

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

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

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Науковий консультант:
Боброва Валентина Іванівна
доктор медичних наук, професор

Київ–2017

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	4
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	19
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	57
2.1. Загальна характеристика хворих.....	57
2.2. Методи дослідження.....	63
РОЗДІЛ 3. НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ	77
РОЗДІЛ 4. НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ.....	91
4.1. Особливості біоелектричної активності головного мозку у хворих на хронічну ішемію мозку.....	91
4.2. Дослідження когнітивного викликаного потенціалу P300 у хворих на хронічну ішемію мозку.....	99
4.3. Дослідження викликаних шкірних вегетативних потенціалів у хворих на хронічну ішемію мозку.....	104
РОЗДІЛ 5. ХАРАКТЕРИСТИКИ СТАНУ СУДИННОЇ СТІНКИ БРАХІОЦЕФАЛЬНИХ АРТЕРІЙ ТА ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ.....	110
РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ, ОКИСЛЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ ТА ВМІСТУ БИОМАРКЕРІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ.....	126
РОЗДІЛ 7. ЗІСТАВЛЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНО-БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ З НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНИМИ, НЕЙРО-	

ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ, СТАНОМ СУДИННОЇ СТІНКИ ТА СТРУКТУРНИМИ ЗМІНАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ.....	148
РОЗДІЛ 8. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ НА МОДЕЛІ ТВАРИН ПАТОБІОХІМІЧНИХ ФАКТОРІВ ІШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ.....	178
РОЗДІЛ 9. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ	192
9.1. Нейропротективна терапія у хворих на хронічну ішемію мозку.....	192
9.2. Метод біоадаптивного управління в комплексній терапії хворих на хронічну ішемію мозку.....	223
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	230
ВИСНОВКИ.....	288
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	292
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	294
ДОДАТОК А. Результати нейрофізіологічного дослідження у хворих на хронічну ішемію мозку.....	349
ДОДАТОК Б. Особливості церебральної гемодинаміки у хворих на хронічну ішемію мозку.....	369
ДОДАТОК В. Показники системи глутатіону та окислювальної модифікації білків залежно від структурних змін головного мозку у хворих на хронічну ішемію мозку	379
ДОДАТОК Г. Динаміка показників біоелектричної активності головного мозку у хворих на ХІМ під впливом лікування.....	384

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФГ	- альдегідфенілгідрозони
АФК	- активні форми кисню
АГ	- артеріальна гіпертензія
АБ	- атеросклеротична бляшка
АСПР	- абсолютна спектральна потужність ритму
АТ	- артеріальний тиск
БЕА	- біоелектрична активність
БЗЗ	- біологічний зворотний зв'язок
БТЛД	- батарея тестів на лобову дисфункцію
БЦА	- брахіоцефальні артерії
ВНС	- вегетативна нервова система
ВСПР	- відносна спектральна потужність ритму
ВШВП	- викликаний шкірний вегетативний потенціал
ВР	- вена Розенталя
ВГ	- відновлений глутатіон
ВСА	- внутрішня сонна артерія
ГГЦ	- гіпергомоцистеїнемія
ГПО	- глутатіонпероксидаза
ГР	- глутатіонредуктаза
ГТ	- глутатіонтрансфераза
ГЦ	- гомоцистеїн
ДЕ	- дисциркуляторна енцефалопатія
ДС	- дуплексне сканування
ЕД	- ендотеліальна дисфункція
ЕЕГ	- електроенцефалографія
ЗСА	- загальна сонна артерія
ІМТ	- індекс маси тіла
КВП	- когнітивний викликаний потенціал

КІМ	- комплекс інтима-медіа
КТ	- комп'ютерна томографія
КР	- когнітивні розлади
КФ	- когнітивні функції
КФГ	- кетондінітрофенілгідразони
ЛП	- латентний період
ЛКР	- легкі когнітивні розлади
ЛПВЩ	- ліпопротеїди високої щільності
ЛПГ	- лобово-потиличний градієнт
ЛПНЩ	- ліпопротеїди низької щільності
МРТ	- магнітно-резонансна томографія
ОА	- основна артерія
ОМБ	- окислювальна модифікація білків
ОТ	- особистісна тривожність
ПКР	- помірні когнітивні розлади
РТ	- реактивна тривожність
СВД	- синдром вегетативної дисфункції
СМА	- середня мозкова артерія
СОД	- супероксиддисмутаза
I, II, III ст.	- I, II, III стадія
ТГ	- тригліцериди
ТМГ	- тест малювання годинника
УРПУ	- умовне рефлексорне пасивне уникнення
ХА	- хребетна артерія
ХС	- холестерин
ХІМ	- хронічна ішемія мозку
ЦВЗ	- цереброваскулярні захворювання
AUC	- Area Under the Curve
MMSE	- Mini Mental State Examination

MoCA	- Монреальська шкала когнітивної оцінки
NO	- оксид азоту
NR2-пептид	- пептидний фрагмент NMDA-рецептору
PI	- індекс пульсативності
RI	- індекс резистивності
Se	- Sensitivity (чутливість)
SH-групи	- відновлені групи тіолів
Sp	- Specificity (специфічність)
TAMAX	- усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку
Vps	- максимальна систолічна швидкість кровотоку

ВСТУП

Соціально-економічні перетворення, зміни умов та темпів життя, постаріння населення в сучасному світі, призвели до значного зростання цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ), а наслідки руйнівного впливу їх ускладнень на загрозу та якість життя, працездатність та інвалідність населення стали значним тягарем для суспільства [19, 36, 45, 123, 352, 433]. За оцінками ВООЗ смертність від ЦВЗ займає третє місце у світі, щорічно реєструється 6,2 млн померлих [118, 149].

ЦВЗ стали глобальною медико-соціальною проблемою і для України. За даними МОЗ України в 2014 р було офіційно зареєстровано понад 2,5 млн хворих на ЦВЗ [148]. Високі показники смертності (2014 р. – 204,8 і прогнозована до 2030 р. – 217-225 на 100 тис. населення) [213] та інвалідності, величезні витрати на лікування, реабілітацію, вторинну профілактику, догляд за хворими роблять проблему ЦВЗ в Україні загальнонаціональною [19, 36, 82, 123, 149, 172].

Зростання поширеності ЦВЗ обумовлено збільшенням в їх структурі хронічних повільно прогресуючих форм, які становлять більш 90 % [82, 148]. 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 [75]. В Україні для визначення хронічних форм ЦВЗ використовуються синонімічні терміни – хронічна ішемія мозку (ХІМ) та дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ) [19, 82, 150].

Проблемі ХІМ присвячені 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 [6, 131, 146, 250, 264], розробці алгоритмів лікування [148, 149, 209, 212]. За вираженістю симптоматики встановлено об'єктивну клінічну різницю між стадіями ДЕ, яка і сьогодні залишається суттєво значимою для прийняття діагностичних, лікувальних та експертних рішень [2, 6, 150, 265].

На сьогодні ХІМ є найбільш частим чинником розвитку набутих когнітивних розладів (КР), які здатні прогресувати до деменції [76, 103, 148, 155, 209]. Саме цим визначається актуальність ранньої діагностики КР та своєчасного призначення адекватної терапії, з динамічною оцінкою її ефективності у хворих на ХІМ [41, 51, 103, 463].

Першими проявами ХІМ є психоемоційні та вегетативні порушення, які поряд з КР негативно впливають на якість життя та працездатність хворих [25, 75, 214, 232], що робить актуальним своєчасну діагностику та ранню корекцію цих порушень немедикаментозним методом адаптивного управління з біологічним зворотним зв'язком (БЗЗ), або БЗЗ-терапією, заснованою на зверненні до природних ресурсів людського організму [17, 33, 170, 385, 400]. Але даних про використання БЗЗ-тренінгів у хворих з серцево-судинними захворюваннями недостатньо, а у хворих на ХІМ БЗЗ-терапія в Україні не використовувалась.

Багатофакторність механізму розвитку ХІМ доведена чисельними дослідженнями [147, 163, 212, 209, 316, 409]. Але на сьогодні жоден з вивчених факторів в цілому не пояснює вираженість когнітивного дефіциту, клінічні прояви при різних стадіях ДЕ, що підтверджує складність проблеми вивчення механізму виникнення та прогресування ХІМ і обумовлює подальші дослідження.

Доведено, що клінічні прояви ХІМ та структурні зміни головного мозку обумовлені пригніченням біоенергетичних процесів, розвитком глутаматної «ексайтотоксичності», гіперпродукцією активних форм кисню (АФК), зниженням активності антиоксидантних систем, активацією апоптозу

в мозковій тканині [91, 163]. 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 [96, 129, 353].

В умовах ішемії, при інгібуванні глутатіон-залежних ферментів відбувається окислювальна модифікація низькомолекулярних тіолів, утворення гомоцистеїну (ГЦ) і, як наслідок, порушення транспорту оксиду азоту (NO) та його біодоступності, що має ключову роль у формуванні ендотеліальної дисфункції (ЕД) [13, 163, 187, 199, 441].

В патогенезі ЦВЗ поряд з порушеннями нейрометаболізму певне значення має і церебральна дисциркуляція, яка також пов'язана з розвитком ЕД [73, 107, 235, 409].

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 [69, 190]. 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 ГЦ та стабільних метаболітів 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 [316, 342], що базується на результатах нейропсихологічного тестування хворих [280, 392], 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 [16, 87, 314, 384] та антитіла до пептидного фрагменту NMDA-рецептору (NR2-пептиду) [32, 57, 182, 407]. 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 [13, 151, 174].

Вивчення патобіохімічних механізмів, які індуються 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 (ТГ)), 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 ГЦ 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 симпозіумі 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.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

ЦВЗ займають провідне місце серед основних причин смертності та інвалідності населення [36, 45, 123, 172, 209, 230]. Поширеність ЦВЗ обумовлена збільшенням хронічних, повільно прогресуючих форм, які позначаються у вітчизняній літературі та клінічній практиці терміном ХІМ або ДЕ [82, 150, 155, 209]. За даними офіційної статистики МОЗ України, в країні біля 5,6 % населення страждають на ХІМ, зі збільшенням темпів зростання за останні десять років майже удвічі [150]. Перебіг ХІМ може ускладнюватись розвитком гострих порушень мозкового кровообігу (транзиторних ішемічних атак, мозкових інсультів), судинної деменції, які значно впливають на якість життя не тільки самих пацієнтів, а й їх родичів, а також є частою причиною як тимчасової, так і стійкої втрати працездатності, що акцентує значущість цієї проблеми [77, 131, 150, 155, 172, 198].

Термін ДЕ був запропонований ще у 1958 г. провідними неврологами Г.А. Максудовим та В.М. Коганом [139]. Цей термін визначав синдром багатогогнищевого (дифузного) ураження головного мозку, який обумовлений хронічною судинною мозковою недостатністю та/або повторними епізодами гострих порушень мозкового кровообігу (дисгемія, транзиторна ішемічна атака, інсульт) і характеризувався повільним прогресуючим перебігом з розвитком поступово зростаючих дефектів функцій головного мозку [265].

Розвиток методів нейровізуалізації дозволив ще раз звернути увагу на патогенетичні механізми ХІМ. Встановлено, що поряд з хронічною ішемією та гіпоксією, які призводять до розвитку дифузних змін білої речовини головного мозку, значний внесок в розвиток ДЕ надають гострі порушення

мозкового кровообігу – з клінічними або/та без клінічних проявів інсульту. Інсульти без клінічних проявів отримали дефініцію «німі інфаркти» та протікають з нетиповою, стертою клінічною симптоматикою, яка клінічно не дозволяє діагностувати інсульт. За результатом повторних таких інфарктів у подальшому утворюються вогнищеві ураження мозку, що й обумовлює прогресування ХІМ [465].

Тому професором Н.Н. Яхно у 2001 р. запропоновані зміни в терміні ДЕ: «дисциркуляторна енцефалопатія – це синдром різної етіології, який проявляється прогресуючими неврологічними, нейропсихологічними та психічними порушеннями, що розвиваються після повторних гострих порушень мозкового кровообігу та/або хронічної недостатності мозкового кровообігу» [161].

Поділення ЦВЗ на форми має умовний характер, бо гостра і хронічна форми мають єдині етіологічні фактори та інсульт, як правило, розвивається на фоні ХІМ, являючись проміжною або завершеною стадією ЦВЗ [253]. Використання для визначення хронічних форм декілька синонімічних діагностичних формулювань (ХІМ, ДЕ, хронічна церебральна недостатність, хронічна судинна мозкова недостатність, ішемічна хвороба мозку тощо) відображає еволюційний пошук вивчення цієї проблеми і звертає увагу на відсутність єдиного погляду на патогенетичні аспекти цієї патології навіть сьогодні [76, 150], обумовлюючи подальші дослідження.

Згідно МКХ-10 близькими до ДЕ за змістом є стани, позначені як закупорка і стеноз церебральних або прецеребральних артерій, таких, що не призводять до інфаркту мозку (І 65*, І 66*); інші цереброваскулярні хвороби (І 67), зокрема церебральний атеросклероз – атерома артерій мозку (І 67.2), прогресуюча судинна лейкоенцефалопатія – хвороба Бінсвангера (І 67.3), гіпертензивна енцефалопатія (І 67.4), інші уточнені ураження судин мозку (І 67.8), зокрема ішемія мозку (хронічна), цереброваскулярна хвороба неуточнена (І 67.9) [150, 209].

Вважається, що термін ХІМ характеризує патофізіологічний стан, який підтверджується інструментальними методами, і включає будь які наслідки ішемічного ураження головного мозку [6, 76, 123].

Таким чином, сучасне визначення: «ХІМ – повільно прогресуюче порушення мозкового кровообігу багато вогнищового або дифузного характеру, що виникає внаслідок поступового накопичення ішемічних і вторинних дегенеративних змін у головному мозку, які обумовлені повторними ішемічними епізодами внаслідок розвитку атеросклеротичного процесу та/або артеріальної гіпертензії (АГ)» [209].

На сьогодні відмінною особливістю традиційних факторів ризику розвитку ЦВЗ є суттєве «омолодження» атеросклерозу та АГ. Так, маніфестація захворювання на тлі атеросклерозу стала зустрічатись навіть у 30-40 річних хворих, що значно вплинуло на алгоритм діагностики в пацієнтів різних вікових груп [46, 361, 367].

Традиційними факторами ризику ЦВЗ залишаються АГ, гіперхолестеринемія, цукровий діабет, порушення серцевого ритму, надлишкова маса тіла, паління, гіподинамія. Провідним чинником виникнення небезпечних серцево-судинних ускладнень, таких як інсульт, інфаркт міокарда, раптова смерть, є кінцева точка атеросклеротичного процесу – дестабілізація та розрив артеріальної бляшки (АБ). В основі розвитку і прогресування атеросклерозу та АГ лежать ЕД, оксидативний стрес та неспецифічне системне запалення [13, 163, 226, 409, 441, 468].

Але в останній час у науковій літературі широко обговорюється ряд нових факторів ризику ХІМ, таких як хронічний стрес, що знижує неспецифічну резистентність організму [72, 94] та ГГЦ, яка навіть становить альтернативу гіперхолестеринемії [5, 367, 415]. Хронічний емоційний стрес [72], у поєднанні з несприятливими екологічними факторами, призводить до раннього розвитку патоморфологічних та нейродинамічних змін у тканині головного мозку, а саме: послаблення біосинтезу білка в нейронах,

порушення проникності клітинних мембран, зниження активності ендогенної антиоксидантної системи [10, 452].

ГЦ, як вважають дослідники, пошкоджує ендотелій кровоносних судин та полегшує відкладення ХС й адгезію тромбоцитів, що призводить до прискореного прогресування атеросклерозу, тромбоутворення і розвитку асоційованих захворювань, таких як венозні тромбози, ішемічна хвороба серця, ХІМ [31]. Тому сьогодні ГЦ вважають вагомим модифікованим предиктором серцево-судинних захворювань: інфаркту міокарда, інсульту, венозної тромбоемболії, атеросклерозу [12, 48, 231, 292, 394], а також вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку [5, 12, 292]. ГЦ негативно впливає на механізми, які беруть участь у регуляції судинного тонуусу, ліпідного обміну, коагуляційного каскаду, що може призводити до атеросклеротичних змін у стінках кровоносних судин [5, 241, 292].

Клінічна картина ХІМ різноманітна, але в переважній більшості випадків в клініці домінують неврологічні, психоемоційні та КР лобової дисфункції, що відображає патогенетичне підґрунтя та локалізацію патологічного процесу [94, 99, 131, 150, 223, 228].

За сучасними уявленнями для встановлення діагнозу ХІМ необхідно мати клінічні критерії та підтверджені інструментально (КТ, МРТ) морфологічний субстрат судинного захворювання: лейкоареоз, вогнищеві зміни, мультиінфарктний стан, церебральна атрофія [105, 131, 136, 150, 228, 248]. Комплексний клініко-морфологічний підхід став підґрунтям для вітчизняної класифікації ДЕ, при якій виділяють три стадії [150].

Найбільш частими клінічними проявами ХІМ є КР, які визначаються вже на ранніх стадіях майже у 87-92 % пацієнтів, можуть бути головним діагностичним критерієм, найкращим показником для оцінки прогресування стадії ДЕ та ефективності терапії [55, 131]. Згідно останнього перегляду Американського керівництва з діагностики та статистики психічних розладів

(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases - DSM-V), під КР визначають зниження порівняно з преморбідним рівнем однієї або декількох вищих мозкових функцій: сприйняття, пам'яті, праксису, управляючій функції, уваги, мови, соціального інтелекту [325]. Залежно від ступеня вираженості КР класифікують легкі, помірні та виражені. У більшості випадків помірні когнітивні розлади (ПКР) прогресують і в подальшому трансформуються в деменцію [25, 76, 150, 191].

Важливими, як з клінічної, так і з прогностичної точки зору, є зміни саме у виконавчих функціях мозкової діяльності [103, 109, 427]. Виконавчі функції є основними в забезпеченні інтегративної діяльності мозку та поведінки людини. Порушення корково-підкоркової взаємодії викликає синдром «роз'єднання», який полягає в основі розвитку когнітивного дефіциту при судинних захворюваннях головного мозку та проявляється порушеннями виконавчих функцій [274].

Для клінічної картини ХІМ характерно прогресуюче наростання КР, які досягають на пізніх етапах рівня деменції [76, 131, 150, 155, 184, 209].

Про судинний генез КР свідчать: наявність факторів ризику ЦВЗ, які підтверджені анамнестично, клінічно або інструментально; ознаки ураження мозкових судин та/або речовини головного мозку; наявність ступеневого прогресування КР з чергуванням періодів погіршення, часткового регресу або відносної їх стабілізації [197].

За останні роки інтенсифікувались дослідження стосовно розробки критеріїв, етіології, патогенезу та лікування судинних КР [25, 77, 150, 197, 209, 212], що обумовлено зростанням поширеності КР за рахунок поширеності судинних факторів ризику, постарінням населення, збільшенням захворюваності на ЦВЗ, впровадженням нових медичних технологій з вивченням структурних та функціональних змін головного мозку, створенням нових лікарських засобів для лікування КР [51, 52, 146, 187, 197, 269]. На сьогодні велика увага приділяється саме додементним КР,

хоча до недавнього часу найбільший інтерес у науковців викликала проблема діагностики та лікування деменції.

Своєчасна діагностика судинних додементних КР має важливе практичне значення для забезпечення якості життя та збереження працездатності хворих [74, 103, 148, 193, 209, 429]. ЦВЗ – друга за частотою причина КР, які призводять до судинної деменції у 10 – 15 % випадків [21, 55, 201]. Відомо, що КР можуть виникати при різній локалізації патологічних змін у головному мозку: білій речовині півкуль, коркових і підкоркових структурах мозку [55, 76, 150, 274]. А наявність гідроцефалії у хворих на ХІМ поглиблює вираженість когнітивного дефіциту та може бути предиктором розвитку судинної деменції [162]. Однак, на початкових стадіях розвитку КР, нерідко виникають труднощі їх об'єктивізації та контролю за ефективністю проведеного лікування. При судинних захворюваннях головного мозку КР є потенційно курабельними, розвитку їх можна запобігти, або уповільнити їх прогресування [55, 76, 150, 209, 274], і тому діагностика КР на початкових стадіях захворювання набуває особливого значення.

Синдром ПКР призводить до збільшення смертності, інвалідності пацієнтів, залучення великих медичних витрат, знижує якість та тривалість життя [383]. КР негативно впливають на перебіг основного захворювання. У хворих із синдромом ПКР вищі ризики розвитку хвороби Альцгеймера та летального виходу, порівняно з особами зі збереженими КФ, навіть самі КР можуть бути незалежним фактором ризику інсульту [315].

Одним із серйозних ускладнень інсульту можуть стати КР [77, 110, 150, 257, 313]. Поширеність постінсультних КР за даними різних авторів складає 35 – 85 % [110, 257]. Основні фактори ризику постінсультних КР - похилий вік, повторний характер інсульту, низький рівень освіти, виражений лейкоареоз і/або атрофія гіпокампу за даними МРТ, інсульт лівопівкульної локалізації, поодинокі відносно невеликі інфаркти, що розташовані у

функціонально значимих у когнітивному плані («стратегічних») зонах, важкий супутній неврологічний дефіцит [61, 78, 274].

За даними багатьох авторів психоемоційні розлади, переважно тривожно-депресивного характеру, є одними з перших проявів ЦВЗ, спостерігаються у 60-90% хворих на ХІМ [25, 62, 76, 117, 214, 220] і поряд з КР призводять в подальшому до зниження працездатності та погіршення якості життя пацієнтів.

Скарги пацієнтів на головний біль, запаморочення, шум у вухах та зниження пам'яті часто пов'язані з наявністю тривожно-депресивного синдрому і ніяк не корелюють ні з тяжкістю АГ, ні з ураженням білої речовини головного мозку [185]. Встановлено, що депресивні симптоми асоціюються з підвищеним ризиком розвитку синдрому ПКР [274, 323]. Особлива увага сьогодні приділяється постінсультній депресії, яка більш виражена в пацієнтів з низькою якістю життя, самотніх і старшого віку [183, 298]. Вираженість проявів постінсультної депресії більш пов'язана з тяжкістю інсульту, ступенем функціональної залежності та вихідним станом КФ [183].

Важливою сполучною ланкою емоційного дискомфорту та цереброваскулярної симптоматики можна вважати вегетативні розлади. Встановлено тісний взаємозв'язок між цереброваскулярною патологією та дисфункцією вегетативної нервової системи (ВНС) [89, 152, 153, 159, 160, 165]. Вегетативні розлади, які є пусковими факторами ЦВЗ, присутні як на ранніх стадіях ДЕ, так і супроводжують прогресування ХІМ, та безумовно впливають на якість життя пацієнтів і призводять до їх соціальної дезадаптації [26, 89, 207, 215, 237]. Вегетативна дисфункція клінічно проявляється посиленням серцебиття або тахікардією, профузним потовиділенням, тремором, сухістю в роті не внаслідок прийому лікарських препаратів або спраги, задишкою і/або відчуттям задухи, болем або неприємними відчуттями в грудях, нудотою або відчуттям шлунково-

кишкового дискомфорту, приливами жару або холоду, парестезіями, запамороченням, слабкістю і невпевненістю при ходьбі. Психоемоційні та вегетативні розлади негативно впливають на стан КФ. При ХІМ, як правило, найбільш частіше ураженими церебральними структурами є гіпокамп, таламус, перікалозальні області, сочевицеподібне ядро, ділянки тім'яної та скроневої кори. Надсегментарні вегетативні розлади проявляються у вигляді перманентного або пароксизмального перебігу синдрому вегетативної дисфункції (СВД). У осіб із подібними проявами, зокрема, з вегетативними пароксизмами (панічними атаками), ризик розвитку церебрального інсульту вважається вищим [47]. Питання визначення панічних атак предикторами або наслідками недостатності мозкового кровообігу на сьогодні залишається невирішеним. Виявлена надмірна симпатична спрямованість вегетативного реагування може також сприяти тривожним переживанням. Вегетативна дисфункція, яка проявляється вазомоторною лабільністю, тахікардією або брадикардією, пітливістю, акроціанозом, ослабленням або посиленням дермографізму, коливанням артеріального тиску (АТ), вегетативно-судинними пароксизмами, може стати основою для панічного розладу [47]. Однак, різноманітність клінічної картини вегетативних синдромів, відсутність чітких вікових клінічних та фізіологічних критеріїв норми і патології створюють великі труднощі в трактуванні клінічних феноменів, аспектів їх патогенезу, що ускладнює адекватну терапію і робить цю проблему надзвичайно актуальною для клінічної практики.

Як відомо, для визначення вихідного вегетативного тону пацієнта використовуються спеціальні опитувальники, які заповнюються дослідником та/або самим пацієнтом, з розрахунком і оцінкою вегетативного індексу Кердо, коефіцієнта Хильдебрандта, а також проводяться дослідження хвилинного об'єму крові непрямим методом і кардіоінтервалографією [27]. Така програма обстеження дозволяє визначити тип вегетативного реагування та оцінити якість центральної регуляції вегетативної діяльності, але більшою

мірою вона спрямована на виявлення функціональних змін з боку серцево-судинної системи, що не цілком задовольняє потреби лікарів-неврологів.

У зв'язку з цим, об'єктивна оцінка змін з боку ВНС, розлади якої мають місце при ХІМ, є важливою для оптимізації лікувальних заходів. У практиці невролога для оцінки вираженості вегетативних розладів широко використовується схема О.М. Вейна. Але найбільш інформативним та чутливим методом оцінки функціонального стану ВНС є дослідження показників ВШВП [27]. Метод реєстрації ВШВП дозволяє об'єктивно оцінити стан ВНС, у тому числі її надсегментарної ланки (задні відділи гіпоталамусу, активуючу ретикулярну формацію, лімбічні структури), а також оцінити її реактивність та вегетативний профіль [26, 41, 42].

За показниками ВШВП оцінюється робота всіх блоків вегетативної регуляції в цілому. Тому, ВШВП є не тільки рефлексом, але й показником стійкості системи вегетативного регулювання. Метод реєстрації ВШВП дозволяє вірогідно підтвердити наявність вегетативної дисфункції і визначити направленість загального тонуусу ВНС [41]. Таким чином, удосконалення діагностичних підходів до СВД при ХІМ забезпечить оптимізацію лікувальної тактики для цієї категорії хворих.

Надзвичайно важливим фактором розвитку ХІМ, що підтверджено багаточисельними дослідженнями, є формування прогресуючої недостатності мозкового кровообігу, що ініціює структурні зміни речовини головного мозку [54, 95]. Ультразвукове дослідження дозволяє виявити в загальних сонних артеріях (ЗСА) ознаки як гіпертрофії судинної стінки, за визначенням товщини комплексу інтима-медіа (КІМ), так і атеросклеротичного ураження судин (визначається наявність, розміри та кількість АБ), а також діаметр, особливості ходу, ступінь стенозу судин, кількісні та якісні характеристики кровотоку в артеріальній та венозній системах, а також екстравазальні впливи на досліджувані судини [88, 108, 132, 282, 297, 317]. За сучасними міжнародними рекомендаціями для визначення товщини КІМ запропоновано

досліджувати задню стінку ЗСА, оскільки її візуалізація можлива практично в 100 % випадків [8]. Клінічно значимою локалізацією АБ є зона біфуркації ЗСА. Так, у віці від 18 до 99 років поширеність каротидного атеросклерозу складає 25,4 % у чоловіків та 26,4 % у жінок [423].

При діагностиці стану артеріального русла хворих не достатньо визначати тільки товщину КІМ ЗСА, а необхідно вимірювати й діаметр судин [312] у зв'язку з їх ремоделюванням, що є наслідком не тільки атеросклеротичного ураження артерій, а й відповіддю на збільшення потоку та напруги артеріальної стінки при АГ [8, 128].

