

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

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

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

_____ В.В.Луц

Науковий керівник:
Орос Михайло Михайлович,
доктор медичних наук, професор

Ужгород – 2021

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.

Проблема інсульту залишається одною з найбільш важливих та поширених у сучасній неврології. Щорічно у світі реєструють понад 20 млн випадків інсульту, що робить його однією із провідних причин смерті серед дорослого населення. На жаль, понад 80% смерті від інсульту припадає на країни із середнім та низьким внутрішнім валовим продуктом, до яких належить і Україна. Крім того, близько половини всіх, хто коли-небудь переніс інсульт стають інвалідами на все життя і тільки 15% повертається до звичайного способу життя. Зрозуміло, що на можливість виникнення першого ішемічного інсульту можуть вказати тільки чинники його ризику, причому як модифіковані, так і немодифіковані, зокрема спадковість. Низка вчених погоджується, що інсульт є поліетіологічним захворюванням і саме поєднання різних змінних та незмінних чинників є причиною його виникнення. Саме це твердження спонукало до проведення дослідження, результати якого наведені в цій дисертаційній праці. Головним завданням наукової роботи було визначити значущі клініко-неврологічні, анамнестичні та генетичні маркери розвитку ішемічного інсульту і їх поєднання з метою створення наукового підґрунтя та короткого алгоритму дій для формування методу масового скринінгу населення із можливістю подальшої первинної профілактики виникнення ішемічного інсульту.

У дослідженні прийняло участь 150 осіб: 75 осіб було випадково вибрано із пацієнтів Мукачівської центральної районної лікарні (ЦРЛ), які перенесли ішемічний інсульт та сформовано основну досліджувану групу або групу І. Інші 75 осіб не мали в анамнезі жодного випадку інсульту і були відібрані шляхом випадкового вибору серед бази даних 9 сімейних лікарів. З цих учасників було

сформовано контрольну групу або групу II. Потрібно зауважити, що дослідження 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.

Спочатку в обидвох групах було проведено загальноклінічне обстеження, зібраний анамнез та проаналізовано історії хвороби кожного з досліджуваних. Завдяки цьому було визначено стать, місце проживання, вікову групу та наявні фактори ризику пацієнтів. Таким чином у групі I незначно переважала жіноча стать — 43 особи, що становить 57,3% від загальної кількості осіб в групі, чоловіків було 32 особи (42,7%). Більшість осіб в основній досліджуваній групі проживала в місті — 42 особи (56%) проти 33 жителів села (44%). За віком розподіл виявився таким: найбільшу частку зайняли представники похилого віку — 46 осіб (61,3%); осіб середньої вікової категорії було 9 (12%); 19 досліджуваних належали до старечого віку (25,4%), а також був один довгожитель (1,3%). Розподіл за статтю в групі II виявився таким: жінок — 49 осіб (65,3%), а чоловіків — 26 осіб (34,7%). Серед учасників контрольної групи у місті проживало 31 особа (41,3%), а у селі — 44 особи (58,7%). У групі II найбільша кількість людей також відносилася до похилого віку — 54 особи (72%); середня вікова категорія мала 15 представників (20%), а стареча — 6 осіб, що відповідає 8%, жодного довгожителя в цій групі не виявилось.

Разом із розподілом учасників за факторами ризику було підраховано відносний ризик (ВР) цих чинників. Таким чином найбільш представленим чинником виявилася артеріальна гіпертензія (АГ) — 111 осіб, з яких 62 належать до групи I та 39 до групи II, ВР даного чинника становив 2,31. Далі ожиріння — 100 осіб, з них 47 в групі I і 53 в групі II, ВР — 0,83; гіподинамія — 56 осіб, з них 26 в групі I і 30 в групі II, ВР — 0,89; тютюнопаління — 47 осіб, з них 21 в групі I і 26 в групі II, ВР — 0,85; атеросклероз — 39 осіб, з них 24 в групі I і 16 в групі II,

ВР — 1,29; цукровий діабет (ЦД) — 32 особи, з них 20 в групі I і 12 в групі II, ВР — 1,34; надмірне споживання алкоголю — 27 осіб, з них 12 в групі I, а 15 в групі II, ВР — 0,81 та фібриляція передсердь (ФП) — 26 осіб, з них 18 в групі I і 8 в групі II, ВР — 1,51. Межу статистичної значущості, яка для ВР становить одиницю, подолали тільки 4 фактори ризику ішемічного інсульту: артеріальна гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет та фібриляція передсердь. Також було проведено експериментальне дослідження взаємозв'язку варіабельності серцевого ритму та ризику розвитку ішемічного інсульту, що не підтвердило значимість даного чинника.

З анамнезу стало відомо про наявність у досліджуваних родичів 1-го, 2-го чи 3-го поколінь, що перенесли інсульт, якщо вважати пробанда першим поколінням. У групі I серед 75 досліджуваних тільки 5 осіб не мало взагалі родичів з інсультом, що склало всього 6,7%, 3 особи мали родичів 3-го покоління, себто бабусь або дідусів, які перенесли інсульт (4%), 51 особа мала родичів 2-го покоління, тобто як мінімум одного з батьків (68%) і 21 особа мала родичів 1-го покоління, себто братів чи сестер (28%). Тільки 3 пацієнтів відмітило наявність родичів, які перенесли інсульт і 1-го, і 2-го поколінь; 1 досліджуваний заявив про наявність інсульту у родичів і 1-го, і 2-го, і 3-го поколінь. У групі II 63 із 75 осіб взагалі не мали родичів з перенесеним інсультом (84%), 1 людина відзначила наявність родича 3-го покоління (1,3%), 7 осіб — родичів 2-го покоління (9,3%), а 4 особи — родичів 1-го покоління (5,3%). Не було жодного випадку, щоб учасник мав родичів, що перенесли інсульт в кількох поколіннях. Через малу кількість осіб, що мали родичів 3-го покоління цей фактор був відкинутий; для інших двох було підраховано ВР: для наявності родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт він становив 1,94, а для наявності родичів, що перенесли інсульт, 2-го покоління — 3,37.

Далі було проведено генетичне дослідження і статистична обробка його результатів. Для цього було вибрано 3 гени, що впливають на гемостаз: 5G(-675)4G — ген інгібітору активатора плазміногену-1 (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) (ТРФ- β -3/ITGB3) або INTEGRIN- β -3: нормальний алель T/T, алелі ризику C/T, C/C; G20210A — ген фактора згортання крові II (factor II) (Ф-II/F-II) — протромбіну: нормальний алель G/G, алелі ризику A/G, A/A. 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. Серед 75 осіб, що належали до основної досліджуваної групи нормальний алель гена INTEGRIN- β -3 мали 52 особи T/T (69,3%), патологічний гетерозиготний алель C/T був у 19 осіб (25,3%), а гомозиготний патологічний алель C/C у 4 осіб (5,4%); у групі II, більшість учасників мали нормальний алель гена T/T — 44 особи (58,7%), патологічний гетерозиготний алель C/T був у 28 осіб (37,3%), а гомозиготний патологічний алель C/C — у 3 осіб (4,0%). У основній досліджуваній групі 68 осіб мали нормальний алель гена протомбіну F-II G/G (90,6%), 7 осіб мали патологічні алелі, з них гетерозиготний A/G мало 6 осіб (8,0%), а гомозиготний A/A 1 особа (1,4%). Через низьку представленість даного гена в основній досліджуваній групі, у контрольній групі він не визначався і зразу був відкинутий. ВР для патологічних алелей гена SERPINE-1 становив 3,01, а для гена INTEGRIN- β -3 — 0,79, що є недостатнім, тому в подальшому дослідженні брав участь тільки ген SERPINE-1.

Кінцевою частиною дисертаційної роботи було визначення взаємозв'язків між генеалогічними, генетичними та модифікованими факторами ризику інсульту, яке здійснювалося в 4 етапи: на 1-ому етапі було підраховано ВР зв'язків між 4-ма модифікованими факторами (АГ, атеросклероз, ЦД та ФП) та генеалогічними (наявність родичів 1-го та 2-го покоління, що перенесли інсульт); на 2-ому — між модифікованими факторами та генетичними (наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen

activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1); ВР в обох випадках був вище одиниці у зв'язках з артеріальною гіпертензією та атеросклерозом і становив 1,90, 1,63, 2,44 та 1,01, 1,03, 1,01 відповідно, ВР зв'язків з цукровим діабетом та фібриляцією передсердь був недостатнім, через що, ці фактори більше не розглядалися; на 3-ому етапі визначався ВР зв'язку між генеалогічними та генетичними факторами і в обох випадках від був значущим: 1,41 для зв'язку з наявністю родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт та 2,37 для зв'язку з наявністю родичів 2-го покоління; на 4-ому—фінальному етапі, для 5-ти факторів ризику, що залишилися було сформовано 4 можливі між ними зв'язки: зв'язок А — артеріальна гіпертензія + наявність родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт + наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1; зв'язок Б — артеріальна гіпертензія + наявність родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт + наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1; зв'язок В — атеросклероз + наявність родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт + наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1; зв'язок Г — атеросклероз + наявність родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт + наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1. Після підрахунків, тільки у зв'язках А та Б ВР виявився вище одиниці: 2,83 і 1,67, що дає право називати їх статистично репрезентативними.

В результаті проведеного дослідження та статистичного аналізу отриманих даних було ще раз підтверджено, що інсульт це поліетіологічне захворювання. Щоб прогнозувати можливість та ймовірність його виникнення слід враховувати якомога більшу кількість чинників, які сприяють його розвитку. На даний момент, виходячи з цієї дисертаційної роботи, можна стверджувати, що наявність в сукупності артеріальної гіпертензії, наявності родичів 1-го або 2-го покоління, що

перенесли інсульт та патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) є чіткими маркерами збільшеної ймовірності виникнення ішемічного інсульту. Відповідно, така сукупність чинників є діагностичною, науково обґрунтованою основою необхідності первинної профілактики інсульту та застосування терапевтичних заходів з превентивною метою. Базуючись на даних дисертації було створено наукове підґрунтя та короткий алгоритм дій 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.

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 problem of stroke remains one of the most important and widespread in modern neurology. More than 20 million strokes are reported worldwide each year, making it one of the leading causes of death among adults. More than 80% of deaths from stroke are in countries with medium and low gross domestic product, unfortunately, Ukraine is one of them. In addition, about half of all those who have ever had a stroke become disabled for life and only 15% return to a normal lifestyle. It is clear that the possibility of the first ischemic stroke can be indicated only by its risk factors, the both of them: modified and unmodified. A number of scientists agree that stroke is a polyetiological disease and the combination of various variables and invariant factors is the cause of its occurrence. Exactly this statement prompted me to make the study, the results of which are presented in this dissertation. The main task of the research was to identify significant clinical-neurological, anamnestic and genetic markers of ischemic stroke and, the most importantly, to combine them to form a scientific basis for creating methods of mass screening of the population with subsequent primary special prevention of ischemic stroke.

The study involved 150 people: 75 people were randomly selected from patients of Mukachevo central department hospital who suffered an ischemic stroke and formed the main study group or group I. The other 75 people had no history of any type of stroke and were randomly selected from a database of 9 family doctors. A control group was formed from these participants. It should be noted that the study was conducted with the voluntary consent of individuals, the methodology of study is consistent with the Declaration of Helsinki in 1975 and its revision in 1983. All study participants read

and signed a form of informed voluntary consent, officially accepted structure and content.

Initially, a general clinical examination was performed in both groups, the anamnesis was collected and the case histories of each of the subjects were analyzed. This actions determined the sex, place of residence, age group and available risk factors of patients. Thus, women dominated slightly in group I — 43 persons, which is 57.3% of the total number of people in the group, there were 32 men (42.7%). The majority of people in the main study group lived in the urban area — 42 persons (56%) against 33 villagers (44%). By age, the division was as follows: the largest share was occupied by the elderly — 46 people (61.3%); there were 9 middle-aged persons (12%); 19 persons belonged to old age (25.4%), and there was also one long-lived (1.3%). The division by sex in group II was as follows: women — 49 persons (65.3%), and men — 26 persons (34.7%). Among the participants of the control group, 31 persons lived in the urban area (41.3%) and 44 persons in the country (58.7%). In group II, for the significance of the results, the largest number of people also belonged to the elderly — 54 persons (72%); the middle age group had 15 persons (20%), and the elderly — 6 persons, which corresponds to 8%, no long-lived in this group was found.

Together with the division of participants by risk factors, the RR (relative risk) of these factors was calculated. Thus, the most represented factor was hypertension — 111 persons, of whom 62 persons belong to group I and 39 to group II, RR of this factor was 2.31. Then goes obesity — 100 persons, including 47 in group I and 53 in group II, RR — 0.83; hypodynamia — 56 persons, 26 of them in group I and 30 in group II, RR — 0.89; smoking — 47 persons, including 21 in group I and 26 in group II, RR — 0.85; atherosclerosis — 39 persons, including 24 in group I and 16 in group II, RR — 1.29; diabetes mellitus — 32 persons, 20 of them in group I and 12 in group II, RR — 1.34; excessive alcohol consumption — 27 persons, 12 of them in group I, and 15 in group II, RR — 0.81 and atrial fibrillation — 26 persons, of whom 18 in group I and 8 in group II, RR — 1.51. Only 4 risk factors for ischemic stroke exceeded the statistical

significance limit, which is one for RR: hypertension, atherosclerosis, diabetes mellitus and atrial fibrillation. An experimental study of the interaction between heart rate variability and the risk of ischemic stroke was also performed, which did not yield positive results.

From the anamnesis it became known that the participants have relatives of the 1st, 2nd or 3rd generations, who had any type of stroke, if we consider that the proband is the first generation. In group I, among the 75 persons, only 5 persons had no relatives with a stroke (6.7%), 3 persons had relatives of the 3rd generation (grandparents) who had a stroke (4%), 51 persons had relatives 2nd generation (at least one of the parents) (68%) and 21 persons had relatives of the 1st generation (brothers or sisters) (28%). Only 3 patients noted the presence of relatives who had a stroke in both the 1st and 2nd generations; 1 subject stated the presence of stroke in relatives of the 1st, 2nd and 3rd generations. In group II, 63 out of 75 persons had no relatives with a stroke (84%), 1 person noted the presence of a relative of the 3rd generation (1.3%), 7 persons — relatives of the 2nd generation (9.3%), and 4 persons — relatives of the 1st generation (5.3%). There were not case of a person having relatives of several generations who have had a stroke. Due to the small number of persons with 3rd generation relatives, this factor was discarded; for the other two RR was calculated: for the presence of 1st generation relatives who had a stroke, it was 1.94, and for the presence of 2nd generation relatives who had a stroke — 3.37.

Next, a genetic study and statistical processing of its results were performed. For this purpose, 3 genes that affect hemostasis were selected: 5G (-675) 4G — gene of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) or SERPINE-1: normal allele 5G/5G, risk alleles 4G/5G, 4G/4G; T1565C — gene of platelet receptor fibrinogen- β -3 (integrin beta-3) (ITGB3) or INTEGRIN- β -3: normal allele T/T, risk alleles C/T, C/C; G20210A — gene of coagulation factor II (F-II) — prothrombin: normal G/G, risk alleles A/G, A/A. In group I were found 11 carriers of the normal allele of the SERPINE-1 gene 5G/5G (14.6%) and 64 carriers of pathological alleles: 44 persons with 4G/5G (58.7%) and 20 persons with 4G/4G (26.7%); in group II, 41 individuals had a healthy allele of

the gene 5G/5G (54.7%), a 4G/5G allele was found in 25 individuals (33.3%), and 4G/4G in 9 (12.0%). Among the 75 people belonging to the main study group, 52 persons had the normal allele of the INTERG β -3 gene T/T (69.3%), the pathological heterozygous allele C/T was in 19 persons (25.3%), and homozygous pathological C/C allele in 4 persons (5.4%); in group II, most participants had a normal T/T gene allele — 44 persons (58.7%), a pathological heterozygous C/T allele was in 28 persons (37.3%), and a homozygous C/C pathological allele — in 3 persons (4.0%). In the main study group, 68 persons had a normal allele of the protombin F-II gene G/G (90.6%), 7 persons had pathological alleles, of which heterozygous A/G had 6 persons (8.0%), and homozygous A/G 1 person (1.4%). Due to the low representation of this gene in the main study group, in the control group, it was not determined and was immediately rejected. RR for pathological alleles of the SERPINE-1 gene was 3.01, and for the INTERG β -3 gene — 0.79, which is insufficient, so in the further study only the SERPINE-1 gene was involved.

The final part of the dissertation was to determine the relationships between genealogical, genetic and modified risk factors of ischemic stroke, which was carried out in 4 stages: at the 1st stage, RR of connections between 4 modified factors (hypertension, atherosclerosis, diabetes mellitus and atrial fibrillation) and genealogical (presence of 1st and 2nd generation relatives who had any type of stroke) were calculated; on the 2nd stage RR of connections between the modified factors and genetic (presence of a pathological allele of the gene of PAI-1 or SERPINE-1) were calculated; RR of connections with hypertension and atherosclerosis in both cases was higher than one and was 1.90, 1.63, 2.44 and 1.01, 1.03, 1.01, accordingly, RR of connections with diabetes and atrial fibrillation was insufficient, so these factors were no longer in the study; at the 3rd stage RR of the connection between genealogical and genetic factors was determined and in both cases was significant: 1.41 for connection with the presence of relatives of the 1st generation who had a stroke and 2.37 for connection with the presence of relatives of the 2nd generation; at the 4th — final stage for the remaining 5 risk factors 4 possible connections were formed: connection A —

arterial hypertension + the presence of relatives of the 1st generation who had a stroke + the presence of a pathological allele of gene of the inhibitor gene PAI-1 or SERPINE-1; connection B — hypertension + the presence of relatives of the 2nd generation who had a stroke + the presence of a pathological allele of the gene of PAI-1 or SERPINE-1; connection C — atherosclerosis + the presence of relatives of the 1st generation who had a stroke + the presence of a pathological allele of the gene of PAI-1 or SERPINE-1; connection D — atherosclerosis + the presence of relatives of the 2nd generation who had a stroke + the presence of a pathological allele of the gene of PAI-1 or SERPINE-1. After calculations of RR, only connections A and B had higher results than one: 2.83 and 1.67, which gives the right to call them statistically representative.

As a result of the study and statistical analysis of the obtained data, it was once again confirmed that stroke is a polyetiological disease. To predict the possibility and probability of its occurrence should take into account as many factors that contribute to its development. At the moment, based on this dissertation, we can clearly and confidently say that the presence of hypertension, the presence of relatives of the 1st or 2nd generation who had a stroke and a pathological allele of the gene of PAI-1 are clear markers of increased likelihood of ischemic stroke. Such a set of factors is a diagnostic scientific basis for the necessity of primary prevention of stroke and the use of therapeutic measures with preventive purposes. Based on the data of the dissertation, a scientific basis and a short algorithm of actions for the formation of the method of mass screening of the population with the possibility of further primary prevention were created.

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

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. Причины, 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.І., Орос М.М., Луц В.В., Яцинин Р.Ю. Использование медотилина и элфуната в острый и подострый период ишемического инсульта . «Неврология и нейрохірургія. Восточна Європа».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 with 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., Смоланка В.І., Софілканич 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).*

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| АНОТАЦІЯ..... | 1 |
| ANOTATION | 7 |
| ЗМІСТ | 14 |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ..... | 17 |
| ВСТУП..... | 18 |
| РОЗДІЛ 1 СУЧАСНЕ РОЗУМІННЯ ІНСУЛЬТУ, ЙОГО ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЕТІОЛОГІЇ (аналітичний огляд наукової літератури) | 26 |
| 1.1 Сучасне поняття інсульту | 26 |
| 1.2 Етіологія інсульту | 30 |
| 1.3 Патогенез інсульту | 37 |
| 1.4 Епідеміологія інсульту та його наслідків..... | 38 |
| РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 42 |
| 2.1 Суб'єкти дослідження: принципи відбору досліджуваних..... | 42 |
| 2.2 Об'єкт дослідження: принципи вибору факторів ризику та досліджуваних генів..... | 43 |
| 2.3 Оцінка контингенту досліджуваних..... | 51 |
| 2.4 Методи дослідження | 54 |
| 2.4.2 Типологічний метод | 55 |
| 2.4.3 Загальноклінічний метод | 56 |
| 2.4.4 Генеалогічний метод | 57 |
| 2.4.5 Молекулярно-генетичний метод | 59 |
| 2.4.6 Статистичний метод..... | 62 |
| РОЗДІЛ 3 ВИЗНАЧЕННЯ ЗНАЧИМОСТІ МОДИФІКОВАНИХ (КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНИХ) ФАКТОРІВ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ІНСУЛЬТУ, ЇХ РОЗПОДІЛ СЕРЕД ДОСЛІДЖУВАНИХ | 66 |
| 3.1 Визначення значимості артеріальної гіпертензії як фактора ризику виникнення інсульту, її розподіл серед досліджуваних | 66 |
| 3.2 Визначення значимості ожиріння як фактора ризику виникнення інсульту, його розподіл серед досліджуваних | 71 |

| | |
|---|-----|
| 3.3 Визначення значимості гіподинамії як фактора ризику виникнення інсульту, її розподіл серед досліджуваних | 76 |
| 3.4 Визначення значимості атеросклерозу як фактора ризику виникнення інсульту, його розподіл серед досліджуваних | 82 |
| 3.5 Визначення значимості тютюнопаління як фактора ризику виникнення інсульту, його розподіл серед досліджуваних | 87 |
| 3.6 Визначення значимості цукрового діабету як фактора ризику виникнення інсульту, його розподіл серед досліджуваних | 93 |
| 3.7 Визначення значимості фібриляції передсердь як фактора ризику виникнення інсульту, її розподіл серед досліджуваних | 98 |
| 3.8 Визначення значимості надмірного споживання алкоголю як фактора ризику виникнення інсульту, його розподіл серед досліджуваних | 104 |
| 3.9 Загальний розподіл модифікованих (клініко-неврологічних) факторів ризику | 110 |
| 3.10 Встановлення сили взаємозв'язку між варіабельністю серцевого ритму та ризиком виникнення інсульту | 116 |
| РОЗДІЛ 4 ВИЗНАЧЕННЯ ЗНАЧИМОСТІ ГЕНЕАЛОГІЧНИХ (АНАМНЕСТИЧНИХ) ТА ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ІНСУЛЬТУ, ЇХ РОЗПОДІЛ СЕРЕД ДОСЛІДЖУВАНИХ | |
| 4.1 Визначення значимості генеалогії як фактора ризику виникнення інсульту, його розподіл серед досліджуваних | 123 |
| 4.2 Визначення значимості генів як факторів ризику виникнення інсульту, їх розподіл серед досліджуваних | 127 |
| 4.3 Загальний розподіл спадкових факторів ризику | 139 |
| РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ СТАТИСТИЧНИХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНИМИ (МОДИФІКОВАНИМИ), АНАМНЕСТИЧНИМИ (ГЕНЕАЛОГІЧНИМИ) І ГЕНЕТИЧНИМИ ФАКТОРАМИ ТА ІНСУЛЬТОМ..... | |
| 5.1 Пошук статистично обґрунтованого взаємозв'язку між модифікованими (клініко-неврологічними) та генеалогічними (анамнестичними) факторами ризику виникнення інсульту | 144 |

| | |
|--|-----|
| 5.2 Пошук статистично обґрунтованого взаємозв'язку між модифікованими (клініко-неврологічними) та генетичними факторами ризику виникнення інсульту | 146 |
| 5.3 Пошук статистично обґрунтованого взаємозв'язку між генетичними та генеалогічними (анамнестичними) факторами ризику виникнення інсульту | 148 |
| 5.4 Пошук статистично обґрунтованого взаємозв'язку між модифікованими (клініко-неврологічними), генеалогічними (анамнестичними) та генетичними факторами ризику виникнення інсульту..... | 151 |
| АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ | 157 |
| ВИСНОВКИ | 159 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 159 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ: | 162 |
| ДОДАТОК А | 181 |
| ДОДАТОК Б | 184 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія
АпоЕ – аполіпопротеїн Е
АР – абсолютний ризик
АТ – артеріальний тиск
АФК – активні форми кисню
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ВСР – варіабельність серцевого ритму
ГПМК – гострі порушення мозкового кровообігу
ІАХ – інтракраніальна атеросклеротична хвороба
ІМТ – індекс маси тіла
ІХС – ішемічна хвороба серця
ЗСК – захворювання системи кровообігу
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
МНВ – міжнародне нормалізоване відношення
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
ПАР – популяційний атрибутивний ризик
ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція
РААС – ренін-альдостерон-ангіотензинова система
ТІА – транзиторна ішемічна атака
ФП – фібриляція передсердь
ЦВП – церебро-васкулярна патологія
ЦД – цукровий діабет
ЦПМСД – Центр первинної медико-соціальної допомоги
ЦРЛ – центральна районна лікарня
ЧСС – частота серцевих скорочень
ITGB3- β – integrin beta-3
PAI-1 – plasminogen activator inhibitor-1
RR – relative risk

ВСТУП

Актуальність теми. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 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 [23].

Проблема мозкового інсульту полягає не лише у 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 [28].

Вважається, що інсульт здебільшого виникає у осіб за 55 років, а його ризик з кожною декадою росте в два рази, проте за даними Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України у 2019 році більше третини всіх мозкових інсультів сталися в людей працездатного віку, з них 42% становили особи середньої вікової групи [18].

У структурі епідеміології гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) 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 [21].

Основною стратегією щодо зниження захворюваності та смертності від інсульту є чітка організація його профілактики, заснована на виявленні факторів ризику [62]. 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 [8].

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 та 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 [129].

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 [27]. 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 [86].

Встановлено роль поліморфізму ряду генів, білкові продукти яких регулюють систему гемостазу, в розвитку судинної патології [40]. 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 [74].

Генетичний поліморфізм є стійким некерованим фактором ризику. Генетичні чинники сприяють розвитку артеріальної гіпертензії (АГ), атеросклерозу, гемореологічних порушень, цукрового діабету (ЦД), які є факторами ризику виникнення інсульту, а також індивідуальної чутливості мозку до ішемії [169].

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 [183].

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 [177].

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/ІТGB3) 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 дерева 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 короткий алгоритм 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 анаменстичних маркерів на наявність патологічних алелей 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 напрямок, 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 симпозіум 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 у журналах, що входять до наукометричних баз даних (1 – в Scopus), 1 закордонна стаття, 3 інші публікації 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, 3 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.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНЕ РОЗУМІННЯ ІНСУЛЬТУ, ЙОГО ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЕТІОЛОГІЇ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасне поняття інсульту

Судинна патологія головного мозку являється сьогодні найважливішою проблемою не тільки неврології та клінічної медицини в цілому, але тісно пов'язана з соціальною сферою всього сучасного суспільства. Представляючи одну з основних форм "захворювань цивілізації" (на одному рівні з психосоматичними розладами і неврозами), церебро-васкулярна патологія (ЦВП) займає одне з ведучих місць в структурі захворюваності і смертності населення розвинутих країн. В Україні реєструється близько 100-120 тис. нових випадків інсультів щорічно, при цьому показники смертності від даної патології перевищують в 2,5 рази аналогічні показники в країнах Заходу і становлять 91,3 випадки на 100 тис. населення, причому ішемічний інсульт займає провідне місце (44%) в структурі смертності від ЦВП [5, 9].

Назва «церебро-васкулярна» вказує на переважне ураження судин головного мозку, а саме одного з найбільш багатофункціональних елементів судинної стінки – її внутрішнього шару [34]. У зв'язку з цим, захворювання, пов'язані з недостатністю мозкового кровообігу, було виділено в самостійний розділ невропатології — ангіоневрологію. Проблема захворювань, пов'язаних з недостатністю мозкового кровообігу, має важливе медико-соціальне значення. Актуальним завданням є розробка оптимальних діагностичних, профілактичних та лікувальних стратегій при початкових виявах хронічної ішемії головного мозку, унаслідок якої найчастіше розвиваються ГПМК [137]. Частка ГПМК у структурі ЦВП в Україні, як і в більшості розвинених країн, становить близько 75-85%. Однак на відміну від цих країн в Україні смертність від інсультів удвічі вища, що зумовлено недостатньо ефективною системою надання допомоги цьому контингенту хворих та відсутністю профілактичних стратегій щодо ЦВП [7, 104]. Після перенесеного мозкового інсульту у 48% хворих спостерігаються геміпарези, що призводить до інвалідизації, у 30% - розвиваються психоорганічні синдроми;

46% помирають протягом першого місяця, а приблизно у 25-30% пацієнтів після першого перенесеного інсульту протягом року виникає повторний. До попереднього виду професійної діяльності повертаються лише 10-15% хворих, оскільки інсульт посідає перше місце серед причин стійкої втрати працездатності (53%) [34].

Клінічна характеристика та наслідки ішемічного інсульту залежать від розміру та локалізації інфаркту мозку. Останні визначаються механізмом розвитку гострої церебральної ішемії (тромбоз, емболія, судинно-мозкова недостатність), індивідуальними анатомічними особливостями будови артеріальної системи мозку, можливостями включення колатерального кровообігу в систему анастомозів, ступенем дезорганізації ауторегуляції, рівнем перфузійного тиску в ураженому судинному басейні [9].

Продромальні симптоми, які іноді розвиваються за тижні або навіть місяці до інсульту, неспецифічні та включають: головний біль, запаморочення, відчуття “потемніння” перед очима, найчастіше спостерігаються в разі розвитку інсульту на тлі різкого підвищення артеріального тиску. Загрозливим провісником ішемічного інсульту є ТІА. До передвісників також належать одиничні або повторні епізоди глобальної амнезії, раптова дезорієнтація в навколишньому світі, забування попередніх подій. Такі епізоди тривають від кількох годин до 1-2 діб [9].

Розвиток вогнищевого неврологічного дефіциту, як облігатний клінічний прояв мозкового ішемічного інсульту, свідчить про дисфункцію мозкових структур, розташованих у зоні гіперперфузії. Ішемічні інсульти в каротидному басейні виникають у 6 разів частіше, ніж у вертебробазиллярному. У структурі вогнищевого неврологічного дефіциту виділяють такі основні ознаки [9, 160]:

1) порушення довільних рухів (96 % випадків — за гемітипом. 4 % — за тетра-типом) — найбільш сталий симптом як каротидних, так і вертебробазиллярних інсультів, відмічається в 94 % і 53,8 % випадків відповідно. Слід зазначити, що дисоційований геміпарез із переважним ураженням нижньої кінцівки трапляється тільки при каротидному інсульті в системі передньої

мозкової артерії, водночас брахіофаціальний геміпарез у 25 % супроводжує вертебробазиллярні інфаркти. Одномоментний розвиток тетрапарезу патогномонічний для інсульту у стовбурі головного мозку. Поступове прогресування геміпарезу до тетрапарезу можливе в разі каротидної локалізації ішемії;

2) порушення чутливості — другий за частотою вогнищевий симптом (61 %). Переважають порушення поверхневої чутливості. Найбільш вираженими є розлади чутливості при інфаркті мозку в руслі задньої мозкової артерії. Супроводжуються розвитком таламічного синдрому;

3) афазія: у 83 % випадків — на тлі ураження лівої півкулі; переважає моторна афазія (55 %), рідше відзначається моторно-сенсорна (33 %), найрідше — анамнестична та суто сенсорна (12 %);

4) дизартрія: у 21 % випадків — при стовбурових інфарктах, значно рідше при ураженні субкортикальних структур, переважно правої півкулі;

5) геміанопсія — постійний симптом інфарктів у системі задньої мозкової артерії;

6) горизонтальний парез погляду — при каротидних і вертебробазиллярних інфарктах. В останньому випадку специфічною є асиметричність парезу внаслідок між'ядерної офтальмоплегії;

7) порушення функції окорухового нерва та бульбарної групи черепних нервів, які виникають у дебюті інсульту, — лише при стовбурових інфарктах, однак їх поступове приєднання до інших симптомів разом із прогресуванням пригнічення свідомості свідчить про розвиток вторинного (дислокаційного) стовбурового синдрому при каротидному інфаркті;

8) монокулярне зниження гостроти зору — при ураженні внутрішньої сонної артерії в структурі оптикопірамідного синдрому Ласко-Радовічі;

9) анозогнозія, аутоотопагнозія, інші гностичні порушення — характерні симптоми ураження правої півкулі.

У клінічному перебігу ішемічного інсульту виділяють наступні періоди:

1) 1-3-я доба — найгостріший період (відділення нейрореанімації або палата інтенсивної терапії стаціонару);

2) до 28 діб — гострий період (профільне відділення для лікування інсульту в стаціонарі, нейрореабілітаційне відділення);

3) до 6 місяців — ранній відновний період (амбулаторне лікування, активна реабілітація і медикаментозне лікування);

4) до двох років — пізній відновний період (амбулаторне лікування, вторинна профілактика, відновлювальна терапія);

5) після двох років — період залишкових явищ (амбулаторне лікування, вторинна профілактика, медикаментозне лікування, профілактика розвитку судинної деменції).

Крім того, доцільно виділити три клінічні типи ішемічного інсульту: прогредієнтний, регредієнтний та рецидивуючий.

Прогредієнтний тип характеризується неухильним пригніченням життєво важливих функцій та свідомості, наростанням неврологічного дефіциту, раннім розвитком ускладнень. Цей тип спостерігається в осіб переважно старечого віку після повторних інсультів, особливо в разі несвоєчасної госпіталізації, а також при тромбозі основної артерії, великих півкульних інфарктах, які супроводжуються швидким розвитком набряку мозку та порушенням ліквороциркуляції [9].

Регредієнтний тип — це нерізка нетривале пригнічення свідомості або розвиток неврологічного дефіциту без знепритомнення. На початковому етапі порушення життєво важливих функцій відсутні або піддаються корекції. Симптоми випадіння виражені нерізно. Регредієнтний тип, як правило, спостерігається при обмежених інфарктах, зумовлених емболізацією або тромбозом кінцевих гілок передньої, середньої або задньої мозкових артерій, лакунарних інфарктах, а також за наявності невеликих за об'ємом ішемічних вогнищ у стовбурі мозку. Він деякою мірою пов'язаний із спонтанною реканалізацією тромбованих артерій [9].

Рецидивуючий тип характеризується погіршенням стану на тлі регресу симптомів. Рецидиви можуть виникати в різні терміни і спричинюватися багатьма факторами: повторною артеріоартеріальною або кардіocereбральною емболією, повторенням тромбоутворення, розвитком “поєднаного” або “дзеркального” інсульту, геморагічною трансформацією інсульту, соматичними ускладненнями. Іноді рецидив є наслідком недостатньо інтенсивної, неадекватної терапії або призначенням протипоказаних препаратів [9].

1.2 Етіологія інсульту

Інфаркт мозку, як правило, це результат взаємодії багатьох факторів, які можуть бути поділені на локальні і системні:

1) локальні: морфологічні зміни брахіцефальної або внутрішньомозкової артерій (патологічна звивистість та інше), атеросклеротичні ураження судин дуги аорти і мозкових артерій, ураження серця як джерело тромбоемболічних інфарктів мозку, фібромускулярної дисплазії стінок брахіцефальної і мозкових артерій, диссекція брахіцефальної артерії, васкуліти (артеріїти), зміни шийного відділу хребта з формуванням екстравазальної компресії хребетних артерій, аномалії будови судин шиї та головного мозку (гіпоплазія хребетної артерії, тріфуркація внутрішньої сонної артерії) та ін. [18];

2) системні: порушення центральної та церебральної гемодинаміки (різка зміна АТ або зниження серцевого викиду і ін.), спадкові та набуті коагулопатії, поліцитемія, певні форми лейкозів, гіповолемія, психоемоційний стрес/дистрес і ін., гіперкоагуляційна/ гіперагрегаційна побічна дія ряду лікарських препаратів (оральні контрацептиви та ін.) [18].

До того ж, всі основні фактори ризику інсульту умовно поділяють на модифіковані, тобто ті, на які може вплинути лікар шляхом видачі рекомендацій або сам пацієнт шляхом зміни способу життя, та немодифіковані, на які впливати неможливо, але їх необхідно враховувати. До немодифікованих факторів інсульту відносять: вік (захворюваність на інсульт значно нарастає з віком, особливо після 55 років), стать (у чоловіків вище захворюваність в віковому інтервалі 30-69 років, а в жінок після 69 років), приналежність до певної раси/етнічної групи,

генетичну схильність до судинних захворювань і порушення церебрального та коронарного кровообігу. Інформація про модифіковані фактори дозволяє виявляти осіб з підвищеною вірогідністю ризику ЗСК та сконцентрувати зусилля на засобах активної їх профілактики. Виявлення і контроль модифікованих факторів ризику розвитку ішемічного інсульту надає найбільш реальну можливість зниження частоти виникнення ГПМК та інших судинних подій [28].

За даними ВООЗ, існує понад 300 факторів ризику, пов'язаних з ішемічною хворобою серця та інсультом, проте, для того, щоб фактор ризику визнавався значущим, він повинен з високою частотою зустрічатися в різних популяціях, надавати великий і незалежний вплив на етіологію та перебіг захворювання та, найважливіше, забезпечувати зменшення ризику розвитку захворювання при його усуненні. У численних дослідженнях доведено, що корекція основних факторів ризику ЗСК, таких як артеріальна гіпертензія, атеросклероз, паління, зловживання алкоголем, цукровий діабет, ожиріння, гіподинамія дозволяє значно знизити їх частоту [28, 72].

Артеріальна гіпертензія є найважливішим незалежним модифікованим фактором ризику розвитку ішемічного інсульту. Вплив цього фактора ризику останнім часом зростає в міру збільшення тривалості життя, і це найпоширеніший фактор ризику серед населення всіх країн світу як у чоловіків, так і у жінок. Дані епідеміологічних досліджень в Україні показали, що поширеність артеріальної гіпертензії серед дорослого населення не набагато вище, ніж в інших країнах з розвинутою економікою, і становить 39,3% серед чоловіків і 41,1% серед жінок. В той же час число хворих, які отримують адекватну терапію, мізерно мале — лише у 5,7% чоловіків і у 17,5% жінок рівень АТ успішно контролюється за допомогою гіпотензивної терапії [30]. При цьому в одному з мета-аналізів показано, що зниження АТ всього на 2 мм рт. ст. зменшує ризик смерті від інсульту на 10%. За даними територіально-популяційного реєстра інсульту, в нашій країні артеріальна гіпертензія відзначається у 89,2% хворих з інсультом [43, 147].

Проведення своєчасної та адекватної гіпотензивної терапії — головна ланка в первинній та вторинній профілактиці інсульту. Існує пряма залежність між

рівнем артеріального тиску і ризиком розвитку інсульту: при підвищенні діастолічного АТ на 10 мм рт. ст. ризик розвитку церебрального інфаркту зростає майже в два рази, причому більш значущий його вплив відзначено серед осіб молодого і середнього віку. У дослідженні HOT (The Hypertension Optimal Treatment Study) [89] продемонстровано важливість контролю АТ — так, зниження діастолічного АТ від вихідного рівня 105 мм рт. ст. до оптимального 83 мм рт. ст. супроводжувалося 30% зниженням частоти всіх ЗСК [22].

Ще одним істотним чинником ризику інсульту є фібриляція передсердь (неклапанна миготлива аритмія), яка може викликати тромбоемболію мозкових артерій фрагментами тромбу з порожнин лівого передсердя або шлуночка серця. Найбільш часто фібриляція передсердь розвивається при ішемічній хворобі серця та внаслідок інфаркту міокарда, рідше при ревматичному мітральному порокові серця. Більш ніж у 50% випадків фібриляція передсердь викликає тромбоемболічний інсульт. Особливе значення мають «тихі», або безсимптомні, емболічні інфаркти мозку (їх частота становить 1-2% серед всіх випадків інфаркту мозку), які в подальшому збільшують ризик деменції або інших когнітивних розладів. За даними 4 епідеміологічних досліджень, організованих в США, Японії, Ісландії та Англії [22, 24, 56, 182], відносний ризик ішемічного інсульту при наявності неклапанної миготливої аритмії зростає в середньому в 6 разів. В даний час існує система стратифікації ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з миготливою аритмією, запропонована в 2010 р G.Y. Lip і співавт., названа ними CHA₂DS₂-VASc (таблиця 3.7.1) [58, 59]. В основу шкали було покладено спостереження протягом року за когортою з 1577 хворих з миготливою аритмією без ураження клапанів серця, які не отримували антагоністів вітаміну К (варфарину) або гепарину. Відповідно до цієї стратифікації низький ризик мають хворі, які не мають жодного з перерахованих факторів (тобто 0 балів). При наявності 1 бала ризик оцінюється як середній і при наявності 2 і більше балів - як високий. Особам з низьким ризиком не потрібно профілактичне призначення непрямих антикоагулянтів, проте може бути показано призначення ацетилсаліцилової кислоти. Пацієнтам середнього ризику, які мають

1 бал, можливо призначення як ацетилсаліцилової кислоти, так і непрямих антикоагулянтів [66, 115]. У разі якщо хворий набрав більше 1 бала, показана терапія варфарином з цільовими значеннями міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) 2,0-3,0 або новими оральними антикоагулянтами (дабігатран етексилат, ривароксабан або апіксабан) [85, 141].

Гіперхолестеринемія і гіперліпідемія як провідні чинники розвитку атеросклерозу та, відповідно, ризику виникнення судинних захворювань, найбільшою мірою вивчені відносно впливу на патологію коронарних судин. Дослідження останніх років показали лише слабкий позитивний зв'язок між рівнем холестерину і ризиком первинного ішемічного інсульту або взагалі відсутність такого. Проте в кардіологічних дослідженнях із застосуванням статинів показано зниження ризику розвитку первинного нефатального (несмертельного) інсульту [140]. Для корекції ліпідних порушень на додаток до терапевтичних заходів, змін способу життя та підтримання цільового значення вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) використовуються інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим-А-редуктази (стати́ни) [108]. З гіперхолестеринемією також асоційований підвищений індекс маси тіла ($>25 \text{ кг/м}^2$), який пов'язаний зі збільшенням ризику інсульту в чоловіків та жінок у зв'язку зі збільшенням частоти артеріальної гіпертензії та цукрового діабету. Хоча зменшення маси тіла призводить до зниження артеріального тиску, воно не веде за собою зменшення ризику виникнення інсульту. Деякі дослідження показали, що абдомінальне ожиріння більшою мірою, ніж загальне, асоціюється з ризиком розвитку інсульту. Клінічно абдомінальне ожиріння визначається як обсяг талії $>102 \text{ см}$ у чоловіків і $>88 \text{ см}$ у жінок [22, 41].

ТІА в анамнезі є істотним чинником ризику розвитку як інфаркту мозку, так і інфаркту міокарда. Ризик розвитку ішемічного інсульту складає у хворих з ТІА близько 4-5% в рік, при цьому найбільш схильні до розвитку великого інсульту пацієнти протягом перших 90 днів після ТІА [119, 165]. Для оцінки ризику розвитку інсульту після перенесеної ТІА розроблена спеціальна шкала ABCD2. Ця шкала базується на 5 параметрах: Age - Вік; Blood pressure – Артеріальний

тиск; Clinical features – Клінічні симптоми; Duration of TIA – Тривалість ТІА; Diabetes – Діабет. Вік: молоше 60 років - 0 балів, старше 60 років - 1 бал. Артеріальний тиск: нормальний - 0 балів, вище 140/90 мм.рт.ст. - 1 бал. Клінічні симптоми: геміпарез - 1 бал, мовні розлади без геміпарезу - 1 бал, інші симптоми - 0 балів. Тривалість симптомів: менше 10 хв. - 0 балів, 10-59 хв. - 1 бал, більше 60 хв. - 2 бали. Цукровий діабет: немає - 0 балів, є - 1 бал. Відповідно до цієї стратифікації, низький ризик розвитку ГПМК протягом перших 2 місяців (1,0-3,1%) після ТІА мають особи, що набрали 0-3 бали. При наявності 4-5 балів ризик оцінюється як середній (4,1-9,8%), а при 6 і більше балів - як високий (8,1-17,8%) [156]. Згідно з останніми рекомендаціями, всіх пацієнтів з підозрою на ТІА необхідно госпіталізувати до відділення для лікування хворих з порушеннями мозкового кровообігу з блоком інтенсивної терапії, де невідкладно проводиться нейровізуалізаційне обстеження, ультразвукове дослідження судин, кардіологічний моніторинг і дослідження гемостазу для визначення патогенетичних механізмів судинного події, що відбулася, і призначення диференційованої профілактики [22, 122].

Є вагомі докази, що цукровий діабет це важливий фактор ризику виникнення ішемічного інсульту. ВР становить 1,5-3,0 в залежності від типу і тяжкості інсульту. У дослідженні Copenhagen City Heart Study цукровий діабет визначений як фактор ризику інсульту, що має самостійне значення [154]. У Британському дослідженні доведено, що ризик інсульту при цукровому діабеті збільшується у літніх хворих з артеріальною гіпертензією [22, 25]. Лікування цукрового діабету як 1-го, так і 2-го типу з нормалізацією рівня глюкози в крові зменшує ризик мікроvasкулярних ускладнень (ретинопатії, нефропатії і нейропатії), але не зменшує ризик макроvasкулярних ускладнень, в тому числі інсульту. Однак в ряді досліджень відзначено, що інтенсивне лікування діабету 2-го типу, що поєднується з АГ, призводить до зменшення ризику виникнення інсульту до 44% [10, 22, 105].

Паління є незалежним чинником ризику розвитку ішемічного інсульту, у чоловіків і жінок та збільшує ризик розвитку інсульту вдвічі, поступаючись лише

миготливій аритмії та АГ. В Україні паління займає третє місце серед факторів ризику і становить 43,5%. Паління змінює гемодинаміку при наявності судинних стенозів і тим самим прискорює розвиток атеросклерозу сонних і коронарних артерій [117]. В даний час на підставі результатів епідеміологічних досліджень, що показують послідовний і загальний зв'язок як між палінням та ішемічним інсультом, так і між палінням та субарахноїдальним крововиливом, рекомендованою є відмова від паління. Загальна стратегія припинення паління може включати використання змішаних методів, в тому числі індивідуальне консультування, нікотинозамінну терапію і пероральні препарати для припинення паління, які повинні бути обговорені для кожного конкретного пацієнта [22, 177].

Зловживання алкоголем (більше 60 г чистого алкоголю на день) також збільшує ризик ішемічного і геморагічного інсульту. Виявлено, що зниження вживання алкоголю (менше 12 г чистого алкоголю на день) асоційоване зі зниженням ризику обох типів інсульту [123]. Вживання червоного вина, в порівнянні з іншими алкогольними напоями, асоційоване з найменшим ризиком інсульту, проте значно збільшує ризик розвитку онкологічних захворювань печінки і підшлункової залози. Зловживання алкоголем підвищує ризик розвитку інсульту шляхом підвищення рівня артеріального тиску [22, 134].

Значимими ускладненнями атеросклерозу, що приводять до інсульту, є атеросклеротичні бляшки в магістральних мозкових артеріях. Безсимптомний стеноз сонних артерій збільшує ризик розвитку інсульту близько 2% на рік. Він істотно зростає при стенозі судини (більш ніж на 70%) і при появі ТІА (до 13% в рік). Дані Роттердамського дослідження показали, що збільшення товщини інтими-медії сонних артерій навіть в межах нормальних значень (від 0,75 до 0,91 мм) супроводжується збільшенням ВР першого інсульту в 4,8 рази. Цей фактор ризику був самостійний і незалежний від інших факторів ризику (чоловіча стать, вік, маса тіла, паління, ЦД і дисліпідемія) [22, 57]. Найбільшу небезпеку становлять гетерогенні бляшки, і тому при їх виявленні слід обов'язково звернутися до судинного хірурга для визначення доцільності проведення оперативного втручання на каротидних артеріях, що залежить від ступеня стенозу

внутрішньої сонної артерії і клінічних проявів захворювання. Безсимптомні атеросклеротичні бляшки не проявляють себе великими судинними подіями, такими як інсульт, однак можуть істотно впливати на когнітивні (пізнавальні) функції: пам'ять, увагу, мову. Для корекції таких порушень можуть використовуватися різні лікарські препарати, що покращують мозковий метаболізм і кровообіг [22, 169].

За даними великої кількості досліджень, підвищений ризик інсультів пов'язаний також з цілим рядом інших факторів, що мають значення в загальному комплексі профілактичних заходів. Такі фактори способу життя, як відсутність фізичної активності, порушення харчування і чинники стресу, опосередковано впливають на ризик розвитку інсульту, так як пов'язані з високим рівнем холестерину крові, високим артеріальним тиском і цукровим діабетом [112]. Прийом оральних контрацептивів розцінюється як фактор ризику виникнення інсульту у жінок старше 35 років при наявності обтяженого спадкового анамнезу (субарахноїдальний крововилив, АГ та мігрень). Естроген-замісна терапія знижує ризик розвитку ішемічної хвороби серця, але не впливає на ризик розвитку інсульту.

Синдром сонного апное може бути суттєвим фактором ризику виникнення ішемічного інсульту через зв'язок з іншими чинниками ризику ЗСК, в зв'язку з чим рекомендована оцінка порушень дихання під час сну шляхом збору докладного анамнезу та, при наявності показів, проведення спеціальних тестів для його підтвердження [22, 149]. Особливо це стосується пацієнтів, які страждають абдомінальним ожирінням, артеріальною гіпертензією, ЗСК або АГ з резистентністю до лікарських засобів. Виявлення факторів ризику і оцінки ступеня ризику розвитку ЗСК слід проводити всім особам старше 30 років, які звернулися вперше в поточному році з будь-якого приводу за медичною допомогою або консультацією до лікаря-терапевта чи лікаря загальної практики. При впровадженні національних програм, спрямованих на формування здорового способу життя та медичної культури населення, при правильному методичному

підході лікаря до оцінки і впливу на індивідуальні фактори ризику, профілактика інсульту стає у багатьох випадках цілком реальною [22, 113].

1.3 Патогенез інсульту

Згідно з сучасними науковими уявленнями, інсульт слід розглядати як процес, при якому вогнищева церебральна ішемія починається з незначних функціональних змін, і зрештою призводить до незворотнього структурного ураження мозку – некрозу [27]. Під час ішемічного інсульту в результаті фокального дефіциту кровотоку в певній ділянці мозку через 3-6 годин формується зона інфаркту. Протягом 6-8 хвилин починаються необоротні зміни у нейронах, які призводять до їх загибелі. Зону інфарктного епіцентру оточує ділянка, яка називається «ішемічна напівтінь» (пенумбра). Розвиток інфаркту мозку в перші години захворювання відбувається в результаті некрозу нейронів, а запускає цей процес дефіцит енергії. Потім починаються оксидантні процеси, апоптоз і запалення. При цьому існує 6 можливих механізмів регуляції запалення, що виникає в зоні пенумбри і навколо неї: лейкоцитоз, активація біогенних амінів, збільшення проникності гемато-енцефалічного бар'єру, міграція нейтрофілів у ділянки ішемії, виникнення аутоімунних реакцій, активація мікроглії [27]. Порушення функцій нейронів у зоні пенумбри мають зворотній характер. Після інсульту, крім процесів відновлення, в пошкодженій зоні відбувається активація раніше незадіяних відділів головного мозку і реорганізація функціональної системи, яка забезпечує виконання порушеної функції [27].

Вартує уваги міжнародна етіопатогенетична класифікація ішемічного інсульту TOAST за H.P. Adams et al. (1993), за якою існують такі типи ішемічного інсульту:

- а) Атеротромботичний: розвивається переважно вночі (пацієнт прокидається з парезом або афазією); поява інсульту в денний час характеризується поступовим розвитком вогнищевих неврологічних синдромів (години/доба); артеріальний тиск дещо підвищується; вогнищеві симптоми залежать від локалізації вогнища і басейну; загально мозкові симптоми: головний біль,

пригнічення свідомості, судомний синдром — здебільшого відсутні; у 40 % випадків атеротромботичному інсульту передують ТІА [9].

- б) Кардіоемболічний: раптова поява вогнищевих симптомів; вогнищеві симптоми з перших хвилин виражені максимально, іноді флюктують (при емболії великих судин), іноді їх флюктуація зумовлена геморагічною трансформацією; свідомість здебільшого пригнічена; характерний епісиндром (при тромбозі кіркових гілок); неврологічна симптоматика залежить від судинного басейну і локалізації ембола (частіше уражаються глибокі або кіркові гілки) [9].
- с) Лакунарний: інсульт розвивається в будь-який час доби на тлі підвищеного артеріального тиску; загально мозкові симптоми відсутні; характерні вогнищеві синдроми: суто руховий синдром, суто чутливий синдром, чутливо-руховий синдром, геміпарез чи дизартрія та "незграбна кисть"
- д) Іншої етіології: неврологічні симптоми залежать від ураженого басейну; можливі двобічні інфаркти в тім'яно-потилищній частці: кіркова сліпота, агнозія, амнезія (середня та задня мозкова артерії) [9].
- е) Невизначеної етіології: характерний поступовий розвиток вогнищевих симптомів протягом кількох годин або 2-3 діб; зворотний розвиток неврологічного дефіциту від 2-ої до 21-ої доби (малий інсульт) [9].

1.4 Епідеміологія інсульту та його наслідків

Від ЗСК за рік у світі помирає близько 17 млн. осіб, тобто 30 % від загального числа смертей. З них 7,6 млн смертей обумовлені серцевою патологією, а 5,7 мільйона — інсультом [8]. ЗСК є соціально-економічною проблемою у світі. Вони посідають перше місце у структурі захворювань, є причиною майже двох третин всіх смертей та третини випадків інвалідності. Ситуація щодо ЗСК в Україні є загрозливою, оскільки частка ЗСК у структурі смертності складає 66,5%. Цей показник — один із найвищих в Європі [64, 65]. Кількість дорослих осіб, які мають ЗСК, досягла 26,4 млн або 57,5% населення, з них 9,6 млн. — це особи працездатного віку [34]. Частка АГ у структурі захворюваності складає 41,2%, ішемічної хвороби серця (ІХС) — 27,5%, ЦВП —

16,0%. Поширеність цих захворювань становить 46,3%; 34,4% і 11,9% відповідно та характеризується негативною динамікою щодо зростання. Так, поширеність АГ протягом 1991-2013 рр. зростає в 3,6 разів, ІХС у 3,3 рази, ЦВП — у 2,4 рази. Рівень смертності від ЗСК протягом останнього десятиліття збільшився вдвічі. Такі високі показники захворюваності та смертності є інтегральним показником економічного, соціального і культурного стану суспільства та перспектив його розвитку, тому розробка заходів щодо подолання цих негативних тенденцій є першочерговим завданням [34].

