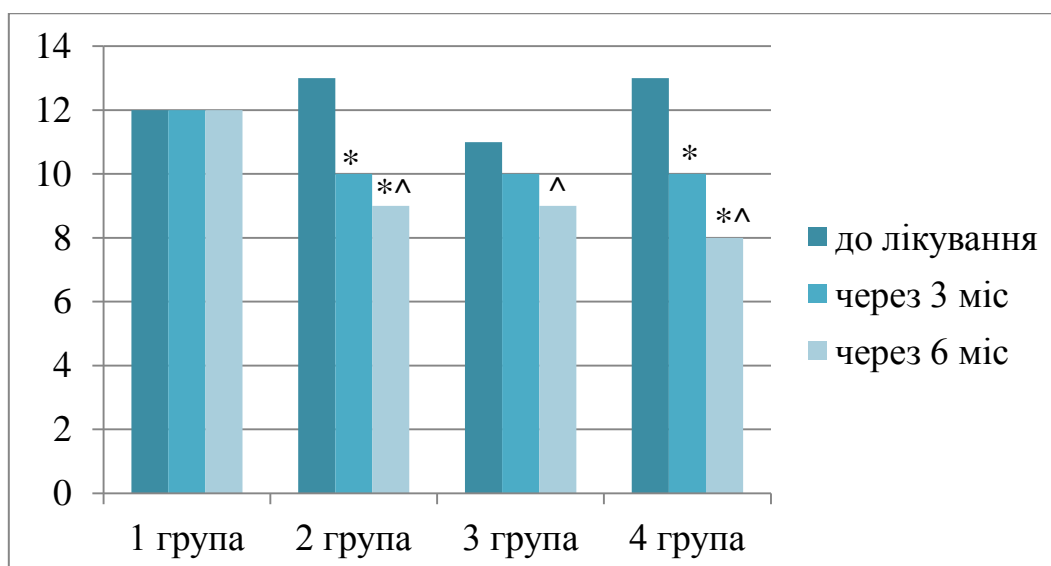


Рис. 5.11. Динаміка проявів депресії за шкалою Гамільтона.

Примітки:

\* –  $p < 0,05$  порівняно із показниками до лікування;

^ –  $p < 0,05$  порівняно із показниками 1 групи.

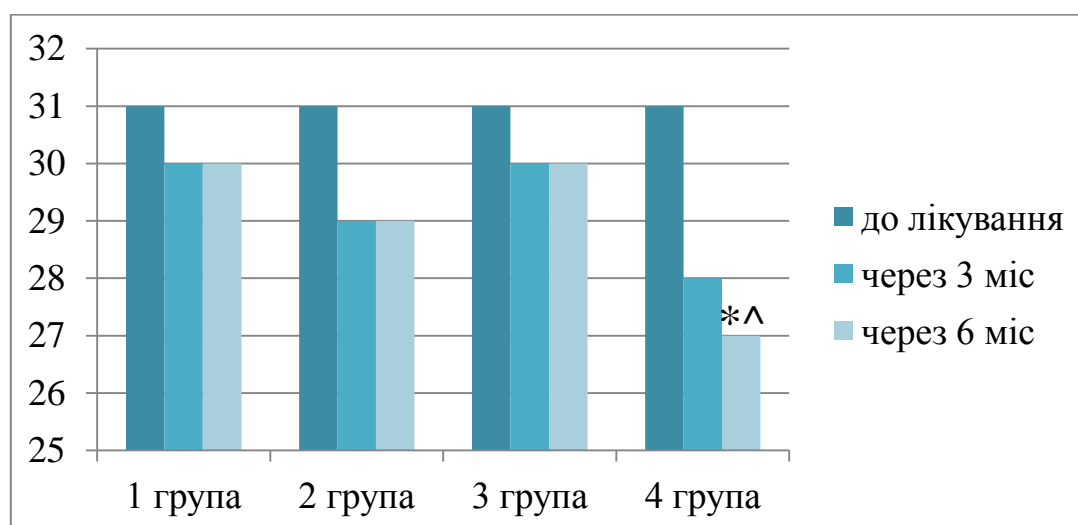


Рис. 5.12 Динаміка проявів особистісної тривожності за опитувальником Спілбергера-Ханіна.

Примітки:

\* –  $p < 0,05$  порівняно із показниками до лікування;

^ –  $p < 0,05$  порівняно із показниками 1 групи.

Показник СТ за ОСХ (рис. 5.13) після проведеного лікування вірогідно зменшився у 2 групі через 3 міс. (26 [22; 33]) та 6 міс. (26 [22; 29]) порівняно із показником до лікування 30 [25; 38] ( $p < 0,05$ ) та у 4 групі через 6 міс. до 26 [23; 30]

проти 31 [28; 40] балів до лікування ( $p<0,05$ ). Медіана СТ за ОСХ у 2 групі через 3 міс. після лікування (26 [23; 32]) виявилась вірогідно нижчою порівняно із показником 1 групи (30 [27; 36]) ( $p<0,05$ ). Проте через 6 міс. медіана СТ в усіх групах перевищувала показник КГ (23 [19; 23]) ( $p<0,05$ ).

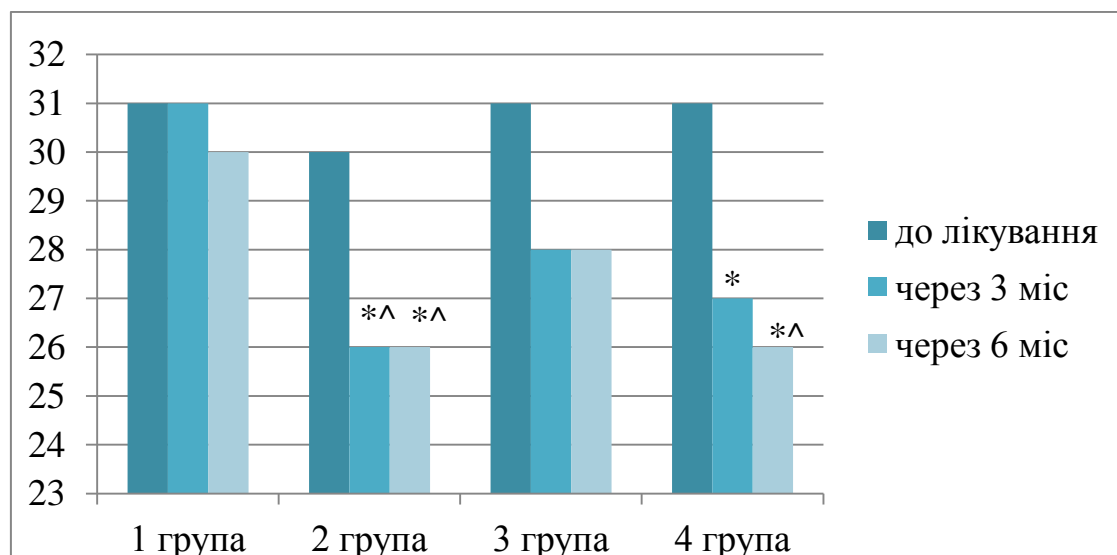


Рис. 5.13 Динаміка проявів ситуативної тривожності за опитувальником Спілбергера-Ханіна.

Примітки:

\* –  $p<0,05$  порівняно із показниками до лікування;

^ –  $p<0,05$  порівняно із показниками 1 групи.

Таким чином, результати дослідження свідчать про те, що застосування препаратів НПФ та ЕГБ може бути ефективним у лікуванні післяінсультних когнітивних розладів, що підтверджується зростанням загального балу за MMSE, FAB і МоСА, а також корекції емоційних порушень, запобігаючи їх подальшому прогресуванню.

5.3. Вплив комплексної терапії низькомолекулярних поліпептидних фракцій та екстракту гінкго білоба на церебральну гемодинаміку у хворих у відновному періоді ішемічного інсульту

В результаті аналізу церебральної гемодинаміки через 3 місяці після проведеного лікування встановлено незначне зростання  $V_{ps}$  в артеріальній ланці та

зниження венозного перевантаження, хоча ці відмінності виявились вірогідними у 3 та 4 групі ( $p < 0,05$ ) (табл. В.12). У хворих 3 групи, що приймали ЕГБ, спостерігали підвищення  $V_{ps}$  СМА на ураженій стороні на 11,7 % порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ), а також зниження  $V_{ps}$  у ОВ на 22,1 % на ураженій стороні та ПП на 19,7 % ( $p < 0,05$ ). В осіб 4 групи, що приймали НПФ та ЕГБ спостерігалось підвищення  $V_{ps}$  у СМА на 12% на ураженій стороні порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ), у ПМА – на 15% порівняно з показниками до лікування ( $p < 0,05$ ) та зниження  $V_{ps}$  у ОВ на 29,5% і ПП на 23,7% ( $p < 0,05$ ). Показник  $V_{ps}$  ОВ у 4 групі був нижчим проти показника 1 групи ( $p < 0,05$ ).

При аналізі даних РІ не виявлено вірогідних змін після лікування (табл. В.13).

При вивченні РІ (табл. В.14) констатовано незначне зниження даного показника у 2, 3 й 4 групах. У хворих 2 групи РІ зменшився на 12,4 % у СМА ( $p < 0,05$ ), у 3 групі РІ зменшився на 12,8 % – у сифоні ВСА, на 12,7 % – у СМА, на 12,7 % – у ПМА на стороні ураження відповідно ( $p < 0,05$ ). У хворих 4 групи виявлено зниження РІ на 10,2 % – у сифоні ВСА, на 14,1 % – у СМА, на 11,5 % – у ХА на стороні ураження ( $p < 0,05$ ).

Отже, наведені дані засвідчили позитивні зміни церебральної гемодинаміки під впливом комплексної терапії НПФ та ЕГБ, сприяючи зменшенню венозної дисциркуляції та показника циркуляторного опору.

#### 5.4. Вплив комплексної терапії на параметри оксидативного стресу та біоелементного спектру у хворих у відновному періоді ішемічного інсульту

У порівнянні з вихідними даними після лікування з додатковим застосуванням комплексу НПФ та ЕГБ відзначено вірогідне зниження рівня продуктів ОМБ через 3 місяці терапії. Так, у пацієнтів 2 групи, що приймали НПФ рівень АФГ<sub>н</sub> (табл. 5. 8) знизився на 16,3 % ( $p < 0,05$ ), у хворих 3 групи, що приймали ЕГБ, вміст АФГ<sub>н</sub> знизився на 15,1 % ( $p < 0,05$ ), а у 4 групі, що приймала НПФ та ЕГБ – на 21,5 % ( $p < 0,05$ ). Зміни показника АФГ<sub>н</sub> 1 групи не досягнули рівня вірогідності ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 5.8

Динаміка рівня продуктів ОМБ у сироватці крові хворих у відновному періоді ішемічного інсульту під впливом комплексного лікування

Продукти ОМБ	Терміни лікування	Клінічні групи хворих			
		1 група	2 група	3 група	4 група
АФГ <sub>Н</sub> ( $\lambda = 356$ нм)	До лікування	2,26 [2,01; 2,45]	2,27 [2,12; 2,42]	2,25 [2,18; 2,34]	2,14 [1,96; 2,23]
	Через 3 міс.	2,21 [2,01; 2,40]	1,90 [1,85; 1,99]*	1,91 [1,90; 1,99]*	1,58 [1,04; 1,75]*^
КФГ <sub>Н</sub> ( $\lambda = 370$ нм)	До лікування	1,81 [1,44; 1,87]	2,03 [1,89; 2,12]	1,99 [1,96; 2,08]	1,68 [1,45; 1,87]
	Через 3 міс.	1,79 [1,41; 1,88]	1,72 [1,62; 1,87]*	1,74 [1,65; 1,869]*	1,26 [0,72; 1,32]*^
АФГ <sub>О</sub> ( $\lambda = 430$ нм)	До лікування	0,68 [0,62; 0,75]	0,75 [0,58; 0,89]	0,80 [0,71; 0,83]	0,67 [0,58; 0,73]
	Через 3 міс.	0,67 [0,59; 0,72]	0,67 [0,62; 0,67]	0,66 [0,65; 0,73]*	0,63 [0,52; 0,69]
КФГ <sub>О</sub> ( $\lambda = 530$ нм)	До лікування	0,43 [0,38; 0,49]	0,44 [0,38; 0,52]	0,42 [0,36; 0,53]	0,43 [0,37; 0,50]
	Через 3 міс.	0,41 [0,38; 0,46]	0,37 [0,31; 0,41] *^	0,34 [0,29; 0,42] *^	0,32 [0,30; 0,38]*^

Примітки:

\* –  $p < 0,05$  порівняно з показником до лікування;

^ –  $p < 0,05$  порівняно з показником 1 групи.

Вміст КФГ<sub>Н</sub> після лікування у всіх групах був нижчим порівняно з вихідними даними, зокрема у 2 групі показник знизився на 15,3 % ( $p < 0,05$ ), у 3 групі – на 12,6 % ( $p < 0,05$ ), у 4 групі – на 26,1 % ( $p < 0,05$ ). Зниження КФГ<sub>Н</sub> у 1 групі не було вірогідним ( $p > 0,05$ ). Рівень АФГ<sub>О</sub> у всіх групах був нижчим порівняно до лікування, однак вірогідне зниження показника виявлено лише у 3 групі на 17,5 % (0,66 [0,65; 0,73] проти 0,80 [0,71; 0,83] ( $p < 0,05$ )). Зниження КФГ<sub>О</sub> виявлено у хворих 2 групи на 16 % ( $p < 0,05$ ), на 19 % ( $p < 0,05$ ) у хворих 3 групи та на 25 % ( $p < 0,05$ ) у 4 групі.

Після проведеного лікування активність ГП (рис. 5.14) зросла у 2 групі на 33,3 % (0,16 [0,14; 0,18] проти 0,12 [0,09; 0,15] мкмоль/хв\*мг) ( $p < 0,05$ ), у 3 групі – на

30,7 % (0,17 [0,14; 0,20] проти 0,13 [0,09; 0,16] мкмоль/хв\*мг) ( $p<0,05$ ) і на 50,0 % – у 4 групі (0,18 [0,15; 0,20] проти 0,12 [0,11; 0,16] мкмоль/хв\*мг) ( $p<0,05$ ), що вірогідно перевищило значення 1 групи (0,12 [0,11; 0,14] мкмоль/хв\*мг) ( $p<0,05$ ).

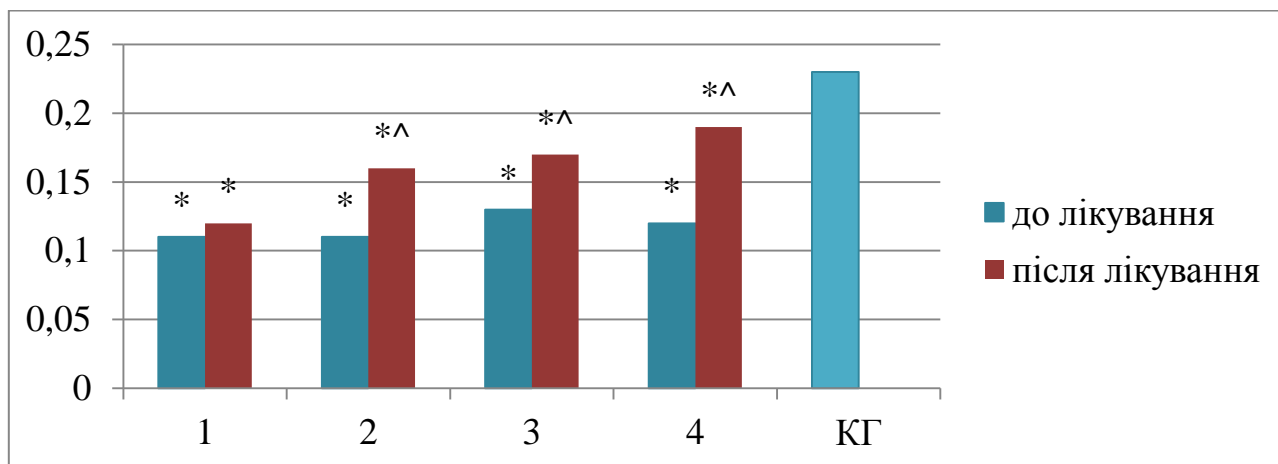


Рис. 5.14 Динаміка активності глутатіонпероксидази під впливом комплексного лікування.

Примітки:

\* –  $p<0,05$  порівняно з КГ;

^ –  $p<0,05$  порівняно з показником до лікування.

Активність ГР (рис. 5.15) зросла на 12,5 % у 2 групі (0,038 [0,036; 0,040] проти 0,032 [0,030; 0,035] мкмоль/хв\*мг) ( $p<0,05$ ), у 3 групі – на 18,2 % (0,039 [0,032; 0,039] проти 0,033 [0,030; 0,035] мкмоль/хв\*мг) ( $p<0,05$ ), а у хворих із 4 групи – на 29 % (0,040 [0,039; 0,042] проти 0,031 [0,029; 0,034] мкмоль/хв\*мг) ( $p<0,05$ ).

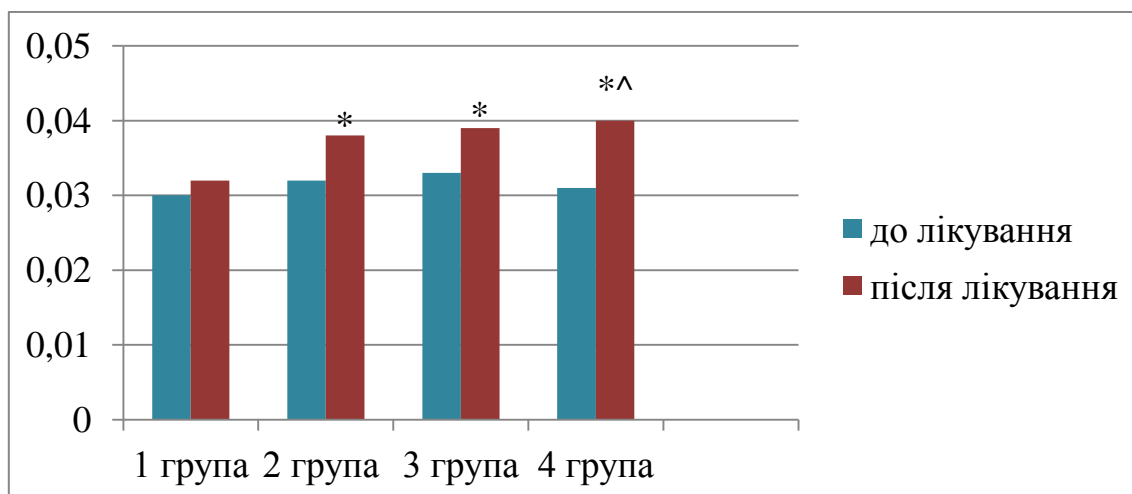


Рис. 5.15 Динаміка активності глутатіонредуктази під впливом комплексного лікування.



Примітки:

\* –  $p < 0,05$  порівняно з показником до лікування;

^ –  $p < 0,05$  порівняно з показником 1 групи

Дослідження динаміки рівня біоелементів виявило вірогідне зростання рівня міді та цинку після проведеного лікування. Зокрема, у пацієнтів 2 групи, що отримували НПФ, концентрація міді (рис. 5.16) 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] ( $p < 0,05$ )). Показники міді у 1 та 3 групах не відрізнялися від показників до лікування ( $p > 0,05$ ).