ХІМ може бути обумовлена не тільки атеросклеротичними стенозами [138], а й патологічними деформаціями та аномаліями розвитку БЦА (патологічні звивистості, гіпо- та аплазії) [35, 46, 308, 422]. У розвитку вторинних судинних деформацій важливу роль відіграють атеросклероз, АГ, паління та цукровий діабет [10, 18, 81, 140, 253]. Вважається, що вигин судини формується, як компенсаторна реакція на АГ на тлі структурних змін судинної стінки, порушень процесів регуляції клітинного гомеостазу, системної імунізапальної реакції тощо [281].

На сьогодні відсутня загальноприйнята класифікація патологічних деформацій сонних артерій, але в клінічній практиці найбільш часто використовується класифікація, що запропонована J.Weibel, W.S.Fields (1965), за якою виділяються три види деформацій: звивистість (tortuosity) – С- та S-подібні звивистості сонних артерій, з виключенням гострих кутів; кінкінг (kinking) – перегин судини під кутом; койлінг (coiling) – петлеутворення [406]. До першої групи цієї класифікації J.Vollmar (1976) додав подовження (elongation) [466].

При ХІМ спостерігаються С- та S-подібні звивистості БЦА, при інсультах – кінкінг та петлеутворення, при транзиторних ішемічних атаках частіше відмічаються двосторонні патологічні зміни судин, а при

односторонній патології судин можливий асимптомний перебіг захворювання [186, 408].

Поряд зі змінами форми артерій, важливою є оцінка змін гемодинамічних показників кровотоку. Дезорганізація ламінарного кровотоку, виникнення турбулентності та розширення доплерівського спектру частот у зоні деформації судини є загальноприйнятими критеріями гемодинамічної звивистості БЦА [128].

Враховуючи те, що атеросклеротичне ураження БЦА на стадії сформованих АБ погано піддається терапевтичній корекції, на сьогодні особлива увага приділяється пошуку нових, більш інформативних маркерів, які сприяють прогресуванню атеросклерозу [101, 174, 460] та ХІМ в цілому. Крім того, не викликає сумніву, що виникнення всього спектру цереброваскулярної патології вже не можна пояснити лише наявністю загальновідомих чинників ризику, особливо у молодих осіб. Тому, виникає необхідність пошуку нових предикторів судинної патології та методів їх корекції [151, 174, 242]. А розвиток сучасної лабораторної діагностики дозволяє встановити патологічні зміни не тільки на клітинному, а й навіть на молекулярному рівнях.

Відомо, що ХІМ призводить до структурних змін головного мозку: лейкоареозу (дифузних змін білої речовини) і церебральної атрофії, яка проявляється розширенням субарахноїдального простору і шлуночкової системи, а також утворенням постішемічних вогнищ. Дифузні зміни білої речовини головного мозку призводять до роз'єднання коркових та підкоркових церебральних структур, що обумовлює характерну клінічну картину ХІМ – формування когнітивних, психоемоційних та інших неврологічних розладів [76, 131, 243, 414, 465]

На сьогодні велике значення в діагностиці судинних КР мають сучасні методи нейровізуалізації, які дозволяють визначити коркові та підкоркові інфаркти, дифузне ураження білої речовини головного мозку, амілоїдну

ангіопатію, а також генетичні судинні захворювання – ЦАДАСИЛ [59, 309, 424, 474]. Найбільш частим чинником розвитку судинних КР є збільшення кількості корково/підкоркових інфарктів [61, 318], або прогресуюче розрідження білої речовини головного мозку (лейкоареоз) [61, 417].

КР при ХІМ корелюють з об'ємом ураження мозкової тканини [131] та наявністю «німих» інфарктів (вогнищ менш 15 мм в діаметрі) [278], що за даними літератури складають 20-30 % від всіх інсультів і в основі розвитку яких лежать захворювання дрібних судин [146, 278, 424, 431]. Наявність «німих» інфарктів у 2 рази збільшує ризик виникнення деменції в осіб похилого віку [465]. У зв'язку із збільшення осіб похилого віку та розвитком нейровізуалізаційних технологій частіше стали виявлятися асимптомні інфаркти, які клінічно не проявляються неврологічним дефіцитом та не завжди свідчать про інсульти в анамнезі [431]. Зазначено, що у 44 % хворих із лакунами були відсутні дані за інсульт та транзиторну ішемічну атаку в анамнезі [360]. За останніми даними встановлено, що на кожен інсульт припадає не менше чотирьох-п'яти «німих» інфарктів, які розвиваються без клінічних симптомів гострого порушення мозкового кровообігу [200].

При КР важливим морфологічним субстратом є ураження білої речовини в перивентрикулярних зонах головного мозку. При ураженні понад 10 % об'єму білої речовини півкуль головного мозку виникають клінічно значимі судинні КР [295].

Дифузні зміни білої речовини головного мозку в значній мірі пов'язані з розвитком капілярнопатії [59]. У зонах лейкоареозу щільність капілярів на 20 % менша, ніж у незмінних зонах білої речовини головного мозку, що разом з ЕД є одним з патогенетичних механізмів судинного ураження [20].

В діагностиці КР, окрім нейропсихологічного тестування, вважається важливим використання сучасних нейрофізіологічних методів оцінки КФ, які дозволяють отримати максимально об'єктивну інформацію про їх стан, на

підставі реєстрації й аналізу ендogenous подій, що відбуваються в головному мозку та пов'язаних з реалізацією цих функцій [42].

Саме з цією метою можливо використання методики реєстрації КВП Р300 [41, 42, 419, 420]. Слід зазначити, що при реєстрації КВП Р300 не просто виділяється реакція на стимул за приходом аферентації, а й аналізуються ендogenous події, які відбуваються в головному мозку, що пов'язані з розпізнаванням і запам'ятовуванням значимих стимулів, активацією уваги, тобто з характеристиками, які властиві КФ [41, 419]. На сьогодні не існує загально визнаних положень, які саме структури головного мозку беруть участь у генерації КВП Р300 (гіпокамп, лобова, тім'яна ділянки, підкоркові структури, таламус) і саме які когнітивні властивості вони відображують [41, 254].

За даними різних авторів, пік КВП Р300 уявляє собою складну гетерогенну хвилю, що є нейрофізіологічним корелятом емоційних та когнітивних процесів і відображає неспецифічну активацію мозку [4,19]. КВП Р300 має широку топографію розподілу на поверхні голови, з переважанням у лобово-центральної і рідше – у тім'яно-центральної відведеннях. Так, за даними багатоканального запису, Р300 максимально виражений у лобовій (45 %), центральній (45%) та тім'яній (10%) ділянках [41, 42]. Ранні компоненти КВП Р300 відображають сенсорну частину, яка пов'язана з фізичними параметрами стимулу, а також зі специфічною та неспецифічною активацією систем прийому та обробки інформації, що характеризують етап сприйняття стимулу [41, 42, 179]. Хвиля N2 пов'язана з впізнанням стимулу в скроневій ділянці. Одночасно із підключенням асоціативних тім'яних ділянок відбувається первинне впізнання і диференціювання стимулу, що проявляється негативністю в інтервалі 100-250 мс після стимулу [419]. КВП Р300 пов'язаний із заключним етапом ідентифікації стимулу, що потребує порівняння із зразком у пам'яті і прийняття рішення за відношенням пов'язаної з ним дією, тобто рахунку

стимулу. Хвиля P300 виникає в проміжку 300-400 мс після візуальної або слухової демонстрації стимулу. Компонент P300 відображає процеси розпізнання, запам'ятовування, порівняння стимулу та прийняття рішення [41, 42, 179].

Вважається, що при КР найбільше діагностичне значення мають такі параметри піку P300 КВП, як подовження латентного періоду (ЛП) або відсутність відповіді [419]. ЛП КВП P300 свідчить про тривалість інформаційної обробки стимулу у стратегічних когнітивних зонах, а амплітуда показує ступінь залучення невральних ресурсів до специфічного пізнавального процесу [41, 179, 419].

Використання методу реєстрації КВП P300 забезпечує можливість ранньої діагностики та своєчасної корекції КР з динамічним спостереженням за їх змінами [41, 51, 179, 254, 366, 412].

Когнітивний комплекс P300 є достатньо надійним показником змін КФ під впливом лікування, тому що він є параметром, який відображає процеси сприйняття та переробки отриманої інформації [42, 51, 114, 121, 179, 254]. За наковими даними тривалість ЛП P300 КВП характеризує стан оперативної пам'яті [41, 42, 179], дозволяючи дати їй кількісну оцінку, а амплітуда – рівень направленої уваги, а також може вказувати на зниження обсягу оперативної пам'яті, особливо при поєднанні з подовженням ЛП P300 [41, 42].

Для вивчення функціонального стану головного мозку сьогодні в клінічній практиці використовується неінвазивний маловитратний метод ЕЕГ [67, 112, 146, 219, 379, 450]. Між показниками нейронального метаболізму та показниками БЕА головного мозку існує певна кореляція та наростаюча церебральна ішемія тісно пов'язана з прогресуючими змінами параметрів ЕЕГ-патерна [146]. А використання кількісної ЕЕГ надає можливість діагностувати ішемію мозку на ранній стадії та розпочати своєчасну адекватну нейропротективну терапію, з подальшою нейрофізіологічною

оцінкою її ефективності в динаміці лікування [379]. Але, на сьогоднішній день існують роботи, які присвячені змінам БЕА головного мозку у хворих на ДЕ при I та II стадіях [21, 180], а вивчені данні особливостей БЕА залежно від вираженості КР у хворих на ХІМ малочисельні [21, 63, 79]. У наукових роботах, присвячених особливостям ЕЕГ у хворих з синдромом ПКР, наведені суперечливі дані [333, 426].

На сьогодні в інтерпретації кількісної ЕЕГ є актуальним когерентний аналіз. Його незалежність від амплітуди коливань сигналів з різних ділянок головного мозку дозволяє визначити рівень когерентності в осіб з різними типами ЕЕГ [85] та встановити функціональні зв'язки між різними ділянками кори великих півкуль головного мозку. А рівень функціонального зв'язку між різними відділами кори великих півкуль головного мозку повинен бути адекватним для оптимального виконання церебральної функції. Коефіцієнт когерентності дозволяє визнати, наскільки дві точки, що просторово віддалені одна від одної, працюють синхронно. Цей показник може бути зниженим або надмірно високим, що не забезпечує нормальну взаємодію мозкових структур та призводить до порушень функціонального стану головного мозку [80].

Розлади когнітивних та асоціативних функцій в умовах церебральної ішемії відбуваються на фоні виражених структурних змін головного мозку, обумовлених пригніченням процесів біоенергетики, розвитком глутаматної «ексайтотоксичності», гіперпродукцією АФК, зниженням активності антиоксидантних систем та активацією апоптозу [54, 163].

Протягом багатьох років сформовано уявлення, що в патогенезі ХІМ полягає прогресуюче дифузне ураження головного мозку, яке обумовлено наростаючою гіперперфузією тканини головного мозку [265]. Погіршення церебрального кровотоку призводить до гіпоксії в тканині головного мозку та розвитку каскада патобіохімічних реакцій (оксидативний стрес, ексайтотоксичність) [54, 393].

На сьогодні оксидативний стрес розглядається як важлива ланка в патогенезі ішемічного ураження головного мозку, підґрунтям якого є підвищення продукції похідних вільнорадикального окислення і перекисного окислення ліпідів з виснаженням антиоксидантних захисних механізмів організму [94, 113, 189].

Оксидативний стрес протікає в декілька стадій, найважливішою з яких є гіперпродукція АФК. До АФК належать супероксидний радикал, перекис водню, гідроксильний радикал, пероксидний радикал, синглетний кисень [142]. У вільно радикальних процесах поряд із АФК беруть участь і реактивні форми азоту. Для визначення механізмів, що включають гіперпродукцію реактивних форм азоту та ураження ними молекулярних компонентів клітини, Stamler J.S. et al., 1998 був запропонований термін «нітрозативний стрес (nitrosative stress)» [453]. В умовах нітрозативного стресу пероксинітрит здатний окислювати білкові SH-групи, утворюючи 3-нітротирозин [43], що і призводить до зниження вмісту SH-груп [142]. В умовах ішемії, при зниженні функціональної активності антиоксидантної системи, відбувається підсилене утворення АФК, як в клітині, так і поза клітиною. Наявність у нейроні достатньо активної тіолової антиоксидантної системи, яка здатна регулювати транспорт NO, забезпечує стійкість клітини до нітрозативного стресу — найбільш раннього нейро-деструктивного механізму в умовах ішемії [227, 410, 435]. В цьому напрямку є важливим вивчення стану антиоксидантної системи, у функціонуванні якої провідну роль відіграють низькомолекулярні та високомолекулярні тіолові сполуки. Тіолові сполуки – молекули, що мають в своєму складі SH-групи та дуже широко представлені в клітині у вигляді трипептиду глутатіону і численних білків [129, 130].

Встановлено, що на будь-який вплив внутрішнього або зовнішнього характеру тіол-дисульфідна система реагує зміною свого окислювально-відновного балансу, який можна характеризувати співвідношенням

концентрації SH- та SS- груп (SH/SS), або тіол-дисульфідним співвідношенням [129, 163].

Але багато тіолів: глутатіон, цистеїн, метіонін здатні значно обмежувати цитотоксичну дію вільних радикалів, що збільшує шанси нейрону «вижити» при ішемії [96, 327]. В умовах ішемії найбільше значення в захисті нейрону мають антиоксидантні ферменти: СОД, яка інактивує супероксидний радикал; каталаза, що каталізує розкладання пероксиду водню, який утворюється в процесі біологічного окислення; глутатіон-залежні ферменти (ГТ, ГР та ГПО), а також сполуки, які містять тіолові та селенові групи (цистеїн, метіонін і цистин) [163]. За останнє десятиріччя виявлені принципово нові особливості участі глутатіон-залежних ферментів: ГТ, ГР і ГПО в процесах проліферації, апоптозу, фолдингу білка, клітинного сигналіngu [163, 289, 347, 473]. ВГ – це трипептид, який складається з амінокислот глутаміна, цистеїна і гліцина, та є важливим внутрішньоклітинним антиоксидантом і відіграє особливу роль у підтримці клітинного редокс-статусу за участю в тіол-дисульфідному обміні, що забезпечує регуляцію цілого ряду функцій клітини, в першу чергу регуляцію генної експресії, активності окремих ферментів і ферментних систем за рахунок наявності сульфгідрильної групи цистеїна [129]. Зниження рівня ВГ нижче показників норми може служити індикатором порушення клітинного редокс-статусу [96]. Глутатіон регулює процеси диференціювання, проліферації та апоптозу клітин [329], а також запобігає дії АФК на тканини, тим самим забезпечуючи цитопротективний ефект [129, 434]. ВГ має власну антиоксидантну активність і виступає в ролі кофактору антиоксидантних ферментів, активність яких заснована на зміні редокс-потенціалу глутатіону, та є донором атомів водню. ГПО каталізує реакції, в яких відновлює пероксид водню до води і знешкоджує різні органічні ліпідні пероксиди, що утворюються в організмі при активації перекисного окислення ліпідів. Активність ГПО та швидкість утилізації пероксиду водню залежать від

концентрації ВГ у клітині [130]. ГТ належить значна роль у клітинних редокс-залежних реакціях. ГТ представлена суперсімейством ізоформ, які каталізують кон'югацію глутатіону з широким рядом неполярних з'єднань ендogenous та екзогенного походження, що містять електрофільні атоми вуглецю, сірки, азоту і фосфору, тим самим роблячи важливий внесок у захист клітини від можливої токсичної дії цих сполук. Відновлення гідропероксидів за допомогою ГПО та ГТ запобігає прогресуванню пероксидації та появі її вторинних метаболітів [234]. ГР каталізує реакцію відновлення глутатіону з окисленої його форми [96, 129, 163].

Важлива роль системи глутатіону в патогенезі ХІМ вже доведена рядом клінічних досліджень [9, 30, 210], але на сьогодні не досліджені зміни її стану у хворих залежно від стадії ДЕ, вираженості КР, стану судинної стінки БЦА.

В механізмах антиоксидантного захисту особлива роль належить й іншим антиоксидантним ферментам – СОД та каталазі. СОД – це внутрішньоклітинний фермент анти радикального захисту, який присутній майже в усіх клітинах організму, продукується ендogenous [346] та безпосередньо забезпечує обрив ланцюгів киснево-залежних вільно-радикальних реакцій [365]. Цей фермент каталізує реакцію дисмутації супероксидного аніон-радикалу з утворенням кисню та пероксиду водню, який здатний проникати через мембрани клітин [365]. У присутності іонів перехідних металів (зокрема Fe^{2+}) перекис водню може давати високо активний гідроксильний радикал. Цьому процесу перешкоджають високоактивні ферменти антиоксидантного захисту організму: каталаза і ГПО [451]. Каталаза – фермент, що відноситься до класу оксидоредуктаз, каталізує гетеролітичне розщеплення пероксиду водню на воду і кисень, та є синергістом СОД [38].

В умовах оксидативного стресу або підвищеного утворення АФК може відбуватися порушення у функціонуванні ферментів антиоксидантного

захисту, і як наслідок, утворення та накопичення окислених продуктів, що супроводжує ряд патофізіологічних феноменів [163, 208].

ГЦ, як і інші тіолові сполуки, має прооксидантну активність, завдяки наявності в його складі тіолових груп. В основі розвитку оксидативного стресу при ГГЦ лежать неферментативні окислювально-відновні реакції, які каталізуються іонами металів. В процесі окислення тіолових груп ГЦ, утворюються вільні радикали кисню та пероксиду водню, які ініціюють перекисне окислення ліпідів, призводячи до ушкодження ендотеліальних клітин і утворення окислених ліпопротеїдів у плазмі крові [1, 163].

ГЦ - це біологічно активна речовина, амінокислота, яка містить сіру та має складну хімічну формулу, синтезується ендогенно з метіоніну [469]. Біохімічна значимість ГЦ полягає в можливості синтезу важливого компонента циклу Кребса – попередника ацетил-коензиму А альфа-кетобутіратата цистину [402]. Близько 1 % ГЦ у крові перебуває у вільному стані, 70 % – у зв'язаному з альбумінами, 25-30 % – у формі дисульфідів ГЦ. Сума всіх форм ГЦ, які циркулюють у крові, отримала назву „загальний гомоцистеїн” [144].

В сучасній літературі наведені дані про негативний вплив ГГЦ на КФ. Так, рівень ГЦ понад 15 мкмоль/л асоціюється з КР у літніх пацієнтів [316, 342]. Але наведені літературні дані впливу рівня ГЦ на стан КФ базуються лише на результатах нейропсихологічного тестування хворих [205, 280, 361, 392]. В доступній літературі не знайдено даних щодо змін нейрофізіологічних показників КВП Р300 залежно від рівня ГЦ у хворих на ХІМ.

В основі розвитку КР при ГГЦ полягають декілька механізмів - церебральна мікроангіопатія, ЕД, оксидативний стрес, збільшення нейротоксичності b-амілоїду та апоптоз. Гомоцистеїнова кислота, метаболіт ГЦ, має ексайтотоксичні властивості, стимулюючи NMDA–рецептори. При

цьому відбувається надлишкове надходження іонів кальцію в клітини і утворення великої кількості вільних радикалів.

Вплив ГЦ на судини головного мозку призводить до церебральної ішемії, гіпоксії та пошкодження нейронів. Зокрема, на тлі підвищення рівня ГЦ у сироватці крові розвивається оксидативний стрес, який призводить до ураження стінок судин, проліферації судинних елементів і розвитку протромботичного стану. В процесі розвитку оксидативного стресу особливе значення надається посиленню перекисного окислення ХС ЛПНЩ та підвищенню агрегаційних властивостей тромбоцитів. Все це призводить до розвитку клінічно явних або асимптомних церебральних інфарктів [348].

Тому, завданням роботи стало вивчення рівня ГЦ у сироватці крові хворих на ХІМ, як біологічного маркера, залежно від стадії ДЕ, вираженості КР та структурних змін головного мозку.

В патогенезі ЦВЗ певне значення мають церебральна дисциркуляція та порушення регіонального метаболізму головного мозку, що пов'язано з розвитком ЕД [36, 56, 157, 204, 269, 409], яка в свою чергу патогенетично пов'язана з розвитком оксидативного стресу (oxidative stress) [73, 228, 338, 439]. Існує прямий взаємозв'язок між вираженістю оксидативного стресу та розвитком ЕД, що пояснюється змінами в продукції NO та його окислювальною модифікацією [194, 411]. Крім того, при ЕД спостерігається прогресування тканинного енергодефіциту, що стає перешкодою для реалізації церебральними структурами енерговитратних когнітивних та психоемоційних функцій [207].

За сучасними уявленнями, ЕД визначають як аномальну, переважно вазоконстрикторну, аутопаракринну реакцію відповіді судинної стінки на вплив різних за своїм походженням, потенційно вазодилатуючих механічних і гуморальних факторів [22, 44, 124, 324, 337, 338]. Встановлено, що ЕД має велике прогностичне значення щодо ризику загальної смерті та серйозних судинних ускладнень для широкої категорії пацієнтів, незалежно від їх віку,

статі, відношення до паління та зловживання алкоголем [13]. А своєчасно проведена фармакологічна корекція ЕД може сприяти уповільненню розвитку судинних захворювань та зниженню ризику ускладнень [13, 44, 107, 187, 269, 270].

За сучасними уявленнями, формування ЕД можуть визивати гемодинамічні причини, вікові зміни, вільнорадикальне окислення, дисліпопротеїнемія, ГГЦ, гіперглікемія, екзогенні та ендогенні інтоксикації [7, 115, 156, 240, 336, 354]. ЕД може привести до структурних пошкоджень в організмі: прискорення апоптозу, некрозу, десквамації ендотеліоцитів. Однак функціональні зміни ендотелію, як правило, передують морфологічним змінам у судинній стінці [22, 44].

Науковими дослідженнями доведено, що ключову роль у формуванні ЕД відіграє зниження утворення і біодоступності NO [13, 44, 163, 187, 199, 441]. У хворих на ХІМ з прогресуванням захворювання, функціональний стан ендотелію характеризується порушенням рівноваги в системі NO в бік деградації. Це призводить до активації реакцій перекисного окислення макромолекул і розгортання оксидативного стресу в ендотеліоцитах [22]. Розвиток оксидативного стресу є результатом порушення рівноваги між продукцією вільних радикалів та активністю антиоксидантних ферментів. Оксидативний стрес, в свою чергу, підсилює запальні процеси, спотворює характер NO-залежної регуляції, модифікує білки та ліпіди, які легко окислюються, впливаючи на свою функціональну активність [50, 441], тим самим змінюючи функції ендотелію та тонус судин [22, 194]. Одним із сучасних методів діагностики ЕД є оцінка вмісту в крові біологічних маркерів, які відображають функціональний стан епітелію [270, 299] та поряд з традиційними факторами ризику атеросклерозу дозволяють оцінити ризик розвитку серцево-судинних захворювань [151].

В клітинному метаболізмі вільнорадикальне окислення відбувається не тільки при патології, а й при фізіологічній нормі та відіграє важливу роль в

таких біологічних процесах: транспорті електронів у дихальному ланцюзі, синтезі простагландинів, лейкотриєнів, тромбоксанів, проліферації і диференціації клітин, метаболізмі та синтезі катехоламінів, фагоцитозі, обміні ліпідів, білків, нуклеїнових кислот, тощо [173]. Ініціальним етапом вільнорадикального окислення є утворення АФК, до яких відносяться супероксидний аніон радикал, пергідроксильний та гідроксильний радикали, пероксид водню. Різке зростання продукції АФК в умовах антиоксидантної недостатності призводить до розвитку оксидативного стресу, який стає основним універсальним механізмом ураження тканини головного мозку. В умовах оксидативного стресу АФК атакують макромолекули клітинної мембрани нейрону, що призводить до їх окислювальної модифікації та деструкції. Процеси ушкодження білків і нуклеїнових кислот під дією АФК відбуваються поряд з окислювальним пошкодженням ліпідів. Однак сьогодні є дослідження, що в першу чергу окислювальній модифікації піддаються саме молекули білків, що призводить до втрати їх біологічної активності [69, 173, 190]. Важливо, що при цьому окислювально-модифіковані білки генерують нові антигени і негативно впливають на імунну відповідь організму [173]. Білкові молекули, які піддалися окислювальній деструкції, мають тривалий період розпаду порівняно із продуктами перекисного окислення ліпідів, що робить їх перспективними маркерами для оцінки інтенсивності вільнорадикального окислення [69, 133, 173].

Таким чином, перекисне окислення ліпідів і ОМБ є нормальними фізіологічними процесами в організмі, з якими пов'язані важливі життєві функції, що в значній мірі асоційовано із захисними та адаптаційними реакціями організму. За нормальним функціонуванням організму між антиоксидантною та прооксидантною системами підтримується динамічна рівновага. Підвищення рівня продуктів ОМБ є маркером порушення рівноваги між процесами, що регулюють синтез, окисдацію протеїнів та

зменшення активності протеаз, які селективно розщеплюють окисдовані форми білків [90]. ОМБ може включати пряму фрагментацію білків або викликати їх денатурацію з частковою чи повною втратою функцій. Такі зміни призводять до зниження адаптаційних процесів організму в цілому, що сприяє розвитку патологічних станів [69].

Вважається, що негативний ефект ОМБ у клітинах пов'язаний з тим, що окислені білки є джерелом вільних радикалів, які виснажують запаси клітинних антиоксидантів [133, 168].

Вивчення інтенсивності ОМБ дозволяє також встановити загальну спрямованість вільнорадикальних процесів в організмі та визначити направленість призначеної терапії. Інтенсивність ОМБ в організмі визначається за показниками альдегідних та кетонових похідних білкових молекул за фоновими умовами та стимульованого окислення під дією екзогенних чинників (середовище Фентона) [69]. Спонтанна ОМБ відображає ступінь окислювальної деструкції білкових молекул, а стимульована – ступінь резервно-адаптаційних можливостей організму.

До розвитку оксидативного стресу найбільш схильні клітини головного мозку, що обумовлено високою інтенсивністю окислювального метаболізму (споживання кисню нейронами в десятки разів перевищує потреби інших клітин). Додатковими чинниками схильності центральної нервової системи до розвитку оксидативного стресу є високий вміст в ній поліненасичених жирних кислот, які є ідеальним субстратом для перекисного окислення ліпідів, та значний вміст металів зі змінною валентністю, які легко вступають до окислювально-відновних реакцій [173]. Дослідженню прооксидантно-антиоксидантних процесів при ХІМ присвячено чимало робіт [37, 90, 173, 189], але характер і вираженість цих процесів залежно від стадії ДЕ практично не вивчено.

Беручи до уваги універсальні механізми розвитку ХІМ, його перебіг залишається індивідуальним, а особливості перебігу визначаються як

компенсаторними можливостями мозкового кровообігу, так і фоновим станом метаболізму головного мозку, реактивністю нейроімунної системи [72].

Дослідження останніх років дозволили розширити уявлення про метаболічні аспекти ішемії головного мозку, при якій розвивається каскад не тільки біохімічних, а й імунологічних процесів, що призводить до загибелі нейронів.

Надмірно тривалий вплив глутамату на нейрон, або гіперстимуляція глутаматних рецепторів мембрани нейрону, призводять до ексайтотоксичності, яка стає причиною пошкодження та загибелі нейрону [331].

