

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

ЛУЦ ВІТАЛІЙ ВАСИЛЬОВИЧ

УДК 616.831-005.1:616.12-008.331.1:616-005.4:575.1

**КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНІ, АНАМНЕСТИЧНІ ТА ГЕНЕТИЧНІ МАРКЕРИ
ВИНИКНЕННЯ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ**

14.01.15 – Нервові хвороби
Галузь знань: 22 – Охорона здоров'я

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Ужгород – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Державному вищому навчальному закладі «Ужгородський національний університет» МОН України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Орос Михайло Михайлович**, Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Гриб Вікторія Анатоліївна**, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, завідувач кафедри неврології та нейрохірургії

доктор медичних наук, професор **Тріщинська Марина Анатоліївна**, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії

Захист відбудеться «11» травня 2021 р. об 11-00 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради К 61.051.09 Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» за адресою: 88000, м. Ужгород, площа Народна, 3.

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

Автореферат розісланий «9» квітня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, доцент

Р.Ю. Погоріляк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За даними ВООЗ (Всесвітньої організації охорони здоров'я) на першому місці серед причин смертності знаходяться захворювання системи кровообігу. З них біля половини випадків припадає на мозковий інсульт. Його середня частота становить близько 2500 випадків на 1 млн. В Україні щороку у близько 120 тис. жителів уперше трапляється інсульт (Гриб В.А. із співавт., 2017).

Проблема мозкового інсульту полягає не лише високій захворюваності та смертності, а й у його наслідках. Так, в Україні понад 30% випадків інсульту закінчуються летально. Близько 50 % хворих стають обмежено дієздатними, і лише 15% повертаються до праці. Такі дані свідчать не лише про медичне, а і про соціальне та економічне значення мозкового інсульту (Прокопів М.М. із співавт., 2017).

Вважається, що інсульт здебільшого виникає у осіб за 55 років, а його ризик з кожною декадою росте в два рази, проте за даними МОЗ (Міністерства охорони здоров'я) України у 2019 році більше третини всіх мозкових інсультів сталися в людей працездатного віку, з них 42% становили особи середньої вікової групи (Кандыба Д.В., 2016).

У структурі епідеміології ГПМК (гострих порушень мозкового кровообігу) ішемічний інсульт займає перше місце. На його частку припадає близько 80% всіх інсультів. Саме від ішемічного інсульту помирає 10-12% хворих, близько 60% залишаються інвалідами і тільки 10% повертаються до роботи. Хоча в останні роки показник смертності від інсульту в Україні має тенденцію до зменшення, він майже вдвоє перевищує аналогічний показник в розвинених країнах Європи і складає близько 80 випадків на 100 тис. населення (Медведкова С.А., 2017).

Основною стратегією щодо зниження захворюваності та смертності від інсульту є чітка організація його профілактики, заснована на виявленні факторів ризику (Khoury J.C. et al., 2013). Таким чином ще раз підтверджується думка, що профілактика будь-якого захворювання ефективніша за його лікування як в медичному та соціальному, так і в економічному плані. Відносно ж такої важкої за наслідками патології, як ішемічний інсульт, профілактичні заходи мають бути на першому місці (Hackam D.G. et al., 2019).

Вже існує первинна профілактика інсультів, проте її застосування є доволі рідке через відсутність чітких вказівок виявлення тих, кому вона повинна бути прописана. Це виявлення повинно базуватися на ретельному аналізі та моніторингу населення відносно факторів ризику виникнення інсульту. Таких факторів насправді є сотні і тисячі, особливо, якщо зважати на індивідуальні особливості стану здоров'я, морфології, спосіб життя конкретного пацієнта, тому необхідно чітко виокремити найбільш поширені, а значущі чинники. Всі фактори можна поділити модифіковані та немодифіковані, тобто ті, які можна і які не можна змінити. Нас цікавлять саме перші, адже їх можна виправити. (Millwood I.Y. et al., 2019)

Говорячи про незмінні чинники ризику, особливу цікавість викликає спадкова складова виникнення інсульту. Протягом останніх років було проведено низку досліджень, присвячених молекулярно-генетичному аналізу ішемічного інсульту в різних популяціях (Попович С.В., 2017). Ці ж дослідження показали, що в абсолютній більшості випадків (близько 90%) ішемічний інсульт – це

мультифакторне захворювання, в розвитку якого беруть участь, у різноманітних і складних комбінаціях, особливості способу життя, фактори навколишнього середовища та індивідуальні генетичні особливості організму. Особлива увага в проведених дослідженнях приділяється вивченню впливу генетичної схильності на стан системи згортання крові (Lindsberg P.J., 2004).

Встановлено роль поліморфізму ряду генів, білкові продукти яких регулюють систему гемостазу, в розвитку судинної патології (White H. et al., 2005). При цьому очевидно, що не можна говорити про домінуючу роль певного одного гена. Ймовірно, мова йде про велику кількість різних генів, сукупна дія яких бере участь у формуванні так званої полігенної схильності до інсульту (Иллариошкин С.Н., 2005).

Генетичний поліморфізм є стійким некерованим фактором ризику. Генетичні чинники сприяють розвитку АГ (артеріальної гіпертензії), атеросклерозу, гемореологічних порушень, ЦД (цукрового діабету), які є факторами ризику виникнення інсульту, а також індивідуальної чутливості мозку до ішемії (Wabnitz A.M. et al., 2016).

Значний інтерес становлять дослідження структурних поліморфізмів генів, що обумовлюють тромбофілічні стани, встановлення зв'язку між носійством певних алелей поліморфних ділянок генів і ризиком розвитку та перебігом ішемічного інсульту з метою виявлення осіб з підвищеним генетичним ризиком його виникнення, поліпшення прогнозу і перебігу церебро-васкулярних захворювань (Morozova T.E. et al., 2014).

Саме спадкові тромбофілії можуть відігравати важливу роль в патогенезі ішемічного інсульту через синергічний, спричиняючий кумулятивний ефект, вплив спадкових і деяких зовнішніх факторів, таких як паління, ЦД, атеросклероз, АГ. Необхідно зазначити, що чітких рекомендацій щодо лікування пацієнтів з ішемічним інсультом у випадку спадкових тромбофілій на даний час не існує (Богданов Э.И., 2012).

Дослідження поліморфізму генів як фактору генетичної схильності до різних захворювань людини надають нові можливості у виявленні ризику розвитку первинного ішемічного інсульту, а визначення значимості взаємозв'язку між різними модифікованими та спадковими факторами ризику відкриває шлях до масового скринінгу та первинної профілактики населення. Даних досліджень в Україні не проводилося.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії медичного факультету Ужгородського національного університету «Наукове моделювання та прогнозування розвитку ускладнень спонтанного субарахноїдального крововиливу» номер державної реєстрації (№0102U005294).

Мета: уточнення критеріїв виникнення ішемічного інсульту на основі аналізу значимості взаємозв'язків між різними клініко-неврологічними, анамнестичними та генетичними факторами ризику ішемічного інсульту і створення наукового підґрунтя та короткого алгоритму дій для формування методу масового скринінгу

населення із можливістю подальшої первинної профілактики виникнення ішемічного інсульту.

Завдання дослідження, обумовлені поставленою метою, передбачали:

1. Провести системний аналіз українських та зарубіжних літературних джерел для розробки програми та методологічного інструментарію наукової роботи.
2. Вивчити гендерні, вікові та локалізаційні особливості пацієнтів із ішемічним інсультом та осіб контрольної групи без інсульту.
3. Проаналізувати представленість та виявити статистичну значимість різних модифікованих (артеріальна гіпертензія, ожиріння, гіподинамія, тютюнопаління, атеросклероз, цукровий діабет, надмірне споживання алкоголю та фібриляція передсердь) та генеалогічних (наявність у досліджуваних родичів 1-го, 2-го чи 3-го покоління, що мали перенесли інсульту, якщо вважати пробанда першим поколінням) факторів ризику в обох досліджуваних групах.
4. Зібрати біологічний матеріал та провести статистичну обробку отриманих лабораторних даних попередньо визначених спадкових факторів ризику (5G(-675)4G – ген інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1; T1565C – ген тромбоцитарного рецептора фібриногену- β -3 (integrin beta-3) (ТРФ- β -3/ITGB3) або INTEGRIN- β -3; G20210A – ген фактору згортання крові II (factor II) (Ф-II/ F-II) – протромбіну).
5. Визначити найбільш небезпечні подвійні та потрійні поєднання факторів ризику виникнення ішемічного інсульту.
6. На основі отриманих даних створити короткий алгоритм дій для формування методу масового скринінгу населення із можливістю подальшої первинної профілактики виникнення ішемічного інсульту.

Об'єкт дослідження: клініко-неврологічні, анамнестичні та генетичні чинники (маркери) виникнення ішемічного інсульту.

Предмет дослідження: встановлення значимості взаємозв'язків між різними клініко-неврологічними, анамнестичними та генетичними факторами (маркерами) ризику виникнення ішемічного інсульту.

База наукового дослідження охоплювала пацієнтів неврологічного відділення Мукачівської ЦРЛ та пацієнтів «ЦПМСД м. Мукачево» бази даних 9 сімейних лікарів (всього 150). Дослідження охоплювало період 2014–2016 роки.

Методи дослідження. У дослідженнях безпосередньо та в різних комбінаціях використані наступні методи наукового дослідження:

1. Загальноклінічний, що включав у себе збір анамнезу та загальне обстеження по системах органів.
2. Бібліосемантичний, що використовувався для вивчення питань походження, розвитку та виникнення ішемічного інсульту.
3. Типологічний, що включав у себе відбір та формування груп пацієнтів і встановлення взаємозв'язків між різними факторами ризику.
4. Генеалогічний, що включав у себе складання та аналіз генеалогічного древа з досліджуваною ознакою – випадок будь-якого виду інсульту.
5. Молекулярно-генетичний, що включав у себе генетичне дослідження визначених генів за допомогою полімеразно-ланцюгової (ПЛР) реакції та мас-спектрометрії.