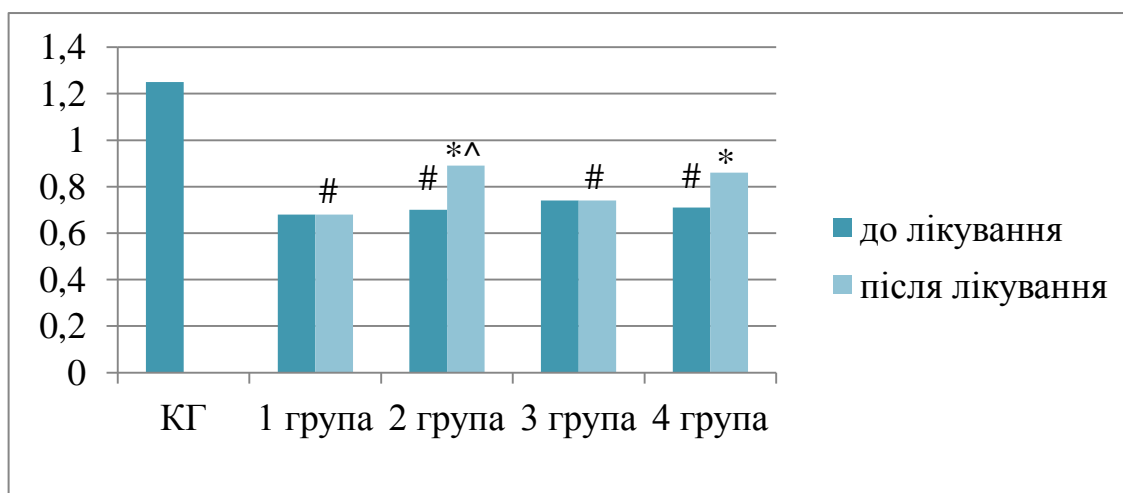


Рис. 5.16 Динаміка концентрації міді в процесі лікування.

Примітки:

\* –  $p < 0,05$  порівняно з показником до лікування;

^ –  $p < 0,05$  порівняно з показником 1 групи;

# –  $p < 0,05$  порівняно з показником КГ.

Концентрація цинку (рис. 5.17) 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] ( $p < 0,05$ )), а в осіб 1 та 3 груп вміст цинку не відрізнявся від показників до лікування ( $p > 0,05$ ). Щодо рівня кобальту не виявлено вірогідної різниці між групами пацієнтів ( $p > 0,05$ ).

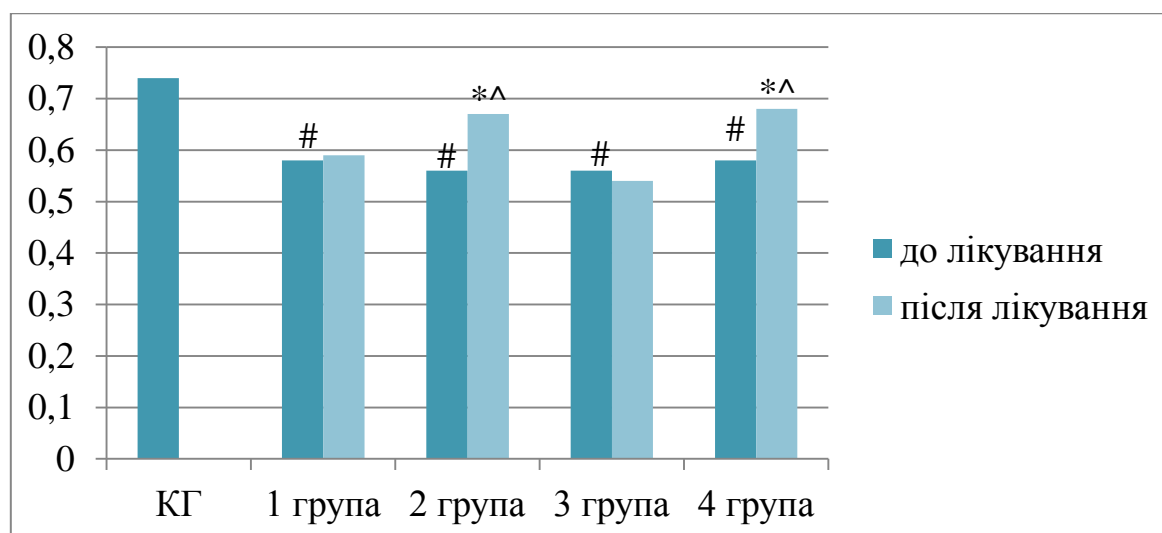


Рис. 5.17 Динаміка концентрації цинку в процесі лікування.

Примітки:

\* –  $p < 0,05$  порівняно з показником до лікування;

^ –  $p < 0,05$  порівняно з показником 1 групи;

# –  $p < 0,05$  порівняно з показником КГ.

Таким чином, застосування НПФ та ЕГБ сприяло зменшенню інтенсивності оксидативного стресу, що супроводжувалось зниженням продуктів окисної модифікації білків і зростанням активності ферментів-антиоксидантів глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази. Крім того, додавання препарату НПФ призводило до вірогідних змін концентрації міді та цинку, тоді як базова терапія та ЕГБ не впливали на рівень даних біоелементів.

#### 5.5. Вплив комплексної терапії на ендотеліальну функцію та рівень нейрон-специфічної енолази у хворих у відновному періоді ішемічного інсульту

При дослідженні рівня sE-селектину (рис. 5.18) в сироватці крові пацієнтів через 3 місяці після лікування виявлено вірогідне 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) ( $p < 0,001$ ). Найбільш виражену позитивну динаміку виявлено у хворих 4 групи, де концентрація sE-селектину зменшилась на 25,6 % (44,0 [41,5; 50,3] нг/мл проти 58,8 [53,8; 62,6] нг/мл) ( $p < 0,001$ ), хоча показники не досягали значень КГ ( $p < 0,05$ ). 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] ( $p<0,05$ )). Позитивна динаміка зниження рівня sE-селектину корелювала з покращенням загального балу за NIHSS ( $r=0,44$ ;  $p=0,021$ ) та когнітивних функцій за MMSE і MoCA ( $r=-0,38$ ;  $p=0,041$  і  $r=-0,38$ ;  $p=0,042$  відповідно). Наведені дані свідчать про те, що динаміку змін концентрації sE-селектину в сироватці крові можна використовувати як маркер ефективності запропонованого лікування. І навпаки, збільшення концентрації sE-селектину може свідчити про неефективність лікувальних заходів.

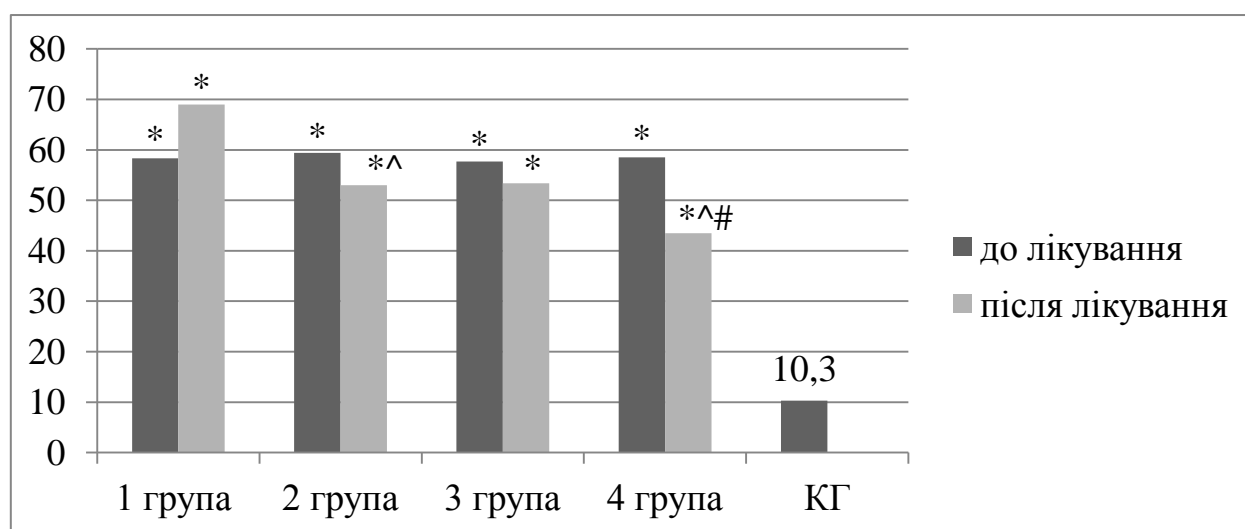


Рис. 5.18 Динаміка рівня sE-селектину у хворих залежно від тактики лікування

Примітки:

\* –  $p<0,05$  порівняно з КГ;

^ –  $p<0,05$  порівняно з показником до лікування;

# –  $p<0,05$  порівняно з показником 1 групи.

Аналіз змін сироваткової концентрації НСЕ (рис. 5.19) 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 16 % (11,2 [7,6; 12,9] нг/мл проти 14,2 [9,1; 16,2] нг/мл) ( $p<0,05$ ) і на 21,5 % у 4 групі (11,7 [7,9; 13,4] нг/мл проти 14,9 [8,4; 18,4] нг/мл) ( $p<0,05$ ). У 1 групі спостерігалась теноврологічного дефіцитуенція до підвищення рівня НСЕ після лікування на 11 % (14,6 [8,8; 15,5] нг/мл до та 16,2

[10,4; 17,0] нг/мл після лікування) ( $p < 0,05$ ). Медіана активності НСЕ через 3 місяці після лікування залишалася вищою порівняно з КГ 3,8 [3,2; 7,5] ( $p < 0,05$ ).

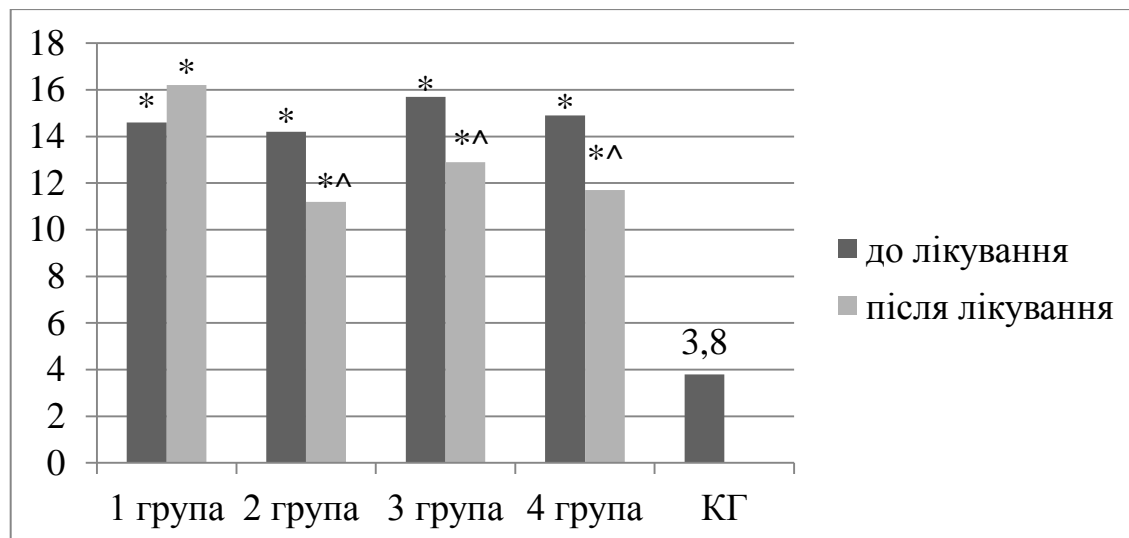


Рис. 5.19 Динаміка медіани активності НСЕ залежно від тактики лікування

Примітки:

\* –  $p < 0,05$  порівняно з КГ;

^ –  $p < 0,05$  порівняно з показником до лікування.

Отримані результати свідчать про те, що додавання до базової терапії комбінації НПФ та ЕГБ призводить до зниження показника sE-селектину та нейрон-специфічної енолази, тоді як базова терапія без включення даної комбінації не приводила до покращення даних параметрів і навпаки спостерігалось їх незначне зростання після лікування.

Наводимо приклад витягу з медичної карти стаціонарного хворого № 257813 при комплексному лікуванні у пізньому відновному періоді II із застосуванням кортексину та білобіл-інтенс:

Хворий Г., 58 років, знаходився на стаціонарному лікуванні у відділенні судинної неврології з діагнозом: Стан після перенесеного ішемічного інсульту (27.09.12р.) в басейні правої СМА з помірним лівобічним геміпарезом, порушенням функції статика та ходи. Гіпертонічна хвороба III. Ангіопатія сітківки очей.

Поступив зі скаргами на на слабкість, затерпання в лівих кінцівках, обмеження рухів в них, затруднення ходи, головокружіння, періодичні приступи погіршення стану (підйом АТ, серцебиття, відчуття страху). 27.09.12 року переніс ішемічний

інсульт, лікування в неврологічному відділенні відділенні за місцем проживання, госпіталізований у відділення судинної неврології ОКЛ.

Об'єктивно: АТ-180/100 – 140/95 мм. рт. ст., Р-86 уд/хв, недостатність VII пари ЧМН зліва, девіація язика вліво, сухожилкові рефлекси  $S > D$ , симптом Бабінського зліва, симптом Марінеско-Радовічі позитивний з обох сторін, лівобічна гемігіпестезія, помірний геміпарез зліва: сила в нозі знижена до 2,5-3 балів, в руці – до 3-4 балів. Рівень неврологічного дефіциту – 10 балів. Консультований терапевтом, кардіологом, окулістом. На МРТ: МР-ознаки вогнищевого ураження білої речовини головного мозку. ЕКГ – ритм синусовий, правильний, ознаки помірних змін міокарду. Дуплексне сканування екстракраніальних судин: ознак стенозів, компресій не виявлено. Дуплексне сканування інтракраніальних судин: Vps по судинах обох басейнів знижені асиметрично, асиметрія по каротидному басейну справа, кровотік справа знижений на 20 %, еластика знижена, гіпертонус судинної стінки, венозне повнокрів'я мозку: права середньомозкова артерія – 64,1 см/с, ліва – 79,5 см/с, права біфуркація внутрішньої сонної артерії – 65,4 см/с, ліва – 74,3 см/с, права передньомозкова артерія – 56,5 см/с, ліва – 63,7 см/с.

В розробленій індивідуальній карті обстеження хворого фіксували 3 візити (до лікування, через 3 міс. та через 6 міс. після проведеного лікування), під час яких аналізувалися неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS; функціональний статус за індексом Бартел, шкалою Ренкіна; когнітивні функції за MMSE, FAB, MoCA, таблиці Шульте; емоційна сфера за шкалою тривоги Гамільтона, шкали депресії Бека. Лабораторне обстеження проводили до та через 3 міс. після лікування.

Лікування: кортексин по 2 мл (10 мг) внутрішньом'язово 1 раз на день - впродовж 10 днів з повторним курсом через 1 місяць (всього 2 курси), Білобіл-інтенс 1 т (120 мг) 2 рази на день впродовж 3 місяців, кардіомагніл 75 мг, нейромідин, лозап плюс (50 мг лозартану), аторвастатин 10 мг.

Результати дослідження пацієнта Г. представлені в табл. 5.9

Таблиця 5.9

Результати дослідження пацієнта Г. за індивідуальною картою обстеження

Шкала, бали	До лікування	Через 3 міс.	Через 6 міс
NIHSS	10	8	6
Індекс Бартел	70	80	85
Шкала Ренкін	2	1	1
MMSE	24	26	26
MoCA	23	25	25
FAB	15	16	16
Шкала тривоги Гамільтона	15	10	10
Шкала депресії Бека	11	9	9
Лабораторне обстеження:			
Показник	До лікування	Через 3 міс. після лікування	
sE-селектин, нг/мл	58,6	45,5	
HCE, нг/мл	14,5	11,2	
АФГ <sub>н</sub> ум.од.	2,14	1,34	
КФГ <sub>н</sub> ум.од.	1,64	0,91	
АФГ <sub>о</sub> ум.од.	0,75	0,43	
КФГ <sub>о</sub> ум.од.	0,38	0,11	
ГР мкмоль/хв*мг	0,029	0,04	
ГП мкмоль/хв*мг	0,12	0,18	

Через 6 міс. після лікування зросла сила в лівій руці до 4,5 балів, в нозі – до 3,5-4 балів, рівень неврологічного дефіциту за NIHSS знизився до 6 балів, покращилися показники когнітивного статусу (за шкалою MMSE 26 балів). Іневрологічного дефіцитуекс Бартел збільшився і становив 85 балів. Показник тривоги та депресії зменшився та становив 10 і 9 балів відповідно.

V<sub>ps</sub> по судинах каротидного басейну: права середня мозкова артерія – 79,5 см/с, ліва – 81,2 см/с, права біфуркація внутрішньої сонної артерії – 74,3 см/с, ліва – 78,1см/с, права передня мозкова артерія – 63,7 см/с, ліва – 67,1 см/с. sE-селектин

зменшився до 45,5 нг/мл, НСЕ – до 11,2 нг/мл, знизились показники ОМБ, підвищився рівень ГП і ГР до 0,18 і 0,04 відповідно.

Наведені аргументи дозволяють рекомендувати комбінацію препаратів НПФ та ЕГБ в складі терапії пізнього відновного періоду ішемічного інсульту.

Зазначений вище спосіб лікування хворих із перенесеним ІІ впроваджено в практичну діяльність ряду лікувально-профілактичних закладів та захищено Патентом на корисну модель.

### **Матеріали даного розділу опубліковані в таких наукових працях:**

1. 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.
2. 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.
3. Спосіб оптимізації комплексного лікування постінсультних рухових та когнітивних розладів в осіб середнього та похилого віку у відновному періоді ішемічного інсульту / Т.Д. Грицюк, Р.Д. Герасимчук. – Інформаційний лист № 26-2014 випуск 6 з проблеми «Неврологія» протокол № 23 від 23.12.2013 р. – 2 с.
4. Спосіб лікування ішемічного інсульту в відновному періоді: пат. 106456 UA, МПК (2016.01) A61B 5/02, A61B 5/021 A61B 8/00. / Т.Д. Грицюк, Р.Д. Герасимчук (UA) заявник і патентовласник Т.Д. Грицюк, Р.Д. Герасимчук (UA) . - № u2015 10769; заявл. 05.11.2015; опубл. 25.04.2016, Бюл. № 8. – 4 с.

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В даний час у світі зберігається актуальність проблеми мозкового інсульту, що обумовлена збільшенням числа хворих на це захворювання протягом останніх 50 років [140, 145]. У світі щорічно відбувається більше 16 млн. інсультів і, внаслідок яких 6 млн. осіб помирає [132].

Залежно від економічної ситуації захворюваність на інсульт в різних країнах зростає на 40-100 %. [77]. З числа тих, які вижили, більше 60 % пацієнтів стають інвалідами, причому значна їх частина залежить від оточуючих або потребує стороннього догляду [137, 163, 248].

Велике значення для цієї категорії хворих мають правильно сплановані реабілітаційні заходи, що є ефективними у 80 % пацієнтів, у 10 % відмічається повне спонтанне відновлення порушених функцій і тільки в 10 % реабілітаційні заходи безперспективні [31, 81].

Метою роботи було підвищити ефективність лікування післяінсультних рухових, когнітивних і емоційних порушень у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту шляхом включення нейропротекторних та вазоактивних препаратів у комплексну терапію.

При проведенні нашого дослідження під спостереженням знаходилося 120 хворих у пізньому відновному періоді ІІ (через 6 місяців після гострого порушення мозкового кровообігу). Із них 86 осіб – пацієнти із півкульним ІІ (1 група) і 34 особи – пацієнти з ІІ у вертебробазиллярному басейні (2 група). Медіанний вік становив 55,9 [51; 61]. У 39 % хворих ІІ був локалізований у лівій СМА, у 33 % – у правій СМА, у 28 % – у вертебробазиллярному басейні. 85 (70,8 %) хворих перенесли атеротромботичний ІІ, 25 (20,8 %) пацієнтів – кардіоемболічний, у 10 випадках (8,3 %) спостерігалися лакунарні ІІ. КГ склали 20 практично здорових осіб (9 чоловіків і 11 жінок). Медіанний вік становив 50 [49; 57].

