

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

ДЕМЧЕНКО АЛІНА ВІКТОРІВНА

УДК 616.831-005.4-036.1-07-08

**ХРОНІЧНА ІШЕМІЯ МОЗКУ
(АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА
ЛІКУВАННЯ)**

14.01.15 – нервові хвороби

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДВНЗ «Запорізький державний медичний університет МОЗ України»

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор, **Боброва Валентина Іванівна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри медицини невідкладних станів

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, **Кузнєцов Віктор Валерійович**, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», головний науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку

доктор медичних наук, професор, **Шкробот Світлана Іванівна**, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», завідувача кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології

доктор медичних наук, професор, **Чеботарьова Лідія Львівна**, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України», начальник відділу нейрофізіології

Захист дисертації відбудеться «___» _____ 2017 р. об ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

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

Автореферат розісланий «___» _____ 2017 р.

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
к.мед.н., доцент**



О. В. Клименко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) залишаються всесвітньою глобальною медико-соціальною проблемою. В Україні в 2014 р. зареєстровано понад 2,5 млн хворих на ЦВЗ (Мищенко Т.С., 2015). Високі показники смертності (2014 р. – 204,8 і прогнозована до 2030 р. – 217-225 на 100 тис. населення) (Педаченко Є.Г. і співавт., 2016) та інвалідності, величезні витрати на лікування, реабілітацію, вторинну профілактику, догляд за хворими роблять проблему ЦВЗ в Україні загальнонаціональною (Волошин П.В. і соавт., 2006; Головченко Ю.И. і соавт., 2011; Боброва В.І. і співавт., 2014; Мищенко Т.С. і соавт., 2015; Зозуля І.С. і співавт., 2015; Кузнецов В.В. і соавт., 2015).

Зростання поширеності ЦВЗ обумовлено збільшенням в їх структурі хронічних повільно прогресуючих форм, які становлять більш 90% (Зозуля І.С., 2011; Мищенко Т.С., 2015). Для визначення хронічних форм використовуються декілька синонімічних діагностичних формулювань, що відображає еволюційний пошук вивчення проблеми та звертає увагу на відсутність єдиного погляду щодо патогенетичних аспектів цієї патології навіть сьогодні (Захаров В.В., 2014). В Україні для визначення хронічних форм ЦВЗ використовуються синонімічні терміни - хронічна ішемія мозку (ХІМ) та дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ) (Зозуля І.С., 2011; Мищенко Т.С. і соавт., 2014; Боброва В.І. і співавт., 2014).

Проблемі ХІМ присвячено чисельні фундаментальні клінічні дослідження, в яких основна увага приділялась вивченню особливостей клінічних проявів та стадійності розвитку ДЕ, визначенню критеріїв діагностики, заснованих на клініко-нейропсихологічних та нейровізуалізаційних параметрах (Гусев Е.И., 2010; Левин О.С., 2012; Шкробот С.І., 2012; Антипенко Е.А., 2014; Мищенко В.Н., 2016), розробці алгоритмів лікування (Слободин Т.Н., 2012; Свиридова Н.К., 2015; Мищенко Т.С., 2015). За вираженістю симптоматики встановлено об'єктивну клінічну різницю між стадіями ДЕ, яка і сьогодні залишається значимою для прийняття діагностичних, лікувальних та експертних рішень (Шмидт Е.В., 1985; Авдей Г.М., 2003; Мищенко Т.С. і соавт., 2014; Антипенко Е.А., 2014).

На сьогодні ХІМ є найбільш частим чинником розвитку набутих когнітивних розладів (КР), які здатні прогресувати до деменції (Бачинська Н.Ю. і співавт., 2013; Морозова О.Г., 2013; Захаров В.В. і соавт., 2015; Мищенко Т.С. і соавт., 2015; Свиридова Н.К. і соавт., 2015). Саме цим визначається актуальність ранньої діагностики КР та своєчасного призначення адекватної терапії, з динамічною оцінкою її ефективності у хворих на ХІМ (Гнездицкий В.В. і соавт., 2011; Григорова І.А. і соавт., 2013; Бачинська Н.Ю. і співавт., 2013; Чеботарєва Л.Л. і соавт., 2014; Jiang S. et al., 2015).

Першими проявами ХІМ є психоемоційні та вегетативні порушення, які поряд з КР негативно впливають на якість життя та працездатність хворих (Ткаченко О.В. і співавт., 2011; Смолко Д.Г., 2014; Захаров В.В., 2015; Вахнина Н.В., 2016),

що робить актуальним своєчасну діагностику та ранню корекцію цих порушень, саме немедикаментозним методом адаптивного управління з біологічним зворотним зв'язком (БЗЗ), або БЗЗ-терапією, заснованою на зверненні до природних ресурсів людського організму (Бирюкова Е.В., 2011; Дьякович М.П., 2013; Смирнова И.Н. и соавт., 2015; Ramirez R., 2015). Але даних про використання БЗЗ-тренінгів у хворих із серцево-судинними захворюваннями недостатньо, а у хворих на ХІМ БЗЗ-терапія в Україні не використовувалась.

Доведено, що клінічні прояви ХІМ та структурні зміни головного мозку обумовлені пригніченням біоенергетичних процесів, розвитком глутаматної «ексайтотоксичності», гіперпродукцією активних форм кисню (АФК), зниженням активності антиоксидантної системи, активацією апоптозу в мозковій тканині (Черний В.И. и соавт., 2007; Беленичев И.Ф. и соавт., 2015). В цьому напрямку для клінічної неврології є важливим вивчення стану ендогенної антиоксидантної системи, у функціонуванні якої провідну роль відіграє тіол-дисульфідна система, а ключовим клітинним антиоксидантом є глутатіон (Кулинский В.И. и соавт., 2010; Калинина Е.В. и соавт., 2014; Liu H., et al., 2004).

В патогенезі ЦВЗ поряд з порушеннями нейрометаболізму певне значення має і церебральна дисциркуляція, яка пов'язана з розвитком ендотеліальної дисфункції (ЕД) (Коваленко О. Є. і співавт., 2012; Жилюк В.И. и соавт., 2013; Тріщинська М.А., 2016; Chrissobolis S. et al., 2011).

Попередніми дослідженнями доведено, що в умовах оксидативного стресу під дією АФК в першу чергу окислювальній модифікації піддаються саме молекули білків, що призводить до втрати їх біологічної активності (Дубинина Е.Е. и соавт., 2008; Занозина О.В. и соавт., 2013). Однак, потребує уточнення залежність молекулярно-біохімічних змін від стадії ДЕ, вираженості КР, стану судинної стінки брахіоцефальних артерій (БЦА) та структурних змін головного мозку, що обумовлює необхідність їх подальшого детального вивчення у хворих на ХІМ. На сьогодні перспективним напрямком дослідження залишається вивчення особливостей окислювальної модифікації білків (ОМБ), активності системи глутатіону, вмісту гомоцистеїну (ГЦ) та стабільних метаболітів оксиду азоту (NO) у хворих з різними стадіями ДЕ, що в науковій літературі відображено недостатньо.

Відомо про негативний вплив гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) на прогресування ХІМ, розвиток і прогресування КР (Díaz-Leines S. et al., 2013; Bonetti F. et al., 2015), що базується на результатах нейропсихологічного тестування хворих (Agrawal A. et al., 2015; Wang V. et al., 2014), але не виявлено наукових даних про об'єктивні зміни нейрофізіологічних параметрів когнітивного викликаного потенціалу (КВП) P300 залежно від рівня ГЦ у хворих на ХІМ.

У теперішній час приділяється суттєве значення раннім біомаркерам ураження головного мозку, зокрема ішемічного генезу, до яких віднесені нейроспецифічний білок S100B (Киспаева Т.Т. и соавт., 2008; Нечунаева Е. В. и соавт., 2011; Naan E.H. et al., 2006; An S. A. et al., 2013) та антитіла до пептидного фрагменту

NMDA-рецептору (NR2-пептиду) (Визир В.А. и соавт., 2012; Дамбинова С.А. и соавт., 2013; Очколяс В.Н. и соавт., 2014; Weissman J.D. et al., 2011). Проте, наявні дані щодо характеру змін цих біомаркерів при ХІМ суперечливі та потребують подальшого уточнення залежно від стадії ДЕ, вираженості КР, структурних змін головного мозку.

Загалом виникнення всього спектру ЦВЗ не можливо пояснити лише наявністю загальновідомих чинників ризику, особливо у хворих молодого віку. Тому існує необхідність пошуку нових можливих предикторів церебральної судинної патології, зокрема молекулярно-біохімічних, та методів їх корекції (Міщенко Л.А., 2012; Евтушенко С.К., 2013; Березин А.Е., 2015).

Вивчення патобіохімічних механізмів, які індукуються ішемією/гіпоксією головного мозку та стають основою вторинного ураження речовини головного мозку і розвитку когнітивного дефіциту, мають як теоретичний інтерес, так і практичну значущість, визначаючи напрямки патогенетичної терапії ішемічного ураження головного мозку. За літературними джерелами не виявлено даних щодо диференційованого підходу до застосування нейропротективних препаратів та оцінки ефективності їх впливу на стан системи глутатіону при експериментальній ХІМ.

Зважаючи на зазначене, проблема ХІМ на сьогодні потребує інтегрального комплексного підходу до дослідження й аналізу даних клініко-неврологічного, нейропсихологічного, нейрофізіологічного, молекулярно-біохімічного, ультразвукового, нейровізуалізаційного методів обстеження та подальшого патогенетичного обґрунтування лікувальної тактики, що й обумовлює актуальність обраної теми роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових досліджень кафедри нервових хвороб Запорізького державного медичного університету та є фрагментом науково-дослідної роботи за темою: «Оптимізація діагностичних та лікувально-реабілітаційних заходів у хворих з гострими та хронічними порушеннями мозкового кровообігу» (номер державної реєстрації 0113U000798). Автор є співвиконавцем цієї роботи.

Мета дослідження: удосконалення діагностичних заходів при ХІМ шляхом уточнення патогенетичних аспектів, базуючись на комплексному дослідженні клініко-неврологічних, нейропсихологічних, нейрофізіологічних, молекулярно-біохімічних, гемодинамічних і нейровізуалізаційних особливостей, визначення чинників прогресування ХІМ та оптимізація лікувальної тактики.

Задачі дослідження:

1. Вивчити клініко-неврологічні характеристики та стан когнітивних функцій (КФ) за результатами нейропсихологічного тестування і дослідження показників КВП Р300 у хворих на ХІМ.

2. Оцінити стан біоелектричної активності (БЕА) головного мозку у хворих на ХІМ.

3. Уточнити характеристики стану судинної стінки БЦА та церебральної гемодинаміки у хворих на ХІМ.

4. Дослідити стан системи глутатіону, активність антиоксидантних ферментів, ОМБ і біомаркери (ГЦ, антитіла до NR2-пептиду, білок S100B) у хворих на ХІМ.

5. Зіставити молекулярно-біохімічні показники з нейропсихологічними, нейрофізіологічними параметрами, станом судинної стінки БЦА, структурними змінами головного мозку у хворих на ХІМ.

6. Визначити молекулярно-біохімічні чинники прогресування ХІМ.

7. Вивчити в експерименті патобіохімічні зміни ішемічного ураження головного мозку у тварин.

8. Дослідити та обґрунтувати доцільність використання нейропротективних препаратів з урахуванням їх впливу на зміни в системі глутатіону, КФ і нейрофізіологічні показники у хворих на ХІМ.

9. Оптимізувати комплексну терапію у хворих на ХІМ з психоемоційними та вегетативними розладами шляхом використання методу біоадаптивного управління.

Об'єкт дослідження: хронічна ішемія мозку (ДЕ I, II і III стадій (ст.)), експериментальна хронічна ішемія мозку в білих щурів.

Предмет дослідження: клініко-неврологічні, нейропсихологічні, нейрофізіологічні, молекулярно-біохімічні, гемодинамічні та нейровізуалізаційні характеристики, чинники прогресування ХІМ, вплив препаратів патогенетичної дії та методу біоадаптивного управління в комплексній терапії хворих на ХІМ.

Методи дослідження: загально-клінічне, неврологічне, нейропсихологічне з використанням шкали оцінки вищих психічних функцій – Mini Mental State Examination (MMSE), батареї тестів на лобову дисфункцію (БТЛД), Монреальської шкали когнітивної оцінки (MoCA), тесту малювання годинника (ТМГ), таблиць Шульте, шкали тривожності Спілбергера-Ханіна, шкали депресії Бека, схеми О.М. Вейна для виявлення ознак вегетативних порушень, опитувальника J. Katon для виявлення панічних атак; біохімічне та імуноферментне – ліпідний спектр (загальний холестерин (ХС), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцериди), гемостатичні показники (протромбіновий час, протромбіновий індекс, міжнародне нормалізоване відношення, фібриноген), стабільні метаболіти NO, система глутатіону плазми крові та гемолізату еритроцитів (відновлений глутатіон (ВГ), глутатіонредуктаза (ГР), глутатіонтрансфераза (ГТ), глутатіонпероксидаза (ГПО), відновлені (SH)-групи тіолів, показники ОМБ, каталаза, супероксиддисмутаза (СОД), ГЦ, маркери ураження головного мозку (білок S100B, антитіла до NR2-пептиду); магнітно-резонансна томографія (МРТ) або комп'ютерна томографія (КТ); дуплексне сканування (ДС) брахіоцефальних судин; нейрофізіологічне дослідження – комп'ютерна електроенцефалографія (ЕЕГ) з КВП Р300 головного мозку, викликані шкірні вегетативні потенціали (ВШВП); експериментальне моделювання ХІМ у білих щурів; статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше запропоновано інтегральний підхід до вивчення патогенетичних аспектів ХІМ на основі дослідження клініко-неврологічних, нейропсихологічних, молекулярно-біохімічних, гемодинамічних, нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних особливостей у хворих на ХІМ.

Вперше дано комплексну оцінку змінам ендогенної антиоксидантної системи глутатіону та глутатіон-залежних ферментів (ГТ, ГР, ГПО) в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів, показників спонтанної та стимульованої ОМБ, біомаркерів (ГЦ, антитіл до NR2-пептиду, білка S100B) у сироватці крові хворих залежно від стадії ДЕ, вираженості КР, стану судинної стінки БЦА та структурних змін головного мозку.

Вперше показано, що зниження активності ендогенної антиоксидантної системи асоційовано з прогресуванням стадії ДЕ, розвитком та прогресуванням КР.

Поглиблено уявлення про вплив ГГЦ на стан КФ за дослідженням показників КВП Р300.

За вивченням молекулярно-біохімічних показників отримано нові дані про чинники прогресування ХІМ. Встановлено, що дисбаланс антиоксидантної системи глутатіону (підвищення вмісту ВГ у плазмі крові та зниження в гемолізаті еритроцитів) і зниження концентрації стабільних метаболітів NO в плазмі крові, асоційованих з ЕД, є важливою ланкою в прогресуванні ХІМ, а рівень білка S100B у сироватці крові хворих визначено одним з інформативних чинників можливого прогресування ХІМ.

Поглиблено уявлення про зміни нейрофізіологічних параметрів викликаних потенціалів (КВП Р300, ВШВП) і спонтанної БЕА головного мозку за даними спектрального й когерентного аналізів ЕЕГ-патерна та уточнено характеристики стану судинної стінки БЦА і церебральної гемодинаміки у хворих залежно від стадії ДЕ, вираженості КР.

Доповнено дані про особливості вегетативного реагування у хворих на ХІМ та встановлено зв'язок показників ВШВП з параметрами КВП Р300 та БЕА головного мозку.

В експерименті на тваринах уточнено патогенетичне значення оксидативного та нітрозативного стресів в ішемічному ураженні головного мозку.

Запропоновано диференційоване призначення нейропротективних препаратів з урахуванням їх впливу на зміни в системі глутатіону (вміст ВГ, активність глутатіон-залежних ферментів) у плазмі крові та гемолізаті еритроцитів, КФ і нейрофізіологічні показники (КВП Р300, БЕА головного мозку) у хворих на ХІМ та обґрунтовано клініко-фармакологічний підхід і рекомендації щодо раціональної нейропротективної терапії з індивідуальним підходом до пацієнта.

Вперше в Україні доведено можливість та показано ефективність застосування методу біоадаптивного управління в комплексній терапії хворих на ХІМ з психоемоційними та вегетативними порушеннями.

Практичне значення одержаних результатів. Вперше представлено системне бачення проблеми ХІМ та обґрунтовано необхідність інтегрального підходу до ранньої діагностики ХІМ, своєчасної корекції виявлених порушень на підставі встановлених взаємозв'язків між показниками системи глутатіону та вираженістю КР, структурними змінами головного мозку, станом судинної стінки БЦА у хворих на ХІМ.

Визначено необхідність скринінгу параметрів системи ендogenous антиоксидантного захисту для виявлення осіб групи ризику з прогресування ХІМ.