6. Статистичний, що включав у себе обрахунок відносного ризику (ВР) та довірчого інтервалу (ДІ) встановлених факторів ризику та їх поєднань.

Наукова новизна роботи полягає в тому, що вперше в Україні:

- проведено системний статистичний аналіз 11 різних клініко-неврологічних та анамнестичних факторів ризику ішемічного інсульту, а також їх поєднань з метою визначення найбільш небезпечних взаємозв'язків;

- проведено молекулярно-генетичне дослідження трьох генів гемостазу (F-II, SERPINE-1 та INTEGRIN- β -3), досліджено їхні зв'язки з різними факторами ризику виникнення ішемічного інсульту та встановлено, що патологічні алелі саме гену SERPINE-1 несуть значний ризик виникнення ішемічного інсульту;

- визначено, що поєднання патологічних алелей гену SERPINE-1, артеріальної гіпертензії та наявності родичів 1-го або 2-го покоління, які перенесли інсульт значно підвищує ризик виникнення ішемічного інсульту.

Удосконалено наукове підґрунтя для подальшого створення методів масового скринінгу населення на наявність поєднання певних факторів ризику виникнення ішемічного інсульту.

Створено та впроваджено в практику короткого алгоритму дій для визначення осіб, яким необхідно проводити первинну коректну профілактику виникнення ішемічного інсульту.

Теоретичне значення результатів дослідження полягає в тому, що воно на ряду з іншими науковими працями зробило свій внесок у визначення значимості різних факторів ризику розвитку ішемічного інсульту та їх поєднань. Таким чином було підтверджено велику значимість артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, атеросклерозу, фібриляції передсердь, патологічних алелей гена SERPINE-1 та INTEGRIN- β -3 і обтяженого спадкового анамнезу у розвитку ішемічного інсульту та поставлено під сумнів значення надмірного споживання алкоголю, наявності родичів 3-го покоління, що перенесли інсульт та патологічних алелей гена F-II як факторів ризику ішемічного інсульту.

Практичне значення результатів роботи полягає у створенні концепції превентивного визначення схильності пацієнта до ішемічного інсульту, що ґрунтується на встановленні найбільш значимих поєднань патологічних алелей певних генів гемостазу з факторами ризику, які можуть бути легко клінічно та анамнестично діагностовані.

Розроблено короткий діагностичний алгоритм виявлення осіб з підвищеним ризиком виникнення ішемічного інсульту. Першим кроком є аналіз дерева родоводу та виявлення родичів з інсультом, другим – скринінг наявних факторів ризику розвитку ішемічного інсульту та виявлення артеріальної гіпертензії, при комбінації вище зазначених маркерів – третій крок – проведення генетичного аналізу на виявлення патологічних алелей гену SERPINE-1: 4G/5G та 4G/4G, за наявності яких у даної групи пацієнтів є необхідність зміни тактики первинної профілактики ішемічного інсульту, що повинна включати фармакологічну корекцію реологічних властивостей крові.

Створено наукове підґрунтя для формування методів масового скринінгу осіб з поєднанням визначених клініко-неврологічних та анамнестичних маркерів на

наявність патологічних алелів гена PAI-1 (SERPINE-1) для проведення первинної профілактики виникнення ішемічного інсульту.

Впровадження результатів дослідження в практику. Розроблений діагностичний алгоритм впроваджений в роботу:

1. Обласного центру нейрохірургії та неврології м. Ужгород (акт впровадження від 16.10.2020 р.);

2. Неврологічного відділення Мукачівської районної лікарні Закарпатської області (акт впровадження від 19.10.2020 р.).

Результати досліджень використовуються у навчальному процесі медичного факультету (акт впровадження від 09.10.2020 р.) та на факультеті післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (акт впровадження від 15.10.2020 р.).

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Ідея дослідження виникла спільно в результаті дискусії зі своїм науковим керівником. Автор самостійно визначено напрямки, мету та завдання дослідження; розроблено його програму; обрано методи для вирішення поставлених завдань; здійснено збір та аналіз первинної документації.

Всі наведені в роботі результати досліджень були отримані особисто здобувачем. Автор самостійно провів ретроспективне вивчення історій хвороби, розробив програму статистичного аналізу клінічних спостережень, розробив і впровадив у клінічну практику діагностичний алгоритм. Самостійно сформулював висновки і практичні рекомендації. Весь статистичний аналіз і узагальнення отриманих результатів здобувач провів самостійно. У наукових роботах, опублікованих у співавторстві, ідеї співавторів не використано. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Розроблені дисертантом наукові положення та одержані дані є самостійним внеском у вирішення наукової задачі з обґрунтування сучасної системи неврологічної допомоги на регіональному рівні в умовах реформування системи медичної допомоги в Україні.

Апробація матеріалів дисертації

Основні положення та результати дисертаційного дослідження викладено в доповідях та тезах доповідей, представлених автором на науково-практичних форумах різних рівнів :

– на міжнародному рівні: the 54-th International neuropsychiatric Pula congress (Pula, 18-21 June, 2014); the 3-rd International conference of heart and brain (Paris, 25-27 February 2016); IV Міжнародний симпозиум країн Центральної Європи з неврології, нейрохірургії та психіатрії (м. Львів, 15 листопада 2018 р.);

– на державному рівні: науково-практична конференція для неврологів «Карпатські читання» (м. Ужгород, 30 червня 2016 р.); шостий науково-освітній форум «Академія інсульту» (м. Київ, 10-11 листопада 2016 р.); школа НЕПіка (Одеса, 15-17 червня 2019 р.); цикл неврологічних онлайн-конференцій «Школа диференційної діагностики та лікування в неврології» (12 травня 2020 р.); цикл онлайн – конференцій (9 травня 2020р.);

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, із них 6 у фахових виданнях України (категорія «Б»), 2 статті, що входять до наукометричних баз даних (1 – в Scopus), 1 закордонна стаття, 3 в інших публікацій та 1 публікація у матеріалах наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації

Дисертація викладена українською мовою на 187 сторінках друкованого тексту (з них 133 сторінки основного тексту) та складається з анотацій, вступу, аналітичного огляду наукової літератури, розділу з описанням матеріалу та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Список використаних джерел включає 185 найменувань, серед яких 39 – кирилицею, 146 – латиницею. Роботу ілюстровано 8 таблицями та 48 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність дисертаційного дослідження, сформульовано мету та завдання, визначено об'єкт, предмет і методи дослідження, викладено наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, їх апробацію, особистий внесок здобувача та наведено дані про публікації результатів дослідження.

У **першому розділі** *«Сучасне розуміння інсульту, його патогенезу та етіології»* представлено системний огляд зарубіжної та вітчизняної наукової літератури за темою дослідження. Результати аналізу дозволили виявити, що захворювання системи кровообігу посідають перше місце у світі серед причин смертності дорослого населення. В останні роки другою найпоширенішою патологією серед захворювань системи кровообігу є інсульт.

Кожного року трапляється близько 20 мільйонів нових випадків інсульту, з них 80% припадає саме на ішемічний його різновид. Смертність від ішемічного інсульту в Україні складає понад 35%. До того ж, серед тих, хто переніс ішемічний інсульт, понад 50% мають обмеження в повсякденному житті, близько 25% повинні кардинально змінити особистий спосіб життя і тільки близько 20% повертаються до звичного повсякденного життя. Причиною таких показників є несвоєчасне виявлення ознак інсульту, запізніле надання медичної допомоги та відсутність єдиної програми з попередження виникнення ішемічного інсульту.

Інсульт є поліетіологічним захворюванням, на яке впливає низка модифікованих (змінних) та немодифікованих (незмінних) факторів ризику. Проте дуже важко визначити, які саме комбінації чинників виявилися причиною виникнення інсульту в того чи іншого хворого. Саме виявлення цих закономірностей і є вирішенням задачі первинної профілактики ішемічного інсульту. Зважаючи на високу актуальність та необхідність, метою даної дисертаційної роботи було знайти статистично значимі зв'язки між різними клініко-неврологічними, анамнестичними та генетичними маркерами виникнення ішемічного інсульту з метою формування наукового підґрунтя для створення методів масового скринінгу населення для подальшої первинної профілактики виникнення ішемічного інсульту.

Другий розділ «Матеріали та методи дослідження» визначає план, обсяг та вид дослідження. Для досягнення поставленої цілі за допомогою типологічного методу дослідження було відібрано 150 учасників і сформовано 2 рівні групи. Група I — основна досліджувана група, яка складалася з 75 осіб, що перенесли ішемічний інсульт і яких було випадково відібрано із пацієнтів Мукачівської ЦРЛ. Група II — контрольна досліджувана група, яка також складалася з 75 осіб, що не мали в анамнезі перенесеного інсульту і були відібрані шляхом випадкового вибору серед бази даних 9 сімейних лікарів. Дослідження було виконано за добровільною згодою осіб, методика проведення відповідає Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. Всі учасники дослідження ознайомилися та підписали форму інформованої добровільної згоди, офіційно прийнятої структури та змісту.