Серед факторів ризику, що сприяли розвитку ІІ в обстежених пацієнтів основних груп переважали: артеріальна гіпертензія – у 111 (92,5 %) хворих, ішемічна хвороба серця – у 105 (87,5 %), фібриляція передсердь – у 32 (26,6 %),



метаболічний синдром – у 75 (62,5 %), тютюнопаління – у 68 (56,6 %), цукровий діабет – у 25 (20,8 %), інфаркт міокарду в анамнезі – у 2 (1,6 %).

Серед скарг у хворих у пізньому відновному періоді II переважали: головний біль у 110 (91,6 %) хворих, відчуття оніміння кінцівок – у 114 (95 %), слабкість в кінцівках – у 96 (80 %), хиткість ходьби – у 77 (64,1 %), порушення мови – у 30 (25 %), зниження пам'яті – у 93 (77,5 %) та розлади сну – у 85 (70,8 %) пацієнтів.

У неврологічному статусі домінували наступні синдроми: центральний геміпарез, анізорефлексія, гемігіпестезія, атаксія й астенія.

Прояви неврологічного дефіциту складали 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 %) – неврологічний дефіцит 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 1 групи було 11 (13,0 %) осіб із вираженою залежністю, 62 (72,0 %) пацієнтів із помірною залежністю та 13 (15,1 %) із легкою залежністю від сторонньої допомоги, а в хворих 2 групи переважали особи з помірною залежністю 31 (91 %). 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 (47,0 %) і 14 (41,0 %) осіб 2 групи спостерігались легкі та помірні порушення відповідно.

Ступінь важкості та розподілу спастичності оцінювали за допомогою МША. Найвища ступінь спастичності (оцінка за МША більше 4 балів) найчастіше розвивалась в м'язах верхньої (18,5 %), ніж в м'язах нижньої (6 %) кінцівки, хоча поширеність спастичності не відрізнялась між верхніми та нижніми кінцівками. Спастичні положення рук і пальців стислі в кулак пальці були стійкими тільки у 2 пацієнтів. У 66 (55 %) пацієнтів не виявлено підвищення тону м'язів. Отримані нами дані співпадають з результатами дослідження Urban P.P. et al. (2010), які виявили, що спастичність розвинулася у 42,6 % з 211 пацієнтів через 6 місяців після інсульту, але важка спастичність була відносно рідкісним явищем. Предикторами

розвитку спастичності були важкі ступені парезу і гемігіпестезія в гостру фазу інсульту [232].

Для оцінки мобільності пацієнтів використовували ІМР. При цьому виявлено відмінності профілю рухових навичок у хворих із ППІ та ВББ локалізації. Медіана за ІМР була вірогідно нижчою ( $p < 0,05$ ) порівняно із КГ в осіб 1 та 2 груп, проте в осіб 1 групи оцінка була вірогідно нижчою, ніж у 2 групі ( $p < 0,05$ ). В структурі хворих 1 групи за оцінкою ІМР переважали пацієнти із помірними (6-10 балів) та мінімальними (11-15 балів) руховими порушеннями (РП), тоді як в 2 групі частка осіб із помірними та мінімальними РП практично не відрізнялась. Відсоток хворих із значними РП був вірогідно вищим у хворих 1 групи ( $p < 0,05$ ).

За даними літератури післяінсультні когнітивні порушення різного ступеня важкості виявляються у 40-70 % пацієнтів, які перенесли інсульт, в середньому приблизно у половини пацієнтів, що залежить від країн, раси та діагностичних критеріїв [182, 186], а також таких факторів ризику, як похилий вік, низький рівень освіти, сімейний анамнез, генетична схильність, судинна коморбідність, транзиторна ішемічна атака в анамнезі, повторний ІІ та депресивні розлади. Нейровізуалізаційні критерії післяінсультної деменції включають “німі” інфаркти мозку, зміни білої речовини, лакунарні інфаркти й атрофію медіальних відділів скроневої частки [133, 241].

У загально-наукових дослідженнях із корекцією віку (Adjustment For Age) у людей із інсультом в анамнезі поширеність деменції становить приблизно 30 %, тобто у 3-5 разів є більшою, ніж у тих, хто не мав жодного виявленого інсульту [173]. Частота деменції у людей похилого віку з більш тривалим періодом спостереження зростає з 10 % на 1 рік до 32 % через 5 років [19]. Оцінка поєднаної поширеності деменції після інсульту менш, ніж через рік після інсульту, становила від 7,4 % у популяційних дослідженнях першого в анамнезі інсульту до 41,3 % (29,6-53,1) – у лікарнях. У дослідженні Newcastle CogFAST (когнітивна функція після інсульту) є повідомлення, що 41 % хворих були стабільними та 50 % відзначали покращення через 15 місяців, в яких деменція розвинулась через 3 місяці після

інсульту. У паралельному дослідженні CogFAST – Нігерії 40 % людей, що вижили після інсульту, мали когнітивні розлади без деменції та 8,4 % були дементними через три місяці після інсульту [172]. Відповідно до інших досліджень, використовуючи тримісячну розробку перед початком спостереження, затримка деменції після інсульту оцінювалася щонайменше у 25 % осіб із різними факторами ризику. Крім того, у Хельсінкському дослідженні [197] нещодавно повідомлялося, що до 83 % осіб, що вижили після інсульту, демонструють когнітивні порушення принаймні в одному, у той час як 50 % порушено в декількох (>3) когнітивних доменах. Важливо відзначити, що у 71 % випадків із хорошим клінічним відновленням протягом 3 місяців все ще виявляються порушення пам'яті та виконавчих функцій [125, 127].

Отже, виявлення механізмів нейро-когнітивних розладів після інсульту дозволить створити ефективну стратегію для полегшення та профілактики симптомів. Контроль факторів ризику судинних захворювань є необхідним для зменшення важкості когнітивної дисфункції після інсульту.

Дослідження когнітивних функцій нами проводилось за допомогою шкал MMSE, MoCA, FAB, ТМГ, Шульте. Когнітивний дефіцит спостерігався у 103 (85,8 %) хворих за MMSE, у 109 (90,8 %) за MoCA та у 94 (78,3 %) хворих за FAB. Медіана оцінки КП за всіма шкалами в пацієнтів з різною локалізацією інфаркту була вірогідно нижчою порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ), проте у хворих із ІІ у ВББ оцінка за MMSE і MoCA була вірогідно вищою порівняно з хворими з лівопівкульним інсультом (ЛПІ) ( $p < 0,05$ ).

Медіана за MMSE становила 25 [24; 26] балів ( $p < 0,05$ ), що відповідає рівню помірних КП. Медіана оцінки когнітивних функцій за шкалою FAB становила 14 [13;15] балів ( $p < 0,05$ ), що відповідає рівню помірної лобової дисфункції. При виконанні ТМГ у хворих з ЛПІ виявлено незначні неточності при розміщенні стрілок, що відповідало 8 [7; 9] балам порівняно з 10 [10; 10] балами КГ ( $p < 0,05$ ). Час заповнення таблиць Шульте вірогідно відрізнявся від КГ і склав 250,5 с [219; 289] ( $p < 0,05$ ).

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 ( $p < 0,001$ ). Було виявлено вірогідні відмінності за субтестами шкали MMSE. Для хворих із ІІ у ВББ та ППІ був характерним вірогідно нижчий бал порівняно із КГ за субтестом шкали MMSE «Концентрація уваги» ( $p < 0,05$ ). При ЛПІ спостерігались відмінності за субтестами «Концентрація уваги» ( $p < 0,05$ ), «Функції мови» ( $p < 0,05$ ) та «Комплексні команди» ( $p < 0,05$ ) порівняно із КГ, а також вірогідно нижчий бал за субтестами «Функції мови» та «Комплексні команди» порівняно із ППІ та ІІ у ВББ ( $p < 0,05$ ).

За шкалою MoCA 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. При оцінці субтестів за шкалою MoCA у хворих з ІІ у ВББ виявлено вірогідні відмінності за субтестами «Увага» порівняно з ППІ й ЛПІ ( $p < 0,05$ ), «Зорово-конструктивні навички» та «Відкладене повторення» порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ) та «Мова» порівняно з хворими з ЛПІ ( $p < 0,05$ ).

В структурі хворих за FAB 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 %). При виконанні субтестів за шкалою FAB відзначено вірогідно нижчий бал у хворих з ЛПІ за субтестом «Швидкість мови» порівняно із КГ, ППІ та ІІ у ВББ. У хворих з півкульним інсультом та ІІ у ВББ виявлено вірогідні відмінності за субтестом «Ускладнена реакція вибору» порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ) та «Динамічний праксис» порівняно з КГ та ІІ у ВББ ( $p < 0,05$ ).

Дослідження емоційної сфери пацієнтів за допомогою ШГ, ШБ, ОСХ виявило депресивні та тривожні розлади, що вірогідно відрізнялися від показників КГ.

Прояви депресивних порушень були більш вираженими у пацієнтів з ЛПІ із вірогідно вищим балом за ШБ і ШГ 15 [9; 15] і 13 [8; 16] порівняно з особами з ПІ у ВББ 8 [7; 12] і 8,5 [7; 14] відповідно ( $p < 0,05$ ). Для пацієнтів основних груп були характерні вірогідно вищі бали тривоги за ОТ ОСХ порівняно із КГ ( $p < 0,05$ ), проте без вірогідних відмінностей між групами ( $p > 0,05$ ).

У структурі емоційних порушень у хворих з ЛПІ виявлено більшу частку осіб з проявами депресії за шкалою Бека (61,7 % проти 33,3% з ППІ та проти 32,4 % пацієнтів, що перенесли ПІ у ВББ ( $p < 0,05$ )) та Гамільтона (48,9 % проти 23,5 % осіб з ПІ у ВББ ( $p < 0,05$ )). Розподіл хворих за шкалою депресії Гамільтона 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.

Виявлено вірогідні кореляції ( $p < 0,05$ ) між показниками клініконеврологічних шкал неврологічного дефіциту, функціонального стану пацієнтів, КП та емоційних розладів. Зокрема, ступінь депресивних розладів за ШГ корелював із оцінкою неврологічного дефіциту за NIHSS і МШР ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ;  $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$  відповідно) та зворотно корелював з ІБ та ІМР ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ;  $r = -0,37$ ;  $p < 0,05$  відповідно) та оцінкою за MMSE, MoCA, ТМГ ( $r = -0,28$ ;  $p = 0,001$ ;  $r = -0,25$ ;  $p = 0,005$ ;  $r = -0,38$ ;  $p < 0,001$  відповідно). Прояви СТ та ОТ за ОСХ наростали при високих значеннях за шкалами NIHSS ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,001$ ;  $r = 0,37$ ;  $p < 0,001$  відповідно) і МШР ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ;  $r = 0,45$ ;  $p < 0,001$  відповідно) та зворотно корелювали з ІБ ( $r = -0,40$ ;  $p < 0,001$ ;  $r = -0,42$ ;  $p < 0,001$  відповідно), ІМР ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,001$ ) та оцінкою за ТМГ ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,0001$ ), FAB ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,003$ ), MMSE ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,011$ ). Встановлено слабкий зворотній кореляційний зв'язок між вираженістю депресивних симптомів за ШБ та оцінкою когнітивних функцій за MMSE ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,007$ ), MoCA ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,011$ ) та ТМГ ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,001$ ).

Таким чином, виявлено, що у пізньому відновному періоді ПІ найбільш валідними шкалами для діагностики когнітивних розладів є MoCA, яка дозволила діагностувати КП у 90,8 % хворих, а для емоційних розладів – шкали депресії

Гамільтона й Бека, при яких виявлено депресію за ШГ й ШБ – у 44,2 % і 41,6 % хворих відповідно. Частота даних порушень була вірогідно вищою в осіб з ЛПІ. Отримані нами дані узгоджуються з результатами в ряді досліджень [168, 241, 250]. Виявлено залежність проявів депресії від функціонального стану та когнітивних функцій, що підтверджується кореляційними зв'язками середньої сили та може свідчити про нейромедіаторний дисбаланс, а саме зниження зворотнього захоплення холіну та щільності М-холінорецепторів у фронтальній корі та гіпокампі – ділянках мозку, що пов'язані з реалізацією когнітивних функцій [182, 242, 253].

При дуплексному скануванні екстракраніальних судин виявлено стенозуючу патологію сонних та хребцевих артерій різної локалізації і ступеня, деформацію анатомічного ходу, перегин та їх звивистість. Хворі із стенозом ВСА 60-90 % були проконсультовані судинним хірургом; рекомендовано хірургічне втручання, від чого пацієнти відмовились. Серед всіх обстежених у 66 (55 %) хворих зафіксовані ендовазальні утворення у вигляді АСБ: у ВСА - в 61 (42,5 %) та у 5 (4,2 %) хворих – у ХА, які мали різну ехогенність. АСБ II типу – гетерогенні-гіпоехогенні – були виявлені у 17 (26%) хворих, бляшки III типу – гетерогенні з переважно гіперехогенним (“щільним”) компонентом – виявлені у 10 (15%) хворих і IV типу – гомогенно-гіперехогенні (“щільні”) АСБ – у 39 (59%) хворих. Таким чином, нестабільні бляшки (II і III типу) були виявлені у 27 (41%) пацієнтів у зв'язку з чим було прийнято рішення про збільшення дози статину або заміну на інший препарат.

Дослідження впливу гемодинамічних параметрів на прояви неврологічного дефіциту, когнітивну та емоційну сферу хворих дозволили виявити, що ступінь стенозу ВСА вірогідно корелював із проявами неврологічного дефіциту за NIHSS ( $r=0,39$ ;  $p=0,010$ ) і проявами КП за ТМГ ( $r=-0,35$ ;  $p=0,025$ ). Збільшення TIM ВСА було асоційоване з погіршенням когнітивних функцій за FAB ( $r=-0,33$ ;  $p=0,035$ ). Зростання Vps у ОВ вірогідно впливало на загальну оцінку за MMSE ( $r=-0,24$ ;  $p=0,019$ ) та прояви депресії за ШБ ( $r=0,18$ ;  $p=0,045$ ). Vps у ЗагСА вірогідно впливала на час виконання завдань за таблицями Шульте ( $r=-0,33$ ;  $p=0,033$ ). Аналогічні

тенденції між зниженням церебральної перфузії та проявами неврологічного та когнітивного дефіциту описані в ряді досліджень [152, 238].

Результати дослідження засвідчують те, що для хворих у пізньому відновному періоді II гемісферної та вертебробазиллярної локалізації характерні зниження швидкостей кровотоку в екстра- та інтракраніальних судинах, що супроводжуються венозним перевантаженням та підвищенням показників судинного опору та збільшення ТІМ порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ). У хворих із стенозом ВСА більше 75% констатовано післястенотичне зниження  $V_{ps}$  ВСА, СМА та посилення кровотоку у ЗМА з двох сторін та в ПМА і СМА з протилежної сторони, що може бути непрямою ознакою колатерального кровообігу та підтверджує стеноз високого ступеня. Виявлені кореляції між балом шкали FAB та показником ТІМ та між ступенем стенозу ВСА і проявами неврологічного дефіциту свідчать про те, що когнітивна дисфункція та неврологічний дефіцит залежать від стану церебральної гемодинаміки та рівня вираженості атеросклеротичних змін магістральних судин каротидного басейну. Отримані нами дані узгоджуються з результатами в ряді досліджень [9, 31, 68, 99, 110, 192].

При вивченні параметрів ОС виявлено порушення рівноваги прооксидантної й антиоксидантної систем, що проявлялось вірогідно вищими концентраціями продуктів ОМБ та нижчою активністю ферментів-антиоксидантів порівняно із КГ ( $p < 0,05$ ). Так, АФГо (430 нм) в основних групах був на 72,5 % та 45 % вищим, а рівень КФГо (530 нм) – на 133 % і 44,4 % вищим, ніж у КГ ( $p < 0,05$ ), рівні АФГн (365 нм) і КФГн в осіб 1 групи були вищі на 26,6 % і 32,7 % відповідно, ніж у КГ ( $p < 0,05$ ) відповідно. У хворих 1 групи медіана показника КФГо (530 нм) була вірогідно вищою порівняно з 2 групою на 61,5 % ( $p < 0,05$ ), а рівні АФГн (356 нм), КФГн (370 нм), АФГо (430 нм), а також ГП і ГР не відрізнялись між основними групами ( $p > 0,05$ ). Результати нашого дослідження співпадають з даними інших дослідників [7, 42, 123, 157].

Із збільшенням віку підвищувалась активність процесів оксидації за рахунок й КФГо ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,049$ ). Виявлено зворотній кореляційний зв'язок середньої сили

між ОМБ і ГП та ГР (між ГП і АФГо ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,00$ ), ГП і КФГо ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,035$ ) та ГР і КФГн ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,039$ )).

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

При вивченні впливу церебральної гемодинаміки на стан ОС виявлено наступні кореляційні зв'язки. Збільшення ступеня стенозування ВСА супроводжувалось наростанням концентрації продуктів ОМБ: АФГн (356 нм) ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,011$ ), КФГн (370 нм) ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,003$ ) та КФГо (530 нм) ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,037$ ) та зниженням активності ГП ( $r = -0,41$ ;  $p = 0,006$ ). Показник ТІМ ВСА корелював із вмістом АФГн (356 нм) ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,038$ ). При дослідженні впливу Vps на рівень ОМБ виявлено вірогідний зворотній зв'язок середньої сили між Vps ВСА та рівнем АФГн (356 нм) ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,008$ ), між Vps СМА та КФГо (530 нм) ( $r = -0,52$ ;  $p = 0,001$ ), а також прямий зв'язок між Vps ВСА та ферментом ГР ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,004$ ).

Отримані результати свідчать, що у пізньому відновному періоді на фоні тривалого зростання рівня продуктів ОМБ система антиоксидантного захисту виснажується і свідчить про формування хронічного ОС. Наші заключення співпадають із даними інших дослідників [243].

На противагу нашому дослідженню N.V. Tsai (2014) демонструє, що рівень ТБК-активних сполук на 7-й день після інсульту є незалежним прогностичним фактором тримісячного результату та висловлює припущення, що ОС прогресує



після інсульту і сприяє поглибленню неврологічного дефіциту в конкретних випадках [229].

Розбіжність в результатах може бути пов'язана з методологічними факторами, в різному підході до опрацювання проб, зберігання і підготовки до початку проведення аналізу біомаркерів. Крім того, інсульт є гетерогенним захворюванням і базові фактори ризику можуть бути етіологічно різні.

У дослідженні Кравцової Е. Ю. (2011) продемонстрована чітка кореляційна залежність між ступенем порушення ОМБ та вираженістю неврологічної симптоматики, що дозволяє використовувати динамічні показники ОМБ в якості маркера прогнозу захворювання й ефективності лікування [47].

Для дослідження стану біоелементного спектру крові визначали вміст міді, цинку та кобальту. Встановлено, що через 6 місяців після перенесеного ІІ для хворих характерне 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 ( $p > 0,05$ ).

Кореляційний аналіз виявив взаємозв'язок між біоелементами та ступенем неврологічного дефіциту й когнітивних функцій. Так, зниження концентрації міді супроводжувалося збільшенням об'єму неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS ( $r = -0,37$ ;  $p = 0,017$ ), а зниження концентрації цинку – зменшенням балу мобільності за індексом Ріверміда ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,007$ ). Вміст міді вірогідно корелював із оцінкою за MMSE ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,005$ ), MoCA ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,003$ ) та ОТ за ОСХ ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,025$ ). Зниження вмісту цинку вірогідно корелювало з оцінкою за MMSE ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,038$ ), MoCA ( $r = 0,50$ ;  $p = 0,010$ ) та шкалою депресії Гамільтона ( $r = -0,59$ ;  $p = 0,002$ ).

Встановлено вірогідні кореляційні зв'язки між міддю та продуктами ОМБ (АФГн (356 нм)) ( $r = -0,51$ ;  $p = 0,003$ ), що свідчить про дестабілізацію ендогенних металів під впливом ОС. 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).

Отже, у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту виявлено хронічний оксидативний стрес, пов'язаний із зниженням вмісту біоелементів (міді та цинку), що ймовірно призвело до виснаження ферментів системи глутатіону, зростання продуктів окисної модифікації білків, що в результаті негативно впливало на функціональний стан, когнітивну й емоційну сферу.