Встановлено можливі чинники прогресування ХІМ за рівнем білка S100B у сироватці крові та критерієм, який визначається за формулою і враховує вміст ВГ у плазмі крові та гемолізаті еритроцитів, стабільних метаболітів NO в плазмі крові, що забезпечує раннє виявлення зниження ендogenous антиоксидантного захисту організму, ЕД й ураження мозкової тканини.

Обґрунтовано доцільність використання в клінічній практиці нейрофізіологічного обстеження (КВП Р300) у хворих на ХІМ для об'єктивізації КР та подальшої оцінки впливу проведеної терапії.

Показано можливість лабораторної діагностики оксидативного стресу та метаболізму глутатіону для забезпечення своєчасної нейропротективної корекції механізмів адаптації та цитопротекції у хворих на ХІМ.

Доведено клініко-нейропсихологічну, молекулярно-біохімічну і нейрофізіологічну ефективність диференційованого застосування нейропротективних препаратів (цитиколіну, тіоцетаму, кортексину) та запропоновано патогенетично обґрунтовані схеми їх призначення хворим на ХІМ, з індивідуальним підходом до пацієнта та урахуванням впливу кожного препарату на стан системи глутатіону (ВГ і глутатіон-залежні ферменти) в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів, а також КФ та БЕА головного мозку.

Показано результативність та перспективність використання методу біоадаптивного управління в комплексній терапії хворих на ХІМ з психоемоційними та вегетативними розладами.

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну роботу неврологічних відділень Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, КУ «6-а міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя, ДЗ «СМСЧ №1» МОЗ України м. Енергодара, КУ БМР «Бердянське територіальне медичне об'єднання», КУ «Токмацька ЦРЛ», КУ «Мелітопольська міська лікарня №2», амбулаторію №9 КУ ЦПМСД №2 м. Мелітополя та навчальний процес кафедр нервових хвороб і сімейної медицини, терапії та кардіології факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету, нервових хвороб ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», неврології №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, неврології і рефлексотерапії Національної медичної

академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету, рефлексотерапії Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою роботою здобувача. Автором особисто проведені аналіз наукової літератури за темою дисертації, сформульовані мета та завдання дослідження, розроблений дизайн дослідження, створена цифрова база даних та визначені методологічні підходи. Дисертант особисто провела клініко-неврологічне, нейропсихологічне та нейрофізіологічне (комп'ютерна ЕЕГ, КВП Р300) дослідження; брала безпосередню участь у проведенні біохімічного, імуноферментного, експериментального досліджень. Автором самостійно проведені статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних; сформульовані основні положення та висновки дисертаційної роботи; підготовлені та опубліковані результати дослідження; написані всі розділи дисертації й автореферат. Біохімічне, імуноферментне та експериментальне дослідження проведені відповідно до угоди про наукову співпрацю з навчальним медико-лабораторним центром Запорізького державного медичного університету (начальник – д.мед.н., професор Абрамов А.В.).

Матеріали, висновки та положення кандидатської дисертації Демченко А.В. не використовувались в її докторській дисертації.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 55 наукових друкованих праць, з яких: 25 – статті у наукових фахових виданнях, що рекомендовані ДАК МОН України чи є науко-метричними, з них 6 – у провідних іноземних виданнях (1 оглядова); 12 статей написано одноосібно; 25 робіт – у матеріалах наукових конференцій, з'їздів, конгресів; 1 підрозділ в колективній монографії; 1 методичні рекомендації, що затверджені МОЗ України; 1 інформаційний лист про нововведення у сфері охорони здоров'я; отримано 2 патенти на корисну модель.

Апробація результатів дослідження. Матеріали дисертаційної роботи представлені на Міжнародній науково-практичній конференції «Тіотриазолін і його композиційні лікарські препарати: досягнення та перспективи (м. Запоріжжя, 2010 р.), Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2011» (м. Запоріжжя, 2011 р.), XIV Міжнародній конференції «Возрастные аспекты неврологии» (м. Судак, 2012 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Церебральна недостатність: морфогенез, нейропротекція та інтенсивна терапія» (м. Запоріжжя, 2012 р.), XIV Східно-Європейській конференції, яка присвячена пам'яті Л.Р. Зенкова «Эпилепсия, клиническая нейрофизиология и неврология» (м. Ялта-Гурзуф, 2012 р.), XV Міжнародній конференції «Основні напрямки фармакотерапії в неврології» (м. Судак, 2013 р.), Всеросійській науковій конференції з міжнародною участю «Фармакологическая нейропротекция» (м. Санкт-Петербург, РФ, 2013 р.),

III Міжнародній науково-практичній конференції «Клінічна кардіоневрологія» (м. Севастополь, 2013 р.), регіональному конгресі «Людина та ліки – Україна» (м. Дніпропетровськ, 2013 р.), науково-практичній конференції «Сучасні підходи до оцінки психофізіологічної надійності осіб при виконанні окремих видів діяльності» (м. Костянтинівка, 2013 р.), XVI Міжнародній конференції «Современные стратегии и тактика в неврологии» (м. Трускавець, 2014 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Екстрена медична допомога при невідкладних станах в умовах реорганізації охорони здоров'я» (м. Запоріжжя, 2014 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (м. Івано-Франківськ, 2015 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної патоморфології та патофізіології» (м. Запоріжжя, 2015 р.), науково-практичній конференції «Сучасні підходи до діагностики та лікування захворювань нервової системи» (м. Київ, 2015 р.), науковому симпозиумі з міжнародною участю «Мозок та стрес» (м. Дніпропетровськ, 2015 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Впровадження сучасного європейського досвіду лікування захворювань нервової системи» (м. Київ, 2016 р.), XVIII Міжнародній конференції «Мультимодальні підходи в неврології» (м. Трускавець, 2016 р.).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 293 сторінках друкованого тексту та складається із вступу, огляду літератури, розділу про матеріал і методи дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 475 посилань, з яких 274 кирилицею і 201 латиницею. Роботу ілюстровано 107 таблицями, з яких 50 надано в додатках, та 31 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 405 осіб, серед них 355 хворих на ХІМ (основна група) на фоні атеросклерозу церебральних судин та артеріальної гіпертензії (АГ). Середній вік пацієнтів основної групи склав $55,30 \pm 7,91$ років, серед них – 230 жінок та 125 чоловіків. Критеріями виключення з дослідження стали: гострі порушення мозкового кровообігу, соматичні захворювання в стадії декомпенсації, онкологічна патологія, черепно-мозкова травма в анамнезі, судинна деменція (в балах за шкалою MMSE < 24, БТЛД – < 11). Серед обстежених, хворих на ДЕ I ст. було 115 (32,4 %) віком $49,37 \pm 6,45$ років, ДЕ II ст. – 158 (44,5 %) віком $58,56 \pm 6,38$ років та ДЕ III ст. внаслідок перенесеного інфаркту мозку – 82 (23,1 %) віком $57,35 \pm 7,81$ років.

Контрольну групу склали 50 осіб без клінічних ознак ЦВЗ (28 жінок та 22 чоловіків). Середній вік – $52,30 \pm 8,51$ років.

При клінічному дослідженні хворих вивчались скарги, анамнези захворювання та життя, рівень освіти, оцінювались неврологічні симптоми. Включення хворого в дослідження проводилось після оцінки соматичного та неврологічного статусів, нейропсихологічного тестування, проведення КТ і МРТ головного мозку та верифікації клінічного діагнозу. КТ проводили на спіральному комп'ютерному томографі «SOMATOM Spirit» (Siemens, Німеччина), МРТ – на апараті «Hitachi Airis Mate» (Hitachi Medical Corporation, Японія).

За результатами КТ і МРТ (n=355) структурні зміни головного мозку виявлено у 81,7 % хворих на ХІМ: розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи – 14,4 %, лейкоареоз – 20,8 %, постішемичні кісти – 13,0 %, поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи – 33,5 %. Лише у 18,3 % пацієнтів структурних змін головного мозку не виявлено (пацієнти на ДЕ І ст.). Науковими дослідженнями та клінічним досвідом доведено, що клінічні прояви ХІМ не завжди підтверджуються характерними змінами КТ- та МРТ-досліджень, тому треба виважено ставитись до їх діагностичної значимості, особливо на ранній стадії ДЕ, коли встановлення вірного діагнозу потребує об'єктивної оцінки клінічних проявів та даних інструментальних методів дослідження (Путилина М.В., 2005).

Нейропсихологічне тестування хворих на ХІМ (n=355) та осіб контрольної групи (n=50) проводилось за шкалами оцінки вищих психічних функцій – MMSE (Folstein M., 1975), БТЛД (Dubois B., 2000), MoCA (Nasreddine Z., 2005), ТМГ (Lovenstone S. et Gauthier S., 2001). Стан активної уваги та швидкість сенсомоторних реакцій вивчались за таблицями Шульте (Рубинштейн С. Я., 1999). Психоемоційний стан хворих на ХІМ оцінювався за шкалами депресії Бека (Beck A. T., 1961) та тривожності Спілбергера-Ханіна (Ханин Ю.Л., 1976). Для виявлення вегетативних порушень використовувалась схема О.М. Вейна (Вейн А.М., 2003), для визначення пароксизмального перебігу синдрому вегетативної дисфункції (СВД), з наявністю панічних атак (вегетативних кризів), – опитувальник для виявлення панічних атак J. Katon (Wayne J. Katon, 2006).

Нейрофізіологічне дослідження БЕА головного мозку (n=321), КВП Р300 (n=312) і ВШВП (n=84) проводилось на програмно-апаратному комплексі «Нейрон-спектр 4/ВІМ» (РФ). БЕА головного мозку оцінювалась за спектральним та когерентним аналізами ЕЕГ. Основними показниками для аналізу КВП Р300 були: тривалість латентного періоду (ЛП) піків N2, Р300, міжпікова амплітуда N2/Р300. Для розрахунку вікових нормативних значень тривалості ЛП піків КВП використовувалась формула P. Anderer et al. (Anderer P. et al., 1996): ЛП N2=вік (у роках)*0,37+200 мс; ЛП Р300=вік (у роках)*0,93+300 мс. При дослідженні ВШВП аналізувались стандартні показники: ЛП, амплітуди 1-ої та 2-ої фаз, тривалість 1-ої та 2-ої фаз, час відновлення вихідного стану, співвідношення фаз негативної та позитивної частини відповіді, співвідношення амплітуд (Гнездицкий В.В., 2011).

Дослідження стану брахіоцефальних судин (n=405) здійснювалось дуплексно-триплексним сканером LOGIQ C-5 Premium (General Electric, США). Вивчались хід БЦА, їх діаметр, стан просвіту судин з визначенням ступеня стенозу за наявністю атеросклеротичних бляшок (АБ), товщину комплексу інтима-медіа (КІМ) загальних сонних артерій (ЗСА), швидкісні показники кровотоку (максимальна систолічна швидкість кровотоку (Vps), усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку (TAMAX) та індекси судинного опору (пульсативності й резистивності) в екстра- та інтракраніальних судинах.

Біохімічне дослідження (n=405) проводилось на автоматичному біохімічному аналізаторі Prestige-24i (Tokio Boeki, Японія) з визначенням рівня загального ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, тригліцеридів; напівавтоматичному коагулометрі Coag Chrom 3003 (BioKsel, Польща) з визначенням протромбінового часу, протромбінового індексу, міжнародного нормалізованого відношення та фібриногену. Концентрація ВГ у плазмі крові (n=308) та гемолізаті еритроцитів (n=337) досліджуваних осіб основної та контрольної груп визначалась за реакцією з ортофталевим ангідридом, вміст SH-груп тіолів в плазмі крові (n=308), активність глутатіон-залежних ферментів (ГТ, ГР і ГПО) в плазмі крові (n=308) та гемолізаті еритроцитів (n=337) визначались спектрофотометрично (Чекман І.С., 2010). Активність всіх досліджуваних ферментів у плазмі перераховувалась на грам білка плазми крові, а в гемолізаті еритроцитів – на грам гемоглобіну (Hb). Концентрація гемоглобіну визначалась автоматичним гематологічним аналізатором Mythic 18 (Orphee, Франція).

Ступінь ОМБ (n=171) відображався рівнем альдегідних та карбоксильних продуктів при реакції з 2,4-динітрофенілгідразином за методом Halliwell В. у модифікації Дубініної О.Є. Вивчались ступені спонтанної та стимульованої середовищем Фентона ОМБ. Оптична щільність утворених комплексів дінітрофенілгідразонів реєструвалась на спектрофотометрі Biochrom (СК) за наступними довжинами хвиль: 270 нм – альдегідфенілгідразони (АФГ), 363 нм – кетонфенілгідразони (КФГ) (Halliwell В., 1999; Дубиніна О. Є., 2001).

Вміст стабільних метаболітів NO в плазмі крові (n=223) визначався колориметричним методом з реактивом Грісса. Активність каталази (n=111) в плазмі крові визначалась спектрофотометрично за методом Королюка М.А. (Королюк М. А., 1988; Чекман І.С., 2010), СОД (n=94) – за методикою Чеварі з нітросинім тетразолієм (Чеварі С. І., 1988; Чекман І.С., 2010) на спектрофотометрі Biochrom (СК).

Рівень ГЦ у сироватці крові (n=176) визначався імуноферментним методом за допомогою діагностичних наборів “Axis Homocysteine EIA” (СК). Визначення рівня антитіл до NR2-пептиду в сироватці крові (n=90) здійснювалось методом імуноферментного аналізу з використанням спеціальної тест-системи GoldDotNR2 Antibodytest-антитіла до NR2 субодиниці NMDA-рецепторів (Biotech, Inc., США). Концентрація білка S100B у сироватці крові (n=140) визначалась методом

імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів реактивів CanAg S100 EIA (FUJIREBIO Diagnostic, Inc, Швеція).

Для визначення молекулярно-біохімічних чинників прогресування ХІМ через 2 роки проведено клініко-неврологічне обстеження та нейропсихологічне тестування у 355 хворих на ХІМ. Факт прогресування ХІМ визначався за клінічними ознаками: приєднання неврологічного синдрому та/або поглиблення КР, оцінених за шкалою МоСА (зі зниженням загального балу ≥ 2). Прогресування ХІМ зареєстровано у 80 (22,5 %) пацієнтів.

Експериментальне дослідження проводилось на статевозрілих білих щурах (n=75) обох статей масою 180-200 г, які отримані з розплідника Державної установи «Інститут фармакології і токсикології НАМН України» (м. Київ). Перед початком дослідження тварини були розподілені на 5 експериментальних груп: 1) тварини, які отримували цитиколін дозою 250 мг/кг (n=15); 2) тварини, які отримували тіоцетам дозою 250 мг/кг (n=15); 3) тварини, які отримували кортексин дозою 0,5 мг/кг (n=15); 4) тварини, які отримували фізіологічний розчин дозою 2мл/кг (n=15); 5) псевдо-оперовані тварини (n=15). Внутрішньочеревні введення фармакологічних засобів проводились один раз на добу, починаючи з першого дня, відразу після перев'язки ЗСА, протягом 21 діб. Наприкінці спостереження, на 20 добу після експериментального порушення мозкового кровообігу, проводилось навчання тварин за тестом «Умовне рефлексорне пасивне уникнення» (УРПУ) (Буреш Я., 1991). Ступінь запам'ятовування тваринами електрошоку відображався різницею тривалості ЛП переходу їх в темний відсік при виробленні УРПУ та тестуванні збереження рефлексу наступної доби.

Всіх тварин досліджуваних груп виводили з експерименту на 21-у добу, проводили забір біологічного матеріалу (головний мозок) для дослідження патобіохімічних змін при модельованій ХІМ (Стефанов О. В., 2002). У гомогенаті тканини кори головного мозку досліджувались показники глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи – активність ГТ, ГР і ГПО, концентрація ВГ, SH-групи тіолів (Чекман І.С., 2010) Нітротирозин визначався в цитозольній фракції гомогенату кори головного мозку твердофазним імуносорбентним сендвіч-методом ELISA, ELISAKit (Cat.№ НК 501-02) фірми Hycult Biotech (Нідерланди).

Для оцінки клініко-нейропсихологічної, молекулярно-біохімічної та нейрофізіологічної ефективності призначення нейропротективних препаратів, хворі на ХІМ, які приймали лікування згідно клінічного протоколу (Наказ МОЗ України від 17.08.2007 № 487 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Неврологія») були розподілені залежно від схеми лікування на 4 підгрупи з 30 осіб: хворі 1-ої підгрупи – приймали цитиколін (Цераксон, виробництва Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія) дозою 1000 мг внутрішньовенно 10 днів, продовжуючи 2 мл (200 мг) тричі на день протягом 30 днів; 2-ої – тіоцетам (виробництва АТ «Галичфарм», за участі НВО «Фарматрон», Україна) дозою 20,0 мл (1 мл розчину містить пірацетаму 100 мг + тіотриазоліну 25 мг) внутрішньовенно

крапельно 10 днів, надалі тіоцетам-форте (пірацетам 400 мг + тіотриазолін 100 мг) 1 таблетка тричі на день впродовж 30 днів; 3-ої – кортексин (виробництва ТОВ «Герофарм», РФ) 10 мг внутрішньом'язово 10 днів; 4-ої – підгрупи порівняння, приймали лікування згідно клінічного протоколу без призначення зазначених препаратів. Впродовж динамічного спостереження всі пацієнти були обстежені тричі – на початку лікування, через 10 ± 1 днів та ще через 30 ± 2 днів після 2-го візиту.