Останнім часом все більш гострим стає питання про поширення саме ішемічного інсульту. Щорічно в світі близько 15 млн, а в Україні — 205-210 тисяч людей, переносять первинний або повторний інсульт. Спостерігається постійне збільшення фінансових витрат на лікування даного захворювання [27]. Близько 30% пацієнтів помирають протягом першого року, інвалідами залишаються 50 % хворих, котрі вижили, до звичних умов праці повертаються лише 10-15% осіб. Фахівці прогнозують зростання захворюваності інсультом та показників летальності у 2030 р. до 23 млн та 7,8 млн відповідно [34].

За даними офіційної статистики, в Україні поширеність різних форм судинних захворювань головного мозку становить близько 8500 випадків на 100 тис. населення. Щорічно реєструють понад 360 тис. нових випадків ЦВП, з них близько 110 тис. мозкових інсультів, близько 40 тис. випадків закінчуються фатально. У 78 % хворих ЦВП спричиняє розвиток інвалідності. Тому запорукою успіху в подоланні гострого інсульту є раннє розпізнавання симптомів, діагностика і лікування, адекватні клінічному перебігу захворювання [34].

За останні 10 років захворюваність інсультом в Україні суттєво не змінилась і складає 260,0-299,0 випадків на 100 тис. населення. Смертність від інсульту в 2015 році в Україні склала 78,9 випадків на 100 тис. населення [21].

Традиційно ішемічні ураження головного мозку вважали характерними для осіб старших вікових груп. Однак нині це не відповідає дійсності. Так, М.А.Bruijn та співавтори вказують, що приблизно 12% ГПМК трапляються в осіб віком 15-45 років і є найчастішою причиною неврологічних проблем у цій віковій групі.

Серед осіб віком понад 25 років захворюваність і смертність від мозкового інсульту збільшуються приблизно в 2 рази з кожним наступним десятиліттям [34].

Очевидно, що гостре ураження мозкової тканини може проявлятися когнітивним дефіцитом, але водночас результати досліджень не завжди однозначні. Зокрема, відомо, що після інсульту парези та інші фізичні порушення поступово регресують, тоді як когнітивний дефіцит прогресивно поглиблюється. За даними S. Pendlebury, кожен десятий пацієнт має ознаки деменції ще до розвитку мозкового інсульту, в кожного десятого деменція розвивається після інсульту, а після повторного ГПМК деменція розвивається в більш ніж у третини пацієнтів [24, 53].

Навіть найлегший за перебігом інсульт впливає на щоденну активність, виконавчі функції, когнітивний та емоційний стан, відповідно погіршуючи соціалізацію пацієнта, його професійну діяльність та якість життя. Відновлення попередньої працездатності після мозкового інсульту є значною проблемою. Інсульт залишається основною причиною інвалідизації населення країни. Це захворювання є тягарем для сім'ї хворого, що значно знижує якість життя та працездатний потенціал оточуючих. Лише 10-20% пацієнтів повертаються до звичних умов праці, від 20 до 40% потребують постійного стороннього догляду, з них у 30-70% відмічаються когнітивні та емоційні порушення різного ступеня. Це проблема, яка має велике соціально-економічне значення [18].

Нині інвалідизація внаслідок інсульту в світі посідає перше місце серед причин первинної інвалідності, за прогнозами, до 2030 року всі ЗСК "витіснять" інфекційні, як основну причину смертності, де провідну роль будуть відігравати інсульт та ішемічна хвороба серця. За оцінкою ВООЗ кількість смертей від інсульту станом на 2018 рік складає близько 5,71 млн і буде збільшена до 7,8 млн у 2030-му [21].

Враховуючи високі показники смертності, інвалідизації та значної соціальної дезадаптації, проблема покращення терапії та реабілітації пацієнтів, що перенесли ГПМК, є однією з найважливіших проблем клінічної медицини. Більшість досліджень та методів реабілітації фокусуються на фізичних наслідках

інсультів, тоді як когнітивна неспроможність та емоційний стан часто, на жаль, недооцінюються [24].

Висновки за розділом. Інсульт це одне з найпоширеніших захворювань сучасного суспільства: у світі близько 15 млн, а в Україні — 205-210 тисяч людей, щорічно переносять первинний або повторний інсульт. Понад 80% випадків всіх інсультів припадає саме на ішемічний його різновид. Наразі майже 5,7 млн з 17 млн смертей від ЗСК припадають на інсульт. Наслідки цього захворювання значно порушують соціальну складову здоров'я населення: лише 10-20% пацієнтів повертаються до звичних умов праці, від 20 до 40% потребують постійного стороннього догляду, з них у 30-70% відмічаються когнітивні та емоційні порушення різного ступеня.

Патогенез ішемічного інсульту полягає у миттєвій зупинці кровотоку в певній судині головного мозку. Залежно від причини порушення кровотоку всі ішемічні інсульти можна поділити на 5 видів: атеротромботичний, кардіоемболічний, лакунарний, іншої етіології та невизначеного походження.

Етіологія ішемічного інсульту полягає у поєднанні різних локальних (зміни брахіцефальної або внутрішньомозкової артерій (патологічна звивистість та ін.), атеросклеротичні ураження судин дуги аорти і мозкових артерій, ураження серця як джерело тромбоемболічних інфарктів мозку, фібромускулярної дисплазії стінок брахіцефальної і мозкових артерій) та системних (порушення центральної та церебральної гемодинаміки (різка зміна АТ або зниження серцевого викиду та ін.), спадкові та набуті коагулопатії, поліцитемія, певні форми лейкозів, гіповолемія, психоемоційний стрес) факторів ризику або модифікованих (артеріальна гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет, фібриляція передсердь, паління, зловживання алкоголем тощо) та немодифікованих (вік, стать, раса і генетична схильність). Останнім часом саме генетичний фактор найбільше піддають дослідженню. Зважаючи на те, що відсоток кардіоемболічних та атеротромботичних ішемічних інсультів є найвищим, найбільшу увагу дослідників привертають саме гени гемостазу, які досліджувалися і у даній роботі.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні взяло участь 150 людей: 75 пацієнтів Мукачівської ЦРЛ, які перенесли ішемічний інсульт та 75 осіб контрольної групи, які не мали в анамнезі даного захворювання. Об'єктом дослідження став пошук взаємозв'язку між різними факторами ризику (артеріальна гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет, ожиріння, надмірне споживання алкоголю, паління, недостатня фізична активність, фібриляція передсердь; наявність родичів, що перенесли інсульт, першого, другого чи третього покоління, за умови, що пробанд є першим поколінням) та генами (5G(-675)4G (ген інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1), G20210A (ген фактора згортання крові II (factor II) (Ф-II/F-II) — протромбіну), T1565C (ген тромбоцитарного рецептора фібриногену- β -3 (integrin beta-3) (ТРФ- β -3/ITGB3) або INTEGRIN- β -3)). Для роботи було використано такі методи: загальноклінічний, бібліосемантичний, типологічний, генеалогічний, молекулярно-генетичний та статистичний.

Дослідження виконано за добровільною згодою осіб, методика проведення відповідає Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р..

2.1 Суб'єкти дослідження: принципи відбору досліджуваних

Для роботи було відібрано 150 осіб, з яких було сформовано дві рівні групи по 75 людей. До першої групи потрапили пацієнти Мукачівської ЦРЛ, які вперше перенесли ішемічний інсульт. Ця група є основною досліджуваною групою і в подальшому може називатися “група І”. Вибір був здійснено абсолютно випадково шляхом рандомного відбору медичних карток пацієнтів. Факторами виключення були: вагомі наслідки інсульту, що могли завадити у проведенні дослідження, випадок останнього ішемічного інсульту відбувся більше ніж 4 роки тому та, звичайно, відмова брати участь в дослідженні та наявність гемофілії. Для досягнення статистично значущого числа у 75 пацієнтів було здійснено 214 спроб.

Друга група учасників була створена шляхом випадкового вибору осіб серед бази даних 9 сімейних лікарів ЦПСМД м.Мукачево. Ця група є

контрольною і в подальшому може називатися “група II”. Головним фактором включення до групи була відсутність в анамнезі ішемічного інсульту та середній, похилий чи старечий вік з акцентом на два останні та відсутність гемофілії. Для досягнення цифри в 75 осіб, яка б могла бути репрезентативною, було здійснено 183 запити. 108 осіб відмовилося брати участь у дослідженні.

Всі учасники дослідження ознайомилися та підписали форму інформованої добровільної згоди, офіційно прийнятої структури та змісту.

2.2 Об’єкт дослідження: принципи вибору факторів ризику та досліджуваних генів

Об’єктом дослідження був пошук взаємозв’язку між різними факторами ризику (АГ, атеросклероз, ЦД, ожиріння, надмірне споживання алкоголю, паління, недостатня фізична активність (гіподинамія), ФП; наявність родичів, що перенесли ішемічний інсульт, першого, другого чи третього покоління, за умови, що пробанд є першим поколінням) та генами (5G(-675)4G (ген інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1), G20210A (ген фактора згортання крові II (factor II) (Ф-II/F-II) — протромбіну), T1565C (ген тромбоцитарного рецептора фібриногену- β -3 (integrin beta-3) (ТРФ- β -3/ITGB3) або INTEGRIN- β -3)). Вибір саме цих генів та факторів ризику не є випадковим та має відповідне теоретичне підґрунтя.

Як відомо, всі фактори ризику виникнення ішемічного інсульту можна поділити на дві великі групи: модифіковані та немодифіковані. До останніх належать вік (похилий та старечий), стать (чоловіча), расова приналежність (негроїдна раса), мала маса тіла при народженні (<2500 г), генетична схильність (наявність родичів із інсультом), випадок інсульту в минулому. Набагато більшу групу складають модифіковані фактори, що зумовлені способом життя людини: АГ, атеросклероз, ЦД, ФП, ожиріння, гіподинамія, паління, надмірне вживання алкоголю та інші.

До того ж, згідно з рекомендаціями фахівців Європейського товариства з інсульту та Американського товариства з інсульту всі чинники можна поділити ще й відповідно до їх значущості: високий ризик (перенесені раніше інсульти,

ФП) середній ризик (старечий вік, АГ, ЦД, атеросклероз, чоловіча стать, наявність родичів із інсультом, паління, гіподинамія); низький ризик (жіноча стать, негроїдна раса, похилий вік, надмірне споживання алкоголю) [34].

На практиці часто у пацієнтів виявляють одночасно 2-3 і більше чинників ризику, які посилюють вплив один одного, різко підвищуючи ризик цереброваскулярних ускладнень. Гострі судинні катастрофи – наслідок хронічної судинної патології мозку, яка розвивається поступово, впродовж багатьох років. Серед хронічних форм судинної патології головного мозку найбільша частина припадає на початкові вияви недостатності кровопостачання мозку і дисциркуляторну енцефалопатію [34].

За даними проведених досліджень (GCNKSS, FHS, ARIC, NHLBI), серед здорового населення виявлено 55% безсимптомних факторів ризику інсульту [8]. Та рано чи пізно компенсаторні механізми організму виснажуються, що призводить до цереброваскулярних, кардіальних катастроф та різноманітних ускладнень [8].

У ході Оксфордського судинного дослідження (Oxford Vascular Study, 1981-2004) було встановлено, що при зниженні рівня холестерину, досягненні цільових цифр АТ, уникненні паління та вживанні ацетилсаліцилової кислоти ризик виникнення першої церебро-васкулярної катастрофи зменшується на 30 %. Згідно з даними Багатонаціонального моніторингу тенденцій та факторів, що зумовлюють розвиток ЗСК (MONICA), в європейських країнах зниження смертності від ЗСК (в т.ч. інсульту) на 2/3 зумовлено корекцією загальновідомих факторів ризику і лише на 1/3 – вдосконаленням терапевтичних підходів (Bonita, 2004). За більш ніж 20-ти літній період спостереження було помічено зниження частоти інсульту на 40 % завдяки впровадженню превентивної терапії і популяційному зменшенню впливу факторів ризику [8].

Оскільки змінити немодифіковані фактори неможливо, то для подальшого дослідження були вибрані самі ті чинники, що підлягають модифікації. Для кращого розуміння поширеності та більшої обґрунтованості вибору було використано дослідження рекомендоване BOOЗ — INTERSTROKE, яке охопило

понад 22 країни і в якому взяли участь понад 3000 осіб [138]. За даними цього дослідження найвищий ВР виникнення інсульту має такий фактор як артеріальна гіпертензія (ВР 2.64, 95% ДІ 2.26-3.08), далі йде атеросклероз (2.09, 1.75-2.51); фібриляція передсердь (1.94, 1.36-1.99); ожиріння (1.51, 1.18-1.92); тютюнопаління (1.36, 1.10-1.68); цукровий діабет (1.35, 1.11-1.64); надмірне споживання алкоголю (1.29, 1.10-1.66) та гіподинамія (1.09, 0.88-1.34) (рис. 2.2.1).

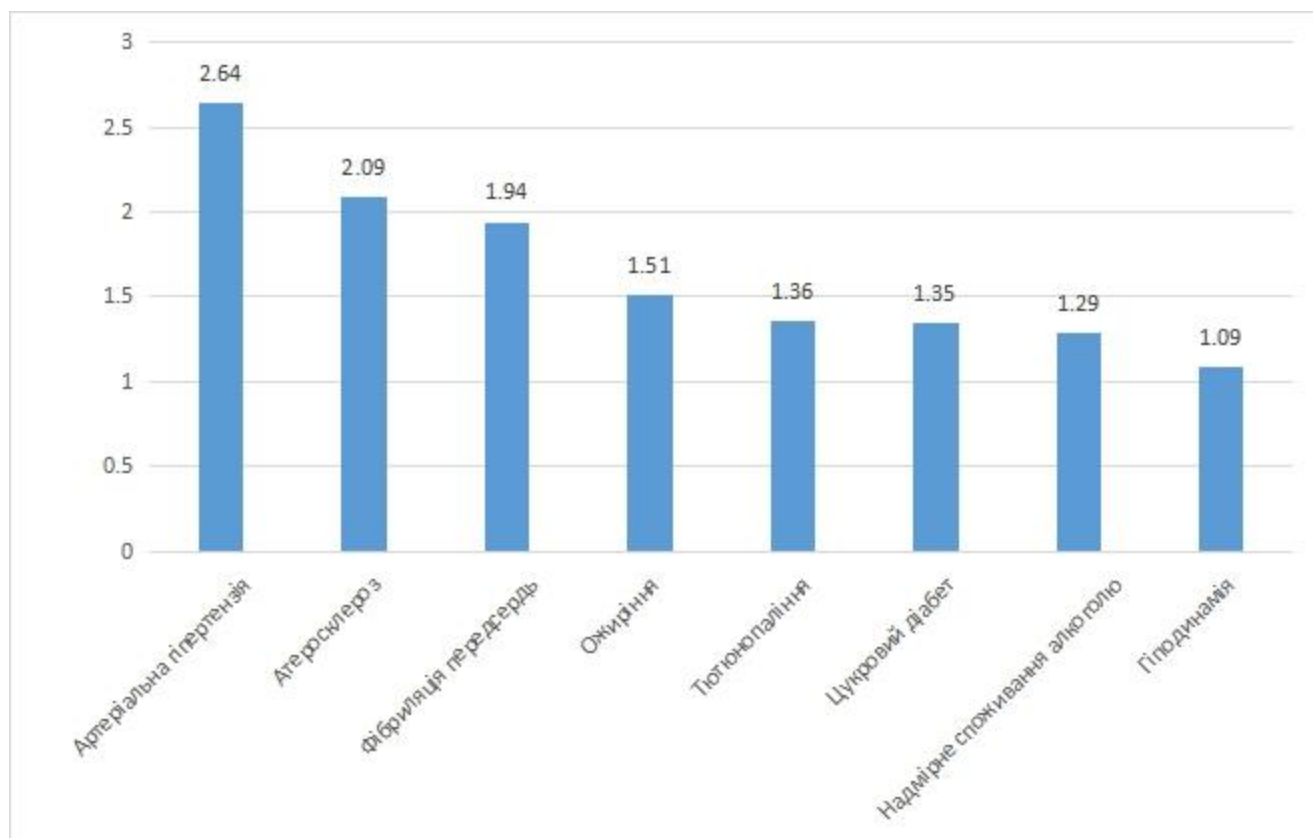


Рис. 2.2.1. ВР факторів ризику ішемічного інсульту за даними дослідження INTERSTROKE

Одним з найвагоміших факторів ризику виникнення ішемічного інсульту є спадкова схильність через те, що більшість чинників ризику (раса, стать, АГ, атеросклероз, ЦД тощо) є спадковими. Усі дослідження, пов'язані з вивченням генетичних чинників ризику ішемічного інсульту, демонструють, що в його розвитку задіяна велика кількість генів, які беруть участь у різних молекулярних механізмах. Дані вивчення сімейної схильності до інсульту і дослідження генетичних чинників ризику розвитку ішемічного інсульту дає підстави говорити про доцільність проведення анкетування родичів хворих з інсультом у профілактичних цілях з подальшим виявленням генів-кандидатів [19].

Таким чином було вирішено дослідити генеалогію обстежуваних і визначити наявність в них родичів першого, другого чи третього покоління, що перенесли інсульт. Важливим завданням було визначити поліморфізм яких саме генів слід досліджувати, адже результати більшості досліджень асоціацій генетичних маркерів або ДНК-поліморфізмів із ризиком розвитку судинних захворювань мозку досить часто суперечливі і важко відтворювані в різних популяціях, тому визначення ролі конкретного гена в розвитку ішемічного інсульту є складним завданням. Це пов'язано з його взаємодією з іншими генами і чинниками, а також такими супутніми захворюваннями, як АГ, ЦД, ожиріння, ІХС [19, 136]. Після проведеного літературного аналізу було визначено основні досліджувані гени: 5G(-675)4G (ген інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1), G20210A (ген фактора згортання крові II (factor II) (Ф-II/F-II) — протромбіну), T1565C (ген тромбоцитарного рецептора фібриногену- β -3 (integrin beta-3) (ТРФ- β -3/ITGB3) або INTEGRIN- β -3) [39, 161].

I. G20210A (ген фактора згортання крові II (factor II) (Ф-II/F-II) — протромбіну. Ген протромбіну локалізується на 11-ій хромосомі (11p11-q12). Кодує амінокислотну послідовність білка протромбіну. Протромбін, або коагуляційний фактор II, є одним з головних компонентів системи згортання крові. В результаті його ферментативного розщеплення утворюється тромбін. Дана реакція є першою стадією утворення кров'яного згустку [63].

Поліморфізм A>G гена 20210 є найбільш значущим і обговорюваним в літературі. Цей поліморфний варіант гена протромбіну є нуклеотидною заміною азотистої основи гуаніну (G) на аденін (A) у третій нетрансльованій ділянці гена, що призводить, до підвищеної експресії гена та, як наслідок, до підвищення рівня протромбіну в 1,5-2 рази. Надлишкова продукція протромбіну, обумовлена поліморфізмом, сприяє підвищенню ризику тромбофілії, що є фактором ризику розвитку інфаркту міокарда, різних тромбозів, в тому числі тромбоемболії легеневої артерії, яка часто має летальний наслідок. Несприятливий варіант поліморфізму успадковується за аутосомно-домінантним типом. Це означає, що

підвищений ризик тромбофілії має місце навіть при гетерозиготній формі поліморфізму (AG). Наявність поліморфізму гена 20210 A>G в гомозиготній або гетерозиготній формі значно (в 3 і більше рази, а на тлі паління—в 40 і більше разів) збільшує ризик розвитку венозних тромбозів, в тому числі тромбозу судин мозку і серця, особливо в молодому віці [63].

Гетерозиготними носіями даного поліморфного варіанту гена є 2-5% європейців в загальній популяції і 6,2% всіх хворих з венозними тромбозами [63]. Гомозиготний варіант зустрічається вкрай рідко [15].

У жінок із невиношуванням вагітності та передчасним відшаруванням плаценти ця мутація зустрічається в 7-8% випадків [126]. Мутація була описана в 1996 році. Її основною клінічною ознакою є постійно високий рівень протромбіну в плазмі крові (у 87% носіїв він перевищує 115%). Поліморфізм A>G гена протромбіну у пацієнтів молодого віку пов'язаний з високим ризиком тромбозів не тільки в периферичних венах і венах головного мозку, але і в артеріях, що веде до розвитку ішемічних інсультів та ІХС [43]. Вирішальну роль у виборі саме цього гена відіграло дослідження Chudej, J., I. Plameňová I., які вказали, що ВР даного гена складає 1,25 [63]. Суперечливих результатів з боку інших досліджень знайдено не було [43,63,114,126], і значення ВР коливалося від 1,1 до 1,25 (рис. 2.2.2) .

II. 5G(-675)4G (ген інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1). В основі патогенезу більшості тромбофілічних станів лежить зниження активності фібринолітичної системи крові. Тому визначення генетичних дефектів фібринолітичного потенціалу є важливим етапом діагностики спадкових тромбофілій [183].

Однією з причин зниження фібринолітичної активності крові є порушення конвертації плазміногену в плазмін, обумовлене зниженням активності активаторів плазміногену. Даний стан може бути як генетично детермінованим, так і викликаним різними набутими впливами, але частіше за все обумовлено їх сукупністю [183, 157].

Останнім часом все більша увага приділяється ролі інгібітору активатора плазміногену I типу (ІАП-1) в зниженні фібринолітичного потенціалу плазми крові.

Ген інгібітору активатора плазміногену I типу локалізується на хромосомі 7q22.1, кодує білок - ендотеліальний інгібітор активатора плазміногену-1, що належить до сімейства серпінів. Даний білок пригнічує роботу тканинного активатора плазміногену та урокінази, функція яких полягає в активації конвертації плазміногену в плазмін, що розщеплює фібрин тромбів. Таким чином, ІАП-1 негативно впливає на фібриноліз і перешкоджає розчиненню тромбів, тим самим підвищуючи ризик розвитку різних тромбоемболій, в тому числі артеріальних тромбозів [183].

В основі поліморфізму гена ІАП-1 лежить зміна кількості повторів гуаніну в промоторній області гена. Існує два варіанти гена з різною кількістю повторів гуаніну (G) в позиції -675: 5G і 4G. 5G позначає наявність послідовності з п'яти азотистих основ гуаніну [183]. Варіант 4G позначає наявність послідовності з чотирьох основ гуаніну — несприятливий варіант, що призводить до ослаблення фібринолітичної активності крові за рахунок підвищення концентрації в плазмі інгібітору активатора плазміногену-1 [183]. Це відбувається через зміни процесів, що регулюють роботу гена ІАП-1. При наявності в промоторній області п'яти повторів гуаніну з нею можуть зв'язуватися як активатори, так і супресори транскрипції. Тому регуляція такого гена відбувається правильно. При наявності чотирьох повторів гуаніну зв'язування супресорів порушено, отже, зворотньої регуляції не відбувається і базальна активність синтезу білка підвищена. У гомозигот по алелю 4G (генотип 4G/4G) підвищення концентрації білка активатора плазміногену-1 в плазмі крові призводить до підвищення ризику тромбоутворення, а при вагітності — до збільшення ризику невиношування плоду і до преєклампсії, що пов'язана з тромбозом міжворсинчастих або спіральних артерій плаценти [183].

Переважає в популяції варіантом досліджуваного поліморфізму є гетерозиготний варіант — 4G/5G [183]. За більш поширеними даними цей

поліморфізм самотійного діагностичного значення не має, ефект можливо оцінити в поєднанні з іншими факторами, що призводять до розвитку патології, проте китайські вчені довели, що поліморфізм гена ІАП-1 4G/5G несе підвищений ризик розвитку ішемічного інсульту у дорослих (але не у дітей) (4G/5G проти 5G/5G, ВР = 1,21, ДІ = 1,04-1,42, при вірогідності в 95%) Алельний варіант 4G супроводжується більшою активністю гена, ніж 5G, що обумовлює більш високу концентрацію ІАП-1 і зменшення активності протизгортальної системи крові. Цей алель в європейській популяції зустрічається в 53-61% випадків. Поширеність гомозиготної форми даного поліморфізму в європоїдних популяціях становить 5-8% [183]. В експерименті *in vitro* було показано, що у гомозигот 4G/4G базальний рівень експресії ІАП-1 на 25-30% більше, ніж у носіїв алелі 5G [183].

Згідно з даними ряду досліджень, генотип 4G/4G підвищує ризик розвитку тромбозів в середньому в 1,7 рази. Підвищення ІАП-1 збільшує ризик розвитку коронарного синдрому та інфаркту міокарда [67]. У жінок з генотипом 4G/4G підвищений ризик розвитку ускладнень вагітності, оскільки пригнічений фібриноліз, який відіграє важливу роль у формуванні системи "мати-плацента-плід". У чоловіків з даним поліморфізмом в 5 разів зростає ризик розвитку коронарного тромбозу; при патології коронарних судин генотип 4G/4G асоційований з розвитком раптової смерті [67]. При наявності варіанта 4G в гені ІАП-1 середньостатистичний ризик розвитку інфаркту міокарда підвищується в 4,5 рази, причому у чоловіків — в 6 разів [151]. Крім цього дуже важливу роль у виборі саме цього гена відіграв ВР представлений у дослідженні китайських вчених Xin Hu, Xin Zan та інших [183], який склав 1.8, що є дуже високим результатом (рис. 2.2.2) .

III. T1565C (ген тромбоцитарного рецептора фібриногену- β -3 (integrin beta-3) (ТРФ- β -3/ITGB3) або INTEGRIN- β -3). Ген ITGB3 кодує білковий компонент тромбоцитарного рецептора фібриногену — бета-3-інтегрину (GP IIIa). За участю даного рецептора здійснюється взаємодія тромбоцитів з фібриногеном, що містяться в плазмі крові. В результаті активується агрегація тромбоцитів і формується тромб.

В основі даного поліморфізму лежить заміна тиміну (Т) на цитозин (С) в позиції 1565 гена. В результаті змінюються біохімічні властивості білка GРІІа, де відбувається заміщення амінокислоти лейцину на пролін в позиції 59 (Leu59Pro).

Поліморфний варіант гена ІТGB3- β призводить до підвищення агрегації тромбоцитів, що обумовлює збільшення ризику тромбоутворення і, як наслідок, розвиток ЗСК, тромбоемболії, а також раннє переривання вагітності внаслідок тромботичного ураження плаценти. Проведені епідеміологічні дослідження показали наявність асоціації поліморфного варіанту 1565 С>Т гена ІТGB3- β з розвитком ішемічного інсульту, а також ішемічної хвороби серця [185]. Встановлено збільшення частоти виявлення алелю С у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда у віці до 60 років, в два рази в порівнянні з контрольною групою [185]. При наявності алелю С>Т гена ІТGB3- β середньостатистичний ризик розвитку інфаркту міокарда підвищується в 3,5 рази [151]. Що стосується статистичної значущості даних факторів, то Zotova T. Іu. et al. [185] запевняють, що ВР становить 1,21, що стало вагомим доказом у правильності вибору даного гена (рис. 2.2.2) .

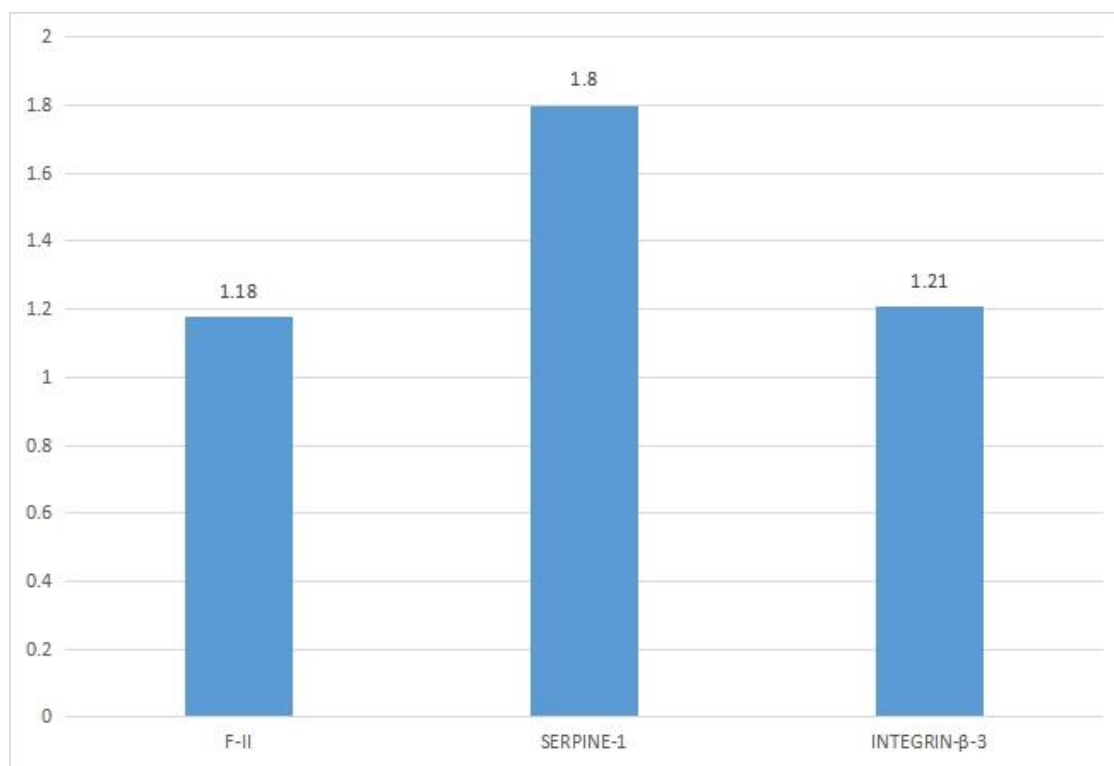


Рис. 2.2.2 Середній ВР генів-кандидатів: F-II, SERPINE-1 та INTEGRIN- β -3 за даними міжнародних досліджень [8, 43, 63, 183, 185].

Таким чином було обрано 11 факторів ризику (в т.ч. наявність родичів першого, другого чи третього покоління) та 3 гени для визначення впливу їх комбінацій на ризик розвитку ішемічного інсульту.

2.3 Оцінка контингенту досліджуваних

Всі 150 досліджуваних належать до європеоїдної раси та до однієї популяції — місто Мукачево та Мукачівський район. Варто зауважити, що дана популяція є дуже неоднорідною за своїм національним складом і визначити приналежність певної особи до тієї чи іншої національності, зазвичай, є дуже важко, тому даний фактор не був взятий до уваги, проте саме він підвищує значущість проведеного дослідження, адже робить його актуальним не тільки для закарпатців чи українців, а й майже для всіх національностей Центральної Європи.

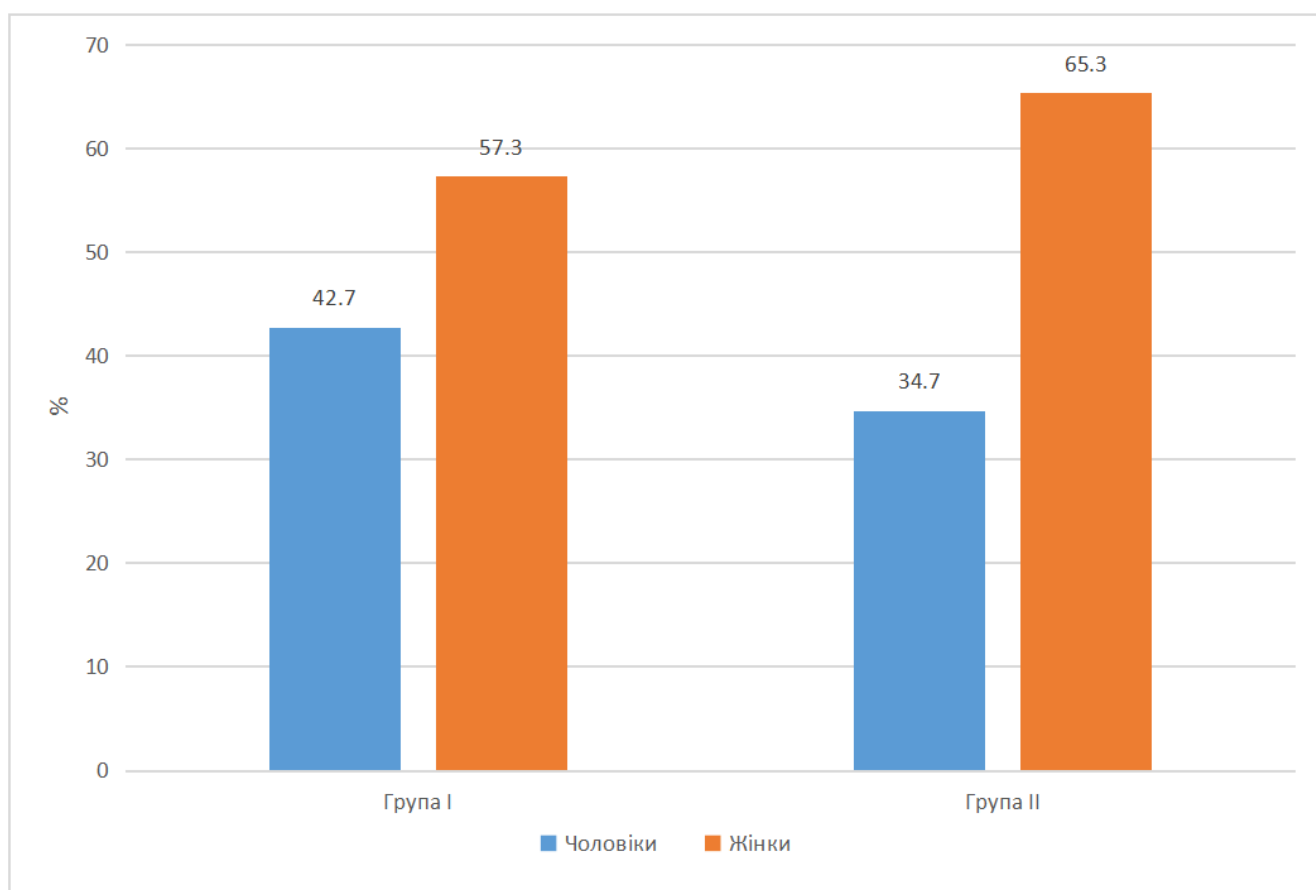


Рис. 2.3.1 Розподіл досліджуваних за статтю у групах I та II у відсотках

Статевий розподіл учасників показав, що в основній досліджуваній групі переважала кількість жінок — 43 особи, що становить 57,3% від загальної кількості осіб в групі. Чоловіків було 32 особи, що становить 42,7% (рис. 2.3.1). Малий відсоток чоловіків, не зважаючи на те, що саме ця стать має підвищену

схильність до виникнення інсульту, пояснюється тим, що досліджувалися тільки ті особи, які перенесли інсульт, а саме чоловіки частіше від нього помирають. У групі II (особи, що ніколи не мали інсульт) кількість жінок становила 49 осіб і відповідно 65,3%, а чоловіків — 26 осіб і відповідно 34,7% (рис. 2.3.1).

За місцем проживання кожна група була поділена на тих, хто живуть у місті та тих, хто живуть у селі. У групі I переважали жителі міста — 42 особи, що становить 56%, у селі проживало тільки 33 особи, що відповідає 44% (рис. 2.3.2). У групі II у місті проживало 31 особа, що відповідає 41,3%, а у селі — 44 особи, відповідно 58,7% (рис. 2.3.2). Такий розподіл був доволі очікуваним, адже факторів ризику в місті є більше, ніж за ним.

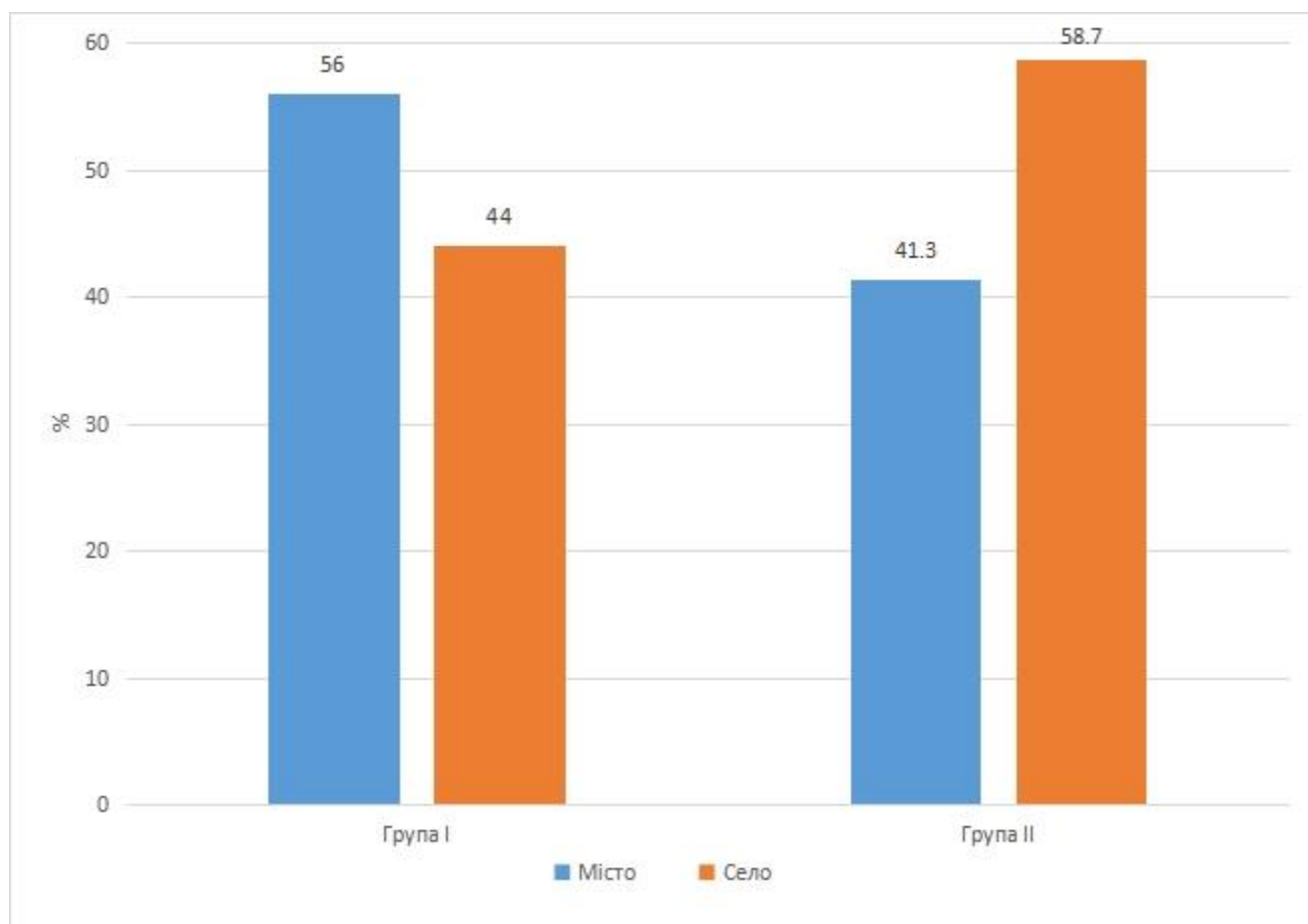


Рис. 2.3.2 Розподіл досліджуваних за місцем проживання у групах I та II у відсотках

Найважливішим статистичним поділом є розподіл за віковими категоріями. Саме ця статистична величина була одним із факторів відбору до групи II для того, щоб вона була паритетною з основною досліджуваною групою.

За останніми змінами в 2020 році ВООЗ визначає 7 вікових груп: 0-12 – дитячий вік, 13-24 – юнацький вік, 25-44 – молодий вік, 45-60 – середній вік, 61-75 – похилий вік, 76-90 – старечий вік, понад 91 – довгожитель.

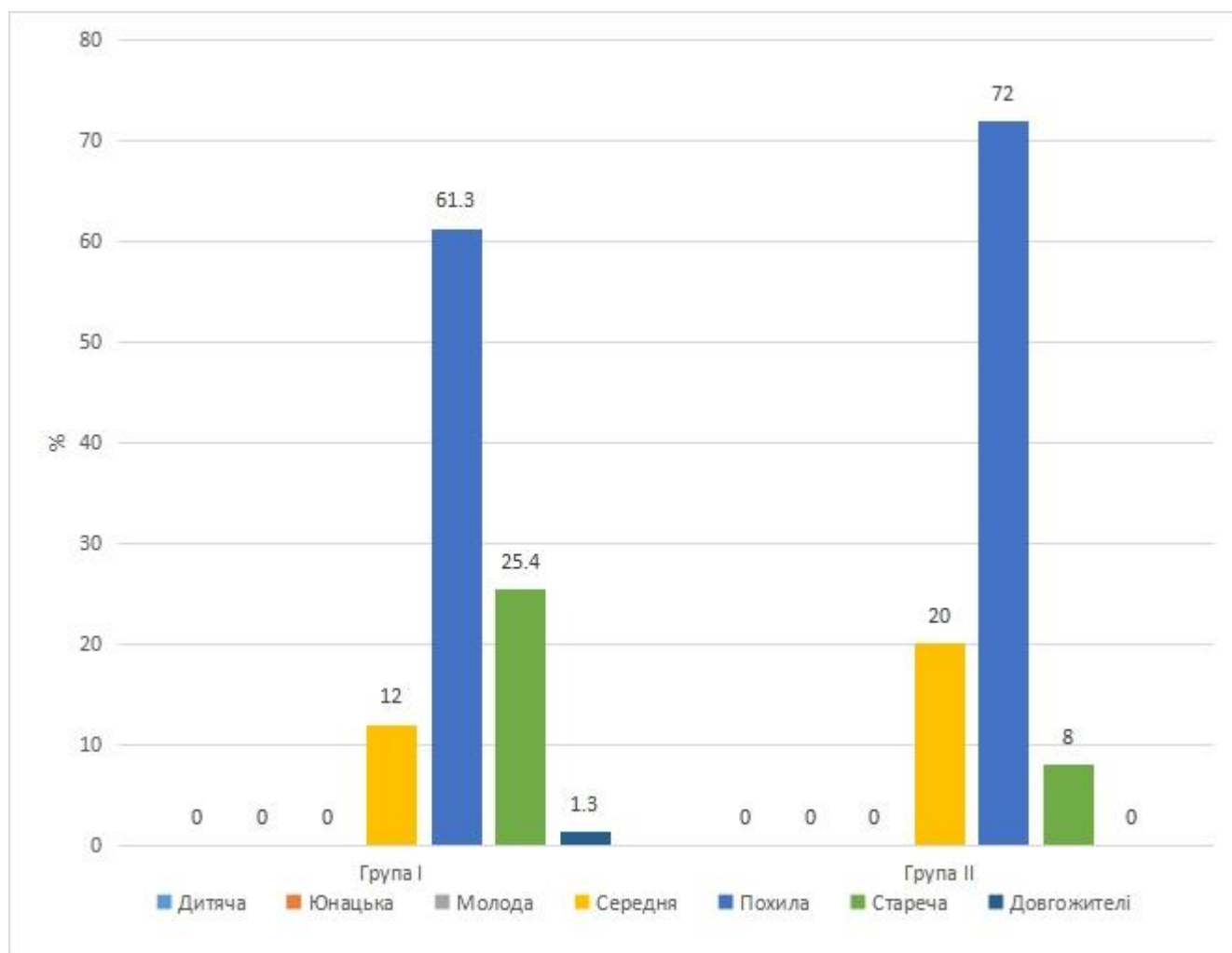


Рис. 2.3.3 Розподіл досліджуваних за віковими групами у групах I та II у відсотках

За даною класифікацією, що в групі I, що в групі II, не виявилося жодного представника дитячого, юнацького і молодого віку. У групі I найбільшу частку зайняли представники похилого віку — 46 осіб, відповідно 61,3%; осіб середньої вікової категорії було 9, що відповідає 12%; 19 досліджуваних належали до старечого віку (25,4%), а також був один довгожитель 1922 року народження, тому ця вікова категорія зайняла 1,3% від загальної кількості досліджуваних у групі I (рис. 2.3.3). У групі II для значущості результатів найбільша кількість учасників також відносилася до похилого віку — 54 особи (72%); середня вікова

категорія мала 15 представників (20%), а стареча — 6 осіб, що відповідає 8% (рис. 2.3.3). Жодного довгожителя в цій групі не виявилось.

Отже, можна стверджувати, що дане дослідження підтверджує загальносвітову інформацію щодо віку, як фактора ризику розвитку інсульту. Найбільш вразливими віковими категоріями є похилий, частково середній та старечий вік.

2.4 Методи дослідження

Для роботи було використано такі методи дослідження: бібліосемантичний, типологічний, загальноклінічний, генеалогічний, молекулярно-генетичний та статистичний.

2.4.1 Бібліосемантичний метод

Бібліосемантичний метод дослідження був використаний для визначення сучасного погляду на ішемічний інсульт, його патогенез, етіологію та діагностику за допомогою аналізу нових зарубіжних літературних джерел та електронних ресурсів, здебільшого із Західної Європи та США. Таким чином було опрацьовано понад півтори сотні різноманітних статей, книг, журналів, монографій та дисертаційних праць. Загальний результат даного методу дослідження полягає у визначенні ішемічного інсульту як поліетіологічного захворювання, яке залежить від різних клініко-неврологічних (модифікованих), анамнестичних (генеалогічних) та генетичних факторів.

Саме за допомогою бібліосемантичного методу із більше ніж 100 різних модифікованих чинників ризику було відібрано 8 найважливіших: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, фібриляція передсердь, атеросклероз, паління, надмірне споживання алкоголю, ожиріння та гіподинамія; серед генеалогічних факторів, на основі опрацьованої літератури, було визначено три: наявність родичів 1-го, 2-го та 3-го покоління, що перенесли інсульт, а серед низки генетичних чинників було відібрано 3 гени гемостазу: 5G(-675)4G — ген інгібітору активатора плазміногену-1 (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) (ТРФ- β -3/ITGB3)

або INTEGRIN- β -3 (нормальний алель T/T; алелі ризику C/T, C/C); G20210A — ген фактора згортання крові II (factor II) (Ф-II/F-II) — протромбіну (нормальний алель G/G; алелі ризику A/G, A/A). Головні доробки за даним методом ширше висвітлені в Розділі 1 “Сучасне розуміння інсульту, його патогенезу та етіології (аналітичний огляд наукової літератури)”.

2.4.2 Типологічний метод

Типологічний метод був використаний один із перших, адже він полягає у обробці інформації та певному її типуванню. У даному випадку було взято картотеку Мукачівської ЦРЛ та випадковим чином відібрано 75 пацієнтів з первинним ішемічним інсультом.

Треба зауважити, що 75 осіб це кінцева цифра, а для її досягнення було здійснено 214 спроб, оскільки ми були змушені відкинути пацієнтів які мали фактори виключення: вагомі наслідки інсульту, що могли завадити у проведенні дослідження, випадок останнього ішемічного інсульту відбувся більше ніж 4 роки тому та, звичайно, відмова брати участь в дослідженні.

Для формування іншої групи за цим же методом, випадковим чином було відібрано еквівалентну кількість пацієнтів серед бази даних 9 сімейних лікарів ЦПМСД м.Мукачево. Щоб досягнути поставленого числа було здійснено 183 запити. Головними факторами виключення були дитячий, юнацький та молодий вік, а також наявність інсульту в анамнезі.

Надалі типологічний метод застосовувався для формування менших груп пацієнтів відповідно до наявності в них факторів ризику (артеріальна гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет, ожиріння, надмірне споживання алкоголю, паління, недостатня фізична активність, фібриляція передсердь; наявність родичів, що перенесли ішемічний інсульт, першого, другого чи третього покоління, за умови, що пробанд є першим поколінням) та генів (5G(-675)4G (SERPINE-1), G20210A (F-II), T1565C (INTEGRIN- β -3). Приклад результатів застосування типологічного методу дослідження можна побачити у табл. 2.4.2.1, яка є складовою основної таблиці, що була використана при проведенні даного дослідження.

Таблиця 2.4.2.1

Приклад частини таблиці групи I після проведення типологічного та загальноклінічного досліджень

| № п/п хворого | Стать | Рік народження | Місто/ село | АГ | Паління | Алкоголь | Ожиріння | ФП |
|---------------|-------|----------------|-------------|----|---------|----------|----------|----|
| 1 | ч | 1959 | с | + | | | + | |
| 2 | ч | 1953 | с | + | + | | | |
| 3 | ж | 1960 | м | + | | | | |
| 4 | ж | 1954 | м | + | | | + | |
| 5 | ч | 1949 | м | + | + | | + | |
| 6 | ч | 1946 | м | + | + | + | + | |
| 7 | ч | 1946 | с | + | + | + | | |
| 8 | ч | 1950 | с | + | | + | + | |
| 9 | ч | 1940 | м | + | | | | + |
| 10 | ж | 1960 | с | | | | | + |

| Атеросклероз | ЦД | Мала фіз. активність | Родичі I-го покоління | Родичі II-го покоління | Родичі III-го покоління | Немає родичів з інсультом |
|--------------|----|----------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|
| + | | + | | Є | | |
| + | | | Є | | | |
| | | + | Є | | | |
| | + | + | | Є | | |
| | | + | Є | | | |
| | | | Є | | | |
| | | | | Є | | |
| | | | | Є | | |
| + | + | + | Є | | | |

2.4.3 Загальноклінічний метод

Загальноклінічний метод дослідження, який включав у себе збір анамнезу та загальноклінічне обстеження по системах органів був використаний для визначення приналежності досліджуваних до тієї чи іншої групи відносно факторів ризику. Такі чинники ризику виникнення ішемічного інсульту як гіподинамія, паління та надмірне споживання алкоголю були визначені в ході збору анамнезу.

Пацієнт відносився до курців у випадку, якщо був встановлений факт паління щонайменше 1 цигарки на тиждень (або її еквіваленту) протягом останніх 3 місяців. Досліджуваний міг бути віднесеним до тих, хто зловживає алкоголем у випадку, якщо він споживав понад 1 стандартну порцію алкоголю на день

протягом щонайменше 3 місяців. Учасник відносився до тих, хто має гіподинамію, якщо тривалість фізичних навантажень середньої інтенсивності була менше 150 хвилин або високої інтенсивності менше 75 хвилин на тиждень протягом щонайменше 3 місяців.

Артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, атеросклероз були визначені тільки за допомогою вивчення історій хвороб пацієнтів, оскільки всі вони отримують відповідну терапію через що визначення даних захворювань на той момент не мало жодного змісту. Фібриляція передсердь була визначена як з історії хвороби так, і додатково підтверджена в певних пацієнтів за допомогою холетр-моніторингу. Цей же засіб був використаний для експериментального дослідження взаємозв'язку між варіабельністю серцевого ритму (BCP) та ризиком виникнення інсульту.

З анамнезу було визначено чи змінювалася вага пацієнтів за час, який пройшов від ішемічного інсульту і у випадку, якщо відповідь була негативною, то окремо було підраховано індекс маси тіла (ІМТ) шляхом ділення маси тіла (у кілограмах) на квадрат росту (у метрах квадратних). Норма—18,5-24,9, значення 25,0-29,9 вказують на наявність зайвої ваги. Якщо показник перевищував значення 30, то пацієнти були віднесені до групи з ожирінням. Приклад результатів загальноклінічного методу можна побачити в таблиці 2.4.2.1.

2.4.4 Генеалогічний метод

Генеалогічний метод — один з найпростіших, але найменш достовірних методів дослідження спадкової патології. Його суть полягає в тому, що вивчається певна ознака, в цьому дослідженні випадки ішемічного інсульту, не тільки у самого досліджуваного, а й у всієї його родини. Професор Бочков Н.П. вважає, що це найбільш універсальний метод вивчення спадковості людини. Він дозволяє встановити: спадковий характер ознаки; тип успадкування і пенетрантність алеля; характер зчеплення генів і здійснювати картування хромосом; інтенсивність мутаційного процесу; розшаровування механізмів взаємодії генів. Складається генеалогічний метод з двох етапів: складання родоводу, а далі його генеалогічного аналізу. Проте існує і його скорочена версія,

коли цілий родовід не складається, а тільки встановлюються необхідні спадкові зв'язки.

У проведеному дослідженні цей метод використовувався у повному об'ємі для визначення наявності у досліджуваного (пробанда) родичів, що перенесли інсульт, першого, другого чи третього покоління. Перший етап методу полягав у розпитуванні хворого про наявність у нього родичів з перенесеним інсультом. Часто потрібно було описувати ознаки інсульту, для того, щоб досліджуваний міг дати відповідь. Ще більш ускладнювало дослідження те, що більшість пацієнтів були старше 55 років, що створювало певні комплікації у пошукові медичних карток їхніх родичів. Після збору інформації складалося власне саме генеалогічне дерево (рис. 2.4.3.1).