Після опрацювання наукової літератури було сформовано 3 групи факторів ризику: клініко-неврологічні, анамнестичні та генетичні. До першої групи, серед близько 100 різноманітних варіантів було відібрано 8 чинників ризику: артеріальна гіпертензія, ожиріння, цукровий діабет, гіподинамія, фібриляція передсердь, тютюнопаління, надмірне споживання алкоголю та атеросклероз. Група анамнестичних факторів ризику складалася з трьох чинників: наявність родичів 1-го, 2-го або 3-го покоління, що перенесли інсульт, якщо вважати пробанда першим поколінням.

Як генетичні маркери, зважаючи на їхню високу досліджуваність в провідних країнах світу та наукову обґрунтованість, було вибрано 3 гени, що впливають на гемостаз: 5G(-675)4G – ген інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1: нормальний алель 5G/5G, алелі ризику 4G/5G, 4G/4G; T1565C – ген тромбоцитарного рецептора фібриногену- β -3 (integrin beta-3) (TRF- β -3/ITGB3) або INTEGRIN- β -3: нормальний алель Т/Т, алелі ризику С/Т, С/С; G20210A – ген фактора згортання крові II (factor II) (Ф-II/F-II) – протромбіну: нормальний алель G/G, алелі ризику A/G, A/A.

Дослідження генетичних маркерів проводилося на базі Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України» у два етапи: спочатку ПЛР-діагностика, а далі мас-спектрометрія. ПЛР-діагностика складалася з 35 циклів, які полягали в ампліфікації за допомогою двох праймерів, комплементарних кінцям необхідного фрагмента ДНК; термостабільної ДНК-полімерази; вільних дезоксинуклеотидтрифосфатів (А, G, С, Т) та іонів Mg^{2+} отриманої під час забору крові генетичної інформації і створення її копії для подальшої обробки. Другий етап, який полягав у проведенні мас-спектрометрії, складається з 3 складових: іонізації молекул, себто їх умовної «активації» для подальших реакцій; сортування іонів, тобто їх типування по співвідношенню їх маси та заряду і детекції заряджених частинок. На основі отриманої інформації були знайдені певні нуклеотиди і були підтверджені відповідні алелі досліджуваних генів.

Використовуючи загальноклінічний та типологічний методи дослідження, які включали у себе: загальноклінічне обстеження, збір анамнезу та аналіз історій хвороби кожного з пацієнтів, було визначено стать, місце проживання, вікову групу та наявні фактори ризику з групи клініко-неврологічних та анамнестичних чинників у всіх пацієнтів обох груп. Розподіл за статтю в обох групах був схожим, адже і там,

і там переважали жінки: у групі I – 43 особи, що становить 57,3% від загальної кількості осіб в групі (відповідно чоловіків було тільки 32 особи, що становить 42,7%); у групі II – 49 осіб жіночої статі (65,3%) та 26 осіб чоловічої (34,7%).

За віком розподіл виявився також схожим із переважанням осіб похилого віку в обох групах: у групі I – 46 осіб (61,3%), у групі II 54 особи (72%). До старечої вікової категорії у групі I належало 19 осіб (25,4%), а у групі II – 6 осіб, що відповідає 8%. Середня вікова категорія у групі I була представлена 9 особами (12%), а в групі II – 15 учасниками (20%). Також у групі I був один довгожитель (1,3%), а у групі II не було жодного. Різним розподіл виявився і за місцем проживання учасників, таким чином у основній досліджуваній групі більшість проживала в місті – 42 особи (56%) проти 33 жителів села (44%), а у контрольній групі ситуація була повністю протилежна: 44 особи проживали в селі (58,7%) і тільки 31 особа – у місті (41,3%).

Статистична обробка даних була здійснена за допомогою програми Microsoft Excel 2010 із введенням у програму відповідних алгоритмів обчислень для визначення оцінки впливу поліморфних комбінацій варіантів ознак на ризик розвитку захворювання, який проводили за допомогою підрахунку показника ВР з урахуванням 95% ДІ. Відносний ризик (також має назву відношення ризиків), порівнює ризик в групі, що зазнала впливу фактору ризику та отримала певну патологію з ризиком серед іншої групи, яка теж була під впливом даного фактору ризику, але в результаті не отримала дану патологію.

Даний статистичний показник був обраний, адже він дає можливість порівняти імовірність виникнення патології (інсульту) у двох різних групах пацієнтів – основній досліджуваній та контрольній. В результаті підрахунку ВР може вийти число від 0 до безкінечності і отримані результати потрібно інтерпретувати таким чином. Співвідношення шансів рівне 1 означає, що досліджувана подія (виникнення інсульту) має рівну імовірність виникнення в обох порівнюваних групах. Співвідношення шансів, що перевищує 1 означає, що подія (виникнення інсульту) має більшу імовірність відбутися в першій порівнюваній групі (основній досліджуваній групі) ніж в другій (контрольній групі). І співвідношення шансів, що не перевищує 1 свідчить про те, що подія (виникнення інсульту) має меншу імовірність відбутися в першій порівнюваній групі (основній досліджуваній групі) ніж в другій (контрольній групі). Результати аналізу вважали статистично значущими при рівні $p=0,95$, якщо їх ВР перевищував одиницю.

У **третьому розділі** *«Визначення значимості модифікованих (клініко-неврологічних) факторів ризику, їх розподіл серед досліджуваних»* розглядаються питання статистичної репрезентативності певних модифікованих чинників і ступеня зростання ризику розвитку ішемічного інсульту від їх наявності. За допомогою загальноклінічного та типологічного методів було визначено наявність у досліджуваних одного або кількох з 8-ми, раніше перерахованих, клініко-неврологічних факторів ризику. Також, за допомогою статистичного методу дослідження було обраховано ВР та 95% ДІ для кожного фактору ризику.

Слід відмітити, що фактор ризику вважається статистично репрезентативним тільки у тому випадку, якщо його ВР становить більше 1. Найбільший показник ВР – 2,31 при 95% ДІ 1,41-3,78, а також найбільша представленість – 111 осіб, з

яких 62 належать до групи I та 39 до групи II були в артеріальній гіпертензії. Наступним чинником за частотою, що зустрічалася у досліджуваних групах, стала фібриляція передсердь з ВР – 1,51 при 95% ДІ 1,10-2,11 та представленістю – 26 осіб, з них 18 в групі I та 8 в групі II. Цукровий діабет: ВР – 1,34 при 95% ДІ 0,96-1,87, представленість – 32 особи, з них 20 в групі I та 12 в групі II. Атеросклероз: ВР – 1,29 при 95% ДІ 0,94-1,79, представленість – 39 осіб, з них 24 в групі I та 16 в групі II. Гіподинамія: ВР – 0,89 при 95% ДІ 0,63-1,25, представленість – 56 осіб, з них 26 в групі I та 30 в групі II. Тютюнопаління: ВР – 0,85 при 95% ДІ 0,59-1,23, представленість – 47 осіб, з них 21 в групі I та 26 в групі II. Ожиріння: ВР – 0,83 при 95% ДІ 0,61-1,16, представленість – 100 осіб, з них 47 в групі I та 53 в групі II. Надмірне споживання алкоголю: ВР – 0,81 при 95% ДІ 0,23-1,37, представленість – 27 осіб, з них 12 в групі I, а 15 в групі II (Рис. 1).

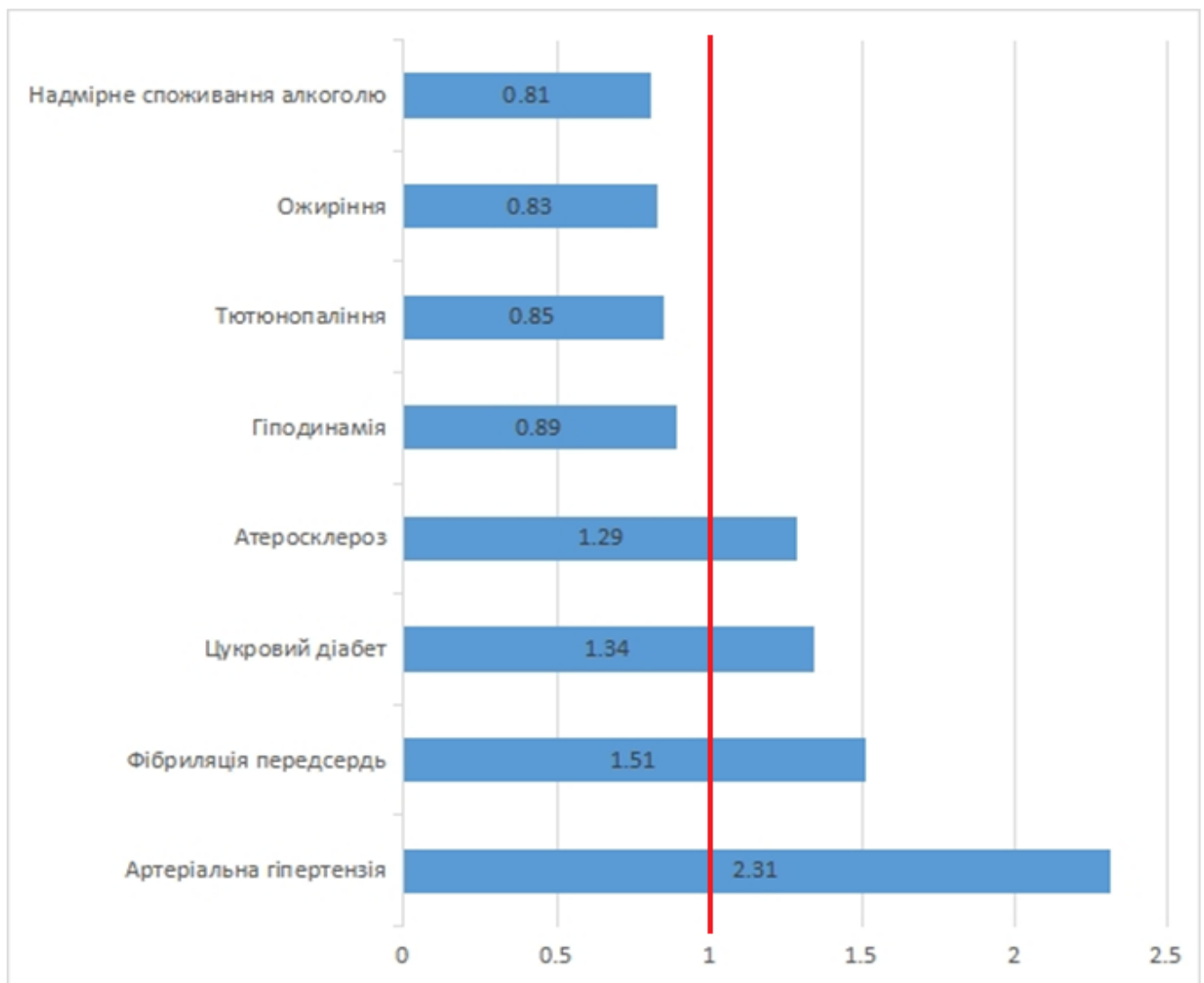


Рис.1. Розподіл модифікованих факторів ризику за відносним ризиком в даній роботі.