Ексайтотоксичність - пусковий механізм некротичної та апоптотичної смерті нейрону при багатьох неврологічних порушеннях, таких як цереброваскулярні або нейродегенеративні захворювання. Даний патогенетичний механізм реалізується через глутамат-кальцієвий каскад: надлишкове вивільнення глутамату із закінчень ішемізованих нейронів у міжклітинний простір і синаптичну щілину призводить до активації і подальшої альтерації NMDA (N-methyl-D-aspartic acid)-рецепторів глутамату. Результатом активації даних рецепторів стає підвищений вхід Ca^{2+} у клітину, з наступною стимуляцією протеаз і запуском механізмів некрозу та апоптозу нейрону [57, 358]. Так, протягом гострої фази інсульту, в ядрі ішемії, гіперстимуляція NMDA-рецепторів викликає некроз нейронів. У той же час, в зоні пенумбри апоптотичні процеси, індуковані помірною активацією NMDA-рецепторів, викликають оксидативний стрес. Схожий механізм порушень описаний при багатьох нейродегенеративних захворюваннях з повільним розвитком [277].

NMDA-рецептори — основні збудливі нейрорецептори, які регулюють електричну активність нейронів, розташовані на поверхні епітелію мікросудин, формують гематоенцефалічний бар'єр і беруть участь у

регуляції функції мікросудин. Відкриття механізму впливу NMDA-рецепторів на функціонування церебральних судин значно приблизило фахівців до розуміння механізмів розвитку інсульту [245]. Деградація NMDA-рецепторів, внаслідок процесів нейротоксичності, є основою ішемічного ушкодження головного мозку та віддзеркалює ступінь ураження церебральних судин [326]. Вже на ранніх стадіях ішемії, емболічні процеси у дрібних мозкових судинах активують серінові протеази, які «ріжуть» мембранні «петлі» NMDA-рецепторів, що розташовані на поверхні синаптичної мембрани. Утворені пептидні фрагменти рецептора (NR2-пептид) потрапляють у кровоток крізь ушкоджений гематоенцефалічний бар'єр і визивають імунну реакцію з утворенням специфічних NR2-антитіл [57, 326].

Таким чином, враховуючи розвиток реакцій глутаматно-кальцієвого каскаду та зміни структури NMDA-рецепторів в патогенезі церебральної ішемії, вважається перспективним метод визначення рівня антитіл до NR2-субодиниці NMDA-рецептору, як біологічного маркеру ішемії головного мозку. На сьогодні проведено ряд досліджень в яких показана клінічна значимість визначення NR2-антитіл: у гострому періоді інсульту, при есенціальній АГ з наслідками інфаркту мозку, після хірургічних втручань з приводу патології внутрішніх сонних артерій та кардіохірургічного лікування [32, 182, 245, 405, 407]. Навіть за високою актуальністю проблеми профілактики ускладнень ЦВЗ, сьогодні недостатньо вивчені патогенетичні аспекти прогресування ХІМ, а також залишаються обмеженими дані про особливості нейроімунних реакцій у хворих при різних стадіях ДЕ.

Останнім часом велике значення також надається пошуку ранніх біомаркерів КР [16, 314, 372]. Сьогодні до числа потенційних предикторів та маркерів КР віднесені білки сімейства S100, яке складається із 17 тканинспецифічних мономерів, два з яких - а і b - утворюють гомо- і гетеродімери, що присутні у високій концентрації в клітинах нервової

системи. Церебральний білок S100 являє собою комбінацію двох тісно пов'язаних білків сімейства: S100A1 и S100B [328].

Важливі данні про роль білка S100 у функціонуванні центральної нервової системи в нормі та при патології отримані в експериментах на тваринах *in vivo*. Встановлено, що білок S100B відіграє ключову роль у синаптогенезі, оскільки його аплікація на гіпокампальні нейрони тварин індукує утворення синапсів [404, 471]. Науковими дослідженнями показано, підвищення вмісту білка S100B у гіпокампі при хронічній гіперперфузії мозкової тканини у щурів [296]. У роботі В.В. Шерстнева із співавторами [164] вивчалась участь нейротрофічного фактору білка S100B у нейрохімічних механізмах інтеграційних функцій головного мозку. Після придбання поведінкових навичок у тварин в динаміці відмічалися зміни рівня білка S100B у структурах головного мозку (гіпокампі, гіпоталамусі, фронтальній корі, мозочку і базальних ядрах). Було встановлено, що антитіла до білка S100B надають вибіркового і залежного від їх рівня ефекти на процеси пам'яті і навчання, які лежать в основі рефлексу уникнення у щурів [381]. Також підтверджено припущення, що гліально-нейрональні взаємодії важливі для обробки інформації в головному мозку [341]. Разом з тим R. Anderson [287] не виявив зв'язку між концентрацією білка S100B і КР.

Клінічні дослідження показали, що вимірювання концентрації білка S100B можуть давати корисну інформацію при веденні пацієнтів з ураженням тканини головного мозку. Збільшення концентрації білка S100B у спинномозковій рідині та плазмі крові вважається маркером пошкодження головного мозку з відображенням ступеню його ураження [328]. Тому, концентрація білка S100B має діагностичне та прогностичне значення при ураженні головного мозку [238, 384, 447].

Широке впровадження в клінічну практику сучасних методів візуалізації структурних змін головного мозку (КТ, МРТ) та стану судинної стінки (ДС БЦА) сприяло розвитку превентивної ангіоневрології. А

дослідження біомаркерів розвитку та прогресування ЦВЗ на фоні каротидного атеросклерозу – один з перспективних напрямків сучасної ангіоневрології, який дозволяє оцінити індивідуальні предиктори прогресування судинного захворювання [101, 177].

На початку 1980-х років науковці заговорили про біомаркери, коли це поняття вперше з'явилося в статті J. Raone et al. [462], та до теперішнього часу використовується для визначення ознак, які відносяться до розвитку, перебігу та прогнозу захворювання [15]. Для широкого застосування в клінічній практиці біомаркер повинен володіти певними властивостями, а саме – відтворення сильного взаємозв'язку з очікуваним результатом (або клінічною «кінцевою точкою»), специфічність, хронологічний зв'язок з патологічним процесом, етіопатогенетичність, відносна простота та доступність у використанні [382]. За визначенням робочої групи з біомаркерів (Biomarkers Definitions Working Group), «біологічний маркер (біомаркер) – це об'єктивно вимірюваний показник, який є індикатором нормального біологічного процесу, патологічної реакції або фармакологічної відповіді на терапевтичний вплив» [300].

Біохімічні аспекти когнітивної діяльності залишаються актуальними і потребують подальшого вивчення. Пошук та виявлення специфічних імунохімічних маркерів когнітивного дефіциту при ХІМ вкрай необхідні для своєчасної адекватної фармакологічної корекції КР, що має як медичну, так і соціальну значимість.

Клінічна картина і результати традиційних методів обстеження хворих на ХІМ не завжди відображають ступінь ураження головного мозку та не передбачають подальшого перебігу захворювання. Це обґрунтовує потребу пошуку нових маркерів ранньої та постадійної діагностики ДЕ, для патогенетично обґрунтованої корекції патологічного стану, відновлення нормальної діяльності нервової системи і попередження інвалідизуючих наслідків ЦВЗ.

Лікування ХІМ повинно мати системний характер, впливати на основне захворювання, яке стало фоном для її розвитку (АГ та/або атеросклероз, цукровий діабет тощо), та включати заходи з попередження прогресування ХІМ, покращення і стабілізації КФ, корекції психоемоційних і вегетативних розладів, профілактики інсультів [47, 72, 76, 126, 149, 209]. Але, якщо виконувати всі ці заходи, то виникає потреба призначити пацієнтові декілька груп препаратів, що суттєво сприяє зниженню комплаєнсу, медикаментозному навантаженню, ризику розвитку побічних явищ. Тому сьогодні пріоритет в лікуванні хворих на ХІМ надається препаратам з мультимодальною дією [148, 163].

Вплив на судинні фактори ризику розвитку ЦВЗ (АГ, цукровий діабет, гіперліпідемія, ГГЦ, ожиріння, паління) сприяє попередженню прогресування ХІМ [5, 143, 196, 235, 368, 421]. Основні принципи антигіпертензивної терапії включають адекватне медикаментозне лікування та модифікацію способу життя: підтримка оптимального індексу маси тіла (ІМТ), дієта з низьким вмістом насичених жирів і кухонної солі, обмеження вживання алкоголю, регулярна фізична активність, припинення паління [239, 284, 335, 391, 413, 416]. Ці заходи стосуються пацієнтів з різними стадіями ДЕ, незалежно від наявності в анамнезі мозкового інсульту.

Корекція гіперліпідемії дозволяє сповільнити розвиток атеросклеротичного стенозу великих мозкових артерій, знизити в'язкість крові, а також попередити прогресування серцево-судинних захворювань. Статини, окрім зниження рівня холестерину, можуть приводити до поліпшення функції ендотелію, надавати антитромбогенний та антиоксидантний ефект, позитивно впливати на стан КФ [157, 305, 356, 432, 454]. Хворим на ДЕ III стадії, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку, а також мають виражений атеросклеротичний стеноз магістральних артерій голови та/або судинні вогнища в головному мозку при КТ або МРТ, доцільно тривалий прийом антиагрегантів [150, 443].

Ацетилсаліцилову кислоту призначають дозою 50-300 мг після їжі 1 раз на день. При наявності протипоказань до застосування аспірину або його непереносимості, можлива заміна на клопідогрель або додавання до аспірину дипіридамолу. При коагулопатіях, постійній формі фібриляції передсердь, інших станах, що пов'язані з високим ризиком кардіогенної емболії, при антифосфоліпідному синдромі показано прийом антикоагулянтів. Антикоагулянти протипоказані для осіб з лейкоенцефалопатією у зв'язку з високим ризиком виникнення внутрішньомозкових геморагій. При високому рівні ГЦ показано призначення фолієвої кислоти, вітамінів В6 і В12 [5, 469]. При наявності вираженого атеросклеротичного стенозу сонних артерій за даними ДС БЦА, необхідна консультація ангіохірурга для вирішення питання про доцільність оперативного лікування (каротидна ендартеректомія, стентування сонних артерій) [76, 150].

На сьогодні, одним з найбільш перспективних методів лікування ХІМ є нейропротективна терапія, яка впливає на універсальні кінцеві механізми ураження нейронів та спрямована на їх метаболічний захист [78, 150, 163, 259]. Впровадження в практику нових класів фармакологічних засобів, які здатні впливати на різні ланки патогенезу та оптимізувати церебральний метаболізм, дозволяє призупинити або уповільнити прогресування ЦВЗ [148, 163, 228]. Тому особливо актуальним є застосування нейропротективних препаратів, які поєднують в собі антиоксидантні, метаболічні та ноотропні властивості [163]. Арсенал сучасних нейропротективних препаратів досить великий і різноманітний, що іноді ускладнює вибір їх призначення для практичного лікаря. Але на стан КФ впливають і заходи з корекції судинних фактори ризику [371, 429, 464], профілактики інсульту в цілому [456, 418].

Фарміндустрією сьогодні представлена велика кількість медикаментозних засобів для лікування ХІМ. Але лікарі часто рекомендують або недостатні дози препаратів, або лікування короткими курсами, у зв'язку з чим один препарат замінюють іншим ще до настання клінічного ефекту.

Нерідко відзначаються і випадки поліпрагмазії. Усе це призводить до побічних ефектів медикаментозної терапії, дискредитації дії препарату, а також до високої вартості лікування. Тому, метою раціональної терапії хворих повинно бути зниження темпів прогресування ХІМ, усунення або зменшення вираженості неврологічних і психічних проявів захворювання, попередження розвитку інсульту, попередження розвитку та прогресування деменції [150, 228, 456].

Для науковців сьогодення є актуальним не тільки вивчення молекулярно-біохімічних аспектів розвитку церебральної ішемії, а й розробка ефективної патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції цієї патології, спрямованої на нейрометаболічний захист головного мозку від ішемії та гіпоксії, оптимізацію мозкового кровотоку [76, 163].

На сьогоднішній день немає єдиного трактування кількісного впливу глутатіону та активності глутатіон-залежних ферментів на організм людини, тому різні зміни їх концентрацій внаслідок лікування, як збільшення, так і зменшення, трактуються як позитивні. Глутатіон є потенційним резервом нейротоксичних амінокислот глутамату і цистеїну, які при ішемії головного мозку беруть участь в ураженні нейронів [289, 319]. В цьому напрямку є важливим вивчення впливу сучасних нейропротективних препаратів на стан антиоксидантної системи крові, у функціонуванні якої провідну роль відіграють низькомолекулярні та високомолекулярні тіолові сполуки. Відомо, що саме зміни з боку тіолової ланки антиоксидантної системи, які проявляються в зниженні відновлених та підвищенні окислених форм, є одними з ранніх ознак ішемії мозку [30]. Тому, перспективним завданням сучасної клінічної фармакології є розробка методів терапевтичної корекції порушень антиоксидантного захисту при ХІМ, з урахуванням метаболізму глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи.

Серед сучасних нейропротекторів виділяють препарат, що активує холінергічну трансмісію – цитиколін. Цитиколін (Цераксон) – цитидин-5'-

дифосфохолін – складна органічна молекула, яка є проміжним продуктом біосинтезу клітинних мембран і попередником холіну [260, 355]. Фосфоліпіди – важливі структурні складові клітини всіх живих організмів. Підтримка їх безперервного синтезу на досить високій швидкості забезпечує збереження і швидко репарацію клітинних мембран [106]. Цитиколін має виражений нейрорепаративний ефект, стимулюючи процеси нейро- і ангиогенезу [311]. Препарат не тільки відновлює пошкоджені нейрональні мембрани, але також служить джерелом холіну для синтезу ацетилхоліну - нейромедіатора, який відповідальний за навчання, пам'ять та багато інших функцій нервової системи.

У доклінічних дослідженнях показана ефективність цитиколіну в гальмуванні основних механізмів вторинного ураження головного мозку при ХІМ – оксидативного та нітрозативного стресів [386], що дає змогу забезпечити стійкість мозкової тканини при церебральній ішемії. Призначення цитиколіну після транзиторної церебральної ішемії монгольським піщанкам привело до значимого підвищення загального глутатіону та активності ГР [279].

У наукових роботах відмічена здатність цитиколіну покращувати процес запам'ятовування в експериментальних тварин з гострим порушенням мозкового кровообігу [386, 437]. Крім того, експериментальними дослідженнями на моделях ішемічного та геморагічного інсультів доведено, що цитиколін покращує неврологічні функції після інсульту та зменшує обсяг вогнища ураження [310, 437, 442]. У багатьох клінічних дослідженнях показана ефективність цитиколіну щодо позитивного впливу препарату на стан КФ у хворих з гострими і хронічними формами порушення мозкового кровообігу [34, 83, 171, 349, 403], а також зменшення вираженості неврологічного дефіциту та вогнища ураження, за даними методів нейровізуалізації, після мозкового інсульту [34]. Але в доступній сучасній літературі не знайдено даних щодо впливу цитиколіну на стан

антиоксидантної системи глутатіону у хворих на ХІМ, за винятком результатів дослідження Віничука С.М і співавт., 2009 [34] про вплив цитиколіну на головний небілковий тіол клітини – ВГ у хворих з внутришньомозковими крововиливами. Саме тому, актуальним на сьогодні є вивчення антиоксидантних властивостей цитиколіну та його впливу на стан системи глутатіону в крові хворих на ХІМ.

Численні експериментальні та клінічні дослідження показали доцільність застосування при ХІМ комплексного препарату, на основі фіксованої комбінації тіотриазоліну і пірацетаму, під назвою «Тіоцетам» [64, 111, 125, 163, 181].

Фармакологічний ефект тіоцетаму обумовлений взаємним потенціюванням дій пірацетаму та тіотриазоліну. А наявність в його хімічній структурі тіолових груп, які конкурують із SH-групами цистеїн-залежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій за АФК і пероксинітрил, утворюючи з ними стійкі комплекси, запобігають відкриттю мітохондріальної пори в умовах оксидативного і нітрозативного стресів, забезпечуючи тим самим його нейропротективний ефект.

Тіоцетам здатний прискорювати окислення глюкози в реакціях аеробного та анаеробного окислення, нормалізувати біоенергетичні процеси, стабілізувати метаболізм у тканинах головного мозку. Тіоцетам перешкоджає утворенню АФК, активує антиоксидантну систему ферментів, регулює споживання глюкози й кисню мозковою тканиною, покращує кровопостачання головного мозку, процес міжнейрональної передачі імпульсів, стимулює регенерацію пошкоджених нейронів. Цей препарат вдало поєднує ноотропну, антигіпоксичну дії пірацетаму з антиоксидантним, протиішемічним, адаптогенним ефектом тіотриазоліну [163]. Тому в терапії пацієнтів на ХІМ перевагу слід надавати препаратам, які мають декілька механізмів дії. Це дозволить знизити вартість лікування та частоту побічних

явищ, і що особливо важливо у теперішній час – уникнути поліпрагмазії [150, 163].

Відкриття нейротрофічних пептидних факторів спонукало дослідників до формування нової стратегії у фармакотерапії захворювань центральної нервової системи – пептидергічної або нейротрофічної терапії. До препаратів цієї групи відноситься кортексин [98, 122, 169]. Кортексин є комплексом амінокислот, поліпептидів і мікроелементів, які виділені з кори головного мозку телят і відіграють важливу роль в житті нейронів, формуванні механізмів нейропротекції [122, 169, 202, 263].

Експериментальними дослідженнями встановлено, що в основі нейропротективної та ноотропної дій кортексину полягає його здатність зменшувати мітохондріальну дисфункцію і нейроапоптоз – складні патологічні процеси, які ведуть до стійких КР [163]. Проведені клінічні дослідження показали ефективність кортексину щодо впливу на КФ у хворих на мозковий інсульт [71, 102], ХІМ [137], АГ [188], черепно-мозкову травму [262]. Покращення КФ пов'язано з підвищенням функціональної активності фронтостріарних і таламокортикальних зв'язків [301]. Крім того, в літературі наведено результати позитивного впливу кортексину на стан глутатіон-залежної ланки антиоксидантної системи в гемолізаті еритроцитів у пацієнтів в гострому періоді черепно-мозкової травми [262]. Тому актуальним є вивчення нейропротективної ефективності кортексину щодо впливу його на стан системи глутатіону в пацієнтів на ХІМ.

Наявність тісного зв'язку між негативними емоційними переживаннями, вегетативною дисфункцією і хронічними судинними розладами переконливо свідчить на користь проведення психокорекційних заходів у хворих на ХІМ [47]. У цьому зв'язку, в неврологічній практиці все частіше застосовуються психотерапевтичні методики на основі біоадаптивного управління.

Біоадаптивне управління (англ. Biofeedback), є перспективним напрямком сучасної медицини та іменується як «біологічний зворотний зв'язок» [293, 385, 397]. Це нефармакологічне лікування хворих проводиться з використанням спеціального обладнання для реєстрації, посилення та «звороту» пацієнту фізіологічної інформації. За останні роки відмічається значний інтерес до БЗЗ, що обумовлено глибоким розумінням тонких механізмів, які лежать в його основі [17, 127, 135, 170].

Суть методу біоадаптивного управління полягає в організації додаткового сенсорного контролю над визначеним фізіологічним процесом та можливістю подальшого вироблення умовно-рефлекторного регулювання змін обраного параметру [440]. Для обраного реєстраційного фізіологічного параметру розроблені спеціальні тренінги, які дозволяють отримати завдання та зворотну візуально-аудіальну інформацію про стан цього параметру, з демонстрацією ефективності власних психологічних спроб пацієнта вплинути на нього в бажаному напрямку [135].

БЗЗ-тренінги мають анксиолітичну та антидепресивну дію, при цьому не викликаючи значимих побічних явищ [17, 340, 350, 385, 400]. Біоадаптивне управління дає можливість людині поліпшити свій стан безпосередньо як на сеансі, так і пізніше. За умови придбання навички, пацієнт самостійно перетворюється із об'єкта лікарських втручань в зацікавленого суб'єкта відновного процесу [267]. Крім того, релаксація завдяки БЗЗ-тренінгам розглядається як засіб підвищення якості розумового процесу [455].

L.S. Williams зі співавторами повідомляють про відсутність неврологічних захворювань, які протікають без коморбідних тривожних або депресивних розладів [470]. За даними різних авторів, при тривожно-депресивному синдромі в пацієнтів з ранніми проявами ХІМ, найбільш ефективними є електроенцефалографічні та температурно-міографічні БЗЗ-тренінги. При цьому, якщо в структурі синдрому превалюють тривожні переживання, то слід віддавати перевагу температурно-міографічному

тренінгу [17, 400]. Тривога прямо пов'язана з напруженням попереочно-смугастої мускулатури, в процесі температурно-міографічного тренінгу зниження тривоги відбувається за рахунок глибокої релаксації. Пацієнтам з переважанням депресивної симптоматики, вітчизняні та зарубіжні автори рекомендують електроенцефалографічний тренінг. За допомогою БЗЗ-тренінгів можливо стимулювати вироблення альфа-ритму, що клінічно супроводжується нормалізацією емоційного стану [170, 195, 224, 334, 340]. Обговорення переживань хворого та подальшої тактики поведінки в процесі біофідбеку дає можливість пацієнту виявити неусвідомлені песимістичні установки, когнітивні викривлення, які пов'язані з негативним емоційним фоном і соматичним неблагополуччям, а потім – моделювати власну поведінку, сприяючи редукції депресивного розладу [28].

В літературі наводяться суперечливі дані щодо зберігання ефекту від застосування БЗЗ-тренінгів. Так, McGrady A. і співавт. [389] вважали, що навіть після проведення короткотривалого курсу клінічний ефект зберігається певний час, в роботах Nemmen V. із співавт., 2007 показано збереження позитивних результатів терапії впродовж 6-12 міс. [359], проте інші автори [472] відмічають, що закінчення БЗЗ-терапії призводить до зниження результатів лікування і тому зауважують на необхідності подальших періодичних занять.

За літературними джерелами більшість дослідників вивчали використання БЗЗ-тренінгів у хворих на АГ, ранні форми порушень мозкового кровообігу, наслідки мозкового інсульту з психоемоційними розладами [33, 68, 195], але вкрай недостатньо даних щодо ефективності використання біофідбеку в плані корекції КР у хворих на ХІМ з психоемоційними розладами.

В останні роки в науковій літературі приділяється увага не медикаментозним методам профілактики прогресування КР: когнітивний тренінг, когнітивна стимуляція, раціональне харчування, нормалізація сну

медитація, спеціальні фізичні вправи, йога, музико- та арт-терапія [25, 276, 345, 448, 458]. За результатами багатоцентрового рандомізованого контрольованого дослідження FINGER, використання фізичних вправ, оптимізація харчування, когнітивного тренінгу та соціальної активності приводило к уповільненню прогресування управляючих функцій та розладів уваги, але мало впливало на мнестичну сферу [458].

Беручи до уваги значні досягнення у вивченні предикторів розвитку, патогенетичних аспектів та клінічних проявів ЦВЗ, впровадження у діагностичний процес новітніх, об'єктивних, високоартісних методів обстеження, таких як КТ, МРТ та ДС БЦА, а також наявність потужного арсеналу сучасних фармакологічних засобів для лікування хворих з ЦВЗ, на жаль, значимого впливу щодо поширеності та наслідків ХІМ на сьогодні не досягнуто. ХІМ залишається глобальною медико-соціальною проблемою для всього людства.

Враховуючи те, що атеросклеротичне ураження БЦА на стадії сформованих АБ та виражені структурні зміни головного мозку майже не піддаються терапевтичній корекції, особливу увагу потрібно приділяти пошуку нових, більш інформативних біомаркерів, які сприяють прогресуванню ХІМ.

Рядом клінічних досліджень доведено важливу роль системи глутатіону та біомаркерів (ГЦ, антитіл до NR2-пептиду, білка S100B) в патогенезі ХІМ. Але на сьогодні залишаються не з'ясованими зміни рівня ВГ, активності глутатіон-залежних ферментів та біомаркерів залежно від вираженості КР, стану судинної стінки БЦА та структурних змін головного мозку.

Попередніми дослідженнями встановлено провідну роль ОМБ у розвитку оксидативного стресу, але не достатньо вивчені особливості концентрації ранніх та пізніх її маркерів (альдегідфенілгідрозонів (АФГ) та

кетонфенілгідразонів (КФГ)) залежно від стадії ДЕ, вираженості КР та структурних змін головного мозку і судинної стінки БЦА.

Враховуючи те, що ХІМ це повільно прогресуюче захворювання з облігатним синдромом КР, який може прогресувати навіть до рівня деменції, є вимоги до ранньої своєчасної діагностики КР з використанням не тільки нейропсихологічного тестування, а й об'єктивного нейрофізіологічного підтвердження – КВП Р300.

Сучасні нейрофізіологічні методи обстеження (ЕЕГ і викликані потенціали мозку) є інформативними, неінвазивними, мало витратними, дозволяючими об'єктивно оцінити функціональний стан головного мозку, та на жаль, в практичній діяльності використовуються недостатньо. Але поширення їх використання дозволить обґрунтовано оцінити доцільність та ефективність проведених лікувальних заходів, динаміку функціональних змін головного мозку.

У теперішній час ефективність нейропротективної терапії у хворих на ХІМ доведено в численних наукових роботах, але клінічна ефективність, щодо впливу на КФ та психоемоційний стан пацієнтів оцінювалась за загальноприйнятими нейропсихологічними тестами, та в роботах останніх років – за змінами БЕА головного мозку. Однак, залишаються недостатньо вивченими питання дії нейропротективного препарату в комплексному лікуванні хворих на ХІМ щодо динаміки біохімічних показників антиоксидантного захисту та нейрофізіологічних змін, оцінених за даними ЕЕГ та КВП Р300. Таким чином, стало актуальним вивчення дії кожного із обраних нейропротективних препаратів щодо переваг терапевтичного впливу на стан КФ, оцінених за нейропсихологічним тестуванням, визначенням КВП Р300, БЕА головного мозку та показниками системи глутатіону (ВГ та глутатіон-залежних ферментів) у плазмі крові та гемолізаті еритроцитів.

Проблемою сьогодення в лікуванні хворих на ХІМ є значне медикаментозне навантаження при коморбідних станах, поліпрагмазія та

алергізація, що вимагає пошуку альтернативних нефармакологічних методів лікування зі зверненням до природних ресурсів організму та виробленням подальшої копінг-стратегії для хворих на ХІМ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

2.1. Загальна характеристика обстежених хворих

Дослідження проведено на базі неврологічного відділення Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, в якому взяли участь 405 осіб віком від 37 до 74 років. Основну групу склали 355 хворих на ХІМ, серед них 230 жінок та 125 чоловіків. Середній вік пацієнтів – $55,30 \pm 7,91$ років. Етіологічними чинниками захворювання були атеросклероз церебральних судин та його поєднання з АГ. Клінічний діагноз формулювався у відповідності до класифікації судинних уражень головного мозку МКХ-Х та підтверджувався даними інструментального і лабораторного обстежень (КТ/МРТ головного мозку, ДС брахіоцефальних судин, обстеження очного дна, ліпідного спектру, коагулограми). Критеріями виключення з дослідженнями стали: гострі порушення мозкового кровообігу, соматичні захворювання в стадії декомпенсації, онкологічна патологія, черепно-мозкова травма в анамнезі, виражені КР (за шкалою MMSE < 24 балів, БТЛД - < 11 балів). Контрольну групу склали 50 осіб (28 жінок та 22 чоловіків) без клінічних ознак ЦВЗ. Середній вік – $52,30 \pm 8,51$ років.

Серед обстежених, хворих на ДЕ I ст. було 115 (32,4 %), ДЕ II ст. – 158 (44,5 %) та ДЕ III ст. внаслідок перенесеного інфаркту мозку – 82 (23,1 %).