Метод біоадаптивного управління у вигляді поєднаних курсів альфа-стимулюючого та температурно-міографічного БЗЗ-тренінгів проводився на фоні традиційної терапії 30 хворим на ХІМ, з використанням програмно-апаратного комплексу «БОСЛАБ-професійний+» (РФ), курсом з 10 сеансів тривалістю 45 хвилин один раз на день.

Результати проведеного дослідження оброблено із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., США, № AXXR712D833214FAN5), а також «Microsoft Excel 2010». Нормальність розподілу показників встановлювалась за критерієм Шапіро-Уїлка. Дані описової статистики подано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення $M \pm SD$ або медіани та міжквартильного інтервалу $Me (Q1-Q3)$ залежно від розподілу ознак. Попарне порівняння показників двох незв'язаних або зв'язаних вибірок проводилось за допомогою параметричного t-критерію Ст'юдента. Порівняння показників трьох незв'язаних вибірок проводилось за допомогою непараметричного критерію Краскела-Уолліса з подальшим попарним порівнянням груп за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні. Порівняння показників трьох зв'язаних вибірок проводилось за критерієм Фрідмана з подальшим попарним порівнянням груп за допомогою непараметричного T-критерію Вілкоксона. Аналіз якісних показників в динаміці лікування проводився за критерієм Мак-Немара. Кореляційний аналіз здійснювався за допомогою критерію Спірмена. Відмінності вважались значимими при $p < 0,05$.

Порівняльний аналіз інформативності предикторів, які представлені кількісними безперервними величинами, проводився на основі зіставлення показника Area Under the Curve (AUC) (Zweig M.H., 1993). Створення мультиваріантної моделі прогнозування здійснювалось методом бінарної логістичної регресії з покроковим включенням/виключенням предикторів. У модель включались предиктори рівень достовірності яких за статистикою Вальда був меншим 0,05. Визначення точки відсікання значень предикторів з оптимальним співвідношенням чутливості (Sensitivity (Se)) та специфічності (Specificity (Sp)) проводилось за допомогою ROC-аналізу з розрахунком Youden's J index = $Se (\%) + Sp (\%) - 100\%$, при цьому оптимальною вважалась точка відсікання з максимальним значенням Youden's J index. Для оцінки точності прогнозування розраховувалась питома вага вірно класифікованих спостережень (%).

Результати дослідження та їх обговорення. При неврологічному обстеженні у хворих на ДЕ I ст. виявлялась розсіяна неврологічна симптоматика: порушення конвергенції – 45,2 %, асиметрія мимічної мускулатури – 53,9 %, пожвавлення сухожилкових рефлексів – 41,7 %, похитування в пробі Ромберга – 79,1 %, дискоординація при виконанні пальце-носової проби – 38,3 %. Серед пацієнтів діагностувались синдроми: тривожний – у 48,7 %, тривожно-депресивний – 30,4 %, астено-депресивний – 14,8 %, астеничний – 6,1 %, легких когнітивних розладів (ЛКР) – 60,0 % та помірних когнітивних розладів (ПКР) – 17,4 %.

У хворих на ДЕ II ст. в неврологічному статусі виявлялась вогнищева симптоматика та діагностувались наступні неврологічні синдроми: вестибуло-атактичний – 65,2 %, пірамідний – 24,1 %, аміостатичний – 7,0 %, тривожний – 39,2 %, тривожно-депресивний – 47,5 %, астено-депресивний – 12,0 %, астеничний – 1,3 %, ЛКР – 34,2 % та ПКР – 62,0 %.

ДЕ III ст. діагностувалась як наслідок інфаркту мозку із давністю від 1 до 5 років, в басейнах лівої внутрішньої сонної артерії (ВСА) (40,2 %) та правої ВСА (20,7 %), вертебрально-базилярному (39,0 %). Були верифіковані синдроми: пірамідний – 70,7 %, вестибуло-атактичний – 68,3 %, аміостатичний – 34,1 %, тривожний – 30,5 %, тривожно-депресивний – 48,8 %, астено-депресивний – 20,7 %, ЛКР – 26,8 % та ПКР – 69,5 %.

Вираженість рівня тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна не відрізнялась між пацієнтами з різними стадіями ДЕ. Так, рівні тривожності в балах у пацієнтів склали: на ДЕ I ст. реактивна тривожність (РТ) – $43,92 \pm 9,53$ і особистісна (ОТ) – $47,14 \pm 7,85$, ДЕ II ст. – $45,48 \pm 9,50$ і $48,56 \pm 9,45$ та ДЕ III ст. – $45,40 \pm 11,02$ і $48,55 \pm 9,45$ відповідно. Але відмічено достовірне ($p=0,020$) зростання балу за шкалою депресії Бека при прогресуванні стадії ДЕ. Сумарний бал за шкалою Бека в обстежених хворих склав: на ДЕ I ст. – 9,0 (4,0–15,0), ДЕ II ст. – 11,0 (6,0–16,0) та ДЕ III ст. – 12,0 (7,0–20,0) та його перевищення (понад 9 балів) достовірно частіше виявлялось в пацієнтів на ДЕ II ст. – 59,5 % ($p=0,020$) та ДЕ III ст. – 69,5 % ($p<0,001$) порівняно з пацієнтами на ДЕ I ст. – 45,2 %, що свідчило про зростання рівня депресії та її питомої ваги в пацієнтів на ДЕ III ст.

В структурі когнітивного дефіциту у хворих на ХІМ переважали порушення оптико-просторових функцій за відсутністю труднощів при орієнтуванні на місцевості, зниження активної уваги, швидкості мовлення, пізнавальної діяльності та прийняття рішень, модально-неспецифічні порушення пам'яті. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між стадією ДЕ та загальним балом за шкалами MMSE ($r=-0,31$, $p<0,05$), MoCA ($r=-0,44$, $p<0,01$), БТЛД ($r=-0,43$, $p<0,01$) та прямий – зі швидкістю сенсомоторних реакцій за таблицями Шульте ($r=0,56$, $p<0,01$). Лише в 9,9 % хворих на ХІМ, які скаржились на зниження пам'яті та уваги, за даними нейропсихологічного тестування КР не виявлено.

Залежно від структурних змін головного мозку встановлено вірогідну різницю в загальному балі скринінгових шкал MoCA ($p=0,003$) та БТЛД ($p<0,001$).

Встановлено вірогідне зниження сумарного балу за шкалою МоСА, БТЛД у хворих з поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку і розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи ($p < 0,001$), постішемичними кістами ($p < 0,001$), а також у хворих з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи за БТЛД ($p = 0,046$) порівняно з сумарним балом у хворих без структурних змін головного мозку.

Ранню діагностику КР у хворих на ХІМ, поряд із нейропсихологічним тестуванням, забезпечує метод дослідження КВП Р300. За результатами проведеного дослідження у хворих на ХІМ порівняно з контрольною групою достовірно вищою на 10,7-14,0 % ($p < 0,001$) була тривалість ЛП N2, який пов'язується із впізнанням та диференціюванням стимулу, та на 8,7-10,3 % ($p < 0,001$) ЛП Р300 КВП, який пов'язується із прийняттям рішення до рахунку. При прогресуванні стадії ДЕ спостерігалось достовірне подовження тривалості ЛП N2 ($p < 0,05$) у переважній більшості відведень (за виключенням С3 та Р3) та ЛП Р300 ($p < 0,01$) у всіх відведеннях. Виявлено достовірне зниження амплітуди N2/Р300 КВП, яка пов'язується зі зниженням уваги та обсягу оперативної пам'яті, в правому лобовому відведенні ($p = 0,019$) у хворих на ДЕ II ст.; в правому центральному ($p = 0,033$), лівому центральному ($p = 0,049$) та правому тім'яному ($p = 0,017$) відведеннях у хворих на ДЕ III ст. порівняно з аналогічним показником у хворих на ДЕ I ст.

У переважній більшості хворих на ХІМ відмічалось перевищення вікових значень тривалості ЛП N2 та Р300 – 80,6 % та 64,6 % відповідно. Більш виражених змін зазнав ЛП N2 – подовження встановлено у 68,3 % пацієнтів на ДЕ I ст., 85,3 % – ДЕ II ст. і 87,7 % – ДЕ III ст. Подовження тривалості ЛП Р300 понад нормативних вікових значень виявлено у 52,4 % пацієнтів на ДЕ I ст., 68,1 % – ДЕ II ст. та 73,9 % – ДЕ III ст.

Встановлено вірогідні відмінності в тривалості ЛП N2 ($p = 0,001$) та ЛП Р300 ($p < 0,001$) КВП у пацієнтів з ЛКР, ПКР та без КР. При попарному порівнянні тривалості ЛП КВП встановлено вірогідне подовження ЛП N2 у хворих із ПКР на 4,3-9,8 % ($p < 0,05$) порівняно з хворими з ЛКР та на 6,3-11,6 % ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами зі збереженими КФ, а також подовження ЛП Р300 у хворих з ПКР на 4,5-8,6 % ($p < 0,05$) порівняно з хворими з ЛКР та на 6,4-11,5 % ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами без КР.

При співставленні результатів нейропсихологічного тестування та даних нейрофізіологічного дослідження КВП Р300 виявлено зворотні кореляційні зв'язки між загальним балом за шкалою МоСА і тривалістю ЛП N2 ($r = -0,27$, $p < 0,05$), а також ЛП Р300 ($r = -0,32$, $p < 0,05$).

У хворих із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи встановлено вірогідне подовження тривалості ЛП N2 ($p = 0,001$), ЛП Р300 ($p = 0,002$) та зниження амплітуди N2/Р300 ($p = 0,009$) порівняно з відповідними показниками в пацієнтів з відсутніми структурними змінами головного мозку. У

хворих з наявністю постішемічних кіст також визначено достовірне подовження тривалості ЛП N2 ($p=0,034$), ЛП P300 ($p=0,003$) та зниження амплітуди N2/P300 ($p=0,002$) порівняно з аналогічними показниками у хворих без нейровізуалізаційних змін головного мозку.

За результатом обстеження хворих на ХІМ за схемою Вейна у 78,9 % виявлено ознаки вегетативної дисфункції, яка проявлялась насамперед змінами в серцево-судинній системі. Загальний бал оцінки у хворих на ДЕ I ст. склав 41,0 (24,0–51,0), ДЕ II ст. – 45,0 (31,0–51,0), ДЕ III ст. – 44,0 (31,0–51,0). Пароксизмальний перебіг СВД, з наявністю панічних атак, відмічено у 41,4 % хворих. СВД відмічався при всіх стадіях ДЕ, з тенденцією до підвищення загального балу за схемою Вейна у хворих на ДЕ II та III ст. порівняно з балом у хворих на ДЕ I ст.

За результатами нейрофізіологічного дослідження ВШВП у пацієнтів на ХІМ симпатичну направленість ВНС виявлено у 52,7 %, парасимпатичну – у 47,3 %. У хворих на ДЕ I ст. симпатикотонія діагностувалась у 42,1 % та парасимпатикотонія – 57,9 %; на ДЕ II ст. – 47,8 % і та 52,2 % відповідно; на ДЕ III ст. – в 76,9 % випадків переважала симпатикотонія.

Достовірно довшу на 36,4 % ($p=0,048$) тривалість ЛП ВШВП встановлено у хворих на ДЕ I ст. та на 31,8 % ($p=0,045$) – ДЕ II ст. порівняно з хворими на ДЕ III ст. Виявлено зворотні помірні кореляційні зв'язки між наступними показниками ВШВП: амплітудою першої фази (вегетативної відповіді) та тривалістю ЛП P300 КВП у центральних відведеннях ($r=-0,35$, $p<0,05$) та тим'яних відведеннях ($r=-0,32$, $p<0,05$); тривалістю висхідної частини другої фази і тривалістю ЛП P300 КВП у тим'яних відведеннях ($r=-0,32$, $p<0,05$); часом повернення в початковий стан і абсолютною спектральною потужністю ритмів (АСПР) α -діапазону ($r=-0,36$, $p<0,05$), відносною спектральною потужністю ритмів (ВСПР) α -діапазону ($r=-0,33$, $p<0,05$). За результатом даного дослідження встановлено дисбаланс вегетативного реагування з превалюванням парасимпатикотонії у хворих на ДЕ I ст. та симпатикотонії при ДЕ III ст., що пов'язано з порушенням адаптаційних механізмів, які регулюються лімбіко-ретикулярним комплексом головного мозку. При прогресуванні ХІМ порушення взаємодії ерготропних та трофотропних механізмів, з виснаженням останніх, призводить до стійкої переваги симпатичної направленості вегетативного тону.

Враховуюче те, що одним з методів об'єктивізації механізмів функціональної компенсації та адаптації в ішемізованому мозку є комп'ютерна (кількісна) ЕЕГ (Sheoajranday R.V., 2009), проведено дослідження стану БЕА головного мозку. У хворих на ХІМ при спектральному аналізі спонтанної БЕА головного мозку встановлено збільшення АСПР повільно-хвильової активності δ -діапазону на 23,7 % ($p<0,01$) та θ -діапазону на 32,7 % ($p<0,01$) переважно в правій півкулі, які поєднувались з вищими на 33,5 % ($p<0,01$) значеннями β_1 -піддіапазону в правій півкулі, β_2 -піддіапазону в лівій півкулі на 33,3 % ($p<0,01$) та правій – на 39,0 % ($p<0,01$) порівняно з показниками контрольної групи, що свідчило про зниження

активності таламо-кортикальних синхронізуючих систем та підсилення активуючого впливу мезенцефальної ретикулярної формації.

Виявлено певні особливості БЕА головного мозку залежно від стадії ДЕ. Так, у хворих на ДЕ II ст. порівняно з хворими на ДЕ I ст. встановлено вірогідно вищу ВСПР β 1-піддіапазону (10,1 % проти 8,7 % в лівій півкулі, $p < 0,05$; 9,7 % проти 8,4 % в правій півкулі, $p < 0,05$), зменшення негативного лобово-потиличного градієнту ритмів α -діапазону ($p < 0,05$), зниження внутрішньопівкульної та міжпівкульної когерентності ритмів δ -діапазону на 13,0-17,1 % ($p < 0,01$) та 9,8-14,4 % ($p < 0,01$) відповідно, внутрішньопівкульної когерентності ритмів θ -діапазону в лівій центрально-тім'яній ділянці на 17,0 % ($p < 0,05$) та правій лобово-скроневої ділянці на 13,5 % ($p < 0,01$), а також міжпівкульної когерентності θ -діапазону переважно в скронево-центральных відведеннях на 10,2-11,8 % ($p < 0,01$), міжпівкульної когерентності ритмів α -діапазону переважно в лобових відведеннях на 12,7 % ($p < 0,01$) та внутрішньопівкульної когерентності ритмів β 1-піддіапазону в лобово-тім'яно-центрально-скроневиx ділянках на 7,1-12,7 % ($p < 0,05$). Виявлені зміни відображали підсилення висхідних активуючих впливів з боку неспецифічних структур головного мозку на кору півкуль при ДЕ II ст.

У хворих на ДЕ III ст. встановлено статистично значиме зниження ВСПР β 1-піддіапазону в лівій півкулі на 18,9 % ($p < 0,05$) та правій – на 23,6 % ($p < 0,05$) порівняно з хворими на ДЕ II ст., а також прогресуюче зниження внутрішньопівкульної когерентності ритмів δ -діапазону на 13,1-24,7 % ($p < 0,01$), θ -діапазону на 12,2-20,5 % ($p < 0,01$), α -діапазону на 15,4-17,4 % ($p < 0,01$), β 1-піддіапазону на 15,2-15,9 % ($p < 0,01$) та зниження міжпівкульної когерентності ритмів δ -діапазону на 9,3-18,2 % ($p < 0,01$), θ -діапазону на 8,7-11,9 % ($p < 0,01$), α -діапазону на 8,8-15,9 % ($p < 0,01$) і β 1-піддіапазону на 8,3-13,5 % ($p < 0,01$) порівняно з хворими на ДЕ I ст., та більш нижчі значення міжпівкульної когерентності ритмів β 1-піддіапазону ($p < 0,05$) порівняно з хворими на ДЕ II ст., що обумовлено дифузним ураженням головного мозку у хворих на ДЕ III ст. Зниження когерентності за всіма ритмами ЕЕГ-патерна свідчило про зміни просторової синхронізації біопотенціалів головного мозку, що і призводило до порушень внутрішньопівкульних та міжпівкульних зв'язків та відображало дезінтегративну роботу головного мозку.