Як видно з наведених даних, бар'єр ВР розміром в одиницю подолали тільки 4 фактори ризику виникнення ішемічного інсульту: артеріальна гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет та фібриляція передсердь. Це в жодному разі не заперечує значимість інших чинників ризику, адже підрахунок ВР був зроблений

для визначення репрезентативності факторів ризику саме в даному дослідженні, щоб отримані результати були максимально достовірними і описували реальну ситуацію в популяції, а не тільки в окремо взятій вибірці (Рис. 1).

До того ж вартує відзначити експериментальну частину дослідження, яка полягала у встановленні сили взаємозв'язку між різними показниками варіабельності серцевого ритму (BCP) та ризиком розвитку ішемічного інсульту. В ході роботи було досліджено такі показники: SDNN-індекс (мс) – середнє всіх SDNN (стандартне відхилення інтервалів N–N) 5-хвилинних сегментів, відображає сумарну BCP за весь час реєстрації: група I: норма – 43 особи, не норма – 32 особи; група II: норма – 39 особи, не норма – 36 особи (BP – 0,82 при 95% ДІ 0.58-1.15); індекс Баєвського (ум. од.) – характеризує адаптаційний потенціал (АП) системи кровообігу: група I: норма – 49 особи, не норма – 26 особи; група II: норма – 47 особи, не норма – 28 особи (BP – 0.92 при 95% ДІ 0.61-1.42); LF – низькі частоти в діапазоні 0,04–0,15 Гц: група I: норма – 44 особи, не норма – 31 особи; група II: норма – 40 особи, не норма – 35 особи (BP – 0.88 при 95% ДІ 0.61-1.27); HF – високі частоти в діапазоні 0,15–0,4 Гц: група I: норма – 55 особи, не норма – 20 особи; група II: норма – 52 особи, не норма – 23 особи (BP – 0.87 при 95% ДІ 0.52-1.44); LF/HF – співвідношення LF до HF: група I: норма – 56 особи, не норма – 19 особи; група II: норма – 51 особи, не норма – 24 особи (BP – 0.79 при 95% ДІ 0.47-1.31). Незважаючи на те, що жоден із показників не подолав межу статистичної значущості BP, даний експеримент є важливим, адже підтверджує гіпотезу про те, що варіабельність серцевого ритму не впливає на виникнення ішемічного інсульту.

Четвертий розділ *«Визначення значимості генеалогічних (анамнестичних) та генетичних факторів ризику інсульту, їх розподіл серед досліджуваних»* висвітлює питання статистичної репрезентативності трьох генеалогічних та трьох генетичних чинників ризику виникнення ішемічного інсульту. Розподіл за анамнестичними факторами ризику значно відрізнявся у досліджуваних групах, що підтверджує високу значимість генеалогічних факторів ризику.

Таким чином у групі I серед 75 досліджуваних тільки 5 осіб не мало родичів, які перенесли інсульт, що склало всього 6,7%, у групі II таких осіб було 63, що склало абсолютну більшість – 84%. Якщо ж аналізувати дані пацієнтів, які мали родичів із перенесеним інсультом в анамнезі, то ситуація в обох групах була схожою: у групі I 51 особа мала родичів 2-го покоління, тобто щонайменше одного з батьків, що перенесли інсульт (68%), 21 особа мала родичів 1-го покоління, себто братів чи сестер (28%) та 3 особи мали родичів 3-го покоління, себто бабусь або дідусів (4%); у групі II у 7-ми осіб наявні родичі 2-го покоління, які перенесли інсульт (9,3%), а 4 осіб – родичі 1-го покоління (5,3%) та 1 людина відзначила наявність родича 3-го покоління, що переніс інсульт (1,3%). Варто відзначити, що у групі I тільки у 3-ох пацієнтів наявні родичі 1-го, і 2-го поколінь, які перенесли інсульт та тільки в одного учасника – і 1-го, і 2-го, і 3-го поколінь, а в групі II не було жодного випадку, щоб особа мала родичів, що перенесли інсульт в кількох поколіннях.

Потрібно розуміти, що письмового підтвердження слів пацієнтів було знайдено не у всіх випадках через відсутність відповідної документації. Наявність родичів 3-го покоління, як фактор ризику, був відкинутий через його низьку

представленість (група I – 3 особи, група II – 1 особа). Статистичні результати інших двох факторів мали такий вигляд: для наявності родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт ВР становив 1,94 при 95% ДІ 1,49-2,53, а для наявності родичів, 2-го покоління, що перенесли інсульт – 3,37 при 95% ДІ 2,36-4,82 (Рис.2.).

Серед низки генетичних маркерів було надано перевагу тим генам, які відповідають за гемостаз, а саме: SERPINE-1, INTEGRIN- β -3 та ген протромбіну. У групі I було виявлено 11 носіїв нормального алелю гена SERPINE-1 – 5G/5G (14,6%) і 64 носії патологічних алелів: 44 осіб з 4G/5G (58,7%) та 20 осіб з 4G/4G (26,7%); у групі II у 41 особи було виявлено здоровий алель гена 5G/5G (54,7%), алель 4G/5G був знайдений у 25 осіб (33,3%), а 4G/4G у 9 (12,0%), себто патологічні алелі були в 34 осіб (Рис. 2).

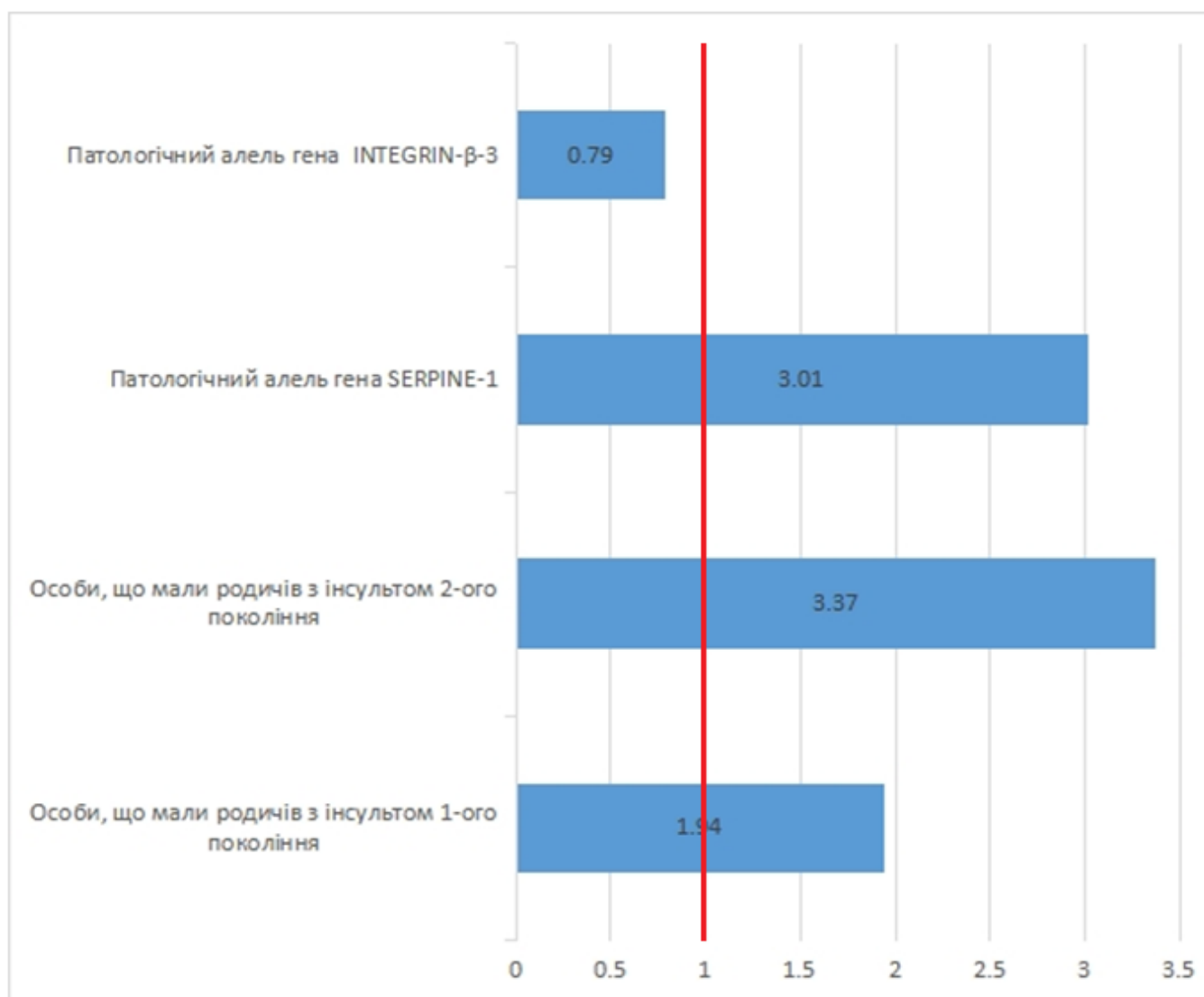


Рис.2. Розподіл спадкових факторів ризику за відносним ризиком в даній роботі.