Отриманні нами результати суперечать дослідженню Sherri L. Galasso (2007), яке показує, що більш низькі рівні цинку ( $\leq 65$  мкг/мл) пов'язані з важким перебігом інсульту (за шкалою NIHSS  $> 13$ ) та з поганим функціональним статусом при виписці зі стаціонару [164].

Alireza P. Shabanzadeh (2004) в експериментальній моделі кардіоемболічного інсульту у щурів підтвердив гіпотезу про те, що введення цинку внутрішньоочеревина поглиблює ішемію та посилює набряк головного мозку [219].

Проведений імуноферментний аналіз вмісту sE-селектину в сироватці крові у осіб включених в дослідження показав, що медіана розподілу становила 52,0 [38,5; 66,5] нг/мл ( $p < 0,05$ ) порівняно із 10,3 [8,0; 13,2] нг/мл у осіб КГ. Отриманні нами результати співпадають із останніми даними літератури, згідно яких X. Cheng, Q. Dong (2014), досліджуючи ендотеліальну дисфункцію при хворобі “дрібних мозкових судин”, встановили підвищену експресію sE-селектину в сироватці крові [149]. Наведені дані суперечать дослідження Koch, Halloron, Haskel (2015), котрі висловили гіпотезу, що розчинні молекули міжклітинної адгезії можуть сприяти ангиогенезу [189].

sE-селектин при легкому та помірному неврологічному дефіциті достовірно підвищувався порівняно з КГ: 49,0 [36,0; 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 з важким неврологічним дефіцитом виявлено значне зростання sE-селектину порівняно з КГ – 92,7 [74,7; 99,2] нг/мл ( $p < 0,05$ ) та порівняно з показниками легкого ( $p < 0,05$ ) та помірного ступеня неврологічного дефіциту ( $p < 0,05$ ). Отримані дані узгоджуються з дослідженням T. Choundhri (2000), в якому виявлено, що високі рівні розчинного E-селектину корелювали з важким ступенем цереброваскулярного захворювання [171].

Виявлено прямий кореляційний зв'язок між sE-селектином та сумарним балом за шкалою NIHSS та МША ( $r=0,40$ ;  $p=0,016$ ) та зворотній зв'язок між sE-селектином та шкалою MMSE ( $r=-0,36$ ;  $p=0,021$ ), між sE-селектином та MoCA ( $r=-0,44$ ;  $p=0,01$ ) та прямий зв'язок між sE-селектином та тестом Шульте ( $r=0,33$ ;  $p=0,037$ ), що свідчить про залежність проявів неврологічного дефіциту та когнітивних порушень від ступеня вираженості ендотеліальної дисфункції. Тому визначення вмісту sE-селектину в сироватці крові хворих можна використовувати як прогностичний маркер оцінки перебігу, ступеня важкості неврологічного дефіциту та КП у пізньому відновному періоді II.

Аналіз впливу показників церебральної гемодинаміки на концентрацію sE-селектину виявив вірогідний кореляційний зв'язок середньої сили між sE-селектину та ступенем стенозу ВСА ( $r=0,50$ ;  $p=0,004$ ) та зворотній кореляційний зв'язок між рівнем sE-селектину і Vps ВСА ( $r=-0,37$ ;  $p=0,039$ ). Виявлено вірогідний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем sE-селектину та АФГн (356 нм) ( $r=0,48$ ;  $p=0,003$ ), що може свідчити про поглиблення пошкодження ендотелію в результаті наростання проявів оксидативного стресу.

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

Виявлено сильний зворотній кореляційний зв'язок між рівнем HCE і балом за MMSE ( $r=0,78$ ;  $p<0,05$ ) та між HCE й оцінкою за шкалою MoCA ( $r=-0,71$ ;  $p<0,05$ ). Наведені дані можуть свідчити про можливість використання визначення сироваткової концентрації HCE для валідної діагностики наростання проявів післяінсультних КП та розвитку післяінсультної деменції.

Встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем НСЕ та ступенем вираженості неврологічного дефіциту ( $r=0,71$ ;  $p<0,05$ ), що підтверджує пряму залежність ступеня післяішемічного ушкодження та неврологічних розладів. НСЕ безпосередньо відображає глибину структурно-функціональних порушень біомембран в ЦНС, вираженість патоморфологічних змін нейронів і ступінь проникності гематоенцефалічного бар'єру [12].

Аналіз вмісту НСЕ у сироватці крові виявив його підвищення ( $p<0,05$ ) у пацієнтів з супутніми соматичними захворюваннями, зокрема, рівень НСЕ був найвищим у хворих із цукровим діабетом 2 типу.

Аналіз впливу показників церебральної гемодинаміки на концентрацію НСЕ виявив вірогідний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем НСЕ і ступенем стенозу ВСА ( $r=0,34$ ;  $p=0,018$ ) та ТІМ ВСА ( $r=0,42$ ;  $p=0,005$ ) та зворотній кореляційний зв'язок між рівнем НСЕ і  $V_{ps}$  СМА ( $r=-0,42$ ;  $p=0,005$ ) і  $V_{ps}$  ХА ( $r=-0,35$ ;  $p=0,022$ ). Вивчення впливу стану про- та антиоксидантних систем на рівень маркера нейронального пошкодження виявило вірогідний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем НСЕ та концентрацією АФГн (356 нм) ( $r=0,33$ ;  $p=0,032$ ), КФГн (370 нм) ( $r=0,31$ ;  $p=0,045$ ) та вірогідний зворотній зв'язок середньої сили між рівнем НСЕ та активністю ГП ( $r=-0,32$ ;  $p=0,044$ ). Результати нашого дослідження співпадають з даними інших дослідників [149, 150, 170].

Отже, нами виявлено, що відновний період ІІ супроводжується процесами хронічного оксидативного стресу, зниженням активності антиоксидантної системи, порушенням біоелементного спектру, зростанням ступеня нейронального пошкодження та розладами ендотеліальної функції, що впливало на когнітивний статус, емоційну сферу, утримання неврологічного дефіциту і, як наслідок, неможливість реабілітації.

Для дослідження ефективності комплексного лікування з додаванням кортексину та екстракту гінкго білоби хворих було рандомізовано на чотири групи методом випадкових чисел:

1 група (n=30) хворих – отримували базисну терапію для вторинної профілактики II [79].

2 група (n=30) хворих – паралельно з базисною терапією хворі приймали препарат, що містить комплекс низькомолекулярних поліпептидних фракцій (НПФ).

3 група (n=30) хворих – базисна терапія поєднувалась із препаратом екстракту гінкго білоба (ЕГБ).

4 група (n=30) паралельно із базисною терапією застосовувалось комплексне лікування: НПФ з ЕГБ.

Методика застосування комбінації НПФ та ЕГБ в обстежуваних була такою: НПФ призначався по 10 мг/добу дом'язово протягом 10 днів з наступним курсом через 1 місяць (всього – 2 курси) та препарат ЕГБ призначався по 1 капсулі (120 мг) per os 2 рази на добу впродовж 3 місяців. Пацієнти обстежувалися через 3 та 6 місяців комплексної терапії.

Результати проведеного дослідження за клінічними шкалами після лікування були наступними. При оцінці неврологічного статусу за шкалою NIHSS після проведеного лікування у всіх групах виявлено зменшення частки хворих із неврологічним дефіцитом середньої важкості (NIHSS 6-13 балів), 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 із 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 ( $p > 0,05$ ). Показник мобільності за 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 [24; 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 з особами 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 у хворих в 1 та 4 групі залишилась вищою порівняно з КГ (21 [20; 22]).

Таким чином, вище наведені результати дослідження підтверджують ефективність НПФ та ЕГБ у лікуванні післяінсультних когнітивних та емоційних порушень, запобігаючи їх подальшому прогресуванню. Найбільш суттєва позитивна динаміка спостерігалась при поєднанні НПФ та ЕГБ, що ймовірно зумовлено впливом на кірково-підкіркові структури, підвищенням функціональної активності фронто-стріарних та таламо-кортикальних зв'язків [22, 55, 59, 66] та нормалізацією енергетичного метаболізму і нейромедіаторного дисбалансу, якому сприяють модулюючі нейротрансмітерні ефекти ЕГБ [15, 242, 247, 253].

В результаті аналізу церебральної гемодинаміки через 3 місяці після проведеного лікування встановлено незначне зростання  $V_{ps}$  у СМА та ХА на стороні ураження, зниження венозного перевантаження у ОВ та ПП та RI у сифоні ВСА та СМА на ураженій та протилежній стороні, хоча ці відмінності виявились вірогідними у 3 та 4 групі ( $p < 0,05$ ).

Після лікування НПФ та ЕГБ відзначено вірогідне зниження рівня продуктів ОМБ через 3 місяці терапії. Так, у пацієнтів 2 групи, що приймали НПФ рівень АФГ<sub>н</sub> знизився на 16,3 % ( $p < 0,05$ ), у хворих 3 групи, що приймали ЕГБ, вміст АФГ<sub>н</sub> знизився на 15,1 % ( $p < 0,05$ ), а у 4 групі, що приймала НПФ та ЕГБ – на 21,5 % ( $p < 0,05$ ). Зміни показника АФГ<sub>н</sub> 1 групи не досягнули рівня вірогідності ( $p > 0,05$ ).

Вміст КФГ<sub>Н</sub> після лікування у всіх групах був нижчим порівняно з вихідними даними, зокрема у 2 групі показник знизився на 15,3 % ( $p < 0,05$ ), у 3 групі – на 12,6 % ( $p < 0,05$ ), у 4 групі – на 26,1 % ( $p < 0,05$ ). Зниження КФГ<sub>Н</sub> у 1 групі не було вірогідним ( $p > 0,05$ ). Рівень АФГ<sub>О</sub> у всіх групах був нижчим порівняно до лікування, однак вірогідне зниження показника виявлено лише у 3 групі на 17,5 % ( $p < 0,05$ ). Зниження КФГ<sub>О</sub> виявлено у хворих 2 групи на 16 % ( $p < 0,05$ ), на 19 % ( $p < 0,05$ ) у хворих 3 групи та на 25 % ( $p < 0,05$ ) у 4 групі.

Після проведеного лікування активність ГП зросла у 2 групі на 33,3 % ( $p < 0,05$ ), у 3 групі – на 30,7 % ( $p < 0,05$ ) і на 50,0 % – у 4 групі ( $p < 0,05$ ), що вірогідно перевищило значення 1 групи ( $p < 0,05$ ).

Активність ГР зросла на 12,5 % у 2 групі ( $p < 0,05$ ), у 3 групі – на 18,2 % ( $p < 0,05$ ), а у хворих із 4 групи – на 29 % ( $p < 0,05$ ).

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 % та у 4 групі, що отримувала НПФ та ЕГБ на 21,1% порівняно з початковими показниками ( $p < 0,05$ ). Показники міді у 1 та 3 групах не відрізнялися від показників до лікування ( $p > 0,05$ ). Показники міді 2 та 4 груп вірогідно перевищували значення 1 групи ( $p < 0,05$ ).

Концентрація цинку в осіб 2 групи зросла на 19,6 % ( $p < 0,05$ ) та у 4 групі – на 17,2% ( $p < 0,05$ ), а в осіб 1 та 3 груп вміст цинку не відрізнявся від показників до лікування ( $p > 0,05$ ). Отримані дані підтверджують наявність в складі препарату кортексин мікроелементів, зокрема міді та цинку [///]. 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 % ( $p<0,05$ ). 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 неврологічного дефіциту за NIHSS і загального балу когнітивних порушень 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 % ( $p<0,05$ ), у 3 групі – на 18 % ( $p<0,05$ ) і на 21,5 % у 4 групі ( $p<0,05$ ). У 1 групі спостерігалась тенденція до підвищення рівня НСЕ після лікування на 11% ( $p<0,05$ ).

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

Наведені аргументи дозволяють рекомендувати комбінацію препаратів НПФ та ЕГБ у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту.

## 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 інвалідизації 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 інтима-медіа ВСА призводило до погіршення 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 та рівня депресії й 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 II, 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 (мідь та цинк).
3. Призначення комплексу низькомолекулярних поліпептидних фракцій (по 10 мг дом'язево 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антоненко КВ. Клінічні прояви та наслідки ішемічних інсультів вертебрально-базиллярного басейну: огляд літ. Практикуючий лікар. 2013;1:5-8.
2. Архипенко ИВ. Особенности раннего восстановительного периода у женщин, перенесших ишемический инсульт в вертебрально-базиллярной системе. Международный неврологический журнал. 2010;4(34):16-21.
3. Баранова ЕВ. Маркер воспаления у больных с различными типами мозговых инсультов. Міжнародний неврологічний журнал. 2014;5:45-48.
4. Бачинська НЮ, Рожелюк ІФ, Холін ВО, та ін. Застосування екстракту гінкго білоба у хворих похилого віку із синдромом помірних когнітивних порушень. Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського. 2015;3(2):13-19.
5. Бачинська НЮ, Копчак ОО. Оцінка стану когнітивних функцій у пацієнтів із метаболічним синдромом після перенесеного ішемічного інсульту. Запорозький медичний журнал. 2018;20(2):146-151.
6. Беленичев ИФ, Литвиненко ЕС. Влияние модуляторов системы глутатиона – селеназы и глутоксида на энергетический обмен головного мозга в условиях в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения . Фармакологія та лікарська токсикологія. 2015;6 (46):41-46.
7. Боброва ВІ, Демченко АВ. Зміни вмісту показників окислювальної модифікації білків у хворих на хронічну ішемію мозку залежно від вираженості когнітивних розладів. Журнал неврології ім. Маньковського. 2017; 70-71.
8. Боев СС, Доценко МЯ, Герасименко ЛВ, Шехунова Ю, Яценко ОВ. Стан когнітивних функцій і їх зв'язок із субклінічними структурними змінами сонної артерії та частотою гіпертонічних кризів у хворих на артеріальну гіпертензію. Артеріал. гіпертензія. 2017;3(53):23-28.
9. Бойків НД. Динаміка показників функціонального стану ендотелію в гострому періоді ішемічного та геморагічного інсультів. Вісник проблем біології і медицини. 2013;1:60-63.

10. Боровик С. Академія інсульту: стандартизація та перспективи надання медичної допомоги. Український медичний часопис. 2015;6:14-16.
11. Брицке МЭ. Атомно-абсорбционный спектрохимический анализ. – М., 1982.
12. Буднюк ОО, Карташов ОА, Артеменко ВЮ. Нейрон-специфічна енолаза як маркер пошкодження головного мозку та ефективності нейропротекторної терапії при гострій церебральній недостатності. Газета «новости медицины и фармации» неврология. нейрохирургия. Психиатрия. 2016 (579) (тематический номер):8-10.
13. Бурчинский СГ. Возможности препаратов гинкго билобы в стратеги фармакотерапии сосудистой деменции. Міжнародний неврологічний журнал. 2012;1(47):6-10.
14. Бурчинский СГ. Препараты гинкго билоба по пути открытий в клинической нейрофармакологии. Міжнародний неврологічний журнал. 2017; 4(90):41-51.
15. Бурчинский СГ. Стратегия патогенетической цитопroteкции в общемедицинской практике. Газета «Новости медицины и фармации». 2017;6 (614):58-63.
16. Бурчинский СГ. Энергетический метаболизм и эндотелиальная дисфункция: ключевые проблемы нейро- и ангиопroteкции в клинической нейрофармакологии. Газета «Новости медицины и фармации». 2017;11(623):70-78.
17. Глоба МВ, Костюк МР. Ультрасонографія в діагностиці гіпертонічної ангіопатії магістральних артерій голови і шиї та прогнозуванні ризику церебральної ішемії. Артериальная гипертензия. 2011;2(16):26-33.
18. Гончарук ОМ. Подовження та перегини екстракраніальних відділів внутрішніх сонних артерій як фактор розвитку дисциркуляторної енцефалопатії та гострих порушень мозкового кровообігу. Український вісник психоневрології. 2014;22(2):39.

19. Гранстрем ОК, Дамбинова СА, Дьяконов ММ, и др. Динамика биомаркеров ишемизации мозга при дисциркуляторной энцефалопатии на фоне лечения кортексином. Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського. 2015;3(2):21-25.
20. Григорова ИА, Ескин АР, Ибрагимова ЕЛ. Гемодинамические нарушения у больных, перенесших транзиторные ишемические атаки. Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського. 2018;1(6):17-20.
21. Громова ОА. Нейротрофическая система мозга: нейропептиды, макро- и микроэлементы, нейротрофические препараты. Международный неврологический журнал. 2007;2:36-45.
22. Гудкова ВВ, Стаховская ЛВ, Шеховцова КВ, Скворцова ВИ. Постинсультный период: патофизиологические процессы, клинические проявления и лечение. Фарматека. 2010;19(134):12-15.
23. Дамулин ИВ, Екушева ЕВ, Шавловская ОА. Оптимизация реабилитационных стратегий у больных с сенсомоторными нарушениями при разноуровневом поражении центральной нервной системы. Российский медицинский журнал. 2013;3:18-23.
24. Дамулин ИВ, Кононенко ЕВ, Антоненко ЛМ, Коберская НН. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты. Міжнародний неврологічний журнал. 2013;3:75-81.
25. Демченко МІ. Система заходів спеціалізованої психіатричної допомоги хворим на постінсультну депресію: загальні засади та специфічні особливості. Медицинская психология. 2012;1:63-68.
26. Диденко ЛВ. Отдельные иммунологические и биохимические показатели у пациентов в раннем восстановительном периоде мозговых инсультов. Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаєва. 2012;4:101-106.
27. Дмитриева ЕВ, Перцева ТГ. Показатели качества жизни и эмоционального состояния у больных, перенёсших лакунарный инсульт. Український вісник психоневрології. 2012;20(3):89-90.



28. Дубинина ЕЕ, Бурмистров СО, Ходов ДА, и др. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. Вестник исслед. 1995;41(1):24-26.
29. Евтушенко СК, Марусиченко ВВ. Сочетание цереброкаротидного и коронарного атеросклероза как базисной причины ишемических инсультов. Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського. 2015;1:8-9.
30. Екушева ЕВ, Дамулин ИВ. Реабилитация после инсульта: значение процессов нейропластичности и сенсомоторной интеграции. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013;12(2):35-41.
31. Євтушенко ІС. Ноотропи і нейропротектори в сучасній клінічній нейрофармакології. Міжнародний неврологічний журнал. 2013;3(57):17-22.
32. Живолупов СА, Самарцев ИН. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2009;4:78-85.
33. Жигунова АК. Нейрореабілітація – як зробити її ефективнішою? Укр. мед. часопис. 2013;2(94):21-23.
34. Журавлева ЛВ, Бобронникова ЛР. Варианты коррекции биоэлементных нарушений у пациентов с гипертонической болезнью. Український медичний часопис. 2012;3:75-77.
35. Закирова НЭ, Закирова АН. Роль имуновоспалительных реакций и дисфункции эндотелия в ремоделировании миокарда и прогрессировании ишемической болезни сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(5):488-494.
36. Зозуля АІ, Зозуля ІС. Основні завдання покращення надання медичної допомоги при церебральному інсульті. Український медичний часопис. 2014;4:114-117.
37. Зозуля ІС, Зозуля АІ, Волосовець АО. Деякі напрямки поліпшення надання медичної допомоги при мозковому інсульті. Укр вісник психоневр. 2017;1(90):84-85.