У хворих на ХІМ з ЛКР зафіксовано зниження АСПР α -діапазону переважно в лівій півкулі в поєднанні зі збільшенням ВСПР θ -діапазону та інтегрального коефіцієнту θ/α переважно в правій гемісфері на фоні зменшення міжпівкульної синхронізації ритмів δ -діапазону в лобово-скроневиx ділянках. А у хворих на ХІМ з ПКР встановлено зміни повільно-хвильової активності переважно в лівій півкулі у вигляді зменшення інтегрального коефіцієнту δ/θ на фоні зниження внутрішньопівкульної когерентності ритмів θ -діапазону з двох сторін, а також δ -, α -, β -діапазонів переважно в каудальних відділах правої півкулі головного мозку,

що свідчило про подальше уповільнення ЕЕГ-патерна у хворих з ПКР та відображало погіршення функціонального стану головного мозку.

Відомо, що важлива роль в патогенезі ХІМ та механізмах компенсації порушень мозкового кровотоку належить стану судинної стінки БЦА та церебральній гемодинаміці. Потовщення КІМ ЗСА (понад 0,09 см) візуалізовано у 27,6 % хворих на ХІМ. В основній групі визначено перевищення значення медіани товщини КІМ ЗСА на 36,4 % ($p < 0,001$) порівняно з показником контрольної групи, що підтверджувало атеросклеротичне ураження церебральних судин. У міру прогресування стадії ДЕ встановлено достовірне ($p < 0,001$) потовщення КІМ ЗСА та помірний прямий кореляційний зв'язок між товщиною КІМ БЦА та стадією ДЕ ($r = 0,39$, $p < 0,01$). АБ діагностувались у 43,7 % хворих на ХІМ: у біфуркаціях правої ЗСА – 87 (56,1%) та лівої ЗСА – 75 (48,4 %); у лівій ЗСА – 27 (17,4 %) та правій ЗСА – 22 (14,2 %); у лівій ВСА – 16 (10,3 %) та правій ВСА – 14 (9,0 %); у правій зовнішній сонній артерії – 7 (4,5 %). АБ частіше візуалізувались у хворих на ДЕ III ст. ($p < 0,01$), з ПКР ($p < 0,01$), а також із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи ($p = 0,010$). Визначено прямий кореляційний зв'язок між наявністю АБ у БЦА та стадією ДЕ ($r = 0,37$, $p < 0,01$). За результатами дослідження стенозуюче ураження сонних артерій виявлено у 104 (29,3 %) хворих на ХІМ.

На сьогодні в науковій літературі знайдено малочисельні дані про взаємозв'язок структурних змін судинної стінки з вираженістю судинних КР. За результатом проведеного дослідження погіршення стану КФ у хворих на ХІМ асоціювалось із структурними змінами судинної стінки БЦА. У хворих з наявністю АБ були більш вираженими КР. Так, були меншими значення медіан загального балу за БТЛД – 16,0 ($p < 0,001$), шкалою МоСА – 25,0 ($p < 0,001$), кількості слів за хвилину/швидкість мовлення – 10,0 ($p < 0,001$) та більшою медіана часу на пошук чисел за таблицями Шульте – 54,80 ($p < 0,001$) порівняно зі значеннями медіан (17,0; 26,0; 12,0 та 51,30 відповідно) в пацієнтів з відсутністю АБ у сонних артеріях.

За літературними джерелами наведено неоднозначні дані щодо швидкісних параметрів церебральної гемодинаміки у хворих на ХІМ. За проведеним дослідженням у міру прогресування стадії ДЕ виявлено значне зниження лінійної швидкості кровотоку як в каротидному (V_{ps} ($p < 0,01$) та ТАМАХ ($p < 0,05$)), так і вертебрально-базиллярному (V_{ps} ($p < 0,05$) та ТАМАХ ($p < 0,01$)) басейнах. При прогресуванні КР виявлено достовірне зниження V_{ps} у правій ЗСА ($p = 0,017$), лівій середній мозковій артерії ($p = 0,021$), а також ТАМАХ у лівій ЗСА ($p = 0,030$), лівій хребетній артерії ($p = 0,025$). Крім того, встановлено вірогідне зниження V_{ps} у правій ЗСА у хворих з подовженням ЛП N2 КВП ($p = 0,044$) порівняно з показником у хворих без подовження ЛП N2 КВП, що підтверджувало негативний вплив зниження швидкісних параметрів кровотоку на поглиблення когнітивного дефіциту.

Як відомо, церебральна ішемія та гіпоксія призводять до порушень діяльності ендогенної антиоксидантної системи організму, зменшення активності

антиоксидантних ферментів, які обмежують реакції вільно-радикального окислення. На сьогодні існують суперечливі дані щодо змін активності глутатіон-залежних ферментів та концентрації ВГ при ХІМ.

За результатом дослідження активності глутатіон-залежних ферментів у плазмі крові хворих на ХІМ встановлено достовірне підвищення активності ГТ на 34,1 % ($p < 0,001$), ГР на 37,8 % ($p < 0,001$) та зниження ГПО на 17,2 % ($p < 0,001$), підвищення вмісту ВГ на 30,0 % ($p < 0,001$) та SH-груп на 13,8 % ($p = 0,024$) порівняно з аналогічними показниками контрольної групи.

У гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ встановлено достовірне зниження концентрації ВГ на 24,0 % ($p < 0,001$), активності ГР на 8,8 % ($p < 0,001$) і ГПО на 22,7 % ($p < 0,001$) та підвищення активності ГТ на 44,5 % ($p < 0,001$) порівняно з показниками контрольної групи.

У плазмі крові при прогресуванні стадії ДЕ спостерігалось достовірне зниження активності ГПО ($p < 0,001$), а суттєвих змін активності ГР не відмічено. Проте, виявлено достовірне підвищення активності ГТ на 14,6 % ($p < 0,001$), вмісту SH-груп тіолів на 24,2 % ($p < 0,001$) і ВГ на 18,3 % ($p < 0,001$) у хворих на ДЕ II ст. порівняно з показниками хворих на ДЕ I ст. У хворих на ДЕ III ст. виявлено зниження активності ГПО на 9,0 % ($p = 0,006$) порівняно з її активністю у хворих на ДЕ II ст. та на 18,4 % ($p < 0,001$) порівняно з активністю ГПО у хворих на ДЕ I ст., а також зниження вмісту SH-груп тіолів на 15,6 % ($p = 0,005$) порівняно з їх вмістом у хворих на ДЕ II ст., але з перевищенням значення показника вмісту SH-груп тіолів у хворих на ДЕ I ст. ($p < 0,001$), а вміст ВГ мав лише тенденцію до зниження, однак з перевищенням його значення на 11,0 % ($p < 0,001$) порівняно з вмістом ВГ у хворих на ДЕ I ст.

У гемолізаті еритроцитів при прогресуванні стадії ДЕ встановлено вірогідне зниження концентрації ВГ ($p < 0,001$), активності ГПО ($p < 0,001$) та ГР ($p = 0,004$). У хворих на ДЕ II ст. у гемолізаті еритроцитів встановлено вірогідне підвищення активності ГТ на 19,2 % ($p = 0,002$), зниження активності ГПО на 14,4 % ($p < 0,001$) та вмісту ВГ на 14,4 % ($p < 0,001$) порівняно з показниками хворих на ДЕ I ст. У хворих на ДЕ III ст. виявлено достовірне зниження активності ГР на 15,3 % ($p = 0,020$), ГПО на 8,6 % ($p = 0,020$) та вмісту ВГ на 5,3 % ($p < 0,001$) порівняно з показниками хворих на ДЕ II ст.

При прогресуванні КР суттєвих змін зазнали активність ГПО та вміст ВГ. Так у хворих з ПКР встановлено вірогідне зниження активності ГПО в плазмі крові на 15,6 % ($p < 0,001$) та гемолізаті еритроцитів на 12,9 % ($p = 0,002$), підвищення вмісту ВГ у плазмі крові на 21,8 % ($p < 0,001$) та, навпаки, зниження ВГ у гемолізаті еритроцитів на 9,5 % ($p = 0,003$) порівняно з пацієнтами без КР. Шляхом проведеного кореляційного аналізу виявлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ГПО в плазмі крові та тривалістю ЛП N2 ($r = -0,30$, $p < 0,05$) і ЛП P300 ($r = -0,30$, $p < 0,05$) КВП. Отримані результати показали роль оксидативного стресу у формуванні КР при ХІМ, обґрунтовуючи доцільність корекції судинних КР

препаратами з вираженою антиоксидантною дією, спрямованою на відновлення редокс-статусу нейрональних клітин.

У хворих на ХІМ із структурними змінами головного мозку виявлено зниження активності ендогенної антиоксидантної системи. У хворих з постішемичними кістами встановлено достовірне зниження в плазмі крові активності ГПО на 16,7 % ($p < 0,001$) та підвищення вмісту ВГ на 21,3 % ($p = 0,002$), у гемолізаті еритроцитів зниження активності ГПО на 23,4 % ($p < 0,001$), ГР на 11,9 % ($p = 0,005$) та вмісту ВГ на 21,7 % ($p < 0,001$) порівняно з хворими без структурних змін головного мозку. Також у пацієнтів із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи визначено вірогідне зниження активності ГПО на 9,3 % ($p < 0,001$) і підвищення вмісту ВГ на 13,9 % ($p = 0,005$) у плазмі крові, зниження активності ГПО на 15,8 % ($p < 0,001$) та вмісту ВГ на 17,4 % ($p < 0,001$) у гемолізаті еритроцитів порівняно з хворими без структурних змін головного мозку.

В проведеній роботі вивчена активність й інших важливих антиоксидантних ферментів: СОД і каталази в плазмі крові. Встановлено вірогідно нижчу на 25,9 % ($p = 0,001$) активність СОД і на 35,2 % ($p < 0,001$) – каталази у хворих на ХІМ порівняно з контрольною групою. При прогресуванні стадії ДЕ виявлено зниження їх активності, але з вірогідною різницею лише між пацієнтами на ДЕ I та III ст. Так, встановлено зниження активності СОД на 23,5 % ($p = 0,019$) і каталази на 44,5 % ($p = 0,012$) у хворих на ДЕ III ст. порівняно з аналогічними показниками хворих на ДЕ I ст. Встановлено помірні зворотні кореляційні зв'язки між активністю СОД і потовщенням КІМ ЗСА ($r = -0,37$, $p < 0,05$), наявністю АБ ($r = -0,40$, $p < 0,05$).

Відомо, що в інтактному ендотелії судин провідну захисну функцію має NO. За проведеним дослідженням у плазмі крові хворих на ХІМ на фоні атеросклерозу церебральних судин та АГ встановлено вірогідно нижчий на 43,9 % ($p < 0,001$) вміст стабільних метаболітів NO порівняно з контрольною групою. При прогресуванні стадії ДЕ виявлено прогресивне зниження ($p < 0,001$) вмісту стабільних метаболітів NO, що вказувало на наявність ЕД у хворих на ХІМ. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем стабільних метаболітів NO і наявністю АБ ($r = -0,27$, $p < 0,05$), швидкістю сенсомоторних реакцій за таблицями Шульте ($r = -0,28$, $p < 0,05$) та прямий кореляційний зв'язок із загальним балом за шкалою МоСА ($r = 0,33$, $p < 0,01$).

В умовах антиоксидантної недостатності відбувається гіперпродукція АФК (Higashi Y. et al., 2009; Беленичев И.Ф., 2015), призводячи до подальшої ОМБ. За даними дослідження у хворих на ХІМ порівняно з контрольною групою встановлено вірогідне підвищення вмісту спонтанних АФГ на 19,1 % ($p < 0,001$) і КФГ на 22,2 % ($p < 0,001$) та стимульованих АФГ на 20,6 % ($p < 0,001$) і КФГ на 5,2 % ($p = 0,022$), які у випадку спонтанної ОМБ характеризують ступінь окислювальної деструкції

білкової молекули, а при стимульованій ОМБ свідчать про потенційні резервні можливості організму до нівелювання проявів оксидативного стресу.

У міру прогресування стадії ДЕ встановлено вірогідне підвищення вмісту спонтанних ($p=0,007$) та стимульованих ($p<0,001$) АФГ. У хворих на ДЕ III ст. виявлено достовірне підвищення ($p<0,05$) вмісту спонтанних КФГ порівняно з хворими на ДЕ I та II ст. А у хворих з постішемичними кістами визначено зниження на 11,9 % ($p=0,001$) вмісту стимульованих КФГ порівняно з їх вмістом у хворих із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи, що свідчило про виснаження резервно-адаптаційних можливостей організму в цієї категорії хворих.

За даним дослідженням визначено зворотні кореляційні зв'язки між вмістом спонтанних КФГ і сумарним балом за шкалою МоСА ($r=-0,31$, $p<0,05$); стимульованих АФГ і сумарним балом за шкалами MMSE ($r=-0,31$, $p<0,05$), МоСА ($r=-0,32$, $p<0,05$); прямі кореляційні зв'язки між швидкістю сенсомоторних реакцій за таблицями Шульте та вмістом спонтанних АФГ ($r=0,30$, $p<0,05$), КФГ ($r=0,31$, $p<0,05$) і стимульованих АФГ ($r=0,30$, $p<0,05$); тривалістю ЛП N2 КВП та вмістом спонтанних КФГ ($r=0,39$, $p<0,05$), стимульованих АФГ ($r=0,41$, $p<0,05$) і КФГ ($r=0,32$, $p<0,05$); тривалістю ЛП P300 КВП та вмістом спонтанних КФГ ($r=0,38$, $p<0,05$), стимульованих АФГ ($r=0,40$, $p<0,05$) і КФГ ($r=0,32$, $p<0,05$).

У сироватці крові пацієнтів на ХІМ виявлено вірогідно вищий на 44,6 % ($p=0,003$) вміст ГЦ порівняно з контрольною групою. У 24,2 % пацієнтів на ХІМ визначено ГГЦ. У міру прогресування стадії ДЕ відмічено достовірне зростання рівня ГЦ ($p=0,002$). При попарному порівнянні встановлено вірогідне підвищення вмісту ГЦ у пацієнтів на ДЕ II ст. на 49,0 % ($p=0,002$) та ДЕ III ст. – на 57,4 % ($p<0,001$) порівняно з його вмістом у пацієнтів на ДЕ I ст.

У сучасній літературі наведено суперечливі дані про вплив ГГЦ на прогресування КР аж до деменції. За результатами даного дослідження встановлено вірогідно вищий на 44,6 % ($p=0,020$) вміст ГЦ у хворих з ПКР порівняно з його вмістом у хворих без КР. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ГЦ і когнітивним дефіцитом, оціненим за нейропсихологічними шкалами МоСА ($r=-0,28$, $p<0,05$) і БТЛД ($r=-0,37$, $p<0,05$).

За результатами проведеного нейрофізіологічного дослідження у хворих на ХІМ з ГГЦ визначено достовірне збільшення до 10,2 % ($p<0,05$) тривалості ЛП P300 КВП порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем ГЦ, що може свідчити про негативний вплив ГГЦ на стан КФ у хворих на ХІМ.

Встановлено достовірне підвищення на 37,7 % ($p=0,019$) рівня ГЦ у пацієнтів з лейкоареозом та на 28,2 % ($p=0,025$) в пацієнтів із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи порівняно з пацієнтами без структурних змін головного мозку.

За результатами проведеного дослідження рівень ГЦ у хворих на ХІМ мав прямий кореляційний зв'язок із вмістом ВГ ($r=0,51$, $p<0,01$) і SH-груп тіолів ($r=0,37$, $p<0,01$) у плазмі крові та зворотний кореляційний зв'язок з активністю ГПО ($r=-0,35$, $p<0,05$) в плазмі крові та ГПО ($r=-0,60$, $p<0,01$) в гемолізаті еритроцитів, вмістом ВГ ($r=-0,81$, $p<0,01$) у гемолізаті еритроцитів.

У гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ з ГГЦ встановлено вірогідно нижчі концентрація ВГ на 26,3 % ($p<0,001$) та активність ГПО на 30,0 % ($p<0,001$) порівняно з хворими, в яких вміст ГЦ був нормальним або високим нормальним. У хворих на ХІМ з ГГЦ спостерігалось більш суттєве зниження активності ГПО, що призводило до зниження рівня ВГ, за рахунок його окислення за участю ГЦ плазми крові. Виявлені зміни могли призводити до порушень захисних антиоксидантних механізмів у клітині від оксидативного стресу.

На сьогодні залишались не дослідженими зміни в системі глутатіону у хворих на ХІМ з наявністю АБ в БЦА. Проведеним дослідженням у цієї категорії хворих встановлено: достовірно нижчий на 5,0 % ($p=0,011$) вміст ВГ у гемолізаті еритроцитів та навпаки, вищий на 14,0 % ($p=0,046$) – у плазмі крові, значимо нижчі на 6,8 % ($p=0,016$) активність ГР у гемолізаті еритроцитів та на 8,7 % ($p=0,015$) активність ГПО в плазмі крові, активність ГТ у плазмі крові та гемолізаті еритроцитів мала лише тенденцію до підвищення, а також достовірно вищий на 24,3 % ($p=0,021$) рівень ГЦ, вищий на 14,0 % ($p=0,003$) вміст спонтанних КФГ та нижчі на 6,8 % ($p=0,021$) концентрація ХС ЛПВЩ та на 47,7 % ($p=0,025$) – активність каталази порівняно з аналогічними показниками у хворих на ХІМ з відсутністю АБ. Визначено вірогідне зниження концентрації стабільних метаболітів NO ($p=0,008$) при збільшенні кількості АБ (від 8,29 (5,64–10,28) мкмоль/л при одній АБ до 5,97 (5,30–7,30) мкмоль/л при трьох і більш АБ), що можливо пов'язати з прогресуванням ЕД та атеросклеротичним процесом у церебральних судинах хворих на ХІМ.