Розподіл за геном INTERGIN- β -3 наступний: у групі I 52 особи мали здоровий алель T/T (69,3%), патологічні алелі були у 23 осіб: гетерозиготний C/T був у 19 осіб (25,3%), а гомозиготний C/C у 4 людей (5,4%); у групі II 44 особи були носіями здорового алелю даного гена (58,7%), а патологічні алелі мала 31 особа: гетерозиготний C/T – у 28 осіб (37,3%), а гомозиготний C/C – у 3 людей (4,0%).

Патологічні алелі гена протромбіну у основній досліджуваній групі були у 7 людей: А/Г – у 6 осіб (8,0%), а А/А – тільки у 1 особи (1,4%), натомість здоровий алель даного гену G/G був знайдений у 68 осіб (90,6%). Через малу кількість носіїв патологічного алелю даного гену в основній досліджуваній групі, у контрольній групі він не визначався і зразу був відкинутий. Статистичні підрахунки ВР при 95% ДІ для патологічних алелей обох генів, що залишилися, мали такий вигляд: ВР для SERPINE-1 – 3,01 при 95% ДІ 1,79-5,32, а для INTERGIN- β -3 ВР – 0,79 при 95% ДІ 0,55-1,13, таким чином з даної групи факторів ризику в подальшому дослідженні брав участь тільки ген SERPINE-1 (Рис. 2).

П'ятий розділ *«Аналіз та узагальнення результатів статистичних взаємозв'язків між клініко-неврологічними (модифікованими), анамнестичними (генеалогічними) і генетичними факторами та інсультом»* є заключним і присвячений статистичній обробці та аналізу остаточних результатів дослідження.

Фінальний етап роботи був розділений на кілька етапів:

1. Пошук статистично обґрунтованого взаємозв'язку між модифікованими (клініко-неврологічними) та генеалогічними (анамнестичними) факторами ризику ішемічного інсульту.

2. Пошук статистично обґрунтованого взаємозв'язку між модифікованими (клініко-неврологічними) та генетичними факторами ризику ішемічного інсульту.

3. Пошук статистично обґрунтованого взаємозв'язку між генетичними та генеалогічними (анамнестичними) факторами ризику ішемічного інсульту.

4. Пошук статистично обґрунтованого взаємозв'язку між модифікованими (клініко-неврологічними), генеалогічними (анамнестичними) та генетичними факторами ризику ішемічного інсульту.

Таким чином початковим завданням було встановлення парних взаємозв'язків між генеалогічними (анамнестичними), генетичними та модифікованими (клініко-неврологічними) факторами ризику розвитку інсульту, які залишилися. Спочатку було підраховано ВР при 95% ДІ зв'язків між 4-ма модифікованими факторами (артеріальна гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет та фібриляція передсердь) та 2-ома анамнестичними (наявність родичів 1-го та 2-го покоління, що перенесли інсульт).

У групі I серед 21 особи, яка має родичів 1-го покоління, які перенесли інсульт у 19 осіб була виявлена артеріальна гіпертензія (85,7%), у 7 осіб було зареєстровано атеросклероз (33,3%), у 6 осіб – цукровий діабет (28,5%), а у 5 осіб – фібриляція передсердь (23,8%). У групі II серед 4 осіб, які мали родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт, було виявлено 1 особу з АГ (25,0%), 1 особа з атеросклерозом (25,0%) та по 2 особи з цукровим діабетом і фібриляцією передсердь (50%). У групі I серед 51 особи, яка мала родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт у 42 людей була виявлена артеріальна гіпертензія (82,3%), у 17 осіб було знайдено атеросклероз (33,3%), у 12 осіб – фібриляція передсердь (23,5%), а у 11 осіб – цукровий діабет (21,5%). У групі II серед 7 осіб, які мали родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт, було виявлено 1 досліджуваного з артеріальною гіпертензією (14,2%); 2 осіб з атеросклерозом (28,6%), у 3 людей була виявлена фібриляція передсердь (42,8%), а у 4 осіб – цукровий діабет (57,1%) (Рис. 3).

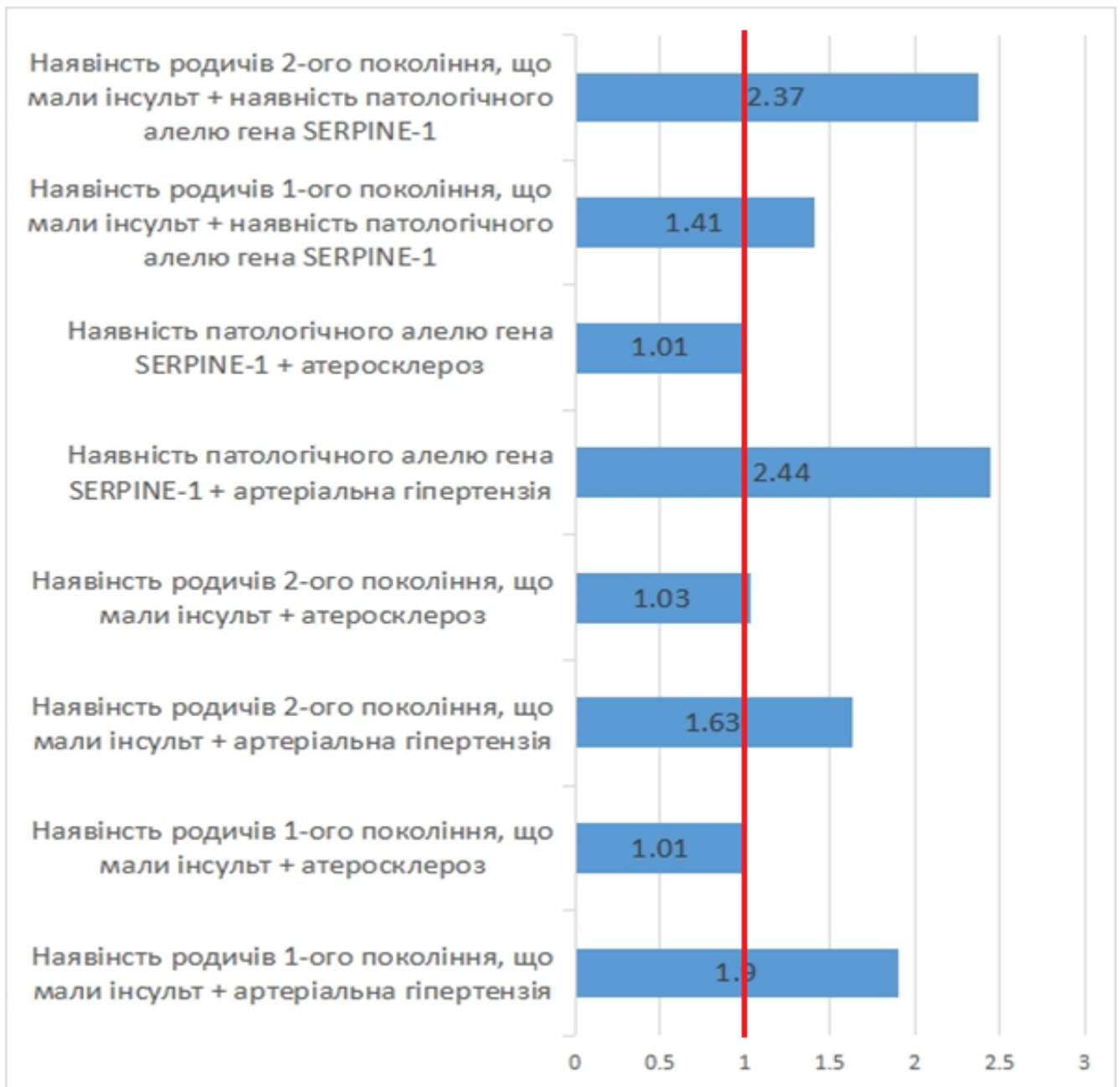


Рис.3. Розподіл зв'язків між відібраними модифікованими, генетичними та генеалогічними факторами ризику за відносним ризиком.

В ході дослідження було встановлено, що статистично значимими є зв'язки між наявністю родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт + артеріальною гіпертензією (BP – 1,90; 95% ДІ – 0,71-5,09); наявністю родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт + атеросклерозом (BP – 1,01; 95% ДІ 0,77-1,52); наявністю родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт + артеріальною гіпертензією (BP – 1,63; 95% ДІ 1,07-2,47); наявністю родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт + атеросклерозом (BP – 1,03; 95% ДІ 0,85-1,25) (рис. 2). Такі поєднання як фібриляція передсердь + наявність родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт (BP – 0,88; 95% ДІ 0,67-1,15); цукровий діабет + наявність родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт (BP – 0,79; 95% ДІ 0,58-1,08); фібриляція передсердь + наявність родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт (BP – 0,80; 95% ДІ 0,49-1,32);

цукровий діабет + наявність родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт (BP – 0,85; 95% ДІ 0,55-1,32) виявилися статистично не значущими і були вилучені з подальшого дослідження (Рис. 3).