38. Зозуля ІС, Зозуля АІ. Лікування хворих на інсульт. Український медичний часопис. 2015;1:36-39.
39. Зозуля ІС, Сич НС, Боброва ВІ. Когнітивні та емоційні порушення у хворих у гострий період інфаркту мозку. Український неврологічний журнал. 2010;2:36-40.
40. Камилова НМ, Гашимова УФ, Султанова ІА, Курбанова НГ. Показатели содержания макро- и микроэлементов крови в комплексной оценке состояния здоровья. Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. 2018;1(6):99-104.
41. Квитчастый Д. Первичная профилактика инсульта. Рекомендации АНА/ASA. Рациональная фармакотерапия. 2013;2:62-72.
42. Клименко АА, Скальный АВ. Металло-лигандный гомеостаз в этиопатогенезе болезни Альцгеймера (обзор). Микроэлементы в медицине. 2016;17(4): 3-10.
43. Ковальчук ВВ, Лалаян ТВ, Смолко ДГ. Функциональное состояние пациентов после инсульта: возможности современных подходов к терапии. Эффективная фармакотерапия. 2013;15:8-12.
44. Козелкин АА, Новикова ЛВ. Клинико-неврологические особенности и динамика когнитивных расстройств у больных в острый период повторного мозгового ишемического полушарного инсульта. Український неврологічний журнал. 2015;1:22-28.
45. Козелкин АА, Новикова ЛВ. Клинико-параклинические и нейропсихологические особенности у больных с повторным мозговым полушарным ишемическим инсультом. Український неврологічний журнал. 2017;2:31-39.
46. Копчак ОО. Особливості постінсультних когнітивних порушень у пацієнтів із метаболічним синдромом. Международный неврологический журнал. 2012;3(49):28-32.
47. Кравцова ЕЮ, Мартынова ГА, Кравцов ЮИ. Корреляция клинических показателей окислительной модификации белков при ишемическом инсульте у лиц трудоспособного возраста. Международный неврологический журнал. 2011;8:27-31.

48. Кравчук ВО. Клініко-неврологічні та когнітивні порушення у хворих зі стенозуючим ураженням коронарних судин. Укр вісник психоневр. 2017;1(90):86.
49. Кузик ЮІ. Ультразвукові та патоморфологічні критерії діагностики атеросклеротичних бляшок внутрішньої сонної артерії. Шпитальна хірургія. 2014;2:77-79.
50. Кузнецов ВВ, Єгорова МС, Ларіна НВ. Генетичні аспекти ішемічного інсульту. Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського. 2018;1(6):69-80.
51. Кузнецов ВВ, Егорова МС. Полушарные особенности мозгового кровотока у пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт. Міжнародний неврологічний журнал. 2011;3:14-16.
52. Кузнецов ВВ. Нейропептиды в системе фармакореабилитации больных перенесших ишемический инсульт. Український неврологічний журнал. 2010;2:41-46.
53. Кузнецова СМ, Кузнецов ВВ, Егорова МС и др. Особенности церебральной гемодинамики у больных атеротромботическим и кардиоэмболическим ишемическим инсультом в восстановительный период. Международный неврологический журнал. 2011;2:18-23.
54. Кузнецова СМ. Влияние нейропептидов на функциональное состояние мозга у лиц с церебральной сосудистой патологией. НейроNews. 2011;7(34):73-78.
55. Купновицька-Сабадош МЮ, Гриб ВА, Герасимчук РД, та ін. Можливості поліпшення якості життя після інсульту. Міжнародний неврологічний журнал. 2014;8(70):41-44.
56. Левин ОС, Дударова МА, Усольцева НИ. Диагностика и лечение постинсультных когнитивных нарушений. Consilium Medicum. 2010;12(2):5-12.
57. Левин ОС, Усольцева ИИ, Дударова МА. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Российский медицинский журнал. 2009;4:20-24.

58. Малярська НВ, Калініченко МА. Ендотеліальна дисфункція як універсальний предиктор розвитку серцево-судинної патології та можливості її корекції в практиці сімейного лікаря. Ліки України. 2017; 1(207):38-41.
59. Маньковский НБ, Кузнецова СМ. Возрастные изменения нейротрансмиттерных систем мозга как фактор риска цереброваскулярной патологии. Журнал неврологии им. Б. Н. Маньковского. 2013;2:5-13.
60. Марута НА, Явдак ИА, Черediaкова ЕС, и др. Нейротрофическая терапия депрессий: возможности и перспективы. Международный неврологический журнал. 2014;4:70-78.
61. Медведкова СА. Динамика показателей качества жизни больных в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта. Международный неврологический журнал. 2013;4(58):12-22.
62. Мельник Э.А. Нейропротекция, неврологические и нейропсихологические нарушения при ишемическом инсульте в недоминантном полушарии головного мозга // Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения: сборник научных статей / под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2007. С. 48–66.
63. Михалойко ОЯ, Герасимчук РД. Зміни в хребцевих артеріях у хворих на задньоциркулярний ішемічний інсульт за результатами дуплексного сканування. Лікарська справа = Врачебное дело. 2013;1:82-85.
64. Мищенко ВМ. Когнітивні порушення, структурні зміни головного мозку та стан церебральної гемодинаміки у хворих з “німими” інфарктами мозку. Збірник тез науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» 13-14 березня 2014 року. м. Івано-Франківськ. 2014;32-33.
65. Мищенко ВН, Соколик ВВ. Болезнь мелких сосудов мозга (нейрорадиологические и биохимические маркеры). Український вісник психоневрології. 2014;22(4):41-45.

66. Мищенко ТС, Здесенко ИВ, Мищенко ВН. Тиоцетам в лечении больных с ишемическим інсультом. Международный неврологический журнал. 2015;1:33-41.
67. Мищенко ТС, Здесенко ИВ. Клинико-патогенетические особенности развития различных форм деменции. Український вісник психоневрології. 2014;22(4):15-19.
68. Мищенко ТС, Мищенко ВН, Здесенко ИВ. Новые возможности в терапии больных с мозговым інсультом. Международный неврологический журнал. 2013;2:25-32.
69. Мищенко ТС, Мищенко ВН, Лапшина ИА. Билобил интенс в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией, обусловленной атеросклерозом и артериальной гипертензией. Международный неврологический журнал. 2012;6:2-7.
70. Мищенко ТС. Борьба с инсультом: состояние медицинской помощи в Украине и в мире. Международный неврологический журнал. 2014;7(69):86-93.
71. Мищенко ТС. Взаимосвязь воспалительных и противовоспалительных маркеров у больных в остром периоде мозговых инсультов. Український вісник психоневрології. 2014;2(79):16-18.
72. Мищенко ТС. Клинические шкалы и психодиагностические тесты в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга. Новости медицины и фармации. Неврология и психиатрия. 2009;277:38-47.
73. Міщенко ТС. Епідеміологія захворювань нервової системи в Україні. Український вісник психоневрології. 2015;3(84):151-152.
74. Міщенко ТС. Особливості клінічних проявів та структурних змін головного мозку у хворих з післяінсультним больовим синеврологічного дефіцитуромом. Український вісник психоневрології. 2015;2(83):13-16.
75. Міщенко ТС. Судинна деменція (еволюція поглядів на проблему). Український вісник психоневрології. 2014;1(78):5-10.

76. Мурашко НК, Недолуга ВО. Когнітивні порушення при ішемічному інсульті. Сімейна медицина. 2014;2:87-91.
77. Мурашко НК. Новые подходы в реабилитации пациентов с инсультом. Лікарська справа = Врачебное дело. 2012;7:53-58.
78. Насонова ТИ. Тревожно-когнитивные расстройства у пациентов с метаболическим синеврологічного дефіцитуромом: клініко-нейровизуализационная диагностика, лечение. Международный неврологический журнал. 2016;2(80):25-32.
79. Насонова ТІ, Клименко ОВ, Колосова ТВ, Горева ГВ, Слободін ТМ, Головченко ЮІ. Оптимізація лікування моторних і когнітивних розладів при ішемічному інсульті. Международный неврологический журнал. 2017;5:91.
80. Нерянова ЮН. Диагностическое значение детекции сывороточного уровня маркеров повреждения мозговой ткани в первые сутки мозгового ишемического инсульта. Запорізький медичний журнал. 2014;6(87):48-51.
81. Новикова ЛВ. Прогнозирование исхода острого периода повторного мозгового ишемического полушарного инсульта. МНЖ. 2017;8(94):25-30.
82. Орос ММ, Грабар ВВ, Луц ВВ. Когнітивні та емоційні порушення в пацієнтів у ранній період після ішемічного інсульту. Журнал неврології ім.Б.М. Маньковського. 2018;1:65-68.
83. Паєнок АВ, Задорожна БВ, Кухленко ОЯ, Кухленко РВ. Динаміка нейропсихологічних функцій та показників системної запальної відповіді в пацієнтів у відновному періоді ішемічного інсульту за умов лікування препаратом гліатилін. Медицина неотложных состояний. 2015;2:82-87.
84. Паєнок АВ, Цюмрак ІМ, Кирилюк СЯ. Післяінсультна спастичність: патофізіологія та методи дослідження (огляд проблеми). Український неврологічний журнал. 2014;2:18-24.
85. Паєнок АВ, Шевага ВМ, Кухленко РВ. Особливості діагностики ранніх післяінсультних депресивних розладів. Клінічна та експериментальна патологія. 2013;1(43):119-121.

86. Пантелеєнко ЛВ. Післяінсультна депресія та чинники її розвитку. Український неврологічний журнал. 2015;1:39-44.
87. Пашковська НВ, Пашковський ВМ. Динаміка когнітивних функцій, церебральної гемодинаміки та функціонального стану еневрологічного дефіцитуотелію у хворих на діабетичну енцефалопатію під впливом лікування нейромідіном. Український вісник психоневрології. 2012;4(73):16-20.
88. Пашковська НВ. Особливості церебральної гемодинаміки у хворих на діабетичну енцефалопатію залежно від типу основного захворювання. Буковинський медичний вісник. 2011;1(57):63-68.
89. Пинелис В.Г., Сторожевых Т.П., Сорокина Е.Г. и др. Влияние Кортексина и его аналога на выживаемость культивируемых нейронов при гиперстимуляции глутаматных рецепторов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (приложение к журналу). 2007. Спецвыпуск. С. 235.
90. Погорєлов МВ, Бумейстер ВІ, Ткач ГФ, Бончев СД, Сікора ВЗ, Суходуб ЛФ, Данильченко СМ. Макро- та мікроелементи (обмін, патологія та методи визначення): монографія. Суми: Вид-во СумДУ. 2010;147.
91. Полумбрик МО, Совко МС, Омельченко ХВ. Проантиоксидантна система організму людини, оксидативний стрес, його наслідки і шляхи подолання. Частина 3. Захист від оксидативного стресу і його наслідків. Наукові праці НУХТ. 2016;22(2):124-133.
92. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті: Наказ МОЗ України від 03.08.2012 № 602. Розділ 1.1. Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога та медична реабілітація) [Електронний ресурс]. Міністерство охорони здоров'я України [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20120803\\_602.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120803_602.html).
93. Пулик О, Смоланка В, Гирявець М. Реабілітація пацієнтів з післяінсультними когнітивними порушеннями. Збірник тез науково-практична конференція з

міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» 13-14 березня 2014 року. м. Івано-Франківськ. 2014;55-56.

94. Пулик ОР, Рішко ГВ, Студеняк ОІ, Студеняк ТО. Використання препарату прамістар для корекції післяінсультних когнітивних порушень. Газета «Новости медицины и фармации». Неврология. Нейрохірургія. Психиатрия. 2015;531:24-29.
95. Пулик ОР. Вплив характеру мозкового інсульту, його локалізації та інших чинників на частоту когнітивних порушень. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;14(1):116-121.
96. Пулик ОР. Післяінсультні когнітивні порушення та підходи до їх лікування. Журнал неврології ім. Б.М.Маньковського. 2015;1:43-49.
97. Пулик ОР. Аналіз 12-місячного спостереження за пізнавальним процесом пацієнтів, які перенесли мозковий інсульт. Український неврологічний журнал. 2012;4:46-52.
98. Путилина МВ. Нейропластичность как основа ранней реабилитации пациентов после инсульта. Журнал неврологии и психиатрии. 2011;2:102-105.
99. Сайко ОВ, Лучкевич МП. Застосування препарату кортексин у пацієнтів з післяінсультною епілепсією. Український медичний часопис. 2016;2(112):64-67.
100. Салій МІ, Шкробот ЛВ. Фактори ризику розвитку та прогресування когнітивних порушень у хворих з лакунарним інсультом. Вісник наукових досліджень. м. Тернопіль. 2016;4(85):98-100.
101. Салій МІ. Ендотеліальна дисфункція у хворих на гострий лакунарний інсульт. Міжнародний неврологічний журнал. 2015;3(73):170-172.
102. Салій МІ. Оптимізація діагностики лакунарного інсульту з урахуванням гемодинамічних, нейровізуалізаційних та нейропсихологічних характеристик: дисертація на здобуття наук. ступеня каневрологічного дефіциту. мед. наук: спец. 14.01.15 «нервові хвороби» – Тернопіль. 2016;214.



103. Самосюк ИЗ, Фломин ЮВ, Самосюк НИ, и др. Постинсультная когнитивная дисфункция: Спектр нарушений и современные подходы к их выявлению и лечению. *Международный неврологический журнал*. 2012;8(54):62-68.
104. Самосюк ИЗ, Фломин ЮВ, Самосюк НИ, Пионтковская НИ. Восстановление двигательных функций после инсульта: нейрофизиологические основы и мишени для реабилитационных вмешательств. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2012;8:9-19.
105. Самосюк НІ. Саногенетичні процеси і медична реабілітація хворих після інсульту: основні поняття і дефініції. *Лікарська справа = Врачебное дело*. 2013;2:130-135
106. Семененко АІ. Активність нейрон-специфічної енолази у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом на фоні корекції інфузійними розчинами. Біль. Знеболення. Інтенсивна терапія. 2016;4:52-56.
107. Семчишин МГ, Задорожна БВ, Шевага ВМ, Задорожний АМ. Функціональне значення та сучасні погляди на роль мікроелементів у неврології (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2017;1(81):215-220.
108. Соколова ЛИ, Антоненко ЕВ. Динамика неврологического дефицита у больных с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярном бассейне. *Неврологический журнал*. 2013;4:24-28.
109. Соколова ЛІ, Мельник ВС, Шаневрологічного дефіцитунок ВЮ, та ін. Стимулювання нейропластичності — перспективний напрям у терапії ішемічного інсульту. *Український неврологічний журнал*. 2012;4:111-116.
110. Трепет ГС. Особливості відновлення втрачених рухових функцій після гострого ізолюваного інфаркту мозочка та його наслідки на тлі комплексної терапії. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2015;1(71):71-79.
111. Тріщинська МА, Головченко ЮІ. Поширеність судинних факторів ризику в осіб із початковими проявами ішемії мозку. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2014;8(70):31-39.

112. Урбанович АМ. Вплив стану компенсації діабету на рівень sP-селектину та цитокінів у крові хворих на цукровий діабет 2 типу та артерію гіпертензію. Львівський медичний часопис. 2016;1:24-28.
113. Фещенко ЮІ, Рекалова ОМ, Панасюкова ОР, та ін. Е-селектин як маркер активності запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Український пульмонологічний журнал. 2012;2:42-45.
114. Філіпець ОО, Кривецька ІІ, Жуковський ОО. Високий іневрологічного дефіцитуекс супутньої соматичної патології як предиктор несприятливих функціональних наслідків гострого періоду мозкового інсульту. Збірник тез науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» 13-14 березня 2014 року. м. Івано-Франківськ. 2014;63-64.
115. Хобзей НК, Мищенко ТС, Голик ВА, Гоневрологічного дефіцитууленко НА. Особенности эпидемиологии инвалидности при заболеваниях нервной системы в Украине. Международный неврологический журнал. 2011;5(43):15-19.
116. Хобзей НК, Мищенко ТС, Голик ВА, и др. Эпидемиология инсульта, клинические и экспертные аспекты в Украине. Судинні захворювання головного мозку. 2010;4:2-5.
117. Черенько ТМ. Неврологічне та функціональне відновлення після ішемічного інсульту в різні періоди: зв'язок з рівнем нейроспецифічного маркера S-100. Український неврологічний журнал. 2015;4:38-42.
118. Черний ВІ, Городник ГА, Куглер СЕ. Диагностика тяжести ишемического инсульта методом определения уровня маркеров повреждения центральной нервной системы. Новости медицины и фармации. 2014;518:20-22.
119. Шаповалов ВВ. Доказова фармація: вивчення режиму контролю лікарських засобів із кортексином. Український вісник психоневрології. 2012;3:64-66.
120. Шахпаронова НВ, Кадыков АС, Кашина ЕМ. Эмоционально-волевые нарушения после инсульта. Клиническая неврология. 2007;4:15-17.
121. Шевага ВМ, Паєнок АВ, Кухленко РВ, Кухленко ОЯ. Вплив комбінованої терапії кортексином та пароксетином на динаміку депресивних розладів у

пацієнтів, які перенесли первинний ішемічний інсульт. Український неврологічний журнал. 2013;1:45-48.

122. Шевага ВМ, Семчишин МГ. Діагностичне значення мікроелементного складу сироватки крові у хворих з дисциркуляторними енцефалопатіями. Український медичний часопис. 2006;5:90-93.
123. Шевченко А. Постинсультный пациент на участке: актуальные вопросы реабилитации. Участковый врач. 2015;9:16-18.
124. Agrell B, Dehljn O. The clock-drawing test Age and Ageing. 1998;27:399-403.
125. Alvarez-Sabín J, Roman GC. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. Stroke. 2011;42:40-43.
126. Álvarez-Sabín J, Roman GC. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke. Brain Sci. 2013;3:1395-1414.
127. Alzheimer's disease-related cognitive deficit: recent challenges and American Journal of Hypertension. 2016;29(4):464–469.
128. Arntzen KA, Schirmer H, JohHCEn SH, et al. Carotid atherosclerosis predicts lower cognitive test results: a 7-year follow-up study of 4,371 stroke-free subjects — the Tromso study. Cerebrovasc. Dis. 2012;33(2):159-165.
129. Awada A. Prevention primaire et secondaire des accidents vasculaires ischémiques cerebraux. J Med Liban. 2011;59(4):213-219.
130. Babkair LA Risk Factors for Poststroke Depression: An Integrative Review. J Neurosci Nurs. 2017;49(2):73-84.
131. Barbay M, Taillia H, Nédélec-Ciceri C, Bompaire F, Bonnin C, Varvat J, et al. Prevalence of Poststroke Neurocognitive Disorders Using National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network, VASCOG Criteria (Vascular Behavioral and Cognitive Disorders), and Optimized Criteria of Cognitive Deficit. Stroke. 2018;49 Suppl 5:1141-1147. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018889.
132. Beck AT. An Inventory for Measuring Depression. Archives of general psychiatry. 1961;4(6):561-571.

133. Benisty S, Gouw AA, Porcher R, et al. Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes: the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:478-83.
134. Bharosay A, Bharosay VV, Varma M, et al. Correlation of brain biomarker neuron specific enolase with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013;16(4):504-508.
135. Bhatt A, Farooq MU, Enduri S, et al. Clinical Significance of Serum Zinc Levels in Cerebral Ischemia. *Stroke Res Treat*. 2010;2010:245715.
136. Birdsill AC, Carlsson CM, Willette AA, et al. Low cerebral blood flow is associated with lower memory function in metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(7):1313-20.
137. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo Biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2007;2:231-240.
138. Bitsch A, Klene W, Murtada L, Prange H, Rieckmann MD. Longitudinal Prospective Study of Soluble Adhesion Molecules in Acute Stroke. 1998;29:2129-2135.
139. Blum A, Khazim K, Merei M, Peleg A, Blum N, Vaispapir V. The stroke trial - can we predict clinical outcome of patients with ischemic stroke by measuring soluble cell adhesion molecules (CAM)? *Eur Cytokine Netw*. 2006 Dec;17(4):295-8.
140. Blum S, Luchsinger JA, Manly JJ, et al. Memory after silent stroke: hippocampus and infarcts both matter. *Neurology*. 2012;78:38-46.
141. Bour A, Rasquin S, Boreas A, et al. How predictive is the MMSE for cognitive performance after stroke? *J Neurol*. 2010;257:630-637.
142. Brewer GJ. The risks of copper toxicity contributing to cognitive decline in the aging population and to Alzheimer's disease.. *J Am Coll Nutr*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20150596> (Last accessed: 30.10.2017).
143. Broughton BR, Lim R, Arumugam TV, et al. Post-stroke inflammation and the potential efficacy of novel stem cell therapies: focus on amnion epithelial cells. *Front Cell Neurosci*. 2013;17:6-66.