Відомо, що при ішемії вражаються глутаматергічні нейрони, що сприяє накопиченню антитіл до глутаматних рецепторів NMDA-типу. У роботі підтверджено факт достовірного підвищення на 88,9% ($p=0,006$) рівня антитіл до NR2-пептиду в сироватці крові хворих на ХІМ порівняно з показником контрольної групи. При прогресуванні стадії ДЕ (від I до II ст.) відмічено достовірне зростання на 37,9% ($p=0,038$) рівня антитіл до NR2-пептиду, що свідчило про залучення глутаматних рецепторів до патологічного процесу вже на ранніх стадіях ХІМ. Відмічено тенденцію зниження рівня антитіл до NR2-пептиду при ДЕ III ст. порівняно з показником при ДЕ II ст., що можливо свідчило про виснаження нейроімунних захисних механізмів організму при прогресуванні ХІМ.

За результатом проведеного дослідження про ураження мікроглії у хворих на ХІМ свідчило підвищення на 52,2 % ($p<0,001$) вмісту нейроспецифічного білка S100B у сироватці крові порівняно з його вмістом в осіб без клінічних ознак ЦВЗ.

Виявлено вірогідне ($p < 0,001$) підвищення досліджуваного нейромаркера у хворих на ДЕ I ст. на 41,4 %, ДЕ II ст. на 69,1 % та ДЕ III ст. на 61,2 % від показника контрольної групи. У міру прогресування стадії ДЕ (від I до II ст.) відмічено достовірне зростання на 19,6% ($p < 0,001$) вмісту білка S100B та тенденцію до зниження вмісту білка S100B у хворих на ДЕ III ст. порівняно з хворими на ДЕ II ст., але з достовірним ($p < 0,001$) перевищенням показників хворих на ДЕ I ст. і контрольної групи.

У хворих на ХІМ з перевищеним рівнем білка S100B у сироватці крові (понад 90 нг/л) достовірно вищими були: вміст ВГ на 16,5 % ($p = 0,004$) та SH-груп на 24,5 % ($p = 0,026$) у плазмі крові, активність ГТ у гемолізаті еритроцитів на 32,2 % ($p = 0,002$), і навпаки, нижчими: активність ГПО в плазмі крові на 4,7 % ($p = 0,040$), рівні ВГ у гемолізаті еритроцитів на 4,8% ($p = 0,042$) та стабільних метаболітів NO в плазмі крові на 25,9% ($p = 0,015$), що свідчило про наявність нейродеструктивних процесів ішемічного генезу на фоні зниження антиоксидантного захисту організму в цієї категорії хворих.

За результатами дослідження у хворих на ХІМ із ЛКР рівень білка S100B становив 84,96 (75,10–96,99) нг/л, а з ПКР – 90,98 (79,23–99,0) нг/л і вірогідно ($p = 0,006$) відрізнявся від показника у хворих без КР – 82,95 (72,92–84,96) нг/л. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем білка S100B і когнітивним дефіцитом, оціненим за шкалою MoCA ($r = -0,27$, $p < 0,05$) і прямий – із середнім часом на пошук чисел за таблицями Шульте ($r = 0,36$, $p < 0,05$).

За даними нейрофізіологічного дослідження у хворих із підвищеним рівнем білка S100B (понад 90 нг/л) спостерігалось достовірне зниження на 12,5% ($p = 0,046$) амплітуди КВП Р300 в лобових відведеннях порівняно з хворими з рівнем білка S100B до 90 нг/л. Встановлено достовірне підвищення на 17,6 % ($p = 0,003$) рівня білка S100B у хворих з лейкоареозом та на 10,0 % ($p = 0,004$) у хворих із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи порівняно з хворими, в яких нейровізуалізаційні структурні зміни були відсутніми.

З метою вивчення патобіохімічних проявів ішемічного ураження головного мозку проведено експериментальне дослідження на 60 білих щурах з модельованою ХІМ та 15 псевдо-оперованих тваринах. За результатами експериментального дослідження виявлено, що модельована ХІМ у білих щурів призводила до змін в антиоксидантній системі у вигляді зниження активності глутатіон-залежних ферментів: ГТ на 48,3 % ($p < 0,001$), ГР на 71,1 % ($p < 0,001$) та ГПО на 79,2 % ($p < 0,001$), а також зниження рівня SH-груп на 78,4 % ($p < 0,001$) і ВГ на 82,6 % ($p < 0,001$) та підвищення в 3,4 рази рівня нітротирозину, нейротоксичного маркера нітрозативного стресу, в корі головного мозку порівняно з показниками групи псевдо-оперованих тварин.

За результатами експериментального дослідження встановлено, що застосування нейропротективних препаратів (цитиколіну, тіоцетама, кортексину)

у піддослідних тварин приводило до підвищення активності антиоксидантних ферментів ГТ, ГР та ГПО, рівня SH-груп та ВГ, а також зниження вмісту нітротирозину в корі головного мозку, що вказувало на зменшення проявів оксидативного та нітрозативного стресів. Найбільш позитивно, за вивченими показниками, впливав кортексин – підвищилась активність ГТ у 1,7 рази, ГР – 2,4 рази, ГПО – втричі та знизився вміст нітротирозину в 2,5 рази ($p < 0,001$).

Відновлення тіол-дисульфідної рівноваги та підвищення біодоступності NO, за результатами застосування нейропротективних препаратів, сприяли покращанню КФ в експериментальних тварин. У піддослідних тварин з модельованою ХІМ під впливом нейропротективної терапії цитиколіном, тіоцетамом або кортексином за тестом УРПУ встановлено збільшення тривалості ЛП на 82,0 %, 60,0 % та удвічі відповідно ($p < 0,001$), що свідчило про покращення процесу запам'ятовування.

Таким чином, проведений експериментальний нейропротективний вплив на модельовану ХІМ у білих щурів, сприяв зниженню інтенсивності оксидативного та нітрозативного стресів у корі головного мозку тварин. Однак, ступінь вираженості впливу на виявлені зміни в кожній групі експериментальних тварин з модельованою ХІМ був різним та залежав від застосованого препарату. За ступенем вираженості антиоксидантної дії, препарати можна розмістити в наступному зростаючому порядку: цитиколін → тіоцетам → кортексин, за ступенем ноотропної дії на КФ тварин – тіоцетам → цитиколін → кортексин.

За результатами проведених клініко-неврологічного, нейропсихологічного, молекулярно-біохімічного, ультразвукового, нейрофізіологічного та нейровізуалізаційного досліджень представлено концепцію патогенезу ХІМ (рис.1).

Судинні чинники ризику розвитку ХІМ (АГ, гіперхолестеринемія, ГГЦ тощо) призводять до ураження крупних церебральних артерій (макроангіопатій) з утворенням стенозів, деформацій БЦА та до подальшої гіпоперфузії тканини головного мозку, а також до ураження малих церебральних судин (церебральна мікроангіопатія) з пошкодженням ендотелію, зниженням утворення та біодоступності NO, розвитком в ендотеліюцитах оксидативного стресу та ЕД, яка призводить до церебральної дисциркуляції та подальшої гіпоперфузії мозкової тканини, розвитку хронічної церебральної ішемії та гіпоксії, порушення регіонального метаболізму з активацією вільно-радикального окислення.

В умовах церебральної ішемії пусковим механізмом вільно-радикального окислення є утворення АФК. Гіперпродукція АФК при антиоксидантній недостатності (зниження активності антиоксидантної системи глутатіону в плазмі та гемолізаті еритроцитів) призводить до розвитку оксидативного стресу, який стає основним універсальним механізмом ураження тканини головного мозку. До розвитку оксидативного стресу найбільш чутливі саме клітини головного мозку, що обумовлено високою інтенсивністю окислювального метаболізму (споживання кисню нейронами в десятки разів перевищує потреби інших клітин).

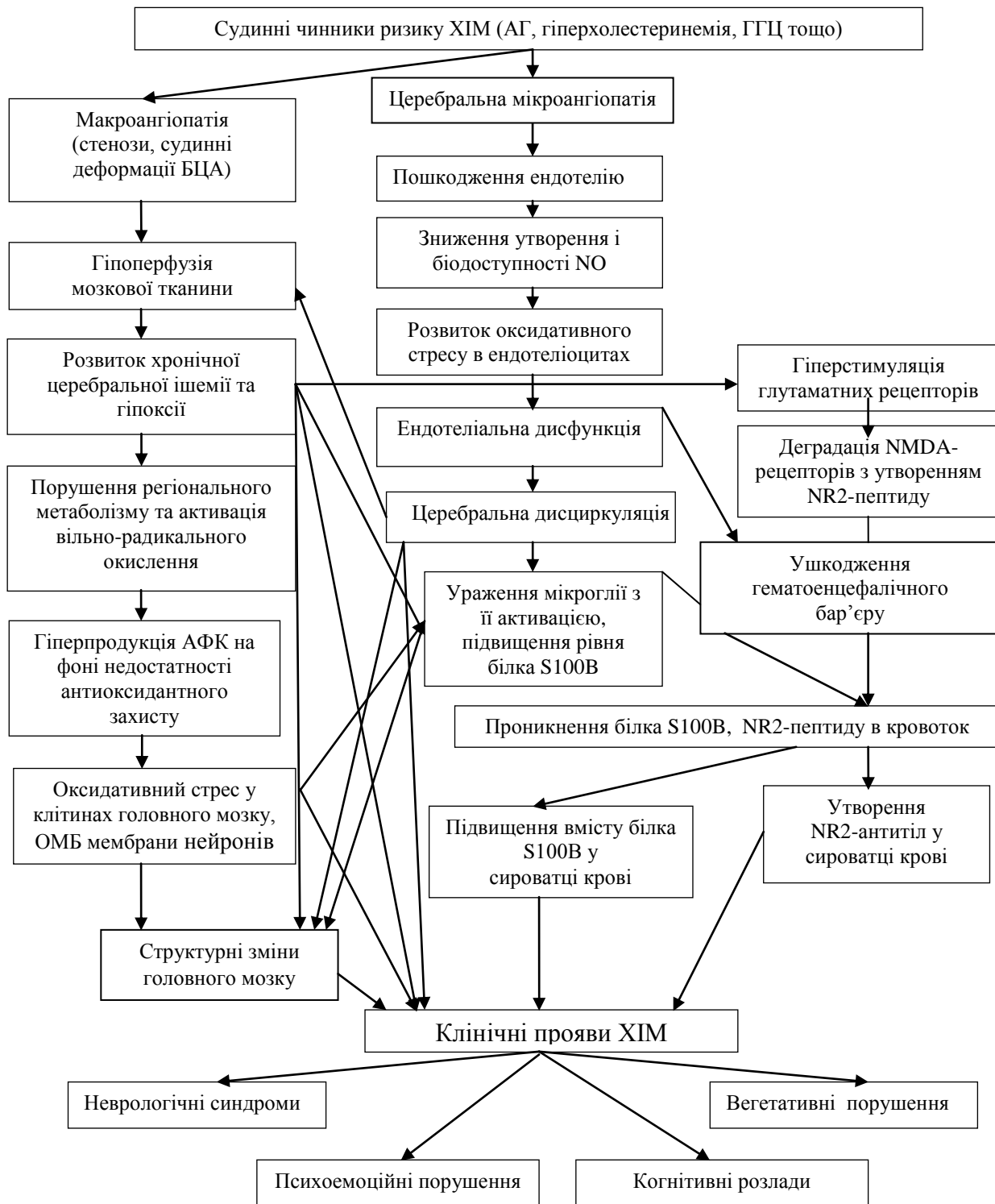


Рис.1. Концепція патогенезу ХІМ.

В умовах оксидативного стресу АФК атакують макромолекули клітинної мембрани нейрону, призводячи до їх окислювальної модифікації та деструкції. Негативний ефект ОМБ у клітинах пов'язаний з окисленням білків, які стають додатковим джерелом вільних радикалів та ще більше виснажують запаси клітинних антиоксидантів, зокрема глутатіону. Глутатіон є ключовим внутрішньоклітинним антиоксидантом, запобігає дії АФК, забезпечує клітинний редокс-статус, регулює

процеси диференціювання, проліферації та апоптозу клітин. Наявність у нейронах достатньо активної тіольної антиоксидантної системи, здатної регулювати транспорт NO, забезпечує стійкість клітин до нітрозативного стресу – найбільш раннього нейродеструктивного механізму в умовах ішемії. При зниженні функціональної активності ендогенної антиоксидантної системи відбувається підсилена утворення АФК як у клітинах, так і поза клітинами.

Навіть беручи до уваги значне поглиблення уявлень щодо патогенезу ХІМ, клінічний перебіг хвороби все таки залишається індивідуальним і залежним від стану метаболізму та ендогенного антиоксидантного захисту головного мозку, а також реактивності нейроімунної системи та ефективності патогенетично обґрунтованої терапії.

Впровадження сучасних імуноферментних методів дослідження дозволило визначити значну роль імунологічних змін в ураженні головного мозку. При ішемії мозкової тканини гіперстимуляція глутаматних рецепторів мембрани нейрону призводить до ексайтотоксичності, яка стає пусковим механізмом апоптичної та некротичної смерті нейрону. Деградація NMDA-рецепторів внаслідок процесів нейротоксичності є основою ішемічного ушкодження головного мозку та віддзеркалює ступінь ураження церебральних судин. Утворені пептидні фрагменти NMDA-рецептору (NR2-пептид) крізь ушкоджений гематоенцефалічний бар'єр потрапляють у кровотік і визивають реакцію імунної системи з утворенням специфічних NR2-антитіл, які на сьогодні вважаються маркерами ушкодження мозкової тканини. Вже на ранніх стадіях ДЕ відмічається підвищення вмісту нейроспецифічного білка S100B у сироватці крові, що свідчить про ураження мікроглії з її активацією, а також про підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру внаслідок ЕД у хворих на ХІМ.

Представлена концепція патогенезу ХІМ (див. рис. 1) обґрунтовує розвиток когнітивних, психоемоційних, вегетативних порушень, присутніх при всіх трьох стадіях ДЕ, та обумовлює їх подальше вивчення. Прогресування стадії ДЕ проявлялось появою вогнищевих неврологічних синдромів і прогресуванням КР внаслідок поглиблення ішемічно-гіпоксичного ураження головного мозку.

Для визначення в обстежених хворих молекулярно-біохімічних чинників прогресування ХІМ (за порівняльним аналізом величини AUC), інформативними, незалежними від віку та стадії ДЕ, стали параметри: концентрація білка S100B у сироватці крові (0,85), рівень ВГ у гемолізаті еритроцитів (0,71), вміст стабільних метаболітів NO в плазмі крові (0,70), рівень ГЦ у сироватці крові (0,70), рівень ВГ у плазмі крові (0,67), вміст спонтанних АФГ (0,67) та КФГ у сироватці крові (0,65), рівень SH-груп у плазмі крові (0,64), активність ГПО в гемолізаті еритроцитів (0,63) та в плазмі крові (0,61), вміст індукованих АФГ у сироватці крові (0,60). Отримані результати підтвердили високу значущість ГГЦ, недостатності системи антиоксидантного захисту (зокрема системи глутатіону), ЕД та активації процесів ОМБ, збільшення вмісту білка S100B у сироватці крові в прогресуванні ХІМ.

За проведеним ROC-аналізом встановлено, що найбільш інформативним незалежним предиктором прогресування ХІМ є концентрація білка S100B у сироватці крові $>92,98$ нг/л (AUC=0,85, Se=77,8%, Sp=77,5%) (рис. 2).

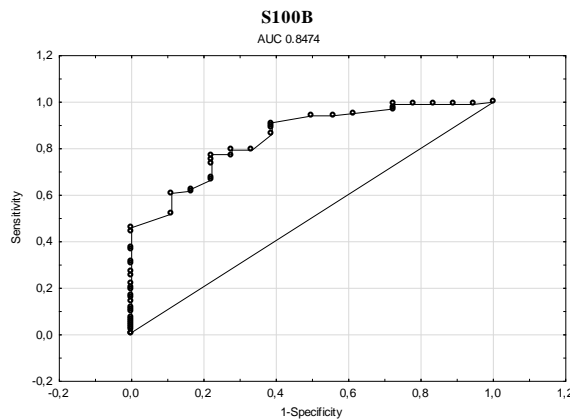


Рис. 2. ROC-крива оцінки діагностичної інформативності концентрації білка S100B у сироватці крові для визначення ризику прогресування ХІМ у обстежених хворих.

Найбільшу питому вагу вірно класифікованих спостережень (80,9%) для оцінки ризику прогресування ХІМ у обстежених хворих встановлено при використанні наступної мультиваріантної моделі:

$$\beta = 3,72 + 0,08 * Pr1 - 2,5 * Pr2 - 0,27 * Pr3, \text{ де } 3,72 - \text{intercept};$$

Pr1 – вміст ВГ у плазмі крові (мкмоль/л);

Pr2 – вміст ВГ у гемолізаті еритроцитів (ммоль/л);

Pr3 – вміст стабільних метаболітів NO в плазмі крові (мкмоль/л).