Далі було проведено статистичні підрахунки зв'язків між модифікованими факторами та генетичними (наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1).

У групі I серед 64 осіб, які мали патологічний алель гена інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1, у 55 осіб була виявлена артеріальна гіпертензія (85,9%), у 21 осіб було знайдено атеросклероз (32,8%), у 10 осіб – цукровий діабет (15,6%), у 9 осіб – фібриляцію передсердь (14,0%).

У групі II серед 34 осіб, які мали патологічний алель гена інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1, у 15 осіб була виявлена артеріальна гіпертензія (44,1%), у 11 осіб було знайдено атеросклероз (32,4%), у 6 осіб - цукровий діабет (17,6%), у 5 осіб - фібриляція передсердь (14,7%).

В даному випадку статистично значимими виявилися такі зв'язки: наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1 + артеріальна гіпертензія (BP – 2,44; 95% ДІ 1,41-2,55) та наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1 + атеросклероз (BP – 1,01; 95% ДІ 0,74-1,37) (Рис 3). Такі поєднання як наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1 + цукровий діабет (BP - 0,95; 95% ДІ 0,63-1,43); наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1 + фібриляція передсердь (BP – 0,98; 95% ДІ 0,65-1,45) виявилися статистично незначущими і більше не розглядалися в подальшому дослідженні.

Парне зіставлення було проведено між анамнестичними та генетичними факторами. У основній досліджуваній групі, серед 62 осіб із патологічними алелями гену SERPINE-1 було 17 осіб, які мали родичів 1-го покоління, що мали в анамнезі інсульт (27,4%) та 45 осіб, які мали родичів 2-го покоління, що мали в анамнезі інсульт (72,6%).

У контрольній групі, серед 34 осіб, було 3 осіб, які мали родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт (8,8%) та 4 особи, які мали родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт (11,7%). Статистично значущими виявилися такі поєднання: наявність родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт + наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1 (BP – 1,41; 95% ДІ 1,09-1,83) та наявність родичів 2-го покоління, що мали перенесли інсульту + наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1 (BP – 2,37; 95% ДІ 1,65-3,40) (Рис. 3).

Після парного зіставлення залишилося 8 статистично репрезентативних поєднань. Фактори з цих поєднань надалі об'єднувалися в потрібні зв'язки. Для легшого розуміння, було створено 4 зв'язки: А, Б, В, Г.

1. Зв'язок А – артеріальна гіпертензія + наявність родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт + наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1.

2. Зв'язок Б – артеріальна гіпертензія + наявність родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт + наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1.

3. Зв'язок В – атеросклероз + наявність родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт + наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1.

4. Зв'язок Г – атеросклероз + наявність родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт + наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1 (Рис. 4).

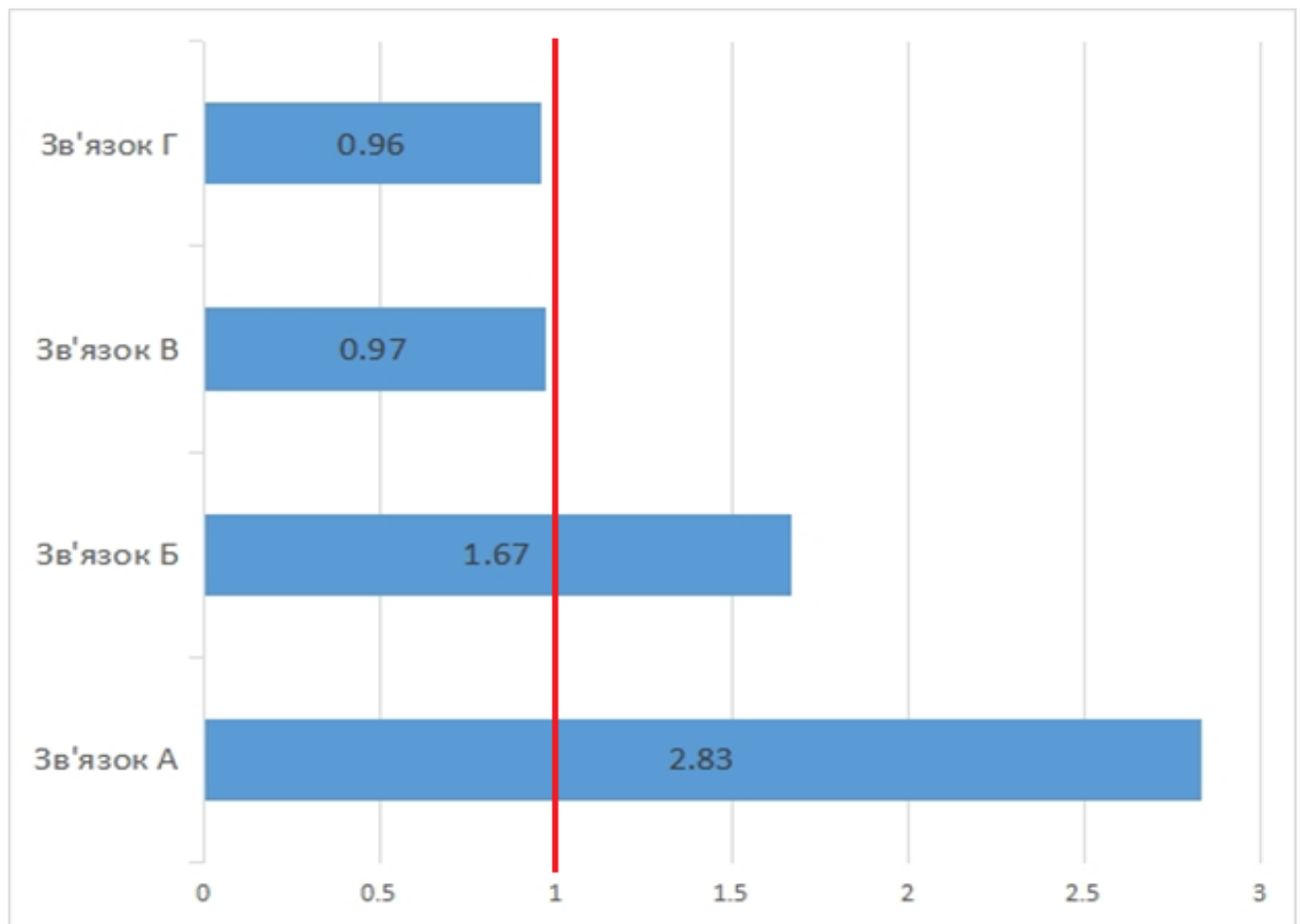


Рис. 4. Розподіл зв'язків відібраних модифікованих, генетичних та генеалогічних факторів ризику за відносним ризиком.

У групі І із 75 всіх досліджуваних в основній контрольній було виявлено 16 осіб із зв'язком А (21,3%), 39 із зв'язком Б (52,0%), 6 із зв'язком В (8,0%) та 17 із зв'язком Г (22,7%). У групі ІІ із 75 всіх досліджуваних у контрольній групі було

виявлено 1 особа із зв'язком А (1,3%), 0 із зв'язком Б (0,0%), 1 із зв'язком В (1,3%) та 2 із зв'язком Г (2,7%). В результаті підрахунків було виявлено, що тільки зв'язки А (ВР – 2,83; 95% ДІ 0,57-14,05) та Б (ВР – 1,67; 95% ДІ 1,01-2,77) є статистично значущими (Рис. 4).

Кінцевим результатом дисертаційної роботи є короткий діагностичний алгоритм дій, який представлений на Рис. 5.