144. Bruder GE, Stewart JW, Hellerstein D, et al. Abnormal Functional Brain Asymmetry in Depression: Evidence of Biologic Commonality Between Major Depression and Dysthymia. *Psychiatry Res.* 2012;196(2-3):250-254.
145. Burton L, Tyson S, McGovern A. Staff perceptions of using outcome measures in stroke rehabilitation. *Disabil Rehabil.* 2013;35:828-834.
146. Burton L, Tyson SF. Screening for cognitive impairment after stroke: a systematic review of psychometric properties and clinical utility. *J Rehabil Med.* 2015;47:193-203.
147. Carter AR, Connor LT, Dromerick AW. Rehabilitation after stroke: current state of the science. *Curr. Neurol Neurosci Rep.* 2010;10:158-66.
148. Chaves ML, Camozzato AL, Ferreira ED. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients. *Neuroinflammation.* 2010;7:6-15.
149. Cheng Xi, Dong Q. Potential Blood Biomarkers in Age-related Cerebral Small Vessel Disease Current Translational Geriatrics and Experimental Gerontology Reports 2012;1(2):76-84.
150. Choi S, Liu X, Pan Z. Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta Pharmacologica Sinica.* 2018; 39:1120–1132.
151. Choi-Kwon S, Kwon SU, Lee HJ, et al. Factors affecting the quality of life after ischemic stroke: young versus old patients. *J. Clin. Neurol.* 2005;1:59-68.
152. Cojocaru IM, Cojocaru M, Sapira V, et al. Evaluation of oxidative stress in patients with acute ischemic stroke. *Rom J Intern Med.* 2013;51(2):97-106.
153. Cumming T, Churilov L, Linden T, et al. Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination are both valid cognitive tools in stroke. *Acta Neurol Scand.* 2013;128:122-129.
154. Das S, Paul N, Hazra A, et al. Cognitive dysfunction in stroke survivors: a community-based prospective study from Kolkata, India. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2013;22:1233-1242.

155. Daubin C, Quentin Ch, Allouche S. Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: a prospective cohort study. *Cardiovascular Disorders*. 2011;3:11-48.
156. Demarin V, Bašić Kes V, Trkanjec Z, Budišić M, Bošnjak Pašić M, Črnac P, Budinčević H Efficacy and safety of Ginkgo Biloba standardized extract in the treatment of vascular cognitive impairment: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 13:483-490.
157. Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995-2010. *Stroke*. 2013;44:138-145.
158. Douven E, Schievink S, Frans RJ, et al. The Cognition and Affect after Stroke – a Prospective Evaluation of Risks (CASPER) study: rationale and design. *BMC Neurol*. 2016;16:65-76.
159. Ekdahl CT, Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O. Brain inflammation and adult neurogenesis: the dual role of microglia. *Neuroscience*. 2009;6:158. A6o Eide, D.J. The oxidative stress of zinc deficiency. *Metallomics* 2011, 3, 1124–1129.
160. Eman MKh, Hamed ShA, Shereef HK, et al. Cognitive impairment after cerebrovascular stroke: Relationship to vascular risk factors. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2009;5:103-116.
161. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Moran AE, Barker-Collo S, Norrving B, Mensah GA et al. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64 Years in 1990-2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):190-202. doi: 10.1159/000441098.
162. Flex A, Gaetani E, Papaleo P, et al. Proinflammatory genetic profiles in subjects with history of ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35:2270-2275.
163. Frijns CJ, Kappelle LJ, van Gijn J, Nieuwenhuis HK, Sixma JJ, Fijnheer R. Soluble adhesion molecules reflect endothelial cell activation in ischemic stroke and in carotid atherosclerosis. *Stroke*. 1997 Nov;28(11):2214-8.
164. Galasso ShL, Dyck RH. The Role of zinc in cerebral ischemia. *Mol. Med*. 2013;7(8):380-387.

165. Ganguli M, Snitz BE, Saxton JA, et al. Outcomes of mild cognitive impairment depend on definition: a population study. *Arch Neurol*. 2011;68(6):761-767.
166. Gavins F, Yilmaz G, Granger DN. The evolving paradigm blood cell-endothelial cell interactions in the cerebral microcirculation. *Microcirculation*. 2007;14(7):667-81.
167. Gemmell E, Bosomworth H, Allan L, et al. Hippocampal neuronal atrophy and cognitive function in delayed poststroke and aging-related dementias. *Stroke*. 2012;43:808-814.
168. González-Domínguez R, García-Barrera T, Gómez-Ariza JL. Characterization of metal profiles in serum during the progression of Alzheimer's disease. *Metallomics*. 2014;6(2):292-300.
169. Gower-Winter SD, Levenson CW. Zinc in the central nervous system: From molecules to behavior. *Biofactors*. 2012;38(3):186-193.
170. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J. Cardiovasc. Surg*. 1988;29(6):676–681.
171. Gronberg NV, Johansen FF, Kristiansen U, et al. Leukocyte infiltration in experimental stroke. *J. Neuroinflammation*. 2013;18:100-115.
172. Gutiérrez PC, Savborg M, Pahlman U, et al. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26:622-629.
173. Hadi HA, Carr CS, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factor, therapy and outcome. *Vasc. Health. Risk. Manag*. 2005;1(3):183-198.
174. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *BrJMed Psychol*. 1959;32:50-55.
175. Hassan AB, Hunt J, O'Sullivan M, et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain*. 2003;126:424-432.
176. Hollocks MJ, Lawrence A J, Brookes RL. Differential relationships between apathy and depression with white matter microstructural changes and functional outcomes. *Brain*. 2015;138:3803-3815.

177. Hoon Moon J, Lim S, Won Han J, et al. Carotid intima-media thickness is associated with the progression of cognitive impairment in older adults. *Stroke*. 2015;46:1024-1030.
178. Huang J, Choudhri TF, Winfree CJ. Postischemic cerebrovascular E-selectin expression mediates tissue injury in murine stroke. *Stroke*. 2000;31(12):3047-53.
179. Ihl R, Tribanek M, Bachinskaya N, et al. Efficacy and tolerability of a once daily formulation of Ginkgo Biloba extract EGb 761(R) in Alzheimer's disease and vascular dementia: results from a randomised controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45:41-46.
180. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:125-4.
181. Ishibashi S. Immunomodulation by inducing tolerance to E-selectin and adult neurogenesis after stroke. *Rinsho Shinkeigaku*. 2010;50(11).
182. Jacquin A, Binquet C, Rouaud O, et al. Post-stroke cognitive impairment: high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke. *J. Alzheimers. Dis*. 2014;40:1029-1038.
183. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, et al. LADIS Study Group. 2001-2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And Disability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc Dis*. 2011;32:577-588.
184. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2016;1862(5):915-925.
185. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol*. 2008;7:812-826.
186. Kalaria RN. Cerebrovascular disease and mechanisms of cognitive impairment evidence from clinicopathological studies in humans. *Stroke*. 2012;43(9):2526-2534.



187. Kaschel B. Ginkgo Biloba: specificity of neuropsychological improvement – a selective review in search of differential effect. *Hum. Psychopharmacol.* 2009;24:343-370.
188. Kitamura Y. Protective effect of zinc against ischemic neuronal injury in a middle cerebral artery occlusion model. *J. Pharmacol. Sci.* 2006;100:142-148.
189. Koch AE, Halloran MM, Haskell CJ, Shah MR, Polverini PJ. Angiogenesis mediated by soluble forms of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1. *Nature.* 1995 Aug 10;376(6540):517-9.
190. Kong KH, Lee J. Temporal recovery of activities of daily living in the first year after ischemic stroke: a prospective study of patients admitted to a rehabilitation unit. *NeuroRehabilitation.* 2014;35(2):221-226.
191. Kozuka K, Kohriyama T, Nomura E, et al. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke-sequential change and differences in stroke subtype. *Atherosclerosis.* 2002;1:161-168.
192. Lisabeth LD, Sanchez BN, Baek J, et al. Neurological, functional and cognitive stroke outcomes in Mexican Americans. *Stroke.* 2014;45:1096-1101.
193. Llwyd O, Salinet A, Panerai RB, et al. Cerebral Haemodynamics following Acute Ischaemic Stroke: Effects of Stroke Severity and Stroke Subtype. *Cerebrovasc Dis Extra* 2018;8:80–89. DOI: 10.1159/000487514.
194. Liu Y. Chen K. Ginkgo biloba Extract in Vascular Protection: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Current Vascular Pharmacology.* 2017 doi: 10.2174/1570161115666170713095545.
195. Lowel H, Löwel H, Döring A, Schneider A, Heier M, Thorand B, Meisinger C; MONICA/KORA Study Group. The MONICA Augsburg surveys-basis for prospective cohort studies. *Gesundheitswesen.* 2005;67 Suppl 1:13-18.
196. Machoney F., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel index. *State Med. J.* 1965;14:61-65.
197. Malgorzata TC, Grzywacza A, Gdula-Argasi J, Limbrowski T. The role of zinc in the pathogenesis and treatment of central nervous system (CNS) diseases. *Implications*

of zinc homeostasis for proper CNS function. URL: [http://www.ptfarm.pl/pub/File/Acta\\_Poloniae/2014/3/369.pdf](http://www.ptfarm.pl/pub/File/Acta_Poloniae/2014/3/369.pdf) (Last accessed: 29.10.2017).

198. Manna CB, Tenke CE, Gates NA, et al. EEG Hemispheric Asymmetries During Cognitive Tasks in Depressed Patients With High Versus Low Trait Anxiety. *Clin. EEG Neurosci.* 2010;41(4):196-202.
199. Markers of low-grade inflammation and endothelial dysfunction are related to reduced information processing speed and executive functioning in an older population – the Hoorn Study Article in *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 40(1):108-118. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.11.11.
200. Marreiro DD, Cruz KJ, Morais JB, Beserra JB. Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms. *Antioxidants (Basel)*. 2017;29;6(2).doi: 10.3390/antiox6020024.
201. Mutai H, Furukawa T, Nakanishi K, Hanihara T. Longitudinal functional changes, depression, and health-related quality of life among stroke survivors living at home after inpatient rehabilitation. *Psychogeriatrics*. 2016;16(3):185-90.
202. Najt P, Hausmann M. Atypical right hemispheric functioning in the euthymic state of bipolar affective disorder. *Psychiatry Research*. 2014;220:315-321.
203. Pandey A, Saxena K, Verma M. Correlative study between neuron-specific enolase and blood sugar level in ischemic stroke patients. *J. Neurosci. Rural Pract.* 2011;2(1):50-54.
204. Pendlebury ST, Cuthbertson FC, Welch SJ, et al. Underestimation of cognitive impairment by Mini Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: a population-based study. *Stroke*. 2010;41:1290-3.
205. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with prestroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009;8(11):1006-18.
206. Piccardi B, Giralt D, Bustamante A, Llombart V, García-Berrocó T, Inzitari D. Blood markers of inflammation and endothelial dysfunction in cardioembolic stroke:

- systematic review and meta-analysis. *Biomarkers*. 2017;22(3-4):200-209. doi: 10.1080/1354750X.2017.1286689.
207. Posada-Duque RA, Barreto GE, Cardona-Gomez GP. Protection after stroke: cellular effectors of neurovascular unit integrity. *Front Cell Neurosci*. 2014;14:8-23.
  208. Pulyk O R, Stoyanov O M, Gyryavets M W, Vastyanov R S. Medical and non-medical correction of post-stroke cognitive impairments. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015;5(5):109- 116.
  209. Qiu C, Zhang Y, Bronge L, et al. Medial temporal lobe is vulnerable to vascular risk factors in men: a populationbased study. *Eur J Neurol*. 2012;19:876-883.
  210. Reutern GM, Goertler MW, Bornstein NM, Sette MD, Evans DH, Hetzel A et al. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325:445–453.
  211. Richard S, Lagerstedt L, Burkhard PR, Debouverie M, Turck N, Jean-Charles Sanchez JCh. E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 as biomarkers of 3-month outcome in cerebrovascular diseasesl. *Journal of Inflammation*. 2015;12:61. <https://doi.org/10.1186/s12950-015-0106-z>.
  212. Rist PM, Chalmers J, Arima H, et al. Baseline cognitive function, recurrent stroke, and risk of dementia in patients with stroke. *Stroke*. 2013;44:1790-1795.
  213. Robinson RG. Poststroke Depression: A Review. *Can J Psychiatry*. 2010;55(6):341-349.
  214. Rodgers H, Shaw L, Cant R, Drummond A, Ford GA, Forster A et al. Evaluating an extended rehabilitation service for stroke patients (EXTRAS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015;5(16):205. doi: [10.1186/s13063-015-0704-3](https://doi.org/10.1186/s13063-015-0704-3)
- 
215. Rodríguez-Yáñez M, Sobrino T, Arias S, et al. Early biomarkers of clinical – diffusion mismatch in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42:13-28.
  216. Rothstein L, Jickling GC. Ischemic stroke biomarkers in blood. *Biomark Med*. 2013;7(1):37-47.

217. Schmidt HL, Vieira A, Altermann C. Memory deficits and oxidative stress in cerebral ischemia-reperfusion: neuroprotective role of physical exercise and green tea supplementation. *NeuroBiol Learn Mem.* 2014;114:242-250.
218. Schulte-Altdorneburg M, Bereczki D. Post-stroke depression. *Orv Hetil.* 2014;155(34):1335-43.
219. Shabanzadeh AP, Shuaib A, Yang T. Effect of zinc in ischemic brain injury in an embolic model of stroke in rats. *Neuroscience Letters.* 2004;356(1):69-71.
220. Singh HV, Pandey A, Shrivastava AK, et al. Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit. *Clin Chim Acta.* 2013;18:136-138.
221. Snaphaan L, Leeuw FE. Post stroke memory function in nondemented patients: a systematic review on frequency and neuroimaging correlates. *Stroke.* 2007;38:198-203.
222. Sobieszkańska M, Tubek S, Szyguła R, Bunio A. Is the zinc neuroprotective effect caused by prevention of intracellular zinc accumulation? *Adv. Clin.Exp.Med.* 2012;21(2):245-248.
223. Song YM, Lee JY, Park JM, Yoon BW, Roh JK. Ipsilateral hemiparesis caused by a corona radiata infarct after a previous stroke on the opposite side. *Arch Neurol.* 2005 May;62(5):809-11.
224. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J. Amer. Soc. Echocardiogr.* 2008;21(2):93-111.
225. Strozyk D, Dickson DW, Lipton RB, et al. Contribution of vascular pathology to the clinical expression of dementia. *Neurobiol. Aging.* 2010;31(10):1710-20.
226. Sun JH, Tan L, Yu JT. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann. Transl. Med.* 2014;2(8):80-96.
227. Sundar U, Adwani S. Post stroke cognitive impairment at 3 months. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2010;13(1):42-46.

228. Terry AV, Buccafusco JJ. The cholinergic hypothesis of age and their implications for novel drug development. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003;306:821-827.
229. Tsai NW, Chang YT, Huang CR. Association between oxidative stress and outcome in different subtypes of acute ischemic stroke. *Biomed Res Int.* 2014;14.
230. Uiterwijk R, Huijts M, Julie Staals, Rob PW, Rouhl Peter W. De Leeuw, Abraham A, Kroon Robert J, Oostenbrugge V. Endothelial Activation Is Associated With Cognitive Performance in Patients With Hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2016;29(4):464-469.
231. Ullberg T, Peterson J, Norrving B. Changes in functional outcome over the first year after stroke: an observational study from the swedish stroke register. *Stroke.* 2015;46:389-394.
232. Urban PP, Wolf T, Uebele M, et al. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke.* 2010;41(9):2016-2020.
233. Wang BS, Wang H, Song YY, et al. Effectiveness of standardized ginkgo Biloba extract on cognitive symptoms of dementia with a six-month treatment: a Bayesian random effect meta-analysis. *Pharmacopsychiatry.* 2010;43:86-94.
234. Wang R, Langhammer B. Predictors of quality of life for chronic stroke survivors in relation to cultural differences: a literature review. *Scand J Caring Sci.* 2017;26. doi:10.1186/s13063-015-0704-3.
235. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach, et al. Effects of Ginkgo Biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2010;10:14-26.
236. Wu Y, Wang M, Ren M, et al. The effects of educational background on Montreal Cognitive Assessment screening for vascular cognitive impairment, no dementia, caused by ischemic stroke. *J. Clin. Neurosci.* 2013;20:1406-1410.
237. Wu YC, Zhao YB, Lu CZ, et al. Correlation between serum level of neuron-specific enolase and long-term functional outcome after acute cerebral infarction: prospective study. *Hong Kong Med J.* 2004;10(4):251-254.
238. Yilmaz G, Granger DN. Leukocyte recruitment and ischemic brain injury. *Neuromolecular Med.* 2010;12(2):193-204.

239. Yoshitake T, Yoshitake S, Kehr J. The ginkgo biloba extract Egb 761 and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex. *Brit. J. Pharmacol.* 2010;159:659-668.
240. Zhang SJ, Xue ZY. Effect of Western medicine therapy assisted by Ginkgo Biloba tablet on vascular cognitive impairment of none dementia. *Asian Pac J Trop Med.* 2012;5:661-664.
241. Zheng L, Vinters HV, Mack WJ, et al. Cerebral Atherosclerosis is Associated with Cystic Infarcts and Microinfarcts, but not Alzheimer Pathologic Changes. *Stroke.* 2013;44(10):2835-2841.
242. Zhong W, Cruickshank KJ, Schubert CR, et al. Carotid atherosclerosis and 10-year changes in cognitive function. *Atherosclerosis.* 2012;224(2): 506-10.
243. Žitňanová I, Šiarnik P, Kollár B. Oxidative Stress Markers and Their Dynamic Changes in Patients after Acute Ischemic Stroke. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2016;4. doi:10.1155/2016/9761697.

## ДОДАТКИ ДОДАТОК А

### 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 эффективности терапевтических воздействий. 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, К्लешанцова 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, Бюл. № 8. 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, Бюл. №8. 2 с. *(Здобувач проводила обстеження хворих, статистичну обробку результатів, підготовку матеріалу до друку).*

## ДОДАТОК Б

ЗАТВЕРДЖУЮ”  
 Головний лікар Івано-Франківської МКЛ №1  
 Т. П. Василик  
 керівник закладу, в якому проведено впровадження  
 «26» 11 2015 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження застосування комбінації препаратів кортексин та білобіл-інтенс в комплексному лікуванні ішемічного інсульту в відновному періоді
2. Установа-розробник, автори: ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”, 76018 м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; д.мед.н., проф. Герасимчук Роман Дмитрович., ас. Грицюк Тетяна Дмитрівна.
3. Джерела інформації:  
Грицюк Т.Д. Ефективність лікування хворих з перенесеним ішемічним інсультом з урахуванням оцінки стану про- та антиоксидантної систем / Т.Д. Грицюк // Український неврологічний журнал. –2015. – № 2. – С. 58–62.  
Грицюк Т.Д. Уровень sE-селектина сыворотки крови как маркер тяжести когнитивных нарушений у больных с перенесенным ишемическим инсультом и эффективности терапевтических воздействий / Т.Д. Грицюк // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. – 2014. – № 3(23). – С. 60 – 65.
4. Де і коли впроваджено неврологічне відділення міської клінічної лікарні № 1
5. Загальна кількість спостережень 70
6. Термін впровадження в період з 5.03.12 по 5.03.15
7. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники): скорочення тривалості перебування в стаціонарі, покращення всіх когнітивних функцій, рівня повсякденної активності та емоційної сфери
8. Зауваження, пропозиції \_\_\_\_\_

«26» 11 2015 р.