На підставі ROC-аналізу встановлено, що значення $\beta > -1,07$ є предиктором прогресування ХІМ у обстежених хворих (AUC=0,79, Se=85,4%, Sp=61,6%) (рис. 3).

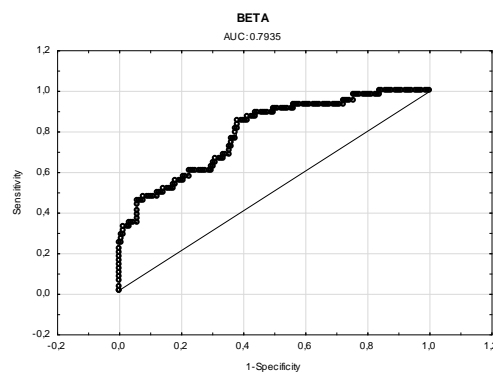


Рис. 3. ROC-крива оцінки діагностичної інформативності значення β мультиваріантної моделі для визначення ризику прогресування ХІМ у обстежених хворих.

За результатом проведеного дослідження доведено доцільність інтегрального підходу до діагностики ХІМ шляхом комплексного клініко-неврологічного обстеження, нейропсихологічного тестування, лабораторного обстеження, нейрофізіологічного дослідження (КВП Р300, ВШВП, функціональної оцінки БЕА

головного мозку), виявлення нейровізуалізаційних структурних змін головного мозку та визначення стану судинної стінки і швидкісних параметрів кровотоку за результатами ДС БЦА, що дозволяє забезпечити своєчасність діагностичного процесу та значно підвищити ефективність терапевтичних і реабілітаційних заходів, запобігаючи прогресуванню ХІМ і розвитку тяжких ускладнень – інсультів та/або судинної деменції.

Внаслідок великої кількості патогенетичних чинників розвитку ХІМ до теперішнього часу не існує єдиного та стандартизованого підходу до лікування цієї категорії хворих. Розуміючи молекулярно-біохімічні аспекти оксидативного та нітрозативного стресів з їх руйнівними наслідками, останнім часом ведеться активний пошук нових перспективних методів лікування, цілеспрямованих на антиоксидантний та нейрональний захист клітин, що й визначило мету даного дослідження.

Патогенетичне обґрунтування доцільності призначення хворим на ХІМ нейропротективних препаратів для відновлення антиоксидантного захисту, нейрометаболізму тканини головного мозку, покращення КФ дає змогу оптимізувати терапевтичну стратегію при ХІМ. За результатами дослідження ефективності застосування цитиколіну, тіоцетама, кортексину у хворих на ХІМ встановлені певні особливості.

Стан КФ поліпшував кожний з призначених препаратів. Однак, більш виражені зміни встановлено після лікування цитиколіном – збільшення загального балу за шкалою МоСА на 6,7 % ($p < 0,001$), БТЛД на 6,3 % ($p < 0,001$); а також після лікування кортексином – збільшення загального балу за БТЛД на 6,3 % ($p < 0,001$) та ТМГ на 20,0 % ($p < 0,001$). Більш виражену позитивну динаміку поліпшення психоемоційного стану визначено після лікування цитиколіном – знизилась рівні РТ на 8,3 % ($p < 0,001$) та ОТ на 8,8 % ($p < 0,001$), а також кортексином – на 8,2 % ($p < 0,001$) та 10,2 % ($p < 0,001$) відповідно. Найбільш виражене скорочення тривалості ЛП Р300 КВП на 7,0-9,4 % ($p < 0,01$) встановлено після лікування тіоцетамом.

Виявлено вплив нейропротективних препаратів на БЕА головного мозку: цитиколіну – в зниженні патологічної внутрішньопівкульної синхронізації ритмів переважно δ -, θ -діапазонів в обох півкулях; кортексину – в підвищенні міжпівкульної когерентності ритмів $\beta 1$ -, $\beta 2$ -піддіапазонів переважно в лобово-скроневих ділянках; тіоцетама – в зниженні АСПР та ВСПР $\beta 1$ -піддіапазону в обох півкулях, АСПР та ВСПР $\beta 2$ -піддіапазону в правій півкулі, а також патологічної внутрішньопівкульної синхронізації ритмів переважно δ -діапазону в обох півкулях. Проведена нейрофізіологічна оцінка стану БЕА головного мозку дозволила визначити диференційований вплив призначених нейропротективних препаратів на ЕЕГ-патерн.

Антиоксидантну дію на стан системи глутатіону в плазмі крові проявив кожний нейропротективний препарат, з перевагою в підвищенні активності ГР на 49,0 % ($p = 0,001$) та зниженні активності ГТ на 21,2 % ($p = 0,009$) у тіоцетама.

Активність ГПО майже однаково підвищувалась при застосуванні кожного з досліджуваних препаратів. Виражену динаміку впливу на стан системи глутатіону в гемолізаті еритроцитів щодо підвищення активності ГР і ГПО, вмісту ВГ та зниження активності ГТ зафіксовано у тіоцетама (на 20,4 %, 45,6 %, 20,0 % та 31,4 % відповідно, $p < 0,01$) і цитиколіна (на 31,0 %, 42,1 %, 18,4 % та 31,6 % відповідно, $p < 0,01$) наприкінці лікування, при 3-му візиті. Кортексин вірогідно, але менше впливав на підвищення активності ГР і ГПО, вміст ВГ (на 25,8 %, 29,3 % і 15,0 % відповідно, $p < 0,01$) та зниження активності ГТ на 15,8 % ($p < 0,05$) після завершення лікування при 2-му візиті, зі збереженням антиоксидантного ефекту через 1 місяць після завершення лікування при 3-му візиті – підвищення активності ГР на 15,2 %, ГПО на 14,2 %, ВГ на 7,5 % ($p < 0,01$). Після лікування тіоцетамом і цитиколіном встановлено збільшення вмісту ВГ у гемолізаті еритроцитів, що свідчило про обмеження реакцій оксидативного стресу та стабілізації цілісності клітинних мембран, з попередженням виходу ВГ у плазму крові, що і підтверджено результатами проведеного дослідження (зниження вмісту ВГ у плазмі крові після лікування).

Отримані результати свідчили про патогенетично обґрунтоване застосування цитиколіну, тіоцетама або кортексину у хворих на ХІМ за їх позитивним впливом на КФ і психоемоційний статус, БЕА головного мозку та стан антиоксидантної системи глутатіону в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів шляхом гальмування основних механізмів оксидативного стресу, які є підґрунтям клінічних проявів ХІМ.

Після проведеної БЗЗ-терапії із застосуванням альфа-стимулюючого та температурно-міографічного тренінгів, через 1 місяць після закінчення БЗЗ-тренінгів (3-й візит), у хворих на ХІМ встановлено позитивні зміни в психоемоційній та когнітивних сферах порівняно з показниками на початку лікування: знизилась рівні РТ на 10,0 % ($p < 0,01$) та ОТ на 5,8 % ($p < 0,001$), регресували депресивні симптоми в 40 % хворих, збільшився загальний бал за шкалою МоСА ($p < 0,001$), скоротилась тривалість ЛП Р300 КВП на 4,5-7,6 % ($p < 0,05$). Також зменшились прояви вегетативної дисфункції – суттєво знизився загальний бал за схемою Вейна на 13,1 % ($p < 0,001$). Після БЗЗ-терапії відмічалось значне підвищення АСПР ($p < 0,01$) і ВСПР ($p < 0,05$) α -діапазону, переважно в правій півкулі головного мозку, що можливо сприяло розвитку позитивних психоемоційних реакцій.

Застосуванням БЗЗ-тренінгів для корекції психоемоційних та вегетативних порушень, КР у хворих на ХІМ є не тільки перспективним, але й актуальним напрямком сьогодення – століття «фармакологічної агресії». Цей метод об'єднує фізіологічні та психологічні механізми терапевтичного впливу на патогенетичні аспекти ХІМ, допомагає пацієнту розвинути навички загальної релаксації, виробити копінг-стратегію та є дієвою часткою комплексної терапії хворих на ХІМ.

Таким чином, за результатом проведеного інтегрального клініко-неврологічного, нейропсихологічного, нейрофізіологічного, лабораторного, ультразвукового та нейровізуалізаційного досліджень, уточнено патогенетичні

молекулярно-біохімічні аспекти прогресування ХІМ. Комплексне визначення біомаркерів (ГЦ, антитіл до NR2-пептиду, білка S100B) в поєднанні з нейропсихологічним тестуванням, проведенням нейрофізіологічного обстеження (КВП Р300, ВШВП, ЕЕГ), ДС БЦА та нейровізуалізаційних методів (КТ, МРТ) обстеження головного мозку, дозволяють проводити ранню діагностику ХІМ та забезпечують своєчасне призначення диференційованої ефективної нейропротективної терапії для відновлення ендogenous антиоксидантного статусу, покращення КФ і психоемоційного стану у хворих на ХІМ.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведено теоретичне узагальнення і запропоновано нове вирішення актуальної науково-медичної проблеми, що полягає в уточненні концепції патогенезу ХІМ, оптимізації діагностичних заходів шляхом інтегрального вивчення особливостей клініко-неврологічних, нейропсихологічних, нейрофізіологічних молекулярно-біохімічних, гемодинамічних та нейровізуалізаційних параметрів у хворих на ХІМ, з визначенням молекулярно-біохімічних чинників можливого її прогресування та обґрунтуванням диференційованого призначення нейропротективних препаратів і методу біоадаптивного управління в комплексній терапії хворих на ХІМ.

2. Виявлено, що у хворих на ХІМ в структурі когнітивного дефіциту переважали порушення оптико-просторових функцій з відсутністю труднощів при орієнтуванні на місцевості, зниження активної уваги, швидкості мовлення, пізнавальної діяльності та прийняття рішень, модально-неспецифічні порушення пам'яті, які поєднувались переважно з тривожно-депресивними розладами. Залежно від структурних змін головного мозку встановлено вірогідну різницю в загальному балі скринінгових шкал МоСА ($p=0,003$) та БТЛД ($p<0,001$).

3. При прогресуванні когнітивних розладів та стадії дисциркуляторної енцефалопатії встановлено вірогідне подовження тривалості латентного періоду N2 та Р300 ($p<0,05$) когнітивного викликаного потенціалу та виявлено зворотний кореляційний зв'язок між загальним балом за шкалою МоСА та латентним періодом Р300 когнітивного викликаного потенціалу ($p<0,05$).

4. Встановлено дифузне поглиблення порушень внутрішньопівкульної та міжпівкульної когерентності ритмів δ -, θ - і α -діапазонів ($p<0,05$), з приєднанням порушень міжпівкульної когерентності ритмів β 1-піддіапазону ($p<0,05$) при прогресуванні стадії дисциркуляторної енцефалопатії, що свідчило про порушення зв'язку між віддаленими зонами кори (інтегративної діяльності головного мозку).

5. Прогресування ендотеліальної дисфункції та атеросклеротичного процесу в церебральних судинах хворих на ХІМ супроводжувалось зниженням концентрації стабільних метаболітів NO в плазмі крові ($p<0,01$) та асоціювалось з погіршенням стану когнітивних функцій.

6. Встановлено зниження активності ендогенної антиоксидантної системи глутатіону в міру прогресування стадії дисциркуляторної енцефалопатії, про що свідчило достовірне зниження активності глутатіонпероксидази в плазмі крові, рівня відновленого глутатіону та активності глутатіонпероксидази в гемолізаті еритроцитів ($p < 0,001$), на фоні активації окислювальної модифікації білків, підтвердженої вірогідним підвищенням вмісту спонтанних ($p = 0,007$) та стимульованих ($p < 0,001$) альдегідфенілгідрозонів у сироватці крові, як ранніх її маркерів.

7. Гіпергомоцистеїнемія у хворих на ХІМ асоціювалась з погіршенням стану когнітивних функцій, що підтверджено зворотним кореляційним зв'язком між рівнем гомоцистеїну в сироватці крові та когнітивним дефіцитом, оціненим за БТЛД ($r = -0,37$, $p < 0,05$), а також подовженням латентного періоду Р300 когнітивного викликаного потенціалу порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем гомоцистеїну ($p < 0,05$). Гіпергомоцистеїнемія супроводжувала прояви оксидативного стресу та мала прооксидантну активність, про що свідчили зворотні кореляційні зв'язки між рівнем гомоцистеїну та вмістом відновленого глутатіону ($r = -0,81$, $p < 0,01$), активністю глутатіонпероксидази ($r = -0,60$, $p < 0,01$) в гемолізаті еритроцитів, а також прямий кореляційний зв'язок між рівнем гомоцистеїну та вмістом відновленого глутатіону ($r = 0,51$, $p < 0,01$) і SH-груп тіолів ($r = 0,37$, $p < 0,01$) у плазмі крові.

8. У хворих на ХІМ спостерігались процеси нейроімунної активації, що підтверджено достовірним підвищенням на 88,9 % ($p = 0,006$) вмісту антитіл до NR2-пептиду в сироватці крові порівняно з показником в осіб без клінічних ознак ЦВЗ, а також відмічено зростання рівня на 37,9 % ($p < 0,05$) цього нейромаркера при прогресуванні стадії дисциркуляторної енцефалопатії (від I до II ст.).

9. Вже на ранніх стадіях ХІМ про ураження мозкової тканини свідчило достовірне ($p < 0,001$) підвищення рівня білка S100B у сироватці крові хворих порівняно з показником в осіб без клінічних ознак ЦВЗ. Визначено достовірне підвищення рівня білка S100B у хворих на ХІМ з лейкоареозом ($p = 0,003$) та у хворих із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи ($p = 0,004$) порівняно з хворими, в яких структурні зміни були відсутніми.

10. Експериментальна ХІМ, модельована в білих щурів, призводила до розвитку оксидативного та нітрозативного стресів у корі головного мозку піддослідних тварин, що підтверджено достовірним ($p < 0,001$) зниженням активності антиоксидантних ферментів глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи (глутатіонтрансферази, глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази) та вмісту SH-груп тіолів і відновленого глутатіону, а також збільшенням рівня нейротоксичного маркера нітротирозину порівняно з показниками групи псевдооперованих тварин.

11. Обґрунтовано покази до диференційованого призначення нейропротективних препаратів у хворих на ХІМ з урахуванням їх впливу на клініко-

нейропсихологічні, молекулярно-біохімічні (стан системи глутатіону в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів) та нейрофізіологічні (КВП Р300, БЕА головного мозку) параметри.

12. Метод біоадаптивного управління в комплексній терапії хворих на ХІМ суттєво покращив їх психоемоційний стан і зменшив вираженість проявів вегетативної дисфункції та когнітивного дефіциту. Після проведених тренінгів на основі біологічного зворотного зв'язку у хворих на ХІМ суттєво знизились рівні реактивної та особистісної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна ($p < 0,01$), у 40,0 % пацієнтів регресували депресивні симптоми, знизився сумарний бал ознак вегетативних порушень за схемою Вейна ($p < 0,05$), скоротився латентний період Р300 когнітивного викликаного потенціалу ($p < 0,05$) та за даними ЕЕГ підвищилась альфа-активність переважно в правій півкулі головного мозку ($p < 0,05$).

13. Шляхом вивчення молекулярно-біохімічних показників уточнено концепцію патогенезу та прогресування ХІМ, основою якої визначено – зниження активності антиоксидантної системи глутатіону в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів на фоні дисфункції ендотелію, асоційованих із структурними змінами головного мозку. Показано, що інформативними параметрами оцінки ризику прогресування ХІМ є: рівень білка S100B у сироватці крові ($AUC=0,85$, $p < 0,05$) та критерій, обчислений за формулою, яка одночасно враховує рівень відновленого глутатіону в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів і вміст стабільних метаболітів оксиду азоту в плазмі крові ($AUC=0,79$, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Запропоновано комплекс клініко-лабораторно-інструментальних методів обстеження для хворих на ХІМ, який включає дослідження когнітивних функцій шляхом проведення нейропсихологічного тестування та нейрофізіологічного обстеження когнітивного викликаного потенціалу Р300, оцінку стану судинної стінки та швидкісних параметрів кровотоку за дуплексним скануванням брахіоцефальних судин, визначення антиоксидантного статусу організму за дослідженням системи глутатіону, оцінку функціонального стану головного мозку за комп'ютерним аналізом ЕЕГ, візуалізацію структурних змін головного мозку за даними КТ/МРТ для ранньої всебічної діагностики ХІМ, що забезпечує патогенетичну обґрунтованість диференційованого призначення ефективного нейропротективного препарату.

2. Рання діагностика молекулярно-біохімічних змін стану системи глутатіону в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів, які визнані важливою ланкою в патогенезі та механізмі прогресування ХІМ, розвитку та прогресуванні когнітивних розладів, дозволяє своєчасно призначити патогенетично обґрунтовану терапію для покращення когнітивних функцій та уповільнення прогресування ХІМ.