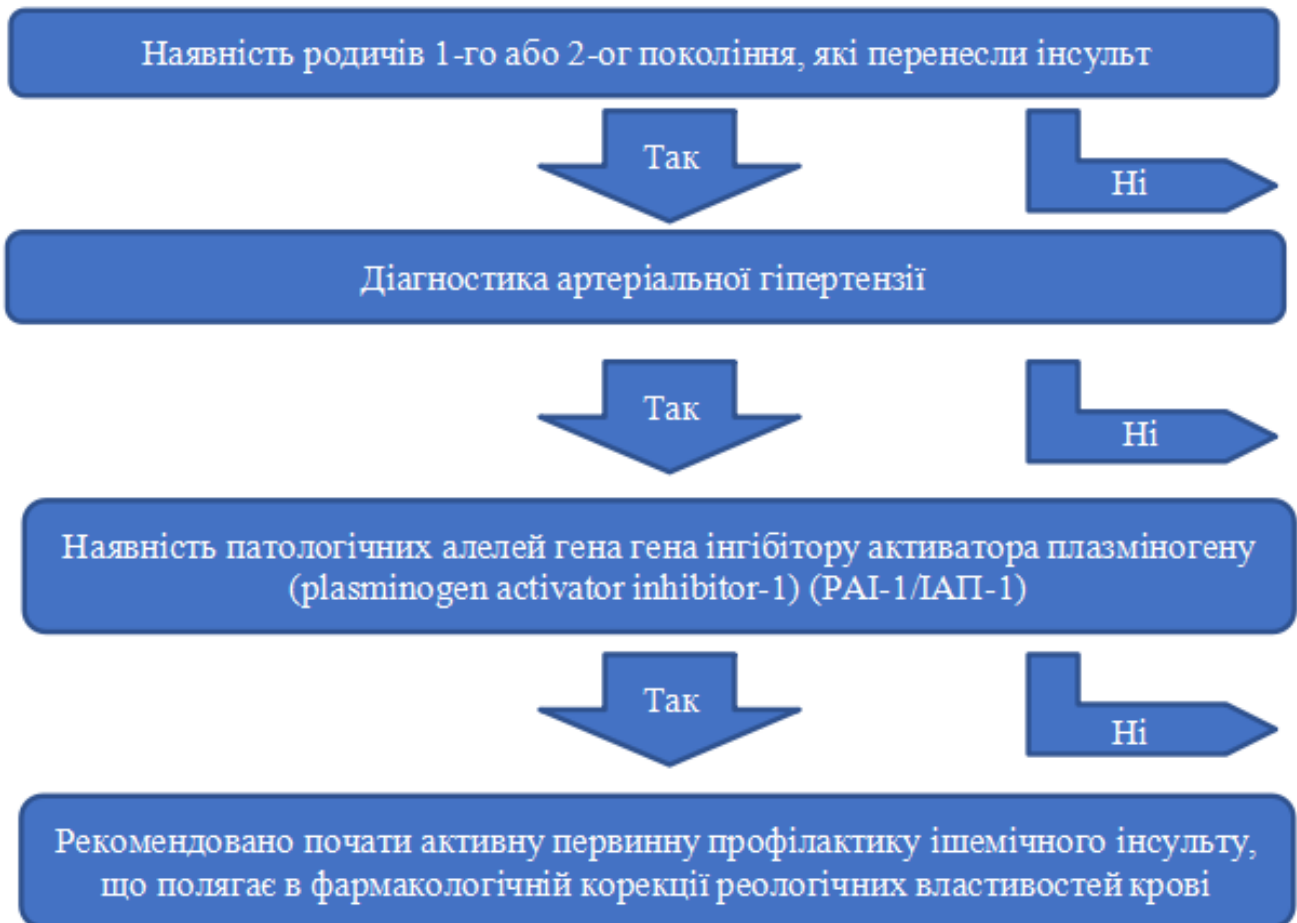


Рис.5. Короткий діагностичний алгоритм дій для виявлення підвищеного ризику виникнення ішемічного інсульту.

Таким чином дана дисертаційна робота та вище наведений алгоритм стали науковим підґрунтям для створення методу масового скринінгу населення з метою запобігання виникнення ішемічного інсульту.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено теоретичне узагальнення та аналіз клініко-неврологічних, анамнестичних і генетичних факторів ризику розвитку ішемічного інсульту, визначено статистичну значимість та ступінь ризику розвитку ішемічного інсульту при їх поєднаннях.

1. У основній досліджуваній групі, себто серед осіб, що перенесли ішемічний інсульт, найбільшу частку становили жінки (43 особи; 57,3%) похилого віку (46 осіб; 61,3%), що проживали в місті (42 особи; 56%). У контрольній досліджуваній

групі, себто серед осіб, що не мають в анамнезі інсульт, найбільшу частку також становили жінки (49 осіб; 65,3%) похилого віку (54 особи; 72%), проте проживали здебільшого в сільській місцевості (44 особи; 58,7%).

2. Наявність у пацієнта артеріальної гіпертензії (BP 2,31; 95% ДІ 1,41-3,78), атеросклерозу (BP 1,29; 95% ДІ 0,94-1,79), цукрового діабету (BP 1,34; 95% ДІ 0,96-1,87), фібриляції передсердь (BP 1,51; 95% ДІ 1,10-2,11), родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт (BP 1,94; 95% ДІ 1,49-2,53), родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт (BP 3,37; 95% ДІ 2,36-4,82) та патологічних алелей гена інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1 (BP 3,01; 95% ДІ 1,79-5,32) значно підвищують ризик розвитку ішемічного інсульту.

3. Встановлено, що попарне поєднання: наявність родичів 1-го покоління, що перенесли інсульту та артеріальна гіпертензія (BP 1,90; 95% ДІ 0,71-5,09); наявність родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт та атеросклероз (BP 1,01; 95% ДІ 0,77-1,52); наявність родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт та артеріальна гіпертензія (BP 1,63; 95% ДІ 1,07-2,47); наявність родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт та атеросклероз (BP 1,03; 95% ДІ 0,85-1,25); наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1 та артеріальна гіпертензія (BP 2,44; 95% ДІ 1,41-2,25); наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1 та атеросклероз (BP 1,01; 95% ДІ 0,74-1,37); наявність родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт та наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1 (BP 1,41; 95% ДІ 1,09-1,83); наявність родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт та наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1 (BP 2,37; 95% ДІ 1,65-3,40) є статистично значущими і несуть підвищений ризик розвитку ішемічного інсульту.

4. Визначено, що найбільш високий ризик розвитку ішемічного інсульту у осіб, що мали наступні поєднання: наявність родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт і наявність патологічних алелей гена інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1 (BP 2,83; 95% ДІ 0,57-14,05) та артеріальна гіпертензія, наявність родичів 2-го покоління, що мали інсульт і наявність патологічних алелей гена інгібітору активатора плазміногену (ІАП-1) або SERPINE-1 (BP 1,67; 95% ДІ 1,01-2,77).

5. Створена концепція превентивного визначення схильності пацієнта до розвитку ішемічного інсульту, що ґрунтується на встановленні найбільш значимих поєднань патологічних алелей певних генів гемостазу з факторами ризику, які можуть бути легко клінічно та анамнестично діагностовані.

6. Сформовано наукове підґрунтя та короткий покроковий діагностичний алгоритм дій, що полягає у відборі пацієнтів, у яких є поєднання таких факторів ризику: АГ, наявність родичів 1-го та 2-го поколінь, що перенесли інсульт та наявність алельного поліморфізму гена PAI-1 (SERPINE-1) 4G/5G, 4G/4G з подальшою первинною профілактикою ішемічного інсульту, що повинна включати фармакологічну корекцію реологічних властивостей крові.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Луц В.В., Орос М.М. Інсульт та біль у плечі. Міжнародний неврологічний журнал. 2014; №6 (68): 47-51. *(Дисертантові належить ідея написання статті, збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).*
2. Орос М.М., Луц В.В. М'язовий больовий синдром у пацієнтів, які перенесли інсульт. Міжнародний неврологічний журнал. 2015; № 5 (75): 65-67. *(Дисертантові належить ідея написання статті, збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).*
3. Орос М.М., Луц В.В., Адамчо Н.Н. Тразодон в лечении депрессии после инсульта. Міжнародний неврологічний журнал. 2015; № 6 (76):123-130. *(Дисертантові належить ідея написання статті, збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).*
4. Орос М.М., Луц В.В., Адамчо Н.Н. Головний біль після інсульту. Міжнародний неврологічний журнал. 2016; № 1 (79):63-68. *(Дисертантові належить ідея написання статті, збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).*
5. Орос М.М., Луц В.В., Мицак Х.В., Михайлов Р.В. Причини, прояви, ускладнення (інсульт, статус) лікування та профілактика мігрені. Міжнародний неврологічний журнал. 2016; № 2 (80): 112-120. *(Дисертантові належить ідея написання статті, збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).*
6. Софілканич Н.В., Орос М.М., Смоланка В.І., Луц В.В. Епілепсія після ішемічного інсульту: чи є сенс призначати антиконвульсанти після першого нападу. Міжнародний неврологічний журнал. 2016; № 4(82):32-36. *(Дисертантові належить ідея написання статті, збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).*
7. Смоланка В.И., Орос М.М., Луц В.В., Яцинин Р.Ю. Использование медотилина и элфуната в острый и подострый период ишемического инсульта . «Неврология и нейрохирургия. Восточна Европа».2017;Том. 7.№3:522 - 529. *(Дисертантові належить ідея написання статті, збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).*
8. Орос М.М., Грабар В.В., Луц В.В. Когнітивні та емоційні порушення в пацієнтів у ранній період після ішемічного інсульту. Журнал неврології ім.Б.М.Маньковського. 2018; Том. 6, № 1: 65-68. *(Дисертантові належить ідея написання статті, збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).*
9. Oros M.M., Luts V.V., Pavlo A.H., A.D. Sitkar Investigation of the influence of thrombophilic genes polymorphism, including seprin 1 (PAI-I), FII, prothrombin and ITGB3-B Integrin, on the frequency of stroke in association whith controllable risk factors for its occurrence. Wiadomosci Lekarskie. 2020; Tom LXXIII.Nr 3:471-477. *(Дисертантові належить ідея написання статті, збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).*

Опубліковані праці апробаційного характеру

10. Oros M.M., Luts V.V., Smolanka V.I. The 54-th International neuropsychiatric Pula congress. Acta clinica croatica. Vol.53 Suppl.1; Genealogi – as risk for stroke. June; Zagreb 2014. p.89.

Опубліковані праці, які додатково відображають результати дисертації:

11. Sofilkanych N.V., Oros M.M., Luts V.V., Smolanka V.I. Early epileptic attacks in patients after stroke as an important predictor of the course of the disease. Архів психіатрії. -2014; Том. 20. № 4 (79):97 - 101. *(Дисертантові належить ідея написання статті, збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).*

12. Луц В.В., Орос М.М., Мицак Х.В., Михайлов Р.В. Етіопатогенез, діагностика, клініка, ускладнення (мігренозний статус, інсульт), лікування та профілактика мігрені. Журнал «НейроNEWS». 2016; №2(120):27-32. *(Дисертантові належить ідея написання статті, збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).*

13. Орос М.М., Смолянка В.І., Софілканіч Н.В., Луц В.В. Протиепілептична терапія постінсультної епілепсії. Журнал «НейроNEWS». 2017; № 4 (88):58-60. *(Дисертантові належить ідея написання статті, збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).*

АНОТАЦІЯ

Луц В.В. Клініко-неврологічні, анамнестичні та генетичні маркери виникнення ішемічного інсульту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 «Нервові хвороби». – Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», МОН України, Ужгород, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вивченню зв'язків між групами клініко-неврологічних, анамнестичних та генетичних маркерів ішемічного інсульту, що по своїй суті є науковим підґрунтям для створення певного способу масового скринінгу населення з метою попередження виникнення ішемічного інсульту.