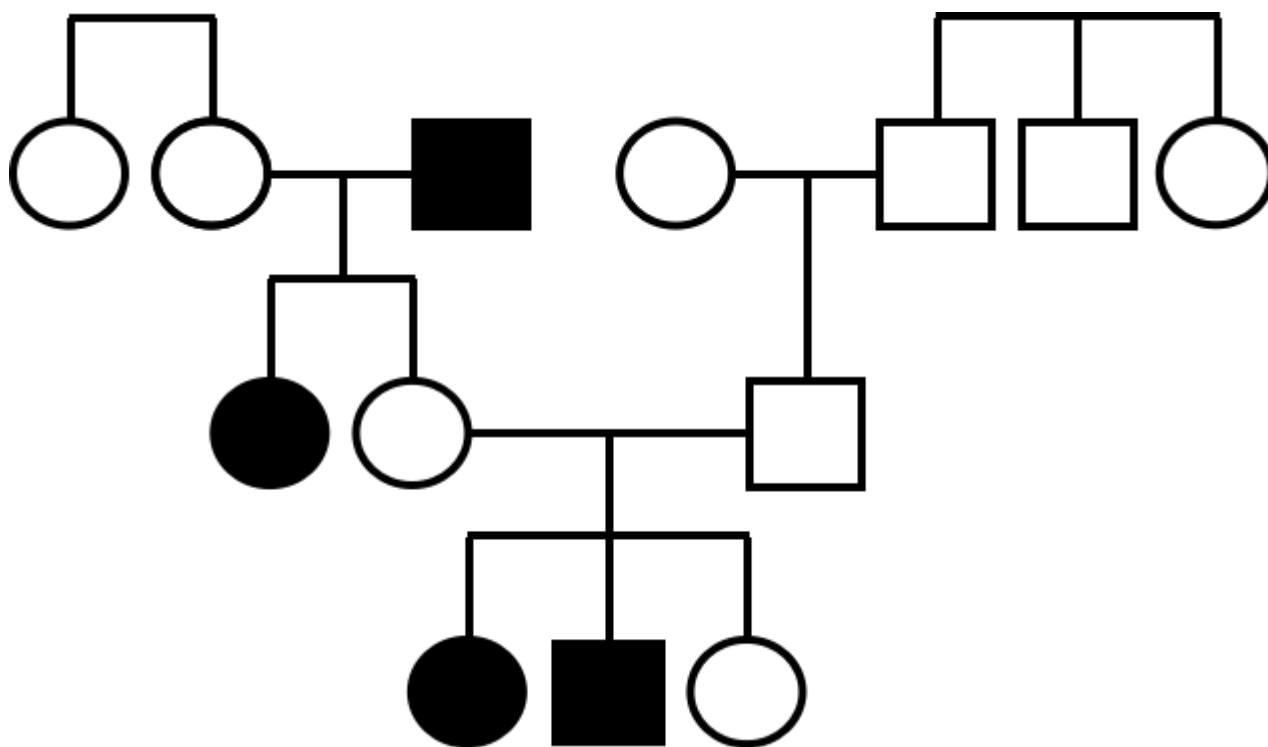


Рис. 2.4.3.1 Генеалогічне дерево одного із досліджуваних

Другий етап генеалогічного методу полягав у аналізі дерева. Для прикладу, можна взяти рис. 2.4.3.1 на якому чітко видно, що випадок інсульту був у сестри, тітки та дідуся пробанда по материнській лінії. З цієї інформації можна зробити висновок про генетичну залежність інсульту та його успадкування, можливо, за аутосомно-домінантним типом. Як вже було сказано, складноців завдав брак даних, оскільки пацієнти рідко пам'ятали інформацію про інсульт в третьому

покоління, а медичних карток через вік родичів досліджуваних просто не існувало. Наведений на рис. 2.4.3.1 приклад є унікальним, адже тільки в одного пацієнта ми змогли виявити інсульт в усіх трьох поколіннях. Цей метод надав нам багато інформації і, щонайважливіше, — підґрунтя для застосування наступного, найбільш точного і найдорожчого серед наведених методів — молекулярно-генетичного.

2.4.5 Молекулярно-генетичний метод

Саме молекулярно-генетичний метод і став основою проведеного дослідження. Здійснювалося лабораторне дослідження на базі Державного закладу "Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України". У всіх досліджуваних була взята кров для генетичного аналізу трьох генів: F-II, SERPINE-1 та INTEGRIN- β -3, який складався із двох етапів. Спочатку за допомогою ПЛР було визначено відповідний ген і зроблено його копії, слідом, за допомогою мас-спектрометрії було знайдено певні нуклеотиди і підтверджено відповідні алелі.

Перший етап тестування, себто ПЛР, вимагає для свого проведення ДНК-матрицю, що містить ту ділянку ДНК, яку потрібно ампліфікувати; два праймера, комплементарні кінцям необхідного фрагмента; термостабільну ДНК-полімеразу; дезоксинуклеотидтрифосфати (A, G, C, T); іони Mg^{2+} , необхідні для роботи полімерази та буферний розчин. ПЛР проводять в ампліфікаторі — приладі, що забезпечує періодичне охолодження і нагрівання пробірок, зазвичай з точністю не менше $0,1^{\circ}C$. Щоб уникнути випаровування реакційної суміші, в пробірку додають масло з високою температурою кипіння, наприклад, вазелінове. Додавання специфічних ферментів може збільшити вихід ПЛР.

Зазвичай при проведенні ПЛР виконується 20-35 циклів, кожен з яких складається з трьох стадій. Дволанцюгову ДНК-матрицю нагрівають до $94-96^{\circ}C$ (або до $98^{\circ}C$, якщо використовується особливо термостабільна полімераза) на 0,5-2 хвилини, щоб ланцюги ДНК розійшлися. Ця стадія називається денатурацією — руйнуються водневі зв'язки між двома ланцюгами. Іноді перед першим циклом

проводять попереднє прогрівання реакційної суміші протягом 2-5 хвилин для повної денатурації матриці і праймерів.

Коли ланцюги розійшлися, температуру знижують, щоб праймери могли зв'язатися з одноланцюговою матрицею. Ця стадія називається відпалом. Температура відпалу залежить від праймерів і зазвичай вибирається на 4-5°C нижче їх температури плавлення. Час стадії: 0,5-2 хвилини.

ДНК-полімераза реплікує матричний ланцюг, використовуючи праймер як стартер. Це стадія елонгації. Температура елонгації залежить від полімерази. Часто полімерази найбільш активні при 72°C. Час елонгації залежить як від типу ДНК-полімерази, так і від довжини фрагмента, який ампліфікується. Зазвичай, час елонгації приймають рівним одній хвилині на кожен тисячу пар основ. Після закінчення всіх циклів часто проводять додаткову стадію фінальної елонгації, щоб добудувати всі одноланцюгові фрагменти. Тривалість цієї стадії 10-15 хвилин.

Далі отримані фрагменти ДНК всіх трьох генів відправлялися на мас-спектрометрію — один з найточніших методів ідентифікації речовин. Фактично це своєрідне «зважування» молекул: компоненти іонізуються, а потім визначається відношення маси до заряду іонів.

З'явився цей метод ще у 1912 році, проте використовувалася здебільшого для аналізу різних сполук органічної та неорганічної хімії. З кінця 20 століття його почали використовувати і для визначення алелей гена. Мас-спектром називається залежність кількості речовини від її природи, тобто, співвідношення інтенсивності іонного струму та відношення маси до заряду. Мас-спектр дискретний, тому що маса будь-якої молекули — це сума мас усіх її атомів. На мас-спектр при аналізі можуть впливати особливості іонізації, сама природа речовини і деякі вторинні процеси: наприклад, розсіювання і метастабільні іони.

При іонізації маленькі молекули, як правило, отримують один негативний і один позитивний заряд. Чим молекула крупніше (це відноситься до полімерів, нуклеїнових кислот і білків), тим вище ймовірність отримати багатозарядний іон. Іноді після занурення в мас-спектрометр молекула навіть розпадається характерним чином, що дозволяє провести ідентифікацію.

Умовно можна сказати, що мас-спектрограф працює в 3 етапи:

1. Іонізація молекул. Під час іонізації заряджені іони перетворюються в нейтральні атоми і молекули. Здійснюється цей процес по-різному, все залежить від типу речовини: є вона органічною або неорганічною. Найлегше іонізувати речовини в газовій фазі, однак далеко не всі, особливо органічні речовини, можна перевести в газову форму без розкладання. Тому живі речовини (наприклад, ДНК) іонізують при атмосферному тиску особливими способами. Наш випадок як раз підпадає під другу категорію.

2. Сортування іонів. Після іонізації заряджені частинки переносяться в мас-аналізатор, де відбувається сортування іонів по співвідношенню до їх маси та заряду. Мас-аналізатори бувають безперервними і імпульсними: в перші іони йдуть суцільним потоком, у другі подаються порційно. У мас-спектрометрові, що використовувася для нашого дослідження були передбачені два аналізатора обох типів.

3. Детектор заряджених частинок. В якості детекторів використовуються діодні вторинно-електронні помножувачі або фотопомножувачі (раніше детекція здійснювалася через фотопластинку). Для нашого дослідження використовувася фотопомножувач.

Отже, після всіх трьох етапів було отримано інформацію про хімічний склад ДНК та про те, із скількох і яких саме нуклеотидів складається той чи інший локус у гені. Так для гена SERPINE-1 досліджувався саме локус 7q22.1, а увага зверталася на кількість нуклеотидів гуаніну в позиції -675: 4 чи 5; для гена F-II досліджувався саме локус 11p11.2 і визначалася наявність в позиції 20210 нуклеотидів гуаніну чи аденіну, а для гена INTEGRIN- β -3 досліджувався локус 17q21.32 і визначалася наявність у позиції 1565 нуклеотидів тиміну чи цитозину. Отримані комбінації нуклеотидів давали відповідні поєднання алелей, а, отже, і відповідні гено- та фенотипи, що далі були досліджені в поєднанні з модифікованими та генеалогічними факторами ризику виникнення ішемічного інсульту.

2.4.6 Статистичний метод

Останнім був застосований статистичний метод дослідження, який полягав у аналізі даних, отриманих від генетично-молекулярного та генеалогічного та пов'язання їх з даними попередніх методів. Оцінку впливу поліморфних комбінацій варіантів ознак на ризик розвитку захворювання проводили за допомогою визначення показника ВР з урахуванням 95% ДІ. Відносний ризик (також має назву відношення ризиків), порівнює ризик в групі, що зазнала впливу фактора ризику та отримала певну патологію з ризиком серед іншої групи, яка теж була під впливом даного фактору, але в результаті не отримала дану патологію. Даний статистичний показник був обраний, адже він дає можливість порівняти ймовірність виникнення патології (інсульту) у двох різних групах пацієнтів: основній досліджуваній та контрольній. Результати аналізу вважали статистично значущими при рівні $p=0,95$. Підрахунок ВР здійснювався за допомогою формули:

$$\text{Відносний ризик (ВР)} = \frac{\text{Абсолютний ризик в групі, що зазнала впливу фактора ризику та отримала певну патологію}}{\text{Абсолютний ризик в групі, яка теж була під впливом даного фактору ризику, але в результаті не отримала дану патологію}}$$

Абсолютний ризик (АР) — це частка показників захворюваності або смертності в осіб, підданих і не підданих впливу досліджуваного фактора до загальної кількості осіб цієї чи іншої групи. Підрахунок АР здійснювався за допомогою формули:

$$\text{Абсолютний ризик (АР)} = \frac{\text{Кількість осіб, що отримала/не отримала патологію}}{\text{Загальна кількість осіб, що зазнала впливу фактора ризику}}$$

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 ймовірність виникнення в обох порівнюваних групах. Співвідношення шансів, що перевищує 1 означає, що подія (виникнення інсульту) має більшу ймовірність 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 ймовірність відбутися в першій порівнюваній групі (основній досліджуваній групі), ніж в другій (контрольній групі).

Іншим важливим статистичним фактором, який був використаний у дослідженні є ДІ, який характеризується двома значеннями: нижньою θ_L та верхньою θ_R довірчими межами ВР. Для побудови нижньої та верхньої довірчих меж інтервальної оцінки сумарного значення ВР (θ) використовуються формули:

$$\theta_L = \theta - LSE; \theta_R = \theta + LSE$$

LSE — гранична похибка вибірки, розраховується на основі стандартної похибки вибірки за формулою: $LSE = t * SE$, де t — довірче число (квантиль нормального розподілу або квантиль розподілу ймовірностей), визначає співвідношення граничної та стандартної похибки при даній ймовірності p (p - ймовірність того, що похибка вибірки для оцінки показника не перевищить величину LSE). У нашому випадку $p=0,95$, тому $t=1,96$, значення якого можна знайти у стандартних таблицях.

SE (θ) — стандартна похибка. Похибка вибірки розраховується як стандартна похибка SE на підставі величини оцінки дисперсії $V(\theta)$ значень показника за формулою: $SE = \sqrt{V(\theta)}$

Для вибірок зі складним дизайном, якою є наша вибірка, величина $V(\theta)$ може бути розрахована на основі класичної формули для оцінки дисперсії ознаки при простому випадковому відборі σ_S^2 : $V(\theta) = deff(\theta) * \frac{\sigma_S^2}{n}$, де σ_S^2 — дисперсія оцінки показника по одиницях вибірки для простого випадкового відбору, n — кількість значень.

Приклад застосування цього методу буде наведений у наступних розділах при підрахункові ВР та ДІ різних факторів ризику та генів. Обробку отриманих результатів і даних проведено за допомогою програми Microsoft Excel 2010 із введенням у програму відповідних алгоритмів обчислень.

Висновки за розділом. Для дослідження було відібрано 150 осіб, 75 були пацієнтами Мукачівської ЦРЛ та перенесли ішемічний інсульт. Інші 75 осіб представляли контрольну групу, головним критерієм відбору до якої була відсутність в анамнезі ішемічного інсульту. Відбір факторів ризику був здійснений за допомогою аналізу наукової літератури, серед якої варто відзначити дослідження, рекомендоване ВООЗ — INTERSTROKE, яке охопило понад 22 країни і в якому взяли участь понад 3000 осіб. Залежно від ВР воно розклало 9 модифікованих факторів ризику виникнення ішемічного інсульту в такому порядку: артеріальна гіпертензія, атеросклероз, фібриляція передсердь, ожиріння, тютюнопаління, цукровий діабет, надмірне споживання алкоголю та гіподинамія. За допомогою аналізу наукових праць Chudej, J., I. Plameňová I., Xin Hu, Xin Zan, Zotova T. Іu. та інших було вирішено дослідити наявність у досліджуваних родичів (першого, другого чи третього покоління), що перенесли інсульт та відібрано три гени для дослідження впливу їх поліморфізму на ймовірність виникнення інсульту: 5G(-675)4G (ген інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1), G20210A (ген фактора згортання крові ІІ (factor ІІ) (Ф-ІІ/ІІ-ІІ) — протромбін), T1565C (ген тромбоцитарного рецептора фібриногену- β -3 (integrin beta-3) (ТРФ- β -3/ITGB3) або INTEGRIN- β -3).

Для виконання дослідження було використано такі методи: бібліосемантичний, типологічний, загальноклінічний, генеалогічний, молекулярно-генетичний та статистичний. Шляхом бібліосемантичного методу було опрацьовано повнад півтори соті наукових праць та відібрано певні фактори ризику виникнення ішемічного інсульту для дослідження. За допомогою типологічного методу були відібрані та погруповані відповідно до факторів ризику та генів всі учасники дослідження. За допомогою загальноклінічного

методу було проведено загальноклінічне обстеження пацієнтів та зібраний анамнез, на основі якого була створена база інформації, яка далі була доповнена даними із медичних карток пацієнтів, для її подальшого оброблення типологічним методом. Генеалогічний метод полягав у створенні генеалогічних дерев, їх аналізі, встановленні наявності родичів із інсультом та визначенні типу успадкування захворювання. Генетично-молекулярний метод складався із двох етапів: ПЛР та мас-спектрометрії. Вони надали інформацію про наявність чи відсутність патологічних алелей для трьох генів: SERPINE-1 (патологічними є 4G/5G, 4G/4G), F-II (A/G, A/A) та INTEGRIN- β -3 (C/T, C/C). Останнім методом став статистичний за допомогою якого було визначено відносний ризик та довірчий інтервал, як окремо факторів ризику і генів, так і їх поєднань.

РОЗДІЛ 3

ВИЗНАЧЕННЯ ЗНАЧИМОСТІ МОДИФІКОВАНИХ (КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНИХ) ФАКТОРІВ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ІНСУЛЬТУ, ЇХ РОЗПОДІЛ СЕРЕД ДОСЛІДЖУВАНИХ

3.1 Визначення значимості артеріальної гіпертензії як фактора ризику виникнення інсульту, її розподіл серед досліджуваних

Артеріальна гіпертензія розглядається дуже багатьма дослідженнями як найперший та найпоширеніший фактор ризику виникнення ішемічного інсульту [2, 28, 43, 63, 79, 138]. В попередньому розділі вже було надана інформація щодо поширеності цього захворювання як фактора ризику у різних іноземних популяціях. Стосовно України, то за даними одного дослідження, в якому взяло участь понад півтори тисячі осіб, саме артеріальна гіпертензія в анамнезі є найбільш вагомим чинником ризику – 1465 (95%) охоплених дослідженням пацієнтів [28]. Цікавим спостереженням є те, що головні фактори ризику артеріальної гіпертензії та інсульту є майже ті самі.

У численних широкомасштабних дослідженнях встановлено, що артеріальна гіпертензія є найважливішим фактором ризику виникнення ішемічного інсульту. За даними Міністерства охорони здоров'я України, артеріальна гіпертензія діагностується у 78,2% хворих, які перенесли гострі порушення мозкового кровообігу [33]. В Україні щорічно ішемічний інсульт на фоні артеріальної гіпертензії розвивається у 1,5 на 1000 населення. Результати аналізу, в який включені десятки тисяч хворих, показали, що артеріальна гіпертензія, яка не лікувалася, збільшує ризик виникнення інсульту в 5 разів [2, 79].

Для кращого теоретичного обґрунтування вибору артеріальної гіпертензії як фактора ризику виникнення ішемічного інсульту хочеться навести наукове пояснення прямого причинно-наслідкового зв'язку між артеріальною гіпертензією та ішемічним інсультом. Гостре, часто повторюване підвищення артеріального тиску викликає плазморагії та фібриноїдні некрози судинної стінки, що сприяє розвитку двох патологічних станів: формування дрібних аневризм з

розвитком крововиливу в мозок, а також набухання стінок, звуження або закриття просвітів артеріол з наступним розвитком малих глибинних (лакунарних) інфарктів мозку [79]. Лакунарні інфаркти є підтипом гострих ішемічних уражень мозку, на частку яких відводиться 15-20%. Вплив артеріальної гіпертензії на розвиток інсульту не вичерпується перерахованими механізмами, а є набагато більш складним і багатогранним: крім прямого впливу підвищеного артеріального тиску на судинну стінку існують інші механізми, які опосередковано призводять до мозкової катастрофи, зокрема артеріальна гіпертензія значно прискорює розвиток атеросклерозу магістральних артерій голови і великих інтракраніальних артерій [81]. Атеросклеротична бляшка може ускладнитися як "нестабільністю", внаслідок порушення цілісності покриття і появи виразок на поверхні з пристінковим тромбоутворенням, так і розвитком крововиливу в бляшку зі збільшенням її обсягу і обтурацією просвіту судини, що живить мозок. "Нестабільна" атеросклеротична бляшка може стати причиною розвитку інсульту за механізмами артеріоартеріальної емболії або наростаючої оклюзії артерії, що в структурі причин ішемічного інсульту складає 20-25%. У зв'язку з цим є всі підстави вважати артеріальну гіпертензію не тільки прямим, а й опосередкованим фактором ризику розвитку інсульту [74]. Отже, з впевненістю можна сказати, що артеріальна гіпертензія є фактором ризику виникнення ішемічного інсульту номер один, що підтверджують численні наукові дослідження з різних країн світу вже протягом багатьох років.

В обох досліджуваних групах артеріальна гіпертензія була найчастішим захворюванням. Зазвичай, вона поєднувалася з іншими хворобами і рідко була ізольованою. Таким чином у групі I (особи, які перенесли інсульт) 62 учасники мали артеріальну гіпертензію, що склало 82,7% від загальної кількості досліджуваних у групі I (рис. 3.1.1). У групі II (особи, які ніколи не мали в анамнезі інсульту) цей показник менший, проте все одно доволі поширений: 39 осіб, що складає 52% (рис. 3.1.1).

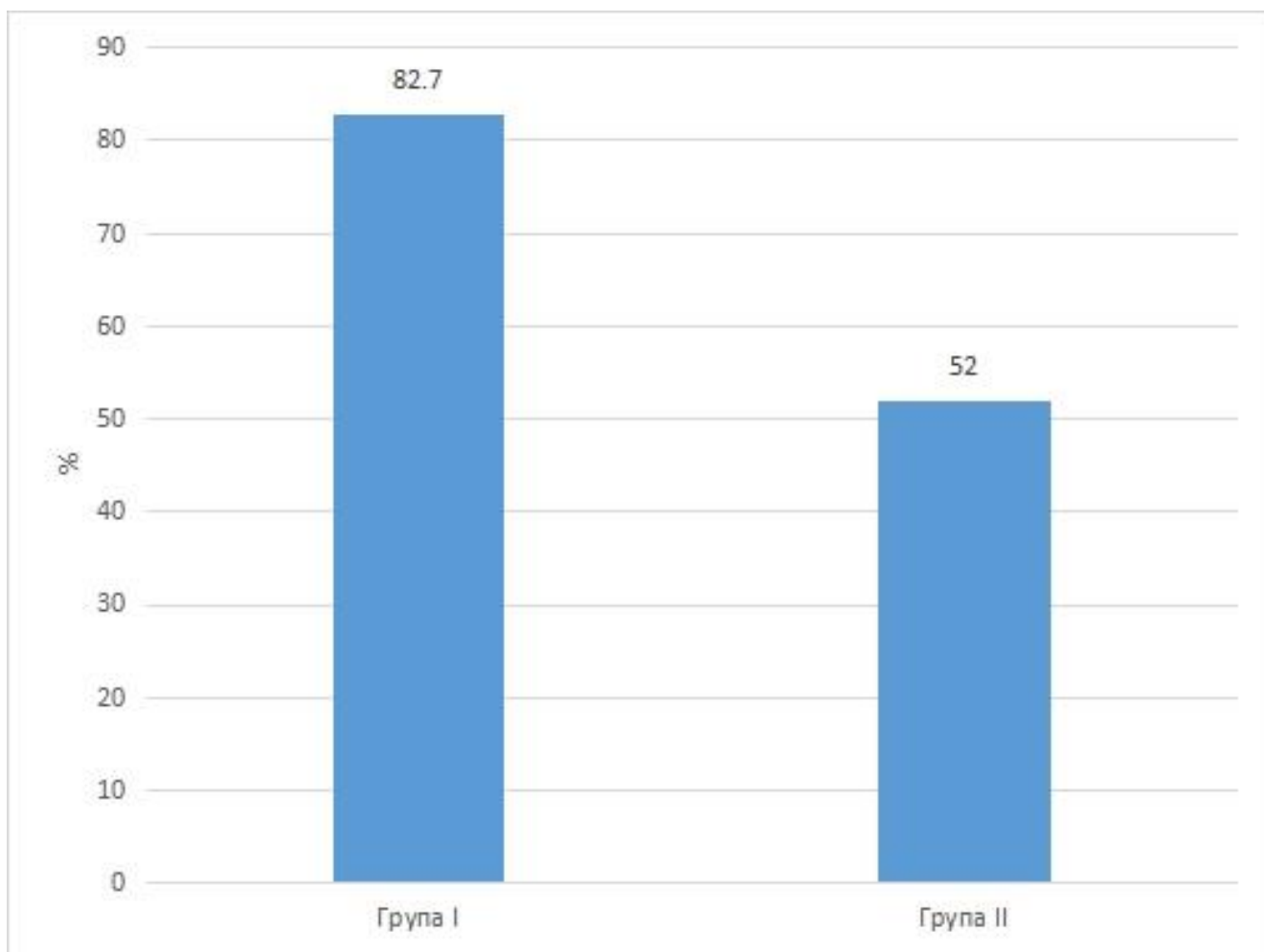


Рис. 3.1.1 Розподіл досліджуваних з артеріальною гіпертензією у групах I та II у відсотках

Доволі цікавим є розподіл цих хворих за статевим, місцевим та віковим факторами. Таким чином у групі I серед 62 осіб з артеріальною гіпертензією було 25 чоловіків та 37 жінок, що становило 40,3% та 59,7% відповідно (рис. 3.1.2). У цій же ж групі було представлено 28 жителів села та 34 жителі міста — 45,2% та 54,8% відповідно (рис. 3.1.2).

За віковим складом дана група виявилася досить неоднорідною і єдиною, в якій були представлені всі 4 наявні вікові категорії: 8 осіб середнього віку (12,9%), 41 особа похилого віку (66,1%), 12 осіб старечого віку (19,4%) та один довгожитель (1,6%) (рис. 3.1.2).

Не менш цікавим виявився розподіл за цими ж факторами у контрольній групі, тобто серед людей, які ніколи не мали інсульту. Жінок було більше ніж чоловіків: 25 (64,1%) осіб проти 14 (35,9%), що спостерігалось і у основній

досліджуваній групі (рис. 3.1.3). А за місцем проживання ситуація протилежна: у групі II більше осіб проживало в селі — 26 (66,7%), а не в місті — 13 (33,3%), як це було в групі I (рис. 3.1.3).

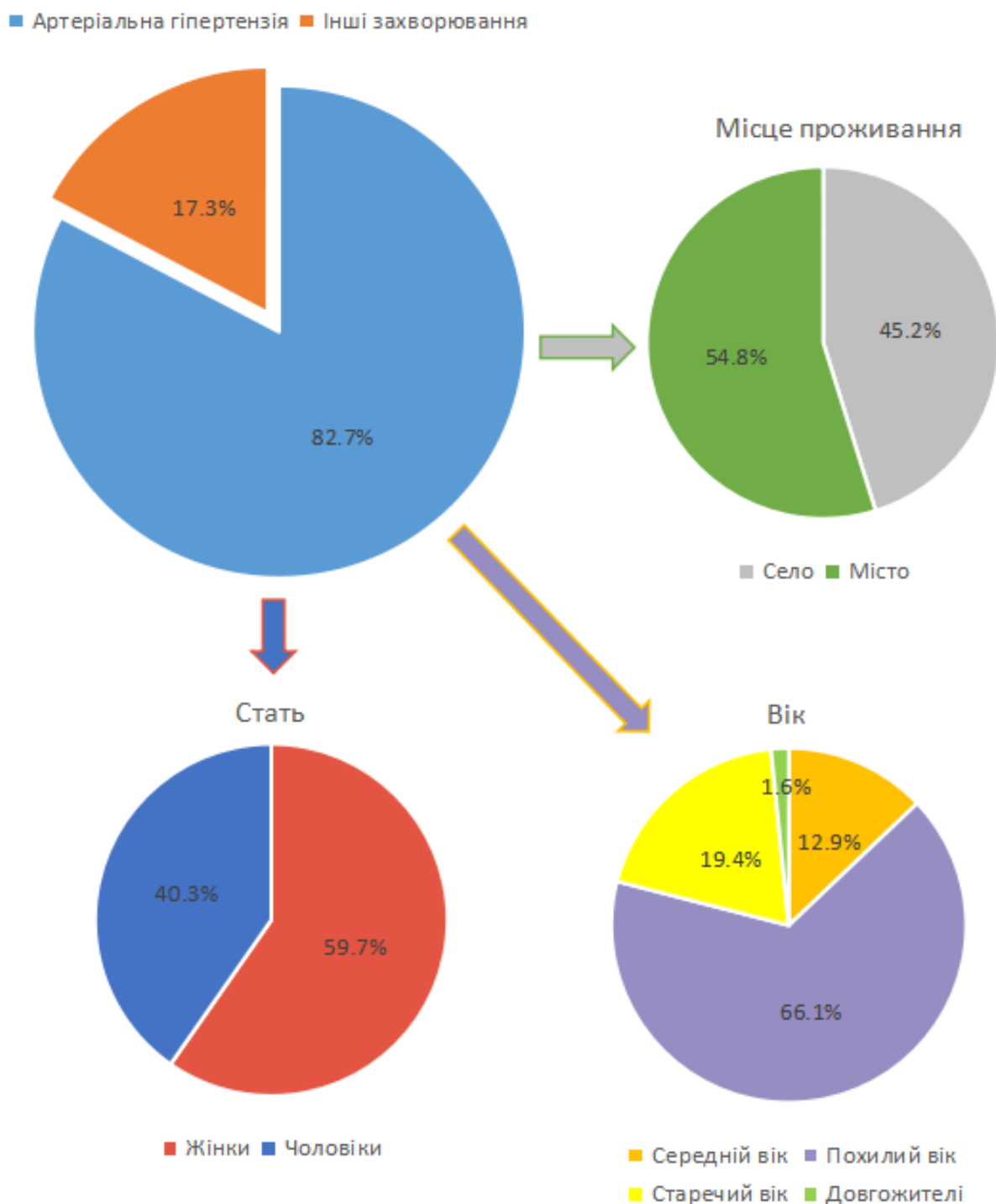


Рис. 3.1.2 Розподіл досліджуваних з артеріальною гіпертензією за місцем проживання, віком та статтю у групі I у відсотках

Різниця між групами у віковому розподілі була не велика. У всій групі II (не тільки серед тих, хто має артеріальну гіпертензію) не виявилося жодного довгожителів, за іншими групами розподіл виявився схожим: 7 осіб середньої вікової категорії (17,9%), 28 осіб похилої (71,8%) та 4 особи старечої (10,3%) (рис. 3.1.3).

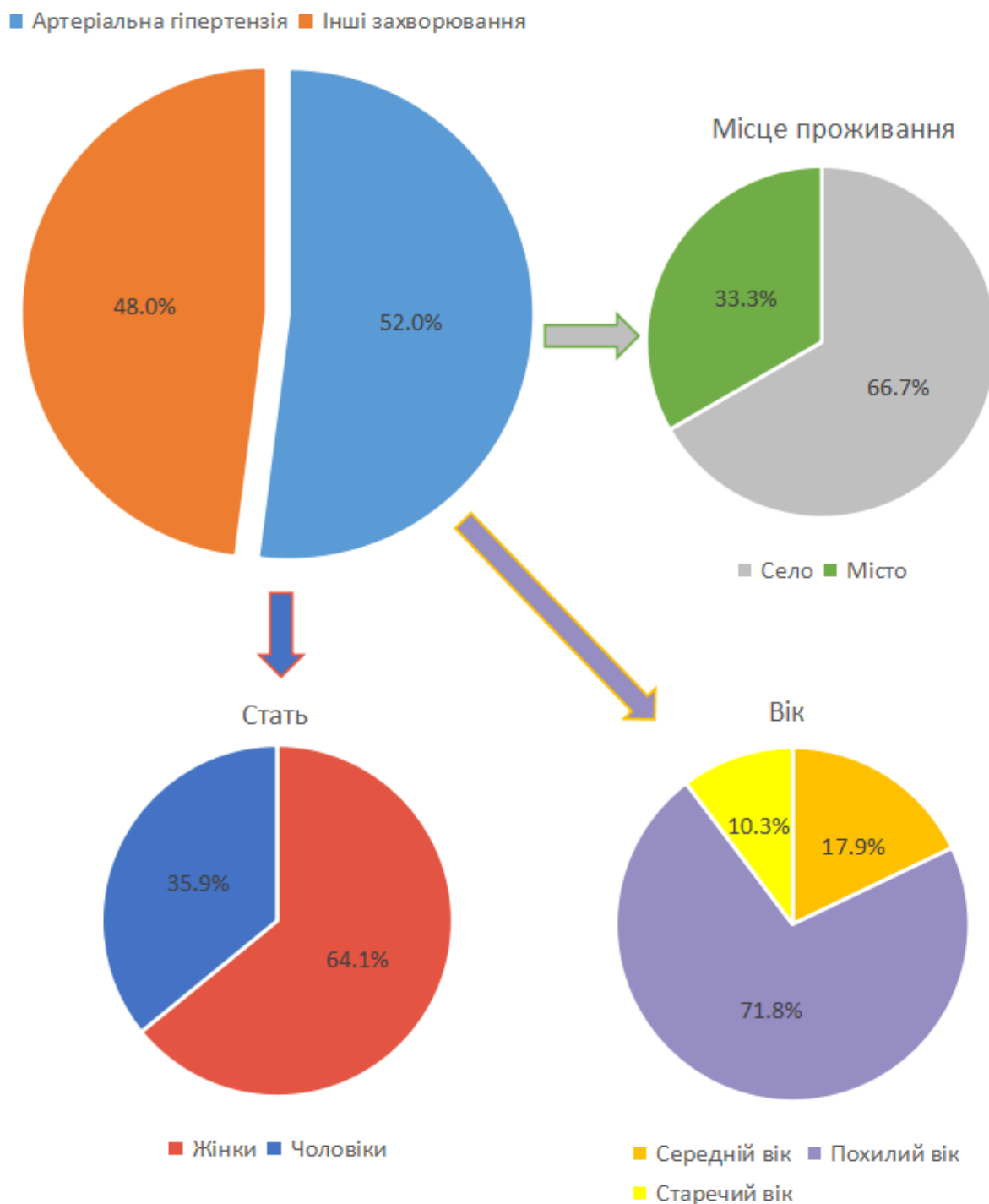


Рис. 3.1.3 Розподіл досліджуваних з артеріальною гіпертензією за місцем проживання, віком та статтю у групі II у відсотках

Наступним кроком є визначення ВР та 95% ДІ для артеріальної гіпертензії як фактора ризику виникнення ішемічного інсульту. Це робиться для того, щоб, по-перше, дізнатися чи є наша вибірка статистично репрезентативною, а, по-друге, щоб вкотре підтвердити чи спростувати твердження про те, що артеріальна гіпертензія є справжнім фактором ризику виникнення ішемічного інсульту.

Після підрахунків ВР становив 2,31 при 95% ДІ в межах 1,41-3,78. Це дає право сказати про те, що артеріальна гіпертензія є достатньо представлена у проведеному дослідженні і може бути використана для подальшої роботи, що й було зроблено.

3.2 Визначення значимості ожиріння як фактора ризику виникнення інсульту, його розподіл серед досліджуваних

Вплив ожиріння на інсульт добре відомий. Проте нещодавно було встановлено, що ожиріння є фактором ризику інсульту не тільки у літніх, а й у дорослих більш молодого віку [130]. За даними ВООЗ надлишкова вага тіла і ожиріння визначаються як «захворювання, при якому надлишок жирової тканини накопичується в такій мірі, що може негативно вплинути на здоров'я». Останні статистичні дані показують, що в Європейському Союзі 51,6% дорослих мають надмірну вагу [110]. Також, зростає кількість даних, які свідчать про те, що зв'язок між ожирінням і інсультом частково опосередкований хворобами, пов'язаними з ожирінням [163]. Іншими словами, три чверті підвищеного ризику інсульту в зв'язку з ожирінням обумовлені ЦД, АГ і підвищеним рівнем холестерину в крові [125].

Проте є дослідження, які заявляють про існування такого поняття як «парадокс ожиріння» при інсульті [92, 93, 153]. Іншими словами, у людей із надлишковою масою тіла або ожирінням, що перенесли інсульт, смертність нижча, ніж у пацієнтів з нормальною або недостатньою масою тіла. “Парадокс ожиріння” при інсульті дозволяє припустити, що надлишкова маса тіла має захисну дію в якості вторинної профілактики інсульту. Однак, коли взяти до уваги ступінь тяжкості інсульту, “парадокс ожиріння” зменшився [153].

Вже зрозуміло, що ожиріння викликає інсульт через інші захворювання, проте вартує звернути увагу на те, як це відбувається. Адипоцити (жирові клітини) діють як ендокринний орган, і відіграють істотну роль в патогенезі ожиріння [144]. Адипоцити синтезують гормоноподібну речовину лептин, який контролює споживання їжі і енергетичний обмін [6, 40]. У разі ожиріння синтез лептину змінюється, що призводить до неконтрольованої харчової поведінки та до хронічного запалення через неконтрольований катаболізм. За даними С.І. Lavie, збільшення маркерів запалення сильно підвищує ризик виникнення обох видів інсульту, а також сильно пов'язане з резистентністю до інсуліну [150]. Вплив на інсулінорецептори призводить до розвитку інсулінорезистентності. У відповідь на інсулінорезистентність на першому етапі розвивається гіперінсулінемія [62]. Інсулін, крім своїх основних функцій надає наступні ефекти [41]:

- призводить до гіперволемії шляхом підвищеної реабсорбції натрію в проксимальних канальцях нирок;
- підвищує активність симпатoadреналової системи, викликаючи вазоконстрикцію і підвищення загального периферичного судинного опору;
- стимулює проліферацію клітин гладких м'язів судин.

З вище наведених пунктів чітко видно, що ожиріння за посередництвом інсулінорезистентності (а в подальшому і ЦД) створює ряд побічних ефектів на гемодинаміку, структуру і функції серцево-судинної системи [41]. Збільшується загальний обсяг крові, серцевий викид і серцеве навантаження, активізується симпато-адреналова, а через неї і ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС); все це сумарно призводить до АГ, яка, як було показано раніше, є фактором ризику номер один у виникненні інсульту [41, 78]. Крім лептину адипоцити синтезують фактор некрозу пухлин-альфа, інгібітор активатора плазміногену-1, інтерлейкін-6, ангіотензиноген, інсуліноподібний фактор росту-1. Деякі з цих факторів також мають здатність впливати на інсулінорецептори, що теж призводить до розвитку інсулінорезистентності, а далі й АГ; в той час деякі з них безпосередньо можуть запускати процес підвищення АТ.

Відомо, що провідним критерієм викладення діагнозу ожиріння є ІМТ, який при ожирінні складає більше 30 одиниць. Численні дослідження виявили зв'язок між ІМТ та інсультом. Показано, що збільшення ІМТ на 1 одиницю, підвищує ризик розвитку ішемічного інсульту на 4% і геморагічного — на 6% [6, 128].

З наведених даних можемо зробити висновок, що ожиріння є як безпосереднім фактором ризику інсульту, так і посередником між інсультом та такими чинниками його ризику як артеріальна гіпертензія, атеросклероз і ЦД [6]. Ця інформація змусила нас розглянути ожиріння як фактор ризику ішемічного інсульту, що виявилось правильним рішенням. В обох досліджуваних групах було біля півсотні людей, що страждають на цю хворобу. В групі I на ожиріння страждали 47 осіб, що склало 62,7%, а в групі II — 53 особи і відповідно 70,7% (рис. 3.2.1).

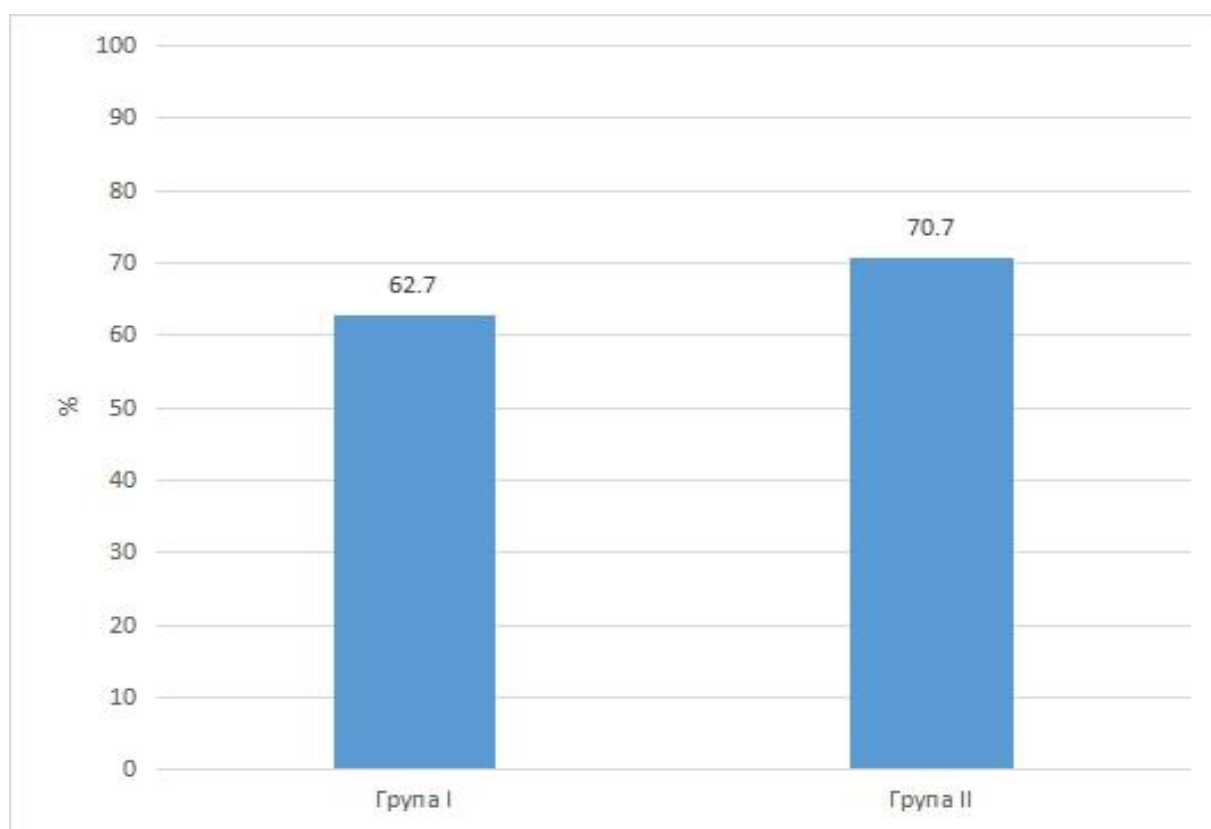


Рис. 3.2.1 Розподіл досліджуваних з ожирінням у групах I та II у відсотках

Як і з попереднім фактором було зроблено розподіл пацієнтів за статтю, віком та місцем проживання. Жінок із ожирінням у першій групі було значно більше — 29 осіб (61,7%), ніж чоловіків — 18 осіб (38,3%) (рис. 3.2.2). Дещо

більше осіб проживало у місті — 24 особи (51%) проти 23 осіб (49%) у селі (рис. 3.2.2). Як і у випадку з артеріальною гіпертензією тут представлені всі 4 вікові категорії: 4 особи середнього віку (8,5%), 33 особи похилого віку (70,2%), 9 осіб старечого віку (19,2%) та 1 довгожитель (2,1%) (рис. 3.2.2). Вже стає зрозумілим те, що артеріальна гіпертензія та ожиріння йдуть майже пліч-о-пліч, таким чином у 40 із 75 досліджуваних у групі I спостерігається і ожиріння, і артеріальна гіпертензія, причому один із цих 40 людей 1922 року народження та належить до вікової групи довгожителів.

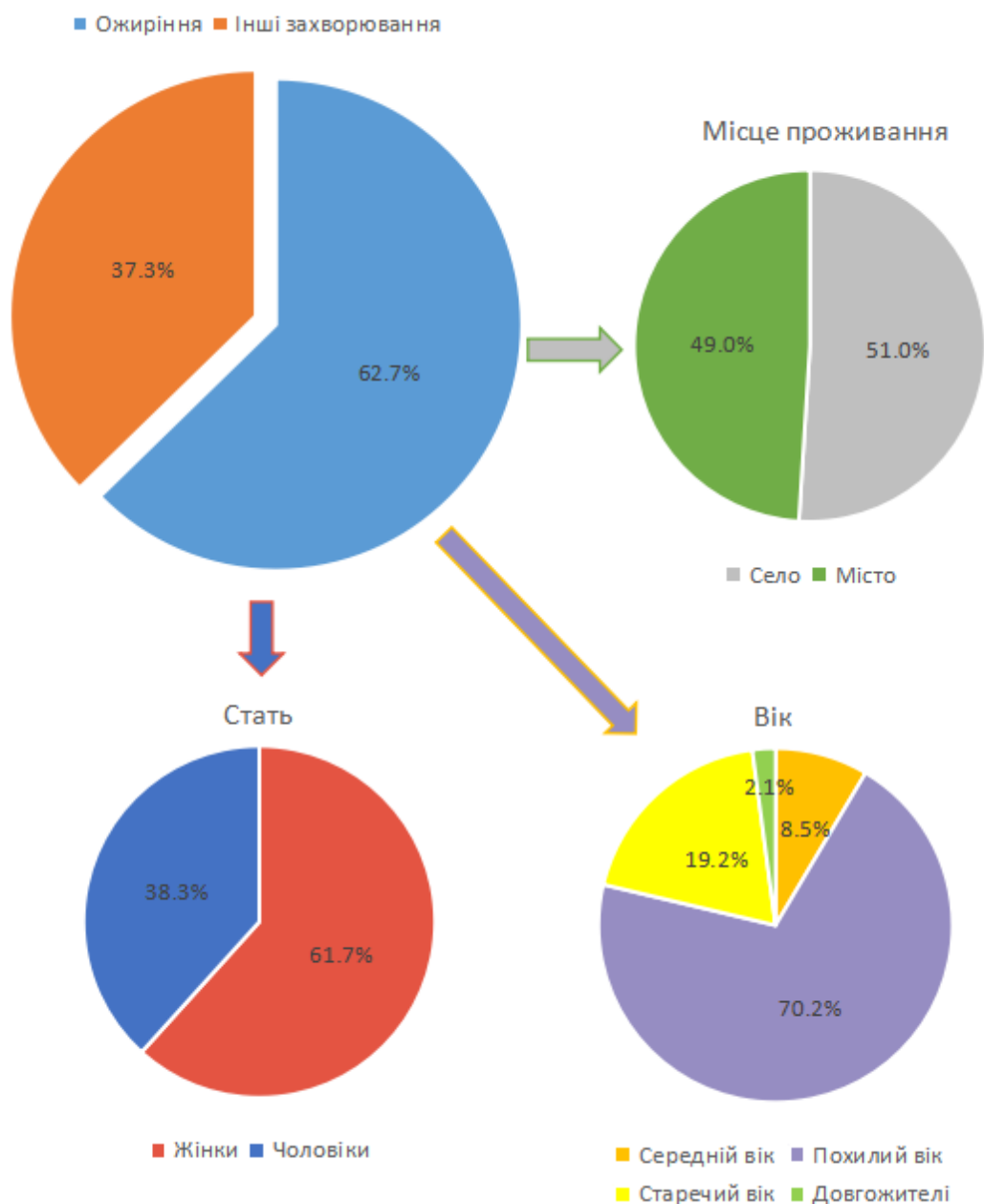


Рис. 3.2.2 Розподіл досліджуваних з ожирінням за місцем проживання, віком та статтю у групі I у відсотках

Такий самий розподіл був проведений і у контрольній групі. Жінок з ожирінням у групі II виявилося більше, але не настільки як у групі I — 31 особа (58,4%), чоловіків було тільки 22 особи (41,6%) (рис. 3.2.3).

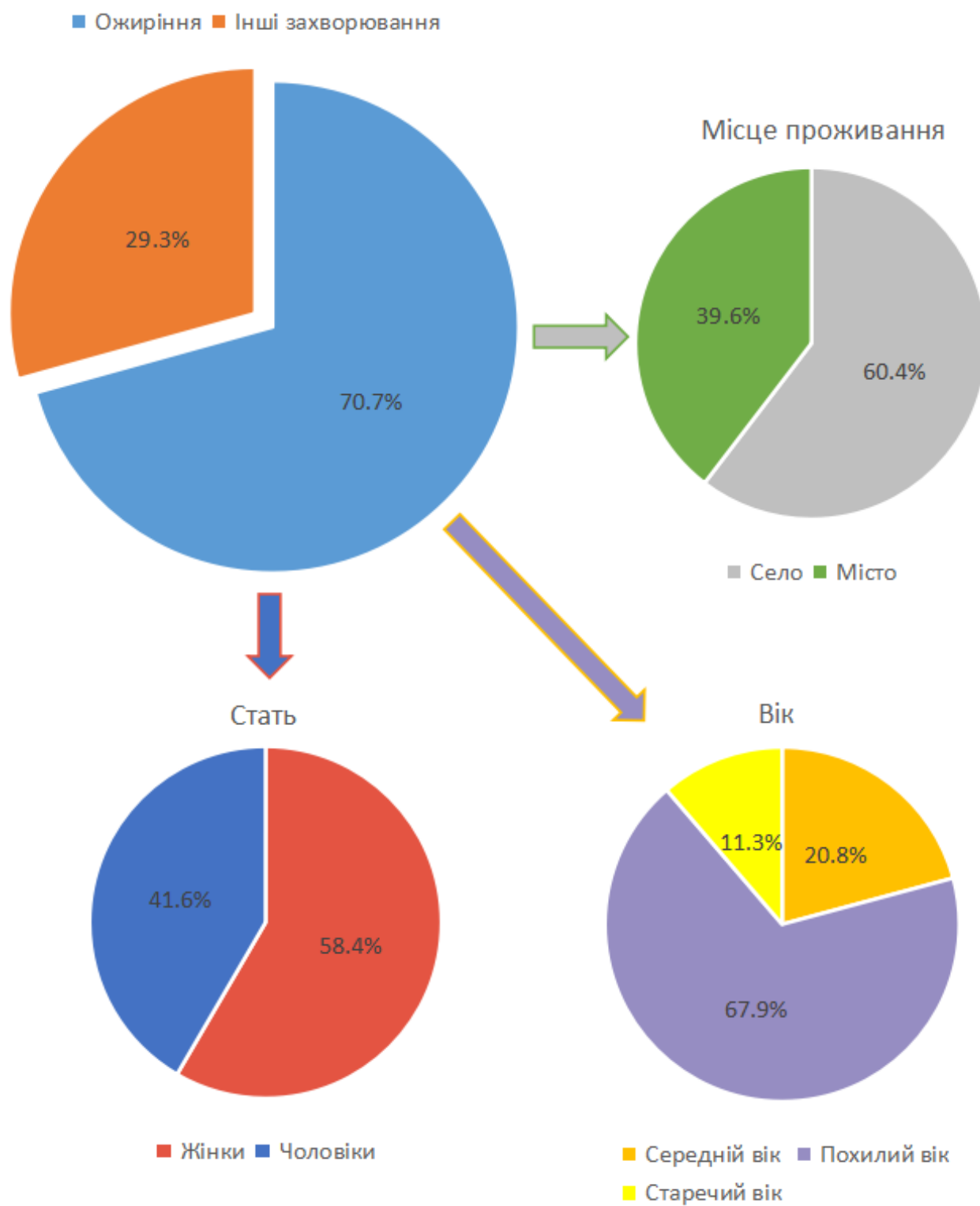


Рис. 3.2.3 Розподіл досліджуваних з ожирінням за місцем проживання, віком та статтю у групі I у відсотках

За місцем проживання розподіл мав такий вигляд: 21 житель міста (39,6%) та 32 жителі села (60,4%) (рис. 3.2.3). Серед вікових категорій представлені тільки три: середній вік — 11 осіб (20,8%), похилий вік — 36 осіб (67,9%) та старечий вік — 6 осіб (11,3%) (рис. 3.2.3). Як і у інших випадках найбільше представлений похилий вік.

Далі було визначено ВР та 95% ДІ для ожиріння, як фактора ризику інсульту. За даними статистичних підрахунків ВР становив 0,83, а 95% ДІ — 0,61-1,16. Такий ВР вважається доволі низьким, що дає підстави відкинути ожиріння як окремий, незалежний фактор ризику виникнення інсульту. Безумовно, в поєднанні з іншими захворюваннями, він збільшує ризик виникнення ішемічного інсульту, проте мета нашого дослідження є вивчення взаємозв'язку між генеалогією, генами та незалежними факторами ризику, тому ожиріння в подальшому дослідженні не розглядався як фактор ризику виникнення ішемічного інсульту.

3.3 Визначення значимості гіподинамії як фактора ризику виникнення інсульту, її розподіл серед досліджуваних

Гіподинамія або знижена фізична активність людини є однією з найпоширеніших проблем людства на даний момент. За визначенням ВООЗ, яке можна прочитати на їхньому офіційному сайті, фізична активність — це будь-який рух тіла, вироблений скелетними м'язами, який вимагає витрати енергії. Тобто термін «фізична активність» відноситься до будь-яких видів рухів, в тому числі під час відпочинку або роботи [51, 94]. За даними ВООЗ:

- понад чверть дорослого населення світу (1,4 мільярда дорослих) недостатньо фізично активні;
- у всьому світі приблизно у кожної третьої жінки і кожного четвертого чоловіка відсутній достатній для збереження здоров'я рівень фізичної активності;
- з 2001 р. рівні фізичної активності в усьому світі не підвищилися;

- у період з 2001 по 2018 р в країнах з високим та середнім рівнем доходу (в тому числі й в Україні) поширеність недостатньої фізичної активності збільшилася на 5,2% (з 31,6% до 36,8%);

- у всьому світі в 2018 році 28% дорослих у віці 18 років і старше не були достатньо фізично активні (23% чоловіків і 32% жінок). Це означає невиконання глобальних рекомендацій щодо занять активною фізичною діяльністю помірної інтенсивності щонайменше 150 хвилин або високої інтенсивності щонайменше 75 хвилин на тиждень;

- у країнах з високим та середнім рівнем доходу 26% чоловіків і 35% жінок були недостатньо фізично активні в порівнянні з 12% чоловіків і 24% жінок в країнах з низьким рівнем доходу. Рівень фізичної активності обернено пропорційний до рівня валового національного продукту.

Низький рівень фізичної активності віддзеркалюється на рівні здоров'я громадян, адже вона дає значні переваги для підтримки нормальної діяльності серця, мозку і всього організму людини. До 5 мільйонів випадків смерті в рік можна було б запобігти, якби населення світу було більш фізично активним. У людей, які недостатньо фізично активні, на 20%-30% вище ризик смертності в порівнянні з тими, хто приділяє достатньо часу фізичній активності [175, 176]. Доведено, що регулярна фізична активність сприяє профілактиці і лікуванню неінфекційних захворювань, таких як хвороби серця, діабет і деякі види раку, зменшує симптоми депресії і тривоги, покращує навички мислення, навчання і критичної оцінки. Вона також допомагає запобігти гіпертонії, допомагає підтримувати нормальну вагу тіла і може покращувати психічне здоров'я, якість життя і, щонайважливіше, зменшує ризик виникнення ішемічного інсульту [118].

За останні кілька десятиріч було проведено низку досліджень, метою яких було вивчення взаємозв'язку між гіподинамією та інсультом. Так за даними американського дослідження професора Lien Dier високий рівень фізичних навантажень знижує ризик інсульту на 19%. Зокрема було встановлено зниження ризику інсульту на 11% в групі осіб з помірною фізичною активністю і на 19% - в групі осіб з дуже високою фізичною активністю [120].

Інше дослідження довело, що будь-який вид фізичної активності (ходьба, активне дозвілля або фізично важка робота) як у чоловіків, так і в жінок зменшує ризик виникнення інсульту і смертності від нього зазвичай на 25-30%, ніж у менш активних людей [168].