3. Для виявлення осіб групи ризику з прогресування ХІМ визначено скринінгові параметри: зниження активності ендогенної антиоксидантної системи глутатіону в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів, вмісту стабільних метаболітів NO в плазмі крові, підвищення рівня маркеру ушкодження мозкової тканини - білка S100B у сироватці крові.

4. Хворим на ХІМ з рівнем білка S100B у сироватці крові $>92,98$ нг/л та/або значенням критерію, визначеним за формулою $\beta=3,72+0,08*(\text{вміст відновленого глутатіону в плазмі крові (мкмоль/л)})-2,5*(\text{вміст відновленого глутатіону в гемолізаті еритроцитів (ммоль/л)})-0,27*(\text{вміст стабільних метаболітів NO в плазмі крові (мкмоль/л)}) >-1,07$ показані більш тривалі курси нейропротективної терапії двічі на рік.

5. Визначено переваги застосування кожного з нейропротективних препаратів у хворих на ХІМ: з порушеннями переважно оптико-просторових функцій та тривожно-депресивним синдромом доцільно призначати кортексин або цитиколін, дисбалансом системи антиоксидантного захисту – тіоцетам або цитиколін. Достовірно позитивний вплив кортексину на вивчені показники вже після 10-денного застосування та зберігання його клініко-нейрофізіологічного та антиоксидантного ефектів впродовж місяця після закінчення лікування, обумовлюють доцільність призначення кортексину хворим, базова терапія яких включає декілька антигіпертензивних препаратів, дезагреганти (за показами) і статини для попередження поліпрагмазії та підвищення комплайенсу до лікування у хворих на ХІМ.

6. Застосування методу біоадаптивного управління на основі біологічного зворотного зв'язку у хворих на ХІМ з психоемоційними та вегетативними порушеннями є ефективним і мотиваційним, дозволяє знизити медикаментозне навантаження, поліпшити адаптаційні можливості хворих до сучасних соціально-економічних умов завдяки отриманим навичкам саморегуляції та релаксації організму.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Демченко А. В. Діагностичне значення змін вмісту біомаркерів при атеросклеротичному ураженні брахіоцефальних артерій у хворих на хронічну ішемію мозку / А. В. Демченко // «ScienceRise: Medical Science». – 2016. – № 11 (7). — С. 9–15.

2. Демченко А. В. Особливості біоелектричної активності головного мозку у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію / А. В. Демченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 4, Т. 1 (133). – С. 136–141.

3. Демченко А. В. Фармакологічна корекція стану системи глутатіону крові хворих на хронічну ішемію мозку / А. В. Демченко, І. Ф. Беленічев, В. І. Боброва // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. – № 6 (51). – С. 89–96.

(Дисертантом самостійно проведені клінічне обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистичну обробку даних, написання статті та підготовка її до друку).

4. Демченко А. В. Особливості окиснювальної модифікації білків у хворих на хронічну ішемію мозку / А. В. Демченко // Одеський медичний журнал. – 2016. – №5 (157). – С. 29–34.

5. Demchenko A. V. Clinical and biochemical efficiency of neuroprotective therapy in patients with chronic cerebral ischemia / A. V. Demchenko // Biological Markers and Guided Therapy. – 2016. – Vol. 3, no. 2. – P. 211–219.

6. Демченко А. В. Система глутатіону плазми крові при хронічній ішемії мозку / А.В. Демченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 3, Т.1 (131). – С. 86–90.

7. Демченко А. В. Стан системи глутатіону у гемолізаті еритроцитів хворих на хронічну ішемію мозку / А. В. Демченко // Східно-Європейський неврологічний журнал. – 2016. – №4 (10). – С. 37–43.

8. Демченко А. В. Когнітивний викликаний потенціал Р300 при хронічній ішемії мозку / А. В. Демченко // Український неврологічний журнал. – 2016. – №3. – С. 13–19.

9. Демченко А. В. Корекція стану системи «відновлені тіюли – оксид азоту» як важливий фактор лікування при хронічній ішемії мозку / А. В. Демченко, С. В. Горбачова, А. В. Ревенько, С. В. Яркова, Н. О. Нікуліна, Є. С. Якименко // Український медичний часопис. – 2016. – №2 (112) – С. 70–73. *(Дисертанту належить ідея роботи, самостійно проведені аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистичну обробку даних, написання статті та підготовка її до друку).*

10. Демченко А. В. Нейропротективна терапія у хворих на хронічну ішемію мозку / А. В. Демченко // Семейная медицина. – 2016. – №1. – С. 125–129.

11. Демченко А. В. Біоадаптивне управління в комплексному лікуванні психо-емоційних розладів у хворих на хронічну ішемію мозку / А. В. Демченко // Український неврологічний журнал. – 2016. – №1. – С. 55–61.

12. Демченко А. В. Вегетативная регуляция у пациентов с хронической ишемией мозга / А. В. Демченко, О. В. Ромалийская // Восточная Европа. Неврология и нейрохирургия. – 2016. – №1. – С. 29–38. *(Дисертантом особисто проведені літературний пошук, клініко-нейропсихологічне обстеження пацієнтів, дослідження когнітивних викликаних потенціалів, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистичну обробку даних, написання статті та підготовка її до друку).*

13. Demchenko A. V. Efficiency of Cortexin under the Conditions of Experimental Chronic Brain Ischemia / A. V. Demchenko, I. F. Belenichev // Neurochemical Journal. – 2016. – Vol. 10, no. 1. – P. 64–68. *(Дисертантом самостійно проведені літературний пошук, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистичну обробку даних, написання статті та підготовка її до друку).*

14. Demchenko A. V. Role of biomarkers in progression of chronic cerebral ischemia / A. V. Demchenko // *Biological Markers and Guided Therapy*. – 2015. – Vol. 2, no. 1. – P. 95–106.

15. Демченко А. В. Клініко-діагностичне значення рівня гомоцистеїну у хворих на хронічну ішемію мозку / А. В. Демченко // *Львівський медичний часопис*. – 2015. – №4. – С. 4–9.

16. Демченко А. В. Роль білка S100B як маркера ранньої діагностики хронічної ішемії мозку / А. В. Демченко, А. В. Абрамов, В. І. Боброва // *Український вісник психоневрології*. – 2015. – Т. 23, вип. 3 (84). – С. 43–46. *(Дисертантом особисто проведені клініко-нейропсихологічне та нейрофізіологічне обстеження хворих, аналіз і узагальнення результатів дослідження, статистичну обробку даних, написання статті та підготовка її до друку)*.

17. Демченко А. В. Визначення рівня антитіл до NR2-субодониці NMDA-рецепторів у хворих на хронічну ішемію мозку / А. В. Демченко // *Український неврологічний журнал*. – 2015. – №2. – С. 37–41.

18. Демченко А. В. Стан глутатіонового ланцюга тіол-дисульфідної системи мозку білих щурів після корекції цитиколіном модельованої хронічної ішемії / А. В. Демченко, І. Ф. Беленічев // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2015. – № 3 (44). – С. 28–34. *(Дисертантом самостійно проведені літературний пошук, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистичну обробку даних, написання статті та підготовка її до друку)*.

19. Демченко А. В. Оцінювання впливу тіоцетаму на глутатіонову ланку тіол-дисульфідної системи головного мозку в умовах експериментальної хронічної ішемії / А. В. Демченко, І. Ф. Беленічев // *Патологія*. – 2015. – №2 (34). – С. 101–105. *(Дисертантом особисто проведені літературний пошук, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистичну обробку даних, написання статті та підготовка її до друку)*.

20. Беленічев І. Ф. Порівняльне оцінювання ефективності дії сучасних нейропротекторів в умовах експериментальної хронічної ішемії мозку / І. Ф. Беленічев, А. В. Демченко // *Запорожський медичний журнал*. – 2015. – №2. – С. 37–41. *(Дисертантом самостійно проведені літературний пошук, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистичну обробку даних, написання статті та підготовка її до друку)*.

21. Демченко А. В. Биодаптивное управление у пациентов с ранними формами хронической ишемии мозга / А. В. Демченко, Е. С. Якименко // *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. – 2014. – №3 (23). – С. 90–99. *(Дисертантом особисто проведені літературний пошук, аналіз сучасного стану проблеми, написання статті та підготовка її до друку)*.

22. Belenichev I. F. The Thiol–Disulfide Balance and the Nitric Oxide System in the Brain Tissue of Rats Subjected to Experimental Acute Impairment of Cerebral Blood Flow: The Therapeutic Effects of Nootropic Drugs / I. F. Belenichev,

S. V. Gorbacheva, A. V. Demchenko, and N. V. Bukhtiyarova // *Neurochemical Journal*. – 2014. – Vol. 8, No. 1. – P. 31–35. *(Дисертантом особисто проведені літературний пошук, аналіз сучасного стану проблеми, аналіз та узагальнення результатів дослідження).*

23. Демченко А. В. Оценка эффективности препарата Вазопро в качестве антиоксидантной терапии при хронической ишемии головного мозга / А. В. Демченко, А. В. Ревенько, С. В. Горбачева, А. А. Волик, С. В. Ярковая // *Международный неврологический журнал*. – 2012. – №7(53). – С. 31–37. *(Дисертантом особисто проведені літературний пошук, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистичну обробку даних, написання статті та підготовка її до друку).*

24. Демченко А. В. Клінічна ефективність цераксону у хворих на хронічну церебральну ішемію / А. В. Демченко, А. В. Ревенько, А. О. Волік, С. В. Яркова // *Международный неврологический журнал*. – 2010. – №7 (37). – С. 29–34. *(Дисертантом самостійно проведені клініко-нейропсихологічне обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).*

25. Боброва В. И. Тиоцетам в комплексной терапии хронической ишемии головного мозга / В. И. Боброва, Ю. М. Колесник, И. Ф. Беленичев, А. В. Демченко // *Запорожский медицинский журнал*. – 2010. – №5. – С.130–135. *(Дисертантом особисто проведені клініко-нейропсихологічне обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті).*

26. Демченко А. В. Хронічна ішемія мозку: оптимізація діагностики та лікувальної тактики / А. В. Демченко, В. І. Боброва // *Метод. рекомендації, які затверджені МОЗ України*. – Київ, 2016. – 30 с. *(Дисертантом особисто проведені клініко-нейропсихологічне та нейрофізіологічне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистичну обробку даних, написання методичних рекомендацій).*

27. Демченко А. В. Комплексне лікування хронічної ішемії мозку з психоемоційними розладами / А. В. Демченко // *Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я*. – Київ, 2016. – 3 с.

28. Пат. №110912. МПК А61В 5/00 Демченко А. В. Спосіб діагностики вегетативної дисфункції у хворих на хронічну ішемію мозку / А. В. Демченко, О. В. Ромалійська; замовник та патентовласник Запорізький державний медичний університет. - № у 2016 03977; заявл. 12.04.16; опубл. 25.10.16, Бюл. №20. *(Дисертанту належить ідея оформлення патенту, патентно-інформаційний пошук та клінічне обстеження пацієнтів).*

29. Пат. №110711. МПК А61В 5/00 Демченко А. В. Спосіб лікування хворих на хронічну ішемію мозку з психоемоційними розладами / А. В. Демченко; замовник та патентовласник Запорізький державний медичний університет. - № у 2016 02569 заявл. 16.03.16; опубл. 25.10.16, Бюл. №20.

30. Беленичев И. Ф. Современные аспекты нейропротекции. Роль белков семейства HSP в реализации нейропротективного действия / И. Ф. Беленичев, А. В. Демченко // «Фармакология»: коллективная научная монография; (под. ред. В. П. Волкова). Новосибирск: Изд. «СибАК», 2013. – С. 52–72. *(Дисертантом самостійно проведени літературний пошук, аналіз і узагальнення отриманих результатів, написання роботи і підготовка до друку).*

31. Демченко А. В. Алгоритм диагностики когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга / А. В. Демченко, А. В. Ревенько // «Современная медицина: тенденция развития»: материалы международной заочной научно-практической конференции (6.05.2013) – Новосибирск: Изд. «СибАК», 2013 – С. 39–47. *(Дисертантом самостійно проведени літературний пошук, нейропсихологічне тестування хворих, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написання статті та підготовка її до друку).*

32. Демченко А. В. Особенности викликаного шкірного потенціалу у хворих на хронічну ішемію мозку / А. В. Демченко, О. В. Ромалійська // Матеріали п'ятого науково-освітнього форуму «Академія інсульту», 12–13 листопада 2015 р., м. Київ. – С. 12. *(Дисертанту належить ідея написання тез, особисто проведени клінічне обстеження хворих, узагальнення результатів дослідження, статистичну обробку даних, написання тез).*

33. Чекман І. С. Модулятори системи глутатіону – нові можливості корекції ендотеліальної дисфункції при хронічній ішемії мозку / І. С. Чекман, І. Ф. Беленичев, А. В. Демченко, Н. О. Горчакова // Кровообіг та гемостаз. Матеріали конференції «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології – діагностика, профілактика, лікування», 12-13 листопада, 2015 р., м. Київ. 2015. – № 1–2 (47–48). – С. 161–162. *(Дисертанту належить ідея написання тез, проведени аналіз та узагальнення результатів дослідження).*

34. Демченко А. В. Оптимізація діагностики вегетативних розладів у хворих на хронічну ішемію мозку / А. В. Демченко, В. І. Боброва // Український неврологічний журнал. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні підходи до діагностики та лікування захворювань нервової системи», 24-25 вересня 2015 року, м. Київ. – 2015. – №3. – С. 71. *(Дисертантом особисто проведени клінічне обстеження пацієнтів, узагальнення результатів дослідження, статистичну обробку даних, написання тез).*

35. Демченко А. В. Антитіла до NR-2 пептиду у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію / А. В. Демченко // Матеріали XIV з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства, 8-15 вересня, 2015 р., м. Одеса. – С. 279–280.

36. Демченко А. В. Біоадаптивне управління у комплексному лікуванні пацієнтів із хронічною ішемією мозку / А. В. Демченко, Є. С. Якименко // Сімейна медицина. Матеріали IV з'їзду сімейних лікарів України, 2–3 квітня 2015 р., м. Полтава. – 2015. - №1 (57). – С. 181. *(Дисертанту належить ідея написання тез, самостійно проведени клінічне обстеження хворих, аналіз отриманих результатів, написання тез і підготовка їх до друку).*

37. Демченко А. В. Фармакологічна корекція вегетативної дисфункції у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію / А. В. Демченко, О. В. Ромалійська // Матеріали Науково-практичної конференції «Карпатські читання», 4–6 червня 2015 р., м. Ужгород. – С. 14. *(Дисертанту належить ідея написання тез, особисто проведені клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих результатів та їх статистичну обробку, написання тез).*

38. Боброва В. І. Стан глутатіон-залежної ланки антиоксидантної системи у хворих на хронічну ішемію мозку / В. І. Боброва, А. В. Демченко // Український неврологічний журнал. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи», 25–26 вересня 2014 року, м. Київ. – 2014. – № 3–4. – С. 87. *(Дисертантом самостійно проведені клінічне обстеження пацієнтів, аналіз результатів біохімічного дослідження та їх статистичну обробку, написання тез).*

39. Демченко А. В. Антиоксидантная эффективность нейропротекторов у больных с хронической ишемией мозга / А. В. Демченко, И. Ф. Беленичев // Материалы восьмой национальной научно-практической конференции с международным участием «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека», 25–29 мая 2014 г., г. Смоленск. – С. 66–67.

40. Демченко А. В. Особенности когнитивного вызванного потенциала P300 у больных с хронической ишемией мозга / А. В. Демченко // Материалы конференции «Нейрофизиологические и ультразвуковые исследования в неврологии и нейрохирургии», 24–26 апреля 2014 г., г. Москва. – С. 19–20.

41. Демченко А. В. Особливості патогенетичного лікування у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію III стадії / А. В. Демченко, А. В. Ревенько // Матеріали другого Міжнародного конгресу «Всеукраїнський форум нейрореабілітації та медико-соціальної експертизи», 27–28 березня 2014 року, м. Дніпропетровськ. – С. 11.

42. Демченко А. В. Этиопатогенетическое лечение больных с хронической ишемией мозга / А. В. Демченко, В. И. Боброва, А. В. Ревенько // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблеми атеросклерозу як системної патології», 20 березня 2014 року, м. Харків. – С. 35. *(Дисертантом проведені клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих результатів та їх статистична обробка, написання тез).*

43. Демченко А. В. Особенности венозной гемодинамики у больных с хронической ишемией мозга / А.В. Демченко // Сборник тезисов 6-го Санкт-Петербургского Венозного форума, 5–6 декабря 2013, г. Санкт-Петербург. – С. 24.

44. Демченко А. В. БОС-тренинги в комплексной терапии хронической ишемии мозга / А. В. Демченко, Е. С. Якименко // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Современные научные подходы к оценке психофизиологической надежности лиц при выполнении отдельных видов деятельности», 7 ноября 2013 г., г. Киев. – С. 118–126. *(Дисертанту належить ідея*

написання тез, клінічне обстеження хворих, аналіз отриманих результатів, статистична обробка, написання тез).