У дослідженні взяло участь 150 осіб, які були поділені на дві рівні за кількістю (по 75 осіб) групи: група I – особи, що мали випадок ішемічного інсульту (основна досліджувана група, яка складалась з випадково відібраних пацієнтів Мукачівської ЦРЛ) та група II – особи, які не мали в анамнезі жодного випадку інсульту (контрольна досліджувана група, яка була сформована шляхом випадкового вибору серед бази даних 9 сімейних лікарів).

Із групи клініко-неврологічних факторів ризику було відібрано 8: артеріальна гіпертензія, ожиріння, гіподинамія, тютюнопаління, атеросклероз, цукровий діабет, надмірне споживання алкоголю та фібриляція передсердь, проте тільки 4 з них змогли подолати бар'єр ВР і бути статистично значущими: АГ (ВР – 2,31); атеросклероз (ВР – 1,29); ЦД (ВР – 1,34) та ФП (ВР – 1,51). Серед анамнестичних факторів ризику репрезентативними виявилися наявність родичів 1-го та 2-го покоління, що перенесли перенесли інсульт (ВР – 1,94 та 3,37 відповідно). Серед низки генетичних маркерів було відібрано 3 гени: SERPINE-1, INTEGRIN-β-3 та ген

фактора згортання крові II (factor II) (Ф-II/F-II), але тільки ген SERPINE-1 виявився статистично значущим (BP – 3,01).

Наступним етапом було попарне зіставлення всіх клініко-неврологічних, генеалогічних та генетичних факторів ризику, які залишилися. Після підрахунків виявилось, що поєднання артеріальної гіпертензії, наявності родичів 1-го або 2-го покоління, що перенесли інсульт та патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) є факторами (BP – 2,83 та 1,67 відповідно), що значно підвищують ризик виникнення ішемічного інсульту. Таким чином було створено наукове підґрунтя для формування методу масового скринінгу населення із можливістю подальшої первинної профілактики виникнення ішемічного інсульту.

Ключові слова: ішемічний інсульт, генетика, поліморфізм генів гемостазу, PAI-1, SERPINE-1, ITGB3, INTERGIN- β -3, протромбін, F-II, артеріальна гіпертензія, спадковість ішемічного інсульту.

АННОТАЦИЯ

Луц В.В. Клинико-неврологические, анамнестические и генетические маркеры возникновения ишемического инсульта. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 «Нервные болезни». - Государственное высшее учебное заведение «Ужгородский национальный университет» МОН Украины, Ужгород, 2021.

Диссертационная работа посвящена изучению связей между группами клинико-неврологических, анамнестических и генетических маркеров ишемического инсульта, по своей сути является научным основанием для создания определенного образа массового скрининга населения с целью предупреждения возникновения ишемического инсульта.

В исследовании приняло участие 150 человек, которые были разделены на две равные по количеству (по 75 человек) группы: группа I – лица, что имели случай ишемического инсульта (основная исследуемая группа, которая состояла из случайно отобранных пациентов Мукачевской ЦРБ) и группа II – лица, не имеющие в анамнезе ни одного случая инсульта (контрольная исследуемая группа, которая была сформирована путем случайного выбора среди базы данных 9 семейных врачей).

Из группы клинико-неврологических факторов риска было отобрано 8: артериальная гипертензия, ожирение, гиподинамия, курение, атеросклероз, сахарный диабет, чрезмерное потребление алкоголя и фибрилляция предсердий, однако только 4 из них смогли преодолеть барьер ОР и быть статистически значимыми: АГ (ОР – 2,31) атеросклероз (ОР – 1,29) СД (ОР – 1,34) и ФП (ОР – 1,51). Среди анамнестических факторов риска репрезентативными оказались наличие родственников первого и второго поколения, перенесших инсульт (ОР – 1,94 и 3,37 соответственно). Среди ряда генетических маркеров были отобраны 3 гена: SERPINE-1, INTEGRIN- β -3 и ген фактора свертывания крови II (factor II) (Ф-II/F-II), но только ген SERPINE-1 оказался статистически значимым (ОР – 3,01).

Следующим этапом было попарное сопоставление всех клинико-неврологических, генеалогических и генетических факторов риска, которые остались. После подсчетов оказалось, что статистически значимыми являются 8 двойных сочетаний, с которыми подробнее можно ознакомиться в самой диссертационной работе. Конечным шагом научной работы было тройное сопоставление факторов с каждой группы. Для более легкого понимания, было создано 4 связи:

1. Связь А – артериальная гипертензия + наличие родственников первого поколения, перенесших инсульт + наличие патологического аллеля гена ингибитора активатора плазминогена (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ ИАП-1) или SERPINE-1

2. Связь Б – артериальная гипертензия + наличие родственников второго поколения, перенесших инсульт + наличие патологического аллеля гена ингибитора активатора плазминогена (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ ИАП-1) или SERPINE-1

3. Связь В – атеросклероз + наличие родственников первого поколения, перенесших инсульт + наличие патологического аллеля гена ингибитора активатора плазминогена (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ИАП-1) или SERPINE-1

4. Связь Г – атеросклероз + наличие родственников второго поколения, перенесших инсульт + наличие патологического аллеля гена ингибитора активатора плазминогена (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ИАП-1) или SERPINE-1

Однако статистически значимыми оказались только две: связь А (BP – 2,83) и связь Б (BP – 1,67).

Таким образом, результаты данной диссертационной работы дают право утверждать, что сочетание артериальной гипертензии, наличие родственников первого или второго поколения, перенесших инсульт и патологического аллеля гена ингибитора активатора плазминогена (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ИАП-1) являются очень сильными факторами риска возникновения ишемического инсульта. Таким образом была создана научная основа для формирования метода массового скрининга населения с возможностью дальнейшей первичной профилактики возникновения ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, генетика, полиморфизм генов гемостаза, PAI-1, SERPINE-1, ITGB3, INTERGIN- β -3, протромбин, F-II, артериальная гипертензия, наследственность ишемического инсульта.

ANOTATION

Lutz V.V. Clinical-neurological, anamnestic and genetic markers of ischemic stroke appearance. - As a manuscript

The dissertation in candidacy for the degree of the Candidate of Medical Sciences (doctor of philosophy) in the specialization 14.01.15 "Nervous diseases". – State Institution of Higher Education "Uzhhorod National University", Ministry of Education and Science of Ukraine, Uzhhorod, 2021.

The dissertation is devoted to the study of the links between groups of clinical-neurological, anamnestic and genetic markers of ischemic stroke. It is also the scientific basis for creating a method of mass screening of the population to prevent ischemic stroke.

The study involved 150 people, who were divided into two equal groups (75 people in each one): group I — people who had a case of ischemic stroke (the main study group, which consisted of randomly selected patients of Mukachevo CDH) and group II - individuals who had no history of any type of stroke (a control study group that was formed by random selection from a database of 9 family physicians).

From the group of clinical-neurological risk factors, 8 of them were selected: arterial hypertension, obesity, hypodynamia, smoking, atherosclerosis, diabetes, excessive alcohol consumption and AF (atrial fibrillation), but only 4 of them were able to overcome the RR barrier and be statistically significant: arterial hypertension (RR – 2.31); atherosclerosis (RR – 1.29); diabetes mellitus (BP – 1.34) and AF (RR – 1.51). Among the anamnestic risk factors, only the presence of 1st and 2nd generation relatives, who had any type of stroke (RR – 1.94 and 3.37, accordingly) were representative. Among the genetic markers, 3 genes were selected: SERPINE-1, INTEGRIN- β -3 and factor II coagulation gene (F-II), but only the SERPINE-1 gene was statistically significant (RR – 3.01).

The next step was a pairwise comparison of all rest clinical-neurological, genealogical and genetic risk factors. After calculations, it turned out that the presence of relatives of the 1st or 2nd generation who had a stroke and the presence of pathological allele of the gene of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) are very strong risk factors of ischemic stroke (RR – 2,83 and 1,67 in accordance). Thus, a scientific basis for the formation of a method of mass screening of the population with the possibility of further primary prevention of ischemic stroke was created.

Key words: ischemic stroke, genetics, polymorphism of genes, PAI-1, SERPINE-1, ITGB3, INTEGRIN- β -3, F-II, prothrombin, arterial hypertension, ischemic stroke heredity.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія
 ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
 ВСР – варіабельність серцевого ритму
 ГПМК – гострі порушення мозкового кровообігу
 МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
 ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція
 ІАП-1 – інгібітор активатора плазміногену
 ФП – фібриляція передсердь
 ЦД – цукровий діабет
 ЦРЛ – Центральна районна лікарня
 AF – atrium fibrillation
 CDH – central department hospital
 PAI-1 – plasminogen activator inhibitor-1
 RR – relative risk
 SJR – Scientific Journal Rankings

Підписано до друку 07.04.2021 р.
Формат 60×90/16. Папір офсетний.
Умовн. друк. арк. 1,48.
Тираж 100 примірників.

Адреса видавництва:
Мукачівський державний університет, вул. Ужгородська, 26,
м. Мукачево, Закарпатська обл., 89600,
тел./факс: (03131) 3-13-43, 2-11-09. E-mail: rvc@mail.msu.edu.ua

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до
Державного реєстру видавців, виготовлювачів та
розповсюджувачів видавничої продукції
серія ДК № 6984 від 20.11.2019 р.