ДЕ I стадії діагностувалась у 115 хворих (середній вік – $49,37 \pm 6,45$ років). Скарги на головний біль мали 80,7 % пацієнтів, зниження працездатності – 82,6 %, швидку стомлюваність – 77,4 %, зниження концентрації уваги – 72,2 % та пам'яті – 59,1 %, складності у засвоєнні нових знань – 76,5 %, тривожність – 61,7 %, порушення сну – 58,3 %, дратівливість – 55,7 %, запаморочення (системного або несистемного характеру) – 51,3 %, вологість долонь – 40,0 %, зниження фону настрою – 35,7 %, похитування

при ходьбі – 28,7 %, відчуття серцебиття – 24,3 %, епізоди відчуття «нестачі» повітря – 20,9 %, біль або дискомфорт у лівій половині грудної клітини – 18,3 %, почуття похолодання та оніміння в дистальних відділах кінцівок – 17,4 %, почервоніння обличчя – 12,2 %.

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

ДЕ II ст. діагностувалась у 158 хворих (середній вік – $58,56 \pm 6,38$ років). Хворі на ДЕ II ст. скаржились на головний біль – 86,7 %, запаморочення (системного або несистемного характеру) – 66,5 %, похитування при ходьбі – 51,9 %, порушення сну – 64,6 %, дратівливість – 54,4 %, тривожність – 65,8 %, зниження фону настрою – 46,8 %, зниження концентрації уваги – 88,0 % та пам'яті – 80,7 %, складності у засвоєнні нових знань – 89,9 %, швидку стомлюваність – 81,0 %, зниження працездатності – 84,8 %, вологість долонь – 35,4 %, відчуття «нестачі» повітря – 30,4 %, епізоди відчуття серцебиття – 39,2 %, біль або дискомфорт у лівій половині грудної клітини – 27,8 %, почуття похолодання та оніміння в дистальних відділах кінцівок – 23,4 %, почервоніння обличчя – 12,0 %.

У неврологічному статусі виявлялась вогнищева симптоматика: пожвавлення рефлексів орального автоматизму – 40,5 %, обмеження обсягу руху очних яблук – 39,2 %, слабкість конвергенції – 58,9 %, ністагм – 15,2 %, асиметрія мимічної мускулатури – 59,5 %, девіація язика – 58,2 %, анізорефлексія – 34,8 %, пірамідна недостатність – 24,1 %, екстрапірамідні – 7,0 % та чутливі розлади – 12,0 %, похитування в пробі Ромберга – 82,9 % та

дискоординація при виконанні пальце-носової проби – 51,9 %. 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 %, астенічний – 1,3 %, ЛКР – 34,2 % та ПКР – 62,0 %.

ДЕ III ст. діагностувалась у 82 хворих (середній вік – $57,35 \pm 7,81$ років) як наслідок інфаркту мозку із давністю від 1 до 5 років, в басейнах: лівої ВСА (40,2 %), правої ВСА (20,7 %) та вертебрально-базилярному (39,0 %). Хворі на ДЕ III ст. скаржились на зниження концентрації уваги – 92,7 % та пам'яті – 97,6 %, складності у засвоєнні нових знань – 97,6 %, швидку стомлюваність – 84,1 %, тривожність – 76,8 %, запаморочення (системного або несистемного характеру) – 75,6 %, похитування при ходьбі – 72,0 %, порушення сну – 65,9 %, дратівливість – 62,2 %, шум у голові та вухах – 59,8 %, оніміння – 58,5 % та слабкість у кінцівках – 54,9 %, зниження фону настрою – 57,3 %, головний біль – 51,2 %, епізоди відчуття серцебиття – 45,1 %, біль або дискомфорт у лівій половині грудної клітини – 37,8 %, відчуття «нестачі» повітря – 35,4 %, підвищену загальну пітливість – 30,5 %, почуття похолодання та оніміння у дистальних відділах кінцівок – 26,8 %, почервоніння обличчя – 13,4 %, порушення мови – 13,4 %.

При неврологічному обстеженні виявлялись: симптоми орального автоматизму – 62,2 %, обмеження обсягу руху очних яблук – 78,0 %, слабкість конвергенції – 73,2%, ністагм – 25,6 %, асиметрія мимічної мускулатури – 70,7 %, девіація язика – 91,5 %, геміпарези – 13,4 %, пірамідна недостатність – 57,3 %, похитування в пробі Ромберга – 91,5 %, дискоординації при виконанні пальце-носової проби – 68,3 %, екстрапірамідні – 34,1 % та чутливі розлади – 37,8 %. 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 %.

Проведено обстеження 133 пацієнтів на ХІМ для визначення проявів вегетативної дисфункції за схемою О.М. Вейна. У 78,9 % обстежених хворих на ХІМ виявлено ознаки вегетативної дисфункції, яка проявлялась насамперед змінами в серцево-судинній системі. СВД визначено у 79,6 % хворих на ДЕ I ст., 80,4 % – ДЕ II ст. та 75,8 % – ДЕ III ст. Загальний бал оцінки за схемою Вейна склав у хворих на ДЕ I ст. – 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, відмічався у 55 (41,4 %) хворих.

При об'єктивному обстеженні у хворих на ДЕ I ст. рівень систолічного АТ склав 130,0 (120,0–140,0) мм рт.ст., діастолічного – 80,0 (70,0–90,0) мм рт.ст., на ДЕ II ст.: 135,0 (125,0–145,0) та 80,0 (75,0–90,0) мм рт.ст. і ДЕ III ст.: 142,5 (130,0–160,0) та 90,0 (80,0–95,0) мм рт.ст. відповідно.

Показник ІМТ вірогідно ($p=0,010$ за критерієм Краскела-Уолліса) відрізнявся у хворих на різні стадії ДЕ. Так, ІМТ у хворих на ДЕ I ст. склав 26,57 (23,89–29,07) кг/м², ДЕ II ст. – 28,16 (25,10–30,83) кг/м² та ДЕ III ст. – 28,55 (25,44–31,71) кг/м².

За результатом офтальмологічного обстеження очного дна у хворих на ХІМ виявлялись ознаки гіпертонічної ангіопатії, утруднення венозного відтоку і ангіосклероз, переважно у пацієнтів віком 60–74 років.

Результати біохімічного аналізу крові у хворих при різних стадіях ДЕ наведені в табл. 2.1.

За результатами біохімічного аналізу крові у хворих основної групи виявлено достовірно вищі рівні: фібриногену – 3,80 (3,40–4,30) г/л ($p=0,042$), загального ХС – 5,63 (4,92–6,58) ммоль/л ($p<0,001$), ХС ЛПНЦ – 3,80 (3,01–4,42) ммоль/л ($p<0,001$) та ТГ – 1,50 (1,10–2,00) ммоль/л ($p=0,001$) порівняно з аналогічними показниками контрольної групи: фібриноген – 3,59 (3,20–3,90) г/л, загальний ХС – 4,89 (4,29–5,47) ммоль/л, ХС ЛПНЦ 3,00 (2,60–3,20) ммоль/л та ТГ – 1,40 (1,00–2,00) ммоль/л.

У групах пацієнтів з різними стадіями ДЕ вірогідно, за критерієм Краскела-Уолліса, відрізнялися наступні показники: протромбіновий час ($p=0,014$), загальний ХС ($p=0,021$), ХС ЛПВЩ ($p=0,020$) та ТГ ($p=0,008$).

Таблиця 2.1

Показники коагулограми та ліпидограми у хворих на ХІМ

Показники	ДЕ I ст. ¹ (n=115)	ДЕ II ст. ² (n=158)	ДЕ III ст. ³ (n=82)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
Протромбіновий час, с	16,30 (15,10–17,40)	15,85 (14,40–17,55)	16,80 (15,10–17,80)	0,014	>0,05	>0,05	0,017
Протромбіновий індекс, %	96,0 (89,0–106,0)	97,0 (90,0–105,0)	97,0 (88,0–104,0)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Міжнародне нормалізоване відношення	1,04 (0,95–1,13)	1,03 (0,93–1,10)	1,03 (0,96–1,13)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Фібриноген, г/л	3,70 (3,40–4,00)	3,90 (3,50–4,40)	3,80 (3,40–4,40)	>0,05	0,008	>0,05	>0,05
Загальний ХС, ммоль/л	5,70 (5,05–6,37)	5,75 (4,97–6,78)	5,33 (4,61–6,03)	0,021	>0,05	0,020	0,002
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,34 (1,14–1,53)	1,27 (1,13–1,50)	1,19 (1,03–1,37)	0,020	>0,05	0,001	0,024
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,80 (3,10–4,40)	3,88 (3,18–4,58)	3,60 (2,60–4,30)	>0,05	0,002	0,049	0,016
ТГ, ммоль/л	1,30 (0,90–1,80)	1,50 (1,20–2,10)	1,50 (1,10–2,10)	0,008	>0,05	0,012	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

При попарному порівнянні біохімічних показників, у хворих на ДЕ II ст. встановлено вірогідно вищі рівні фібриногену ($p=0,008$) та ХС ЛПНЩ ($p=0,002$) порівняно з цими показниками у пацієнтів на ДЕ I ст. У пацієнтів на ДЕ III ст. виявлено достовірно нижчі рівні загального ХС та ХС ЛПНЩ порівняно з цими показниками у хворих на ДЕ I ст. та ДЕ II ст., а також підвищений рівень ТГ порівняно з цим показником у хворих на ДЕ I ст. Цей факт обумовлений тим, що переважна більшість (87,9 %) пацієнтів на ДЕ III ст. постійно вживали статини.

У хворих на ХІМ за нейровізуалізаційними результатами КТ і МРТ головного мозку розширення субарахноїдальних просторів та шлуночкової системи виявлено у 14,4 %, лейкоареоз – 20,8 %, постішемічні кісти – 13,0 %, поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи – 33,5 %. Структурні зміни головного мозку не виявлено у 18,3 % хворих на ХІМ.

Залежно від стадії ДЕ встановлено наступні нейровізуалізаційні особливості. У хворих на ДЕ I ст. розширення субарахноїдальних просторів та шлуночкової системи виявлено у 13,0 %, лейкоареоз – 22,6 %, поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи – 7,8 %, нейровізуалізаційні зміни були відсутніми – 56,5 % (але ця категорія хворих скаржилась на зниження пам'яті та уваги, а за даними нейропсихологічного тестування в них виявлені ЛКР (67,7 %) та ПКР (32,3 %)). Науковими дослідженнями та клінічним досвідом доведено, що клінічні прояви ХІМ не завжди підтверджуються характерними змінами КТ та МРТ, тому треба виважено відноситись до діагностичної значимості нейровізуалізаційних методів, особливо при ранній стадії ДЕ, коли встановлення вірного діагнозу потребує об'єктивної оцінки клінічних проявів та даних апаратних методів дослідження [198]. У пацієнтів на ДЕ II ст. лейкоареоз візуалізовано у 25,3 %, поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи – 50,6 %, розширення субарахноїдальних просторів та шлуночкової системи – 20,9 %, постішемічні кісти (без клінічних ознак пересеного гострого порушення мозкового кровообігу) – 3,2 %. У хворих на ДЕ III ст. постішемічні кісти виявлено у 50,0 %, поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи –

36,6 %, лейкоареоз – 9,8 %, розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи – 3,6 %.

Для визначення молекулярно-біохімічних чинників прогресування ХІМ через 2 роки проведено клініко-неврологічне та нейропсихологічне обстеження у 355 хворих. Факт прогресування ХІМ визначали 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.

2.2. Методи дослідження

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.

Вивчення неврологічного статусу проводилось шляхом обстеження стану КФ, ВНС і психоемоційної сфери, дослідження неврологічних симптомів, які свідчили про наявність розсіяної або вогнищевої неврологічної симптоматики.

Проведено нейропсихологічне тестування хворих на ХІМ за шкалами оцінки вищих психічних функцій – MMSE [343], БТЛД [330], МоСА [459], ТМГ [387].

Стан активної уваги та швидкість сенсо-моторних реакцій вивчались за таблицями Шульте [206]. На 5 таблицях у безладі розташовані цифри від 1 до 25. Досліджуваний повинен відшукати числа за порядком, вказати олівцем і назвати їх уголос. Фіксувався час, що був витрачений на кожну таблицю. Для аналізу брався до уваги середній час.

Психоемоційний стан хворих оцінювався за шкалою депресії Бека [285] та шкалою тривожності Спілбергера-Ханіна, що дозволило оцінити реактивну (ситуативну) тривожність (РТ), як стан пацієнта у поточний момент, так і особистісну тривожність (ОТ), як стійку характеристику людини [246].

Для виявлення ознак вегетативних порушень застосовувалась схема О.М. Вейна [27], для визначення пароксизмального перебігу СВД, з наявністю панічних атак (вегетативних кризів), – опитувальник для виявлення панічних атак J. Katon [467].

Для оцінки ефективності застосування нейропротективних препаратів у хворих на ХІМ застосовувалась шкала загального клінічного враження (– 3 – значне погіршення, – 2 – помірне погіршення, – 1 – мінімальне погіршення, 0 – відсутність змін, + 1 – мінімальне поліпшення, + 2 – помірне поліпшення, + 3 – значне поліпшення) [401].

Структурні зміни головного мозку у хворих на ХІМ вивчались методами: КТ, виконаної на спіральному комп'ютерному томографі «SOMATOM Spirit» (Siemens, Німеччина) та МРТ, проведеної на апараті «Hitachi Airis Mate» (Hitachi Medical Corporation, Японія). При аналізі враховувалась наявність перивентрикулярного та/або субкортикального лейкоареозу, вогнищевих змін (вогнища діаметром до 10 мм) білої речовини головного мозку, постішемічних кіст (розміром понад 15 мм), розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи.

Нейрофізіологічне дослідження БЕА головного мозку проводилось на програмно-апаратному комплексі «Нейрон-спектр 4/ВПМ» (РФ). Реєстрація ЕЕГ проводилась у спокою із закритими очима пацієнта з використанням 24 електродів за правилами міжнародної системи «10–20%» (Jasper H.H., 1958) [374] (Fp1/2, F3/4, F7/8, C3/4, P3/4, O1/2, T3/4, T5/6, Fpz, Fz, Cz, Pz та Oz) монополярно, з використанням референтних аурікулярних електродів А1–А2. При кількісному аналізі ЕЕГ визначалось значення абсолютної спектральної

потужності ритмів (АСПР, мкВ^2) та відносної спектральної потужності ритмів (ВСПР, %): дельта- δ (0,5-4 Гц), тета- θ (4-8 Гц), альфа- α (8-13 Гц) та бета1- β_1 (13-25 Гц). На підставі параметрів АСПР розраховувався лобово-потиличний градієнт (ЛПГ) ритмів за формулою: $\text{ЛПГ} = (\text{АСПР у лобовій ділянці} - \text{АСПР у потиличній ділянці}) / (\text{АСПР у лобовій ділянці} + \text{АСПР у потиличній ділянці})$ [112], а також інтегральні коефіцієнти спектральної потужності δ/θ , θ/α , α/β_1 , $\alpha/(\beta_1+\beta_2)$, β_1/β_2 , $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta_1+\beta_2)$, $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta_1)$, $(\delta+\theta+\beta_1)/(\alpha+\beta_2)$ [178] для об'єктивної оцінки ЕЕГ. Величина когерентності (міжпівкульна та внутрішньопівкульна) обчислювалась між усіма 16 відведеннями коркових ділянок за кожним ритмом ЕЕГ. Когерентність електричних сигналів головного мозку є кількісним показником синхронності залучення різних коркових зон при їх функціональній взаємодії [65].

Дослідження слухових КВП Р300 проводилось на програмно-апаратному комплексі «Нейрон-спектр 4/ВПМ» (РФ) в ситуації випадково-виникаючої події (“Odd-ball” paradigm), тобто в умовах впізнання хворим значимого (цільового) рідкісного стимулу – тонового клацання (з частотою наповнення 2000 Гц) серед частих незначимих слухових стимулів (1000 Гц) з інтенсивністю стимулу 80-90 дБ, тривалістю – 50 мс. Стимули подавались бінаурально і виникали у псевдо-випадковій послідовності з ймовірністю появи 30% для значимих та 70% для не значимих стимулів. Попередньо хворі інформувались про необхідність рахунку звуків більш високого тону (2000 Гц). Під час дослідження пацієнт «про себе» рахував значимі стимули, тим самим підтримував високий рівень уваги. Запис дослідження проводився за 24 каналами згідно міжнародної системи «10–20%» (Jasper Н.Н., 1958) [374] монополярно, з використанням референтних аурікулярних електродів А1–А2. Пацієнт перебував сидячи із закритими очима у стані спокійного неспання. Враховуючи те, що КВП Р300 максимально виявляється у лобово-центральної та тім'яній ділянках [41], для аналізу показників КВП Р300

використовували наступні відведення: F3, F4, C3, C4, P3 та P4. Основними показниками для аналізу КВП P300 були: ЛП піків N2, P300, амплітуда компоненту P300, визначена як міжпікова амплітуда N2/P300. Для розрахунку вікових нормативних значень ЛП піків КВП P300 використовувалась формула P. Anderer et al. [286]: ЛП N2=вік (у роках)*0,37+200 мс; ЛП P300=вік (у роках)*0,93+300 мс.

Реєстрація ВШВП проводилась на програмно-апаратному комплексі «Нейрон-спектр 4/ВПМ» (РФ) у комфортних умовах, в положенні досліджуваного лежачи на спині з розплющеними очима, за допомогою електродів, що встановлювались на долонях (активний - у середині долоні, референтний - на 2-й фаланзі середнього пальця). Перед накладенням електродів на шкіру наносився електропровідний гель. Спочатку визначалось межове значення сили струму, яке викликало невелике відхилення від ізолінії. Потім проводилась стимуляція силою струму, що дорівнювала подвійному та потрійному межовому значенню. Для пошуку порогової сили струму ВШВП використовувалась одноразова стимуляція зі зростаючою амплітудою від 4 мА і вище. Застосовувались імпульси прямокутної форми тривалістю 0,1 мс. Для відновлення реактивності часовий інтервал між повторними стимулами становив не менше 60 с. Усереднювались 3-4 найбільш відтворені відповіді. Аналізувались стандартні показники ВШВП: 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 [41, 167].

Дослідження стану брахіоцефальних судин здійснювалось дуплексно-триплексним сканером LOGIQ C-5 Premium (General Electric, США). ДС екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин проводилось лінійним датчиком з частотою 10 МГц, вимірювались діаметри ЗСА, ВСА, хребетних артерій (ХА), внутрішніх яремних вен у В-режимі, досліджувався стан судинної стінки з її якісними та кількісними характеристиками. При аналізі

стану судинної стінки оцінювалась її ехогенність, диференціювання на шари, товщина КІМ ЗСА, яка вимірювалась на 1 см проксимальніше за місце її біфуркації. У тому випадку, коли середня величина КІМ обох ЗСА не відображала наявної патології, то за факт потовщення КІМ враховувалось максимальне значення з двох величин КІМ кожної артерії [8]. Оцінювались швидкісні показники кровотоку: систолічна швидкість кровотоку (V_{ps}), усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку (TAMAX) та індекси судинного опору: пульсативності (PI) та резистивності (RI) в екстракраніальних судинах.

АБ – це локальне потовщення (понад 1,5 мм) КІМ, яке має структурні відмінності від прилеглої суміжної ділянки судинної стінки, або перевищує товщину прилеглих ділянок артеріальної стінки на 50 % [92, 388]. Згідно класифікації S.E. Crawford, за якісними характеристиками, АБ поділялись на 4 типи: однорідні АБ низької ультразвукової щільності («м'які», гіподенсивні); неоднорідні АБ переважно низької ультразвукової щільності; неоднорідні АБ переважно високої ультразвукової щільності; однорідні АБ високої ультразвукової щільності (щільні, гіперденсивні), в яких мають або не мають місце ділянки кальцинозу [252, 271].

Вивчались хід БЦА (наявність або відсутність їх деформацій) та стан просвіту судин з визначенням ступеня стенозу при наявності АБ за європейським методом (European Carotid Surgery Method – ECST) – як відношення різниці величини максимального і вільного просвіту судини до величини максимального діаметру судини, що виражене у відсотках [4].

Дослідження інтракраніальних артерій проводилось фазованим датчиком з частотою 2,5 МГц з транскраніальною або окципітальною локацією. При транскраніальному ДС оцінювались швидкісні показники кровотоку: V_{ps} , TAMAX, PI та RI у середніх мозкових артеріях (СМА), ХА у сегменті (V4) та основній артерії (ОА), а також V_{ps} у вені Розенталя (ВР). Венозна дисгемія вважалась при V_{ps} у ВР понад 15 см/с [132].

Для проведення лабораторних досліджень забір крові проводився з ліктьової вени з 8.00 до 9.00 годин ранку натщесерце після 12-годинного утримання від їжі. Біохімічне дослідження проводилось на автоматичному біохімічному аналізаторі Prestige-24i (Tokio Voeki, Японія) з визначенням рівня загального ХС та ліпідних фракцій: ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ; напівавтоматичному коагулометрі Coag Chrom 3003 (BioKsel, Польща) з визначенням протромбінового часу, протромбінового індексу, міжнародного нормалізованого відношення та фібриногену. Сироватка крові для імуноферментних аналізів відділялась методом центрифугування і негайно заморожувалась при температурі - 70 °С до моменту проведення дослідження.

Концентрація ВГ у плазмі крові та гемолізаті еритроцитів досліджуваних осіб основної та контрольної груп визначалась за реакцією з ортофталевим ангідридом, вміст SH-груп тіолів в плазмі крові, активність глутатіон-залежних ферментів (ГТ, ГР і ГПО) в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів визначались спектрофотометрично [256]. Активність всіх досліджуваних ферментів у плазмі перераховувалась на грам білка плазми крові, а в гемолізаті еритроцитів на грам гемоглобіну (Hb). Концентрація гемоглобіну визначалась за допомогою автоматичного гематологічного аналізатору Mythic 18 (Orphee, Франція).

Ступінь ОМБ відображався рівнем альдегідних та карбоксильних продуктів при реакції з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДФГ), з утворенням 2,4-ДФГ за методом Halliwell В. у модифікації Дубініної О.Є. Вивчались ступені спонтанної та стимульованої середовищем Фентона ОМБ. Осадження білків сироватки крові здійснювалось 20% розчином трихлоруксусної кислоти. Оптична щільність утворених комплексів динітрофенілгідразонів реєструвалась на спектрофотометрі Biochrom (СК) за наступними довжинами хвиль: 270 нм – АФГ, 363 нм – КФГ [70, 357].

Вміст стабільних метаболітів NO в плазмі крові визначався колориметричним методом з реактивом Грісса. Активність каталази в плазмі крові визначалась спектрофотометрично за методом Королюка М.А. [119, 256], СОД - за методикою Чеварі з нітросинім тетразолієм [255, 256] на спектрофотометрі Biochrom (СК).

Рівень ГЦ у сироватці крові визначався імуноферментним методом за допомогою діагностичних наборів “Axis Homocysteine EIA” (СК). На підставі результатів епідеміологічних досліджень зв'язку рівня ГЦ з кардіоваскулярною смертністю, запропоновано вважати безпечною концентрацію ГЦ, яка нижча за 10 мкмоль/л [362]. Ранжирування рівнів ГЦ проводилось відповідно до рекомендацій D.W. Jacobsen (1998): рівень ГЦ менше 10 мкмоль/л вважали нормальним; 10–15 мкмоль/л – високим нормальним; 15–25 мкмоль/л – легкою ГГЦ; 25–50 мкмоль/л – середньою ГГЦ; більше 50 мкмоль/л – тяжкою ГГЦ [373].

Лабораторне дослідження антитіл до NMDA-рецепторів проводилось з використанням діагностичного набору для визначення NR2-антитіл у крові пацієнтів. Визначення рівня цього біомаркера у сироватці досліджуваної крові здійснювалось методом імуноферментного аналізу, з використанням спеціальної тест-системи GoldDotNR2 Antibodytest - антитіла до NR2 субодиниці NMDA-рецепторів (Biotech, Inc., США). Одиниця виміру нг/мл.

Концентрація білка S100B у сироватці крові визначалась методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів реактивів: CanAg S100 EIA (FUJIREBIO Diagnostic, Inc, Швеція). Одиниця виміру нг/л.

Експериментальне дослідження проводилось на статевозрілих білих щурах обох статей масою 180-200г, отриманих з розплідника Державної установи «Інститут фармакології і токсикології НАМН України» (м. Київ). Тривалість карантину (акліматизаційного періоду) для всіх тварин склала 14 днів. Протягом карантину проводився щоденний огляд кожної тварини з оцінкою поведінки і загального стану. Тварини містились у стандартних

умовах віварію, при вільному доступі до води і стандартного гранульованого корму. Всі експериментальні процедури здійснювались відповідно до вимог GLP, методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України. Забір біологічного матеріалу (головний мозок) для досліджень проводився на 21-у добу ішемії після модельованої патології [225].

Оскільки завданням роботи була оцінка активності антиоксидантних ферментів глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи за результатом дії кожного нейропротективного препарату: цитиколіну, тіоцетаму, кортексину в умовах церебральної ішемії, то була необхідна модель експериментальної патології головного мозку, яка б відтворювала ситуацію при ХІМ. Для цього завдання експериментальним тваринам проводилась незворотна двостороння перев'язка ЗСА, з урахуванням видових анатомо-фізіологічних особливостей кровопостачання головного мозку білих щурів. В наслідок цього спостерігались відповідний неврологічний дефіцит, КР і біохімічні зміни в тканині головного мозку.

Експеримент проводився в експериментальній операційній, після її кварцювання та обробки антисептиками, при температурі 19-20°C. Шерсть в місці операції виголювалась й операційне поле оброблялось діамантовим зеленим. Двостороння перев'язка ЗСА виконувалась під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг), з використанням хірургічного доступу, виділенням ЗСА, одночасного накладення на них шовкових лігатур. Враховуючи високу смертність при цій експериментальній моделі, оперувалась така кількість тварин, щоб на 21 добу в кожній групі було 15 тварин.

Псевдо-оперованим тваринам розрізалась й ушивалась шкіра.

Оцінка дії нейропротективних препаратів проводилась за вивченням активності ферментів системи глутатіону (ГТ, ГР і ГПО), концентрації ВГ, SH-груп та нітротирозину в тканині кори головного мозку, вираженістю неврологічного і когнітивного дефіцитів у досліджуваних тварин з модельованою ХІМ.

Тварини перед початком дослідження були розподілені методом рандомізації на 5 експериментальних груп:

- 1) тварини, які отримували цитиколін (цераксон) 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).

Тваринам, які отримували лікарські засоби, препарати вводились внутрішньочеревно один раз на добу, починаючи з першого дня, відразу після перев'язки ЗСА, протягом 21 діб.

Тварини всіх груп виводились з експерименту на 21-у добу спостереження під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг).

Неврологічний дефіцит визначався за шкалою stroke-index С.Р. McGrow. Тяжкість стану розраховувалась за сумою балів: до 3 балів – легкий ступінь, від 3 до 7 балів – середній ступінь і від 7 балів і вище – тяжкий ступінь. Відзначалились парези, паралічі кінцівок, тремор, манежні рухи, птоз, положення на боці, рухливість, як прояв неврологічного дефіциту. Розглядалось утримання щурів на стрижні діаметром 15 см, який обертався (швидкість 3 оберти за хвилину) протягом 4 хвилин. Тварини тестувались на 4-у добу експерименту та наприкінці спостереження, виставляючи суму балів: однобічний напівптоз – 0,5 балу; однобічний птоз – 1 бал; тремор – 0,5 балу; манежні рухи – 0,5 балу; парези кінцівок (за кожну) – 1 бал; параліч кінцівок (за кожну) – 2 бали; бокове положення – 3 бали; нездатність утримуватись на стрижні, який обертається – 3 бали [390].