45. Боброва В. І. Ефективність застосування антиоксидантів у хворих на хронічну ішемію мозку / В. І. Боброва, А. В. Демченко, А. В. Ревенько // Український неврологічний журнал. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи», присвяченої 110-річчю заснування кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 19–20 вересня 2013 р., м. Київ. – 2013. – №3. – С. 97–98. (Дисертантом особисто проведені клінічне обстеження пацієнтів, аналіз лабораторних даних, обробку статистичних показників, написання тез).

46. Демченко А. В. Клинико-нейрофизиологическая эффективность кортексина при хронической ишемии мозга / А. В. Демченко // Сборник тезисов Всероссийской научной конференции с международным участием «Фармакологическая нейропротекция», посвященная 90-летию Отдела нейрофармакологии им. С. В. Аничкова Института экспериментальной медицины СЗО РАМН, 18-21 сентября 2013 г., г. Санкт-Петербург. – С. 47.

47. Демченко А. В. Клинико-нейропсихологические особенности у больных хронической ишемией мозга с психоvegetативными нарушениями / А. В. Демченко // Украинский журнал боли. – 2013. – №3. Тезисы Всеукраинской научно-практической конференции с международным участием «Вейновские чтения в Украине», 10–11 мая 2013г., г. Одесса. – С. 71.

48. Демченко А. В. Особенности активности антиоксидантных ферментов у пациентов с хронической ишемией мозга / А. В. Демченко, С. В. Горбачева // Тези доповідей VI Національного конгресу «Людина та ліки – Україна», 21–22 березня 2013 р., м. Київ. – С. 17. (Дисертантом самостійно проведені клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів лабораторного обстеження, написання тез і підготовка їх до друку).

49. Демченко А. В. Особенности диагностики когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга / А. В. Демченко // Труды XIV Восточно-Европейской конференции посвященной памяти Л.Р. Зенкова «Эпилепсия, клиническая нейрофизиология и неврология». Зенковские чтения, 1–10 октября 2012г., г. Ялта-Гурзуф. – С. 9–11.

50. Демченко А. В. Клинико-нейропсихологическая и нейрофизиологическая характеристика больных хронической ишемией мозга с психоvegetативными нарушениями / А. В. Демченко // Сборник тезисов V Юбилейной научно-практической конференции с международным участием, 1 ноября 2012 г., г. Москва. – С. 20.

51. Демченко А. В. Клінічна та нейрофізіологічна ефективність цитиколіну у хворих на хронічну церебральну ішемію / А. В. Демченко // Матеріали третього науково-освітнього форуму «Академія Інсульту» 1–2 листопада 2012 року. – Київ. – С. 33 .

52. Демченко А. В. Особливості нейропсихологічного тестування у хворих на хронічну церебральну ішемію / А. В. Демченко, А. В. Ревенько, О. В. Іванова // Матеріали конференції «Медицина та фармація ХХІ століття – крок у майбутнє. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – №9 (додаток). – С. 74. *(Дисертантом особисто проведені аналіз даних клініко-нейропсихологічного обстеження хворих, узагальнення результатів дослідження, статистичну обробку даних, написання тез).*

53. Демченко А. В. Досвід застосування цераксону у хворих на хронічну церебральну ішемію / А. В. Демченко // Тези доповідей 71 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченої Дню науки, 12–13 травня 2011 р., м. Запоріжжя. – С. 155–156.

54. Боброва В. І. Фармакологічна корекція когнітивних розладів цераксоном у хворих на хронічну церебральну ішемію / В. І. Боброва, А. В. Ревенько, А. В. Демченко // Матеріали IV Національного конгресу «Людина та ліки Україна», 23–25 березня 2011 р., м. Київ. – С. 34–35. *(Дисертантом проведені аналіз даних клініко-нейропсихологічного обстеження хворих, узагальнення результатів дослідження, статистичну обробку даних, написання тез).*

55. Боброва В. І. Особливості ліпідного спектру у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію / В. І. Боброва, А. В. Демченко // Матеріали конгресу «Інсульт та судинно-мозкові захворювання», 3–5 листопада 2010 р., м. Київ. – С. 95–96. *(Дисертантом самостійно проведені аналіз даних клінічного та лабораторного обстеження, узагальнення результатів дослідження, статистичну обробку даних, написання тез).*

АНОТАЦІЯ

Демченко А. В. Хронічна ішемія мозку (аспекти патогенезу, діагностики та лікування). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2017.

Дисертація присвячена уточненню концепції патогенезу ХІМ, удосконаленню діагностичних заходів при ХІМ на підставі аналізу результатів комплексного дослідження клініко-неврологічних, нейропсихологічних, молекулярно-біохімічних, гемодинамічних, нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних параметрів у обстежених хворих на ХІМ, визначенню чинників прогресування ХІМ та оптимізації лікувальної тактики шляхом патогенетично обґрунтованого диференційованого призначення нейропротективних препаратів (цитиколіну, тіоцетаму, кортексину) та методу біоадаптивного управління в комплексній терапії хворих на ХІМ.

За результатами дослідження встановлено зниження активності ендогенної антиоксидантної системи глутатіону в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів на

фоні активації процесів окислювальної модифікації білків при прогресуванні стадії дисциркуляторної енцефалопатії та розвитку і прогресуванні когнітивних розладів. Виявлено зміни вмісту біомаркерів (гомоцистеїну, антитіл до NR2-пептиду, білка S100B) у хворих залежно від стадії дисциркуляторної енцефалопатії та вираженості когнітивних розладів.

Визначено, що дисбаланс антиоксидантної системи глутатіону в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів, асоційований з ендотеліальною дисфункцією, є важливою ланкою в прогресуванні ХІМ. Інформативним незалежним чинником можливого прогресування ХІМ у обстежених хворих став рівень білка S100B у сироватці крові.

Експериментальним дослідженням уточнено патогенетичне значення оксидативного та нітрозативного стресів в ішемічному ураженні головного мозку.

Обґрунтовано покази до диференційованого призначення нейропротективних препаратів (цитиколіну, тіоцетама, кортексину) у хворих на ХІМ, з урахуванням виявлених переваг впливу кожного препарату на клініко-нейропсихологічні, молекулярно-біохімічні та нейрофізіологічні параметри. Показано ефективність та доцільність застосування методу біоадаптивного управління в комплексній терапії хворих на ХІМ.

Ключові слова: хронічна ішемія мозку (дисциркуляторна енцефалопатія), когнітивні розлади, оксидативний стрес, система глутатіону, гомоцистеїн, окислювальна модифікація білків, антитіла до NR2-пептиду, білок S100B, цитиколін, тіоцетам, кортексин, біоадаптивне управління.

АННОТАЦІЯ

Демченко А. В. Хроническая ишемия мозга (аспекты патогенеза, диагностики и лечения). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.15. – нервные болезни. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2017.

Диссертация посвящена уточнению концепции патогенеза хронической ишемии мозга (ХИМ), усовершенствованию диагностических мероприятий при ХИМ на основе анализа результатов комплексного исследования клиничко-неврологических, нейропсихологических, нейрофизиологических, молекулярно-биохимических, гемодинамических и нейровизуализационных параметров у обследованных больных с ХИМ, определению факторов прогрессирования ХИМ и оптимизации лечебной тактики путем патогенетически обоснованного дифференцированного применения нейропротективных препаратов (цитиколина, тиоцетама, кортексина) и метода биоадаптивного управления в комплексной терапии больных с ХИМ.

Установлено снижение активности эндогенной антиоксидантной системы глутатиона при прогрессировании стадии дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ),

о чем свидетельствовали достоверное снижение активности глутатионпероксидазы в плазме крови, уровня восстановленного глутатиона и активности глутатионпероксидазы в гемолизате эритроцитов ($p < 0,001$), на фоне активации окислительной модификации белков, подтвержденной достоверным повышением содержания спонтанных ($p = 0,007$) и стимулированных ($p < 0,001$) альдегидфенилгидразонов, как ранних ее маркеров.

Отмеченное снижение активности эндогенной антиоксидантной системы глутатиона сопровождалось развитием и прогрессированием когнитивных расстройств. У больных с умеренными когнитивными расстройствами установлено достоверное снижение активности глутатионпероксидазы в плазме крови на 15,6 % ($p < 0,001$) и гемолизате эритроцитов на 12,9 % ($p < 0,01$), повышение содержания восстановленного глутатиона в плазме крови на 21,8 % ($p < 0,001$) и наоборот, снижение уровня восстановленного глутатиона в гемолизате эритроцитов на 9,5 % ($p < 0,01$) в сравнении с пациентами без когнитивных расстройств.

Гипергомоцистеинемия негативно влияла на состояние когнитивных функций у больных ХИМ, что подтверждено удлинением до 10,2 % ($p < 0,05$) латентного периода P300 когнитивного вызванного потенциала в сравнении с пациентами с нормальным уровнем гомоцистеина и обратной корреляционной связью между уровнем гомоцистеина и когнитивным дефицитом, оцененным по БТЛД ($r = -0,37$, $p < 0,05$). Гипергомоцистеинемия сопровождала проявления оксидативного стресса и имела прооксидантную активность, о чем свидетельствовали обратные корреляционные связи между уровнем гомоцистеина и восстановленным глутатионом ($r = -0,81$, $p < 0,01$), активностью глутатионпероксидазы ($r = -0,60$, $p < 0,01$) в гемолизате эритроцитов, а также прямая корреляционная связь между уровнем гомоцистеина и содержанием восстановленного глутатиона ($r = 0,51$, $p < 0,01$), SH-групп тиолов в плазме крови ($r = 0,37$, $p < 0,01$).

У больных ХИМ наблюдались процессы нейроиммунной активации, о чем свидетельствовало достоверное повышение на 88,9 % ($p = 0,006$) содержания антител к NR2-пептиду в сыворотке крови в сравнении с показателем лиц без клинических признаков цереброваскулярного заболевания, и отмечен рост на 37,9 % ($p < 0,05$) уровня антител к NR2-пептиду при прогрессировании стадии дисциркуляторной энцефалопатии (от I до II ст.).

О поражении мозговой ткани уже на ранних стадиях ХИМ свидетельствовало повышение уровня белка S100B в сыворотке крови больных ($p < 0,001$) в сравнении с показателем лиц без клинических проявлений церебро-васкулярного заболевания. Определено достоверное повышение уровня белка S100B у больных ХИМ с лейкоареозом ($p = 0,003$) и у больных с сочетанием очаговых и диффузных изменений белого вещества головного мозга с расширением субарахноидальных пространств и/или желудочковой системы ($p = 0,004$) в сравнении с больными, у которых структурные изменения отсутствовали.

Показано, что информативными, независимыми от возраста и стадии ДЭ, параметрами оценки риска прогрессирования ХИМ, являются уровень белка S100B в сыворотке крови (AUC=0,85, $p<0,05$) и критерий, рассчитанный по формуле, которая одновременно учитывает уровни восстановленного глутатиона в плазме и гемолизате эритроцитов и содержание стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови (AUC=0,79, $p<0,05$).

Экспериментальная ХИМ, смоделированная у белых крыс, приводила к развитию оксидативного и нитрозативного стрессов в коре головного мозга подопытных животных и подтверждалась снижением активности антиоксидантных ферментов глутатионового звена тиол-дисульфидной системы: глутатион-трансферазы на 48,3 % ($p<0,001$), глутатионредуктазы на 71,1 % ($p<0,001$), глутатионпероксидазы на 79,2 % ($p<0,001$), снижением уровней SH-групп тиолов на 78,4 % ($p<0,001$) и восстановленного глутатиона на 82,6 % ($p<0,001$), а также приводила к увеличению в 3,4 раза ($p<0,001$) нитротирозина в коре головного мозга в сравнении с показателями группы псевдо-оперированных животных.

Обоснован клинико-фармакологический подход к дифференцированному назначению нейропротективных препаратов (цитиколина, тиоцетама, кортексина) на основе изучения влияния каждого препарата на состояние антиоксидантной системы организма, когнитивные функции и функциональное состояние головного мозга. Показана эффективность и целесообразность использования метода биоадаптивного управления в комплексной терапии больных ХИМ.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия), когнитивные расстройства, оксидативный стресс, система глутатиона, гомоцистеин, окислительная модификация белков, антитела к NR2-пептиду, белок S100B, цитиколин, тиоцетам, кортексин, биоадаптивное управление.

ABSTRACT

Demchenko A. V. Chronic cerebral ischemia (aspects of pathogenesis, diagnostics and treatment). – Manuscript.

Thesis for the Degree of Doctor of Medical Sciences, speciality 14.01.15 – Nervous Diseases. – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2017.

This thesis is dedicated to the correction of chronic cerebral ischemia (CCI) pathogenesis conception, the optimization of diagnostic measures when CCI occurs on the base of analysis of the results of complex investigation of molecular and biochemical, hemodynamic, neurologic, neurovisualization and neurophysiologic data among the examined patients with CCI, the determination of predictors of its progress and optimization of treatment approach by means of pathogenous substantiation of differential usage of neuroprotective drugs and method of bioadaptive control in a complex therapy of these patients.

Due to the results of investigation it was established the decrease of endogenous antioxidant system of glutathione to the extent of growing progressively worse a discirculatory encephalopathy stage in blood plasma and in hemolysate of erythrocytes against a background of activation proteins oxidative modification processes that were accompanied by the development and progress of cognitive disorders. It was revealed some changes of biomarkers contents (homocysteine, antibodies to NR2-peptide and S100B protein) among the patients due to the stage of discirculatory encephalopathy and intensity of cognitive disorders.

It was established a fact that a disbalance of glutathione antioxidant system, increase of glutathione content in plasma, its decrease in hemolysate of erythrocytes and the decrease of stable NO metabolites was an important link in CCI progress associated with endothelial dysfunction. The most informative independent predictor of CCI progress among the patients with discirculatory encephalopathy was S100B protein level in a blood serum.

Due to the experimental investigation it was specified the pathogenous value of oxidative and nitrosative stress in ischemic lesion of brain.

It was justified the reasons for the differential prescription of neuroprotective drugs (citicoline, tiocetam, cortexin) among the patients with CCI taking into account the revealed advantages of their action on clinico-neuropsychological, biochemical and neurophysiologic parameters. It was shown the efficiency and practicability of bioadaptive control method in complex therapy among the patients with CCI.

Key words: chronic cerebral ischemia (discirculatory encephalopathy), cognitive disorders, oxidative stress, glutathione system, homocysteine, oxidative modification of proteins, antibodies to NR2-peptide, S100B protein, citicoline, tiocetam, cortexin and bioadaptive control.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФГ	- альдегідфенілгідрозони	ЛКР	- легкі когнітивні розлади
АФК	- активні форми кисню	ЛПВЩ	- ліпопротеїди високої щільності
АГ	- артеріальна гіпертензія	ЛПНЩ	- ліпопротеїди низької щільності
АБ	- атеросклеротичні бляшки	МРТ	- магнітно-резонансна томографія
АСПР	- абсолютна спектральна потужність ритму	ОМБ	- окислювальна модифікація білків
БЕА	- біоелектрична активність мозку	ОТ	- особистісна тривожність
БЗЗ	- біологічний зворотний зв'язок	ПКР	- помірні когнітивні розлади
БТЛД	- батарея тестів на лобну дисфункцію	РТ	- реактивна тривожність
БЦА	- брахіоцефальні артерії	СВД	- синдром вегетативної дисфункції
ВГ	- відновлений глутатіон	СОД	- супероксиддисмутаза
ВСА	- внутрішня сонна артерія	I, II, III ст.	- стадія
ВСПР	- відносна спектральна потужність ритму	ТМГ	- тест малювання годинника
ВШВП	- викликаний шкірний вегетативний потенціал	УРПУ	- умовне рефлекторне пасивне уникнення
ГГЦ	- гіпергомоцистеїнемія	ЦВЗ	- цереброваскулярні захворювання
ГПО	- глутатіонпероксидаза	ХІМ	- хронічна ішемія мозку
ГР	- глутатіонредуктаза	ХС	- холестерин
ГТ	- глутатіонтрансфераза	AUC	- Area Under the Curve
ГЦ	- гомоцистеїн	MMSE	- Mini Mental State Examination
ДЕ	- дисциркуляторна енцефалопатія	MoCA	- Монреальська шкала когнітивної оцінки
ДС	- дуплексне сканування	NO	- оксид азоту
ЕД	- ендотеліальна дисфункція	NR2-	- пептидний фрагмент NMDA-рецептору
ЕЕГ	- електроенцефалографія	Se	- Sensitivity (чутливість)
ЗСА	- загальна сонна артерія	SH-групи	- відновлені групи тіолів
КВП	- когнітивний викликаний потенціал	Sp	- Specificity (специфічність)
КІМ	- комплекс інтима-медіа	Vps	- максимальна систолічна швидкість кровотоку
КТ	- комп'ютерна томографія	ТАМАХ	- усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку
КР	- когнітивні розлади		
КФ	- когнітивні функції		
КФГ	- кетонфенілгідрозони		
ЛП	- латентний період		