У великому всесвітньому дослідженні було встановлено, що фізична інертність є одним з ключових модифікованих факторів ризику, на які припадає понад 80% глобального тягаря інсульту [138]. В результаті, медичні працівники стали рекомендувати лікувальну фізкультуру як до, так і після виникнення інсульту.

Фізична активність вимірюється не тільки тим, скільки часу ви проводите в тренажерному залі. Характер роботи, яку ви виконуєте, заробляючи на життя, не менш важливий. Високий рівень фізичної активності на роботі пов'язаний зі зниженням ризику інсульту на 43%, тоді як у людей, у яких робота пов'язана з помірною фізичною активністю, спостерігається зниження ризику на 36% [178]. Це ж дослідження показало, що високі рівні фізичної активності під час дозвілля були пов'язані зі зниженням ризику виникнення інсульту на 25% в порівнянні з проведенням неактивного дозвілля [178].

Вже давно обговорюється оптимальна тривалість фізичних вправ щодо зниження ризику інсульту. Однак в одному повідомленні стверджується, що 30-хвилинні вправи помірної інтенсивності корисніше, ніж ціла година вправ низької інтенсивності, оскільки перші більш ефективні в зниженні рівня кров'яного тиску і холестерину [148].

ВООЗ рекомендує всім дорослим, тобто людям старше 18 років, приділяти аеробній фізичній активності помірної інтенсивності не менше 150-300 хвилин на тиждень або високої інтенсивності не менше 75-150 хвилин в тиждень.

Важливо сказати, що поліпшенню здоров'я сприяє як інтенсивна, так і помірна фізична активність, тому навіть п'ятихвилинна прогулянка краще за її відсутність.

Зважаючи на такі дані, ми внесли гіподинамію до списку досліджуваних факторів ризику виникнення інсульту. Проте серед 75 осіб групи I тільки 26

заявили про гіподинамію (34,7%). Кількість таких серед групи II була не набагато більшою — 30 осіб, що склало рівно 40% (рис. 3.3.1).

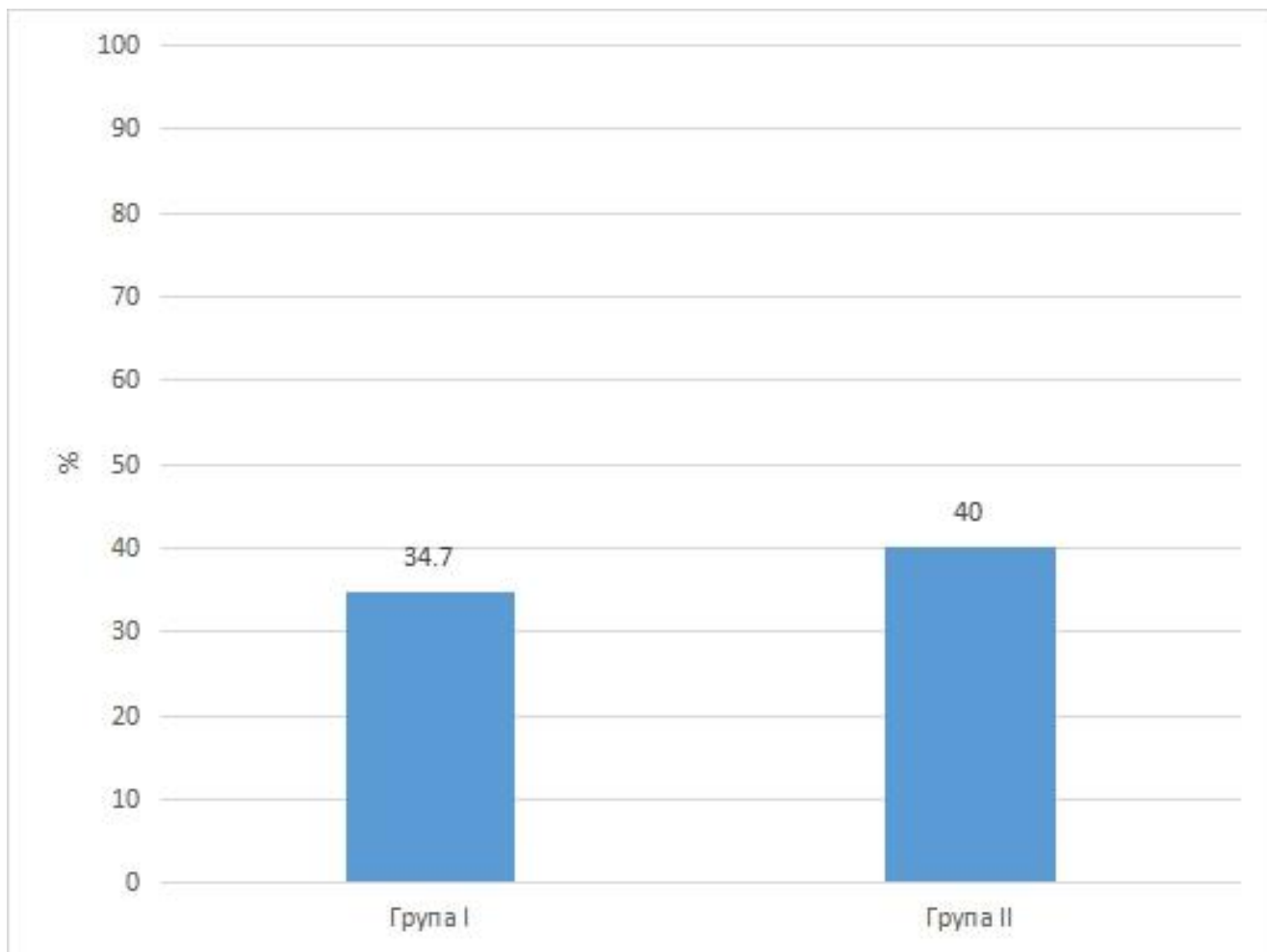


Рис. 3.3.1 Розподіл досліджуваних з гіподинамією у групах I та II у відсотках

Звичайно, було виконано розподіл учасників за статтю, віком та місцем проживання. Як і у випадках з попередніми факторами ризику кількість жінок переважала: 17 осіб (65,3%) проти 9 осіб чоловічої статі (34,7%) (рис. 3.3.2). Жителів міста було трохи більше, ніж жителів села — 15 (57,6%) проти 11 (42,4%) (рис. 3.3.2). Половина досліджуваних представляла похилу вікову категорію — 13 осіб (50%), 4 особи належали до середньої вікової групи (15,4%), а 9 людей були у старечому віці (34,6%) (рис. 3.3.2).

У групі II картина статевого та вікового розподілів майже не відрізнялася. Жінок було більше ніж чоловіків: 17 осіб (56,7%) проти 13 (43,3%) (рис. 3.3.3). Найбільше учасників мали похилий вік — 19 осіб (63,3%), 6 осіб представляли

середню вікову категорію (20%), а 5 людей відносились до старечого віку (16,7%) (рис. 3.3.3).

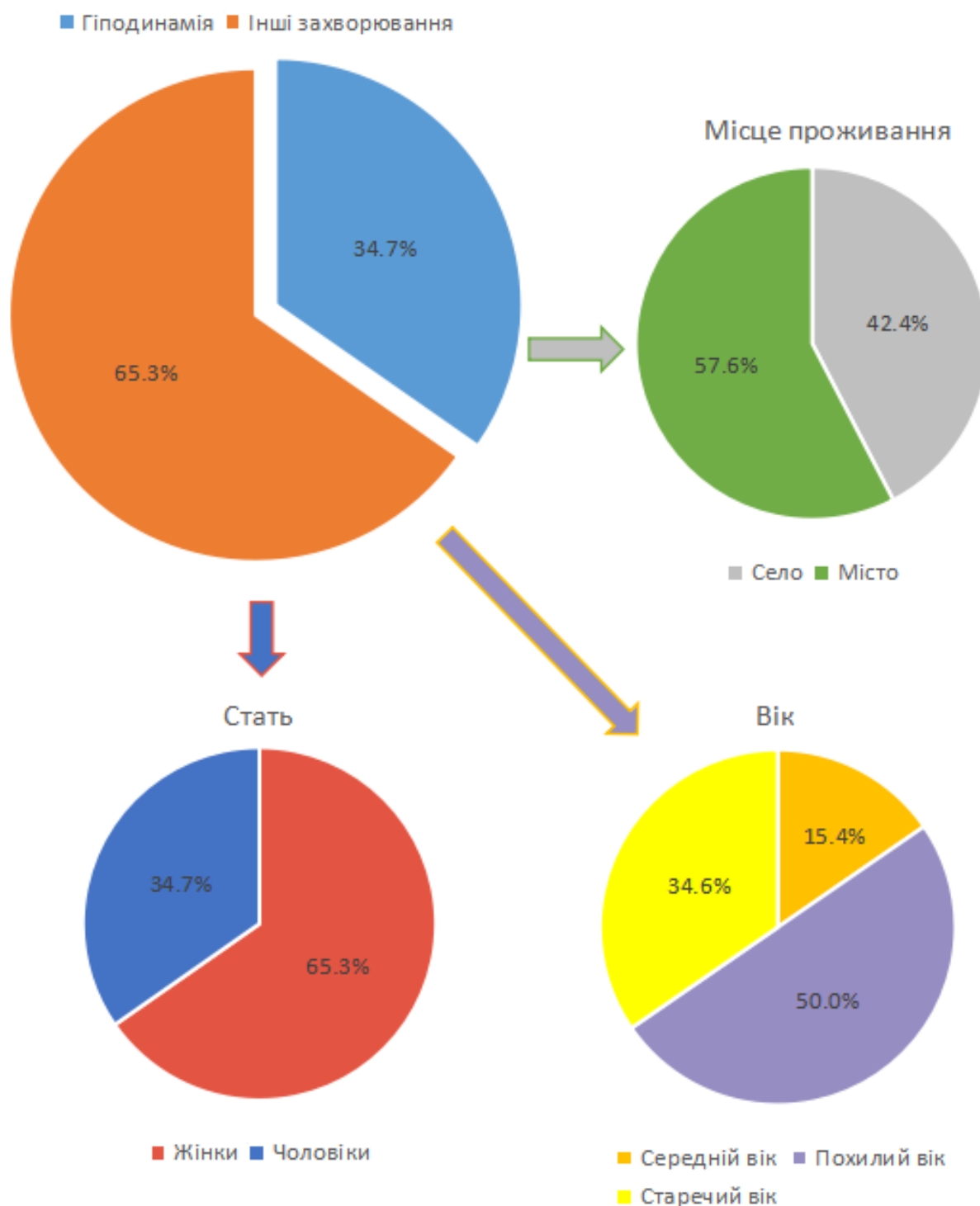


Рис. 3.3.2 Розподіл досліджуваних з гіподинамією за місцем проживання, віком та статтю у групі I у відсотках

На відміну від групи I, у контрольній групі, осіб з гіподинамією, які проживали у селі було більше, ніж таких, які проживали у місті: 17 осіб (56,7%)

проти 13 (43,3%) (рис. 3.3.3). Отримані цифри співпали із відповідними цифрами розподілу за статтю, проте це не ті самі люди. Цікавим спостереженням було те, що майже всі учасники з групи I та всі з групи II з гіподинамією мали також ожиріння.

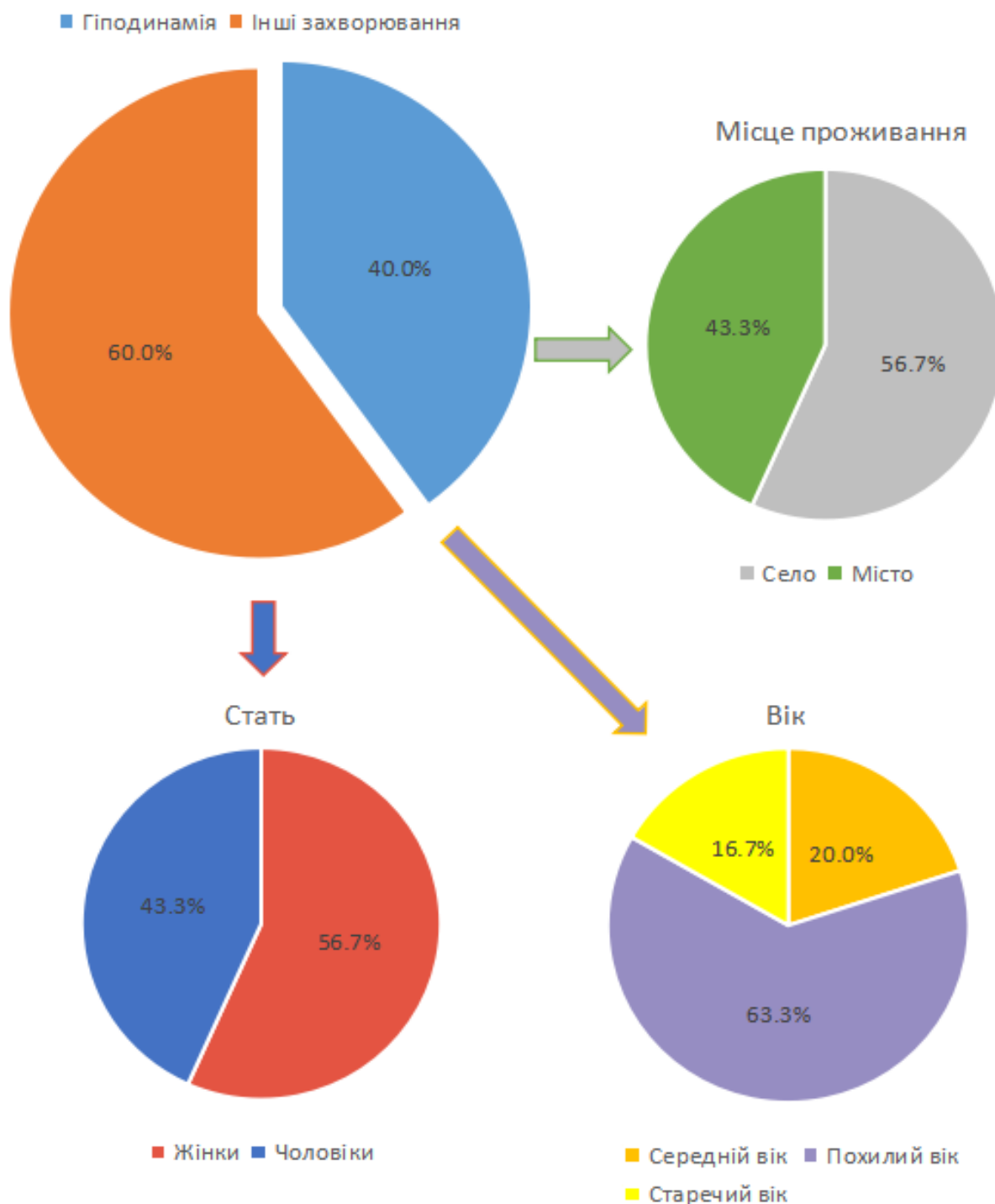


Рис. 3.3.3 Розподіл досліджуваних з гіподинамією за місцем проживання, віком та статтю у групі I у відсотках

Завершальним кроком у дослідженні гіподинамії, як фактора ризику виникнення ішемічного інсульту, був підрахунок ВР та 95% ДІ. За розрахунками ВР становив 0,89 при 95% ДІ 0,63-1,25, що є доволі низьким результатом. Крім того, при зборі інформації виникли сумніви, щодо її правдивості, тому, незважаючи на доволі високу представленість, через зовелику суб'єктивність та низький ВР, гіподинамія більше не розглядалася у нашому дослідженні як фактор ризику виникнення ішемічного інсульту.

3.4 Визначення значимості атеросклерозу як фактора ризику виникнення інсульту, його розподіл серед досліджуваних

Ще одним загальновизнаним фактором ризику інсульту є атеросклероз. У проведеному в 2017 році українськими вченими дослідженні атеросклероз було виявлено у 463 (30%) хворих з ішемічним інсультом [28]. Це хронічне хвилеподібне захворювання характеризується виникненням у стінці артерій вогнищ ліпідної інфільтрації, запалення та розростання сполучної тканини з утворенням фіброзних бляшок, які звужують просвіт судини і порушують фізіологічну функцію уражених артерій, що й призводить до ішемічного інсульту. Патогенез даного захворювання не є простим і залежить від характеру й тривалості перебігу атеросклеротичного процесу та наростання ступеню вираження та поширення атеросклеротичних змін у судинній системі головного мозку [14, 34].

За оцінками науковців, від 20 до 100 на 100 000 населення у всьому світі страждають на ішемію судин головного мозку, пов'язану з атеросклерозом і зокрема його різновидом — інтракраніальною атеросклеротичною хворобою (ІАХ) [31, 145]. При обстеженні внутрішньочерепних артерій під час аутопсії було виявило пізню стадію ІАХ у 43% досліджуваних віком від 60 до 69 років, у 65% віком 70 до 79 та у 80% серед тих, кому більше за 80 років [13, 48]. У 83% обстежених голландськими вченими пацієнтів старших за 55 років, які мали інсульт, за даними комп'ютерної томографії, було виявлено атеросклероз внутрішньої сонної артерії [57]. Серед французьких пацієнтів, які мали смертельний випадок ішемічного інсульту, аутопсія виявила ІАХ у 62,2%,

причому у 43% цих пацієнтів спостерігався стеноз просвіту на більше ніж 30% [73, 127].

IAX є більш поширеним серед афроамериканців та азіатів порівняно з пацієнтами європеїдної раси [179]. У багатоетнічному дослідженні Північного Манхеттену поширеність симптоматичних IAX становила 3, 13 та 15 на 100 000 населення серед європеїдів, азіатів та афроамериканців та відповідала 9%, 15% та 17% інсультів у цих групах [179]. У посмертному постінсультному дослідженні у Китаї було виявлено, що у 37% пацієнтів з IAX спостерігається люмінальний стеноз із закриттям більше 50% діаметру артерії [46, 60].

Вчені з медичного університету Південної Кароліни вважають, що є декілька механізмів виникнення інсульту при атеросклерозі: артеріо-артеріальний ембол, тромбооклюзія, гіпоперфузія та поєднання кількох із вище перерахованих. Реалізація кожного з цих механізмів може мати різні прогнози щодо протікання інсульту, різну ймовірність повтору інсульту та різну відповідь організму на медичну або ендоваскулярну терапію [77, 86]. Про кожен з цих механізмів можна зробити висновок шляхом визначення моделей інсульту на їх нейровізуалізації [124]. У дослідженні WASID (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study for Stroke) були отримані такі дані про механізми виникнення інсульту при атеросклерозі: артеріо-артеріальний ембол у 50,7%, тромбооклюзія у 25%, гіпоперфузія у 15,5% та поєднання механізмів у 8,8% учасників. Медичне дослідження SAMMPRIS (Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis) виявило у 101 пацієнта, що переніс ішемічний інсульт в межах середньої або внутрішньої мозкової артерії, такі механізми його розвитку: в 53 (52,4%) – артеріо-артеріальний ембол, тромбооклюзія в 24 (23,8%) і гіпоперфузія в 24 (23,8%) [102, 169]. У корейському дослідженні, проведеному в 9-ти великих медичних центрах, з 657 пацієнтів з інсультом та IAX, у 65,3% причиною інсульту був артеріо-артеріальний ембол, тромбооклюзія спостерігалася у 21,0%, гіпоперфузія лише у 0,8%, а поєднання механізмів у 12,9% [107]. В усіх трьох дослідженнях (WASID, SAMMPRIS та корейське дослідження) ми можемо спостерігати більш менш однакові цифри механізмів

розвитку інсульту, єдиним показником, який не сходиться є інсульт викликаний гіпоперфузією. Ймовірно, це пов'язано з тим, що дослідження SAMMPRIS враховувало лише тих пацієнтів, в який перфузія була $\geq 70\%$ норми, тоді як в інших двох дослідженнях було включено осіб із зменшенням перфузії на $\geq 50\%$ [50].

Зважаючи на таке наукове підґрунтя, атеросклероз став ще одним досліджуваним фактором ризику виникнення ішемічного інсульту, який був виявлений у 40 осіб: 24 людини мали атеросклероз та випадок ішемічного інсульту і належали до групи I, що склало 32% від загальної кількості учасників основної досліджуваної групи, а 16 осіб мали атеросклероз та не мали в анамнезі випадків інсульту, що становило 21,3% (рис. 3.4.1).

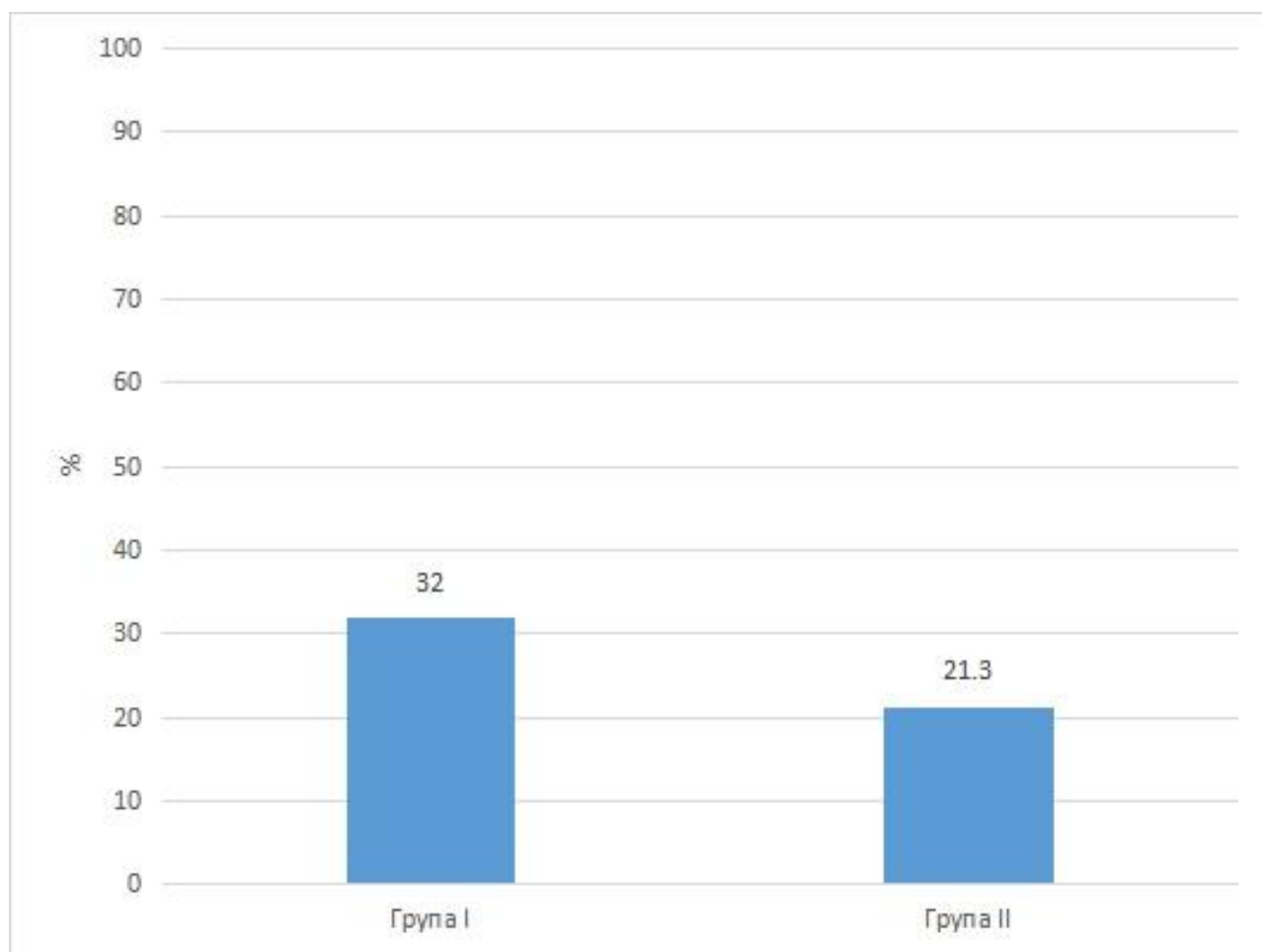


Рис. 3.4.1 Розподіл досліджуваних з атеросклерозом у групах I та II у відсотках

На відміну від попередніх факторів у групі I була помітна незначна перевага в кількості жителів села над жителями міста — 14 (58,4%) проти 10 (41,6%) (рис. 3.4.2). Не менш цікавою виявилася ситуація і за статевим розподілом, за яким

жінок та чоловіків було порівну: по 12 осіб (50%) (рис. 3.4.2). За віковим складом переважала похила вікова категорія — 15 осіб (62,5%). 3 особи належали до середнього віку (12,5%), а 6 до старечого (25%) (рис. 3.4.2).

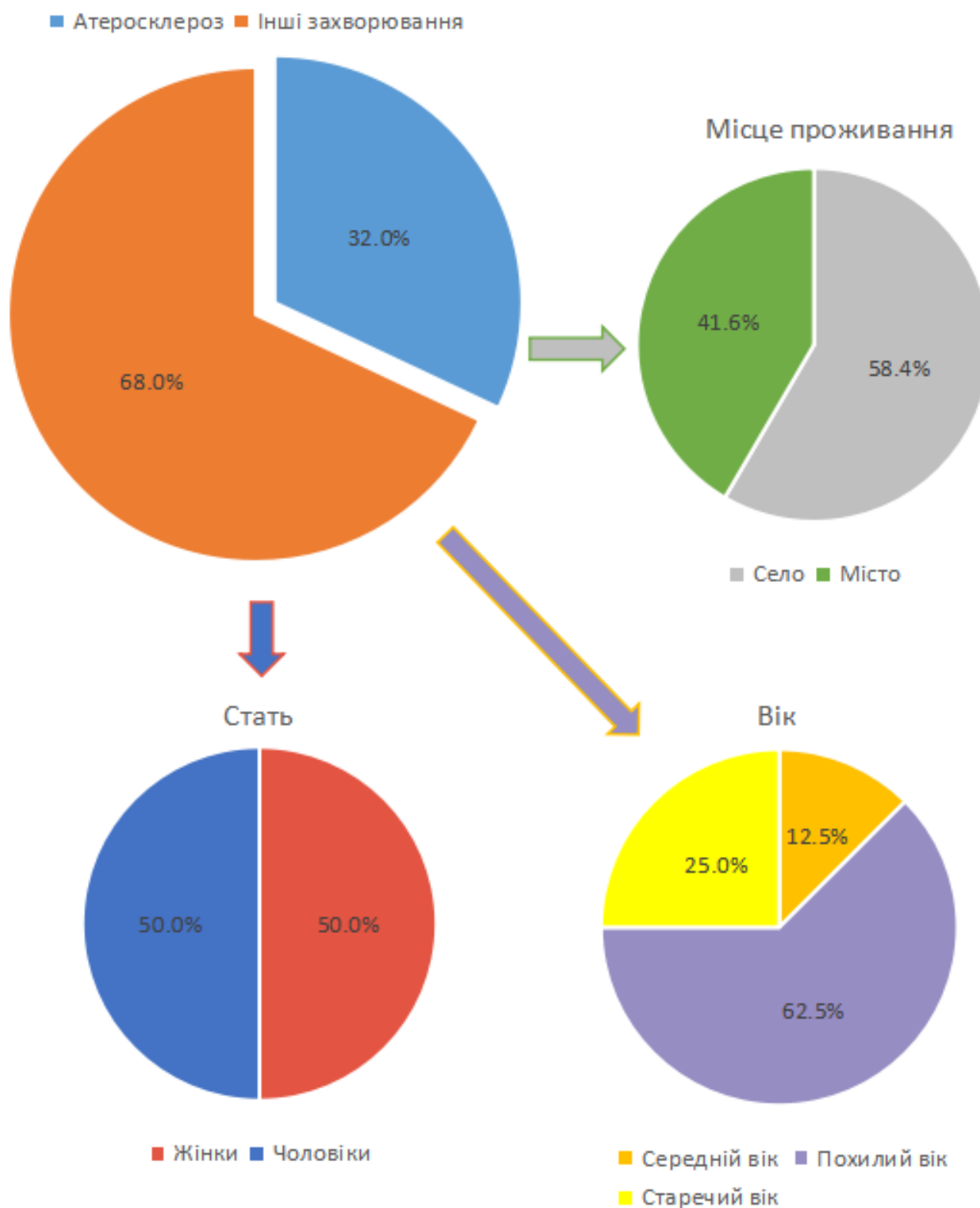


Рис. 3.4.2 Розподіл досліджуваних з атеросклерозом за місцем проживання, віком та статтю у групі І у відсотках

У групі II розподіл за місцем проживання був схожим: 10 осіб проживало в селі (62,5%), і тільки 6 у місті (37,5%). Проте за статтю значну перевагу мали жінки — 11 осіб (68,7%) проти 5 осіб чоловічої статі (31,3%). Віковий розподіл виявився ще цікавішим, адже були представлені тільки 2 вікові групи: похила — 10 осіб (62,5%) та середня — 6 осіб (37,5%).

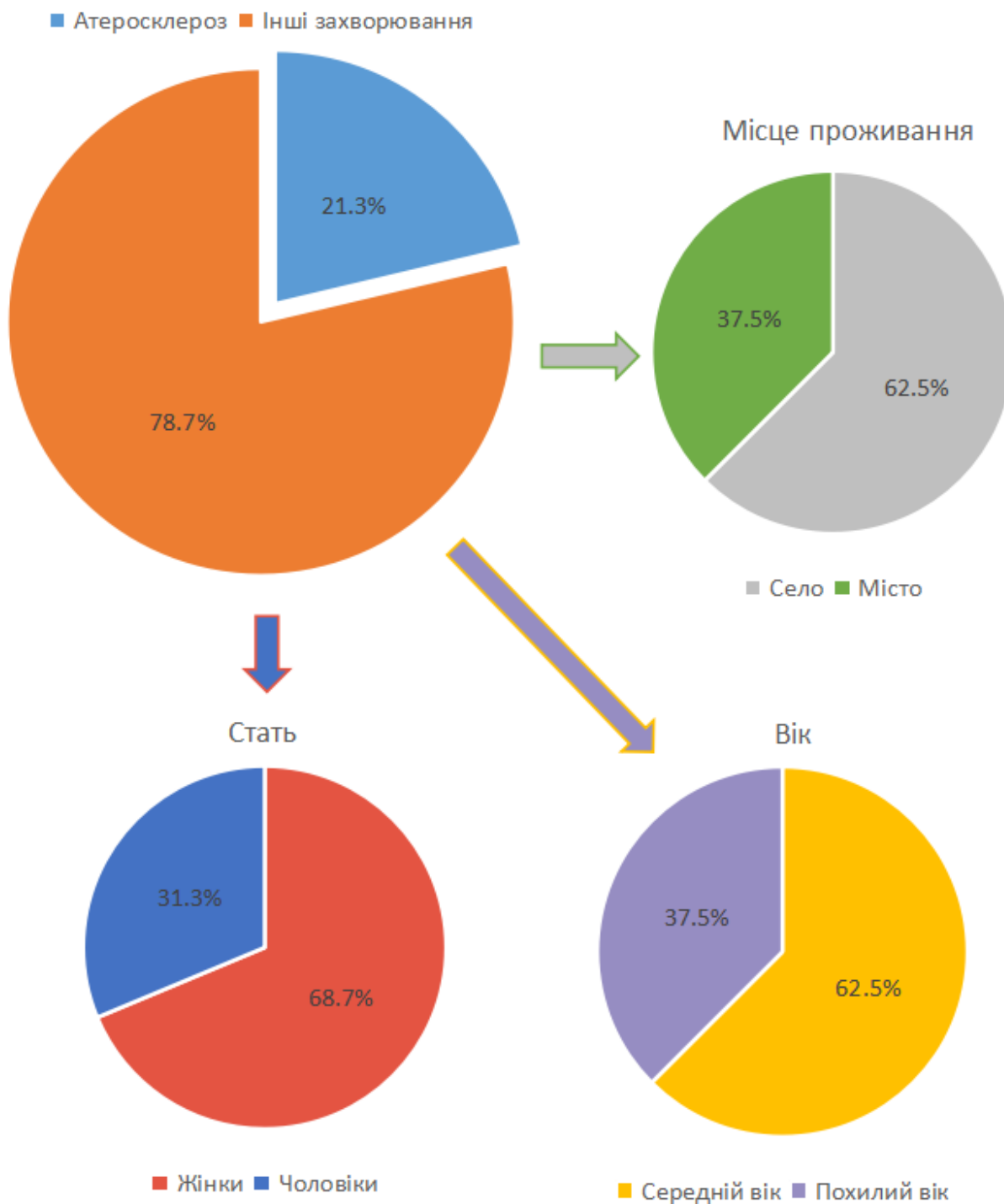


Рис. 3.3.2 Розподіл досліджуваних з атеросклерозом за місцем проживання, віком та статтю у групі II у відсотках

Завершальним етапом вивчення атеросклерозу як фактора ризику виникнення інсульту було визначення ВР та 95%ДІ, які становили 1,29 та 0,94-1,79 відповідно. Такі дані підтверджую статистичну репрезентативність атеросклерозу, як фактора ризику виникнення ішемічного інсульту, в нашому дослідженні.

3.5 Визначення значимості тютюнопаління як фактора ризику виникнення інсульту, його розподіл серед досліджуваних

Поширеність тютюнопаління в Україні складає 34,2% серед всього дорослого населення, в той час як у Великобританії - 26,5%, а в США - 23,6%. Паління як фактор ризику інсульту вперше відзначено в 1988 р. [182]. Вплив паління на розвиток ішемічного інсульту остаточно не з'ясовано, ймовірно, воно є багатогранним і в першу чергу пов'язано зі стимулюванням розвитку атеросклерозу [88]. Німецькі автори [143], які вивчали вплив і поширеність факторів ризику виникнення інсульту серед населення Німеччини, прийшли до висновку, що паління збільшує ризик ішемічного інсульту в 2-4 рази, поступаючись за цим значенням лише миготливій аритмії, артеріальній гіпертензії та атеросклерозу [143]. У сучасних дослідженнях паління розцінюється як фактор опосередкований, тобто такий, що викликає ряд захворювань, які в свою чергу підвищують ризик розвитку ішемічного інсульту [88].

Паління призводить до стійкого скорочення м'язового шару артерій, що сприяє виникненню артеріальної гіпертензії і атеросклерозу. Під впливом паління в крові підвищується концентрація загального холестерину і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Викликана гіпоксія уповільнює розчеплення ЛПНЩ в лізосомах, а також сприяє проліферації гладком'язових клітин артерій [55, 96]. Шкідливу дію на стінку артерій мають також надлишкова активність кисневих радикалів і зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), що спостерігається при палінні [181]. У курців підвищений ризик розвитку ЦД 2-го типу, при цьому паління збільшує ураження судин при ЦД. У дослідженні, що включало 10914 осіб, було встановлено, що прогресування атеросклерозу

збільшується на 50% при активному палінні і на 20% при постійному впливі тютюнового диму [96].

За даними M. Girot, в 2009 р. до 1/4 всіх інсультів були безпосередньо пов'язані з палінням, досягаючи 50% у молодих пацієнтів з криптогенним генезом ішемічного інсульту. Паління збільшує ризик ішемічного інсульту в 2 рази, а субарахноїдального крововиливу — в 3 [83]. За даними R. Shinton і G. Beevers, паління збільшує ризик виникнення інсульту в 1,5 рази, а у інтенсивних курців - в 3 рази [158]. Автори провели аналіз 32 незалежних досліджень. Ризик інсульту, пов'язаного з палінням, склав 1,5 (95% ДІ 1,4-1,6) [97, 98, 99, 100, 158].

Важливу інформацію про фактори ризику ЗСК, в тому числі й інсульту, принесло Фрамінгемське дослідження, яке триває й донині [180]. Вплив паління на захворюваність інсультом вивчався у 4255 чоловіків і жінок у віці від 36 до 68 років, у яких в анамнезі не було ні інсульту, ні транзиторних ішемічних атак. За 26 років спостереження в цій когорті пацієнтів відбулося 459 інсультів. Паління в цьому дослідженні було третім за значенням (після віку і артеріальної гіпертензії) фактором ризику розвитку інсульту. Ризик інсульту збільшувався також в залежності від кількості випалених цигарок [182]. Ризик інсульту у злісних курців (більше 40 цигарок в день) був в 2 рази вище, ніж у тих, що палять помірно (менше 10 цигарок в день). Ті, хто відмовився від паління мали такий же ризик розвитку інсульту, як і некурці [87]. Ризик інсульту значно зменшувався через 2 роки і через 5 років після відмови від паління і був таким же, як у тих, хто ніколи не палив [182]. Рівень фібриногену був значно вище у курців, ніж у некурців, збільшення цього показника спостерігалось у всіх курців незалежно від статі. У тих, хто кинув палити рівень фібриногену був приблизно такий самий, як і в некурців [182].

Зв'язок між інтенсивністю паління і ризиком розвитку ішемічного інсульту в молодій етнічно неоднорідній групі показано V.M. Bhat і співавт. [54]. У курців і в тих, хто ніколи не палив відношення ризиків склало 2,6; не виявлено відмінностей у ризику ішемічного інсульту у жінок, які ніколи не палили і тих

жінок, які кинули палити. Ризик інсульту зростав у міру збільшення числа випалених цигарок (таблиця 3.5.1) [54].

Таблиця 3.5.1

Зв'язок відносного ризику інсульту з кількістю випалених цигарок за день

| Кількість випалених цигарок в день | Відносний ризик (ВР) | Довірчий інтервал (ДІ) 95% | p |
|---|---------------------------------|---------------------------------------|----------|
| 1-10 | 2,2 | 1,5—3,3 | <0,001 |
| 11-20 | 2,5 | 1,6—3,8 | <0,001 |
| 21-39 | 4,3 | 1,8—10 | <0,009 |
| >40 | 9,1 | 3,2—26 | <0,001 |

У 2017 році в Китаї було проведене масштабне дослідження, участь в якому взяло 371 мільйон курців звичайних цигарок та 12,6 мільйонів курців електронних цигарок, 340,2 мільйона некурців, які були піддані впливу тютюнового диму вдома [173]. Потрібно зауважити, що це дослідження було ретроспективним і порівнювало отримані дані із даними 1990 року. В результаті дослідження було встановлено що більше 50% всіх смертей від тютюнопаління в 1990 році припало на два захворювання – хронічне обструктивне захворювання легень (372,16 тис., 95% ДІ = 335,67–405,46) та... інсульт (212,84 тис., 95% ДІ = 194,65–233,63). У 2017 році перше місце змінилося і основною причиною став рак трахеї, бронхів або гортані (391,54 тис., 95% ДІ = 367,27–415,68) та друге місце все ще було за інсультом (372,13 тис., 95% ДІ = 345,81–400,76). Цікаво, що для обох статей ВР був майже однаковим [173].

Проведене у 2010 році американськими вченими дослідження встановило, що паління цигарок є першим серед всіх інших модифікованих факторів ризику виникнення інсульту [177]. На його долю припадає 140 000 інсультів і понад 5 мільйонів років потенційного життя, що втрачається в США щорічно. Паління збільшує ризик інсульту в 3-4 рази, а вплив тютюнового диму в будинку збільшує

його ризик в 1,5 рази [103, 177]. Окрім ризику для здоров'я, паління також є великою фінансовою проблемою, оскільки спричиняє економічний тягар у США у вигляді приблизно 193 мільярдів доларів на рік. У США поширеність паління серед дорослих складає приблизно 20% і залишається практично сталою за останні 25 років. Паління частіше зустрічається у незастрахованих дорослих (18–44 років) чоловіків низького соціально-економічного статусу. Проте є чіткі докази того, що відмова від паління сильно знижує ймовірність виникнення багатьох захворювань. Між палінням цигарок та ризиком інсульту існує така залежність: "чим більше ви палите, тим більший ризик інсульту". Відмова від паління знижує ризик інсульту і повертає його до рівня некурців через 2-5 років [177].

Отже, паління є вагомим модифікованим фактором ризику виникнення інсульту, який діє через інші захворювання: атеросклероз, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет тощо. У нашому дослідженні палили 21 особа з групи I та 26 осіб з групи II, що склало 28% та 34,7% відповідно (рис. 3.5.1).

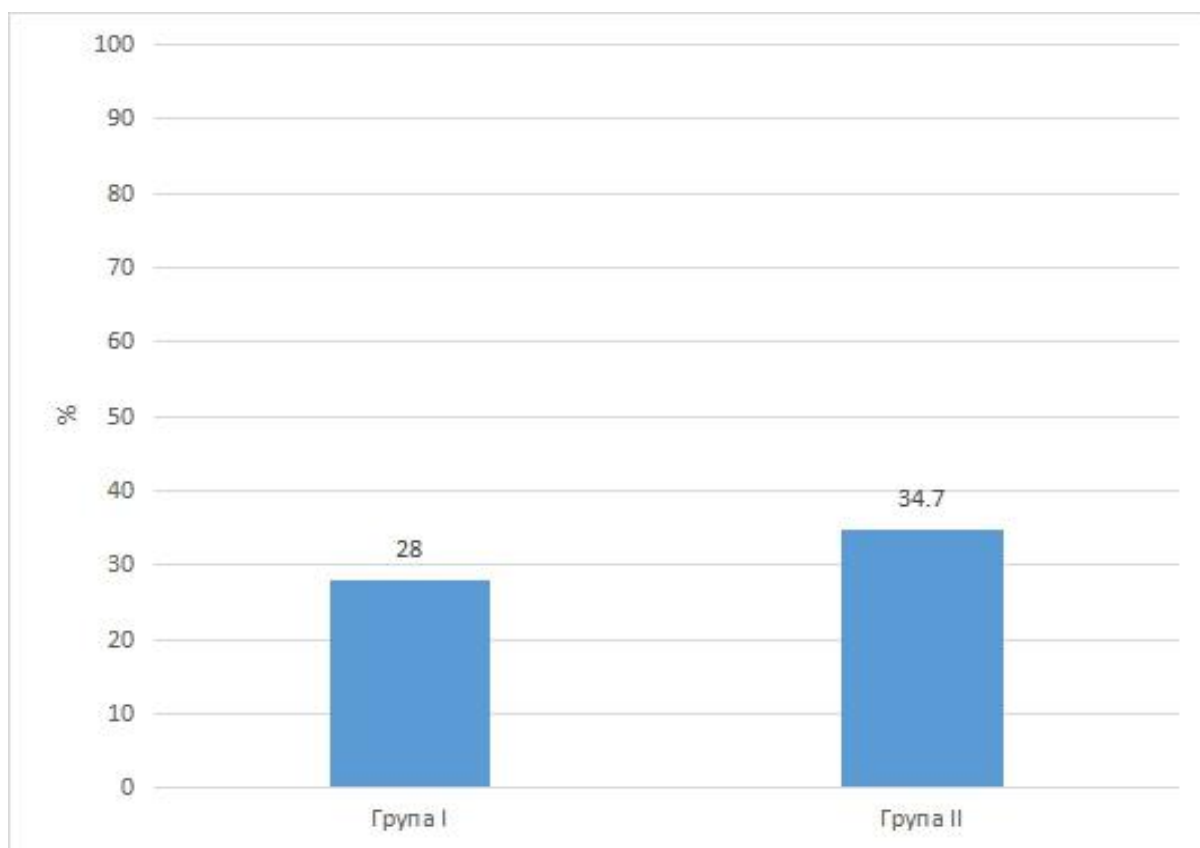


Рис. 3.5.1 Розподіл досліджуваних з тютюнопалінням у групах I та II у відсотках

Розподіл курців у основній досліджуваній групі за статтю та місцем проживання мав наступний вигляд: чоловіків було набагато більше, ніж жінок: 16

осіб (76,2%) проти 5 осіб жіночої статі (23,8%) (рис. 3.5.2); незначно більше, спостерігалось жителів міста — 12 (57,2%), ніж села — 9 (42,8%) (рис. 3.5.2). Були представлені 3 вікові категорії: 3 особи середнього віку (14,3%), 2 особи старечого (9,5%) і найбільше осіб похилого віку — 17 (76,2%) (рис. 3.5.2).

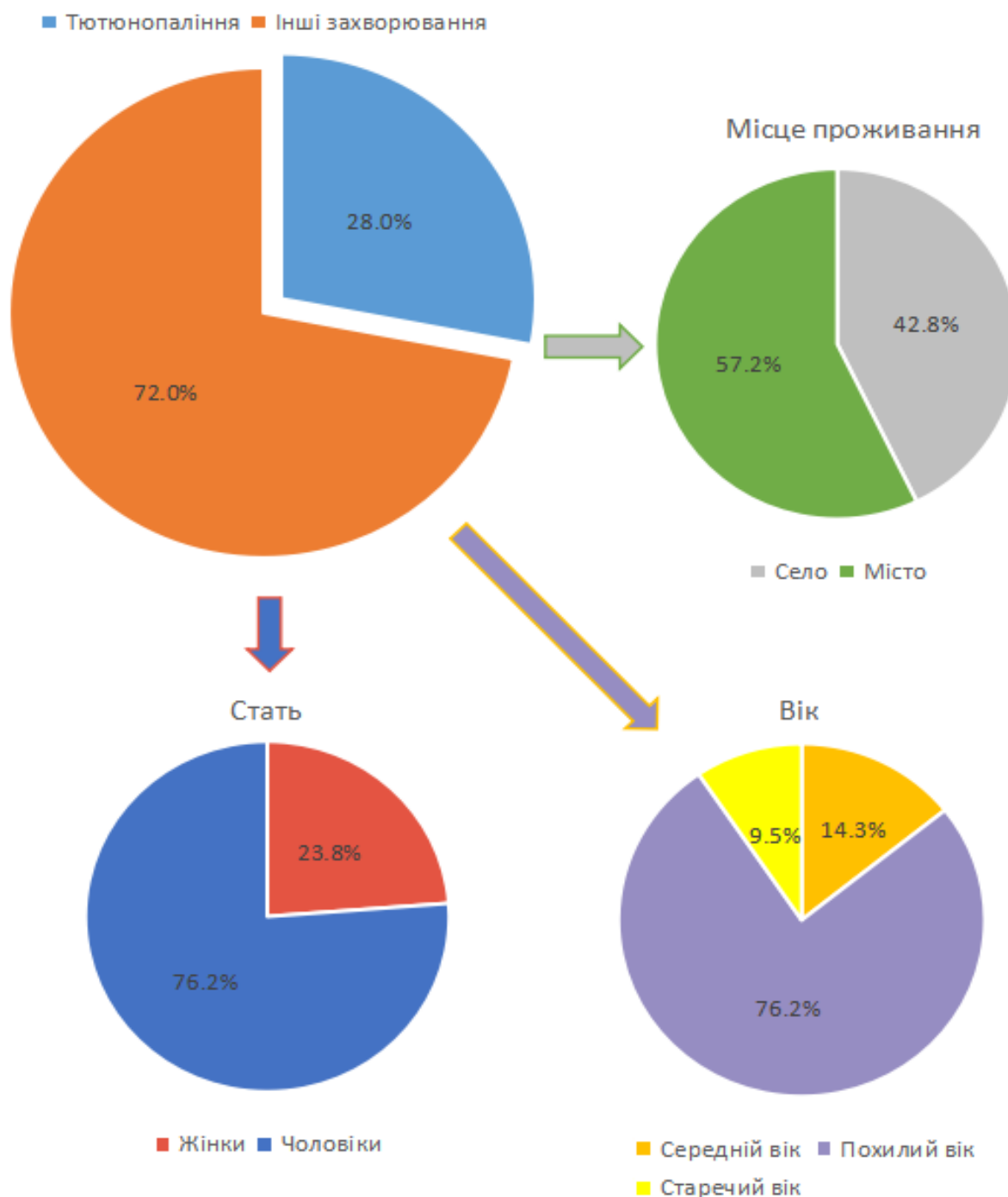


Рис. 3.5.2 Розподіл досліджуваних з тютюнопалінням за місцем проживання, віком та статтю у групі І у відсотках

У групі II курців, що належать до чоловічої статі було більше: 18 осіб (69,3%) проти 8 осіб жіночої статі (30,7%) (рис. 3.5.3). Тотальна більшість проживала в селі: 20 осіб (76,9%) і тільки 6 осіб в місті (23,1%) (рис. 3.5.3). За віком були представлені 3 категорії: 5 осіб середнього віку (19,2%), 19 осіб похилого віку (73,1%) та 2 особи старечого віку (7,7%) (рис. 3.5.3).

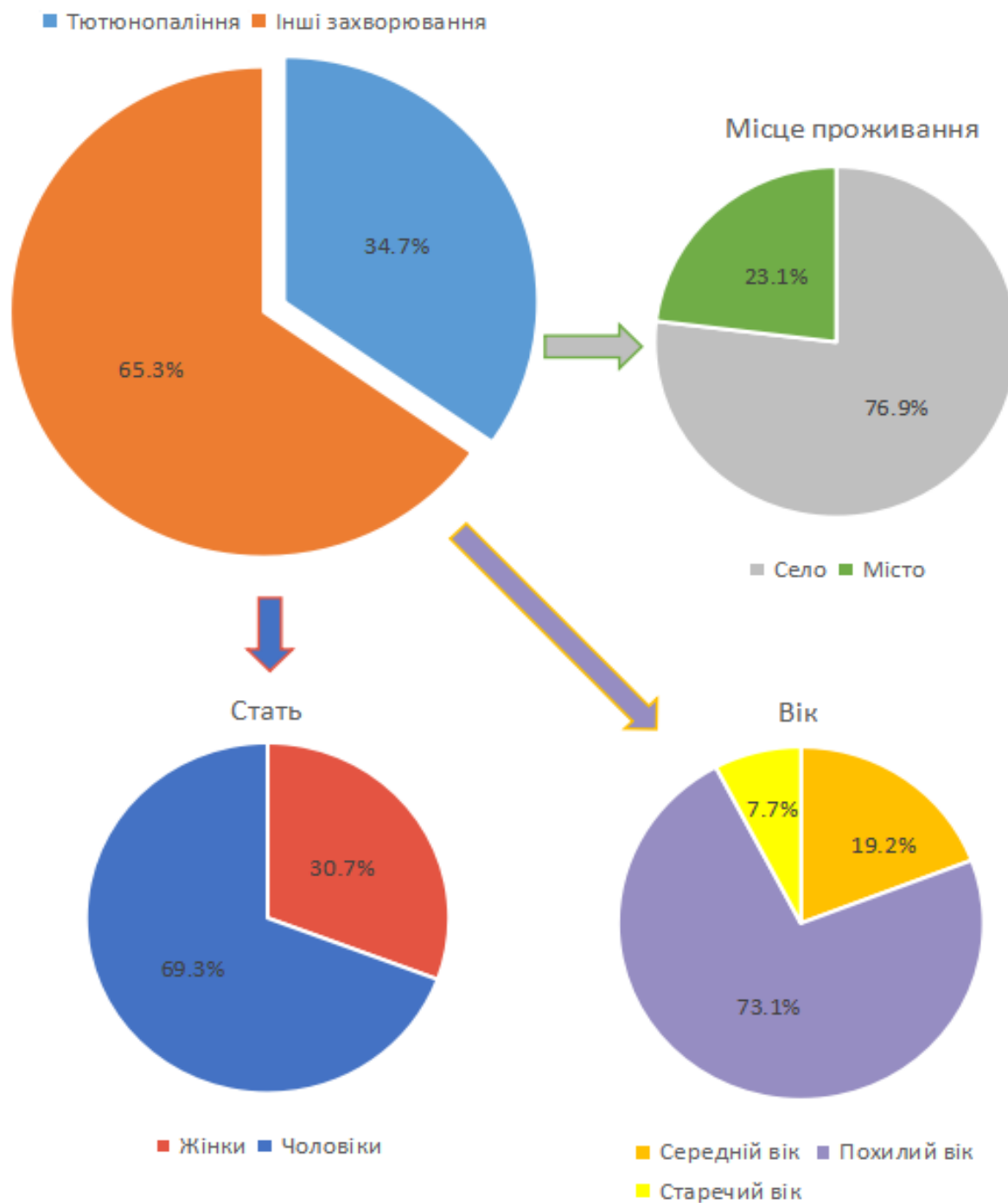


Рис. 3.5.3 Розподіл досліджуваних з тютюнопалінням за місцем проживання, віком та статтю у групі II у відсотках

Як і з попередніми факторами ризику, останнім кроком було визначення ВР та 95% ДІ. За підрахунками ВР становив 0,85 при 95% ДІ 0,59-1,23. Такі дані дають підстави вважати паління статистично нерепрезентативним та не брати його до уваги у подальшому нашому дослідженні.

3.6 Визначення значимості цукрового діабету як фактора ризику виникнення інсульту, його розподіл серед досліджуваних

Наступний дуже важливий фактор ризику виникнення інсульту є цукровий діабет. В проведеному українськими вченими дослідженні, ЦД при інсульті спостерігався у 368 (23,9 %) осіб [26, 32]. За даними ВООЗ та міжнародної діабетичної федерації чисельність хворих на ЦД у 2019 році складає приблизно 463 мільйони дорослих (20-79 років); до 2045 року ця цифра зросте до 700 мільйонів [10, 171]. При ЦД 2-го типу, який має місце у 90% пацієнтів, діагноз в більшості випадків встановлюється лише через 8-10 років після появи перших доклінічних ознак захворювання. На момент постановки діагнозу практично у кожного п'ятого пацієнта вже є ті чи інші системні ускладнення ЦД, що в кілька разів підвищують ризик виникнення ішемічного інсульту [10, 17].

ЦД характеризується хронічною гіперглікемією, що розвинулася в результаті інсулінової недостатності. Причиною інсулінової недостатності може бути порушення секреції гормону або дії інсуліну – інсулінорезистентність. Токсичний вплив гіперглікемії, як правило, обмежений не тільки ендотеліальними клітинами сітківки ока, мезангіальними клітинами ниркових клубочків та ендоневральними судинами периферичних нервів, а й більш крупними судинами різних органів, наприклад, мозку [10, 20, 155]. Саме в цих клітинах при гіперглікемії швидкість трансмембранного транспорту глюкози залишається високою, що веде до підвищення внутрішньоклітинної концентрації глюкози. Надлишок глюкози всередині клітин призводить до активації альтернативних шляхів її метаболізму, що супроводжується підвищенням продукції активних форм кисню (АФК), зниженням утворення відновленого глутатіону (одного з ендогенних антиоксидантів) і формуванням оксидантного стресу. В умовах гіперглікемії спостерігається надмірне утворення проміжних і кінцевих продуктів

глікозилювання, що пов'язане із запальними процесами, пошкодженням судинної стінки, ендотеліальною дисфункцією, порушенням кровотоку, а також зі змінами структури білкових рецепторів, що призводить до розвитку інсулінорезистентності. В сукупності, всі ці фактори значно підвищують імовірність розвитку ішемічного інсульту [52, 71].