У експериментальних тварин з модельованою ХІМ оцінювались реакції орієнтовно-дослідницької діяльності в тесті «відкрите поле». Тварина розміщувалась в куті камери (100 x 100 см) з пластиковими стінками висотою 40 см та спостерігалась її поведінка протягом 3 хвилин. В якості підлоги слугувала пластина бежевого кольору, на якій чорною фарбою

накреслена решітка, яка поділяла підлогу на 25 (5 x 5) однакових квадратів. Як тільки тварина потрапляла на новий квадрат обома передніми кінцівками, це реєструвалось як горизонтальний рух. Коли тварина опиралась тільки на задні кінцівки та приймала вертикальне положення, це реєструвалось як вертикальний рух. У тварин протягом 3 хвилин відмічалась горизонтальна (кількість потраплянь на горизонтальні квадрати), вертикальна (кількість вертикальних рухів) та дослідницька (кількість заглядань у «нірку») активність [23].

Наприкінці спостереження, на 20 добу після експериментального порушення мозкового кровообігу, проводилось навчання тварин за тестом «Умовне рефлексорне пасивне уникнення» (УРПУ) [23]. Методика заснована на природженому нірковому рефлексі щура – прагнення до обмеженого темного простору. Навчання умовному рефлексу проводилось у двокамерній установці, що складалась з двох відсіків – світлого та темного. Щур спочатку поміщався в світлий відсік хвостом до закритих дверцят, потім відкривались дверцята та тварина переходила в темний відсік (фіксувався час переходу у темний відсік – ЛП 1), де тварина отримувала удар током та вибігала до світлого відсіку. Через 24 години проводилось тестування виробленого рефлексу. Для цього тварини поміщались в освітлений відсік при відкритих дверцятах і фіксувався час переходу тварини в темний відсік (ЛП 2). Ступінь запам'ятовування тваринами електрошоку відображався різницею тривалості ЛП переходу їх в темний відсік при виробленні УРПУ і тестуванні збереження рефлексу.

Досліджувались показники глутатіонового ланцюга тіол-дисульфідної системи: активність ГТ, ГР і ГПО; концентрація ВГ, вміст SH-груп. Активність досліджуваних ферментів та вміст тіолів розраховувались на грам білку гомогенату тканини головного мозку. Для біохімічних досліджень використовувався гомогенат тканини кори головного мозку, який був витягнутий на холоді. За допомогою гомогенізатора Silent Crusher S

(Heidolph, Німеччина) тканина кори головного мозку подрібнювалась у буфері, що містив 0,25 моль сахарози. Вміст білку визначався прямою спектрофотометрією при $\lambda=280$ нм [425]. Також визначалась концентрація біологічного маркера нітрозативного стресу - нітротирозину. Нітротирозин визначався у цитозольній фракції гомогенату кори головного мозку твердофазним імуносорбентним сендвідж-методом ELISA, ELISAKit (Cat.№ НК 501-02) (Nucult 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.

За час динамічного спостереження всі пацієнти були обстежені тричі – на початку лікування (1-й візит), через 10 ± 1 днів (наприкінці парентерального прийому препаратів, 2-й візит), та ще через 30 ± 2 днів після 2-го візиту (3-й візит) за наступною схемою: нейропсихологічне тестування,

молекулярно-біохімічне дослідження (ВГ, глутатіон-залежні ферменти (ГТ, ГР та ГПО) у плазмі крові та гемолізаті еритроцитів, SH-групи у плазмі крові), нейрофізіологічне обстеження (ЕЕГ, КВП Р300).

Сформована підгрупа з 30 хворих на ХІМ, яким на фоні традиційної терапії вазоактивними та метаболічними препаратами, призначалось лікування методом біоадаптивного управління у вигляді поєднаних курсів альфа-стимулюючого та температурно-міографічного БЗЗ-тренінгів. Пацієнти не приймали препаратів з психотропною та вегетотропною діями (антидепресанти, транквілізатори, антиконвульсанти, фенібут), а також не мали шкідливих звичок. Тренінги біоадаптивного управління проводились індивідуально з кожним пацієнтом з використанням програмно-апаратного комплексу «БОСЛАБ-професійний+» (РФ). Сеанси проводились один раз на день тривалістю 45 хвилин. Курс складав 10 сеансів.

Альфа-стимулюючий тренінг, який був направлений на збільшення інтенсивності альфа-активності головного мозку, з одночасним зниженням інтенсивності тета- і бета-компонентів, проводився в положенні хворого сидячи із заплющеними очима, електроди розташовувались в лобовій та потиличній ділянках. Температурно-міографічний тренінг проводився в лежачому положенні пацієнта з електродом на фронтальному м'язі, а температурний датчик фіксувався на долонній поверхні вказівного пальця. Пасивний електрод фіксувався до мочки вуха. Тренінги проводились за «вільним методом» – пацієнту пропонувалось експериментувати і вільно змінювати методики для досягнення БЗЗ, з досягненням зворотного зв'язку пацієнт отримував звуковий сигнал. Під керівництвом лікаря, спостерігаючи за результатами на екрані монітору, пацієнт намагався впливати на обраний фізіологічний параметр, виявляючи і запам'ятовуючи внутрішні імпульси, які приводили до поліпшення досліджуваних процесів, і отримував можливість свідомо змінювати параметри БЕА головного мозку, спонтанної м'язової активності, температури тіла, що тим самим давало змогу змінювати рівень

активації тонізуючих та релаксуючих неспецифічних систем головного мозку. Для досягнення результату БЗЗ-терапії пацієнту рекомендувалось застосовувати різні стратегії створення позитивних образів, концентрацію на приємних відчуттях, занурення в аутогенний стан.

Для оцінки ефективності терапії на початку (1-й візит), в кінці курсу (2-й візит) та через 30 ± 2 днів після завершення БЗЗ-тренінгів (3-й візит) проведено ЕЕГ з КВП Р300 та нейропсихологічне тестування.

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 ознаки. 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. Залежно від величини кореляції, слабким вважали зв'язок при $r < 0,25$, помірним – при $r = 0,25 - 0,75$ та сильним при $r > 0,75$ [203]. Напрямок виявленого зв'язку вказує позитивний або негативний знак коефіцієнту кореляції. 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) [475]. Створення мультिवаріантної 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 (%).

РОЗДІЛ 3

НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ

В клінічній картині хворих на ХІМ виявлено ЛКР (40,8 %) та ПКР (49,3 %), а в 9,9 % хворих при наявності скарг на зниження пам'яті та уваги, за даними нейропсихологічного тестування КР не виявлено. За освітою хворі розподілились наступним чином: без КР мали вищу освіту – 53,1 %, середню спеціальну – 41,7 %, середню – 5,2 %; з ЛКР мали вищу освіту – 41,8 %, середню спеціальну – 39,9 % та середню – 18,3 %; з ПКР мали вищу освіту – 42,7 %, середню-спеціальну – 36,6 % і середню – 20,7 %. Встановлено, що пацієнти без КР порівняно з хворими з ПКР достовірно ($p=0,009$) частіше мали вищу освіту, а пацієнти з ПКР вірогідно ($p=0,012$) частіше мали середню освіту порівняно з хворими без КР. Хворі без КР навчалися 15,0 (13,0–15,5), з ЛКР – 15,0 (12,5–15,5), з ПКР – 13,0 (11,5–15,0) років. Середній вік хворих без КР склав $50,34\pm 8,46$ років, ЛКР – $52,95\pm 7,58$ років та ПКР – $58,25\pm 6,89$ років.

За результатами дослідження при прогресуванні стадії ДЕ відмічалось достовірне (за критерієм Краскела-Уолліса) зниження загальних сумарних балів за скринінговими шкалами та подовження середнього часу на пошук чисел за таблицями Шульте (табл. 3.1). При попарному порівнянні сумарних оціночних балів у хворих з різними стадіями ДЕ також встановлено вірогідну різницю. Найнижчий бал за скринінговими шкалами та найдовший час на пошук чисел за таблицями Шульте визначено у хворих на ДЕ III ст.

За результатом нейропсихологічного тестування у 207 (58,3 %) пацієнтів на ХІМ з оцінкою за шкалою MMSE 28-30 балів (нормальні КФ), загальний бал за шкалою MoCA склав 26,0 (24,0 – 27,0). Так з цих 207 пацієнтів з нормальними КФ, які визначені результатами тестуванням за шкалою MMSE, тестуванням за шкалою MoCA у 90 (43,5 %) хворих

виявлено ПКР (загальний бал менш 26). Серед цих пацієнтів у більшості випадків виявлено ДЕ II ст. – 51 (56,6 %) та ДЕ III ст. – 24 (26,7 %), а ДЕ I ст. – 15 (16,7 %). Таким чином, дослідження показало більшу інформативність шкали МоСА щодо верифікації синдрому ПКР, тому що ця шкала включає в себе субтести із БТЛД, ТМГ та охоплює для тестування й інші КФ, такі як увага і концентрація, пам'ять, мова, концептуальне мислення, рахунок і орієнтованість, тим самим забезпечуючи ранню діагностику синдрому ПКР у хворих на ХІМ.

Таблиця 3.1

**Показники нейропсихологічного тестування у хворих
залежно від стадії ДЕ**

Шкали	ДЕ I ст. ¹ (n=115)	ДЕ II ст. ² (n=158)	ДЕ III ст. ³ (n=82)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
MMSE, бали	29,0 (28,0–30,0)	28,0 (27,0–29,0)	27,0 (25,0–29,0)	<0,001	<0,001	<0,001	0,035
МоСА, бали	26,0 (25,0–28,0)	25,0 (23,0–6,0)	23,5 (21,0–26,0)	<0,001	<0,001	<0,001	0,008
БТЛД, бали	17,0 (16,0–18,0)	16,0 (15,0–17,0)	15,0 (14,0–17,0)	<0,001	<0,001	<0,001	0,007
ТМГ, бали	9,0 (7,0–10,0)	7,5 (4,0–9,0)	7,0 (4,0–9,0)	0,001	0,007	<0,001	0,032
Таблиці Шульте,с	48,0 (41,0–51,8)	53,9 (50,0– 56,6)	58,6 (55,0–66,20)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Аналіз виконаних субтестів за шкалою MMSE виявив певні особливості між пацієнтами залежно від стадії ДЕ. Надавали вірну відповідь за субтестами: «орієнтування у часі» 95,6 % хворих на ДЕ I ст., 89,2 % – ДЕ II ст. і 90,24 % – ДЕ III ст.; «орієнтування на місцевості» 100 % пацієнтів на ДЕ I ст., 98,7 % – ДЕ II ст., 97,56 % – ДЕ III ст. При виконанні субтесту «сприйняття» вірно повторили всі три слова 100 % хворих на ДЕ I ст., 98,1 % – на ДЕ II ст. і 95,1 % – на ДЕ III ст. При виконанні субтесту «увага і рахунок» вірно зробили всі 5 дій віднімання 69,6 % хворих на ДЕ I ст., 51,3 % – ДЕ II ст. (p=0,002 порівняно з ДЕ I ст.) та 50 % – ДЕ III ст. (p=0,005

порівняно з ДЕ I ст.); вірно зробили 4 дії віднімання – 17,4 % – ДЕ I ст., 29,1 % – ДЕ II ст. і 22,0 % – ДЕ III ст.; вірно зробили 3 і менш дій віднімання – 13,0 %, 19,6 % та 28,0 % відповідно. При виконанні субтесту «пам'ять» всі три слова згадали 42,6 % хворих на ДЕ I ст., 33,5 % – на ДЕ II ст. і тільки 19,7 % – ДЕ III ст. ($p=0,0008$ порівняно з ДЕ I ст.); назвали вірно 2 слова – 39,1 % пацієнтів на ДЕ I ст., 26,6 % – ДЕ II ст. і 25,9 % – ДЕ III ст.; згадали 1 слово – 11,3 %, 23,4 % і 23,5 % відповідно; не згадали жодного слова – тільки 7,0 % хворих на ДЕ I ст., 16,5 % – ДЕ II ст. і 30,9 % – ДЕ III ст. Вірно виконали субтести «операція із трьох дій» та «читання» всі обстеженні пацієнти. При виконанні субтесту «мова» складнощі виникали при повторенні фрази у 3,8 % хворих на ДЕ II ст. і 6,1 % – ДЕ III ст. За субтестом «письмо» не змогли написати речення, яке б включало й іменник, і дієслово, 13,9 % пацієнтів на ДЕ I ст., 25,3 % – ДЕ II ст. і 24,4 % – ДЕ III ст.

Аналіз виконання субтестів за БТЛД виявив наступні особливості. При виконанні субтесту «концептуалізація» категоріально вірно узагальнили відповіді на всі 3 запитання 82,6 % хворих на ДЕ I ст., 57,6 % – ДЕ II ст. ($p<0,001$ порівняно з ДЕ I ст.) і 51,2 % – ДЕ III ст. ($p<0,0001$ порівняно з ДЕ I ст.); жодного узагальнення не зробили 1,9 % хворих на ДЕ II ст. і 6,1 % – ДЕ III ст. За субтестом «швидкість мовлення» – 9 і більше слів за хвилину назвали 87,8 % пацієнтів на ДЕ I ст., 71,5 % – ДЕ II ст. ($p=0,002$) і 56,1 % – ДЕ III ст. ($p<0,001$); а менше 4 слів – 1,3 % хворих на ДЕ II ст. і 6,1 % – ДЕ III ст. Субтест «динамічний праксис» – вірно виконали, повторили всі три дії, 68,7 % хворих на ДЕ I ст., 39,9 % – ДЕ II ст. ($p<0,001$) і 37,8 % – ДЕ III ст. ($p<0,001$); одну вірну дію зробили 1,3 % хворих на ДЕ II ст. і 2,4 % – ДЕ III ст. За виконання «простої реакції вибору» – 3 бали отримали 89,6 % пацієнтів на ДЕ I ст., 78,5 % – ДЕ II ст. ($p=0,005$), 82,9 % – ДЕ III ст. ($p<0,001$), а «складної реакції вибору»: 79,1 %, 63,3 % і 52,4 % відповідно. При дослідженні хапальних рефлексів – 2 бали отримали 1,3 % хворих на ДЕ II ст. і 6,1 % – ДЕ III ст.

Проведено аналіз виконання субтестів за шкалою МоСА (рис. 3.1).

Вірно накреслити ламану лінію, згідно попередньої інструкції, змогли 74,8 % хворих на ДЕ I ст., 60,1 % – ДЕ II ст. ($p=0,010$ порівняно з ДЕ I ст.) та 56,1 % – ДЕ III ст. ($p=0,007$ порівняно з ДЕ I ст.).

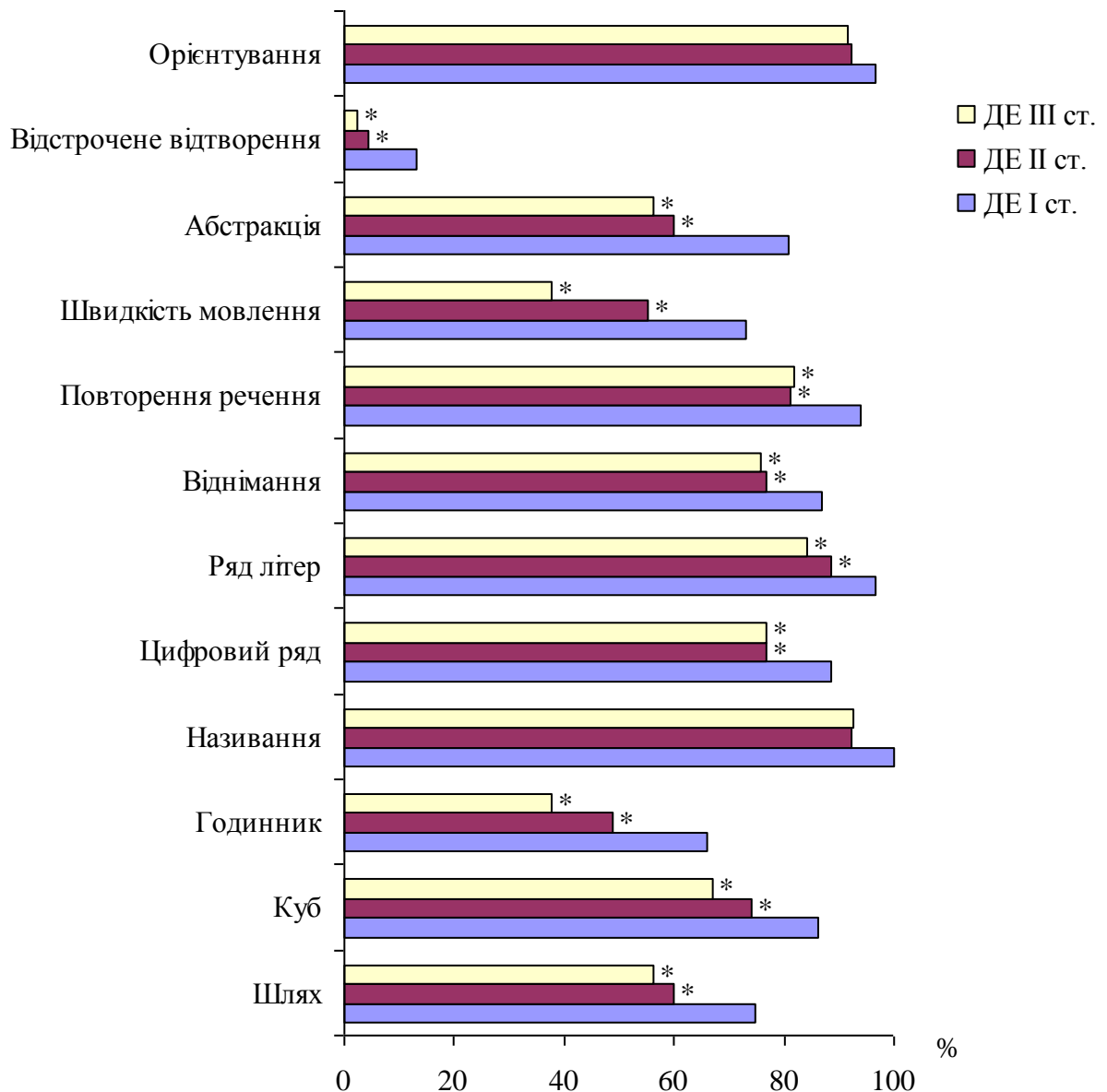


Рис.3.1. Вірне виконання завдань за субтестами шкали МоСА хворими з різними стадіями ДЕ.

Примітка. «*» - вірогідність порівняно з даними у хворих на ДЕ I ст.

Охайно змалювати куб змогли 86,1 % пацієнтів на ДЕ I ст., 74,1 % – ДЕ II ст. ($p=0,016$) та 67,1 % – ДЕ III ст. ($p=0,002$).

Вірно намалювали годинник (з контуром, всіма цифрами на циферблаті та вірно розташованими стрілками) 66,1 % хворих на ДЕ I ст., 48,7 % – ДЕ II ст. ($p=0,005$) і тільки 37,8 % – ДЕ III ст. ($p<0,001$).

Назвали всіх трьох тварин 100 % хворих на ДЕ I ст., 97,5 % – ДЕ II ст. та 92,7 % – ДЕ III ст.

Вірно назвали числа в прямому і зворотному порядку 88,7 % пацієнтів на ДЕ I ст., 76,6 % – ДЕ II ст. ($p=0,015$) і 76,8 % – ДЕ III ст. ($p=0,025$). Труднощі у називанні чисел як в прямому, так і зворотному порядках виникли у 1,3 % пацієнтів на ДЕ II ст. і 3,7 % – ДЕ III ст.

Вірну реакцію щодо називання літер визначено у 96,5 % пацієнтів на ДЕ I ст., 88,6 % – ДЕ II ст. ($p=0,029$) і 84,1 % – ДЕ III ст. ($p=0,003$).

При виконанні завдання на послідовне віднімання: без помилок зробили 4-5 віднімання 87,0 % хворих на ДЕ I ст., 76,6 % – ДЕ II ст. ($p=0,033$) та 75,6 % – ДЕ III ст. ($p=0,040$).

Вірно повторили 2 речення: 93,9 % пацієнтів на ДЕ I ст., 81,0 % – ДЕ II ст. ($p=0,002$) та 81,7 % – ДЕ III ст. ($p<0,001$); жодного речення не змогли повторити 1,9 % пацієнтів на ДЕ II ст. і 4,9 % – ДЕ III ст.

За субтестом швидкість мовлення: назвали 11 і більше слів 73,0 % пацієнтів на ДЕ I ст., 55,1 % – ДЕ II ст. ($p=0,003$) та 37,8 % – ДЕ III ст. ($p<0,001$).

Субтест «Абстракція»: успішно виконали і отримали 2 бали 80,9 % хворих на ДЕ I ст., 60,1 % – ДЕ II ст. ($p<0,001$) та 56,1 % – ДЕ III ст. ($p<0,001$); жодного правильного узагальнення не назвали 7,0 % пацієнтів на ДЕ I ст., 10,8 % – ДЕ II ст. ($p=0,007$) та 14,6 % – ДЕ III ст.

При відстроченому відтворенні: без підказок вірно назвали всі 5 слів 13,0 % хворих на ДЕ I ст., 4,4 % – ДЕ II ст. ($p=0,010$) і 2,4 % – ДЕ III ст. ($p=0,007$); жодного слова не назвали 1,7 %, 10,1 % ($p=0,006$) та 22,0 % хворих ($p<0,001$) відповідно (рис.3.2). Однак, після підказок категоріальних та

множинного вибору згадали 5 слів 67,8 % хворих на ДЕ I ст., 57,6 % – ДЕ II ст. та 34,1 % – ДЕ III ст.

Вірно орієнтовані на місцевості та в часі: 100,0% хворих на ДЕ I ст., 98,1 % – ДЕ II ст. та 91,4 % – ДЕ III ст. Основною помилкою, за яку знімався 1 бал, було невірне називання точної дати (див. рис.3.1).

Субтест «пам'ять», який не має бальної оцінки, але є необхідним при проведенні тестування за шкалою МоСА, у хворих на ХІМ мав наступні особливості: після першого зачитування 5 слів, всі слова повторили 80,9 % хворих на ДЕ I ст., 60,8 % – ДЕ II ст. та 53,7 % – ДЕ III ст.; а при повторному зачитуванні цих же слів, з другої спроби всі 5 слів повторили 87,8 %, 75,3 % та 74,4 % пацієнтів відповідно.

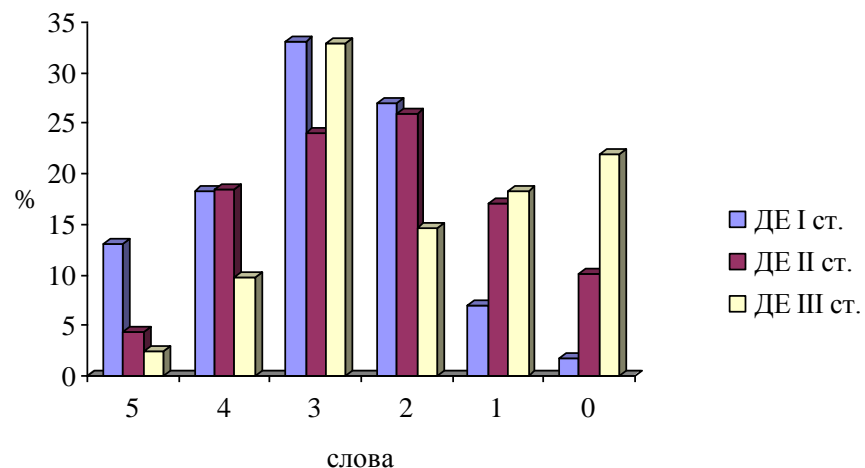


Рис. 3.2. Виконання субтесту «відстрочене відтворення» за шкалою МоСА хворими з різними стадіями ДЕ.

У міру прогресування стадії ДЕ достовірно ($p < 0,001$ за критерієм Краскела-Уолліса) знижувалась швидкість мовлення. Так, хворі на ДЕ I ст. за 1 хвилину називали 13,0 (10,0–17,0) слів, ДЕ II ст. – 11,0 (8,0–13,0) слів та ДЕ III ст. – 9,0 (7,0–13,0) слів. При попарному порівнянні встановлено, нижча швидкість мовлення у хворих на ДЕ II ст. на 15,4 % ($p < 0,001$) та ДЕ III ст. на 30,8 %; ($p < 0,001$) порівняно з аналогічним показником у хворих

на ДЕ I ст., а також виявлено достовірне зниження швидкості мовлення у пацієнтів на ДЕ III ст. на 18,2 % ($p=0,034$) порівняно з показником у хворих на ДЕ II ст. Вивчено середній час, який витрачали хворі на пошук чисел за однією таблицею Шульте в секундах: у пацієнтів на ДЕ I ст. склав 48,0 (41,0–51,8), ДЕ II ст. – 53,9 (50,0–56,6) та ДЕ III ст. – 58,6 (55,0–66,2). Залежно від стадії ДЕ швидкість виконання завдання хворими за кожною таблицею мала свої особливості. Так, хворі на ДЕ I ст. більше часу витрачали на пошук чисел за 1-ою таблицею 49 (42,0–52,0) секунд, а потім поступово час скорочувався, тобто пацієнти опановували виконання завдання. На 2-у таблицю хворі на ДЕ I ст. витрачали в секундах: 48,0 (40,0–52,0), 3-ю – 48,0 (41,0–53,0), 4-у – 47,0 (41,0–52,0) та 5-у, останню, – 47,0 (41,0–51,0). Хворі на ДЕ II ст. витрачали на 1-у таблицю 51,0 (49,0–58,00) секунд, максимально витрачали час на пошук чисел за 2-ою таблицею 55,0 (50,0–59,0) секунд, а потім спостерігалось опанування завданням і медіана часу скоротилась та була однаковою впродовж пошуку чисел за 3–5 таблицями 54,0 (50,0–58,0), 54,0 (48,0–58,0) та 54,0 (49,0–58,0) секунд відповідно. Хворі на ДЕ III ст. витрачали на пошук чисел за 1-ю таблицею 58,0 (51,0–62,0) секунд, зі збільшенням часу на 5-у, останню таблицю – 60,0 (54,0–69,0) секунд, тобто відмічалось «виснаження» уваги і розумової працездатності.

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 ($r=0,56$, $p<0,01$).

Для порівняння досліджуваних показників у хворих на ХІМ, основна група розподілена за віком наступним чином: до 45 років, 45–59 років та 60–74 років. Встановлено вірогідне зниження загального балу за скринінговими шкалами зі збільшенням віку пацієнтів (табл. 3.2), а при попарному порівнянні вірогідно відрізнялись загальні бали скринінгових шкал (MMSE, MoCA, БТЛД), за виключенням ТМГ, у хворих на ХІМ різного

віку. Вірогідні відмінності в малюванні годинника встановлено у пацієнтів віком 45–59 років ($p=0,017$) та 60–74 років ($p=0,002$) порівняно з результатом виконання цього завдання особами віком до 45 років. Результати тесту між пацієнтами середнього та похилого віку достовірно не відрізнялися.

При дослідженні активної уваги у хворих на ХІМ залежно від віку, встановлено подовження середнього часу на пошук чисел за таблицями Шульте ($p<0,001$ за критерієм Краскела-Уолліса). При попарному порівнянні середнього часу на пошук чисел за таблицями Шульте встановлено вірогідне подовження часу в пацієнтів віком 45–59 років на 13,0 % ($p=0,001$) та віком 60–74 років – на 22,5 % ($p<0,001$) порівняно з пацієнтами віком до 45 років (див. табл. 3.2). Найнижчий бал за скринінговими шкалами та найдовший час на пошук чисел за таблицями Шульте встановлено у пацієнтів 60–74 років.