Відповідальний за впровадження

Завідувач неврологічного відділення

посада, підпис, ППП

Л.Д. Чудовська

Примітка: 1. П. П. 4-7 – заповнюється організацією, яка проводила розробку.

2. Акт впровадження направляється організації-розробнику, найменування якої наведене в п. 2.



„ЗАТВЕРДЖУЮ”  
 Головний лікар Тисменицької міської лікарні  
 В. П. Буртик  
 керівник закладу, в якому проведено впровадження  
 20 15 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження застосування комбінації препаратів кортексин та білобіл-інтенс в комплексному лікуванні ішемічного інсульту в відновному періоді
2. Установа-розробник, автори: ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”, 76018 м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; д.мед.н., проф. Герасимчук Роман Дмитрович., ас. Грицюк Тетяна Дмитрівна.
3. Джерела інформації Грицюк Т.Д. Ефективність лікування хворих з перенесеним ішемічним інсультом з урахуванням оцінки стану про- та антиоксидантної систем / Т.Д. Грицюк // Український неврологічний журнал. –2015. – № 2. – С. 58–62. Грицюк Т.Д. Уровень sE-селектину сыворотки крови как маркер тяжести когнитивных нарушений у больных с перенесенным ишемическим инсультом и эффективности терапевтических воздействий / Т.Д. Грицюк // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. – 2014. – № 3(23). – С. 60 – 65.
4. Де і коли впроваджено неврологічне відділення Тисменицької міської лікарні
5. Загальна кількість спостережень 11
6. Термін впровадження з 5.03.2015 по 27.11.2015
7. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники): скорочення тривалості перебування в стаціонарі, покращення всіх когнітивних функцій, рівня повсякденної активності та емоційної сфери
8. Зауваження, пропозиції –

« 15 » грудня 20 15 р.

Відповідальний за впровадження

Завідувач неврологічного відділення

посада, підпис, ІПП

М.М. Семенів

Примітка: 1. П. П. 4-7 – заповнюється організацією, яка проводила розробку.

2. Акт впровадження направляється організації-розробнику, найменування якої наведене в п. 2.



З А Т В Е Р Д Ж У Ю”  
 Головний лікар Івано-Франківської ОКЛ  
 О. І. Гришук  
 керівник закладу в якому проведено впровадження

« 26 » 14 20 15 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження застосування комбінації препаратів кортексин та білобіл-інтенс в комплексному лікуванні ішемічного інсульту в відновному періоді
2. Установа-розробник, автори: ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”, 76018 м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; д.мед.н., проф. Герасимчук Роман Дмитрович., ас. Грицюк Тетяна Дмитрівна.
3. Джерела інформації Грицюк Т.Д. Ефективність лікування хворих з перенесеним ішемічним інсультом з урахуванням оцінки стану про- та антиоксидантної систем / Т.Д. Грицюк // Український неврологічний журнал. –2015. – № 2. – С. 58–62. Грицюк Т.Д. Уровень sE-селектина сыворотки крови как маркер тяжести когнитивных нарушений у больных с перенесенным ишемическим инсультом и эффективности терапевтических воздействий / Т.Д. Грицюк // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. – 2014. – № 3(23). – С. 60 – 65.
4. Де і коли впроваджено: відділення судинної неврології Івано-Франківської ОКЛ
5. Загальна кількість спостережень 68
6. Термін впровадження з 5.03.12 по 5.03.15
7. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники): скорочення тривалості перебування в стаціонарі, покращення всіх когнітивних функцій, рівня повсякденної активності та емоційної сфери
8. Зауваження, пропозиції \_\_\_\_\_

« 26 » 14 20 15 р.

Відповідальний за впровадження

Завідувач відділення судинної неврології, к.мед.наук  
 посада, підпис, ППП

Г.С. Чмир

Примітка: 1. П. П. 4-7 – заповнюється організацією, яка проводила розробку.

2. Акт впровадження направляється організації-розробнику, найменування якої наведене в п. 2.

ЗАТВЕРДЖУЮ”  
Головний лікар Івано-Франківської МКЛ №1  
Т. П. Василик  
керівник закладу, в якому проведено впровадження  
«26» 11 2015 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження застосування комбінації препаратів кортексин та білобіл-інтенс в комплексному лікуванні ішемічного інсульту в відновному періоді
2. Установа-розробник, автори: ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”, 76018 м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; д.мед.н., проф. Герасимчук Роман Дмитрович., ас. Грицюк Тетяна Дмитрівна.
3. Джерела інформації:  
Грицюк Т.Д. Ефективність лікування хворих з перенесеним ішемічним інсульту з урахуванням оцінки стану про- та антиоксидантної систем / Т.Д. Грицюк // Український неврологічний журнал. –2015. – № 2. – С. 58–62.  
Грицюк Т.Д. Уровень sE-селектина сыворотки крови как маркер тяжести когнитивных нарушений у больных с перенесенным ишемическим инсультом и эффективности терапевтических воздействий / Т.Д. Грицюк // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. – 2014. – № 3(23). – С. 60 – 65.
4. Де і коли впроваджено неврологічне відділення міської клінічної лікарні № 1
5. Загальна кількість спостережень 70
6. Термін впровадження в період з 5.03.12 по 5.03.15
7. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування в стаціонарі, термінів амбулаторного лікування, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники): скорочення тривалості перебування в стаціонарі, покращення всіх когнітивних функцій, рівня повсякденної активності та емоційної сфери
8. Зауваження, пропозиції \_\_\_\_\_

«26» 11 2015 р.

Відповідальний за впровадження

Завідувач неврологічного відділення

посада, підпис, ПІП

Л.Д. Чудовська

Примітка: 1. П. П. 4-7 – заповнюється організацією, яка проводила розробку.

2. Акт впровадження направляється організації-розробнику, найменування якої наведене в п. 2.



„ЗАТВЕРДЖУЮ”  
Ректор Івано-Франківського  
національного медичного університету

проф. Рожко М.М.

« 15 » грудня 2015 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Оптимізація комплексного лікування постінсультних рухових та когнітивних розладів в осіб середнього та похилого віку у відновному періоді ішемічного інсульту
2. Установа розробник: Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, 76000
3. Автори: Герасимчук Роман Дмитрович., Грицюк Тетяна Дмитрівна.
4. Впроваджено в педагогічний процес на кафедрі неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету
5. Термін впровадження з 5.03.12 по 27.11.15
6. Джерела інформації: Спосіб оптимізації комплексного лікування постінсультних рухових та когнітивних розладів у осіб середнього та похилого віку у відновному періоді ішемічного інсульту / Герасимчук Р.Д., Грицюк Т.Д. // Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я Вип.6 № 26-2014  
Грицюк Т.Д. Ефективність лікування хворих з перенесеним ішемічним інсультом з урахуванням оцінки стану про- та антиоксидантної систем / Т.Д. Грицюк // Український неврологічний журнал. –2015. – № 2. – С. 58–62. Грицюк Т.Д. Уровень sE-селектину сыворотки крови как маркер тяжести когнитивных нарушений у больных с перенесенным ишемическим инсультом и эффективности терапевтических воздействий / Т.Д. Грицюк // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. – 2014. – № 3(23). – С. 60 – 65.
7. Джерела впровадження: лекційний матеріал, практичні, семінарські заняття
8. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними в джерелі інформації: підвищення рівня знань студентів
9. Зауваження, пропозиції \_\_\_\_\_

« 15 » грудня 2015 р.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач кафедри  
неврології та нейрохірургії,  
д.мед.н., професор



В.А. Гриб

## ДОДАТОК В

Таблиця В.1

Індекс мобільності Рівермід (Rivermead mobility index (за F.M.Collen 1991))

№	Навички	Оцінка
1.	Поворот в ліжку	Може повернутися зі спини на бік без допомоги
2.	Перехід в сидяче положення	Може самостійно сісти на край ліжка
3.	Рівновага в сидячому положенні	Може сидіти більше 10 сек. на краю ліжка
4.	Самостійне вставання	Може встати з будь-якого стільця менш ніж за 15 сек і стояти більше 15 сек, можна з допомогою
5.	Самостійне стояння	Сам стоїть понад 10 сек без опори
6.	Переміщення від ліжка до крісла і в зворотньому напрямі	Сам, може і з пасивною опорою, переміщається з ліжка на стілець і назад
7.	Ходьба по кімнаті	Сам, не забороняються пристосування (ходунки, ортези і т.д.), може пройти більше 10 метрів
8.	Підйом по сходах	Без сторонньої допомоги може подолати сходовий проліт
9.	Ходьба по тротуару без сторонньої допомоги	Може ходити по тротуару без сторонньої допомоги
10.	Ходьба по кімнаті без пристосувань	Може пройти більше 10 метрів в квартирі без будь- яких посібників
11.	Підняття предметів з підлоги	Може пройти більше 5 метрів, підняти предмет і повернутися
12.	Ходьба поза квартирою по пересічній місцевості	Може сам ходити по траві, гравію
13.	Прийом ванни	Самостійно може зайти у ванну (душову), помитися і вийти
14.	Підйом і спуск на 4 сходинки	Може без допомоги (в тому числі перил) піднятися на 4 ступені та спуститися
15.	Біг	Може пробігти більше 10 метрів не кульгуючи за 4 секунди неврологічного дефіциту (можна швидкою ходьбою)

Таблиця В.2

Оцінка спастичності за шкалою Ашворт для верхніх і нижніх кінцівок у відновному періоді ішемічного інсульту

Оцінка за МША, бали/кінцівка	Кількість хворих	
	n	%
Верхні кінцівки		
1	12	22,3
2	11	20,4
3	21	38,8
≥4	10	18,5
Всього	54	100
Нижні кінцівки		
1	16	32
2	14	28
3	17	34
≥4	3	6
Всього	50	100

Таблиця В.3

Розподіл балів за руховими порушеннями за індексом мобільності Рівермід

Кількість балів	1 група n=86		2 група n=34	
	n	%	n	%
Значні (0-5 балів)	14	16,3	1*	2,9
Помірні (6-10)	49	57	18	53
Мінімальні (11-15)	23	26,7	15	44,1

Примітка. \* - різниця достовірна порівняно з 1 групою (p<0,05)

Таблиця В.4

Кореляційні зв'язки між клініконеврологічними шкалами

Шкали	Коефіцієнти рангової кореляції Спірмена, r				
	NIHSS	ІБ	МШР	МША	ІМР
NIHSS	-	-0,83*	0,72*	0,72*	-0,73*
ІБ	-0,83*	-	-0,85*	-0,6*	0,87*



МШР	0,72*	-0,83*	-	0,6*	-0,87*
МША	0,72*	-0,6*	0,6*	-	-0,55*
ІМР	-0,73*	0,87*	-0,87*	-0,55*	-

Примітка. \* – вірогідність кореляційного зв'язку ( $p < 0,001$ ).

Таблиця В.5

Розподіл хворих за ступенем депресивних та тривожних розладів у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту

Ступінь розладів	Всі хворі, n=120		1 група				2 група	
			ЛПІ, n=47		ППІ, n=39		ІІ у ВББ, n=34	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Шкала Бека								
Відсутність	67	55,8	18	38,3	26	66,7	23	67,6
Легка	42	35,0	22*^	46,8	10	25,6	10	29,4
Помірна	11	9,2	7	14,9	3	7,7	1	3,0
Шкала Гамільтона								
Відсутність	70	58,3	20	42,5	24	61,5	26	76,5
Легкий	40	33,3	21*	36,2	11	28,2	8	23,5
Помірний	10	8,3	6	12,7	4	10,2	0	0
Особистісна тривожність ОСХ								
Низька (менше 30 балів)	49	40,8	16	34,0	17	43,6	16	47,0
Помірна (30-44 балів)	71	59,2	31	66,0	22	56,4	18	53,0
Ситуативна тривожність ОСХ								
Низька (менше 30 балів)	54	45,0	17	36,0	20	51,3	17	50
Помірна (30-44 балів)	66	55,0	30	64,0	19	48,7	17	50

Примітки:

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

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

Таблиця В.6

Кореляційні зв'язки неврологічного дефіциту,  
функціонального стану, когнітивних та емоційних розладів

Шкала	NIHSS	ІБ	МШР	МША	RMI
MMSE	$r=-0,47^*$	$r=0,55^*$	$r=0,51^*$	$r=-0,41^*$	$r=0,50^*$
MoCA	$r=-0,46^*$	$r=0,55^*$	$r=-0,49^*$	$r=-0,42^*$	$r=0,49^*$
FAB	$r=-0,51^*$	$r=0,56^*$	$r=-0,53^*$	$r=-0,41^*$	$r=0,52^*$
ТШ	$r=0,28$ $p=0,001$	$r=-0,36^*$	$r=0,33^*$	$r=0,27$ $p=0,002$	$r=-0,31^*$
ТМГ	$r=-0,71^*$	$r=0,76^*$	$r=-0,76^*$	$r=-0,55^*$	$r=0,72^*$
ШГ	$r=0,33^*$	$r=-0,40^*$	$r=0,37^*$	$r=0,26$ $p=0,003^*$	$r=-0,42^*$
ОСХ ОТ	$r=0,37^*$	$r=-0,42^*$	$r=0,45^*$	$r=0,19$ $p=0,03$	$r=-0,45^*$
ОСХ СТ	$r=0,36^*$	$r=-0,41^*$	$r=0,42^*$	$r=0,19$ $p=0,03$	$r=-0,42^*$

Примітка: \* - вірогідність кореляційного зв'язку ( $p<0,05$ ).

Таблиця В.7

Кореляційні зв'язки когнітивних та емоційних розладів

Шкала	MMSE	MoCA	FAB	ТМГ
ШБ	$r=-0,24^*$ $p=0,007$	$r=-0,23^*$ $p=0,011$	$r=-0,16$ $p=0,067$	$r=-0,34^{**}$ $p=0,0001$
ШГ	$r=-0,28^*$ $p=0,001$	$r=-0,25^*$ $p=0,005$	$r=-0,22^*$ $p=0,012$	$r=-0,38^{**}$ $p=0,00007$
ОТ ОСХ	$r=-0,23^*$ $p=0,010$	$r=-0,19^*$ $p=0,035$	$r=-0,26^*$ $p=0,003$	$r=-0,40^{**}$ $p=0,00001$
СТ ОСХ	$r=-0,23^*$ $p=0,011$	$r=-0,18^*$ $p=0,042$	$r=-0,25^*$ $p=0,005$	$r=-0,37^{**}$ $p=0,0001$

Примітки:

\* - вірогідність кореляційного зв'язку ( $p < 0,05$ );

\*\* - вірогідність кореляційного зв'язку ( $p < 0,001$ ).

Таблиця В.8

Пікова систолічна швидкість кровотоку ( $V_{ps}$ ) в екстра- та інтракраніальних судинах у хворих у відновному періоді ішемічного інсульту, см/с

Судини		КГ, n=20	1 група, n=86		2 група, n=34
			ЛПІ, n=47	ППІ, n=39	ІІ у ВББ
1	2	3	4	5	6
ЗагСА	ліва	70,0 [60,0; 74,0]	66,7 [60,9; 72,5]	64,9 [50,0; 59,7]	68,0 [60,0; 74,0]
	права	68,5 [63,0; 72,0]	69,8 [52,3; 64,1]	61,4 [56,4; 65,0]	68,5 [63,0; 72,0]
ВСА	ліва	68,0 [65,0; 70,0]	50,5 [48,0; 54]*	59,6 [43,2; 64,4]	66,0 [58,0; 67,0]
	права	66,0 [51,5; 68,7]	52,2 [46,3; 55,1]*	44,1 [40,5; 49,1]*	62,0 [56,6; 65,0]
ХА (V2)	ліва	38,8 [35,6; 43,0]	35,6 [32,1; 40,5]	34,5 [30,5; 37,7]	35,0 [32,1; 41,0]
	права	38,0 [34,5; 42,4]	34,9 [30,0; 39,5]	32,1 [30,5; 35,1]	33,0 [32,8; 40]
ВСА сифон	зліва	82,3 [77,3; 87,5]	64,1 [59,3; 68,1]*	73,4 [68,2; 77,9]	80,3 [77,3; 84,5]
	справа	80,3 [76,5; 86,9]	71,8 [65,7; 74,0]*	64,5 [59,3; 68,7]*	78,3 [76,5; 86,9]
СМА	ліва	86,1 [82,0; 93,4]	62,7 [56,7; 66,9]*	77,2 [64,7; 80,3]*	86,1 [82,0; 93,4]
	права	90,0 [85,5; 94,0]	75,1 [70,6; 82,4]*	67,5 [60,4; 71,5]*	90,4 [85,5; 94,0]
ПМА	ліва	72,8 [65,0; 77,5]	56,9 [52,3; 64,1]*	62,4 [56,1; 69,7]*	72,8 [65,0; 77,5]
	права	73,6 [67,8; 76,0]	63,1 [57,0; 68,3]*	59,8 [55,3; 64,7]*	73,6 [67,8; 76,0]
ЗМА	ліва	64,0 [61,9; 69,5]	55,6 [51,9; 59,7]	62,9 [57,7; 65,8]	51,0 [48,3; 52,4]*
	права	61,3 [60,0; 69,1]	60,5 [56,7; 64,8]	54,3 [50,9; 59,6]	51,1 [48,0; 52,4]
ХА (V4)	ліва	41,3 [30,0; 40,0]	40,0 [32,7; 42,5]	42,8 [39,5; 46,8]	34,1 [33,0; 36,8]*

	права	44,6 [31,8; 49,9]	40,3 [30,0; 33,0]	39,9 [35,4; 42,1]	35,7 [31,0; 40,1]*
ОА		49,5 [43,0; 52,0]	43,5 [40,0; 46,3]	41,6 [38,1; 44,0]	40,0 [37,5; 42,3]*

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

Таблиця В.9

Пульсаційний індекс (PI) екстра- та інтракраніальних судин у хворих у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту

Судини		КГ, n=20	1 група, n=86		2 група, n=34
			ЛПІ, n=47	ППІ, n=39	ПІ у ВББ
ЗагСА	ліва	1,82 [1,72; 1,98]	2,04 [1,72; 1,98]	2,01 [1,96; 2,13]	1,88 [1,76; 2,04]
	права	1,76 [1,62; 1,94]	1,76 [1,62; 1,94]	2,27 [2,14; 2,31]	1,82 [1,72; 1,98]
ВСА	ліва	1,31 [1,26; 1,73]	1,46 [1,31; 1,73]	1,59 [1,53; 1,65]	1,46 [1,31; 1,73]
	права	1,41 [1,26; 1,64]	1,41 [1,26; 1,64]	1,81 [1,77; 1,85]	1,42 [1,26; 1,64]
ХА (V2)	ліва	1,49 [1,41; 1,57]	1,56 [1,41; 1,57]	1,51 [1,49; 1,55]	1,56 [1,51; 1,59]
	права	1,45 [1,38; 1,52]	1,47 [1,38; 1,52]	1,56 [1,51; 1,58]	1,52 [1,48; 1,56]
ВСА сифон	зліва	0,94 [0,89; 0,96]	0,94 [0,89; 0,96]	1,08 [1,03; 1,16]	0,84 [0,79; 0,91]
	справа	0,92 [0,88; 0,96]	0,92 [0,88; 0,96]	1,24 [1,19; 1,28]	0,82 [0,78; 0,96]
СМА	ліва	0,97 [0,94; 1,03]	0,97 [0,94; 1,03]	1,19 [1,05; 1,22]	0,97 [0,94; 1,03]
	права	0,96 [0,92; 1,03]	0,96 [0,92; 1,03]	1,36 [1,34; 1,41]	0,96 [0,92; 1,03]
ПМА	ліва	0,95 [0,91; 0,96]	0,95 [0,91; 0,96]	0,96 [0,93; 0,99]	0,95 [0,91; 0,96]
	права	0,95 [0,92; 0,98]	0,95 [0,92; 0,98]	1,11 [1,06; 1,15]	0,95 [0,92; 0,98]
ЗМА	ліва	0,96 [0,94; 0,99]	0,96 [0,94; 0,99]	0,97 [0,95; 1,00]	1,23 [1,12; 1,30]
	права	0,97 [0,94; 1,05]	0,97 [0,94; 1,05]	1,01 [0,97; 1,05]	0,95 [0,92; 0,99]
ХА (V4)	ліва	0,98 [0,94; 1,07]	0,98 [0,94; 1,07]	1,06 [1,01; 1,09]	1,26 [1,22; 1,48]