Зазвичай, мікро- та макросудинні ускладнення нерідко є першими клінічними симптомами ЦД. Х. Du et al. (2006) показали, що порушення передачі сигналів інсуліну – інсулінорезистентність призводить до зростання потоку вільних жирних кислот з адипоцитів в ендотеліальні клітини артерій [10]. В мітохондріях ендотеліальних клітин відбувається окиснення вільних жирних кислот з підвищеною продукцією АФК і подальшою окисною інактивацією простагліцинінази і ендотеліальної синтетази оксиду азоту – двох основних антиатерогенних ферментів, рівні яких знижені у пацієнтів, які страждають на ЦД [82, 101]. Автори припустили, що розглянуті механізми пошкодження кровоносних судин у хворих на ЦД сприяють прискоренню атерогенезу та розвитку артеріальної гіпертензії і, відповідно, підвищують ризик ішемічного інсульту [10, 174].

Велике значення в розвитку ЦВП (в тому числі ішемічного інсульту) при ЦД 2-го типу належить атеросклеротичному ураженню саме сонних і хребтових артерій [116]. Хронічна гіперглікемія та асоційовані з нею метаболічні порушення відіграють значну роль [47, 106]. У хворих на ЦД 2-го типу каротидний стеноз внаслідок атеросклерозу зустрічається в 3 рази частіше, ніж у осіб з нормальним глікемічним профілем. Японські дослідники встановили наявність міцного позитивного зв'язку між товщиною комплексу «інтима - медіа» сонної артерії і ризиком ішемічного інсульту у хворих на ЦД 2-го типу [37, 170].

За даними UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) вплив ЦД відбивається на всіх трьох структурно-функціональних рівнях судинної системи мозку: магістральних артеріях голови, які є мішенями атеросклеротичного процесу; інтракраніальних перфоруєчих судинах, які є об'єктом артеріальної гіпертензії та на рівні мікроциркуляторного русла, де розвиваються дисметаболічні процеси,

викликані гіперглікемією [12, 111]. Крім зазначених порушень, при ЦД спостерігається зміна функції формених елементів крові: гіперактивність тромбоцитів зі збільшенням схильності до адгезії і агрегації, підвищення вироблення тромбоксану, зниження чутливості тромбоцитів до простагліну, зменшення тривалості їх життя. Виявляються й інші зміни системи гемостазу: підвищення рівня фібриногену, збільшення активності VII і VIII факторів згортання крові, зниження рівня антитромбіну III, протеїнів C і S, тромбомодуліну тощо [25, 38]. Все це позначається на реологічних властивостях крові. Отже, мають місце всі три складові тромбогенеза за Вірховом, що визначають підвищений ризик артеріального тромбозу і ішемічного ушкодження при ЦД [25].

В даний час дані великомасштабних досліджень (понад 300 тис. хворих на ЦД 2-го типу) дозволили довести, що ЦД є потужним і незалежним чинником ризику розвитку миготливої аритмії, яка теж є чинником ризику виникнення інсульту [1, 116]. На думку китайських вчених, процеси, що відбуваються при порушенні вуглеводного обміну, тісно пов'язані з механізмами формування ритму серця, що і визначає зв'язок миготливої аритмії і ЦД [166].

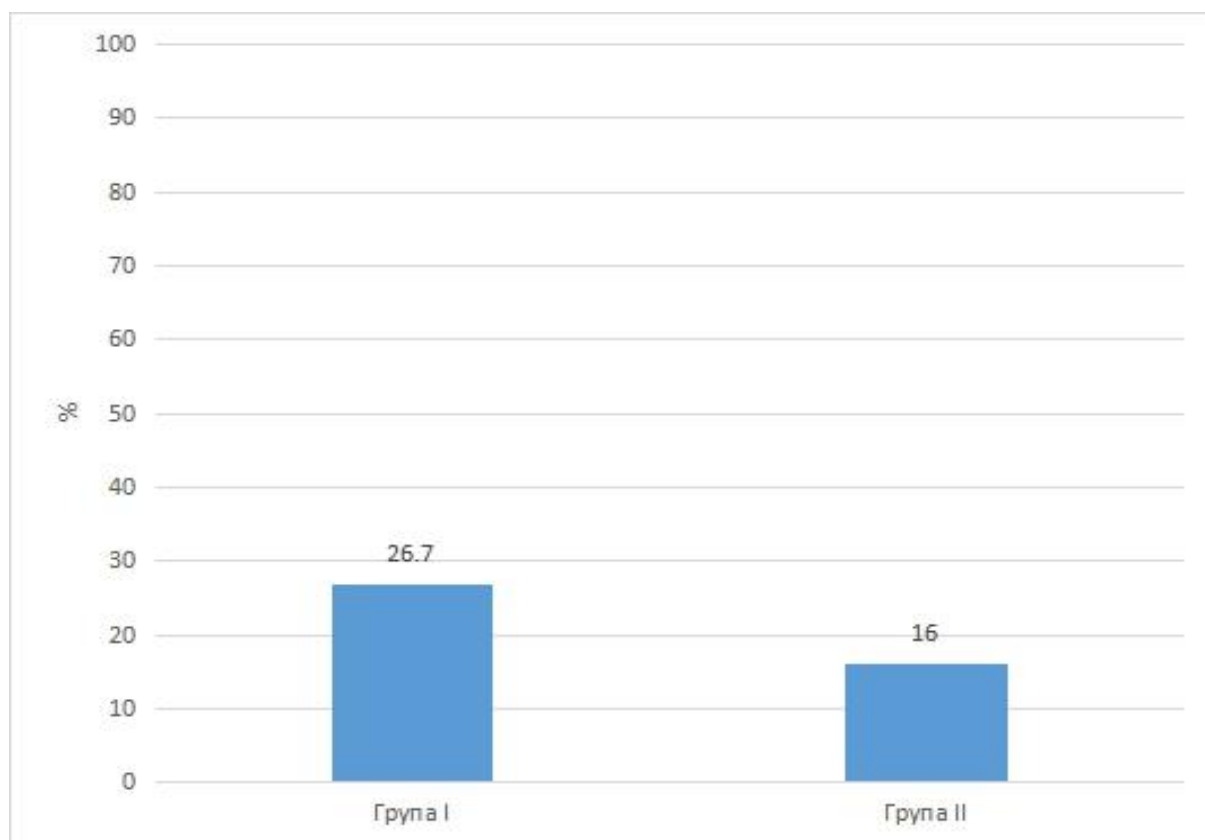


Рис. 3.6.1 Розподіл досліджуваних з цукровим діабетом у групах I та II у відсотках

Отже, цукровий діабет є, безумовно, дуже важливим фактором ризику розвитку ішемічного інсульту, адже може впливати на нього як безпосередньо – через токсичну дію гіперглікемії на клітини судин головного мозку, так і опосередковано – через артеріальну гіпертензію, атеросклероз та миготливу аритмію, тому ЦД, обов’язково, вивчався і у даній роботі. Кількість хворих на ЦД у нашій вибірці була відносно низькою, що в одній, що в іншій групі, і склала 20 (26,7%) та 12 осіб (16%) відповідно (рис. 3.6.1).

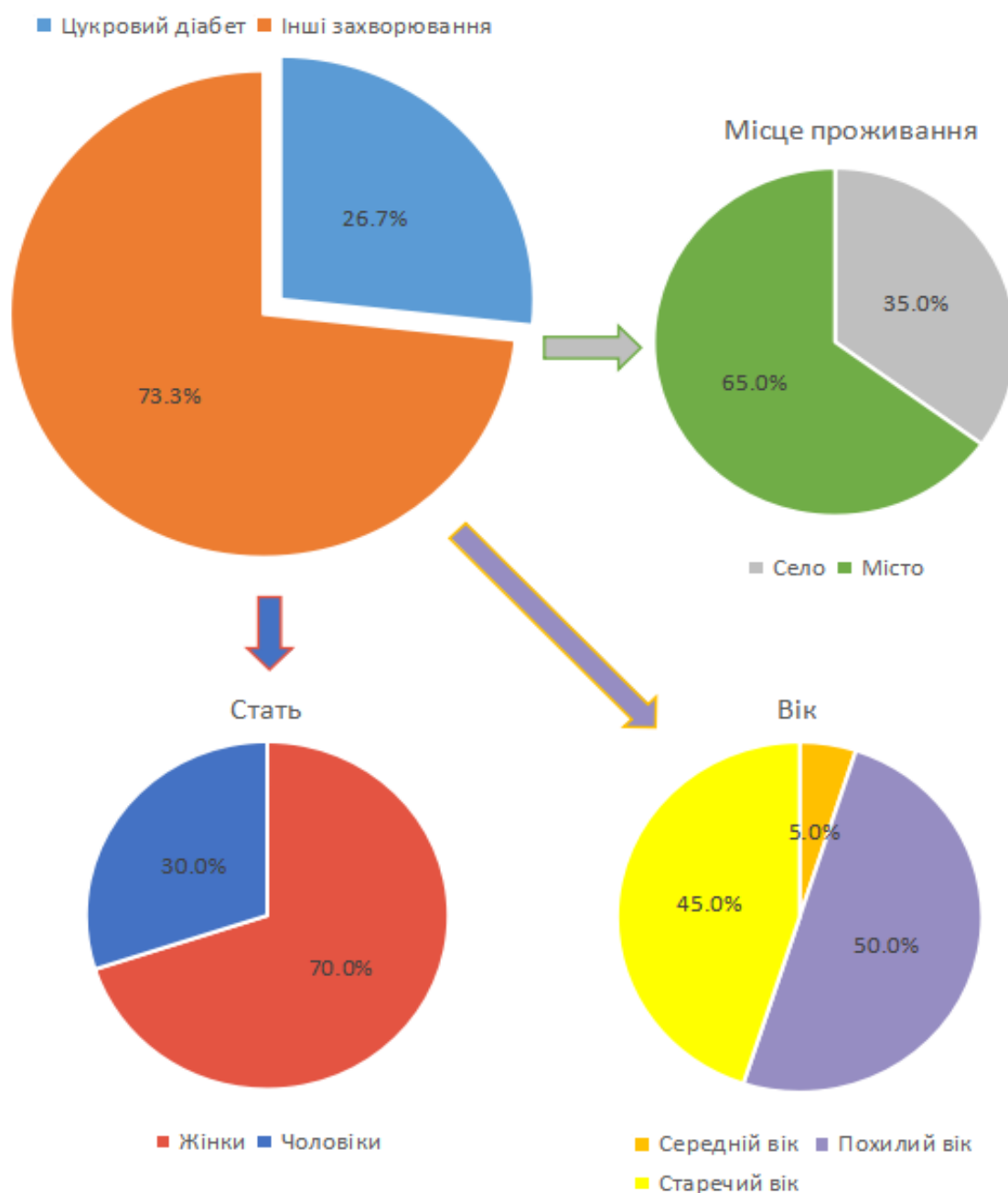


Рис. 3.6.2 Розподіл досліджуваних з цукровим діабетом за місцем проживання, віком та статтю у групі I у відсотках

Було виконано розподіл пацієнтів за статтю, місцем проживання та віком. У групі I переважну більшість склали люди, що проживають в місті — 13 осіб (65%); жителів села було тільки 7 осіб (35%) (рис. 3.6.2). Ще більшу перевагу має жіноча стать: 14 осіб (70%) проти 6 осіб чоловічої статі (30%) (рис. 3.6.2). Дану вибірку представляють три вікові категорії: 1 особа середнього віку (5%), 10 осіб похилого віку (50%) та 9 осіб старечого віку (45%) (рис. 3.6.2).

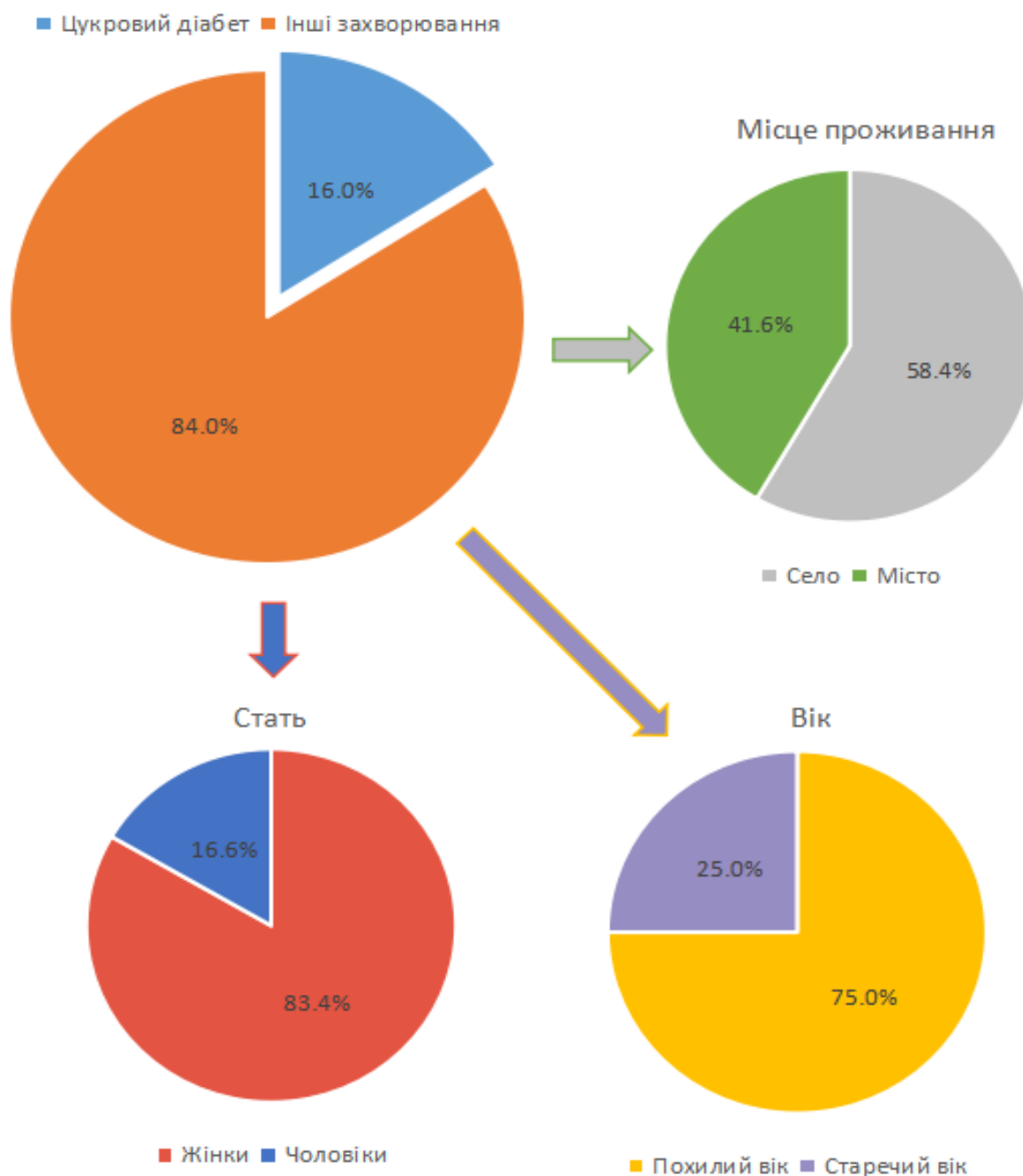


Рис. 3.6.3 Розподіл досліджуваних з цукровим діабетом за місцем проживання, віком та статтю у групі II у відсотках

Результати розподілу у групі II дещо відрізнялися. Більшість обстежуваних проживало в селі — 7 осіб (58,4%); жителів міста було тільки 5 осіб (41,6%) (рис. 3.6.3). Проте за статтю розподіл виявився схожим: 10 осіб жіночої статі (83,4%) проти 2 осіб чоловічої (16,6%) (рис. 3.6.3). Також особливістю цієї когорти є те, що наявні представники тільки двох вікових категорій: 9 осіб похилого віку (75%) та 3 особи старечого (25%) (рис. 3.6.3).

Кінцевою частиною опрацювання даного фактора ризику є підрахунки ВР та 95% ДІ, які становили у даному випадку 1,34 та 0,96-1,87 відповідно. Дані результати підтверджують статистичну значимість ЦД як фактора ризику виникнення ішемічного інсульту в нашому дослідженні.

3.7 Визначення значимості фібриляції передсердь як фактора ризику виникнення інсульту, її розподіл серед досліджуваних

ФП є одним з найбільш частих і соціально значущих порушень ритму серця [4]. Під цим терміном розуміється патологічний нерегулярний серцевий ритм з хаотичною генерацією збудження в області передсердь [49]. У проведеному українськими вченими дослідженні на ФП страждала 451 особа (29,2 %) [28].

Існують дві теорії виникнення ФП: наявність одного або декількох фокусів зі швидкою імпульсацією та наявність однієї або безлічі дрібних хвиль (петель) порушення за типом re-entry (повторний вхід збудження) [131]. Проте найбільшу небезпеку несе саме те, що під час самого тріпотіння є дуже велика ймовірність відривання тромбу і переміщення його по кровоносній системі до різних органів, в тому числі й до головного мозку. Таким чином неклапанна ФП є причиною 45% кардіоемболічних інсультів [4]. Проте зрозуміло, що для початку необхідне утворення тромбу, чому ФП також сприяє.

В США ФП є причиною госпіталізації більше половини кардіоемболічних інсультів, що становить від 15% до 31% від усіх ішемічних інсультів [172]. За деякими даними, ФП є причиною 15-20% ішемічних інсультів [49]. За даними Фремінгемського дослідження середній вік хворих з ФП близько 75 років. Вважається, що при існуючій тенденції до старіння населення захворюваність ФП за наступні 50 років зросте в 2,5 рази [41, 132]. Відмінності в кількості появи

нових випадків ФП з урахуванням статі нівелюються зі збільшенням віку [44]. Ризик розвитку інсульту при перманентній і пароксизмальній формах ФП приблизно однаковий і в 4-5 разів вище, ніж в осіб без ФП [45, 80]. При цьому інсульт може бути першим клінічним проявом, не діагностованої до цього ФП. Слід підкреслити, що серед пацієнтів з ФП можна виділити групи осіб з різним ризиком розвитку інсульту: від середніх 3-4% в рік, до 20-кратного зростання в залежності від віку та наявних клінічних порушень [49].

Крім того, цікавим є поєднання ФП з іншими чинниками ризику виникнення інсульту. В останні роки для оцінки ризику розвитку ішемічного інсульту при ФП найбільш широко використовується шкала CHA₂DS₂-VASc, яка включає кілька основних незалежних чинників ризику (таблиця 3.7.1) [139].

Таблиця 3.7.1

Шкала CHA₂DS₂-VASc

| Фактори ризику | Бали |
|---|------|
| Серцева недостатність/систолічна дисфункція лівого шлуночка | 1 |
| АГ | 1 |
| Вік більше 75 років | 2 |
| ЦД | 1 |
| Інсульт/ТІА/системна тромбемболія | 2 |
| Захворювання судин | 1 |
| Вік 62-75 років | 1 |
| Жіноча стать | 1 |
| Максимальне значення | 9 |

У 2010 р. використання шкали CHA₂DS₂-VASc для оцінки ризику ішемічного інсульту при ФП було включено в рекомендацій Європейського товариства кардіологів [58]. Інформативність шкали CHA₂DS₂-VASc

підтверджена в декількох клінічних дослідженнях, серед яких особливо слід відзначити відносно недавнє велике дослідження, яке включало дані 73538 пацієнтів з ФП, які не отримували антикоагулянтну терапію [11, 19, 26, 90, 139].

Абревіатура CHA₂DS₂-VASc походить від перших букв англomовних назв індивідуальних факторів ризику виникнення інсульту; чим вище бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc, тим вище ризик виникнення інсульту, і навпаки (таблиця 3.7.2) [139].

Таблиця 3.7.2

Зв'язок суми балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc з очікуваною частотою інсультів

| Сума балів за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc | Очікувана частота інсультів за рік, % |
|---|---------------------------------------|
| 0 | 0,2 |
| 1 | 1,3 |
| 2 | 2,2 |
| 3 | 3,2 |
| 4 | 4,0 |
| 5 | 6,7 |
| 6 | 9,8 |
| 7 | 9,6 |
| 8 | 6,7 |
| 9 | 15,2 |

Отже, можна зробити висновок, що ФП це один з найнебезпечніших факторів ризику виникнення інсульту. Хоча він і не є дуже поширеним, проте, на відміну від інших, цей чинник є миттєвим і високолетальним. Звичайно, ФП була включена до дослідження, проте було виявлено тільки 26 осіб з даною патологією: 18 людей в основній досліджуваній групі (особи, що перенесли інсульт)—групі I (24%) та 8 людей у контрольній досліджуваній групі (особи, що не мали інсульт в анамнезі)—групі II (10,7%) (рис. 3.7.1).

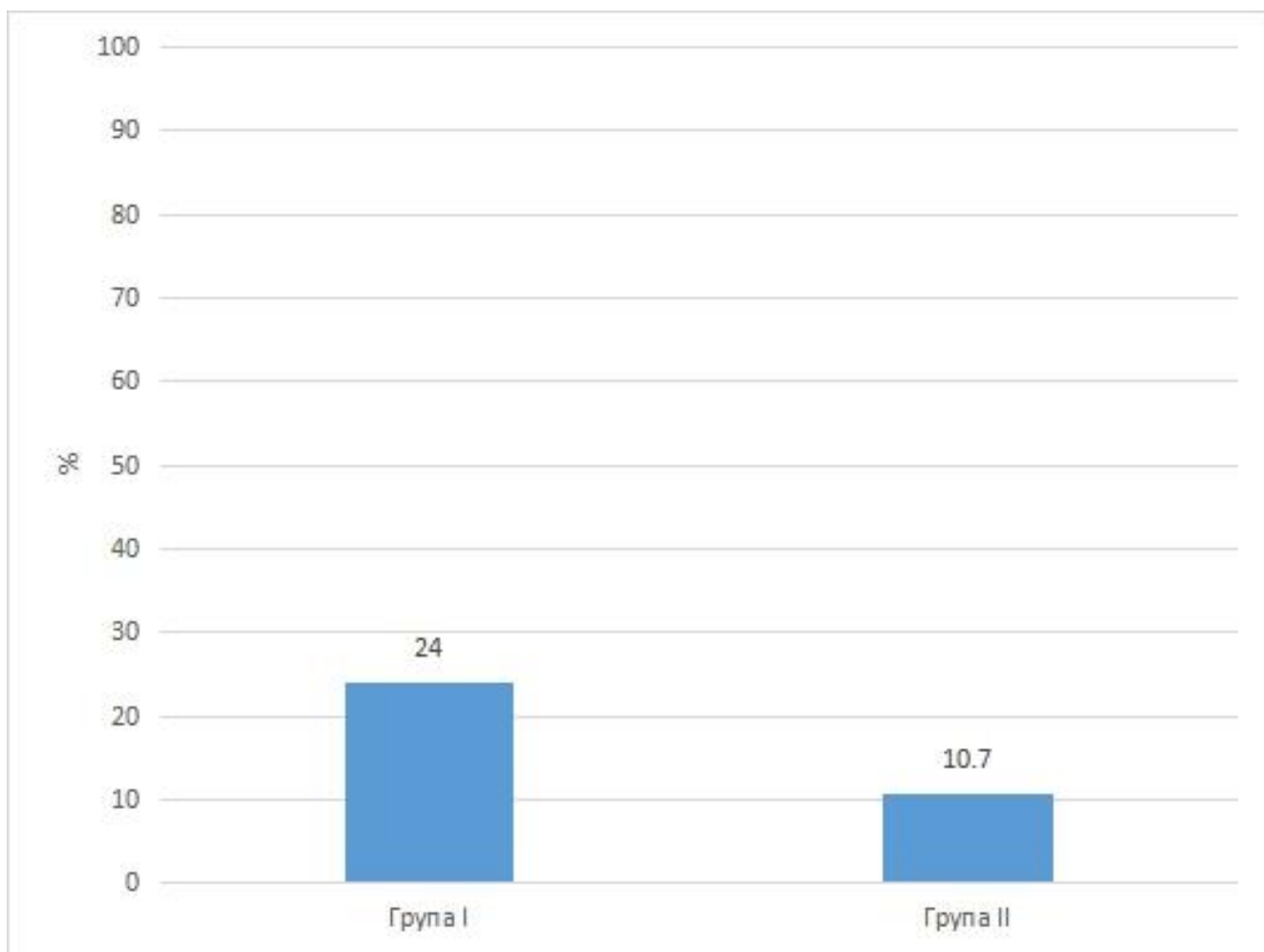


Рис. 3.7.1 Розподіл досліджуваних з фібриляцією передсердь у групах I та II у відсотках

Розподіл за статтю та місцем проживання осіб з ФП у групі I має такий вигляд: 11 осіб належало до жіночої статі (61,2%), а 7 до чоловічої (38,8%); більша частина обстежуваних проживала в місті 13 осіб (72,2%) і тільки 5 осіб проживало в селі (27,8%) (рис. 3.7.2). Як і у випадку з таким фактором ризику як артеріальна гіпертензія тут представлені всі 4 вікові категорії: 1 особа середнього віку (5,6%), 5 осіб похилого віку (27,7%), 11 осіб старечого віку (61,1%) та 1 довгожитель (5,6%) (рис. 3.7.2).

Такий же розподіл було зроблено і в групі II. Тут переважали жителі з села — 5 осіб (62,5%) проти 3 жителів з міста (37,5%) (рис. 3.7.3). Також більше було жінок — 6 осіб (75%), ніж чоловіків — 2 особи (25%) (рис. 3.7.3). Були представлені всі наявні в групі II вікові групи: 1 особа середнього віку (12,5%), 3 особи похилого віку (37,5%) та 4 особи старечого віку (50%) (рис. 3.7.3).

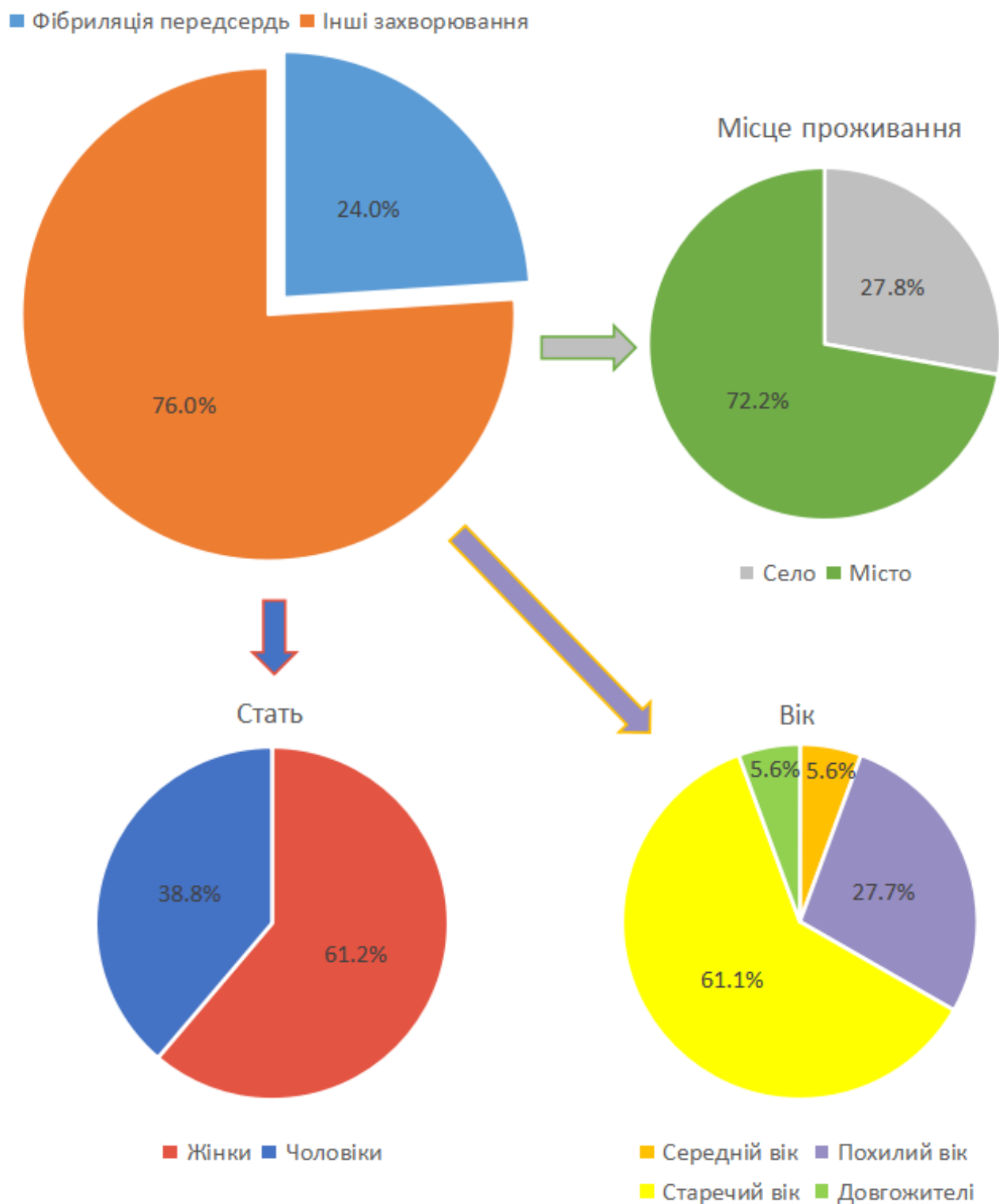


Рис. 3.7.2 Розподіл досліджуваних з фібриляцією передсердь за місцем проживання, віком та статтю у групі І у відсотках

Як завершальний крок було визначено ВР та 95% ДІ. Після статистичних підрахунків ВР становив 1,51, а 95% ДІ — 1,10-2,11. Незважаючи на доволі

невелику представленість фактору в отриманій вибірці, рівень ВР дає підстави вважати дані статистично значущими і розглядати ФП як фактор ризику ішемічного інсульту в подальшому дослідженні.

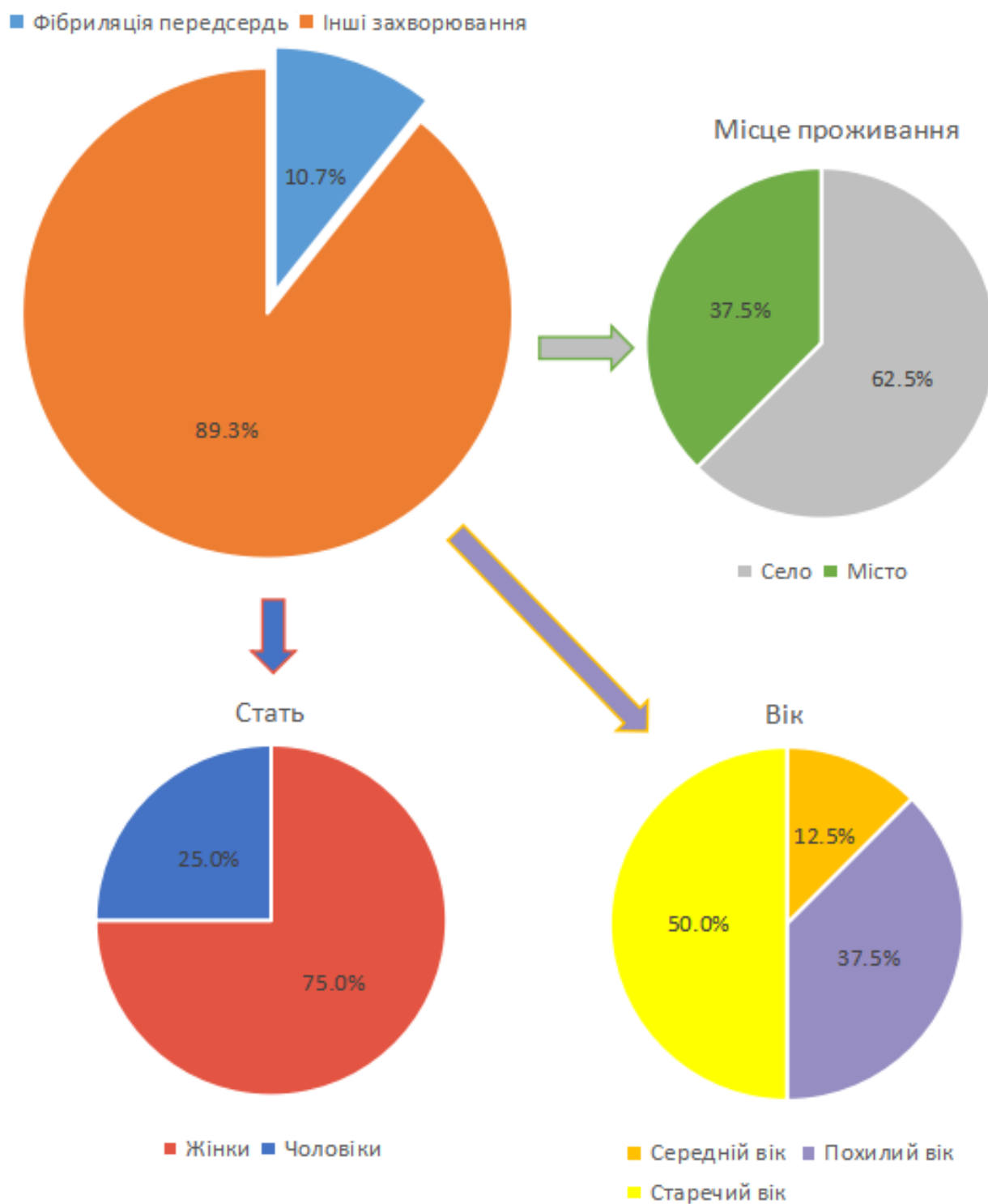


Рис. 3.7.3 Розподіл досліджуваних з фібриляцією передсердь за місцем проживання, віком та статтю у групі II у відсотках

3.8 Визначення значимості надмірного споживання алкоголю як фактора ризику виникнення інсульту, його розподіл серед досліджуваних

Протягом трьох останніх десятиліть було проведено багато досліджень, присвячених зв'язку між споживанням алкоголю і ризиком виникнення інсульту [75]. У ряді досліджень, виконаних у вигляді «випадок-контроль», а також в перспективних когортних дослідженнях був встановлений залежний від дози зв'язок між споживанням алкоголю і ризиком геморагічного та ішемічного інсультів [142]. Причому потрібно зауважити, що даний зв'язок не є прямолінійним, а представлений у формі гіперболи або параболи (J- або U-подібний). Це означає, що вживання великих доз алкоголю точно підвищує ризик інсульту, у той час, як невеликі дози алкоголю (1-2 стандартні порції в день) можуть надавати протективний ефект [69, 70, 133, 135, 142].

К.І. Mukamal і співавт. у своєму дослідженні, в якому взяли участь 4410 чоловік у віці 65 років і старше, які спостерігалися протягом 9,2 років, показали, що споживання алкоголю до однієї стандартної порції в день не впливає на ризик ішемічного інсульту, вживання однієї-двох стандартних порцій в день надає протективний ефект, а вживання більше двох стандартних порцій в день пов'язане з підвищенням ризику інсульту [134]. Згідно з результатами когортного дослідження, в якому взяли участь 49 618 шведських чоловіків, ризик інсульту зростає в міру збільшення дози спожитого алкоголю [149]. Так, в порівнянні з абстинентами, тобто тими, хто не вживає алкоголь, чоловіки, які випивають до 14,9 г алкоголю в день мали ВР інсульту 1,59 (95% ДІ склав 0,64-3,92), що випивають 15-30 г алкоголю мали ВР інсульту 1,52 (95% ДІ 0,57-4,0), а ті випивають алкоголь в дозі, що перевищує 30 г в день, мали ВР інсульту 2,3 (95% ДІ 0,81-6,43) [134].

В одному з досліджень, виконаних у вигляді «випадок-контроль», в якому взяли участь 677 пацієнтів (середній вік $70,0 \pm 12,7$ років) з ішемічним інсультом, перенесеним за останні 4 роки, виявилось, що пацієнти, які вживають до двох стандартних доз алкоголю на день в порівнянні з тими, які не вживають алкоголь, мають значно нижчий ризик ішемічного інсульту (ВР = 0,58; 95% ДІ 0,75-0,91)

[162]. Протективний ефект вживання малих доз алкоголю зберігався навіть після врахування таких факторів, як рівень освіти, ІМТ, паління, артеріальна гіпертензія, діабет та рівень ЛПВЩ. У той же час вживання алкоголю в добовій дозі 5 і більше стандартних порцій асоціюється з істотним ризиком ішемічного інсульту ($BP = 1,63$; 95% ДІ 0,74-3,62) [162]. Проспективне когортне дослідження, проведене в Копенгагені, в якому взяли участь 13 329 чоловіків і жінок у віці від 45 до 84 років, що спостерігалися протягом 16 років також показало наявність U-подібного зв'язку між споживанням алкоголю і ризиком інсульту [91, 167]. Хоча у Фремінгемському дослідженні, в якому взяли участь 5209 осіб, що спостерігалися протягом 10-річного періоду було показано, що в порівнянні з особами, які ніколи не вживали алкоголь, зв'язок між споживанням малих доз алкоголю і ризиком ішемічного інсульту був статистично незначний [69].

Можливий біологічний механізм, за допомогою якого реалізуються протективні ефекти малих доз алкоголю в плані зниження ризику інсульту діє через зниження агрегації тромбоцитів, підвищення співвідношення простациклін/тромбоксан, підвищення фібринолітичної активності, підвищення концентрації активатора плазміногену, поліпшення ліпідного профілю, вазодилатацію, підвищення чутливості до інсуліну [70, 109]. З іншого боку, гіпертензія і зниження згортання крові є причиною підвищеного ризику інсульту при вживанні великих доз алкоголю [164].

Проте останнім часом часто обговорюється проблема, яка потенційно здатна привести до помилкових висновків — це висока ймовірність включення в контрольну групу “Абстиненти” осіб, які раніше зловживали алкоголем, але припинили вживання в силу виниклих проблем зі здоров'ям. Особливо ця проблема стосується досліджень, виконаних по типу «випадок-контроль» [76]. Іншою методологічною проблемою є відносно низька надійність оцінки рівня споживання алкоголю за допомогою самозвітів. Це означає, що реальний рівень споживання алкоголю може бути недооцінений, особливо учасниками дослідження, які зловживають алкоголем [29, 147, 159].

Саме такі незрозумілості і можливі помилки в дослідженнях призвели до того, що в останні роки ця тема почала вивчатися з новою силою і новими методами підбору досліджуваних. Так захисний ефект невеликих доз алкоголю, на можливість якого вказували проспективні дослідження раніше, не знайшов підтвердження в новій роботі 2019 року.

Для того, щоб уникнути неточностей минулих досліджень група вчених під керівництвом Іони Міллвуд (Iona Y Millwood) і Робіна Уолтерса (Robin G Walters) з Оксфордського університету звернулися до найточнішого на даний момент методу – генетичного. Вони визначали алель гена ALDH2, який кодує фермент альдегіддегідрогеназу, який розщеплює ацетальдегід, продукт розпаду алкоголю. А далі зіставили результати звичайного дослідження, де інформація про споживання алкоголю була отримана зі слів самих учасників, і генетичного. Вибірка наукової роботи включала 512 715 жителів 10 регіонів Китаю, які брали участь в китайському проспективному дослідженні China Kadoorie Biobank [129].

Результати звичайного епідеміологічного аналізу в цій роботі відповідали даним, отриманим раніше в аналізі 83 проспективних досліджень, зокрема й тих, що були наведені вище. Вони можуть бути представлені у вигляді U-подібних графіків: помірний прийом алкоголю (близько 100 грам в тиждень) був в різному ступені пов'язаний зі зниженням ризику розвитку інсультів в порівнянні з таким у абстинентів, включаючи тих, що пили в минулому, а також з тими, що випивають більше 280 грам в тиждень [129].

При аналіз генетичного дослідження виявилось, що ризик інсульту послідовно збільшувався зі зростанням кількості випитого алкоголю, передбаченого генотипом. Імовірність ішемічного і геморагічного інсульту (крововиливу в мозок) збільшувалася на 27% і 58% відповідно при кожних 280 грам алкоголю в тиждень. Вчені підраховали, що в учасників дослідження алкоголь був причиною приблизно 8% ішемічних і 16% геморагічних інсультів [129].

«Помірне вживання алкоголю не дає захисту від інсульту. Навіть помірне вживання алкоголю збільшує шанси його виникнення», — сказав співавтор

дослідження професор Женгмін Чен (Zhengming Chen) з кафедри популяційного здоров'я Наффтлда (Nuffield Department of Population Health) Оксфордського університету [129].

Отже, незважаючи на проведені на Далекому Сході дослідження, що спростовують гіпотезу про те, що помірні дози алкоголю знижують ризик інсульту, ми не можемо точно відкидати таку можливість. Ця неточність ще більше підвищує цінність даної роботи. Треба сказати, що жоден з учасників не зміг чітко сказати в яких дозах він вживав алкоголь, часто при повторному опитування хворі наводили зовсім інші дані, тому відібрані були ті, хто вживав, хоча б 1 стандартну дозу в день, або ж 7 на тиждень. Саме така доза вважається в цьому дослідженні нормою. Таких у основній досліджуваній групі було 12, а у контрольній 15 осіб, що становило 16% та 20% відповідно (рис.3.8.1).

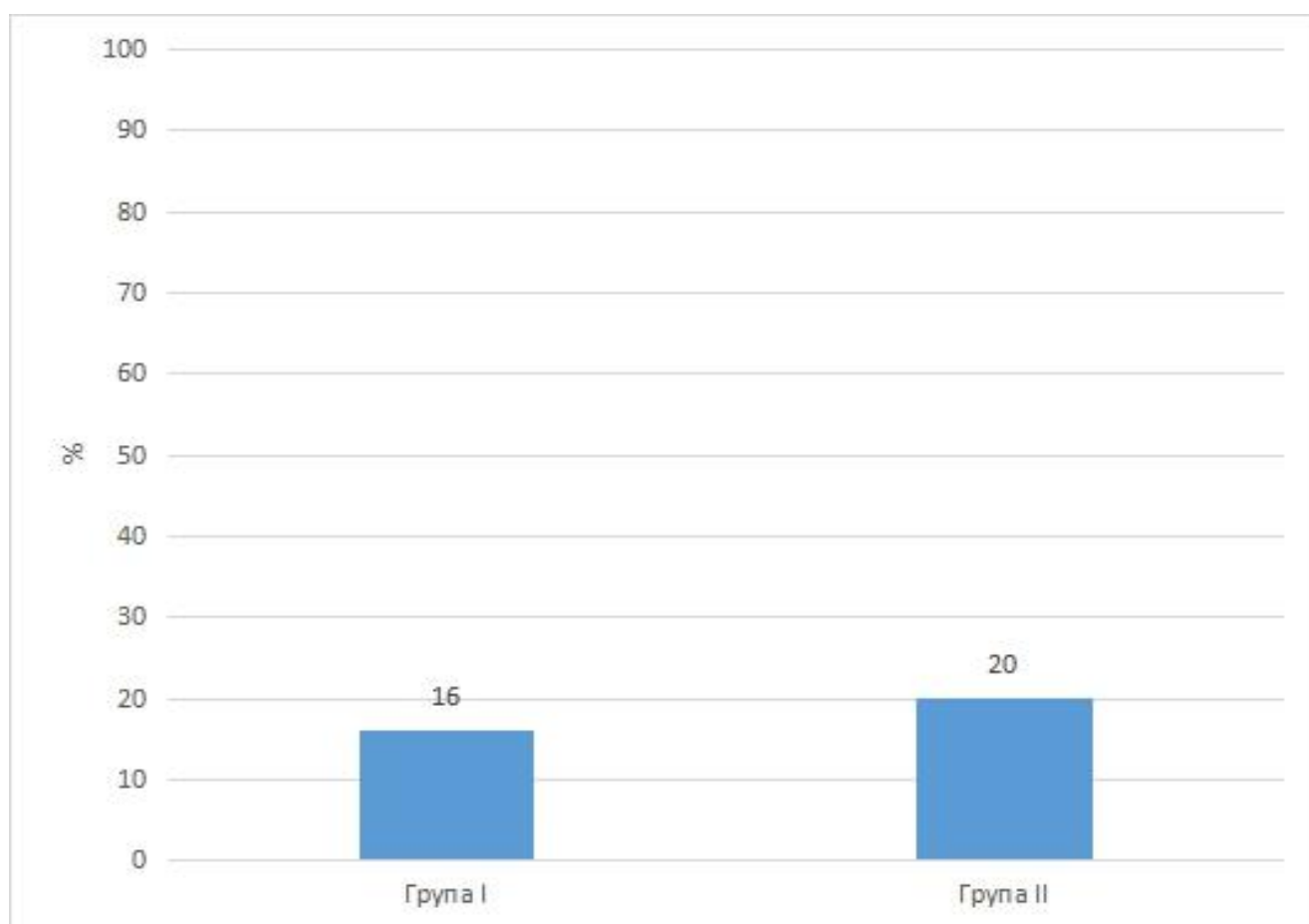


Рис. 3.8.1 Розподіл досліджуваних з надмірним споживанням алкоголю у групах I та II у відсотках

У групі І серед пацієнтів, що надмірно споживали алкоголь виявилося більше чоловіків — 9 (75%) проти 3 осіб жіночої статі (25%) (рис. 3.8.2). Жителів міста та села було порівну по 6 осіб (50%) (рис. 3.8.2). Були представлені 3 вікові категорії: 2 особи середнього віку (16,7%), 8 осіб похилого віку (66,6%) та 2 особи старечого віку (16,7%) (рис. 3.8.2).

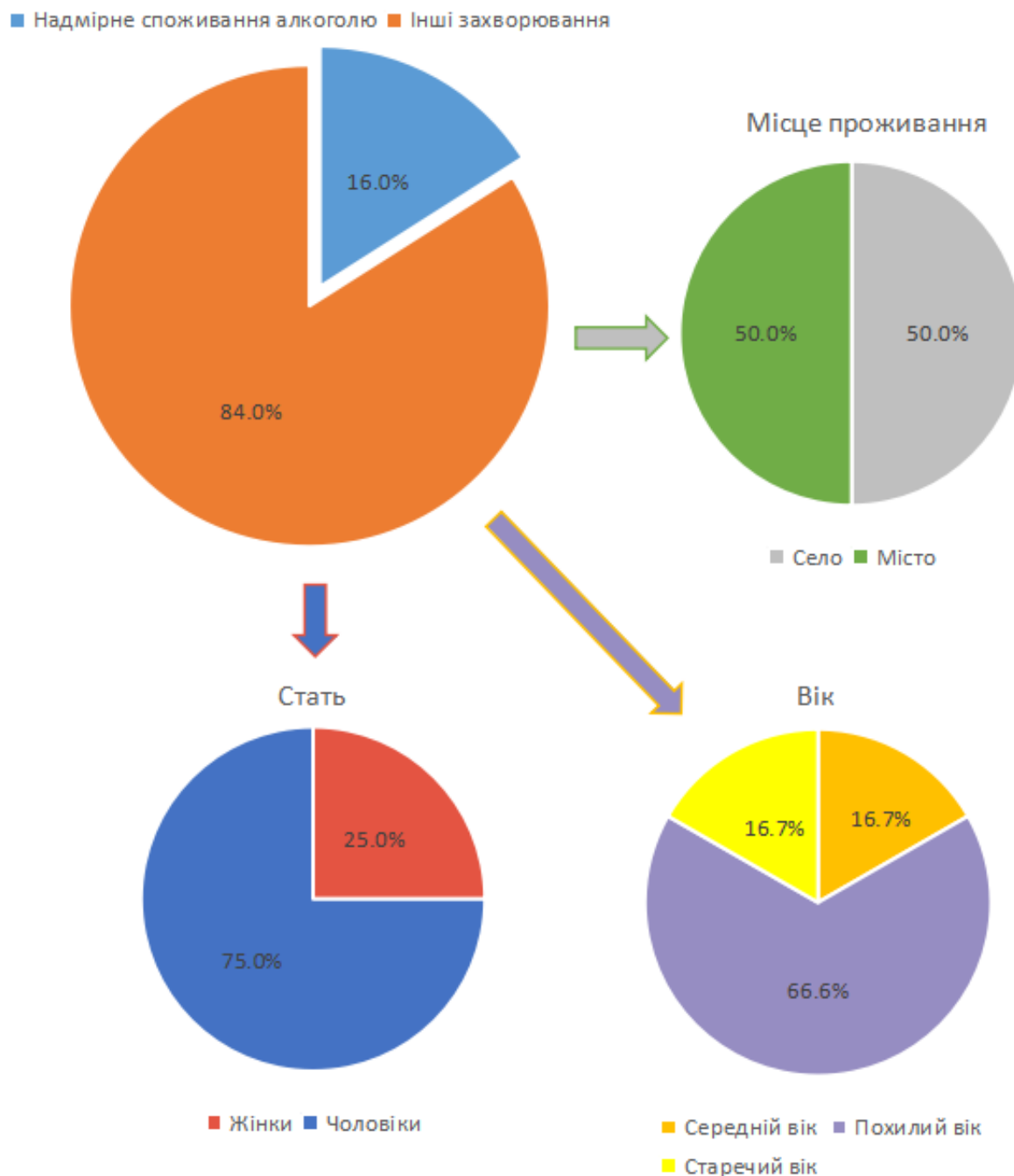


Рис. 3.8.2 Розподіл досліджуваних з надмірним споживанням алкоголю за місцем проживання, віком та статтю у групі І у відсотках

У контрольній групі II також було більше чоловіків — 9 (60%), ніж жінок — 6 (40%) (рис. 3.8.3). Більшість осіб були жителями села — 12 (80%) проти 3 жителів міста (20%) (рис. 3.8.3). За віком розподіл мав такий вигляд: 3 особи середнього віку (20%), 8 осіб похилого віку (53,3%) та 4 особи старечого віку (26,7%) (рис. 3.8.3).

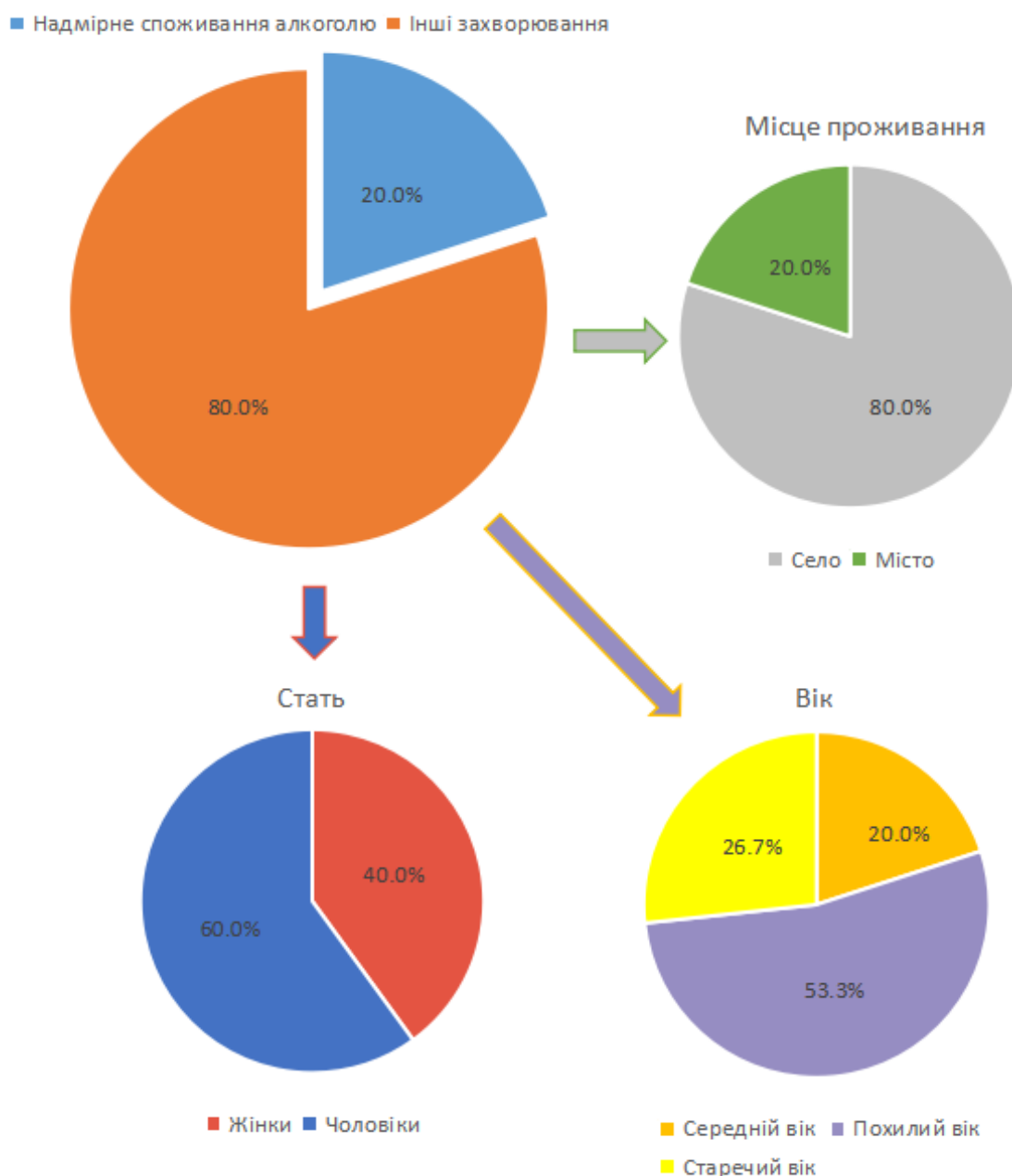


Рис. 3.8.3 Розподіл досліджуваних з надмірним споживанням алкоголю за місцем проживання, віком та статтю у групі II у відсотках

Як і в попередніх випадках кінцевим кроком стало визначення ВР та 95% ДІ, які становили 0,81 та 0,23-1,37 відповідно. Зважаючи на такі низькі показники,

а також на низьку достовірність даних надмірне споживання алкоголю більше не розглядалось у проведеному дослідженні як фактор ризику виникнення ішемічного інсульту.