Таблиця 3.2

**Показники нейропсихологічного тестування хворих
на ХІМ залежно від віку**

Шкали	До 45 років ¹ (n=35)	45–59 років ² (n=215)	60–74 років ³ (n=105)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
MMSE, бали	29,0 (28,0–30,0)	28,0 (27,0–29,0)	27,0 (26,0–28,0)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
МОСА, бали	27,0 (26,0–28,0)	25,0 (24,0–27,0)	24,0 (22,0–26,0)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
БТЛД, бали	17,0 (16,0–18,0)	16,0 (15,0–17,0)	16,0 (14,0–17,0)	0,003	>0,05	<0,001	<0,001
ТМГ, бали	9,0 (7,0–10,0)	8,0 (4,0–9,0)	7,5 (4,0–9,0)	>0,05	0,017	0,002	>0,05
Таблиці Шульте,с	46,2 (38,8–53,2)	52,2 (47,2–55,4)	56,6 (47,2–57,0)	<0,001	0,001	<0,001	<0,001

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

При дослідженні швидкості мовлення у хворих на ХІМ залежно від віку виявлено вірогідні відмінності в кількості названих слів за одну хвилину ($p=0,009$ за критерієм Краскела-Уолліса). Так, у осіб віком до 45 років швидкість мовлення склала 14,0 (10,0–17,0), а у хворих віком 45-59 років –

11,0 (8,0–15,0) та 60-74 років – 11,0 (8,0–12,0) слів за хвилину, що на 21,4 % менше ($p<0,001$) порівняно з пацієнтами молодшого віку – до 45 років.

Проведено аналіз КФ залежно від структурних змін головного мозку за даними методів нейровізуалізації (табл. 3.3).

Залежно від структурних змін головного мозку встановлено вірогідні різниці, за критерієм Краскела-Уолліса, в загальному балі скринінгових шкал: МоСА ($p=0,003$) та БТЛД ($p<0,001$).

Встановлено вірогідне зниження сумарного балу за шкалою МоСА у хворих з постішемічними кістами ($p<0,001$) та пацієнтів із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи ($p<0,001$) порівняно з сумарним балом у хворих без нейровізуалізаційних змін головного мозку. Визначено достовірне зниження сумарного балу за шкалою МоСА у хворих з постішемічними кістами ($p=0,012$) та у пацієнтів із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи ($p=0,048$) порівняно з сумарним балом хворих із розширенням лікворовмісних просторів. Виявлено вірогідне зниження сумарного балу за шкалою МоСА у хворих з постішемічними кістами ($p=0,004$) та пацієнтів із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи ($p=0,014$) порівняно з цим показником у хворих тільки з лейкоареозом (див. табл. 3.3).

Виявлено достовірне зниження загального балу за БТЛД у хворих із розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи ($p=0,046$), з постішемічними кістами ($p<0,001$) та із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи ($p<0,001$)

порівняно з цим показником у хворих без нейровізуалізаційних змін головного мозку.

Таблиця 3.3

Показники скринінгових шкал (в балах) у хворих на ХІМ залежно від нейровізуалізаційних змін головного мозку

Нейровізуалізаційні зміни	Показники шкал, тестів
МоСА	
Структурні зміни відсутні (n=65) ¹	26,0 (24,0–27,0)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=51) ²	26,0 (24,0–27,0)
Лейкоареоз (n=74) ³	26,0 (24,0–27,0)
Постішемичні кісти (n=46) ⁴	24,0 (21,0–26,0)
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=119) ⁵	25,0 (22,0–26,0)
БТЛД	
Структурні зміни відсутні (n=65) ¹	17,0 (16,0–18,0)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=51) ²	16,0 (15,0–17,0)
Лейкоареоз (n=74) ³	16,5 (16,0–17,0)
Постішемичні кісти (n=46) ⁴	15,0 (14,0–16,0)
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=119) ⁵	16,0 (14,0–17,0)

Примітки:

- за шкалою МОСА: $p^{1-4} < 0,001$, $p^{1-5} < 0,001$, $p^{2-4} = 0,012$, $p^{2-5} = 0,048$, $p^{3-4} = 0,004$, $p^{3-5} = 0,014$;
- за БТЛД: $p^{1-2} = 0,046$, $p^{1-4} < 0,001$, $p^{1-5} < 0,001$, $p^{2-4} = 0,003$, $p^{3-4} < 0,001$, $p^{3-5} = 0,014$.

Також встановлено вірогідне зниження сумарного балу за БТЛД в пацієнтів з постішемічними кістами порівняно з балом у пацієнтів із розширенням лікворовмісних просторів ($p=0,003$) та хворих з лейкоареозом ($p<0,001$). Крім того, встановлено вірогідне ($p=0,014$) зниження загального балу за БТЛД у хворих із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням лікворовмісних просторів порівняно з аналогічним показником у хворих з вогнищами лейкоареозу (див. табл. 3.3).

За результатами ТМГ встановлено вірогідне ($p=0,049$) зниження балу в хворих із постішемічними кістами порівняно з балом у хворих без структурних змін головного мозку.

За результатом дослідження сенсомоторної реакції у хворих на ХІМ встановлено вірогідну ($p<0,001$ за критерієм Краскела-Уолліса) різницю середнього часу на пошук чисел за таблицями Шульте залежно від структурних змін головного мозку (табл. 3.4).

Визначено достовірне збільшення середнього часу на пошук чисел у хворих з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи ($p=0,001$), лейкоареозом ($p=0,001$), постішемічними кістами ($p<0,001$) та із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи ($p<0,001$) порівняно з цим показником у хворих без нейровізуалізаційних змін головного мозку. А також достовірне збільшення часу на пошук чисел у пацієнтів із постішемічними кістами порівняно з аналогічним показником у хворих із розширенням лікворовмісних шляхів ($p<0,001$) та із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням лікворовмісних просторів ($p<0,001$).

Крім того, встановлено вірогідне збільшення швидкості сенсомоторних реакцій у пацієнтів із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів

та/або шлуночкової системи порівняно з часом на пошук чисел у хворих тільки з розширенням лікворовмісних шляхів ($p=0,041$) та лейкоареозом ($p<0,001$) (див. табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Середній час на пошук чисел за таблицями Шульте у хворих на ХІМ залежно від нейровізуалізаційних змін головного мозку

Нейровізуалізаційні зміни	Середній час, секунди
Структурні зміни відсутні ($n=65$) ¹	47,2 (42,6–52,0)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи ($n=51$) ²	52,6 (46,4–56,4)
Лейкоареоз ($n=74$) ³	51,9 (47,0–55,0)
Постішемичні кісти ($n=46$) ⁴	58,1 (53,6–66,2)
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи ($n=119$) ⁵	54,8 (50,0–59,4)

Примітка. $p^{1-2}=0,001$, $p^{1-3}=0,001$, $p^{1-4}<0,001$, $p^{1-5}<0,001$, $p^{2-4}<0,001$, $p^{2-5}=0,041$, $p^{3-5}<0,001$, $p^{4-5}=0,008$.

Психоемоційний стан у досліджуваних пацієнтів оцінювали за шкалами тривожності Спілбергера-Ханіна та депресії Бека.

Проведено дослідження рівнів тривожності у хворих з різними стадіями ДЕ. Так, рівні тривожності в балах у пацієнтів склали: на ДЕ I ст. РТ – $43,92\pm 9,53$ і 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 достовірної різниці вираженості тривожності не відмічено.

Залежно від наявності та вираженості КР рівні тривожності були наступні: у хворих без КР РТ склала – $44,83 \pm 8,93$ та ОТ – $48,77 \pm 7,48$ балів, з ЛКР – $44,3 \pm 9,87$ та $47,48 \pm 9,01$ і ПКР – $45,51 \pm 10,09$ та $48,47 \pm 8,84$ відповідно.

У міру збільшення віку пацієнтів спостерігалась лише тенденція до збільшення рівня тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна. Так, рівень тривожності в балах склав: у хворих до 45 років РТ – $42,66 \pm 10,70$ і ОТ – $48,08 \pm 8,37$; у пацієнтів 45-59 років – $45,20 \pm 9,48$ і – $48,08 \pm 8,37$ та 60-74 років – $45,24 \pm 10,39$ і $48,50 \pm 9,35$ відповідно.

У міру прогресування стадії ДЕ відмічено достовірне ($p=0,020$ за критерієм Краскела-Уолліса) зростання балу за шкалою Бека. Так, 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).

При попарному порівнянні цього показника встановлено вірогідну ($p=0,004$) різницю між хворими на ДЕ I ст. і ДЕ III ст. За шкалою Бека рівень депресії понад 9 балів достовірно частіше зустрічався серед 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.

Стан КФ погіршувався у хворих при наявності депресивних симптомів. У хворих на ХІМ з наявністю депресивних симптомів (загальний бал за шкалою Бека понад 9 балів) визначено достовірно нижчі значення медіан загальних балів за БТЛД – 16,0 ($p=0,006$), шкалою МоСА – 25,0 ($p=0,005$) порівняно з аналогічними показниками у хворих на ХІМ з відсутніми депресивними симптомами – 17,0 та 26,0 відповідно. Також встановлено більше значення медіани часу на пошук чисел за таблицями Шульте у хворих на ХІМ з депресивними симптомами – 51,4 ($p<0,001$) секунд порівняно з цим показником у хворих на ХІМ без депресивних симптомів – 54,8 секунд. У хворих без КР рівень депресії за шкалою Бека склав 10,0 (7,0–16,0) балів, з ЛКР – 10,0 (6,0–16,0) та ПКР – 11,0 (6,0–16,0) балів.

Залежно від нейровізуалізаційних змін головного мозку рівень депресії, оцінений в балах за шкалою Бека, на 22,2 % ($p=0,042$) був вищим у хворих із постішемічними кістами – 11,0 (8,0–18,0) порівняно з результатом у хворих без нейровізуалізаційних змін головного мозку – 9,0 (4,0–15,0).

Таким чином, у хворих на ХІМ в структурі когнітивного дефіциту 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. Порушення пам'яті спостерігалось за типом недостатності відтворення інформації – труднощі вилучення з пам'яті інформації, а підказки та/або надання множинного вибору приводило до згадування інформації, що і підтверджено тестуванням за шкалою МоСА.

Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між стадією ДЕ та загальним балом за шкалами MMSE ($r=-0,31$, $p<0,05$), МоСА ($r=-0,44$, $p<0,01$), БТЛД ($r=-0,43$, $p<0,01$) та прямий – зі швидкістю сенсомоторних реакцій за таблицями Шульте ($r=0,56$, $p<0,01$).

Залежно від структурних змін головного мозку у хворих на ХІМ встановлено вірогідні різниці в загальних балах скринінгових шкал МОСА і БТЛД, а також у швидкості сенсомоторних реакцій за таблицями Шульте. За цими шкалами найнижчий бал та найдовший час на пошук чисел за таблицями Шульте визначено у хворих з постішемічними кістами в головному мозку.

За результатом дослідження психоемоційного стану хворих на ХІМ встановлено достовірне ($p=0,020$ за Краскела-Уоллісом) зростання сумарного балу за шкалою депресії Бека у міру прогресування стадії ДЕ, а найвищий бал мали хворі з постішемічними кістами головного мозку, за даними методів нейровізуалізації.

РОЗДІЛ 4

НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ

4.1. Особливості біоелектричної активності головного мозку у хворих на хронічну ішемію мозку

Обстежено 271 пацієнтів на ХІМ (основної групи), серед них 171 жінок та 100 чоловіків із середнім віком $55,43 \pm 7,71$ років. Серед обстежених, хворих на ДЕ I ст. було 83 (30,63 %), ДЕ II ст. – 117 (43,17 %) та ДЕ III ст. внаслідок перенесеного інфаркту мозку – 71 (26,20 %).

Контрольну групу склали 50 осіб (28 жінок та 22 чоловіків) без клінічних ознак ЦВЗ.

При порівняльному спектральному аналізі БЕА головного мозку встановлено, що для ХІМ характерно збільшення АСПР повільно-хвильової активності переважно в правій півкулі. Так, значення АСПР δ - та θ -діапазонів в правій півкулі хворих на ХІМ склали 2,98 (2,32–3,93) та 1,15 (0,79–1,89) мкВ², що перевищувало значення аналогічних показників контрольної групи на 23,7 % ($p < 0,01$) та 32,7 % ($p < 0,01$) відповідно. Зазначені зміни у хворих на ХІМ поєднувались з більш високими, порівняно з контрольною групою, значеннями АСПР β_1 -піддіапазону в правій півкулі (0,56 (0,36–0,83) проти 0,42 (0,28–0,64) мкВ², $p < 0,01$), АСПР β_2 -піддіапазону лівої (0,18 (0,13–0,27) проти 0,14 (0,10–0,20) мкВ², $p < 0,01$) та правої півкуль (0,19 (0,13–0,27) проти 0,13 (0,10–0,19) мкВ², $p < 0,01$).

В групі хворих на ХІМ виявлено згладжування лівопівкульної акцентуації АСПР α -діапазону (значення міжпівкульної асиметрії ритмів α -діапазону склало -0,003 (-0,077–0,081) проти 0,037 (-0,024–0,100) у контрольній групі, $p < 0,01$).

При порівняльному когерентному аналізі ЕЕГ-патерна встановлено, що для хворих на ХІМ характерно дифузне білатеральне підвищення внутрішньопівкульної когерентності повільно-хвильової активності переважно δ -діапазону.

Так, значення медіан внутрішньопівкульної когерентності ритмів δ - та θ -діапазонів у основній групі склали 0,63–0,75 і 0,66–0,74 відповідно та перевищували значення аналогічних показників у контрольній групі на 11,9-24,8 % ($p < 0,01$) та 6,5-14,4 % ($p < 0,05$) відповідно, що відображало формування патологічної внутрішньопівкульової синхронізації повільно-хвильової активності внаслідок розвитку ХІМ.

В групі пацієнтів на ХІМ зареєстровано незначно виражене білатеральне зростання внутрішньопівкульної когерентності ритмів α - та β -діапазонів за відсутністю змін міжпівкульної когерентності вказаних ритмів. Медіани когерентності ритмів α -діапазону в парах відведень Fp1-F3, T3-T5, F4-C4, C4-P4 та P4-O2 склали 0,75, 0,67, 0,73, 0,72 і 0,65 відповідно, та достовірно перевищували значення аналогічних показників контрольної групи на 14,5 % ($p < 0,01$), 13,6% ($p < 0,05$), 10,6 % ($p < 0,05$), 11,6 % ($p < 0,05$), 9,2 % ($p < 0,05$) відповідно, і відображали дезорганізацію БЕА головного мозку у хворих на ХІМ.

Виявлено статистично значимі міжгрупові відмінності когерентності ритмів β_1 -піддіапазону в парах відведень T3-T5 ($p < 0,01$) та C4-P4 ($p < 0,05$), а також ритмів β_2 -піддіапазону в парах відведень P3-O1 ($p < 0,05$), T3-T5 ($p < 0,01$), F8-T4 ($p < 0,05$) та T4-T6 ($p < 0,05$).

Таким чином, ХІМ супроводжувалась збільшенням АСПР повільно-хвильової активності та внутрішньопівкульної когерентності в поєднанні з підвищенням АСПР β_1 -піддіапазону переважно в правій гемісфері, а також білатеральною елевацією ритмів β_2 -піддіапазону на фоні згладжування лівопівкульної акцентуації ритмів α -діапазону.

Для виявлення особливостей ЕЕГ-патерна в пацієнтів з різними стадіями ДЕ проведено порівняння результатів спектрального та когерентного аналізів спонтанної БЕА головного мозку.

Достовірних відмінностей АСПР між групами пацієнтів на ДЕ I та II ст. не виявлено.

На основі порівняльного спектрального аналізу спонтанної БЕА головного мозку встановлено, що хворі на ДЕ II ст. порівняно з хворими на ДЕ I ст. достовірно відрізнялись більш високими значеннями ВСПР β 1-піддіпазону (10,1 % проти 8,7 % в лівій півкулі, $p < 0,05$ та 9,7 % проти 8,4 % в правій півкулі, $p < 0,05$). У хворих на ДЕ III ст. встановлено статистично значиме порівняно з хворими на ДЕ II ст. зниження ВСПР β 1-піддіпазону в лівій та правій півкулях відповідно на 18,9 % ($p < 0,05$) та 23,6 % ($p < 0,05$).

Для хворих на ДЕ II ст. порівняно з хворими на ДЕ I ст. також було характерним достовірне зменшення негативного ЛПГ ритмів α -діпазону. Значення медіани ЛПГ ритмів α -діпазону в групі хворих на ДЕ II ст. в лівій та правій півкулях склали відповідно -0,166 (-0,322–0,007) та -0,183 (-0,404–0,065) проти -0,281 (-0,463–0,069) ($p < 0,05$) та -0,273 (-0,477–0,130) ($p < 0,05$) в групі хворих на ДЕ I ст.

Достовірні відмінності за критерієм Краскела-Уолліса виявлено для наступних параметрів спектрального аналізу спонтанної БЕА головного мозку у хворих з різними стадіями ДЕ: АСПР β 1-піддіпазону лівої півкулі ($p < 0,05$), ВСПР β 1-піддіпазону обох півкуль ($p < 0,01$), спектрального індексу α/β 1 лівої півкулі ($p < 0,05$), ЛПГ ритмів α -діпазону лівої півкулі ($p < 0,05$).

У хворих на ДЕ II ст. порівняно з хворими на ДЕ I ст. найбільш вираженими були зниження внутрішньопівкульної та міжпівкульної когерентності ритмів δ -діпазону (табл. А.1), в меншій мірі – внутрішньопівкульної та міжпівкульної когерентності ритмів θ -діпазону (табл. А.2), міжпівкульної когерентності ритмів α -діпазону (табл. А.3), а

також внутрішньопівкульної когерентності ритмів β -діапазону (табл. А.4, А.5).

Хворі на ДЕ II ст. порівняно з пацієнтами на ДЕ I ст. (див. табл. А.1) достовірно відрізнялись більш низькими значеннями внутрішньопівкульної когерентності ритмів δ -діапазону з акцентом у правій лобово-скроневій ділянці та міжпівкульної когерентності переважно у лобово-центрально-скроневих відведеннях. Значення медіан внутрішньопівкульної та міжпівкульної когерентності ритмів δ -діапазону в групі хворих на ДЕ II ст. були достовірно нижче аналогічних значень в групі хворих на ДЕ I ст. на 13,0-17,1 % ($p < 0,01$) та 9,8-14,4 % ($p < 0,01$) відповідно.

У хворих на ДЕ II ст. порівняно з пацієнтами на ДЕ I ст. виявлено достовірне зниження внутрішньопівкульної когерентності ритмів θ -діапазону в лівій центрально-тім'яній ділянці на 17,0 % ($p < 0,05$) та правій лобово-скроневій ділянці на 13,5 % ($p < 0,01$), а також міжпівкульної когерентності переважно в скронево-центрально-тім'яних відведеннях на 10,2-11,8 % ($p < 0,01$) (див. табл. А.2).

Вказані зміни поєднувались зі зниженням 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-скроневих ділянках на 7,1-12,7 % ($p < 0,05$) (див. табл. А.3,4).

При ДЕ в III ст. встановлено статистично значиме поглиблення вказаних вище порушень. Так, у хворих на ДЕ III ст. порівняно з хворими на ДЕ I ст. виявлено 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 % ($p < 0,01$) та β_1 -піддіапазону на 15,2-15,9 % ($p < 0,01$), а також 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 % ($p < 0,01$) та β_1 -піддіапазону – на 8,3-13,5 % ($p < 0,01$), а при

порівнянні вивчених показників хворих на ДЕ III ст. з показниками хворих на ДЕ II ст. виявлено достовірно ($p < 0,05$) нижчі значення міжпівкульної когерентності ритмів β_1 -піддіапазону (див. табл. А.1, А.2, А.3, А.4).

Таким чином, за результатами проведеного спектрального та когерентного аналізів спонтанної БЕА головного мозку у хворих на ХІМ встановлено певні особливості функціонального стану головного мозку залежно від стадії ДЕ, що дозволяє відповідно до виявлених змін ЕЕГ-патерна призначити адекватну нейропротективну терапію цій категорії хворих.

Для вивчення вікових особливостей ЕЕГ-патерна у хворих на ХІМ проведений порівняльний аналіз. У хворих віком 45–59 років порівняно з хворими віком до 45 років виявлено більш високі значення АСПР β_2 -піддіапазону (0,18 (0,13–0,26) мкВ² проти 0,13 (0,10–0,19) мкВ² у лівій півкулі, $p < 0,05$ та 0,19 (0,13–0,27) мкВ² проти 0,13 (0,10–0,18) мкВ² в правій півкулі, $p < 0,01$), ВСПР β_1 -піддіапазону (8,9 (7,0–12,0) % проти 7,5 (5,9–9,8) % в лівій півкулі, $p < 0,05$ та 8,7 (6,9–11,9) % проти 7,1 (6,0–9,2) % в правій півкулі, $p < 0,05$), β_2 -піддіапазону (7,7 (5,4–11,3) % проти 6,0 (5,0–7,7) % в лівій півкулі, $p > 0,05$ та 8,0 (5,4–10,6) % проти 5,6 (5,2–7,2) % в правій півкулі, $p < 0,05$), в поєднанні зі зменшенням міжпівкульної когерентності ритмів θ -діапазону в лобових на 13,2 % ($p < 0,05$) та скроневих на 18,2 % ($p < 0,05$) відведеннях (табл. А.7), внутрішньопівкульної когерентності ритмів α -діапазону в правій лобовій ділянці на 13,2 % ($p < 0,05$), міжпівкульної когерентності ритмів α -діапазону в лобових відведеннях на 8,8–17,5 % ($p < 0,05$) (табл. А.8), внутрішньопівкульної когерентності ритмів β_2 -піддіапазону в правій лобовій ділянці на 11,3 % ($p < 0,05$) (табл. А.10).

У хворих на ХІМ віком 60–74 років порівняно з хворими віком 45–59 років виявлено достовірне згладжування зональних відмінностей ритмів α -діапазону в лівій півкулі головного мозку – значення ЛПГ склало -0,106 (-0,322–0,032) проти -0,227 (-0,417–0,044) ($p < 0,05$), зменшення міжпівкульної

когерентності ритмів δ -діапазону в лобових на 5,7 % ($p < 0,05$) та центральних на 8,8 % ($p < 0,05$) відведеннях (табл. А.6), міжпівкульної когерентності ритмів α -діапазону в центральних на 7,1 % ($p < 0,05$) та скроневих на 8,9 % ($p < 0,05$) відведеннях (див. табл. А.8), внутрішньопівкульної когерентності ритмів β_1 -піддіапазону в правій лобово-центральної ділянці на 8,2 % ($p < 0,05$) та міжпівкульної когерентності ритмів β_1 -піддіапазону в центральних відведеннях на 8,2 % ($p < 0,05$) (табл. А.9).

Пацієнти на ХІМ віком 60–74 років достовірно відрізнялись від хворих віком до 45 років більш високими значеннями АСПР β_2 -піддіапазону (0,19 (0,13–0,30) мкВ² проти 0,13 (0,10–0,19) мкВ² в лівій півкулі, $p < 0,01$ та 0,21 (0,13–0,28) мкВ² проти 0,13 (0,10–0,18) мкВ² в правій півкулі, $p < 0,01$), ВСПР β_1 -піддіапазону (10,0 (7,5–12,9) % проти 9,5 (7,3–12,0) % в лівій півкулі, $p < 0,01$ та 9,5 (7,3–12,0) % проти 7,1 (6,0–9,2) % в правій півкулі, $p < 0,05$), β_2 -піддіапазону (8,3 (5,9–11,7) % проти 6,0 (5,0–7,7) % в лівій півкулі, $p < 0,05$ та 7,8 (5,1–12,1) % проти 5,6 (5,2–7,2) % в правій півкулі, $p < 0,05$), на фоні зменшення міжпівкульної когерентності ритмів δ -діапазону в лобових на 12,5 % ($p < 0,05$) та скроневих на 13,5 % ($p < 0,05$) ділянках (див. табл. А.6), внутрішньопівкульної когерентності ритмів θ -діапазону в лівій центрально-тім'яній на 17,0 % ($p < 0,05$) і правій лобово-центральної на 15,5 % ($p < 0,05$) ділянках, міжпівкульної когерентності ритмів θ -діапазону на 10,2–18,2 % ($p < 0,05$) (див. табл. А.7), внутрішньопівкульної когерентності ритмів α -діапазону в правій лобово-центрально-скроневій ділянці на 13,9–20,7 % ($p < 0,05$), міжпівкульної когерентності ритмів α -діапазону на 8,6–17,5 % ($p < 0,05$) (див. табл. А.8), внутрішньопівкульної когерентності ритмів β_1 -піддіапазону в лобово-центральної ділянках обох півкуль на 16,3–18,4 % ($p < 0,05$), міжпівкульної когерентності ритмів β_1 -піддіапазону в центрально-тім'яних відведеннях на 8,2–15,1 % ($p < 0,05$) (див. табл. А.9).

Достовірні відмінності за критерієм Краскела-Уолліса виявлено для наступних параметрів БЕА головного мозку у хворих на ХІМ різних вікових

груп: АСПР β 2-піддіапазону обох півкуль ($p < 0,05$), ВСПР β 1-піддіапазону лівої півкулі ($p < 0,05$), ВСПР β 2-піддіапазону правої півкулі ($p < 0,05$), когерентність ритмів δ -діапазону в парах відведень Fp1-Fp2 ($p < 0,05$), C3-C4 ($p < 0,05$), когерентність ритмів δ -діапазону в парах відведень F7-F8 ($p < 0,05$), C3-C4 ($p < 0,05$), когерентність ритмів θ -діапазону в парах відведень F7-F8 ($p < 0,05$), C3-C4 ($p < 0,05$), T3-T4 ($p < 0,01$), когерентність ритмів α -діапазону в парах відведень F3-F4 ($p < 0,05$), F7-F8 ($p < 0,05$), C3-C4 ($p < 0,01$), T3-T4 ($p < 0,05$), когерентність ритмів β 1-піддіапазону в парах відведень F4-C4 ($p < 0,05$), C3-C4 ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ХІМ віком 45–59 років порівняно з пацієнтами віком до 45 років виявлялись більш високі значення АСПР β 2-піддіапазону та ВСПР β 1-піддіапазону в обох півкулях, ВСПР β 2-піддіапазону в правій півкулі в поєднанні зі зменшенням міжпівкульної когерентності ритмів θ -, α -діапазонів, внутрішньопівкульної когерентності ритмів α -діапазону та β 2-піддіапазону в правій лобовій ділянці, тоді як в пацієнтів на ХІМ віком 60–74 років порівняно з хворими віком 45–59 років визначено вищі значення ЛПГ ритмів α -діапазону в лівій півкулі головного мозку порівняно зі зменшенням міжпівкульної когерентності ритмів δ -, α -діапазонів, β 1-піддіапазону та внутрішньопівкульної когерентності ритмів β 1-піддіапазону в правій гемісфері.

Для виявлення особливостей ЕЕГ-патерна в пацієнтів на ХІМ залежно від наявності КР та їх вираженості проведено порівняння результатів спектрального та когерентного аналізів спонтанної БЕА головного мозку в хворих без КР, з ЛКР и ПКР.