	права	0,97 [0,91; 1,05]	0,97 [0,91; 1,05]	1,13 [1,08; 1,19]	1,03 [0,95; 1,14]
ОА		0,94 [0,89; 0,96]	0,99 [0,93; 1,05]	0,94 [0,89; 0,96]	1,21 [0,98; 1,25]

Примітка. Вірогідних змін не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Таблиця В.10

Індекс резистентності (RI) екстра- та інтракраніальних судин у хворих у пізньому відновному періоді ішемічного інсульту

Судини		КТ, n=20	1 група, n=86		2 група, n=34
			ЛПІ, n=47	ППІ, n=39	ІІ у ВББ
1		2	3	4	5
ЗагСА	ліва	0,76 [0,62; 0,88]	0,89 [0,82; 0,94]*	0,88 [0,78; 0,93]	0,78 [0,73; 0,78]
	права	0,75 [0,61; 0,84]	0,86 [0,93; 0,99]*	0,95 [0,93; 1,01]	0,78 [0,73; 0,78]
ВСА	ліва	0,73 [0,69; 0,79]	0,98 [0,95; 1,03]*	0,91 [0,88; 0,94]*	0,67 [0,59; 0,75]
	права	0,72 [0,69; 0,77]	0,92 [0,88; 0,95]*	0,98 [0,96; 1,03]*	0,66 [0,59; 0,74]
ХА (V2)	ліва	0,76 [0,72; 0,79]	0,82 [0,79; 0,85]	0,81 [0,79; 0,85]	0,88 [0,86; 0,91]
	права	0,74 [0,71; 0,79]	0,81 [0,77; 0,85]	0,84 [0,81; 0,86]*	0,89 [0,86; 0,95]
ВСА сифон	зліва	0,67 [0,61; 0,69]	0,77 [0,72; 0,81]*	0,71 [0,68; 0,74]	0,66 [0,61; 0,69]
	справа	0,66 [0,61; 0,69]	0,74 [0,67; 0,78]	0,79 [0,76; 0,84]*	0,67 [0,61; 0,69]
СМА	ліва	0,71 [0,67; 0,72]	0,79 [0,77; 0,82]*	0,73 [0,71; 0,75]	0,71 [0,67; 0,72]
	права	0,69 [0,65; 0,72]	0,72 [0,68; 0,75]	0,78 [0,75; 0,81]*	0,71 [0,67; 0,72]
ПМА	ліва	0,54 [0,51; 0,57]	0,61 [0,59; 0,63]*	0,55 [0,54; 0,57]	0,52 [0,49; 0,55]
	права	0,52 [0,49; 0,55]	0,54 [0,52; 0,56]	0,57 [0,55; 0,58]	0,54 [0,51; 0,57]

## Продовження таблиці В.10

1		2	3	4	5
ЗМА	ліва	0,54 [0,51; 0,59]	0,56 [0,52; 0,57]	0,55 [0,53; 0,58]	0,61 [0,62; 0,71]
	права	0,55 [0,51; 0,56]	0,56 [0,53; 0,59]	0,57 [0,55; 0,58]	0,62 [0,51; 0,56]
ХА (V4)	ліва	0,51 [0,49; 0,52]	0,62 [0,55; 0,74]*	0,54 [0,72; 0,77]	0,65 [0,62; 0,72]*
	права	0,52 [0,49; 0,55]	0,53 [0,67; 0,78]	0,60 [0,56; 0,62]	0,63 [0,65; 0,78]*
ОА		0,50 [0,49; 0,52]	0,56 [0,53; 0,59]	0,56 [0,53; 0,58]	0,60 [0,52; 0,72]*

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

Таблиця В.11

Зв'язки між клініконеврологічними шкалами і показниками

про- й антиоксидантної систем

Показник	АФГн (356 нм)	КФГн (370 нм)	АФГо (430 нм)	КФГо (530 нм)	ГП
NIHSS	$r=0,46^*$ $p=0,018$	$r=0,45^*$ $p=0,023$	$r=0,36$ $p=0,074$	$r=0,30^*$ $p=0,023$	$r=-0,010$ $p=0,949$
ІБ	$r=-0,42^*$ $p=0,037$	$r=-0,43^*$ $p=0,029$	$r=-0,28$ $p=0,169$	$r=-0,30^*$ $p=0,024$	$r=-0,02$ $p=0,868$
МШР	$r=0,39^*$ $p=0,049$	$r=0,41^*$ $p=0,040$	$r=0,22$ $p=0,288$	$r=0,34^*$ $p=0,010$	$r=-0,03$ $p=0,848$
МША	$r=0,32$ $p=0,113$	$r=0,22$ $p=0,275$	$r=0,23$ $p=0,250$	$r=0,26^*$ $p=0,046$	$r=-0,09$ $p=0,551$
ІМР	$r=-0,28$ $p=0,167$	$r=-0,18$ $p=0,374$	$r=-0,05$ $p=0,803$	$r=-0,36^*$ $p=0,005$	$r=0,12$ $p=0,429$
MMSE	$r=-0,07$ $p=0,704$	$r=-0,28^*$ $p=0,033$	$r=-0,20$ $p=0,321$	$r=-0,30$ $p=0,133$	$r=0,07$ $p=0,630$
MoCA	$r=-0,06$	$r=-0,27$	$r=-0,18$	$r=-0,30^*$	$r=0,04$

	p=0,746	p=0,184	p=0,386	p=0,023	p=0,970
FAB	r=-0,28 p=0,166	r=-0,54* p=0,005	r=-0,22 p=0,289	r=-0,30* p=0,010	r=0,19 p=0,223
Тест Шульте	r=0,08 p=0,679	r=0,03 p=0,862	r=-0,12 p=0,542	r=0,42* p=0,002	r=0,13 p=0,398
ТМГ	r=-0,35 p=0,083	r=-0,37 p=0,064	r=-0,28 p=0,167	r=-0,27* p=0,044	r=-0,09 p=0,549
ШБ	r=0,21 p=0,318	r=0,41 p=0,002	r=-0,31 p=0,126	r=-0,21 p=0,313	r=0,21 p=0,177
ШГ	r=0,24 p=0,239	r=0,31 p=0,018	r=-0,32 p=0,114	r=0,13 p=0,524	r=-0,05 p=0,759
СТ ОСХ	r=0,27 p=0,180	r=0,44^ p<0,001	r=-0,19 p=0,357	r=-0,05 p=0,807	r=0,01 p=0,918
ОТ ОСХ	r=0,29 p=0,145	r=0,33* p=0,010	r=-0,31 p=0,126	r=0,003 p=0,988	r=-0,07 p=0,673

Примітки:

\* – вірогідність кореляційного зв'язку ( $p < 0,05$ );

^ – вірогідність кореляційного зв'язку ( $p < 0,001$ ).

Таблиця В.12

Пікова систолічна швидкість кровотоку ( $V_{ps}$ ) інтракраніальних судин в процесі лікування, см/с

Судина		Клінічні групи хворих							
		1 група		2 група		3 група		4 група	
		До лікування	Через 3 місяці	До лікування	Через 3 місяці	До лікування	Через 3 місяці	До лікування	Через 3 місяці
1		2	3	4	5	6	7	8	9
Сифон ВСА	уражена сторона	62,6 [58,6; 68,6]	64,8 [59,7; 70,1]	61,6 [57,9; 68,4]	64,5 [60,3; 69,1]	67,7 [60,9; 74,1]	71,4 [65,6; 76,8]	65,3 [60,7; 71,2]	67,9 [64,2; 74,0]
	протилежна сторона	73,2 [67,8; 79,3]	75,8 [69,7; 80,2]	73,2 [68,5; 77,8]	75,6 [71,4; 80,8]	74,6 [69,8; 79,3]	77,3 [71,9; 82,6]	74,3 [67,5; 80,9]	78,1 [60,7; 82,8]
СМА	уражена сторона	66,5 [61,8; 70,2]	67,7 [64,5; 72,2]	66,4 [61,9; 73,1]	69,7 [65,3; 74,8]	63,7 [61,5; 70,1]	71,2 [65,4; 74,1]*	64,1 [62,0; 70,1]	71,8 [65,5; 77,3]*
	протилежна сторона	77,5 [72,3; 81,4]	78,2 [72,1; 86,5]	78,5 [72,3; 82,6]	79,9 [75,6; 84,1]	79,5 [72,4; 83,7]	81,2 [77,8; 86,3]	79,5 [72,4; 83,6]	81,2 [77,8; 86,3]
ПМА	уражена сторона	57,2 [55,3; 62,3]	59,0 [55,6; 64,3]	57,1 [54,6; 62,3]	59,0 [56,5; 64,3]	58,9 [54,3; 61,5]	61,7 [58,4; 65,9]	56,5 [51,4; 59,8]	64,9 [60,8; 71,4] *
	протилежна сторона	63,5 [59,2; 70,1]	65,7 [61,2; 70,8]	63,5 [59,2; 69,9]	65,7 [61,2; 70,8]	63,7 [61,4; 67,9]	65,3 [62,1; 69,8]	63,7 [57,7; 68,9]	67,1 [62,3; 70,5]
ЗМА	уражена сторона	55,9 [51,8; 59,4]	56,8 [53,0; 61,7]	55,6 [51,8; 59,4]	56,9 [52,5; 61,9]	57,5 [54,9; 60,4]	59,0 [55,2; 63,2]	55,4 [51,0; 60,0]	58,8 [55,2; 61,8]
	протилежна сторона	61,7 [56,3; 65,9]	62,6 [57,9; 67,5]	61,7 [56,3; 65,9]	62,6 [57,9; 67,3]	63,1 [59,6; 66,8]	64,9 [61,2; 69,6]	62,7 [56,9; 69,4]	64,2 [59,8; 69,0]



Продовження таблиці В.12

1		2	3	4	5	6	7	8	9
ХА (V4)	уражена сторона	40,4 [37,6; 44,9]	42,3 [39,5; 47,0]	41,8 [37,4; 45,0]	43,5 [39,7; 48,4]	40,7 [37,6; 44,2]	42,8 [39,5; 45,1]	41,0 [37,3; 45,3]	43,5 [38,9; 48,4]
	протилежна сторона	42,1 [37,6; 45,9]	42,8 [41,4; 48,5]	43,9 [39,6; 47,2]	44,8 [40,2; 49,6]	42,1 [39,5; 45,7]	44,7 [41,8; 49,3]	43,4 [38,3; 48,6]	45,7 [38,8; 49,0]
ОА		43,6 [41,6; 47,9]	46,0 [43,0; 48,3]	42,9 [38,1; 46,8]	44,1 [40,5; 49,1]	43,5 [40,1; 47,3]	46,9 [42,6; 49,9]	42,7 [38,6; 47,3]	46,5 [41,2; 52,3]
БВ	уражена сторона	18,2 [16,1; 22,1]	16,7 [14,2; 19,3]	19,3 [14,9; 22,5]	17,1 [15,3; 18,8]	21,7 [18,1; 25,7]	16,9 [13,2; 22,6] *	19,3 [16,2; 22,6]	13,6 [10,4; 17,0] *^
	протилежна сторона	14,2 [12,0; 16,3]	12,5 [10,2; 16,0]	13,4 [12,7; 14,9]	11,2 [10,9; 13,6]	13,9 [12,1; 14,6]	11,2 [10,0; 12,9] *	15,5 [12,8; 17,1]	12,8 [10,8; 14,3]
ПС		26,4 [22,3; 30,4]	23,5 [22,7; 28,8]	27,4 [22,1; 33,4]	22,3 [18,4; 27,0] *	28,6 [24,1; 35,3]	22,9 [18,6; 26,3] *	27,5 [18,6; 26,3]	21,2 [17,0; 25,8] *

Примітки:

\* –  $p < 0,05$  порівняно із показниками до лікування;^ –  $p < 0,05$  порівняно із показниками 1 групи.

Таблиця В.13

Пульсаційний індекс (PI) інтракраніальних судин в процесі лікування

Судина		Клінічні групи хворих							
		1 група		2 група		3 група		4 група	
		До лікування	Через 3 місяці	До лікування	Через 3 місяці	До лікування	Через 3 місяці	До лікування	Через 3 місяці
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Сифон ВСА	уражена сторона	1,01 [0,97; 1,08]	1,01 [0,97; 1,06]	1,12 [1,03; 1,22]	1,07 [1,03; 1,18]	1,05 [1,01; 1,15]	0,99 [0,93; 1,02]	1,14 [1,13; 1,17]	1,03 [0,93;1,12]
	протилежна сторона	0,96 [0,92; 0,99]	0,96 [0,92; 0,99]	0,98 [0,93; 1,05]	0,96 [0,92; 1,03]	0,96 [0,93; 1,01]	0,94 [0,91; 0,98]	0,97 [0,94; 0,99]	0,94 [0,91; 0,99]
СМА	уражена сторона	1,16 [0,81; 1,33]	1,16 [0,81; 1,33]	1,17 [1,05; 1,25]	1,09 [1,02; 1,23]	1,03 [0,97; 1,14]	0,99 [0,94; 1,07]	1,19 [0,97; 1,09]	1,11 [0,89; 1,03]
	протилежна сторона	0,9 [0,8; 1,03]	0,9 [0,8; 1,03]	0,96 [0,94; 0,99]	0,95 [0,92; 0,99]	0,95 [0,92; 0,99]	0,92 [0,89; 0,95]	0,96 [0,92; 1,02]	0,94 [0,89; 0,96]
ПМА	уражена сторона	1,01 [0,97; 1,08]	1,01 [0,97; 1,08]	1,12 [1,03; 1,22]	1,07 [1,03; 1,18]	1,05 [1,01; 1,15]	0,99 [0,93; 1,02]	1,14 [1,13; 1,17]	1,03 [0,93;1,12]
	протилежна сторона	0,96 [0,92; 0,99]	0,96 [0,92; 0,99]	0,98 [0,93; 1,05]	0,96 [0,92; 1,03]	0,96 [0,93; 1,01]	0,94 [0,91; 0,98]	0,97 [0,94; 0,99]	0,94 [0,91; 0,99]
ЗМА	уражена сторона	1,16 [0,81; 1,33]	1,16 [0,81; 1,33]	1,17 [1,05; 1,25]	1,09 [1,02; 1,23]	1,03 [0,97; 1,14]	0,99 [0,94; 1,07]	1,19 [0,97; 1,09]	1,11 [0,89; 1,03]
	протилежна сторона	0,9 [0,8; 1,03]	0,9 [0,8; 1,03]	0,96 [0,94; 0,99]	0,95 [0,92; 0,99]	0,95 [0,92; 0,99]	0,92 [0,89; 0,95]	0,96 [0,92; 1,02]	0,94 [0,89; 0,96]

Продовження таблиці В.13

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ХА (V4)	уражена сторона	1,2 [1,02; 1,22]	1,2 [1,02; 1,22]	1,17 [0,97; 1,25]	1,09 [0,93; 1,24]	1,14 [1,12; 1,22]	1,02 [0,94; 1,13]	1,02 [0,86; 1,32]	0,98 [0,92; 1,17]
	протилежна сторона	1,02 [0,94; 1,08]	0,99 [0,92; 1,11]	1,02 [0,93; 1,16]	0,97 [0,92; 1,09]	1,04 [0,95; 1,16]	0,98 [0,92; 1,09]	1,07 [1,04; 1,13]	1,03 [0,97; 1,17]
ОА		0,97 [0,95; 1,07]	0,95 [0,89; 1,02]	0,99 [0,94; 1,08]	0,97 [0,93; 1,06]	0,96 [0,93; 1,02]	0,93 [0,88; 0,98]	1,01 [0,94; 1,08]	0,99 [0,92; 1,05]

Примітка. Вірогідних змін не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Таблиця В.14

Індекс резистентності (RI) інтракраніальних судин в процесі лікування

Судина		Клінічні групи хворих							
		1 група		2 група		3 група		4 група	
		До лікування	Через 3 місяці	До лікування	Через 3 місяці	До лікування	Через 3 місяці	До лікування	Через 3 місяці
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Сифон ВСА	уражена сторона	0,77 [0,76; 0,83]	0,74 [0,71; 0,79]	0,79 [0,72; 0,85]	0,74 [0,71; 0,79]	0,78 [0,77; 0,83]	0,69 [0,65; 0,79]*	0,79 [0,72; 0,81]	0,69 [0,66; 0,73]*
	протилежна сторона	0,71 [0,68; 0,74]	0,69 [0,66; 0,75]	0,73 [0,64; 0,77]	0,71 [0,65; 0,76]	0,71 [0,68; 0,74]	0,69 [0,65; 0,77]	0,72 [0,67; 0,79]	0,69 [0,65; 0,72]

Продовження таблиці В.14

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
СМА	уражена сторона	0,77 [0,75; 0,81]	0,74 [0,71; 0,8]	0,81 [0,77; 0,86]	0,71 [0,66; 0,79]*	0,78 [0,75; 0,81]	0,69 [0,63; 0,75]*	0,78 [0,74; 0,82]	0,67 [0,64; 0,75]*
	протилежна сторона	0,71 [0,71; 0,78]	0,69 [0,65; 0,77]	0,73 [0,68; 0,78]	0,71 [0,66; 0,78]	0,76 [0,71; 0,79]	0,71 [0,66; 0,77]	0,75 [0,71; 0,83]	0,72 [0,69; 0,78]
ПМА	уражена сторона	0,57 [0,55; 0,58]	0,55 [0,52; 0,57]	0,61 [0,59; 0,63]	0,58 [0,55; 0,61]	0,63 [0,59; 0,66]	0,55 [0,52; 0,63]*	0,55 [0,52; 0,58]	0,54 [0,52; 0,56]
	протилежна сторона	0,54 [0,51; 0,59]	0,54 [0,51; 0,59]	0,54 [0,52; 0,56]	0,53 [0,51; 0,55]	0,55 [0,52; 0,58]	0,53 [0,51; 0,56]	0,61 [0,59; 0,63]	0,58 [0,56; 0,62]
ЗМА	уражена сторона	0,57 [0,55; 0,58]	0,56 [0,53; 0,58]	0,57 [0,52; 0,59]	0,55 [0,52; 0,58]	0,57 [0,55; 0,58]	0,55 [0,53; 0,58]	0,58 [0,54; 0,61]	0,57 [0,53; 0,59]
	протилежна сторона	0,55 [0,53; 0,58]	0,55 [0,52; 0,58]	0,56 [0,53; 0,59]	0,55 [0,53; 0,58]	0,55 [0,53; 0,58]	0,55 [0,53; 0,57]	0,55 [0,53; 0,58]	0,55 [0,53; 0,58]
ХА (V4)	уражена сторона	0,79 [0,76; 0,83]	0,75 [0,72; 0,81]	0,79 [0,75; 0,86]	0,75 [0,72; 0,81]	0,81 [0,73; 0,85]	0,71 [0,65; 0,74]*	0,78 [0,75; 0,84]	0,69 [0,67; 0,73]*
	протилежна сторона	0,74 [0,72; 0,79]	0,71 [0,68; 0,76]	0,75 [0,67; 0,83]	0,73 [0,64; 0,81]	0,77 [0,74; 0,84]	0,74 [0,71; 0,78]	0,73 [0,67; 0,78]	0,69 [0,65; 0,73]
ОА		0,56 [0,53; 0,59]	0,56 [0,53; 0,59]	0,57 [0,52; 0,58]	0,57 [0,52; 0,58]	0,58 [0,56; 0,59]	0,55 [0,52; 0,58]	0,57 [0,56; 0,6]	0,56 [0,54; 0,59]

Примітка: \* –  $p < 0,05$  порівняно із показниками до лікування.