3.9 Загальний розподіл модифікованих (клініко-неврологічних) факторів ризику

В загальному в роботі було досліджено 8 факторів ризику, які являються хворобами або їх предикторами. Ними виявилися: артеріальна гіпертензія, ожиріння, гіподинамія, атеросклероз, тютюнопаління, цукровий діабет, фібриляція передсердь та надмірне споживання алкоголю. Наукове обґрунтування вибору саме цих чинників можна знайти вище, в даному ж підпункті вказані підсумки поширеності та статистичних обрахунків всіх восьми чинників ризику виникнення ішемічного інсульту.

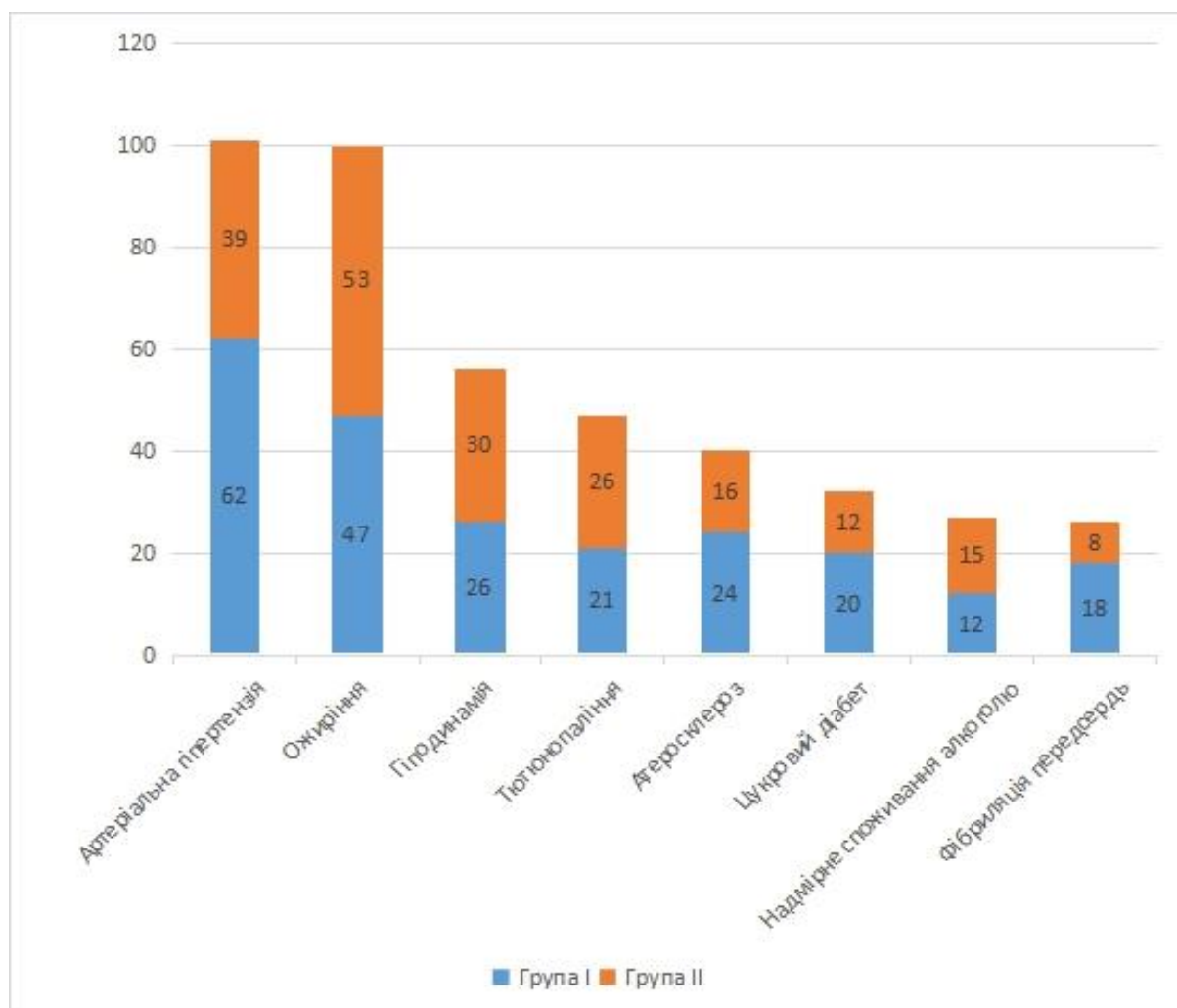


Рис. 3.9.1 Кількість обстежуваних за кожним фактором ризику в обох досліджуваних групах

Найбільш представленим фактором ризику виникнення ішемічного інсульту виявилася артеріальна гіпертензія — 111 осіб, з яких 62 належать до групи I (основна досліджувана група з особами, що перенесли інсульт) та 39 до групи II (контрольна група з особами, що ніколи не мали інсульт в анамнезі) (рис. 3.9.1). Наступним йде ожиріння — 100 осіб, з них 47 в групі I і 53 в групі II; гіподинамія — 56 осіб, з них 26 в групі I і 30 в групі II; тютюнопаління — 47 осіб, з них 21 в групі I і 26 в групі II; атеросклероз — 39 осіб, з них 24 в групі I і 16 в групі II; цукровий діабет — 32 особи, з них 20 в групі I і 12 в групі II; надмірне споживання алкоголю — 27 осіб, з них 12 в групі I, а 15 в групі II та фібриляція передсердь — 26 осіб, з них 18 в групі I і 8 в групі II (рис. 3.9.1).

Також, для кожного з чинників було підраховано ВР (рис. 3.9.2), за яким результат вийшов дещо інакшим. Як і з кількістю учасників, найвищий ВР у артеріальної гіпертензії — 2,31, адже різниця між кількістю учасників у групі I та групі II склала аж 23 людини, що є для цього дослідження доволі вагомою цифрою (рис. 3.9.2). ВР за іншими факторами ризику становив: фібриляція передсердь — 1,51; цукровий діабет — 1,34; атеросклероз — 1,29; гіподинамія — 0,89; тютюнопаління — 0,85; ожиріння — 0,83; надмірне споживання алкоголю — 0,81 (рис. 3.9.2). Варто зазначити, що при значенні менше 1 (нижче червоної лінії на рис. 3.9.2) ВР вважається низьким і, відповідно, дані статистично низькозначущими. ВР <1 мають: гіподинамія, тютюнопаління, ожиріння та надмірне споживання алкоголю. Це пояснюється тим, що кількість обстежуваних у групі II з даними факторами ризику була більша, ніж у групі I. Дана інформація в жодному разі не спростовує вагомість цих чинників, проте дає підстави вважати їх статистично нерепрезентативними у даній вибірці, тому більше вони не розглядатимуться в даній роботі.

Доволі цікавим є порівняння даних, отриманих в результаті нашого дослідження з інформацією, яку надає дослідження INTERSTROKE (рис. 2.2.1) [138]. На першому місці в обох випадках артеріальна гіпертензія, причому ВР майже однакові. В топ-5 також знаходяться атеросклероз та фібриляція

передсердь, але на різних місцях: 2-ге та 4-те в даній роботі та 2-ге і 3-тє в міжнародному дослідженні. Особливо великою різниця відносних ризиків була при порівнянні даних про ожиріння. Так у праці INTERSTROKE ВР ожиріння склалася 1,51 і знаходиться на 4-ому місці, а в цій роботі на передостанньому з ВР 0,83.

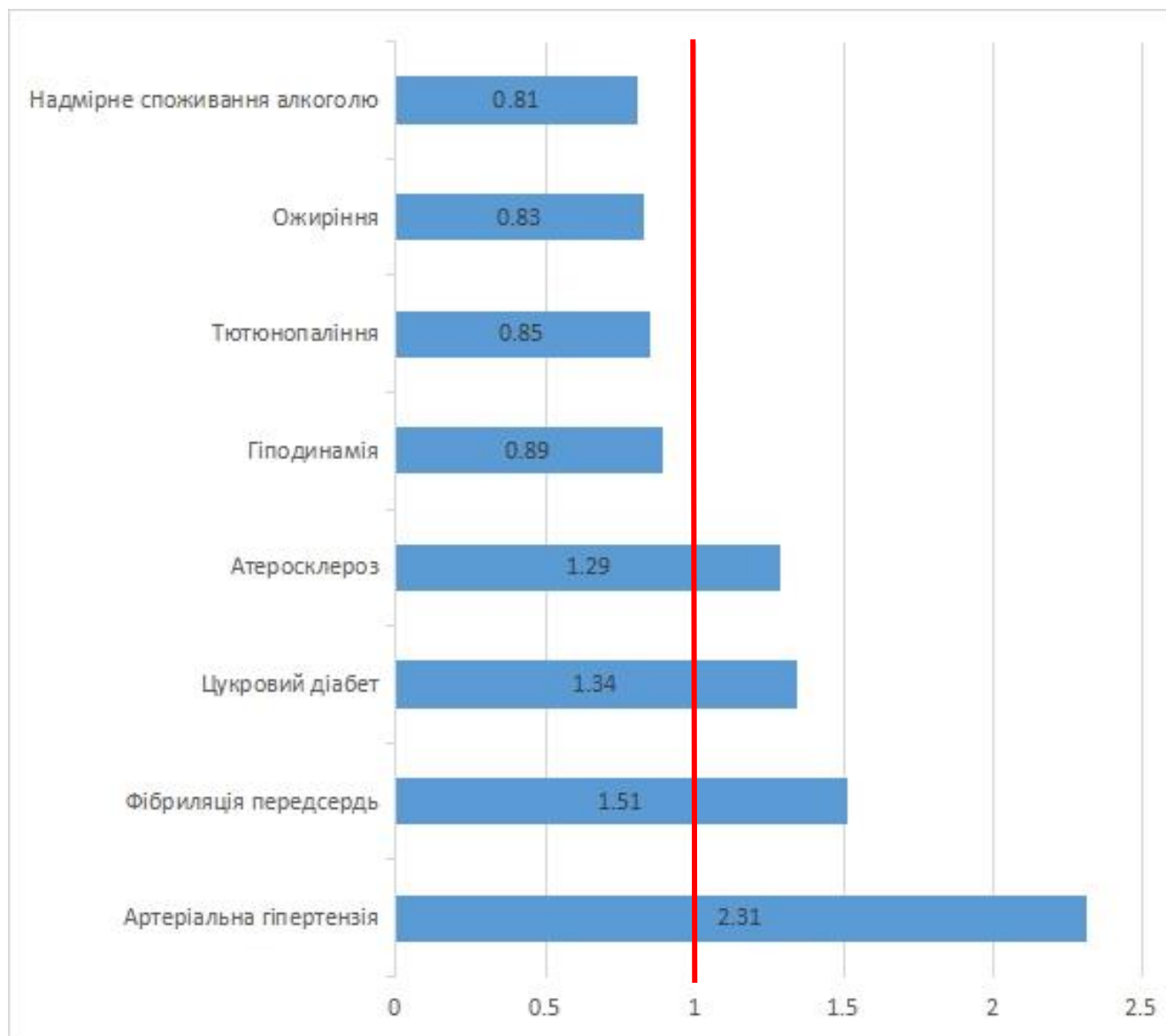


Рис. 3.9.2 Розподіл модифікованих факторів ризику за відносним ризиком в даній роботі

Цікавим є і місце гіподинамії: незважаючи на те, що в даній роботі вона вона закриває топ-5, а в дослідженні INTERSTROKE займає останнє місце, різниця у ВР цього фактору в дослідженнях склала тільки 0,2. Зрозуміло, що міжнародне дослідження було набагато більшим та точнішим і в результатах не

були представлені фактори з ВР менше 1, але підрахунок даного статистичного показника в нашому дослідженні не мав на меті підтвердити чи спростувати загальноприйнятту і міжнародно визнану інформацію, а тільки визначити достовірність і статистичну значущість отриманих даних.

Таблиця 3.9.1

Підсумки розподілу учасників групи І за статтю, місцем проживання, віковою категорією відносно факторів ризику

| | Стать | | Місце проживання | | Вікова група | | | |
|------------------------------|---------------|---------------|------------------|---------------|--------------|---------------|---------------|-------------|
| | Жіноча | Чоловіча | Місто | Село | Середня | Похила | Стареча | Довгожителі |
| Артеріальна гіпертензія | 37 (59,7%) | 25 (40,3%) | 34 (54,8%) | 28 (45,2%) | 8 (12,9%) | 41 (66,1%) | 12 (19,4%) | 1 (1,6%) |
| Ожиріння | 29 (61,7%) | 18 (38,3%) | 24 (51%) | 23 (49%) | 4 (8,5%) | 33 (70,2%) | 9 (19,2%) | 1 (2,1%) |
| Гіподинамія | 17 (65,3%) | 9 (34,7%) | 15 (57,6%) | 11 (42,4%) | 4 (15,4%) | 13 (50%) | 9 (34,6%) | 0 (0%) |
| Атеросклероз | 12 (50%) | 12 (50%) | 10 (41,6%) | 14 (58,4%) | 3 (12,5%) | 15 (62,5%) | 6 (25%) | 0 (0%) |
| Тютюно-паління | 5 (23,8%) | 16 (76,2%) | 12 (57,2%) | 9 (42,8%) | 3 (14,3%) | 17 (76,2%) | 2 (9,5%) | 0 (0%) |
| Цукровий діабет | 14 (70%) | 6 (30%) | 13 (65%) | 7 (35%) | 1 (5%) | 10 (50%) | 9 (45%) | 0 (0%) |
| Фібриляція передсердь | 11 (61,2%) | 7 (38,8%) | 13 (72,2%) | 5 (27,8%) | 1 (5,6%) | 5 (27,7%) | 11 (61,1%) | 1 (5,6%) |
| Надмірне споживання алкоголю | 3 (25%) | 9 (75%) | 6 (50%) | 6 (50%) | 2 (16,7%) | 8 (66,6%) | 2 (16,7%) | 0 (0%) |

Підбиваючи підсумки за статевим, віковим та місцевим розподілом в групі І, складається такий портрет середньостатистичного пацієнта із інсультом: жінка похилого віку, яка проживає в місті.

За більше детального розбору таблиці 3.9.1, зразу помітна тотальна перевага жіночої статі майже у всіх факторах ризику. Це було передбачувано, адже вважається, що “чоловічими”, серед наведених чинників ризику є тільки шкідливі звички (тютюнопаління і надмірне споживання алкоголю) та атеросклероз і фібриляція передсердь. В даній роботі за шкідливими звичками також лідирують чоловіки, за атеросклерозом розподіл виявився рівним, а ось фібриляція передсердь частіше спостерігалася у жінок (таблиця 3.9.1). Також у більшості

факторів (крім атеросклерозу та надмірного споживання алкоголю) пацієнти проживали в місті (таблиця 3.9.1). Це, як і перевага жіночої статі, може бути пояснене тим, що загальна більшість всіх учасників групи І є жінками та проживають у місті (рис. 2.3.1 та рис. 2.3.2). За віковим розподілом у групі І переважає похилий вік, до якого належать переважна кількість досліджуваних за 7-ому факторами ризику (таблиця 3.9.1). Тільки у випадку з фібриляцією передсердь переважає старечий вік, адже, як відомо, ризик ФП з віком росте. Єдиний довгожитель, який взяв участь у дослідженні, мав фібриляцію передсердь. Крім того, в нього були виявлені ще артеріальна гіпертензія та ожиріння. Ще одним цікавим фактом є те, що 20 осіб похилого віку з ожирінням заперечували в себе гіподинамію, хоча, як відомо, ці фактори йдуть поряд. З іншого боку всі особи середнього та старечого віку з гіподинамією в групі І повідомили про те, що ведуть доволі малорухомий спосіб життя.

Таблиця 3.9.2

Підсумки розподілу учасників групи ІІ за статтю, місцем проживання, віковою категорією відносно факторів ризику

| | Стать | | Місце проживання | | Вікова група | | |
|------------------------------|---------------|---------------|------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| | Жіноча | Чоловіча | Місто | Село | Середня | Похила | Стареча |
| Артеріальна гіпертензія | 25 (64,1%) | 14 (35,9%) | 13 (33,3%) | 26 (66,7%) | 7 (17,9%) | 28 (71,8%) | 4 (10,3%) |
| Ожиріння | 31 (58,4%) | 22 (41,6%) | 21 (39,6%) | 32 (60,4%) | 11 (20,8%) | 36 (67,9%) | 6 (11,3%) |
| Гіподинамія | 17 (56,7%) | 13 (43,3%) | 13 (43,3%) | 17 (56,7%) | 6 (20%) | 19 (63,3%) | 5 (16,7%) |
| Атеросклероз | 11 (68,7%) | 5 (31,3%) | 6 (37,5%) | 10 (62,5%) | 6 (37,5%) | 10 (62,5%) | 0 (0%) |
| Тютюнопаління | 8 (30,7%) | 18 (69,3%) | 6 (23,1%) | 20 (76,9%) | 5 (19,2%) | 19 (73,1%) | 2 (7,7%) |
| Цукровий діабет | 10 (83,4%) | 2 (16,6%) | 5 (41,6%) | 7 (58,4%) | 0 (0%) | 9 (75%) | 3 (25%) |
| Фібриляція передсердь | 6 (75%) | 2 (25%) | 3 (37,5%) | 5 (62,5%) | 1 (12,5%) | 3 (37,5%) | 4 (50%) |
| Надмірне споживання алкоголю | 6 (40%) | 9 (60%) | 3 (20%) | 12 (80%) | 3 (20%) | 8 (53,3%) | 4 (26,7%) |

Розподіл за місцем проживання та віковою групою в групі II вийшов набагато більш прогнозованим, через те, що переважна більшість учасників була із села та належала до похилого віку, саме ці два пункти і є переважаючими у кожному факторові ризику (таблиця 3.9.2). Винятком є тільки випадок з фібриляцією передсердь, де незначно переважала стареча вікова категорія (таблиця 3.9.2). Проте заслуговує на увагу той факт, що у групі II не було виявлено жодної особи середнього віку з цукровим діабетом та старечого віку з атеросклерозом. За статтю розподіл виявився теж досить прогнозованим: у 6-ти факторах ризику переважала жіноча стать і тільки за шкідливим звичками (тютюнопаління та надмірне споживання алкоголю) — чоловіча (таблиця 3.9.2).

Якщо порівнювати дані двох таблиць, то чітко проглядається тенденція до того, що інсульт частіше відбувається у жителів міста, ніж у жителів села, адже у групі I із 75 учасників більшість проживала в місті, а в групі II навпаки. Для підтвердження цієї гіпотези було підрахованого ВР даного чинника, який становив 1,34 з 95% ДІ від 0,97 до 1,86, що надає цьому факторові статистичної репрезентативності і вказує на те, що проживання в місті підвищує ризик виникнення ішемічного інсульту. Скоріш за все причиною є кращі умови екології, від яких наше здоров'я залежить на 20%.

За статтю різниці між групою I та II майже не було, адже в 7-ми факторах в обох групах переважали ті самі гендери (в 5-ти факторах жінки і у 2-ох чоловіки), тільки при атеросклерозі помітна різниця, бо в групі I розподіл виявився рівним, а в групі II перевагу отримала жіноча стать.

Так само в обох досліджуваних групах у 7-ми факторах (крім фібриляції передсердь) переважала похила вікова група. ФП, як у групі I, так і в групі II частіше зустрічалося в старечому віці. Незважаючи на це, все одно був підрахований ВР як для похилого віку, так і для жіночої статі, який становив 0,86 і 0,79 при 95% ДІ 0,61-1,17 та 0,58-1,09 відповідно. Такі результати вказують на низьку статистичну значимість даних чинників як факторів ризику виникнення ішемічного інсульту в проведеному дослідженні.

3.10 Встановлення сили взаємозв'язку між варіабельністю серцевого ритму та ризиком виникнення інсульту

Додатковою експериментальною частиною дисертаційної роботи було визначення взаємозв'язку між ВСР та ризиком виникнення інсульту. ВСР — це природні зміни інтервалів між серцевими скороченнями (тривалості кардіоциклів) нормального синусового ритму серця. Їх називають NN-інтервалами (Normal-to-Normal). Послідовний ряд кардіоінтервалів не є набором випадкових чисел, а має складну структуру, що відображає регуляторний вплив на синусний вузол серця вегетативної нервової системи і різних гуморальних факторів. Тому аналіз структури ВСР надає важливу інформацію про стан вегетативної регуляції серцево-судинної системи й організму в цілому [84].

Серцеві центри довгастого мозку і моста безпосередньо управляють діяльністю серця, проявляючи хронотропний, інотропний і дромотропний ефекти. Передавачами нервових впливів на серце служать хімічні медіатори: ацетилхолін у парасимпатичній і норадреналін у симпатичній нервовій системі [84].

ВСР має зовнішнє і внутрішнє походження. До зовнішніх причин відносять зміну тіла у просторі, фізичне навантаження, психоемоційний стрес, температуру навколишнього середовища. Денервоване серце скорочується практично з постійною частотою. Як зазначено вище, лабільність частоти серцевих скорочень (ЧСС) зумовлена вегетативними впливами на синусний вузол. Симпатичні імпульси прискорюють ритм серця, а парасимпатичні сповільнюють. Основна мета регуляції ЧСС — стабілізація АТ [61]. Досягається за допомогою барорефлекторного механізму, що є найшвидшим механізмом регуляції АТ з латентним періодом близько 1–2 с. Крім вегетативних впливів на серце, зміни ЧСС викликають і гуморальні фактори. Коливанням концентрації у крові адреналіну та інших гуморальних агентів пояснюють походження дуже повільних хвиль серцевого ритму ($<0,04$ Гц). Механізм змін ЧСС при диханні пов'язаний з функціонуванням барорефлекторної системи стабілізації АТ. Експурсії грудної клітки і діафрагми при диханні призводять до коливань тиску в грудній порожнині, що є збуджувальним впливом на систему стабілізації АТ. Як відомо,

серцевий викид зменшується на вдиху і збільшується на видиху внаслідок зміни припливу крові до серця при зміні тиску в грудній порожнині. Це викликає коливання АТ [68]. Безпосередній вплив на частоту серцевого ритму зумовлює зміна тону блукаючого нерва. На висоті вдиху відбувається зниження тону блукаючого нерва і кардіоінтервали скорочуються. При цьому чим сильніша вагусна депресія синусного вузла, тим значніше коливання ЧСС при диханні. Це підтверджується тим, що атропінова блокада блукаючого нерва призводить до різкого зниження амплітуди дихальних хвиль серцевого ритму [61,68]. Відомо, що при збільшенні об'єму крові і підвищенні тиску у великих венах відбувається підвищення ЧСС, незважаючи на супутнє підвищення АТ, — так званий рефлекс Бейнбриджа. Цей рефлекс переважає над барорецепторним рефлексом при збільшенні об'єму циркулюючої крові, і навпаки, зменшення об'єму крові призводить до зменшення хвилинного об'єму кровообігу та АТ, при цьому відзначають підвищення ЧСС. Особливий вплив на ВСР має легенева вентиляція: стимуляція хеморецепторів викликає помірну гіпервентиляцію, з боку серця при цьому виявляють брадикардію, і, навпаки, при значній гіпервентиляції ЧСС, зазвичай, зростає [61].

Відповідно до міжнародних стандартів ВСР досліджують двома методами електрокаріодграфії: 1) реєстрація R–R-інтервалів протягом 5 хв; 2) реєстрація R–R-інтервалів протягом доби. Оскільки ми вже використовували холтер-моніторинг для підтвердження фібриляції передсердь (потрібно зауважити, що холтер-моніторинг робився всім досліджуваним, а не тільки тим, хто мали ФП у історії хвороби), то для даного експериментального дослідження був вибраний саме другий метод [84].

Характеристики ВСР можуть бути визначені за допомогою безлічі різних способів, кожен з яких відображає одну зі сторін досліджуваного явища. Проте найчастіше для опису ВСР використовують три групи показників: часові, геометричні і спектральні, які до того ж, є взаємопов'язаними. До часових показників відносяться:

1. SDNN (мс) — стандартне відхилення інтервалів N–N, відображає сумарну BCP;
2. SDANN (мс) — стандартне відхилення середніх інтервалів R–R серед усіх сегментів NN тривалістю 5 хв, характеризує BCP з великою тривалістю циклів;
3. SDNN-індекс (мс) — середнє всіх SDNN 5-хвилинних сегментів за весь час реєстрації, відображає сумарну BCP за весь час реєстрації;
4. RMSSD (мс) — стандартне (середнє-квадратичне) відхилення різниці послідовних інтервалів N–N, є виміром BCP з малою тривалістю циклів;
5. PNN50 (%) — частка суміжних інтервалів N–N, різниця між якими >50 мс, є виміром BCP з малою тривалістю циклів.

До геометричних показників належать:

1. Триангулярний індекс BCP (ум. од.) — загальна кількість всіх інтервалів N–N, поділених висотою гістограми всіх інтервалів N–N, що виміряні в дискретному масштабі з кроком 7,8125 мс, відображає сумарну BCP;
2. Індекс Баєвського (ум. од.) — характеризує адаптаційний потенціал (АП) системи кровообігу і вираховується за формулою: $АП = 0,011 (ЧСС) + 0,014 (AT_{\max}) + 0,008 (AT_{\min}) + 0,009 (MT) - 0,009 (P) + 0,014 (B) - 0,27$, де: АП — адаптаційний потенціал системи кровообігу в балах, ЧСС — частота серцевих скорочень (уд./хв); AT_{\max} і AT_{\min} — систолічний та діастолічний артеріальний тиск (мм рт.ст.); MT — маса тіла (кг); P — зріст (см); B — вік (років).

До спектральних показників належать:

1. TH — загальна потужність спектра;
2. VLF — дуже низькі частоти в діапазоні <0,04 Гц;
3. LF — низькі частоти в діапазоні 0,04–0,15 Гц;
4. HF — високі частоти в діапазоні 0,15–0,4 Гц;
5. LF/HF — співвідношення LF до HF.

Цікавим є співвідношення між спектральними та часовими і геометричними показниками BCP, яке можна побачити в таблиці 3.10.1

Таблиця 3.10.1

Співвідношення між спектральними та часовими і геометричними показниками ВСР

| Часові та геометричні показники | Спектральні показники |
|---------------------------------|---|
| SDANN | Ультранизькочастотні коливання |
| SDNN-індекс | Загальна потужність коливань VLF+LF+HF |
| RMSSD | HF |
| PNN50 | HF |
| Триангулярний індекс | VLF+LF+HF |
| Індекс Баєвського | Негативний зв'язок з VLF, LF, HF |
| SDNN | Зв'язок з VLF, LF, HF |

Головним базисом цього експериментального дослідження була думка про те, що підвищений симпатичний вплив нервової системи на серце може призводити до артеріальної гіпертензії та фібриляції передсердь, які у свою чергу викликають ішемічний інсульт. В попередніх підрозділах (3.1 та 3.7) вже було розглянуто дані чинники, як окремі фактори ризику виникнення ішемічного інсульту, в даному ж підрозділі експериментально розглядається одна з причини виникнення ФП та АГ, і відповідно ішемічного інсульту. Базуючись на вище наведеній інформації, нашу увагу привернули саме ті показники, які висвітлюють симпатичний або адреносимпатичний вплив на серце, а саме: SDNN-індекс, індекс Баєвського, LF, HF (парасимпатичний показник, але він необхідний для обрахунку співвідношення LF/HF) та LF/HF. Норми даних показників залежать від віку, але оскільки всі обстежувані відносилися щонайменше до середньої вікової групи, то використовувались такі норми для кожного з показників: SDNN-індекс $51,1 \pm 1,8$; LF 708 ± 69 ; HF 389 ± 22 ; LF/HF $1,82 \pm 0,18$; індекс Баєвського: нижче 2,6 — задовільна адаптація, 2,6-3,09 — напруга механізмів адаптації, 3,10-3,49 — незадовільна адаптація, 3,5 і вище — зрив адаптації; для спрощення було встановлено рекомендовану межу 3,10, нижче якої вважалася “норма”, а вище “не норма”. Оскільки об’єктом дослідження був саме симпатичний вплив, то до

умовної групи "не норма" відносилися ті особи, в яких показники були вище норми (крім HF). Якщо результат був у межах норми або нижче, то особи відносили до умовної групи "норма" (крім HF). Розподіл досліджуваних за умовними критеріями "норма"(Н)/"не норма"(НН) у обох групах можна побачити у таблиці 3.10.2.

Таблиця 3.10.2

Розподіл учасників за п'ятьма показниками BCP у групах I та II

| | SDNN-індекс | | LF | | HF | | LF/HF | | Індекс Баєвського | |
|----------|-------------|----|----|----|----|----|-------|----|-------------------|----|
| | Н | НН | Н | НН | Н | НН | Н | НН | Н | НН |
| Група I | 43 | 32 | 44 | 31 | 55 | 20 | 56 | 19 | 49 | 26 |
| Група II | 39 | 36 | 40 | 35 | 52 | 23 | 51 | 24 | 47 | 28 |

Як видно з таблиці, кількість людей з "нормою"/"не нормою" в обох досліджуваних групах є приблизно рівною, проте для того, щоб впевнитися в цьому все одно було підраховано ВР кожного із показників: SDNN-індекс — 0,82 при 95% ДІ 0.58-1.15, LF— 0.88 при 95% ДІ 0.61-1.27, HF — 0.87 при 95% ДІ 0.52-1.44, LF/HF — 0.79 при 95% ДІ 0.47-1.31 та індекс Баєвського — 0.92 при 95% ДІ 0.61-1.42. Таким чином жоден із досліджуваних показників BCP не є статистично значущим як фактор ризику розвитку ішемічного інсульту і більше не розглядався в подальшій роботі.

Висновки за розділом. Інсульт — це поліетіологічне захворювання, яке залежить від багатьох факторів. Всі ці фактори умовно можна розділити на модифіковані та немодифіковані, тобто ті, які можна і які не можна змінити. Після проведеного аналізу наукової літератури було відібрано 8 модифікованих факторів ризику розвитку ішемічного інсульту.

До відібраних модифікованих (клініко-анамнестичних) факторів ризику, які являються самостійними захворюваннями або їх предикторами, належать: артеріальна гіпертензія, ожиріння, гіподинамія, атеросклероз, тютюнопаління, цукровий діабет, фібриляція передсердь та надмірне споживання алкоголю.

Кожен із зазначених факторів був детально вивчений і відібраний на основі наукових доказів їх значимості. Проте для того, щоб перевірити статистичну репрезентативність даних факторів у цій роботі було досліджена наявність вище згаданих чинників у двох групах по 75 осіб: у групі I, до якої входили особи, що перенесли ішемічний інсульт та групі II, до якої входили особи, що ніколи не мали випадків інсульту в анамнезі. Було підраховано ВР і 95% ДІ для кожного фактору ризику виникнення ішемічного інсульту (рис. 3.9.2). Вартує зауважити, що у випадку, якщо ВР нижче 1, то фактор ризику не вважається статистично репрезентативним, проте треба зазначити, що це стосується винятково даного дослідження і в жодному разі не спростовує значущість чинника ризику в загальному для популяції. Вище названий бар'єр було подолано тільки 4-ма чинниками: артеріальною гіпертензією (ВР 2,31), фібриляцією передсердь (ВР 1,51), цукровим діабетом (ВР 1,34) та атеросклерозом (ВР 1,29). Інші чинники мали ВР менше одиниці: гіподинамія (ВР 0,89), тютюнопаління (ВР 0,85), ожиріння (ВР 0,83) та надмірне споживання алкоголю (ВР 0,81) (рис. 3.9.2). Експериментальне дослідження взаємозв'язку ВСР та ризику розвитку ішемічного інсульту, також не дало статистично значимих результатів.

Основні положення та результати даного розділу наведено в таких публікаціях:

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. 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).*
6. Орос М.М., Смоланка В.І., Софілканич 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).*

РОЗДІЛ 4

ВИЗНАЧЕННЯ ЗНАЧИМОСТІ ГЕНЕАЛОГІЧНИХ (АНАМНЕСТИЧНИХ) ТА ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ІНСУЛЬТУ, ЇХ РОЗПОДІЛ СЕРЕД ДОСЛІДЖУВАНИХ

4.1 Визначення значимості генеалогії як фактора ризику виникнення інсульту, його розподіл серед досліджуваних

Регулярні епідеміологічні дослідження генетичної схильності до інсульту ВООЗ започаткувала у 1959 році. Сімейну агрегацію інсультів уперше було описано в 60-70-их роках ХХ століття. У 1966 році створено першу міжнародну програму вивчення епідеміології цереброваскулярних захворювань. Дослідження родичів хворих на тромботичні інсульти виявило збільшення частоти гіпертонічної хвороби та інфаркту міокарда порівняно з контрольною популяцією. Подібні результати показано також у праці L. Brass і L. Shaker, де було виявлено позитивну асоціацію між власною і сімейною історією інсульту [19].

Перше перспективне дослідження даної проблеми було проведено впродовж 1982-1987 років у штаті Північна Кароліна, США. У ньому взяли участь 9789 чоловіків і 9538 жінок. Результати засвідчили, що ВР розвитку інсульту є асоційованим із наявністю інсультів у батьків і становив 1,9 ($p = 0,003$) для чоловіків і 1,73 ($p = 0,012$) для жінок. Отже, схильність до інсульту передається від батьків до дітей, і цей ризик не залежить від відомих традиційних чинників ризику і соціально-економічного статусу [19].

D. Liao і співавтори досліджували асоціативний зв'язок між частотою розвитку інсульту в найближчих родичів і статистичною частотою у населення. Серед 3144 пробандів, що брали участь у дослідженні, в 105 (3,3%) із них відзначено наявність інсульту в анамнезі. Це були люди похилого віку (частіше чоловіки, курці) з більш високою частотою ІХС в анамнезі, із цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією і гіперхолестеринемією [19].

Підсумки Фрамінгемського дослідження, що охоплювало 5209 осіб (2336 чоловіків і 2873 жінки), продемонстрували, що успадкування схильності від обох

батьків значно збільшує ймовірність розвитку інсульту або ТІА порівняно з успадкуванням за однією лінією [19].

Незважаючи на те, що класичне менделівське успадкування визначає менше ніж 1% випадків інсультів, дослідження близнюків, сімейних випадків ішемічного інсульту, а також дані експериментальних досліджень на тваринах свідчать про те, що деякі генетичні особливості є додатковими чинниками ризику розвитку інсульту [19].

Brass L. і співавт. досліджували роль генетичних чинників у розвитку інсульту з використанням Реєстру близнюків Національної академії наук США [19]. Реєстр нараховував 15948 близнюків-чоловіків, з яких 9475 взяли участь в опитуванні щодо судинних чинників ризику розвитку інсульту. Було з'ясовано, що конкордантність для монозиготних близнюків становила 17,7%, а для дизиготних – 3,6%. П'ятикратне збільшення частоти розвитку інсультів серед монозиготних близнюків порівняно з дизиготними вказує на суттєву генетичну складову в етіології даного захворювання [19, 95].

Виходячи з цього було остаточно вирішено досліджувати генеалогію, як один з незалежних факторів ризику виникнення інсульту. Для цього всім пацієнтам обох груп були складені генеалогічні дерева до третього покоління, якщо вважати, що пробанд є першим поколінням. Досліджуваною ознакою, була наявність інсульту в анамнезі (в пробанда — ішемічного). З деталями генеалогічного методу дослідження можна ознайомитися в підпункті 2.4.3, також там можна знайти приклад генеалогічного дерева — рис. 2.4.3.1.

У групі І серед 75 досліджуваних тільки 5 осіб не мало взагалі родичів з інсультом, що склало всього 6,7% (рис. 4.1.1). Розподіл решти мав такий вигляд: 3 особи мали родичів 3-го покоління, себто бабусь або дідусів, які перенесли інсульт (4%), 51 особа мала родичів 2-го покоління, тобто як мінімум одного з батьків (68%) і 21 особа мала родичів 1-го покоління, себто братів чи сестер (28%) (рис. 4.1.1). Цікаво, що тільки 3 пацієнти відмітили наявність родичів, які перенесли інсульт і 1-го, і 2-го поколінь. Це може бути пов'язано з тим, що тільки

34 пацієнти взагалі мали братів чи сестер. Тільки 1 досліджуваний заявив про наявність інсульту у родичів і 1-го, і 2-го, і 3-го поколінь.

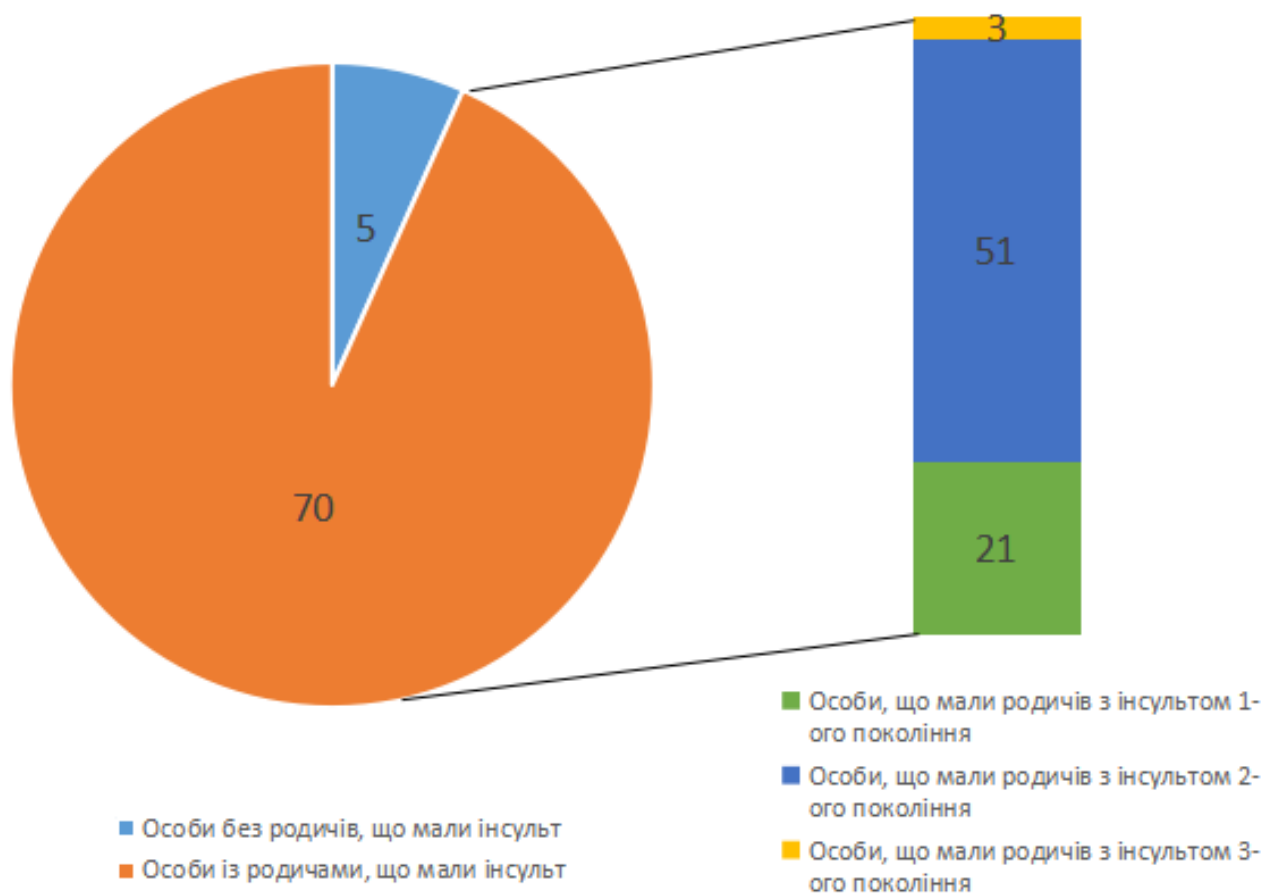


Рис. 4.1.1 Розподіл осіб з родичами, що мали інсульт за генеалогією у групі І

Через малу кількість пацієнтів, що мають родичів з інсультом в кількох поколіннях, а також тих, хто мають родичів з перенесеним інсультом 3-го покоління, ми були змушені відкинути ці когорти людей, адже такі малі цифри могли нести за собою статистичне спотворення даних. Тому в подальшому дослідженні участь брали тільки особи, що мали родичів з перенесеним інсультом 1-го або 2-го покоління.

У контрольній групі також було проведено генеалогічне дослідження. За його даними 63 із 75 осіб взагалі не мали родичів з перенесеним інсультом (84%) (рис. 4.1.2). 1 людина відзначила наявність родича 3-го покоління (1,3%), 7 осіб — родичів 2-го покоління (9,3%), а 4 особи — родичів 1-го покоління (5,3%) (рис. 4.1.2). Не було відзначено жодного випадку, щоб особа мала родичів, що перенесли інсульт в кількох поколіннях. Потрібно зауважити, що достовірних

документів, які б підтверджували наявність інсульту у вище згаданих родичів було отримано не у всіх пацієнтів, тому частина із врахованих значень базувались винятково на словах пацієнтів.

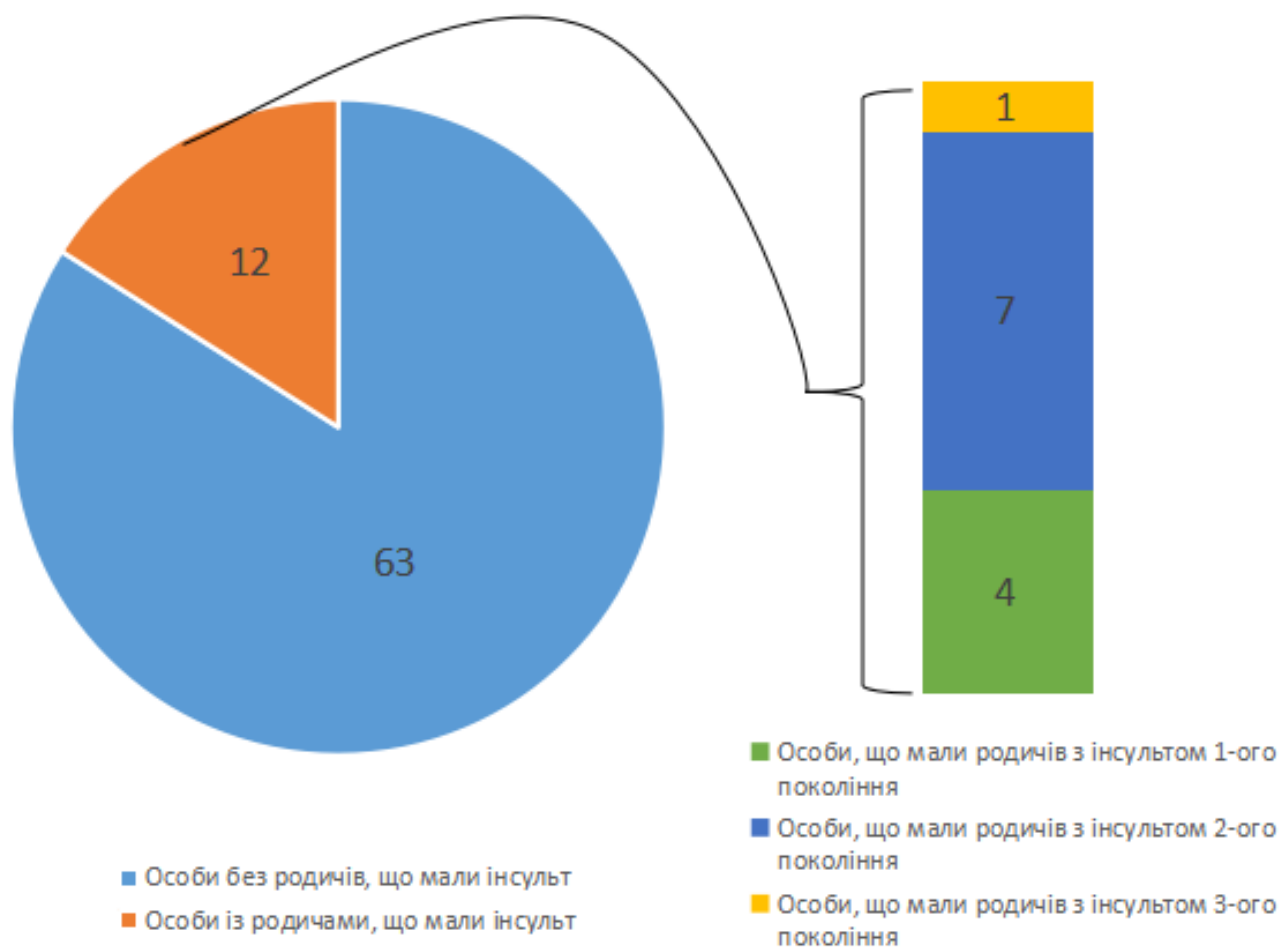


Рис. 4.1.2 Розподіл осіб з родичами, що мали інсульт за генеалогією у групі II

Для підтвердження статистичної значущості генеалогії як фактора ризику виникнення інсульту було підраховано ВР для наявності родичів, що перенесли інсульт (незважаючи на покоління) — 11,62 при 95% ДІ 4,97-27,12; наявності родичів, що перенесли інсульт, 1-го покоління — 1,94 при 95% ДІ 1,49-2,53 та наявності родичів, що перенесли інсульт, 2-го покоління — 3,37 при 95% ДІ 2,36-4,82. Як видно, всі показники ВР більше одиниці, що дає нам право стверджувати, що всі три чинники є статистично репрезентативними і можуть брати участь в подальшому дослідженні.

4.2 Визначення значимості генів як факторів ризику виникнення інсульту, їх розподіл серед досліджуваних

Ішемічний інсульт — мультифакторне захворювання, частота якого зростає при накопиченні чинників ризику, які були перераховані вище. Майже кожен з чинників має тенденцію до спадкової схильності. Базуючись на цьому ще в 50-их роках ХХ століття почались пошуки спадкових предикторів виникнення факторів ризику розвитку інсульту. Першим досліджуваним чинником став найпоширеніший — артеріальна гіпертензія.

Відомо, що в більшості випадків мультифакторна природа АГ зумовлена генетичним поліморфізмом РААС і брадікінінової систем. Ці висновки ґрунтуються на численних дослідженнях із вивчення асоціації АГ із поліморфними варіантами відповідних генів. Цілком логічно, що особливу увагу молекулярних генетиків сьогодні зосереджено на вивченні тих генетичних детермінант, які оперують у фізіологічних системах, відповідальних за підтримку АТ [19]. Генетичний поліморфізм визначають як наявність двох і більше альтернативних варіантів гена, що спостерігаються в популяції з частотою не менше ніж 1-5%. У геномі людини поліморфізм генів у більшості випадків зумовлений одонуклеотидними замінами — SnP (від англ. Single nucleotide polymorphism). Провідну роль у розвитку АГ відводять поліморфізму таких генів: Ren (ген реніну), aCe (ген анготензинперетворюючого ферменту), aGt (ген ангіотензиногену), aGtR1 (ген рецептора 1-го типу до ангіотензину II), aGtR2 (ген рецептора 2-го типу до ангіотензину II), bKR2 (ген брадікінінового рецептора 2-го типу), aDRb1 (ген β_1 -адренорецептора), aDRb2 (ген β_2 -адренорецептора), MtHFR (ген 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази), NOS3 (ген NO-синтази 3-го типу). Продукти цих генів забезпечують різні етапи одного метаболічного ланцюга. Системний підхід до вивчення генів РААС дозволяє адекватніше оцінити роль кожного поліморфного алелю у формуванні патогенетичного варіанта АГ [19].

Основним напрямком генетичних досліджень є вивчення асоціацій генів-кандидатів із ризиком розвитку ішемічного інсульту в людини. Таким чином, А.

Morrison і співавт. визначали геномні ділянки, які впливають на схильність до інсульту. Дослідження геному було проведено в 338 представників європеоїдної раси і 265 афроамериканців із АГ, розділених на 2 групи з відсутністю або наявністю сімейної схильності до інсульту [19]. У представників європеоїдної раси докази зв'язку з цим було виявлено на хромосомі 16 у когорті хворих з АГ, а в афроамериканців — на хромосомі 2. Додаткові докази зв'язку спостерігалися серед обстежуваних європеоїдної раси, які страждають на АГ, із позитивною сімейною історією інсульту на хромосомі 13, а серед афроамериканців — на хромосомі 19. Ці дані свідчать про наявність генів, які відповідають за схильність як до інсульту, так і до АГ [19].

Різке зростання захворюваності на ішемічний інсульт в останні декілька десятиріч свідчить про значний внесок чинників довкілля в етіологію цього захворювання. Підвищений ризик розвитку інсульту є результатом взаємодій генотипу із зовнішніми чинниками. Експресія генів змінюється протягом життя, специфічні генні комбінації можуть визначати різний фенотип у різні періоди життя. При цьому генетичний вплив на ризик розвитку інсульту більш значний при розвитку хвороби в молодому віці, зважаючи на відсутність достатнього часу для істотної зміни фенотипу під впливом зовнішніх впливів і динамічних чинників. Численність таких досліджень потребує систематизації виявлених генів-кандидатів «схильності» до судинних захворювань мозку [19].

Епідеміологічні дослідження свідчать, що для експресії генів «схильності» до інсульту необхідний вплив різноманітних чинників зовнішнього середовища. Цікавим є той факт, що гени мають різну чутливість до впливу чинників довкілля. А. Pezzini і співавт. вивчали взаємодію генетичного поліморфізму — G20210A (варіант гена протромбіну), B1691A (варіант гена V-го фактора згортання крові), генотип C677T метилентетрагідрофолатредуктази, ген АпоЕ (аполіпропротеїну Е), 5G(-675)4G (варіант гена інгібітору активатора плазміногену-1), T1565C (варіант гена тромбоцитарного рецептора фібриногену- β -3) — з чинниками ризику довкілля [184]. Генетичний бал ступеня ризику пацієнта обчислювався за кількістю цих

маркерів. Результати М. Grassi і співавт. (2007) також вказують на вплив досліджуваного генного поліморфізму на ризик розвитку ішемічного інсульту в молодих людей і свідчать про наявність біологічної взаємодії вроджених генетичних особливостей і зовнішніх чинників ризику, що дозволяє обґрунтувати гіпотезу про синергічну комбінацію чинників ризику виникнення ішемічного інсульту [19].

Більш високий ризик розвитку ішемічного інсульту був пов'язаний як із більш високим генетичним балом, так і з впливом зовнішніх чинників ризику, зокрема, ризик розвитку хвороби підвищувався за наявності одного з генетичних маркерів, був більш вираженим за наявності понад 2 маркерів і вірогідно збільшувався в осіб, які були курцями або страждали на АГ [19].

Таким чином, незважаючи на те, що було встановлено зв'язок між наявністю генетичних чинників ризику і розвитком ішемічного інсульту, прямий незалежний вплив генетичного поліморфізму на ризик розвитку ішемії головного мозку обмежений і набуває пошкоджуючих властивостей лише в комбінації з додатковими чинниками зовнішнього середовища [19]. Такий висновок став основою для створення концепції context dependency (ситуаційна залежність) у молодих пацієнтів. Доведено, що усунення чинників ризику (нормалізація АТ, відмова від паління) дозволяє знизити ризик розвитку інсульту навіть за наявності генетичних чинників ризику [19, 152]. Водночас сучасні досягнення в галузі медичної генетики свідчать, що внесок генетичних чинників у детермінацію патогенезу поширених захворювань серця і судин (у тому числі різних форм інсультів) є досить високим. Так, простежується сімейне накопичення судинних захворювань мозку серед родичів хворих з інсультами, а частота розвитку даної патології в їх родині перевищує середню частоту розвитку інсультів в загальній популяції [19].

У когортних дослідженнях було показано, що в пацієнтів, родичі яких перенесли інсульт, ризик розвитку цього захворювання вищий на 30%. Слід зазначити, що вплив генетичних чинників має велике значення у розвитку інсульту навіть у осіб після 70 років [19].

Важливо відзначити, що існує генетична гетерогенність ішемічного інсульту: кожний клініко-патогенетичний варіант інсульту детермінований унікальною комбінацією генів. Встановлено, що ризик розвитку ішемічного інсульту збільшується не тільки під впливом поліморфізму одного гена, але й при поєднанні алелів кількох генів: має місце полігенна спадкова схильність до тромботичних уражень судин мозку [19].

Отже, стає зрозуміло, що пошук зв'язку між певними генами та зовнішніми факторами ризику має бути головною ціллю в галузі ішемічного інсульту і тому став метою даної роботи. Для цього були відібрані вище згадані та обґрунтовані 8 зовнішніх факторів ризику та 3 гени (обґрунтування їх вибору можна знайти в підпункті 2.2):

1. 5G(-675)4G — ген інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1: нормальний алель 5G/5G; алелі ризику 4G/5G, 4G/4G.

2. T1565C — ген тромбоцитарного рецептора фібриногену- β -3 (integrin beta-3) (ТРФ- β -3/ITGB3) або INTEGRIN- β -3: нормальний алель T/T; алелі ризику C/T, C/C.

3. G20210A — ген фактора згортання крові II (factor II) (Ф-II/F-II) — протромбіну: нормальний алель G/G; алелі ризику A/G, A/A.