У хворих з ЛКР порівняно з пацієнтами без КР виявлені нижчі значення АСПР α -діапазону (1,98 (0,79–3,65) мкВ² проти 3,67 (1,47–4,68) мкВ² в лівій півкулі, $p < 0,05$ та 1,83 (0,79–4,06) мкВ² проти 3,60 (1,45–5,03) мкВ² в правій півкулі, $p > 0,05$), в поєднанні зі збільшенням ВСПР θ -діапазону (12,5 (10,2–16,0) % проти 10,9 (9,7–13,3) % в лівій півкулі, $p > 0,05$ і

13,1 (10,3–16,9) % проти 10,5 (8,6–12,3) % в правій півкулі, $p < 0,01$) та інтегрального коефіцієнту θ/α (0,60 (0,35–1,16) проти 0,41 (0,29–0,61) в лівій півкулі, $p < 0,05$ і 0,63 (0,34–1,10) проти 0,41 (0,31–0,55) в правій півкулі, $p > 0,05$). Вказані зміни ЕЕГ-патерна поєднувались зі зниженням міжпівкульної когерентності ритмів δ -діапазону в лобових на 13,2 % ($p < 0,05$) та скроневих на 11,1 % ($p < 0,05$) ділянках (табл. А.11).

У хворих на ХІМ з ПКР порівняно з хворими із ЛКР виявлено достовірне зниження інтегрального коефіцієнту δ/θ до 2,41 (1,47–3,30) проти 2,84 (1,83–3,66) в лівій півкулі, $p < 0,05$ та 2,25 (1,59–3,54) проти 2,44 (1,78–3,67) в правій півкулі, $p > 0,05$), внутрішньопівкульної когерентності ритмів δ -діапазону в правій тім'яно-потиличній ділянці на 5,3 % ($p < 0,05$) (табл. А.11), θ -діапазону – в лівій центрально-тім'яній ділянці на 6,6 % ($p < 0,05$) та правій лобово-центральної ділянці на 7,1–9,1 % ($p < 0,05$) (табл. А.12), α -діапазону – в правій лобово-центральної ділянці на 11,7 % ($p < 0,05$) (табл. А.13), β_1 -піддіапазону в правій лобово-центрально-тім'яно-скроневій ділянці на 10,4–13,9 % ($p < 0,05$) (табл. А.14) та β_2 -піддіапазону в правій лобово-центрально-скроневій ділянці на 12,2 % ($p < 0,05$) (табл. А.15).

У хворих на ХІМ з ПКР порівняно з хворими без КР також виявлено достовірно вищі значення ВСПР θ -діапазону (13,4 (10,1–17,1) % проти 10,9 (9,7–13,3) % в лівій півкулі, $p < 0,05$ та 13,6 (9,9–17,6) % проти 10,5 (8,6–12,3) % в правій півкулі, $p < 0,01$) та інтегрального коефіцієнту θ/α (0,59 (0,35–0,99) проти 0,41 (0,29–0,61) в лівій півкулі, $p < 0,05$ та 0,56 (0,36–1,01) проти 0,41 (0,31–0,55) в правій півкулі, $p < 0,05$), на фоні зменшення внутрішньопівкульної когерентності ритмів δ -діапазону в лівій на 12,3–16,5 % ($p < 0,05$) та правій – на 10,5–17,1 % ($p < 0,05$) півкулях, міжпівкульної когерентності ритмів δ -діапазону лобово-центрально-скроневих відведень на 5,7–15,0 % ($p < 0,05$) (див. табл. А.11), внутрішньопівкульної когерентності ритмів θ -діапазону в лівій лобово-

центрально-тім'яній ділянці на 14,5-17,3 ($p<0,05$) та міжпівкульної когерентності ритмів θ -діапазону в лобово-центрально-тім'яно-скроневій ділянці на 8,0-12,9 % ($p<0,05$) (див. табл. А.12).

У хворих на ХІМ залежно від наявності та вираженості КР виявлено достовірні відмінності за критерієм Краскела-Уолліса для наступних параметрів спектрального аналізу спонтанної БЕА головного мозку – ВСПР θ -діапазону ($p<0,05$) та інтегрального коефіцієнту θ/α ($p<0,05$) в правій півкулі.

Шляхом проведеного кореляційного аналізу встановлено слабкий прямий кореляційний зв'язок між ВСПР β 1-піддіапазону лівої та правої півкуль і загальним балом за БТЛД ($r=18$, $p<0,05$).

Таким чином, розвиток ЛКР у хворих на ХІМ асоціювався зі зниженням АСПР α -діапазону переважно в лівій півкулі в поєднанні зі збільшенням ВСПР θ -діапазону та інтегрального коефіцієнту θ/α з акцентом в правій гемісфері, на фоні зменшення міжпівкульної синхронізації ритмів δ -діапазону в лобово-скроневих ділянках. Розвиток ПКР супроводжувався змінами структури 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 та δ -, α -, β -діапазонів – переважно в каудальних відділах правої півкулі головного мозку.

4.2. Дослідження когнітивного викликаного потенціалу Р300 у хворих на хронічну ішемію мозку

Обстежено 263 пацієнтів на ХІМ (основної групи), серед них 168 жінок та 95 чоловіків. Середній вік – $55,30\pm 7,62$ років. Серед обстежених пацієнтів: хворих на ДЕ I ст. було 82 (31,18 %), ДЕ II ст. – 116 (44,11 %) та ДЕ III ст. внаслідок перенесеного інфаркту мозку – 65 (24,71 %).

Контрольну групу склали 49 осіб (27 жінок і 22 чоловіків) без клінічних ознак ЦВЗ. Середній вік – $52,27 \pm 8,59$ років.

Результати дослідження показників КВП Р300 в основній та контрольній групах наведені у табл. А.16.

У хворих на ХІМ тривалість ЛП N2 та ЛП Р300 були достовірно вищими на 10,7-14,0 % та 8,7-10,3 % ($p < 0,001$) відповідно порівняно з контрольною групою. Міжпікова амплітуда N2/Р300 у хворих на ХІМ мала тенденцію до зниження, але вірогідних відмінностей не встановлено.

За результатами нейрофізіологічного дослідження, при прогресуванні стадії ДЕ спостерігалось достовірне за критерієм Краскела-Уолліса подовження ЛП N2 ($p < 0,05$) у переважної більшості відведень (за виключенням С3 та Р3) та ЛП Р300 ($p < 0,01$) у всіх відведеннях (табл. А.17).

При попарному порівнянні показників КВП Р300 встановлено вірогідне подовження ЛП N2 на 6,8-10,9 % ($p < 0,05$) і ЛП Р300 на 5,2-7,8 % ($p < 0,001$) у хворих на ДЕ II ст. та на 9,2-12,0 % ($p < 0,01$) і 7,6-10,1 % ($p < 0,001$) відповідно у хворих на ДЕ III ст. порівняно з аналогічними показниками хворих на ДЕ I ст., а також подовження ЛП Р300 ($p < 0,05$) в правій тім'яній ділянці у хворих на ДЕ III ст. порівняно з показником у хворих на ДЕ II ст. (див. табл. А.17).

При попарному порівнянні значень амплітуди N2/Р300 виявлено достовірне зниження амплітуди в пацієнтів на ДЕ III ст. в правому центральному ($p = 0,033$), лівому центральному ($p = 0,049$) та правому тім'яному ($p = 0,017$) відведеннях порівняно з хворими на ДЕ I ст., а також зниження даної амплітуди в правому лобовому відведенні в пацієнтів на ДЕ II ст. ($p = 0,019$) порівняно з аналогічним показником у пацієнтів на ДЕ I ст. За іншими відведеннями спостерігалась тенденція до зниження амплітуди N2/Р300 при прогресуванні стадії ДЕ.

За результатами проведеного аналізу показників КВП залежно від віку пацієнтів виявлені наступні особливості (табл. А.18). При підвищенні віку пацієнтів достовірно ($p < 0,01$ за критерієм Краскела-Уолліса) подовжувались

ЛП N2 та ЛП P300 КВП. При попарному порівнянні вивчених показників виявлено достовірну різницю тривалості ЛП N2 та ЛП P300 між віковими діапазонами хворих до 45 років і 60–74 років, та групи 45–59 років і 60–74 років. Крім того, встановлено достовірно нижчу амплітуду N2/P300 в правому лобовому відведенні у хворих 60–74 років – 6,0 (4,0–8,0) мкВ порівняно з даними показниками у хворих 45–59 років – 7,0 (5,0–10,0) мкВ ($p=0,034$) та до 45 років – 8,0 (6,0–11,0) мкВ ($p=0,039$).

У переважної більшості хворих на ХІМ спостерігалось перевищення вікових значень ЛП N2 та ЛП P300 (визначених за Р. Anderer et al., 1996) [286]: 80,6 % та 64,6 % відповідно. Більш виражених змін зазнав ЛП N2 (впізнання та диференціювання стимулу) КВП (рис. 4.2.1). Подовження його тривалості встановлено у 68,3 % пацієнтів на ДЕ I ст., 85,3 % – ДЕ II ст. і 87,7 % – ДЕ III ст. Подовження ЛП P300 понад нормативних вікових значень виявлено у 52,4 % пацієнтів на ДЕ I ст., 68,1 % – ДЕ II ст. та 73,9 % – ДЕ III ст.

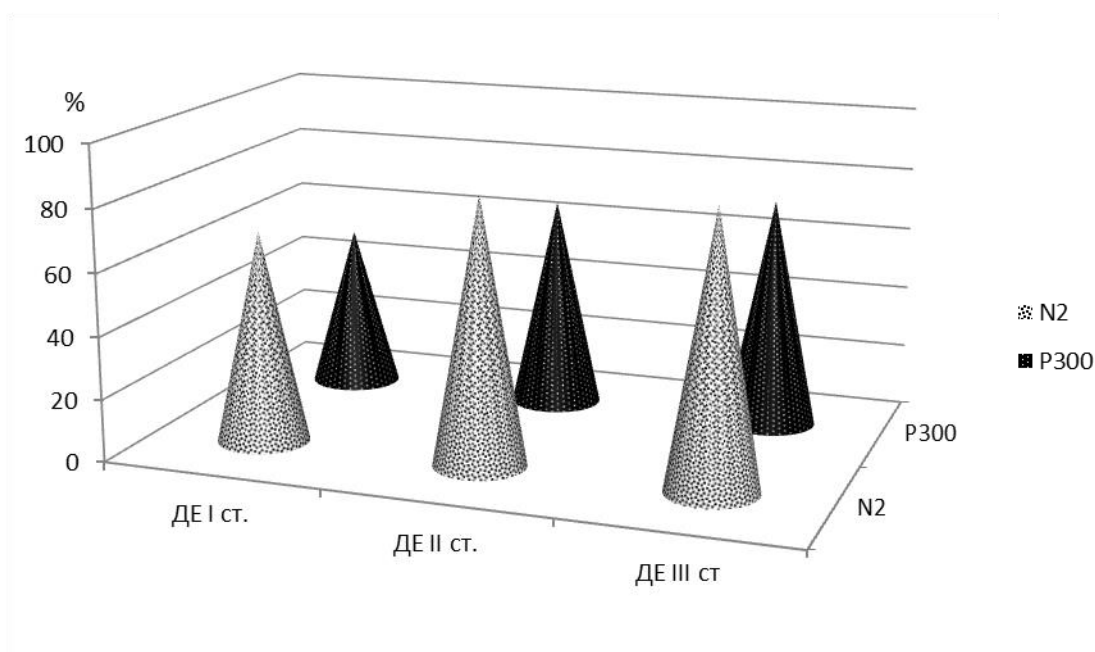


Рис. 4.2.1. Питома вага хворих з перевищенням вікових значень ЛП N2 та ЛП P300 КВП залежно від стадії ДЕ.

Залежно від наявності та вираженості КР встановлено вірогідні (за критерієм Краскела-Уолліса) відмінності в тривалості ЛП N2 та ЛП P300 у всіх вивчених відведеннях (табл. А.19). 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 аналогічним показником у хворих із ЛКР та на 6,3-11,6 % ($p < 0,05$) порівняно з цим показником у пацієнтів зі збереженими КФ, а також подовження ЛП P300 у хворих з ПКР на 4,5-8,6 % ($p < 0,05$) порівняно з аналогічним показником у хворих з ЛКР та на 6,4-11,5 % ($p < 0,05$) порівняно з показником у пацієнтів зі збереженими КФ. Достовірної різниці між ЛП піків КВП P300 у хворих без КР та ЛКР не визначено.

Встановлено тенденцію до зниження амплітуди N2/P300 КВП при розвитку та прогресуванні КР.

За результатами проведеного нейрофізіологічного дослідження виявлено прямий кореляційний зв'язок між віком пацієнтів і ЛП N2 ($r = 0,25$, $p < 0,05$) та ЛП P300 ($r = 0,33$, $p < 0,05$), а також стадією ДЕ і ЛП N2 ($r = 0,25$, $p < 0,05$) та ЛП P300 ($r = 0,30$, $p < 0,05$).

При співставленні результатів нейропсихологічного тестування та даних нейрофізіологічного дослідження КВП P300 виявлено наступні зворотні кореляційні зв'язки: між загальним балом за шкалою MMSE і ЛП N2 ($r = -0,22$, $p < 0,05$) та ЛП P300 ($r = -0,26$, $p < 0,05$); загальним балом за БТЛД і ЛП N2 ($r = -0,25$, $p < 0,05$) та ЛП P300 ($r = -0,25$, $p < 0,05$); загальним балом за шкалою MoCA і ЛП N2 ($r = -0,27$, $p < 0,05$) та ЛП P300 ($r = -0,32$, $p < 0,05$). Проте, проведеним дослідженням не встановлено взаємозв'язку між загальним балом ТМГ та показниками ЛП КВП, а також загальними балами вище зазначених шкал та амплітудою N2/P300.

Відомо, що ХІМ призводить до змін щільності білої речовини головного мозку з формуванням вогнищевих та дифузних змін. Дифузні зміни білої речовини головного мозку призводять до роз'єднання коркових та підкоркових церебральних структур, що обумовлює характерну клінічну

картину ХІМ з наявністю емоційно-афективних, когнітивних та інших неврологічних розладів. Крім того, ішемічні зміни білої речовини головного мозку призводять до вторинної церебральної атрофії. Церебральна атрофія, як і лейкоареоз, більш виражені в передніх відділах мозку [414]. Істотний внесок у розвиток та прогресування ХІМ надають і гострі порушення мозкового кровообігу з подальшим утворенням постішемічних кіст [465].

При зіставленні нейровізуалізаційних та нейрофізіологічних показників визначено достовірну ($p < 0,001$) різницю в тривалості ЛП N2 у хворих на ХІМ з наявними нейровізуалізаційними структурними змінами головного мозку (табл. А.20).

Виявлено достовірне подовження середнього ЛП N2 у хворих із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням лікворовмісних просторів порівняно з показником у пацієнтів без структурних змін на 8,0 % ($p = 0,001$), а також пацієнтів, які мали тільки розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи – на 7,3 % ($p = 0,001$) і хворих з лейкоареозом – на 9,6 % ($p = 0,003$). Визначено достовірне подовження середнього ЛП N2 у хворих з наявністю постішемічних кіст порівняно з пацієнтами без структурних змін головного мозку на 8,9 % ($p = 0,034$) та хворими з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи на 8,2 % ($p = 0,026$).

Встановлено вірогідне подовження середнього ЛП P300 у хворих із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням лікворовмісних просторів на 7,3 % ($p = 0,002$) і у пацієнтів з наявністю постішемічних кіст на 7,7 % ($p = 0,003$) порівняно з показником у хворих без неровізуалізаційних структурних змін головного мозку.

Крім того, встановлено вірогідне зниження амплітуди N2/P300 у хворих з лейкоареозом ($p = 0,020$), постішемічними кістами ($p = 0,002$) та із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з

розширенням лікворовмісних просторів ($p=0,009$) порівняно з аналогічним показником у пацієнтів без структурних змін головного мозку.

Таким чином, за результатом проведеного нейрофізіологічного дослідження КВП встановлено вірогідне збільшення тривалості ЛП N2 та ЛП P300 у хворих на ХІМ порівняно з особами без клінічних ознак ЦВЗ.

У обстежених хворих при прогресуванні стадій ДЕ, розвитку та прогресуванні КР і збільшенням віку встановлено вірогідне подовження тривалості ЛП N2 та ЛП P300 КВП, що свідчило про порушення оперативної пам'яті в цієї категорії хворих.

Встановлено вірогідне подовження ЛП піків N2 та P300 у хворих із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням лікворовмісних просторів порівняно з аналогічними показниками у хворих без структурних змін головного мозку.

4.3. Дослідження викликаних шкірних вегетативних потенціалів у хворих на хронічну ішемію мозку

Обстежено 55 хворих на ХІМ (основної групи), серед них 35 жінок та 20 чоловіків із середнім віком $55,0 \pm 7,79$ років. Серед осіб основної групи, хворих на ДЕ I ст. було 19 (34,5 %), ДЕ II ст. – 23 (41,8 %) та ДЕ III ст. внаслідок перенесеного інфаркту мозку – 13 (23,6 %).

Контрольну групу склали 29 осіб (16 жінок та 13 чоловіків) без клінічних ознак ЦВЗ. Середній вік - $54,31 \pm 8,52$ років.

За результатами проведеного аналізу ВШВП у хворих на ХІМ симпатична направленість ВНС виявлена у 29 (52,7 %), парасимпатична – у 26 (47,3 %). Розподіл пацієнтів залежно від стадії ДЕ та направленості тону ВНС представлено на рис. 4.3.1.

У хворих на ДЕ I ст. симпатикотонія діагностувалась у 42,1 % та парасимпатикотонія – 57,9 %; ДЕ II ст. – 47,8 % та 52,2 % відповідно;

ДЕ III ст. – в 76,9 % випадків переважала симпатикотонія, 23,1 % – парасимпатикотонія.

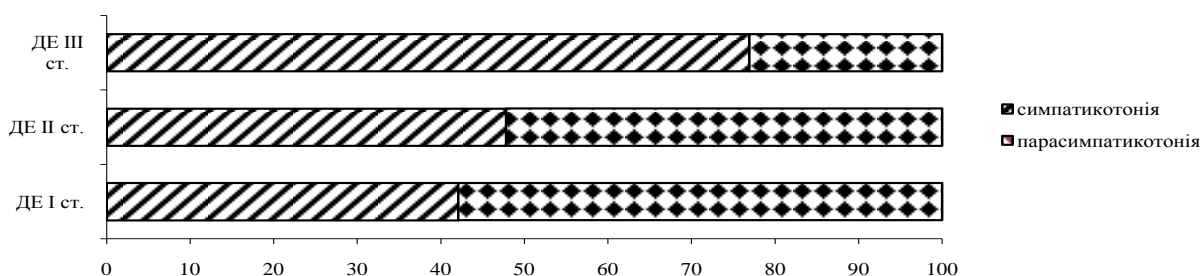


Рис.4.3.1. Розподіл спрямованості тону ВНС у хворих залежно від стадії ДЕ.

Встановлено достовірно довший ЛП ВШВП у хворих на ДЕ I ст. – 1,50 (1,10–1,60) с ($p=0,048$) та ДЕ II ст. – 1,45 (1,15–1,55) с ($p=0,045$) порівняно з показником у пацієнтів на ДЕ III ст. – 1,10 (1,00–1,30) с (рис. 4.3.2).

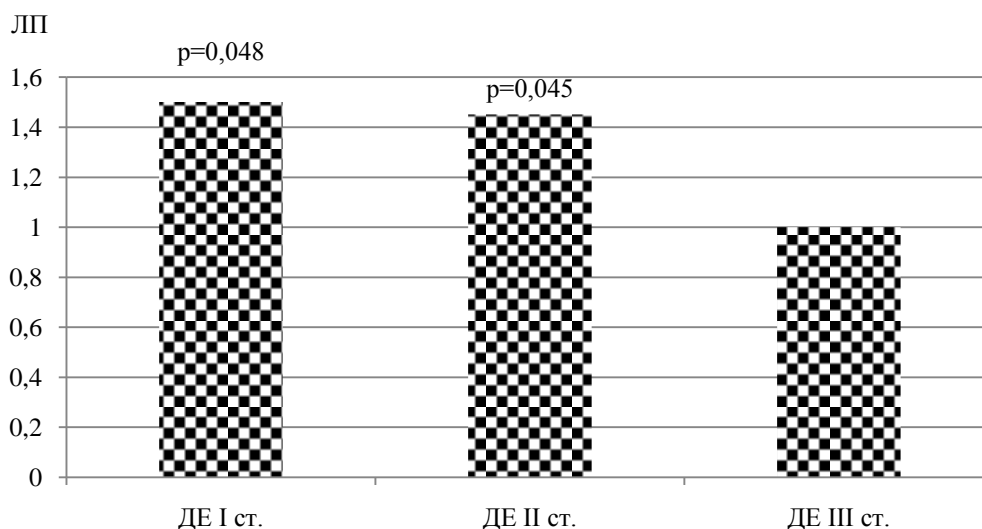


Рис. 4.3.2. Тривалість ЛП ВШВП залежно від стадії ДЕ.

Таким чином, у обстежених хворих на ДЕ I переважала парасимпатикотонія. Слід зазначити, що у хворих на ДЕ III ст., які перенесли півкульний інсульт, показники ВШВП з контрлатеральної вогнищу сторони мали деформовану, поліфазну форму відповіді, знижену амплітуду,

збільшений ЛП. При перенесених стовбурових інсультах подібних особливостей в проведеному дослідженні не зареєстровано. В цій групі хворих переважала симпатикотонія.

Показники ВШВП залежно від спрямованості вегетативної регуляції у хворих на ХІМ і в контрольній групі представлено в табл. 4.3.1.

Таблиця 4.3.1

**Показники ВШВП залежно від спрямованості тонусу ВНС
в основній та контрольній групах**

Показники ВШВП	Основна група (n=55)		Контрольна група (n=29) ³
	Симпатикотонія (n=29) ¹	Парасимпатикотонія (n=26) ²	
ЛП, с	1,10 (1,00 – 1,20)*#	1,55 (1,50 – 1,65)*	1,35 (1,30 – 1,40)
A1, мкВ	0,20 (0,05 – 1,10)	0,20 (0,05 – 0,95)	0,2 (0,10 – 0,60)
S1, с	1,25 (0,65 – 1,40)	0,95 (0,45 – 1,40)	1,00 (0,65 – 1,25)
A2, мкВ	0,95 (0,50 – 2,45)	0,75 (0,20 – 2,10)	0,70 (0,35 – 1,05)
S2a, с	1,25 (1,10 – 1,50)	1,35 (1,10 – 1,85)	1,30 (1,05 – 1,55)
S2b, с	2,40 (2,10 – 2,90)	2,65 (2,10 – 3,30)	2,35 (1,75 – 2,55)
T, с	7,65 (7,35 – 8,85)	8,38 (7,15 – 9,35)	7,75 (7,25 – 8,00)

Примітка. «*» – $p^{1-3} < 0,001$, $p^{2-3} < 0,001$; «#» – $p^{1-2} < 0,001$.

Показники ЛП ВШВП у пацієнтів основної групи з симпатикотонією склали 1,1 (1,0–1,2) с, та достовірно ($p < 0,001$) відрізнялись від показників ЛП контрольної групи 1,35 (1,3–1,4) с і пацієнтів основної групи із переважанням тонусу парасимпатичної нервової системи 1,55 (1,5–1,65) с.

Крім того, у пацієнтів з переважанням парасимпатикотонії зареєстровано тенденцію до збільшення ($p = 0,060$) тривалості спадної частини другої фази ВШВП порівняно з контрольною групою, що взагалі вказувало на перевагу впливу трофотропних центрів у даній групі пацієнтів.

Встановлено достовірне ($p=0,035$) збільшення тривалості ЛП ВШВП у хворих на ХІМ з ПКР до 1,55 (1,2–1,6) с, що пояснювалось пригніченим впливом кори лобової ділянки головного мозку на показники ВШВП, порівняно з пацієнтами з ЛКР – 1,2 (1,08–1,5) с, в яких ймовірно переважала активуюча імпульсація кори тім'яної ділянки.

За порівнянням результатів нейропсихологічного тестування пацієнтів на ХІМ, залежно від спрямованості тонуусу ВНС, достовірних відмінностей у показниках загальних бальних оцінок за шкалами MMSE, MoCA, БТЛД, тривожності Спілбергера-Ханіна і депресії Бека не виявлено.

Нейрофізіологічна картина у хворих на ХІМ представлена легкими, помірними, і в меншій мірі, вираженими загально-мозковими змінами БЕА головного мозку. Залежно від спрямованості тонуусу ВНС достовірних відмінностей у показниках БЕА мозку не виявлено (табл. 4.3.2). Однак мала місце тенденція до збільшення індексів швидких хвиль у пацієнтів з симпатикотонією.

Таблиця 4.3.2

Показники БЕА головного мозку залежно від спрямованості тонуусу ВНС у пацієнтів на ХІМ

Показники		Групи хворих	
		Симпатикотонія	Парасимпатикотонія
Домінуюча частота α -ритму, Гц		9,81 (9,54–10,39)	9,79 (9,26–10,24)
АСПР, мкВ ²	α	2,75 (1,19–4,93)	1,86 (0,73–4,98)
	β_1	0,57 (0,35–0,78)	0,55 (0,38–0,89)
	θ	1,28 (0,96–1,76)	1,43 (0,84–2,06)
ВСПР, %	α	39,0 (23,89–49,34)	28,61 (19,82–46,27)
	β_1	9,39 (6,35–11,71)	8,33 (7,62–9,6)
	θ	13,52 (10,71–15,89)	13,75 (11,43–15,89)

Проведено аналіз тривалості ЛП КВП Р300 залежно від спрямованості вегетативної регуляції (рис. 4.3.3). Незважаючи на відсутність достовірних відмінностей у показниках ЛП Р300 КВП, є тенденція до їх збільшення в пацієнтів з симпатикотонією, що пояснюється превалюванням симпатичної спрямованості ВНС у пацієнтів на ДЕ III ст.

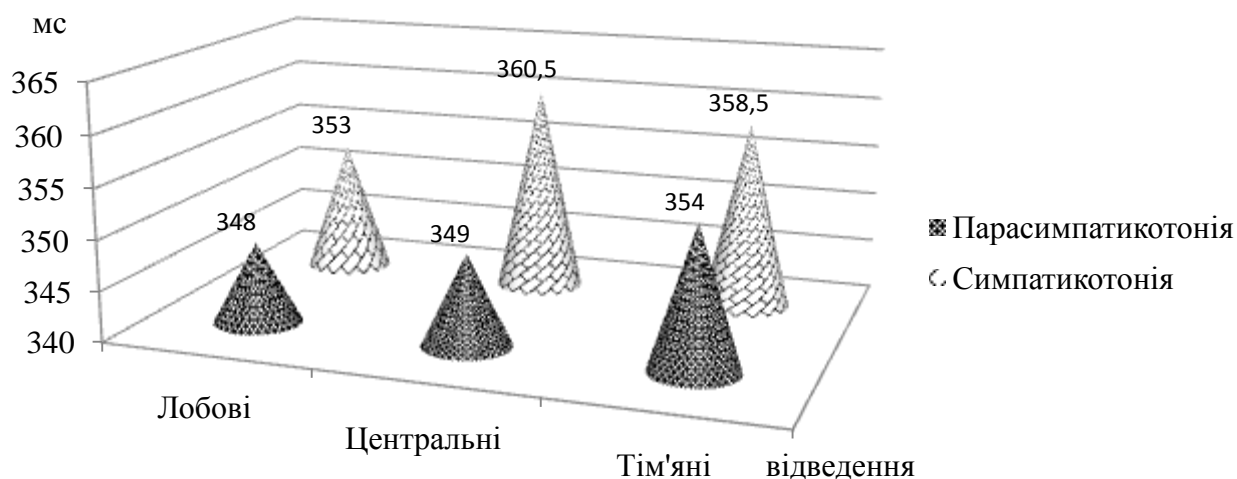


Рис. 4.3.3. Тривалість ЛП КВП Р300 залежно від спрямованості тону ВНС у хворих на ХІМ.