У групі I було виявлено 11 носіїв нормального алелю гена SERPINE-1 — 5G/5G (14,6%) і відповідно 64 носії патологічних алелів: 44 особи з 4G/5G (58,7%) та 20 осіб з 4G/4G (26,7%) (рис. 4.2.1). Серед людей з нормальним алелем цього гена було 6 жінок (54,5%) та 5 чоловіків (45,5%). Більшість осіб проживала в місті — 7 (63,6%) проти 4 жителів села (36,4%) (рис. 4.2.1). Цікаво, що були представлені тільки 2 групи вікові групи: 7 осіб похилого віку (63,6%) та 4 особи старечого віку (36,4%) (рис. 4.2.1). Серед людей з алелем 4G/5G було 28 жінок (63,6%) та 16 чоловіків (36,4%) (рис. 4.2.1). Незначно більше осіб проживало в місті — 23 (52,2%) проти 21 особи, що проживала в селі (47,8%) (рис. 4.2.1). Тут представлені 3 вікові категорії: 4 особи середнього віку (9,1%), 27 осіб похилого

віку (61,4%) та 13 осіб старечого віку (29,5%) (рис. 4.2.1). Серед людей з алелем 4G/4G була рівна кількість чоловіків та жінок: по 10 осіб (50,0%) (рис. 4.2.1). Більшість проживала в місті — 12 осіб (60,0%) проти 8 жителів села (40,0%) (рис. 4.2.1). Саме в цій вибірці представлені всі вікові групи: 5 осіб середнього віку (25,0%), 12 осіб похилого віку (60,0%), 2 осіб старечого віку (10,0%) та 1 довгожитель (5,0%) (рис. 4.2.1).

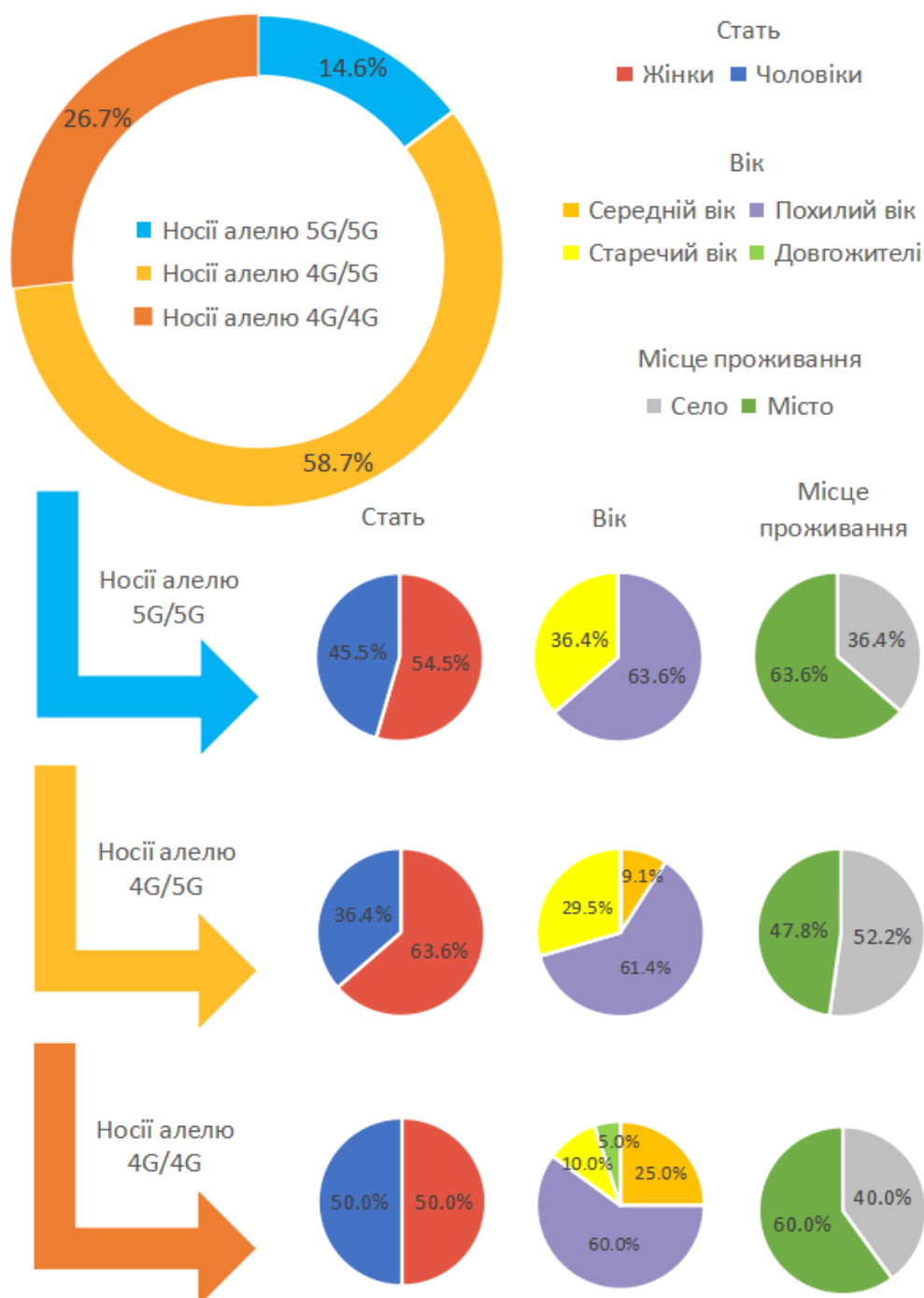


Рис. 4.2.1 Розподіл досліджуваних в групі I за різними алелями гена SERPINE-1 і відповідно за статтю, віком та місцем проживання у відсотках

Дослідження алелей гена SERPINE-1 було проведене і у контрольній групі. Серед 75 учасників групи II у 41 особи було виявлено здоровий алель гена 5G/5G (54,7%) (рис. 4.2.2).

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. 4.2.2). Було проведено розподіл за статтю, віком та місцем проживання осіб кожної вибірки. Серед досліджуваних з нормальним алелем гена переважну більшість складали жінки — 32 особи (78,1%), чоловіків було 9 (21,9%) (рис. 4.2.2). Було представлено 3 вікові категорії: 7 осіб середнього віку (17,1%), 31 особа похилого віку (75,6%) та 3 особи старечого (7,3%) (рис. 4.2.2). Дещо більше людей проживало в місті — 23 особи (56,1%) проти 18 жителів села (43,9%) (рис. 4.2.2).

Серед обстежуваних з алелем 4G/5G більшість склали чоловіки — 16 осіб (64,0%), жінок було 9 (36,0%) (рис. 4.2.2). Було представлено 3 вікові групи: 7 осіб середньої вікової групи (28,0%), 16 осіб похилої вікової групи (64,0%) та 2 особи старечої вікової групи (8,0%) (рис. 4.2.2). Переважна більшість проживала в селі — 19 осіб (76,0%) проти 6 жителів міста (24%) (рис. 4.2.2).

Цікавим виявився розподіл осіб з алелем 4G/4G. Серед 9 осіб 8 були жінками (88,9%), і тільки 1 був чоловіком (11,1%) (рис. 4.2.2). Незважаючи на малу вибірку представленими є всі 3 вікові групи: 1 особа середнього віку (11,1%), 6 осіб похилого віку (66,7%) та 2 особи старечого (22,2%) (рис. 4.2.2). Більшість проживала в місті — 6 осіб (66,7%) проти 3 жителів села (33,3%) (рис. 4.2.2). Вартує підкреслити те, що більшість чоловіків групи II (контрольної досліджуваної групи) мала гетерозиготний патологічний алель, а більшість жінок здоровий, хоча серед носіїв гомозиготного патологічного алелю повністю переважала жіноча стать.

Звичайно, наступним кроком був підрахунок ВР для патологічних алелей цього гена, щоб визначити чи є отримана когорта статистично значущою. Результати виявились такими: ВР — 3,01 при 95% ДІ 1,79-5,32. Такий високий ВР

дає право вважати патологічні алелі гена SERPINE-1 статистично значущим фактором ризику виникнення ішемічного інсульту.

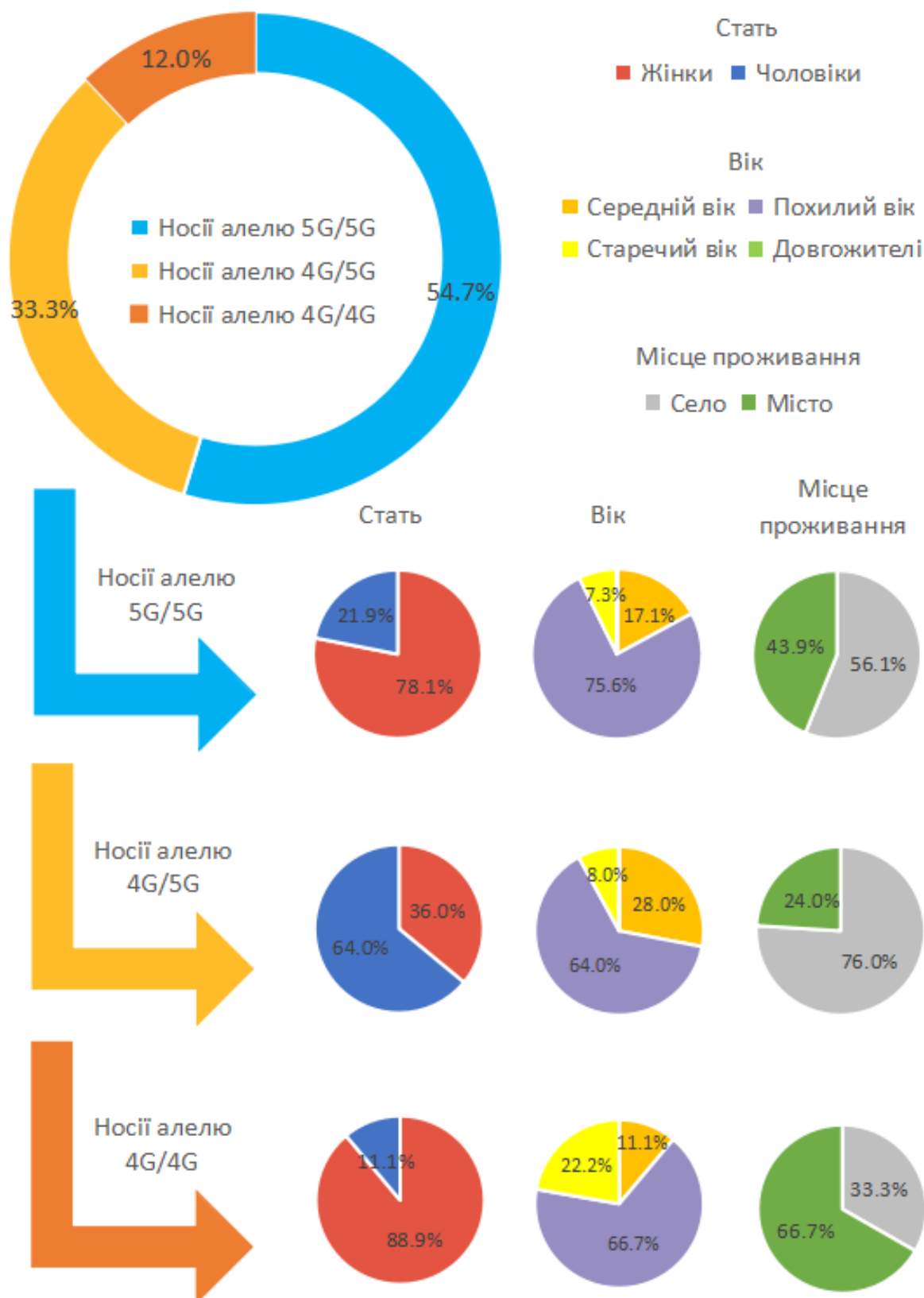


Рис. 4.2.2 Розподіл досліджуваних в групі II за різними алелями гена SERPINE-1 і відповідно за статтю, віком та місцем проживання у відсотках

Наступним досліджуваним геном був INTERGIN- β -3. Серед 75 осіб, що належали до основної досліджуваної групи нормальний алель T/T мали 52 особи (69,3%) (рис. 4.2.3).

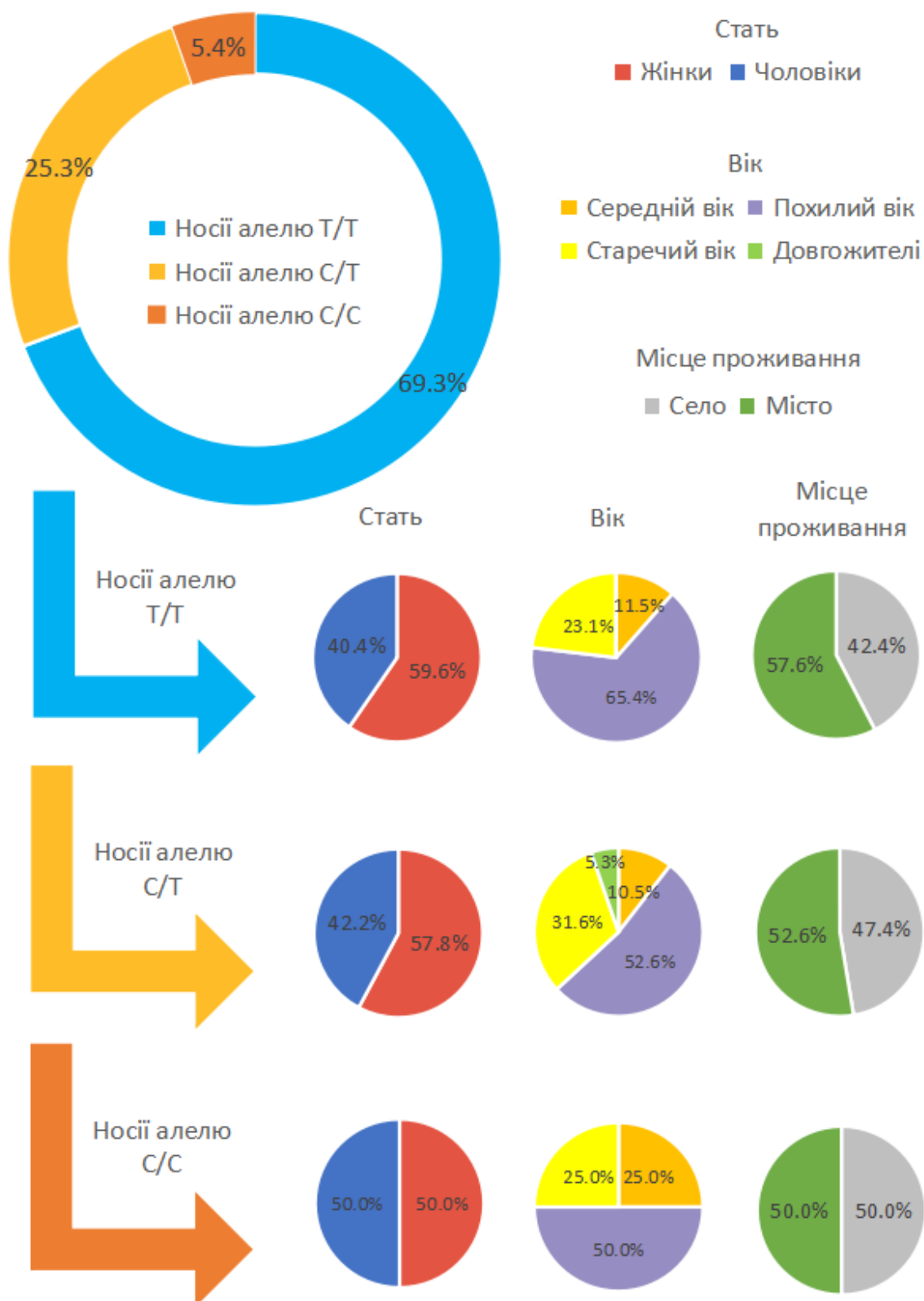


Рис. 4.2.3 Розподіл досліджуваних в групі I за різними алелями гена INTERGIN- β -3 і відповідно за статтю, віком та місцем проживання у відсотках

Патологічний гетерозиготний алель С/Т був у 19 осіб (25,3%), а гомозиготний патологічний алель С/С у 4 людей (5,4%) (рис. 4.2.3).

Серед осіб з нормальним алелем більша частина була жіночої статі — 31 особа (59,6%) проти 21 особи чоловічої статі (40,4%) (рис. 4.2.3). За віком розподіл виявився таким: 6 осіб середнього віку (11,5%), 34 особи похилого віку (65,4%) та 12 осіб старечого віку (23,1%) (рис. 4.2.3). Більшість членів даної вибірки проживала в місті — 30 осіб (57,6%) проти 22 жителів села (42,4%) (рис. 4.2.3).

Серед осіб з патологічним гетерозиготним алелем більшість була жіночої статі — 11 осіб (57,8%) проти 8 осіб чоловічої статі (42,2%) (рис. 4.2.2). В даній когорті було представлено всі вікові категорії: 2 особи середнього віку (10,5%), 10 осіб похилого віку (52,6%), 6 осіб старечого віку (31,6%) та 1 довгожитель (5,3%) (рис. 4.2.3). Більша частина учасників проживала в місті — 10 осіб (52,6%) проти 9 жителів села (47,4%) (рис. 4.2.3).

Серед осіб з патологічним гомозиготним алелем розподіл за статтю та місцем проживання був однаковим, проте з різними учасниками: половина учасників була жінками, а половина чоловіками і так само половина проживала в місті, а половина у селі — по 2 особи (50%) (рис. 4.2.3). За віком розподіл мав дещо інакший вигляд: 1 особа середнього віку (25,0%), 2 особи похилого віку (50,0%) та 1 особа старечого віку (25,0%) (рис. 4.2.3).

Серед 75 осіб представлених в контрольній групі, більшість учасників мали нормальний алель гена Т/Т — 44 особи (58,7%) (рис. 4.2.4). Патологічний гетерозиготний алель С/Т був у 28 осіб (37,3%), а гомозиготний патологічний алель С/С у 3 людей (4,0%) (рис. 4.2.4). Заслужує уваги той факт, що розподіл виявився доволі схожим із розподілом за даним геном у групі І, а осіб із гетерозиготним патологічним алелем у контрольній групі було ще більше, ніж в основній досліджуваній. Серед 44 осіб із нормальним алелем 29 було жіночої статі (65,9%), а 15 чоловічої (34,1%) (рис. 4.2.4). За віком були представлені всі 3 можливі групи: 8 осіб середньої вікової групи (18,2%), 31 особа похилої вікової

групи (70,4%) та 5 осіб старечої (11,4%) (рис. 4.2.4). Більшість учасників проживала у селі — 25 осіб (56,8%) проти 19 жителів міста (43,2%) (рис. 4.2.4).

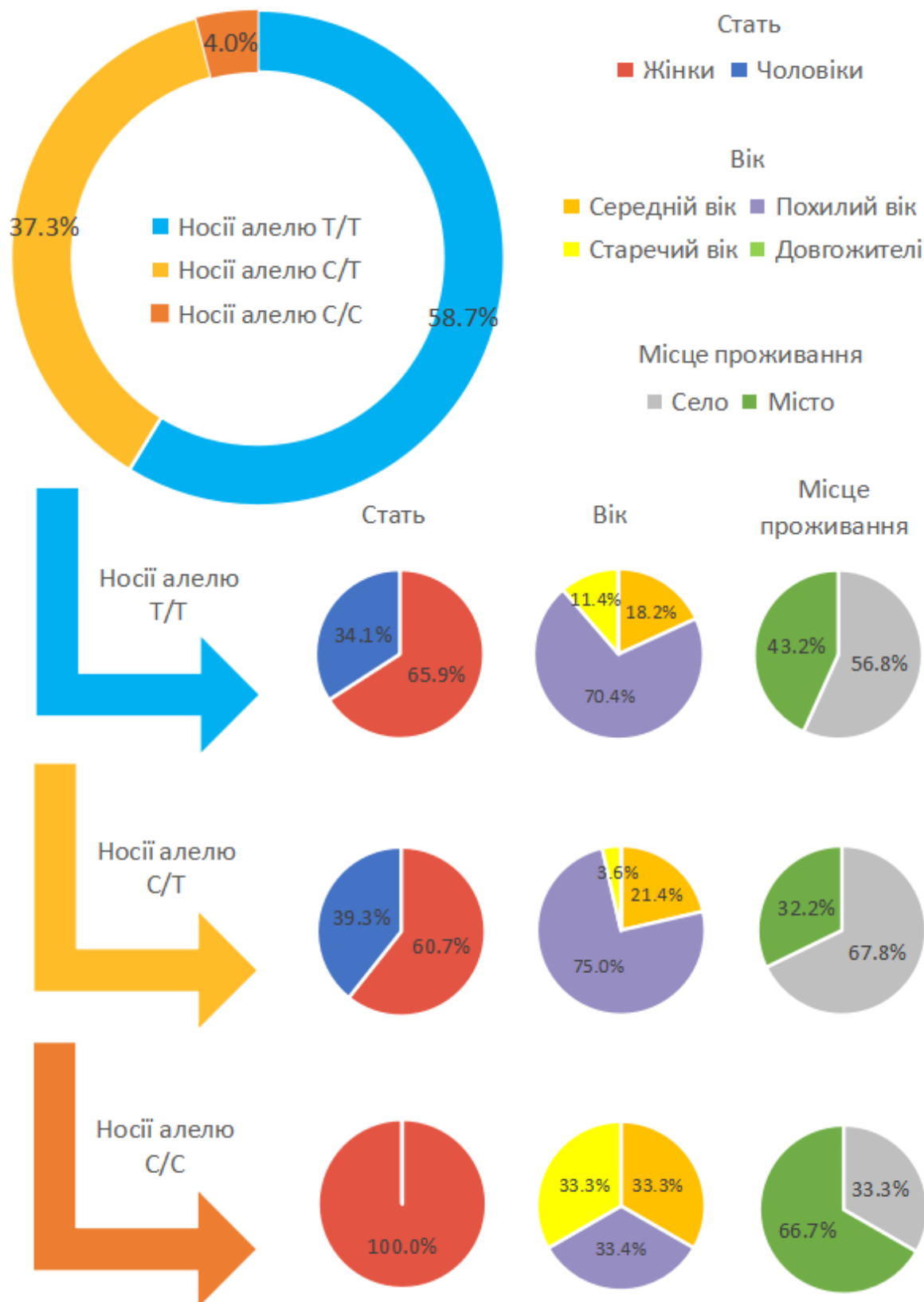


Рис. 4.2.4 Розподіл досліджуваних в групі II за різними алелями гена INTERGIN- β -3 і відповідно за статтю, віком та місцем проживання у відсотках

Серед осіб із гетерозиготним патологічним алелем більшість становили жінки — 17 осіб (60,7%) проти 11 осіб чоловічої статі (39,3%) (рис. 4.2.4). Розподіл за віковими групами мав такий вигляд: 6 осіб середнього віку (21,4%), 21 особа похилого віку (75,0%) та 1 особа старечого віку (3,6%) (рис. 4.2.4). Більшість осіб проживала в селі — 19 осіб (67,8%) проти 9 жителів міста (32,2%) (рис. 4.2.4). Доволі простим, але водночас цікавим виявився розподіл серед всього 3-ох досліджуваних з гомозиготним патологічним алелем. Всі досліджувані з даної вибірки були жіночої статі — 3 особи (100%) (рис. 4.2.4). Хоча за віком були представлені всі 3 групи: 1 особа середнього віку (33,3%), 1 особа похилого віку (33,4%) та 1 особа старечого віку (33,3%) (рис. 4.2.4). 2 з представлених учасників проживало в місті (66,7%) і тільки 1 в селі (33,3%) (рис. 4.2.4).

Завершальним етапом був підрахунок ВР та 95% ДІ для гена INTERGIN- β -3 і визначення його репрезентативності як фактора ризику ішемічного інсульту. Після статистичних підрахунків результат ВР становив 0,79 при 95% ДІ в межах 0,55-1,13. Базуючись на отриманих даних, які вказують на низьку статистичну значущість гена INTERGIN- β -3, ми більше не розглядали його як фактор ризику виникнення ішемічного інсульту.

Останнім досліджуванним геном був ген фактора згортання крові II (factor II) (Ф-II/F-II) — протромбіну. У основній досліджуваній групі 68 осіб мали нормальний алель даного гена G/G (90,6%), а 7 людей мали патологічні алелі, з них гетерозиготний A/G мало 6 осіб (8,0%), а гомозиготний A/A 1 особа (1,4%) (рис. 4.2.5).

Серед осіб з нормальним алелем 41 людина була жіночої статі (60,2%), а 27 осіб чоловічої (39,8%) (рис. 4.2.5). В даній когорті були представлені всі 4 вікові групи: 7 осіб середньої вікової групи (10,2%), 42 особи похилої вікової групи (61,8%), 18 осіб старечої вікової групи (26,5%) та 1 довгожитель (1,5%) (рис. 4.2.5). Більшість людей проживало в місті — 38 осіб (55,8%) проти 30 жителів села (44,2%) (рис. 4.2.5). Серед учасників із гетерозиготним патологічним алелем більшість була чоловічої статі — 4 особи (66,7%) проти 2 осіб жіночої статі

(33,3%). За віком розподіл мав такий вигляд: 1 особа середнього віку (16,7%), 4 особи похилого віку (66,6%) та 1 особа старечого віку (16,7%) (рис. 4.2.5).

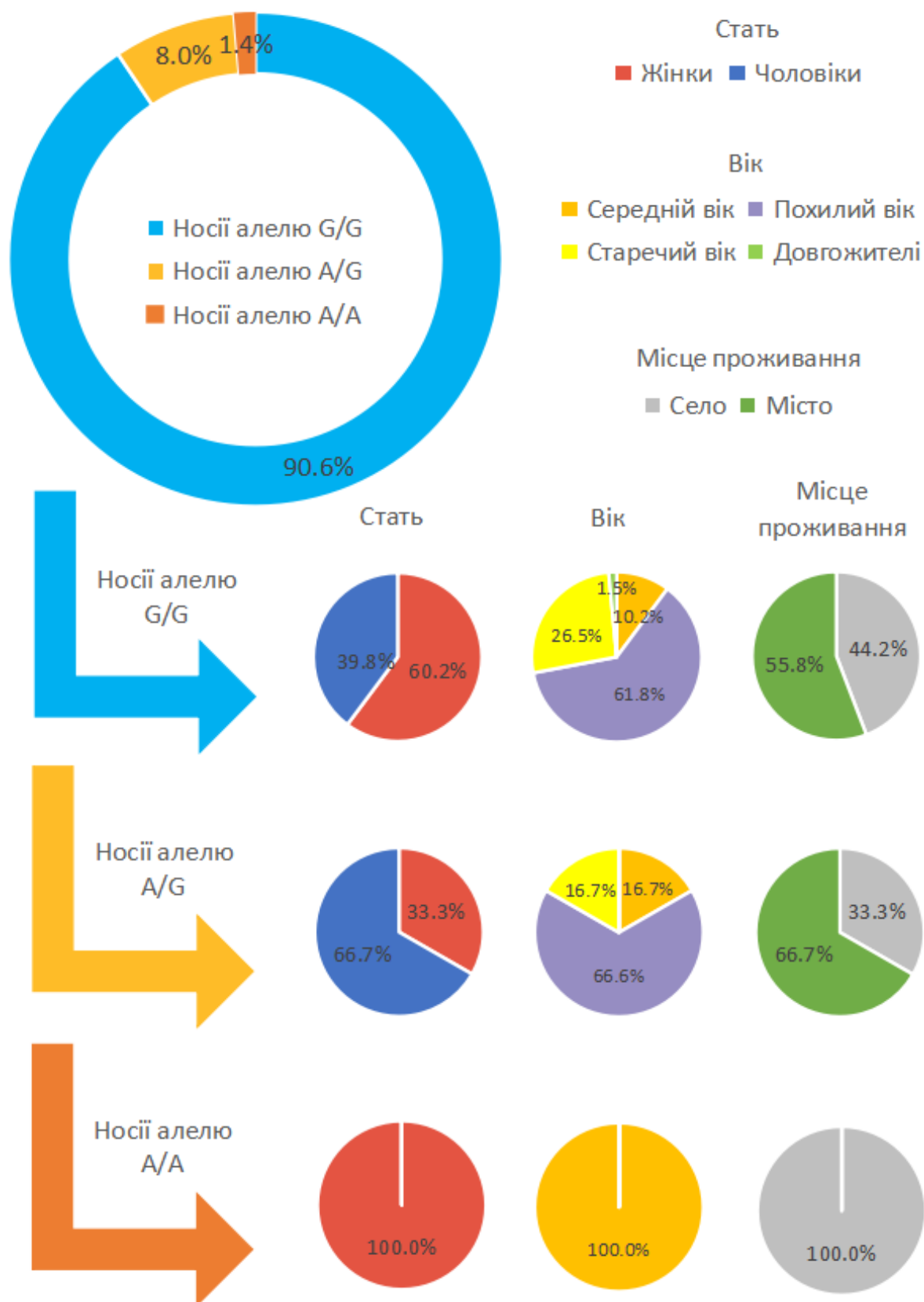


Рис. 4.2.5 Розподіл досліджуваних в групі I за різними алелями гена протромбіну і відповідно за статтю, віком та місцем проживання у відсотках

Більшість досліджуваних проживало в місті — 4 особи (66,7%) проти 2 осіб жителів села (33,3%) (рис. 4.2.5). Розподілу ні за статтю, ні за місцем проживання, ні за віком у вибірці з гомозиготним патологічним алелем бути не могло, адже в ній представлена тільки одна особа, яка виявилася жінкою середнього віку та проживала у селі (рис. 4.2.5).

Зважаючи на таку низьку кількість осіб із патологічним алелем гена фактора згортання крові II (factor II) (Ф-II/F-II) було прийнято рішення не виконувати дослідження цього гена у контрольній групі і зразу відкинути його як фактор ризику виникнення ішемічного інсульту через дуже малу кількісну представленість у досліджуваній групі.

4.3 Загальний розподіл спадкових факторів ризику

Спадковість є надзвичайно важливим фактором ризику виникнення ішемічного інсульту. З боку спадковості у даному дослідженні було обрано 6 факторів: наявність родичів, що перенесли інсульт, 1-го, 2-го та 3-го покоління, ген інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1, ген тромбоцитарного рецептора фібриногену- β -3 (integrin β -3) (ТРФ- β -3/ITGB3) або INTEGRIN- β -3 та ген фактора згортання крові II (factor II) (Ф-II/F-II) — протромбіну.

Кожен з наведених факторів був детально вивчений і визначений як в досліджуваній, так і в контрольній групі, за винятком патологічних алелей гена протромбіну та осіб, що мали родичів 3-го покоління, які перенесли інсульт, через їх надзвичайно малу поширеність у даній вибірці. Для інших 4-ох факторів був підрахований ВР з 95% ДІ (рис. 4.3.1).

Як видно з рис. 4.3.1, серед генетичних чинників тільки у патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1 ВР вийшов більшим за 1,0 (ВР — 3,01 при 95% ДІ 1,79-5,32) і відповідно дані за цим геном є статистично репрезентативними. Також, ВР більше за 1,0 мали такі генеалогічні фактори як наявність родичів 1-го

покоління, що пренесли інсульт (ВР — 1,94 при 95% ДІ 1,49-2,53) та 2-го покоління, що перенесли інсульт (ВР — 3,37 при 95% ДІ 2,36-4,82).

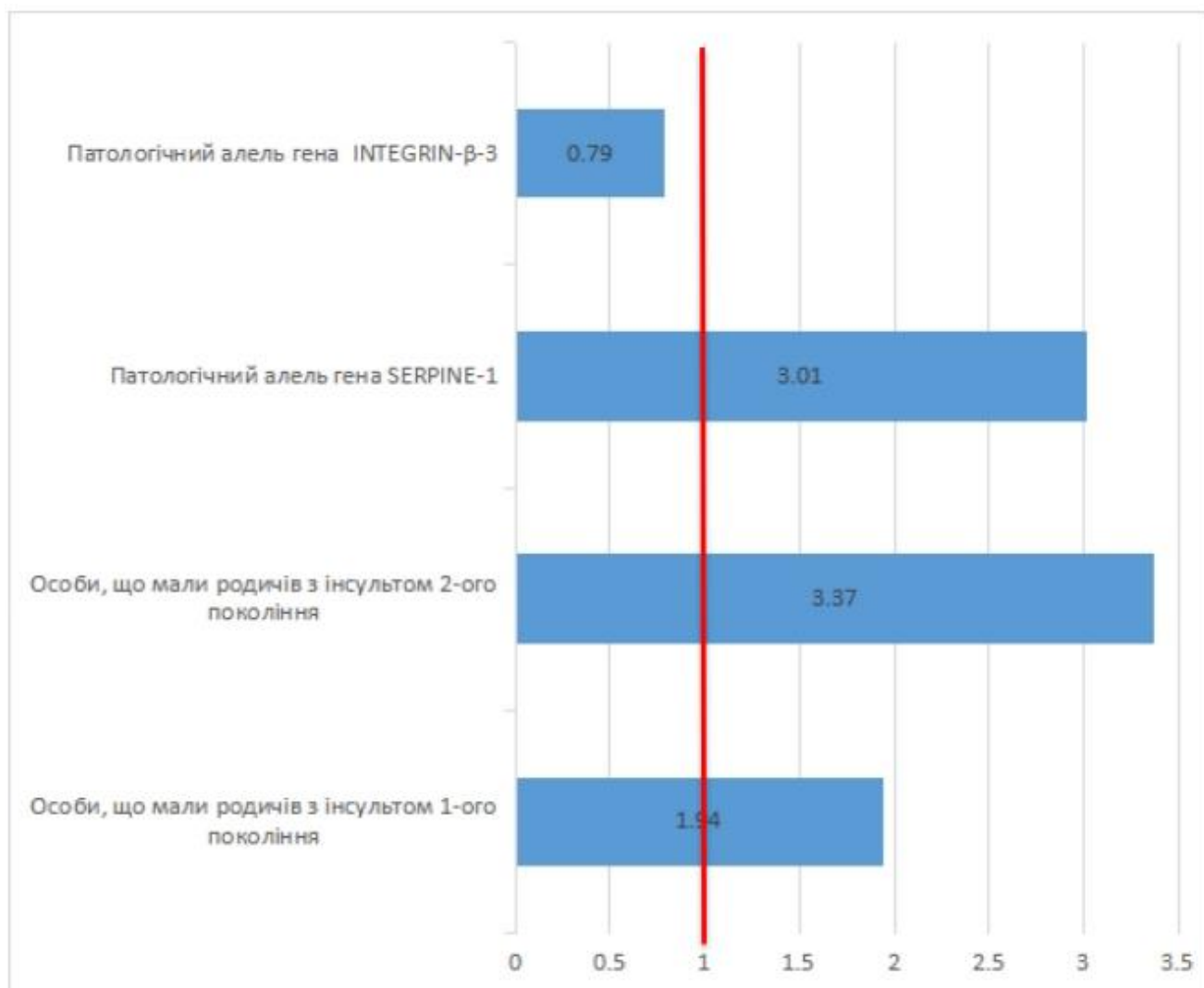


Рис. 4.3.1 Розподіл спадкових факторів ризику за відносним ризиком в даній роботі

Таким чином у подальшому дослідженні продовжили свою участь такі фактори ризику: атеросклероз, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, фібриляція передсердь, наявність родичів 1-го та 2-го поколінь, що перенесли інсульт та наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1.

Висновки за розділом. Як відомо, інсульт є таким захворюванням, що виникає в результаті взаємодії різних чинників ризику, які поділяють на змінні (модифіковані) та незмінні (немодифіковані). Після проведеного аналізу наукової літератури було відібрано 6 немодифікованих факторів ризику.

Серед немодифікованих факторів вивчалась спадкова складова інсульту, а саме наявність родичів 1-го, 2-го чи 3-го покоління, що перенесли інсульт та наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1, гена тромбоцитарного рецептора фібриногену- β -3 (integrin beta-3) (ТРФ- β -3/ITGB3) або INTEGRIN- β -3 та гена фактора згортання крові II (factor II) (Ф-II/F-II) — протромбіну. Як і у випадку з модифікованими факторами ризику, всі спадкові чинники було визначено у кожного із 150 учасників дослідження (виняток наявність патологічного алелю гена фактора згортання крові II) та підраховано ВР і 95% ДІ. Статистичні підрахунки не було зроблено для 2 факторів: наявність родичів 3-го покоління, що перенесли інсульт та наявність патологічного алелю гена фактора згортання крові II через надзвичайно малу представленість в основній досліджуваній групі: 3 та 8 осіб відповідно. Дослідження інших факторів ризику дало такі результати: наявність родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт (ВР 1,94), наявність родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт (ВР 3,37), наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1 (ВР 3,01) та наявність гена тромбоцитарного рецептора фібриногену- β -3 (integrin beta-3) (ТРФ- β -3/ITGB3) або INTEGRIN- β -3 (ВР 0,79) (рис. 4.3.1). Як видно з результатів, 3 з 4-ох факторів подолали граничну відмітку ВР в 1,0, що надало їм статистичної значущості в даному дослідженні та право надалі розглядатися, як фактори ризику виникнення ішемічного інсульту.

Основні положення та результати даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. 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).*

2. Софілканіч 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).*
3. Смоланка В.І., Орос М.М., Луц В.В., Яцинин Р.Ю. Использование медотилина и элфуната в острый и подострый период ишемического инсульта . «Неврология и нейрохірургія. Восточна Європа».2017;Том. 7.№3:522 - 529. *(Дисертантові належить ідея написання статті, збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).*
4. 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).*
5. 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 with 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).*

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ СТАТИСТИЧНИХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНИМИ (МОДИФІКОВАНИМИ), АНАМНЕСТИЧНИМИ (ГЕНЕАЛОГІЧНИМИ) І ГЕНЕТИЧНИМИ ФАКТОРАМИ ТА ІНСУЛЬТОМ

Подальше дослідження полягає в тому, щоб знайти взаємозв'язки між анамнестичними (генеалогічними), генетичними та клініко-неврологічними (модифікованими) факторами ризику виникнення інсульту. До відібраних статистично значущих генеалогічних факторів ризику ішемічного інсульту належать наявність родичів 1-го та 2-го покоління, що перенесли інсульт; до відібраних статистично значущих генетичних факторів ризику належить тільки наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1; а до відібраних статистично значущих модифікованих факторів ризику належать артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, атеросклероз та цукровий діабет. Ця частина роботи складалась із 4-ох етапів:

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

На кожному з етапів за допомогою статистичного методу було відкинуто певні фактори ризику і знайдено значимі поєднання генетичних, генеалогічних та модифікованих факторів ризику виникнення ішемічного інсульту.

5.1 Пошук статистично обґрунтованого взаємозв'язку між модифікованими (клініко-неврологічними) та генеалогічними (анамнестичними) факторами ризику виникнення інсульту

Для пошуку статистично обґрунтованого взаємозв'язку між модифікованими та генеалогічними факторами ризику виникнення ішемічного інсульту було розраховано поширеність відібраних модифікованих факторів ризику виникнення інсульту (артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, фібриляції передсердь та цукрового діабету) у вибірках учасників групи I та групи II з родичами 1-го та 2-го покоління, що перенесли інсульт в анамнезі.

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 знайдено атеросклероз (33,3%), у 6 осіб — цукровий діабет (28,5%), а у 5 осіб — фібриляцію 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 особу з атеросклерозом (25,0%) та по 2 особи з цукровим діабетом і фібриляцією передсердь (50%).

Наступним кроком був підрахунок ВР та 95% ДІ для зв'язків кожного з модифікованих факторів ризику та наявності родичів 1-го покоління, які перенесли інсульт. ВР такого зв'язку для артеріальної гіпертензії склав рівно 1,90 при 95% ДІ 0,71-5,09; для атеросклерозу — 1,01 при 95% ДІ 0,77-1,52; для цукрового діабету — 0,85 при 95% ДІ 0,55-1,32; для фібриляції передсердь — 0,80 при 95% ДІ 0,49-1,32 (рис. 5.1.1). Виходячи з отриманих даних, можна зробити висновок, що статистично значущим є зв'язки між артеріальною гіпертензією та наявністю родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт і атеросклерозом та наявністю родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт, хоча у випадку з атеросклерозом цей зв'язок є доволі слабким, адже ВР становив тільки 1,01. Зв'язки між цукровим діабетом та наявністю родичів 1-го покоління, що

перенесли інсульт, і фібриляцією передсердь та наявністю родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт, є статистично незначущими.

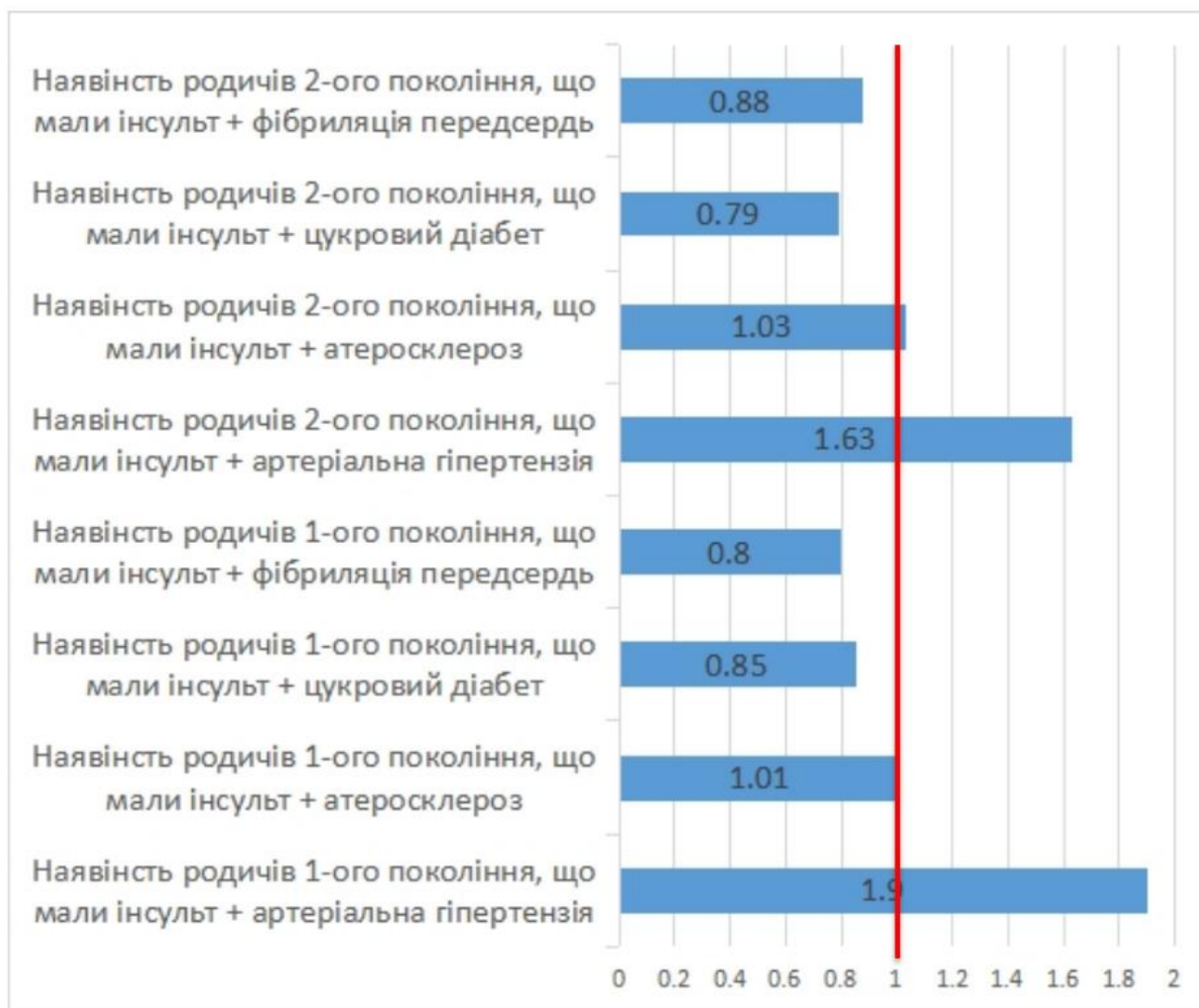


Рис. 5.1.1 Розподіл зв'язків між відібраними модифікованими та генеалогічними факторами ризику за відносним ризиком

Такий самий розподіл був зроблений і у випадку з наявністю родичів 2-го покоління та вище згаданих 4-ох модифікованих факторів ризику. 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%).

Завершальним кроком цього етапу дослідження стало визначення ВР та 95% ДІ для зв'язків між наявністю родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт та вище згаданих 4-ох факторів ризику. За підрахунками, ВР для зв'язку з артеріальною гіпертензією становив 1,63 при 95% ДІ 1,07-2,47; для атеросклерозу — 1,03 при 95% ДІ 0,85-1,25; для фібриляції передсердь — 0,88 при 95% ДІ 0,67-1,15; для цукрового діабету — 0,79 при 95% ДІ 0,58-1,08 (рис. 5.1.1). З наведеного зрозуміло, що дані доволі схожі на ті, що були отримані в результаті обрахунку зв'язку між модифікованими факторами та наявністю родичів 1-го покоління. Зв'язки артеріальної гіпертензії та наявності родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт і атеросклерозу та наявності родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт подолали бар'єр ВР в 1,0 і можуть бути визнані статистично значущими, а зв'язки фібриляції передсердь та наявності родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт і цукрового діабету та наявності родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт виявилися недостатньо статистично репрезентативними.

5.2 Пошук статистично обґрунтованого взаємозв'язку між модифікованими (клініко-неврологічними) та генетичними факторами ризику виникнення інсульту

Для пошуку статистично обґрунтованого взаємозв'язку між модифікованими та генетичними факторами ризику виникнення ішемічного інсульту було розраховано поширеність відібраних модифікованих факторів ризику інсульту (артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, фібриляції передсердь та цукрового діабету) у вибірках учасників групи I та групи II з патологічними алелями гена інгібітору активатора плазміногену-1 (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-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1, у 55 осіб була виявлена артеріальна гіпертензія (85,9%), у 21 особи було знайдено атеросклероз (32,8%), у 10 осіб — цукровий діабет (15,6%), а у 9

осіб — фібриляцію передсердь (14,0%). У групі II серед 34 осіб, які мали патологічний алель гена інгібітору активатора плазміногену-1 (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%), а у 5 осіб — фібриляція передсердь (14,7%).

Кінцевим етапом цієї частини дослідження був підрахунок ВР та 95% ДІ для зв'язків кожного з модифікованих факторів ризику та наявності патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1. Після статистичних підрахунків ВР для зв'язку наявності патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 з артеріальною гіпертензією становив 2,44 при 95% ДІ 1,41-2,55; з атеросклерозом — 1,01 при 95% ДІ 0,74-1,37; з фібриляцією передсердь — 0,98 при 95% ДІ 0,65-1,45; з цукровим діабетом — 0,95 при 95% ДІ 0,63-1,43 (рис. 5.2.1).

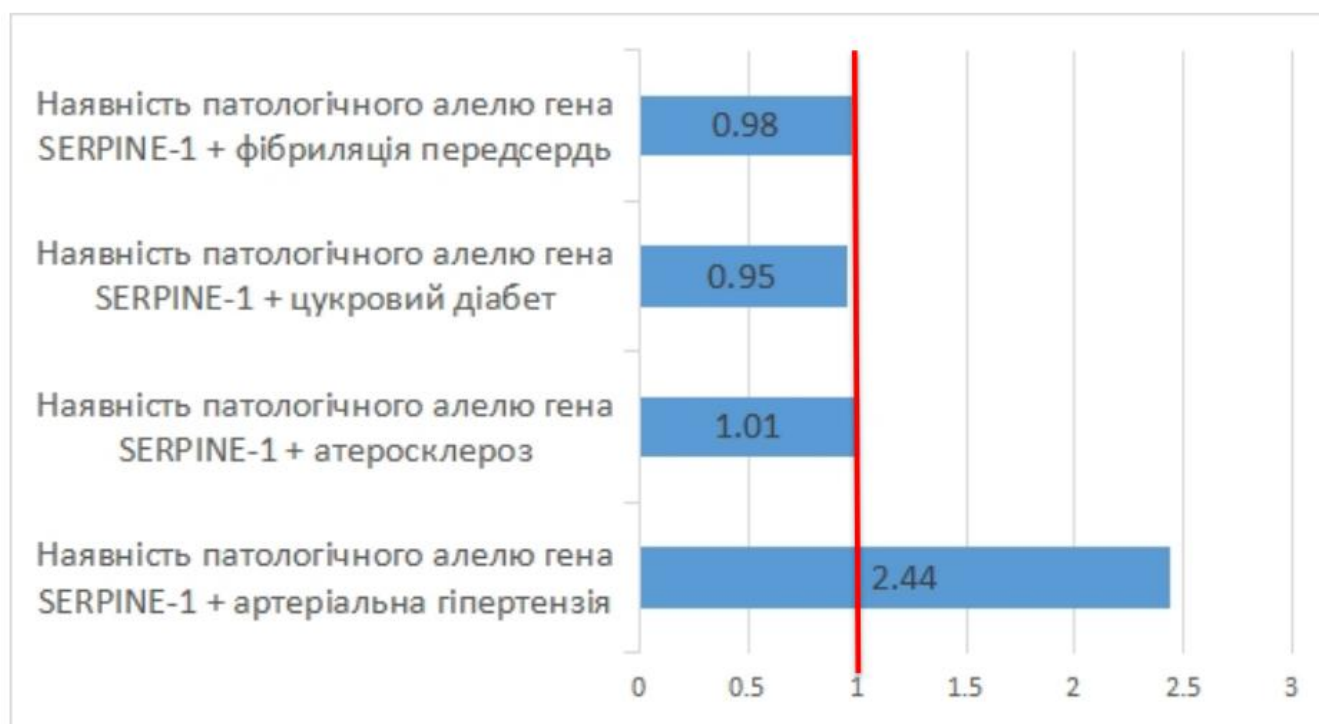


Рис. 5.2.1 Розподіл зв'язків між відібраними модифікованими та генетичними факторами ризику за відносним ризиком

Зважаючи на отримані в даному та попередньому підпунктах результати ВР, можна сказати, що зв'язки артеріальної гіпертензії і атеросклерозу з генеалогічними (наявність родичів 1-го та 2-го покоління, які перенесли інсульт)

та генетичними (наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1) факторами ризику є статистично значущими, що дозволяє проводити наступні дослідження з даним зв'язком, хоча останній і є доволі слабким, проте статистично він все одно репрезентативний. Зв'язки цукрового діабету і фібриляції передсердь як з обома генеалогічними (наявність родичів 1-го або 2-го покоління, які перенесли інсульт), так і з генетичним (наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1) факторами ризику є слабкими і статистично незначущими, що змушує нас відкинути ці фактори та їхні зв'язки, й більше не розглядати їх в даному дослідженні.

5.3 Пошук статистично обґрунтованого взаємозв'язку між генетичними та генеалогічними (анамнестичними) факторами ризику виникнення інсульту

Для пошуку статистично обґрунтованого взаємозв'язку між генеалогічними та генетичними факторами ризику ішемічного інсульту було розраховано поширеність відібраних генеалогічних факторів ризику інсульту (наявність родичів 1-го та 2-го покоління, які перенесли інсульт) у вибірках учасників групи І та групи ІІ з патологічними алелями гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1.

У основній досліджуваній групі, серед 62 осіб, було 17 осіб, які мали родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт (27,4%) та 45 осіб, які мали родичів 2-го покоління, що перенесли 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 осіб, які мали родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт (11,7%) (рис. 5.3.1).

Незважаючи на те, що репрезентативність даних зв'язків видна навіть без підрахунків, було визначено ВР для зв'язків між обома генеалогічними та генетичним факторами. ВР для зв'язку наявності патологічних алелів гена інгібітору активатора плазміногену-1 з наявністю родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт становив 1,41 при 95% ДІ 1,09-1,83, а для зв'язку наявності

патологічних алелей гена інгібітору активатора плазміногену-1 з наявністю родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт — 2,37 при 95% ДІ 1,65-3,40 (рис. 5.3.1). Таким чином можна вважати дані зв'язки статистично репрезентативними і вивчати їх в подальшій роботі.

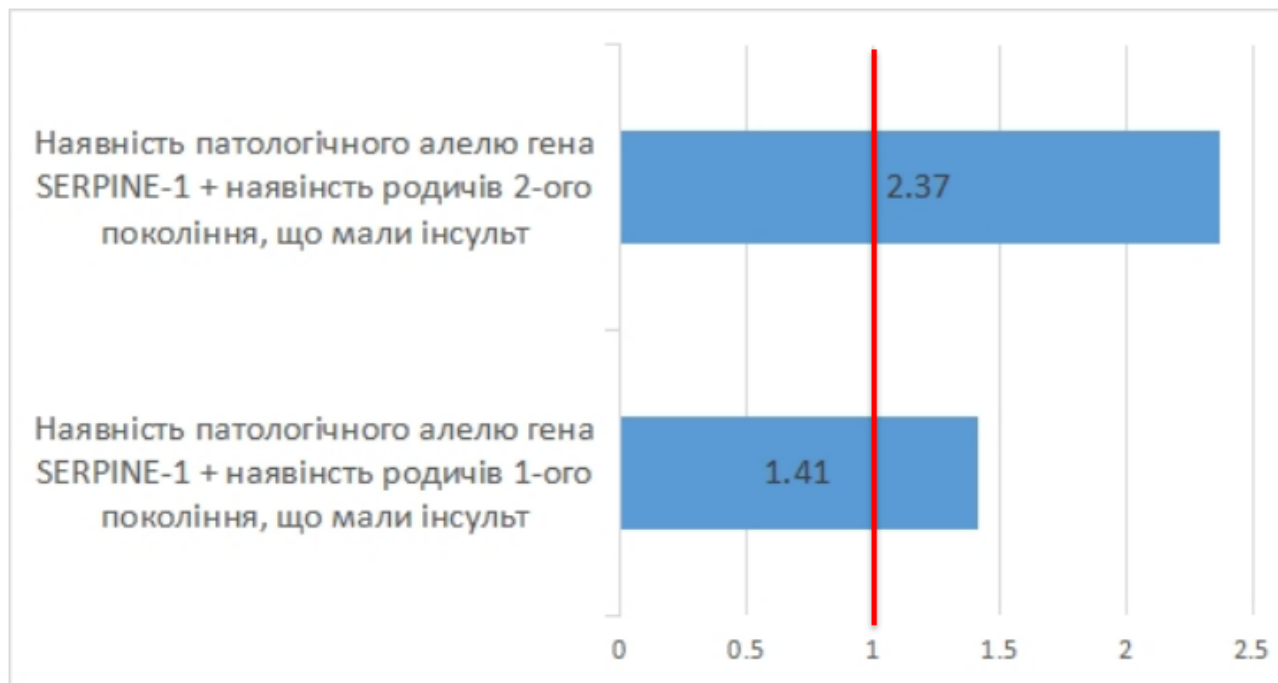


Рис. 5.3.1 Розподіл зв'язків між відібраними генеалогічними та генетичними факторами ризику за відносним ризиком

Отже, після 3 етапів кінцевої частини роботи було виявлено 8 статистично значущих зв'язків (рис. 5.3.2):

1. Наявність родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт + артеріальна гіпертензія (ВР – 1,90 при 95% ДІ 0,71-5,09).

2. Наявність родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт + атеросклероз (ВР – 1,01 при 95% ДІ 0,77-1,52).

3. Наявність родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт + артеріальна гіпертензія (ВР – 1,63 при 95% ДІ 1,07-2,47).

4. Наявність родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт + атеросклероз (ВР – 1,03 при 95% ДІ 0,85-1,25).

5. Наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1 + артеріальна гіпертензія (ВР – 2,44 при 95% ДІ 1,41-2,55).

6. Наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1 + атеросклероз (BP – 1,01 при 95% ДІ 0,74-1,37).

7. Наявність родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт + наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1 (BP – 1,41 при 95% ДІ 1,09-1,83).

8. Наявність родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт + наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1 (BP – 2,37 при 95% ДІ 1,65-3,40).

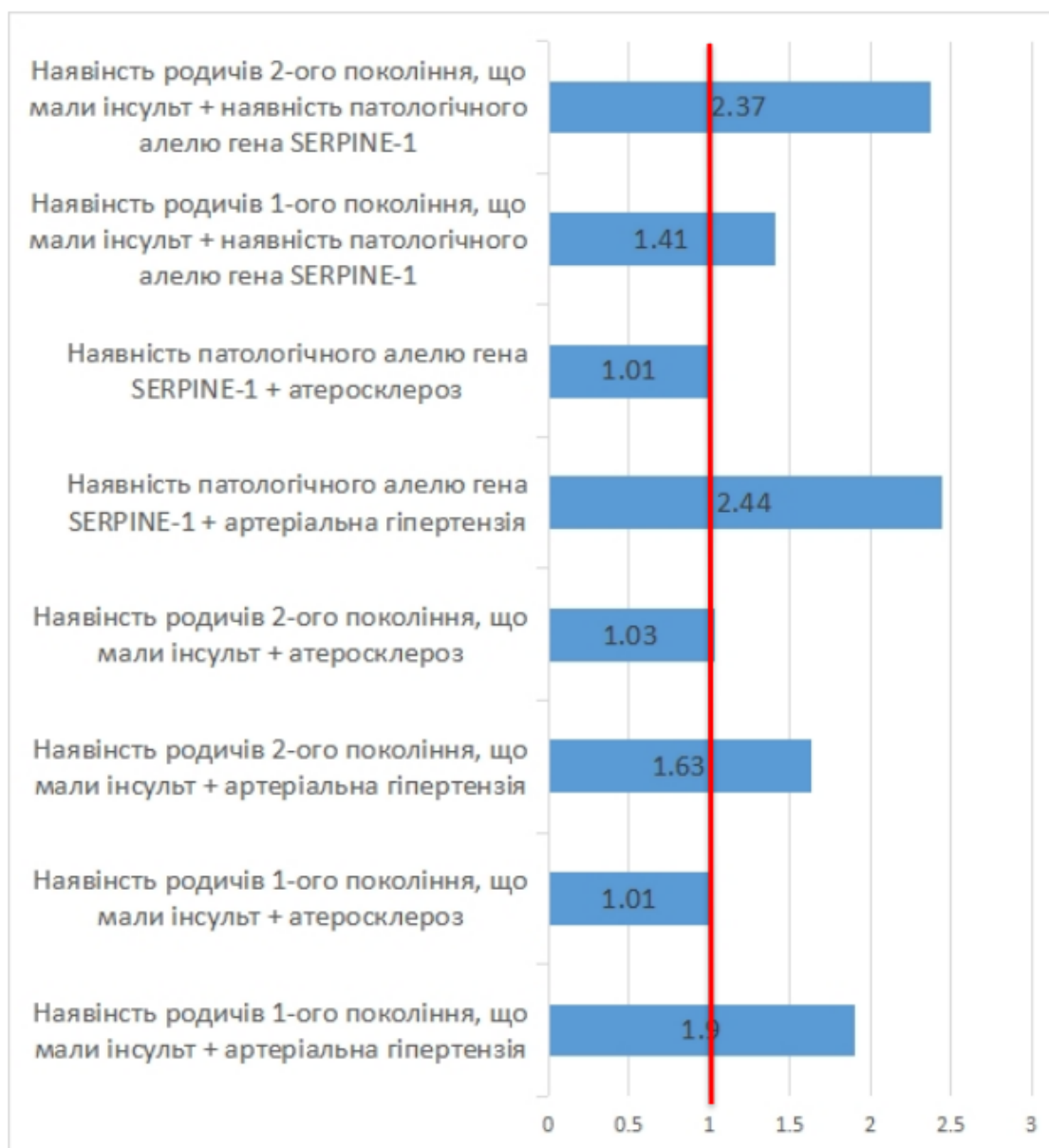


Рис. 5.3.2 Розподіл зв'язків між відібраними модифікованими, генетичними та генеалогічними факторами ризику за відносним ризиком

Саме співвідношення цих зв'язків та п'яти статистично значущих факторів ризику, що залишилися, і стало об'єктом вивчення на четвертому — заключному етапі кінцевої частини дослідження.

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

Серед всіх 14, визначених на початку дослідження факторів ризику виникнення ішемічного інсульту, залишилося тільки 5, які є статистично значущими: артеріальна гіпертензія, атеросклероз, наявність родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт, наявність родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт та наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1. Наявні чинники можна об'єднати 4-ма різними зв'язками:

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

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%).

Статистичний підрахунок ВР та 95% ДІ кожного зв'язку дав такі результати: зв'язок А — 2,83 при 95% ДІ 0,57-14,05, зв'язок Б — 1,67 при 95% ДІ 1,01-2,77, зв'язок В — 0,97 при 95% ДІ 0,64-1,48 та зв'язок Г — 0,96 при 95% ДІ 0,80-1,15 (рис. 5.5.1).

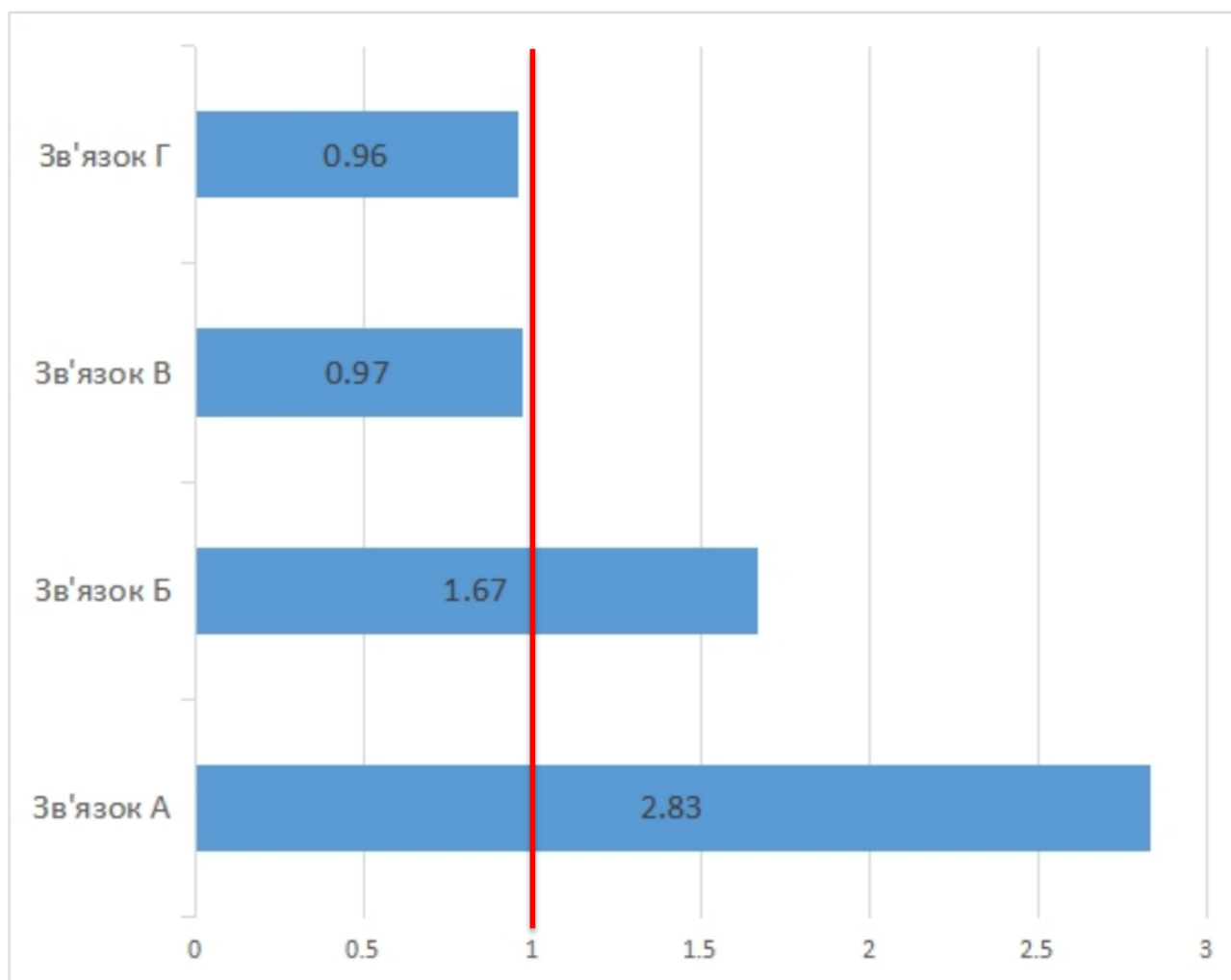


Рис. 5.5.1 Розподіл між умовними зв'язками відібраних модифікованих, генетичних та генеалогічних факторів ризику за відносним ризиком

Виходячи з отриманих розрахунків можна стверджувати, що зв'язки А (артеріальна гіпертензія + наявність родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт + наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1) та Б (артеріальна

гіпертензія + наявність родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт + наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1) є статистично значущими. Зв'язки В та Г не подолали бар'єр ВР в 1,0, тому повинні бути відкинуті, як статистично нерепрезентативні.

Незважаючи на доволі великий 95% ДІ (особливо для зв'язку А) роботу можна вважати успішною, адже було доказано, що поєднання артеріальної гіпертензії, наявності родичів 1-го або 2-го покоління, що перенесли інсульт та патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) є значими факторами ризику виникнення ішемічного інсульту і повинні бути взяті до уваги всіма, хто займається ішемічним інсультом.

Як підтвердження отриманих висновків хочеться навести 2 реальні клінічні випадки, які вивчалися в даному дослідженні. Пацієнт К. чоловічої статі 1938 року народження проживає в місті. Страждає на артеріальну гіпертензію, фібриляцію передсердь та атеросклероз, зловживає алкоголем та палить (5 факторів ризику виникнення інсульту). У матері був випадок ГПМК. Довгий час, до поступлення в лікарню зі скаргами на болі в серці, жоден із факторів ризику не лікувався (точні дані відсутні, але зміни стінки артерій говорять про щонайменше 20-25 років). За все життя, незважаючи на модифіковані та генеалогічні фактори ризику, не мав жодного випадку інсульту. Базуючись на результатах даної роботи пояснення такого феномену може дати генетичне дослідження, яке виявило в нього нормальний алель гена SERPINE-1, хоча гетерозиготний патологічний алель гена INTERGIN- β -3.

Інший клінічний випадок: пацієнт М. чоловічої статі 1964 року народження проживає в селі. Час від часу має підвищений АТ, проте не страждає на артеріальну гіпертензію, іноді зловживає алкоголем, не палить. Веде активний спосіб життя. Бабуся по материнській лінії перенесла ГПМК. Сам хворий переніс інсульт в правій середньомозковій артерії (рис. 5.5.2 та рис. 5.5.3). Результати

генетичного дослідження: гетерозиготні патологічні алелі генів SERPINE-1 та INTERG β -3.



Рис. 5.5.2 Комп'ютерна томографія пацієнта М., з гіподенсивним вогнищем в кортикальних відділах правої скроневої долі головного мозку

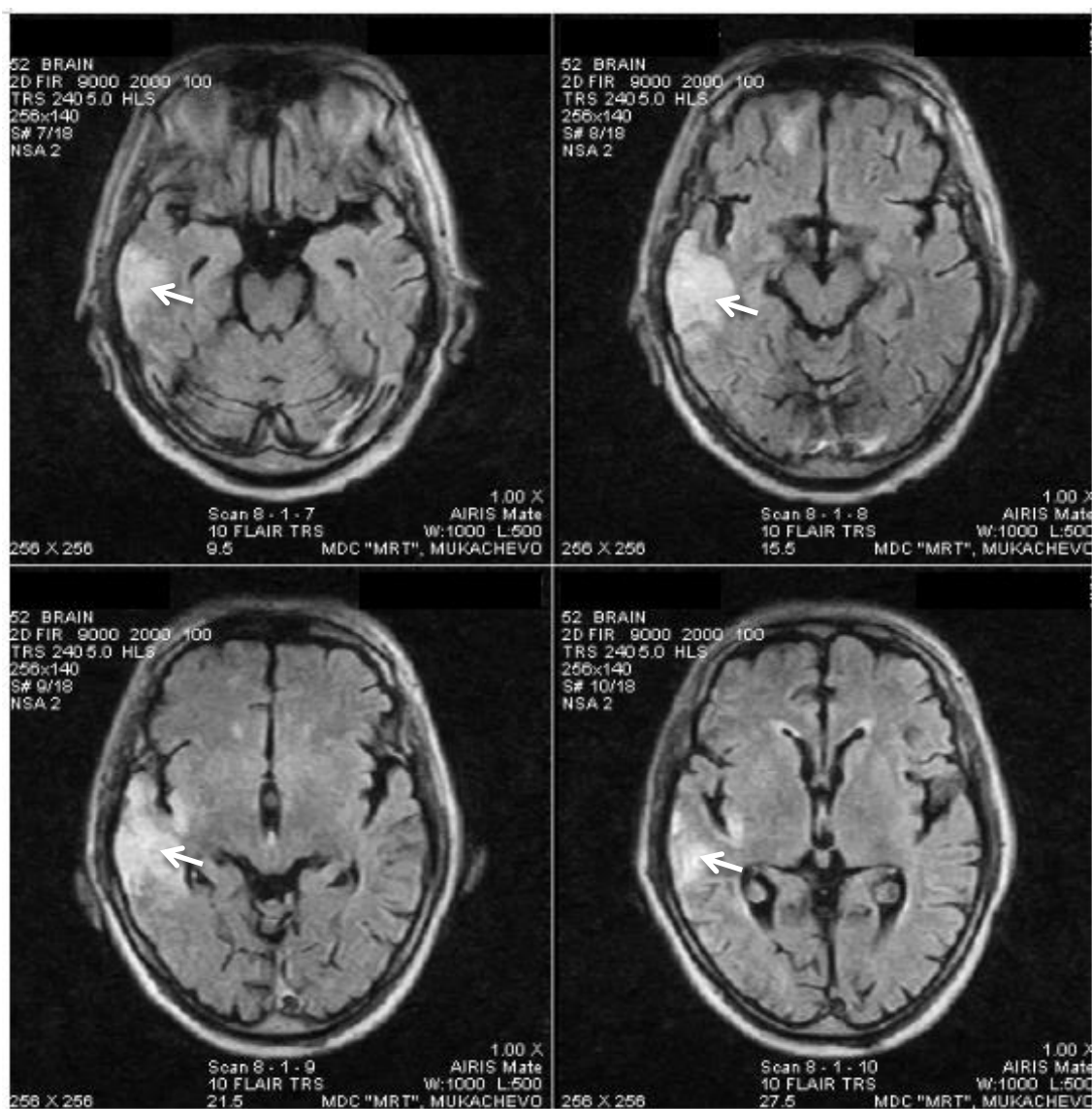


Рис. 5.5.3 Магнітно-резонансна томографія пацієнта М. з ішемічним вогнищем в басейні правої середньомозкової артерії

Дані клінічні випадки ще раз підтверджують, що поєднання модифікованих та генеалогічних факторів без генетичних не обов'язково призводять до виникнення інсульту навіть без лікування перших, і навпаки, поєднання генетичних та генеалогічних факторів може викликати інсульт іноді навіть без явних проявів модифікованих чинників ризику виникнення ішемічного інсульту. Проте поєднання всіх трьох груп факторів ризику значно підвищує ймовірність виникнення ішемічного інсульту.

Висновки за розділом. В даному розділі наведені результати вивчення взаємозв'язків між генеалогічними, генетичними та модифікованими факторами ризику інсульту, яке відбувалося в 4 етапи. 1-ий етап полягав у визначенні ВР та 95% ДІ зв'язків між 4-ма модифікованими (артеріальна гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет та фібриляція передсердь) та генеалогічними (наявність родичів 1-го та 2-го покоління, що перенесли інсульт) факторами ризику. Після статистичних підрахунків межу значущості $VR > 1,0$ подолали зв'язки між АГ і атеросклерозом та наявністю родичів 1-го та 2-го покоління, що перенесли інсульт, інші зв'язки виявилися статистично нерепрезентативними. 2-ий етап даної частини роботи полягав у визначенні ВР та 95% ДІ зв'язків між модифікованими (вище загадані) та генетичними факторами (наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1). Підрахунки вказали на статистичну значущість тільки зв'язків з АГ та атеросклерозом через що цукровий діабет та фібриляція передсердь більше не розглядалися у подальшому. 3-й етап полягав у визначенні значущості зв'язків між генеалогічними (наявність родичів 1-го та 2-го покоління, що перенесли інсульт) та генетичними (наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1) факторами. ВР всіх можливих у даному випадку зв'язків був $> 1,0$. Таким чином залишилися 5 факторів ризику, які могли бути поєднані 4-ма різними зв'язками: зв'язок А — артеріальна

гіпертензія + наявність родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт + наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1; зв'язок Б — артеріальна гіпертензія + наявність родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт + наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1; зв'язок В — атеросклероз + наявність родичів 1-го покоління, що перенесли інсульт + наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1; зв'язок Г — атеросклероз + наявність родичів 2-го покоління, що перенесли інсульт + наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1. Після визначення ВР і 95% ДІ статистично значущими виявилися тільки зв'язки А (ВР—2,83 при 95% ДІ 0,57-14,05) та Б (ВР—1,67 при 95% ДІ 1,01-2,77), що у свою чергу доводить правильність наступного твердження: “Артеріальна гіпертензія, наявність родичів 1-го або 2-го покоління, що перенесли інсульт та патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) є вагомими факторами ризику виникнення ішемічного інсульту, а їх поєднання значно підвищує ймовірність розвитку даного захворювання”.

Основні положення та результати даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. 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.
2. 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).*

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У проведеній роботі, в якій взяло участь 150 осіб (2 групи по 75 осіб) було проаналізовано значущість восьми відібраних за допомогою аналізу наукової літератури клініко-неврологічних факторів ризику. Отримані дані було порівняно із результатами рекомендованого BOOЗ дослідження INTERSTROKE: артеріальна гіпертензія в нашому дослідженні мала ВР – 2,31, а в дослідженні INTERSTROKE – 2.64, атеросклероз ВР – 1,29 та 2.09 відповідно; фібриляція передсердь ВР – 1,51 та 1.94; цукровий діабет ВР – 1,34 та 1.35; ожиріння ВР – та 1.51; тютюнопаління ВР – та 1.36; надмірне споживання алкоголю ВР – та 1.29 і гіподинамія ВР – та 1.09. Таким чином значимість перших чотирьох факторів підтвердилася, а останніх чотирьох не спростована, а дані результати просто показують, що ці фактори не є достатньо статистично предсавленими в нашому дослідженні. 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), що корелює з усередненими результатами досліджень L. Brass, L. Shaker, D. Liao та Фрамінгемського дослідження. Серед низки генетичних маркерів відповідно до робіт A. Morrison A. Pezzini та M. Grassi було відібрано 3 гени: SERPINE-1, INTEGRIN- β -3 та ген фактора згортання крові II (factor II) (Ф-II/F-II), які мали такі ВР поєднання із ішемічним інсультом: 2.13, 1.54 та 1.32 відповідно. Та в нашій роботі тільки ген SERPINE-1 виявився статистично значущим (ВР – 3,01).

Наступним етапом дослідження було попарне зіставлення всіх клініко-неврологічних, генеалогічних та генетичних факторів ризику, які залишилися. Потрібно сказати, що досліджень таких поєднань ще не було, тому надалі наводяться тільки результати даної роботи без порівняння з іншими науковими працями. Дана частина роботи проводилася в 4 етапи: на 1-ому етапі було підраховано ВР зв'язків між 4-ма модифікованими факторами (АГ, атеросклероз, ЦД та ФП) та генеалогічними (наявність родичів 1-го та 2-го покоління, що перенесли інсульт), статистично значущими виявилися тільки зв'язки між генеалогічними факторами та АГ і атеросклерозом (ВР – 1,90, 1,63 і 1,01, 1,03

відповідно); на 2-ому — між модифікованими факторами та генетичними (наявність патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) або SERPINE-1), статистично значущими були тільки зв'язки з АГ та атеросклерозом (ВР — 2,44 та 1,01 відповідно); на 3-ому етапі визначався ВР зв'язку між генеалогічними та генетичними факторами і в обох випадках від був значущим: ВР — 1,41 та 2,37 відповідно. На кінцевому 4-ому етапі, після всіх підрахунків виявилось, що поєднання артеріальної гіпертензії, наявності родичів 1-го або 2-го покоління, що перенесли інсульт та патологічного алелю гена інгібітору активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1) (PAI-1/ІАП-1) є факторами (ВР — 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. Кінцевим результатом дисертаційної роботи є діагностичний алгоритм дій, який представлений у практичних рекомендаціях.

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.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Практичні рекомендації являють собою алгоритм дій для формування методу масового скринінгу населення із можливістю подальшої первинної профілактики виникнення ішемічного інсульту, який наведений на даній схемі.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Александров А. А., Ядрихинская М.Н., Абдалкина Е.Н., Кухаренко С.С., Шацкая О.А. Мерцательная аритмия и сахарный диабет: терапия предупреждения. Лечащий врач. 2013. № 5. С.119-126.
2. Більченко О.В., Закрутько Л.І. Тактика сімейного лікаря в попередженні розвитку церебральних інсультів у хворих на артеріальну гіпертензію. Сімейна медицина. 2015. №1. С. 6.
3. Богданов Э.И. Ишемический инсульт в молодом возрасте. Неврологический вестник. 2012. Том XLIV, №2. С. 30-40.
4. Бокерия Л.А. Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. Анналы аритмологии. 2005. №3. С. 45-55.
5. Бурчинский С.Г. Препараты-регуляторы энергетического обмена в восстановительном периоде инсульта: от фармакологии к фармакотерапии. Журнал Неврології ім. Б.М. Маньковського. 2015. №2. С. 37.
6. Витт С.В., Кадырова И.А. Метаболический синдром как фактор риска ишемического инсульта. Вестник КазНМУ. 2017. №4. С. 99-105.
7. Гайфуллина Р.Ф., Кравцова О.А., Ризванова Ф.Ф. и др. Педиатрия. Практическая медицина. 2010. №3. С. 3-5.
8. Гриб В.А., Дельва М.Ю., Романюк Н.В. Попередження інсульту: акценти на статинотерапію. Журнал «НейроNEWS». 2017. №1. С. 34-36.
9. Григорова І.А., Соколова Л.І., Герасимчук Р.Д. та ін. Неврологія: нац. підр. Київ: ВСВ “Медицина”, 2014. 640 с.
10. Гудкова В.В., Усанова Е.В., Стаховская Л.В. Сахарный диабет и инсульт: от патофизиологических механизмов повреждения к обоснованному лечению. Лечебное дело. 2013. №4. С. 83-89.
11. Дамулин И.В., Андреев Д.А. Фибриляция передсердий и инсульт. Российский медицинский журнал. 2015. №21 (6). Р. 41-45.
12. Демидова Т.Ю. Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля. Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 111-116.

13. Дубенко О.Е., Лебединец В.В., Лебединець П.В., Коваленко Д.П., Нестеренко Т.І. Структурно-функціональна характеристика ішемічних інсультів у больних с інтракраніальним атеросклерозом. Український неврологічний журнал. 2017. Вип №2. С. 27-29.

14. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и соавт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Атеросклероз и Дислипидемии. 2017. №3. Р. 5-22.

15. Зорилова И.В., Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Кистенев Б.А. Мутация Р1173L в гене метионин-синтазы (MTR) как причина гипергомоцистеинемии при ишемическом инсульте молодого возраста. Атмосфера. Нервные болезни. 2004. №4. С. 33-36.

16. Иллариошкин С.Н. Генетика сосудистых заболеваний мозга. Очерки ангионеврологии: монография. М.: Атмосфера, 2005. 341 с.

17. Ильясова Ф.Н., Левин О.С. Влияние сахарного диабета на течение инсульта. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2016. №3 (29). С. 24-30.

18. Кандыба Д.В. Инсульт. Российский семейный врач. 2016; №20(3). С. 5-15.

19. Кузнецов В.В., Егорова М.С. Фибрилляция предсердий как патогенетический механизм развития кардиоэмболического инсульта. Ліки України. 2011. №4(150). С. 46-49.

20. Маньковский Б.Н. Инсульт у больных сахарным диабетом. Практична ангіологія. 2010. №1-2. С. 42-46.

21. Медведкова С.А. Нейрогормональные критерии прогнозирования уровня неврологического дефицита в ранний восстановительный период мозгового полушарного ишемического инсульта. Український неврологічний журнал. 2017. №2. С. 40-41.

22. Мешкова К.С., Гудкова В.В., Стаховская Л.В. Факторы риска и профилактика инсульта. Земский врач. 2013. №2 (19). С. 16-19.

23. Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань і організація допомоги хворим з мозковим інсультом в Україні. Український вісник психоневрології. 2017. №1 (90). С. 22-24.

24. 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. №1. С. 65-66.

25. Основные принципы профилактики и лечения тромбозов: В таблицах и схемах/под ред. О.Н. Ткачевой. М. :Медицина, 2013. 256 с.

26. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Факторы риска и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. №3. С. 55-60.

27. Попович С.В., Яцик І.В. Возможности оптимизации терапии инсульта с помощью биорегуляционного подхода. Журнал «НейроNEWS». 2017. №1. С. 60.

28. Прокопів М.М., Рогоза С.В., Трепет Л.М., Вакуленко Л.О., Пелешок С.Р., Карнаух Ю.Д., Літовальцева Г.М., Царюк М.Л. Коморбідність мозкового інсульту за результатами прагматичного спостереження у м. Києві. Український неврологічний журнал. 2017. №3. С. 27-28.

29. Разводовский Ю.Е. Алкоголь и инсульт. Медицинские новости. 2012. №5. С. 48-51.

30. Сіренко Ю.М., Маньковський Б.М. Артеріальні гіпертензії при ендокринних захворюваннях: посібник. К.: Четверта хвиля, 2004. 174 с.

31. Сорокоумов В.А., Савелло А.В. Атеросклероз внутрочерепных артерий: причины ишемического инсульта, диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. Том 6, №25. С. 50-55.

32. Строков И.А., Фокина А.С., Федорова О.С., Головачева В.А. Диабетическая полиневропатия: эффективность Актовегина. Медицинский совет. 2013. № 4. С. 48-53.

33. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Артериальная гипертензия и инсульт: связь и перспективы. Атмосфера. 2001. №1. С. 5-7.

34. Турчина Н.С. Клініко-експериментальне обґрунтування ролі вірусної інфекції в розвитку та наслідках ішемічного інсульту. Український неврологічний журнал. 2017. №1. С. 17-19.

35. Украинский А. Умеренное употребление алкоголя не снизило риск инсульта и инфаркта. N+1. 2019. №1. С. 34-38.

36. Фролова С.Ю., Алифирова В.М., Гончарова И.А., Косянкова Т.В., Рудко А.А. Вклад генов синтазы оксида азота и генов системы гемостаза в развитие инсульта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 4. С. 499-501.

37. Чернова Ю.А., Малащенко Н.С. Частота острых сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением и артериальной гипертензией. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2013. Vol 3, №2. P. 146.

38. Шавловская О.А. Особенности терапии перенесенного инсульта у больных сахарным диабетом. Фарматека. 2013. №16. С.60-65.

39. Шибилова М.У. Генетические детерминанты ишемического инсульта. Клинический вестник «Кремлевская медицина». 2013. №3. С. 132-134.

40. Acute stroke and transient ischemic attack [Electronic resource]/Mankad R., 2017. URL: <https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/acute-ischemic-stroke-and-transient-ischemic-attack>. (visit date: 20.07.20). Name from the screen.

41. Alpert M.A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2001. № 321. P. 225-236.

42. Aminoff M. Neurological dysfunction and kidney disease. Neurology and General Medicine. 2008; №18. P. 327-346.

43. Amitrano L. et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. Journal of Hepatology. 2004. Vol. 40. P. 736-741.

44. Appelros P., Nydevik I., Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke: Predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. Stroke. Vol. 34, №1. P. 122-126.

45. Ashikhmin Ya.I., Shchekochikhin D.Yu. Individualized antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Farmateka*. 2013. №18(271). P. 119-123.
46. Aviram M. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins-paraoxonases protect against atherosclerosis and diabetes development. *Current Opinion in Lipidology*. 2012. Vol. 23, № 2. P. 169-171.
47. Baird T.A., Parsons M.W., Phan T. et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*. 2003. Vol. 34, № 9. P. 2208-2214.
48. Baker A.B., Flora G.C., Resch J.A., Loewenson R. The geographic pathology of atherosclerosis: a review of the literature with some personal observations on cerebral atherosclerosis. *Journal of Chronic Diseases*. 1967. №20. P. 685-706.
49. Bal S., Ojha P., Hill M.D. Stroke prevention treatment of patients with atrial fibrillation: old and new. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2011. №11. P. 15-27.
50. Banerjee C., Chimowitz M.I. Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries. *Circulation Research*. 2017. №120(3). P. 502-513.
51. Bangalore S., Gong Y., Cooper-DeHoff R.M., et al. Eighth Joint National Committee Panel recommendations for blood pressure targets revisited: Results from the INVEST study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. №64. P. 784-793.
52. Beeri M.S. et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent Effects of Intensive Glycemic Control on Retinopathy in Type 2 Diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Follow-On Study. *Diabetes Care*. 2016. №39(7). P. 1089-1100.
53. Benavente O.R., White C.L., Pearce L., et al. The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study. *International Journal of Stroke*. 2011. №6(2). P. 164-175.

54. Bhat V.M., Cole J.W., Sorkin J.D. et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke*. 2008. №39(9). P. 2439-2443.
55. Blann A.D., Kirkpatrick U., Devine C. et al. The influence of acute smoking on leucocytes, platelets and the endothelium. *Atherosclerosis*. 1998. №141(1). P. 133-139.
56. Bonita R., Duncan J., Truelsen T. et al. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tobacco Control*. 1999. №8(2). P. 156-160.
57. Bos D., van der Rijk M.J., Geeraedts T.E., Hofman A., Krestin G.P., Witteman J.C., van der Lugt A., Ikram M.A., Vernooij M.W. Intracranial carotid artery atherosclerosis: prevalence and risk factors in the general population. *Stroke*. 2012. №43. P. 1878-1884.
58. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2010. №31 (19). P. 2369–2429.
59. Camm A.J., Lip G.Y., de Caterina R., et al. 2012 focused up date of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2012. №33. P. 2719-2747.
60. Carson A.P., Howard G., Burke G.L., Shea S., Levitan E.B., Muntner P. Ethnic differences in hypertension incidence among middle-aged and older adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2011. №57. P. 1101-1107.
61. Chen CH, Huang PW, Tang SC, Shieh JS, Lai DM, Wu AY, Jeng JS. Complexity of Heart Rate Variability Can Predict Stroke-In-Evolution in Acute Ischemic Stroke Patients. *Scientific Reports*. 2015. № 1. P. 17552.
62. Cheng P., Pan J., Xia J., et al. Dietary cholesterol intake and stroke risk: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2018. №9 (39). P. 25698-25707.
63. Chudej, J., I. Plameňová I. Prothrombin gene 20210A mutation in Slovak population. *Vnitřní lékařství*. 2016. Vol. 62, № 4. P. 281-286.

64. Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P., Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003. №361. P. 2005-2016.

65. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011. №364. P. 806-817.

66. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009. №361. P. 1139-1151.

67. Cvetkovic D. et al. Quadruple Vessel Coronary Artery Bypass Grafting in a 14-Year-Old Child With Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/4G Gene Polymorphism. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2016. Vol. 20, № 2. P. 163-167.

68. Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. *Handbook of Clinical Neurology*. 2013. №117. P. 379-393.

69. Djousse L., Ellison C., Beiser A. et al. Alcohol, Ischemic Stroke, and Lessons From a Negative Study. *Stroke*. 2002. Vol. 33. P. 907-912.

70. Djousse L., Lee I.M., Buring J.E., Gaziano J.M. Alcohol consumption and risk of cardiovascular disease and death in women: potential mediating mechanisms. *Circulation*. 2009. Vol. 120. P. 237-244.

71. Dora B., Mihçi E., Eser A. et al. Prolonged hyperglycemia in the early subacute period after cerebral infarction: effects on short term prognosis. *Acta Neurologica Belgica*. 2004. Vol. 104, № 2. P. 64-67.

72. Drew D.A., Sarnak M.J. Ischemic and hemorrhagic stroke: high incidence in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014. №63. P. 547-548.

73. Engström G., Lind P., Hedblad B., Stavenow L., Janzon L., Lindgärde F. Effects of cholesterol and inflammation-sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men. *Circulation*. 2002. №105. P. 2632-2637.

74. Faraco G., Brea D., Garcia-Bonilla L., et al. Dietary salt promotes neurovascular and cognitive dysfunction through a gut-initiated TH17 response. *Nature Neuroscience*. 2018. №21 (2). P. 240-249.

75. Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A., Barker-Collo S.L. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurology*. 2009. №8 (4). P. 355-369.

76. Fillmore K.M., Stockwell T., Chikritzhs T. et al. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies and new hypotheses. *Annals of Epidemiology*. 2007. Vol. 17. P. 16-23.

77. Fiorella D., Derdeyn C.P., Lynn M.J., et al.; SAMMPRIS Trial Investigators. Detailed analysis of periprocedural strokes in patients undergoing intracranial stenting in Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS). *Stroke*. 2012. №43. P. 2682-2688.

78. Foroughi M., Akhavanzanjani M., Maghsoudi Z., Ghiasvand R., Khorvash F., Askari G. Stroke and nutrition: A review of studies. *International Journal of Preventive Medicine*. 2013. №4. P. 165-179.

79. Fraser A., Harris R., Sattar N., Ebrahim S., Smith G.D., Lawlor D.A. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007. №27 (12). P. 2729-2735.

80. Furie K.L., Goldstein L.B., Albers G.W., et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012. №3 (12). P. 3442-3453.

81. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J., et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011. №42(1). P. 227-276.

82. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008. №358. P. 580-59.
83. Girot M. Smoking and stroke. *Presse Medicale*. 2009. №38 (7—8). P. 1120-1125.
84. Graff B, Gąsecki D, Rojek A, Boutouyrie P, Nyka W, Laurent S, Narkiewicz K. Heart rate variability and functional outcome in ischemic stroke: a multiparameter approach. *Journal of Hypertension*. 2013. №31(8). P. 1629-1636.
85. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011. №365. P. 981-992.
86. Hackam D.G., Hegele R.A. Cholesterol Lowering and Prevention of Stroke. *Stroke*. 2019. №50 (2). P. 537-541.
87. Halperin R.O., Gaziano J.M., Sesso H.D. Smoking and the risk of incident hypertension in middle-aged and older men. *American Journal of Hypertension*. 2008. №21 (2). P. 148-152.
88. Hankey G.J. Smoking and risk of stroke. *Lancet*. 1999. №354 (9188). P. 1457-1463.
89. Hansson L. The Hypertension Optimal Treatment study and the importance of lowering blood pressure. *Journal of Hypertension*. 1999. №17 (1). P. 9-13.
90. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M. Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine*. 2007. №146. P. 857-867.
91. Hillbom M., Numminen H., Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke*. 1999. Vol. 30. P. 2307-2312.
92. How much food should I eat each day? [Electronic resource]/Olsen N., 2018. URL: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/219305> (visit date: 29.07.20). Name from the screen.

93. How much should I weigh for my height and age? [Electronic resource]/Bubnis D., 2020. URL: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/323446> (visit date: 01.08.20). Name from the screen.

94. How much should the average adult exercise every day [Electronic resource]/Laskowski E.R., 2019. URL: <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/fitness/expert-answers/exercise/faq-20057916> (visit date: 23.07.20). Name from the screen.

95. How much sleep do we really need? [Electronic resource]/ Komaroff L. 2019. URL: <https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/how-much-sleep-do-we-really-need> (visit date: 30.07.20). Name from the screen.

96. Howard G., Wagenknecht L.E., Burke G.L. et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Journal of the American Medical Association*. 1998. №279 (2). P. 119-124.

97. Heheim L.L., Holme I., Hjermann I. et al. Smoking habits and risk of fatal stroke: 18 years follow up of the Oslo Study. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1996. №50 (6). P. 621-624.

98. Iso H., Date C., Yamamoto A. et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *American Journal of Epidemiology*. 2005. №161. P. 170-179.

99. Johnson H.M., Gossett L.K., Piper M.E. et al. Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1-year outcomes from a randomized clinical trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010. №55 (18). P. 1988-1995.

100. Kawachi I., Colditz G.A., Stampfer M.J. et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *Journal of the American Medical Association*. 1993. №269. P. 232-236.

101. Kawamura T., Umemura T., Kanai A. et al. Soluble adhesion molecules and C-reactive protein in the progression of silent cerebral infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cell Metabolism*. 2006. Vol. 55, № 4. P. 461-466.

102. Kearney P.M., Blackwell L., Collins R. et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008. №371. P. 117-125.

103. Kelly T.N., Gu D., Chen J. et al. Cigarette smoking and risk of stroke in the chinese adult population. *Stroke*. 2008. №39(6). P. 1688-1693.

104. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014. №45 (7). P. 2160-2236.

105. Khoury J.C., Kleindorfer D., Alwell K. et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population. *Stroke*. 2013. Vol. 44, № 6. P. 1500-1504.

106. Kiers L., Davis S.M., Larkins R. et al. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycemia and diabetes. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1992. Vol. 55, № 4. P. 263-270.

107. Kim J.S., Nah H.W., Park S.M., Kim S.K., Cho K.H., Lee J., Lee Y.S., Kim J., Ha S.W., Kim E.G., Kim D.E., Kang D.W., Kwon S.U., Yu K.H., Lee B.C. Risk factors and stroke mechanisms in atherosclerotic stroke: intracranial compared with extracranial and anterior compared with posterior circulation disease. *Stroke*. 2012; №43. P. 3313-3318.

108. Kim Y.D., Cha M.J., Kim J., Lee D.H., Lee H.S., Nam C.M., Nam H.S., Heo J.H. Increases in cerebral atherosclerosis according to CHADS2 scores in patients with stroke with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2011. №42. P. 930-934.

109. Kiviniemi T.O., Saraste A., Lehtimäki T. et al. High dose of red wine elicits enhanced inhibition of fibrinolysis. *The European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2009. Vol. 16. P. 161-163.

110. Komaroff M. For researchers on obesity: Historical review of extra body weight definitions. *Journal of Obesity*. 2016. №2016. P. 1-9.

111. Kothari V., Stevens R.G., Adler A.I. et al. UKPDS 60: Risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke*. 2002. 33. P. 1776-1781.
112. Kurth T., Gaziano J.M., Berger K., et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Archives of Internal Medicine*. 2002. №162. P. 2557-2562.
113. Kuwashiro T., Kamouchi M., Ago T. et al. The factors associated with a functional outcome after ischemic stroke in diabetic patients: the Fukuoka Stroke Registry. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012. Vol. 313, № 1-2. P. 110-114.
114. Kvasnicka J. et al. Prevalence of thrombophilic mutations of FV Leiden, prothrombin G20210A and PAI-1 4G/5G and their combinations in a group of 1450 healthy middle-aged individuals in the Prague and Central Bohemian regions (results of FRET real-time PCR assay). *Casopis Lekaru Ceskych*. 2012. Vol. 151, № 2. P. 76-82.
115. Lairikyengbam S.K.S., Anderson M.H., Davies A.G. Present treatment options for atrial fibrillation. *Postgraduate Medical Journal*. 2003. №79. P. 67—73.
116. Lam T.D., Lammers S., Munoz C. et al. Diabetes, intracranial stenosis and microemboli in asymptomatic carotid stenosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2013. Vol. 40, № 2. P. 177-181.
117. Lam T.H., Li Z.B., Ho S.Y. et al. Smoking, quitting, and mortality in an elderly cohort of 56,000 Hong Kong Chinese. *Tobacco Control*. 2007. №16. P. 182-189.
118. Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O., Cardenas G.A., Mehra M.R., Messerli F.H. Disparate effects of left ventricular geometry and obesity on mortality in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *American Journal of Cardiology*. 2007. № 100. P. 1460-1464.
119. Lee M., Saver J.L., Chang K.H., Liao H.W., Chang S.C., Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke. *British Medical Journal*. 2010. №341. P. 4249.
120. Lien Diep, M.D., M.P.H., John Kwagyan, Ph.D., Joseph Kurantsin-Mills, M.Sc., Ph.D., Roger Weir, M.D., and Annapurni Jayam-Trouth, M.D. Association of Physical Activity Level and Stroke Outcomes in Men and Women: A Meta-Analysis. *Journal of Women's Health*. 2010. №19 (10). P. 1815-1822.

121. Lindgren, A. Stroke genetics: a review and update. *Stroke*. 2014. Vol. 16. P. 114-123.
122. Lindsberg P.J., Roine R.O. Hyperglycemia in acute stroke. *Stroke*. 2004. Vol. 35, №2. P. 363-364.
123. Liu M, Jiang Y, Wedow R, et al. Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. *Nature Genetics*. 2019. №51 (2). P. 237-244.
124. López-Cancio E., Matheus M.G., Romano J.G., Liebeskind D.S., Prabhakaran S., Turan T.N., Cotsonis G.A., Lynn M.J., Rumboldt Z., Chimowitz M.I. Infarct patterns, collaterals and likely causative mechanisms of stroke in symptomatic intracranial atherosclerosis. *Cerebrovascular Diseases*. 2014. №37. P. 417-422.
125. Lu Y. Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB and Goodarz D. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1,8 million participants. *Lancet*. 2014. №383. P. 970-983.
126. Many A. et al. Third-trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. *Obstetrics and Gynecology*. 2002. Vol. 99. P. 684-687.
127. Mazighi M., Labreuche J., Gongora-Rivera F., Duyckaerts C., Hauw J.J., Amarenco P. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke*. 2008. №39. P.1142-1147.
128. Messerli F.H., Nunez B.D., Ventura H.O. Overweight and sudden death: increased ventricular ectopy in cardiomyopathy of obesity. *Archives of Internal Medicine*. 1987. № 147. P. 1725-1728.
129. Millwood I.Y., Walters R.G., Mei X.W., et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet*. 2019. №393 (10183). P. 1831-1842.
130. Mitchell A.B., Cole J.W., McArdle P.F., et al. Obesity increases risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 2015. №46. P. 1690-1692.

131. Mitchell L.B., Crystal E., Heilbron B., Pagé P. Atrial fibrillation following cardiac surgery. *Canadian Journal of Cardiology*. 2005. №21B. P. 45-50.
132. Morozova T.E., Andrushchishina T.B. Prevention of thromboembolism in patients with atrial fi brillation. *Farmateka*. 2014. №9 (282). P. 81-87.
133. Mostofsky E., Burger M.R., Schlaug G. et al. Alcohol and acute ischemic stroke onset: the stroke onset study/ *Stroke*. 2010. Vol. 41. P. 1-5.
134. Mukamal K.J., Ascherio A., Mittleman M.A. et al. Alcohol and risk for ischemic stroke in men: the role of drinking patterns and usual beverage. *Annals of Internal Medicine*. 2005.Vol. 145. P. 11-19.
135. Mukamal K.J., Chung H., Jenny N.S. et al. Alcohol use and risk of ischemic stroke among older adults: the cardiovascular health study. *Stroke*. 2005. Vol. 36. P. 1831-1834.
136. National clinical guideline for stroke, 4th ed. London: Royal College of Physicians; 2012. 421 p.
137. Nayak-Rao S., Shenoy M.P. Stroke in Patients with Chronic Kidney Disease: How do we Approach and Manage it?. *Indian Journal of Nephrology*. 2017. №27 (3). P. 167-171.
138. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L., et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study). *Lancet*. 2010. №376 (9735). P. 112-23.
139. Olesen J.B., Lip G.Y., Hansen M.L., et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *British Medical Journal*. 2011. №342. P. 132.
140. Oliver M.F. Cholesterol and strokes. *British Medical Journal*. 2000. №320 (7233). P. 459-460.
141. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011. №365. P. 883-891.

142. Patra J., Taylor B., Irving H., et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2010. №10. P. 258.

143. Poeck K., Hacke W. *Neurologie 12. Auflage: monographie*. Berlin: Springer Verlag, 2006. 463 s.

144. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A., et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the obesity committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation*. 2006. № 113. P. 898-918.

145. Qureshi A.I., Ziai W.C., Yahia A.M., Mohammad Y., Sen S., Agarwal P., Zaidat O.O., Suarez J.I., Wityk R.J. Stroke-free survival and its determinants in patients with symptomatic vertebrobasilar stenosis: a multicenter study. *Neurosurgery*. 2003. №52. P. 1033-1039.

146. Rashid R., Leonardi-Bee J., Bath Ph. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review. *Stroke*. 2003. №34 (11). P. 2741-2749.

147. Rehm J., Taylor B. Alcohol consumption, stroke and public health — an overlooked relation?. *Addiction*. 2006. Vol. 101. P. 1679-1681.

148. Rimmer J.H., Rauworth A.E., Wang E.C., Nicola T.L., Hill B. A preliminary study to examine the effects of aerobic and therapeutic (Nonaerobic) exercise on cardiorespiratory fitness and coronary risk reduction in stroke survivors. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2009. №90 (3). P.407-412.

149. Romelsjo A., Leifman A. Association between alcohol consumption and mortality, myocardial infarction, and stroke in 25 year follow up of 49 618 young Swedish men. *British Medical Journal*. 1999. Vol. 319. P. 821-822.

150. Romero-Corral A., Sierra-Johnson J., Lopez-Jimenez F., et al. Relationships between leptin and C-reactive protein with cardiovascular disease in the adult general population. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2008. №5. P. 418-425.

151. Ruzzi L. et al. Association of PLA2 polymorphism of the ITGB3 gene with early fetal loss. *Fertility and Sterility*. 2005. Vol. 83, № 2. P. 511-512.
152. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2006. Vol. 37. P. 577-617.
153. Scherbakov N., Dirnagl U., Doehner W. Body weight after stroke: Lessons from the obesity paradox. *Stroke*. 2011. №42. P. 3646-3650.
154. Schnohr P., O'Keefe J.H., Marott J.L., Lange P., Jensen G.B. Dose of jogging and long-term mortality: the Copenhagen City Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015/ №65 (5). P.411-419.
155. Sheikh-Ali M., Raheja P., Borja-Hart N. Medical management and strategies to prevent coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgraduate Medical Journal*. 2013. Vol. 125, № 1. P. 17-33.
156. Shi Y., Wardlaw J.M. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke and Vascular Neurology*. 2016. №1 (3). P. 83-92.
157. Shimasaki Y., Saito Y., Yoshimura M. et al. The effects of long-term smoking on endothelial nitric oxide synthase mRNA expression in human platelets as detected with real-time quantitative RT-PCR. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2007. №13 (1). P. 43-51.
158. Shinton R., Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *British Medical Journal*. 1989. №298. P. 789-794.
159. Shipley M., Marmot M.G. Stroke risk from alcohol consumption using different control groups. *Stroke*. 1992. Vol. 23. P. 1093-1098.
160. Siddiqui F.M., Hassan A.E., Tariq N., Yacoub H., Vazquez G., Suri M.F., Taylor R.A., Qureshi A.I. Endovascular management of symptomatic extracranial stenosis associated with secondary intracranial tandem stenosis. A multicenter review. *Journal of Neuroimaging*. 2012. №22. P. 243-248.
161. Sozio S.M., Armstrong P.A., Coresh J., Jaar B.G., Fink N.E., Plantinga L.C., et al. Cerebrovascular disease incidence, characteristics, and outcomes in patients

initiating dialysis: the choices for healthy outcomes in caring for ESRD (CHOICE) study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009. №54. P. 468-477.

162. Spaak J., Merlocco A., Soleas J. et al. Dose-related effects of red wine and alcohol on hemodynamics, sympathetic nerve activity, and arterial diameter. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2008. Vol. 294. P. 605-612.

163. Suk S.H., Sacco R.L., Boden-Albala B., Cheun J.F., Pittman J.G., Elkind M.S., Paik M.C. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2003. №34. P. 1586-1592.

164. Teunissen L.L., Rinkel G.J.E., Algra A., van Gijn J. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*. 1996. Vol. 27. P. 544-549.

165. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovascular Diseases*. 2008. №25 (5). P. 457-507.

166. Thomas G.N., Lin J.W., Lam W.W., Tomlinson B., Yeung V., Chan J.C., Liu R., Wong K.S. Increasing severity of cardiovascular risk factors with increasing middle cerebral artery stenotic involvement in type 2 diabetic Chinese patients with asymptomatic cerebrovascular disease. *Diabetes Care*. 2004; №27. P. 1121-1126.

167. Truelsen T., Gronbaek M., Schnohr P., Boysen G. Intake of beer, wine, and spirits and risk of stroke: the Copenhagen city heart study. *Stroke*. 1998. Vol. 29. P. 2467-2472.

168. US Department of Health and Human Services. Physical activity guidelines for Americans. URL: <https://www.health.gov/paguidelines> (visit date: 29.07.20). Name from the screen.

169. Wabnitz A.M., Derdeyn C.P., Fiorella D.J., Lynn M.J., Cotsonis G.A., Liebeskind D.S., Waters M.F., Lutsep H., Lopez-Cancio E., Turan T.N., Lane B.F., Montgomery J., Janis S., Chimowitz M.I. Abstract 103: infarct patterns in the anterior circulation as predictors of recurrent stroke in the medical arm of SAMMPRIS. *Stroke*. 2016. №47. P. 1234-1239.

170. Wakabayashi I., Masuda H. Association of pulse pressure with carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Blood Pressure*. 2007. Vol. 16, № 1. P. 56-62.

171. Walters M.R., Weir C.J., Lees K.R. A randomised, controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke patients. *Cerebrovascular Diseases*. 2006. Vol. 22, № 2-3. P. 116-122.

172. Wang D., Liu M., Hao Z., Tao W. Association between reduced kidney function and clinical outcomes after ischaemic stroke with atrial fibrillation. *European Journal of Neurology*. 2014. №21. P. 160-166.

173. Wang H.H., Hung S.Y., Sung J.M., Hung K.Y., Wang J.D. Risk of stroke in long-term dialysis patients compared with the general population. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014. №63. P. 604-611.

174. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Whincup P.H. et al. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *Journal of the American Medical Association*. 1995. №274. P. 155-160.

175. Weiner D.E., Tabatabai S., Tighiouart H., Elsayed E., Bansal N., Griffith J., et al. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006. №48. P. 392-401.

176. Weiner D.E., Tighiouart H., Elsayed E.F., Griffith J.L., Salem D.N., Levey A.S., et al. The relationship between nontraditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008. №51. P. 212-23.

177. Wen H, Xie C, Wang F, Wu Y, Yu C. Trends in Disease Burden Attributable to Tobacco in China, 1990-2017: Findings From the Global Burden of Disease Study 2017. *Front Public Health*. 2020. №8. P. 237.

178. Wendel-Vos G.W., Schuit A.J., Feskens E.M., et al. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *International Journal of Epidemiology*. 2004. №33 (4). P. 787-798.

179. White H., Boden-Albala B., Wang C., Elkind M.S., Rundek T., Wright C.B., Sacco R.L. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation*. 2005. №111. P. 1327-1331.

180. Wilson P.W., Garrison R.J., Castelli W.P. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *New England Journal of Medicine*. 1985. №313. P. 1038-1043.

181. Wilson P.W., Hoeg, J.M., D'Agostino R.B. et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *New England Journal of Medicine*. 1997. №337. P. 516-522.

182. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Kannel W.B. et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *Journal of the American Medical Association*. 1988. №259 (7). P. 1025-1029.

183. Xin Hu, Xin Zan, Zhiyi Xie, Yunke Li, Sen Lin, Hao Li, Chao You Association Between Plasminogen Activator Inhibitor-1 Genetic Polymorphisms and Stroke Susceptibility. *Molecular Neurobiology*. 2016. №54 (1). P. 328-341.

184. Yuyun M.F., Khaw K.T., Luben R., Welch A., Bingham S., Day N.E., et al. Microalbuminuria and stroke in a British population: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *Journal of Internal Medicine*. 2004. №255. P. 247-256.

185. Zotova T. Iu. et al. The influence of ITGB3 gene polymorphism on the frequency of arterial hypertension in patients with acute coronary syndrome. *Klinical Medicine Moscow*. 2013. Vol. 91, № 8. P. 22-24.

ДОДАТОК А

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. Восточная 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 with 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. *(Дисер-*

тантові належить ідея написання статті, збір даних, аналіз і обробка матеріалу та формування висновків).

13. Орос М.М., Смоланка В.І., Софілканич 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).*

ДОДАТОК Б
АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