Виявлено зворотні помірні кореляційні зв'язки між наступними показниками ВШВП: амплітудою першої фази ВШВП та ЛП Р300 КВП у центральних відведеннях ($r=-0,35$, $p<0,05$), амплітудою першої фази ВШВП і ЛП Р300 КВП у тім'яних відведеннях ($r=-0,32$, $p<0,05$), амплітудою першої фази ВШВП і діастолічним АТ ($r=-0,27$, $p<0,05$; параметрами другої (симпатичної) фази відповіді, а саме амплітудою та діастолічним АТ ($r=-0,28$, $p<0,05$), тривалістю висхідної частини другої фази і ЛП Р300 КВП у центральних відведеннях ($r=-0,28$, $p<0,05$), тривалістю висхідної частини другої фази і ЛП Р300 КВП у тім'яних відведеннях ($r=-0,32$, $p<0,05$), тривалістю висхідної частини другої фази та діастолічним АТ ($r=-0,32$,

$p < 0,05$), часом повернення в початковий стан і АСПР α -діапазону ($r = -0,36$, $p < 0,05$), часом повернення в початковий стан та ВСПР α -діапазону ($r = -0,33$, $p < 0,05$).

За результатами проведеної роботи виявлено зворотні кореляційні зв'язки між показниками ВШВП та показниками метаболізму: між тривалістю ЛП ВШВП і рівнем ТГ ($r = -0,31$, $p = 0,032$), тривалістю низхідної частини другої фази ВШВП та ІМТ у пацієнтів на ХІМ ($r = -0,32$, $p = 0,019$).

Таким чином, визначення показників ВШВП дозволяє проводити оцінку роботи всієї вегетативної регуляції. Тому, ВШВП є не тільки рефлексом, а й оціночною категорією стійкості системи вегетативного регулювання, включаючи всі блоки, в тому числі і центральну ланку. Метод ВШВП дозволяє достовірно підтвердити наявність вегетативної дисфункції та визначити спрямованість загального тонуусу ВНС.

За результатами проведеного дослідження в пацієнтів на ХІМ симпатична спрямованість ВНС виявлена у 52,7% випадках, парасимпатична - у 47,3%. У міру прогресування стадії ДЕ відзначилось превалювання симпатичної спрямованості тонуусу ВНС.

Виявлено достовірне ($p = 0,035$) збільшення тривалості ЛП ВШВП у хворих з ПКР. Встановлено зворотні кореляційні зв'язки між ЛП ВШВП і рівнем ТГ, амплітудами вегетативних відповідей і тривалістю ЛП Р300 КВП, часом повернення в початковий стан ВШВП і АСПР та ВСПР α -діапазону.

Своєчасна діагностика вегетативної дисфункції у хворих на ХІМ дозволяє оптимізувати їх терапію необхідними вегето-стабілізуючими препаратами та надає можливість використання в комплексному лікуванні цих пацієнтів методу біоадаптивного управління.

РОЗДІЛ 5

ХАРАКТЕРИСТИКИ СТАНУ СУДИННОЇ СТІНКИ БРАХІОЦЕФАЛЬНИХ АРТЕРІЙ ТА ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ

Відомо, що важлива роль в патогенезі ХІМ та механізмах компенсації порушень мозкового кровотоку належить стану судинної стінки БЦА та церебральній гемодинаміці [145, 150, 161, 177, 243, 253].

ДС БЦА проведено 355 хворим на ХІМ (основна група) та 50 особам без клінічних ознак ЦВЗ (контрольна група).

Деформації БЦА виявлено у переважної більшості (94,6 %) пацієнтів основної групи, серед них макросудинні зміни БЦА візуалізувались у 108 (93,9 %) пацієнтів на ДЕ I ст., 149 (94,3 %) – ДЕ II ст. та 79 (96,3 %) – ДЕ III ст. У хворих на ХІМ (рис. 5.1) деформації правої ЗСА виявлено у 253 (71,3 %), лівої ЗСА – 223 (62,8 %), правої ВСА – 227 (63,9 %), лівої ВСА – 240 (67,6 %), правої ХА – у 305 (85,9 %) та лівої ХА – у 308 (86,8 %).

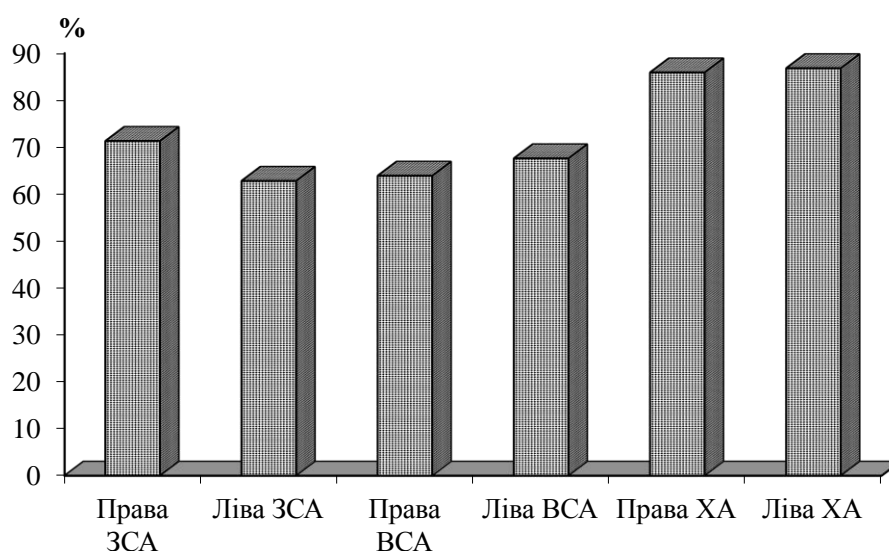


Рис. 5.1. Візуалізація макросудинних змін у БЦА хворих на ХІМ.

У пацієнтів основної групи (рис. 5.2) S-подібна деформація правої ЗСА візуалізувалась у 110 (31,0 %), С-подібна – 108 (30,4 %) та елонгація – у 33 (9,3 %); S-подібна деформація лівої ЗСА – у 64 (18,0 %), С-подібна – 106 (29,9 %) та елонгація – 51 (14,4 %).

У пацієнтів на ХІМ S-подібна деформація правої ВСА виявлялась у 71 (20,0 %), С-подібна – 107 (30,1 %) та елонгація – 38 (10,7 %); S-подібна деформація лівої ЗСА – 63 (17,7 %), С-подібна – 118 (33,2 %) та елонгація – 44 (12,4 %).

При порівнянні частоти візуалізації S-подібних до С-подібних деформацій сонних артерій, останні спостерігались вірогідно частіше в лівій ЗСА ($p < 0,001$), правій ВСА ($p = 0,002$) та лівій ВСА ($p < 0,001$).

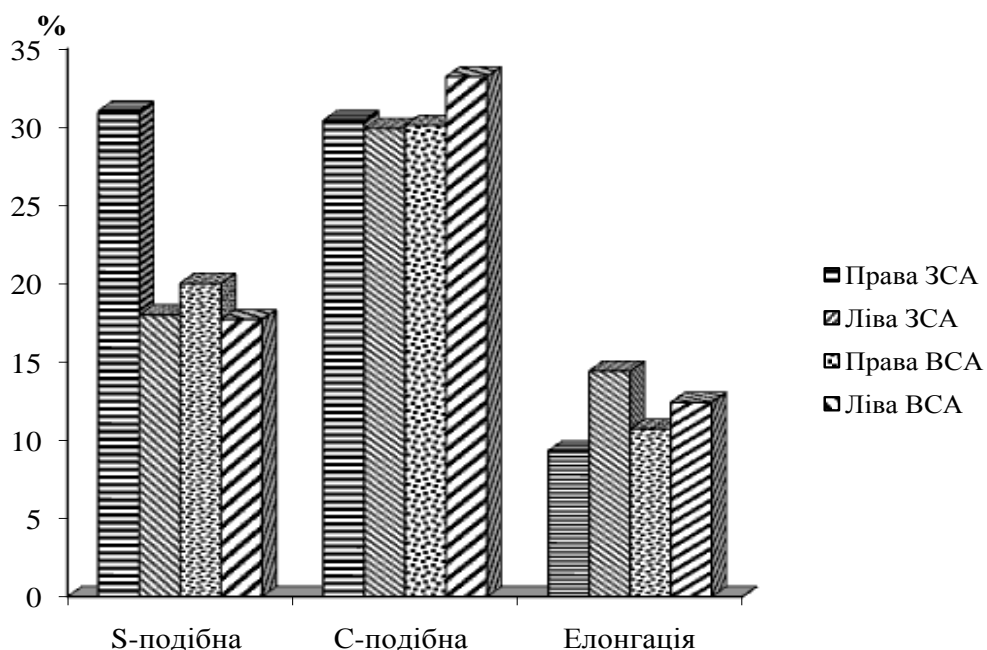


Рис. 5.2. Деформації сонних артерій у хворих на ХІМ.

Проведено аналіз візуалізаційних деформацій БЦА залежно від стадії ДЕ. Деформація правої ЗСА виявлялась у 72 (62,6 %) пацієнтів на ДЕ I ст., 119 (75,3 %) – ДЕ II ст. та 62 (75,6 %) – ДЕ III ст. Так S-подібна деформація

правої ЗСА візуалізувалась у 36 (31,3 %) пацієнтів на ДЕ I ст., 45 (28,5 %) – ДЕ II ст. та 29 (35,4 %) – ДЕ III ст.; S-подібна – у 29 (25,2 %), 56 (35,4 %) та 23 (28,0 %) відповідно; елонгація – 7 (6,1 %), 18 (11,4 %) та 8 (9,8 %) відповідно (рис. 5.3). Гемодинамічно не значимий кутовий вигин візуалізувався у 2 пацієнтів на ДЕ III ст.

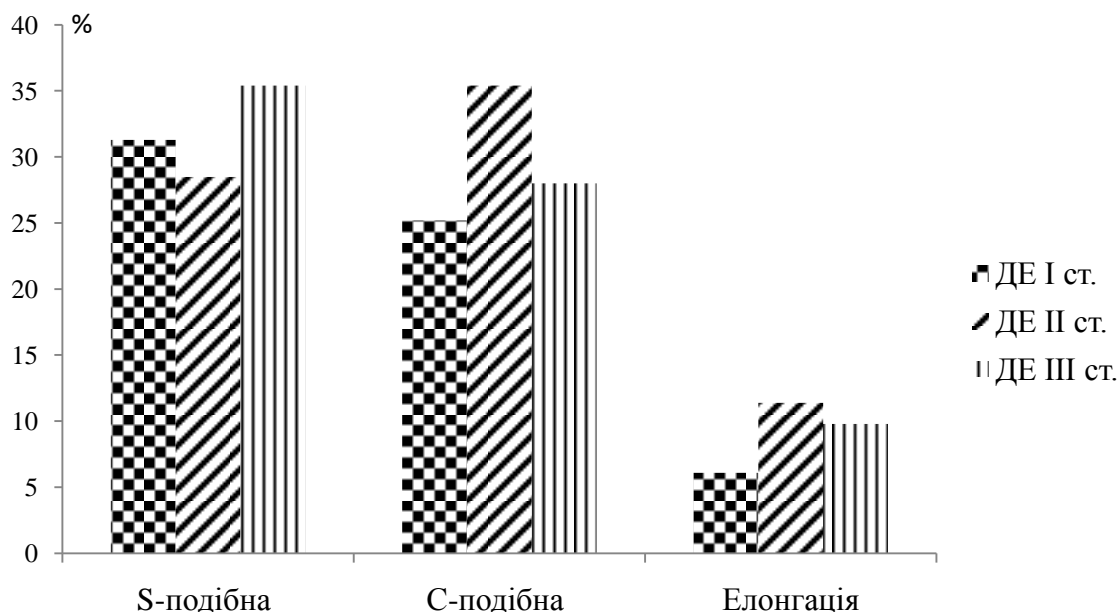


Рис. 5.3. Деформації правої ЗСА у хворих залежно від стадії ДЕ.

Деформація лівої ЗСА спостерігалась у 66 (57,4 %) хворих на ДЕ I ст., 101 (63,9 %) – ДЕ II ст. та 56 (68,3%) – ДЕ III ст. S-подібну деформацію візуалізовано у 19 (16,5 %) хворих на ДЕ I ст., 27 (17,1 %) – ДЕ II ст. та 18 (22,0 %) – ДЕ III ст.; C-подібну – 29 (25,2 %), 50 (31,6 %) та 27 (32,9 %) відповідно; елонгацію – 18 (15,7 %), 18 (14,6 %) та 8 (12,2 %) відповідно (рис. 5.4.). Гемодинамічно не значимий кутовий вигин лівої ЗСА візуалізувався у 2 пацієнтів: 1 – ДЕ II ст. та 1 – ДЕ III ст.

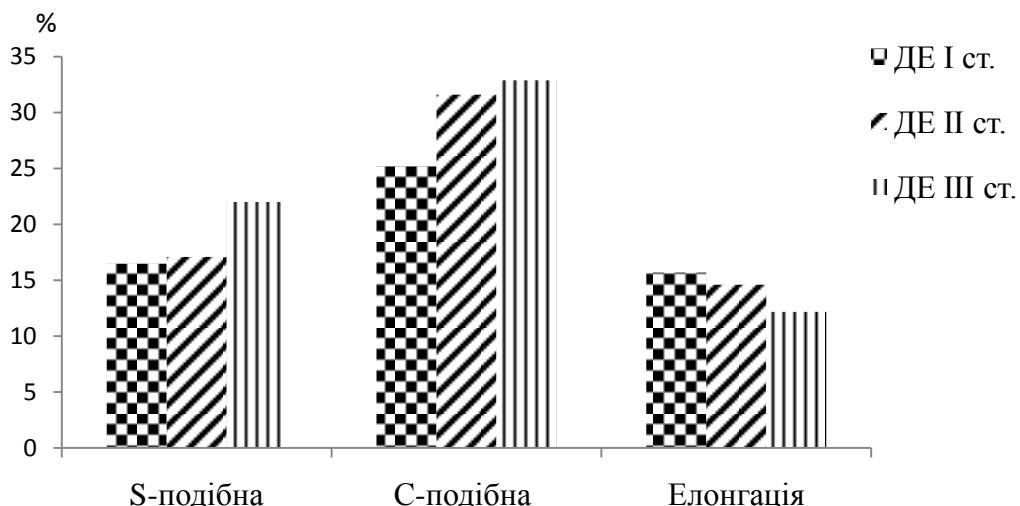


Рис. 5.4. Деформації лівої ЗСА у хворих залежно від стадії ДЕ.

Деформація правої ВСА візуалізувалась у 69 (60,0 %) хворих на ДЕ I ст., 99 (62,7 %) – ДЕ II ст. та 59 (72,0 %) – ДЕ III ст. S-подібну деформацію правої ВСА виявлено у 21 (18,3 %) пацієнтів на ДЕ I ст., 28 (17,7 %) – ДЕ II ст. та 22 (26,8 %) – ДЕ III ст.; C-подібну – 33 (28,7 %), 54 (47,0 %) та 20 (24,4 %) відповідно; елонгацію – 11 (9,6 %), 13 (8,2 %) та 14 (17,1 %) відповідно (рис. 5.5). Гемодинамічно не значимий кутовий вигин візуалізувався у 11 пацієнтів: 4 – ДЕ I ст., 4 – ДЕ II ст. та 3 – ДЕ III ст.

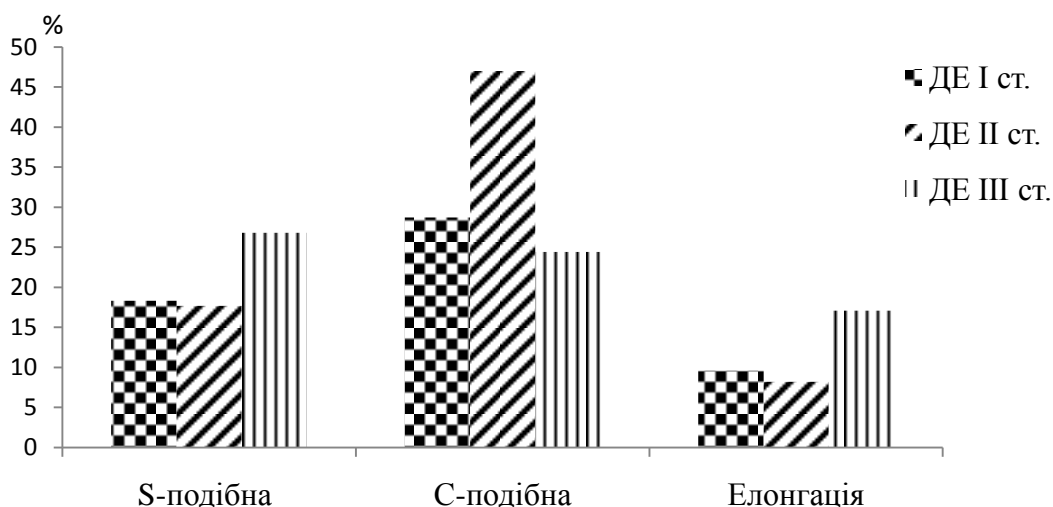


Рис. 5.5. Деформації правої ВСА у хворих залежно від стадії ДЕ.

Деформація лівої ВСА спостерігалась у 72 (62,6 %) хворих на ДЕ I ст., 110 (69,6 %) – ДЕ II ст. та 58 (70,7 %) – ДЕ III ст. S-подібну деформацію лівої ВСА візуалізовано у 17 (14,8 %) пацієнтів на ДЕ I ст., 30 (19,0 %) – ДЕ II ст. та 16 (19,5 %) – ДЕ III ст.; С-подібну – 34 (29,6 %), 57 (47,0 %) та 27 (36,1 %) відповідно; елонгацію – 17 (14,8 %), 17 (10,8 %) та 10 (12,2 %) відповідно (рис. 5.6). Гемодинамічно не значимий кутовий вигин візуалізувався у 15 пацієнтів основної групи: 4 – ДЕ I ст., 6 - ДЕ II ст. та 5 – ДЕ III ст.

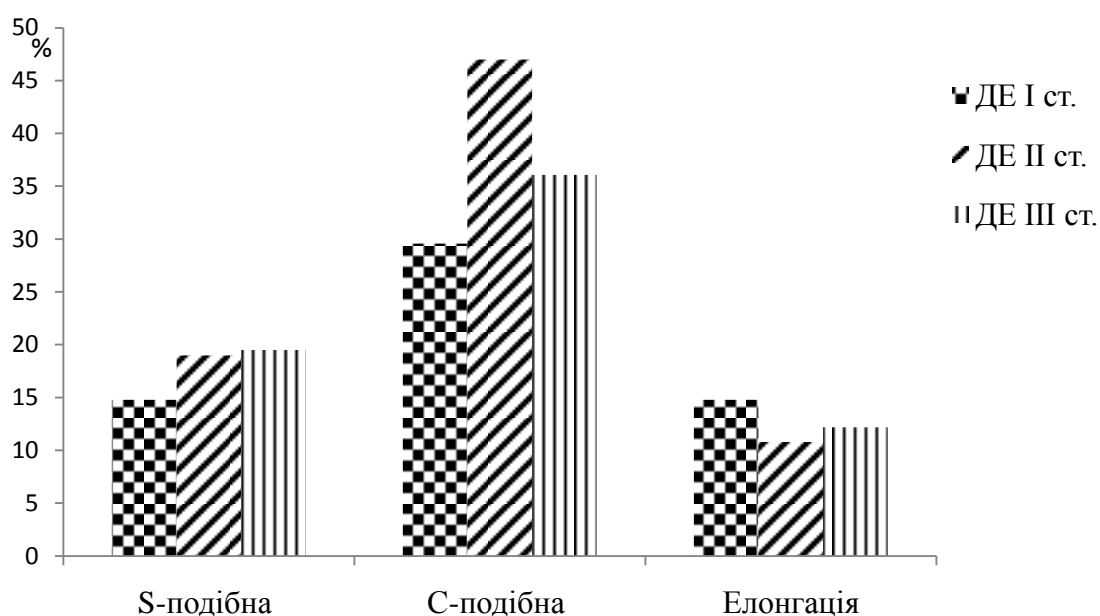


Рис. 5.6. Деформації лівої ВСА у хворих залежно від стадії ДЕ.

Деформація правої ХА візуалізувалась у 93 (80,9 %) хворих на ДЕ I ст., 140 (88,6 %) – ДЕ II ст. та 76 (92,7 %) – ДЕ III ст. S-подібна деформація правої ХА виявлялась у 15 (13,0 %) пацієнтів на ДЕ I ст., 24 (15,2 %) – ДЕ II ст. та 14 (17,1%) – ДЕ III ст.; С-подібна – 13 (11,3 %), 13 (8,2 %) та 9 (11,0 %) відповідно; непрямолінійний хід – 48 (41,7 %), 80 (50,6 %) та 43 (52,4 %) відповідно (рис. 5.7). Гемодинамічно не значимий кутовий вигин візуалізувався у 50 пацієнтів: 17 (14,8 %) – ДЕ I ст., 23 (14,6 %) – ДЕ II ст. та 10 (12,2 %) – ДЕ III ст.

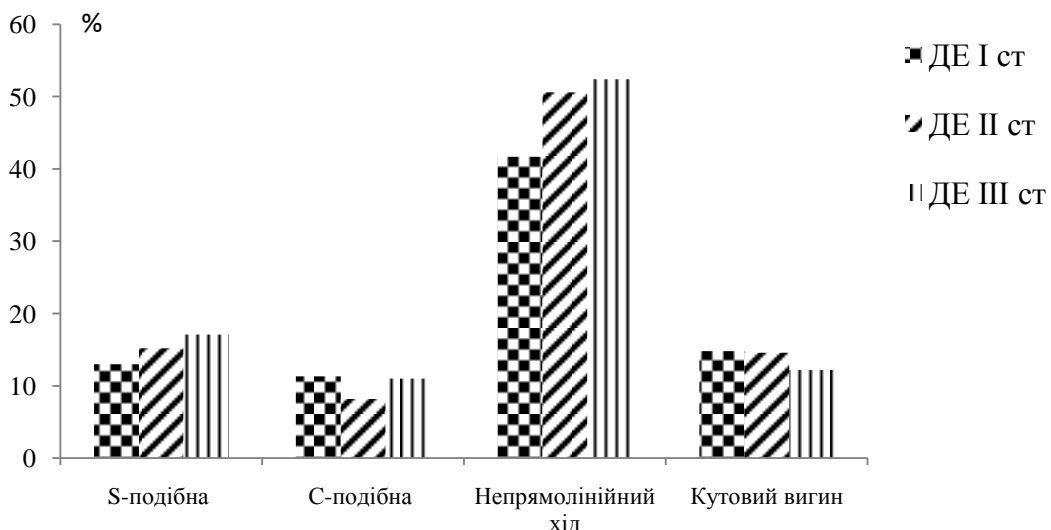


Рис. 5.7. Деформації правої ХА у хворих залежно від стадії ДЕ.

Деформація лівої ХА виявлялась у 96 (83,5 %) хворих на ДЕ I ст., 134 (84,8 %) – ДЕ II ст. та 71 (86,6 %) – ДЕ III ст. S-подібну деформацію лівої ХА візуалізовано у 18 (15,7 %) пацієнтів на ДЕ I ст., 22 (13,9 %) – ДЕ II ст. та 14 (17,1%) – ДЕ III ст.; C-подібну деформацію – 18 (15,7 %), 15 (8,2 %) та 4 (4,9 %) відповідно; непрямолінійний хід – 49 (42,6 %), 72 (62,6 %) та 45 (54,9 %) відповідно (рис. 5.8).

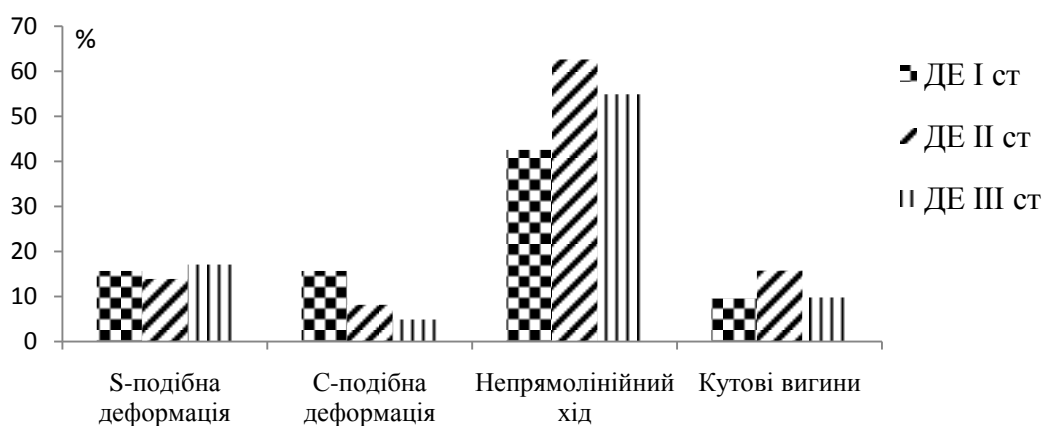


Рис. 5.8. Деформації лівої ХА у хворих залежно від стадії ДЕ.

Гемодинамічно не значимий кутовий вигин лівої ХА візуалізувався у 44 пацієнтів (11 (9,6 %) – ДЕ I ст., 25 (15,8 %) – ДЕ II ст. та 8 (9,8 %) – ДЕ III ст.).

За даними ДС БЦА потовщення КІМ ЗСА встановлено у 98 (27,6 %) пацієнтів на ХІМ та товщина КІМ ЗСА вірогідно ($p < 0,001$) відрізнялась від товщини КІМ у контрольній групі. Так, товщина КІМ ЗСА у хворих на ХІМ склала 0,075 (0,065–0,090) см, а в контрольній групі – 0,055 (0,050–0,065) см. При прогресуванні стадії ДЕ встановлено достовірне ($p < 0,001$ за критерієм Краскела-Уолліса) потовщення КІМ ЗСА. Так, у хворих на ДЕ I ст. товщина КІМ ЗСА склала 0,070 (0,060–0,080) см, ДЕ II ст. – 0,075 (0,070–0,090) см та ДЕ III ст. – 0,090 (0,075–0,100) см.

У міру розвитку та прогресування КР також виявлено вірогідну ($p < 0,001$ за критерієм Краскела-Уолліса) різницю в товщині КІМ ЗСА. У хворих без КР товщина КІМ ЗСА склала – 0,070 (0,060–0,080) см, з ЛКР – 0,070 (0,065–0,080) см та з ПКР – 0,080 (0,070–0,095) см.

Шляхом проведеного кореляційного аналізу встановлено зворотний кореляційний зв'язок між товщиною КІМ ЗСА та сумарним балом скринінгових шкал: БТЛД ($r = -0,30$, $p < 0,05$), МоСА ($r = -0,29$, $p < 0,05$) і прямий – зі швидкістю сенсомоторних реакцій за таблицями Шульте ($r = 0,26$, $p < 0,05$), а також віком пацієнтів ($r = 0,44$, $p < 0,01$), стадією ДЕ ($r = 0,39$, $p < 0,01$).

За результатами ДС БЦА АБ діагностувались у 155 (43,7 %) пацієнтів на ХІМ.

У більшості випадків АБ реєструвались: у біфуркації правої ЗСА – 87 (56,1 %) та лівої ЗСА – 75 (48,4 %); в лівій ЗСА – 27 (17,4 %) та правій ЗСА – 22 (14,2 %); в лівій ВСА у 16 (10,3 %) та правій ВСА – 14 (9,0 %), а лише у 7 (4,5 %) – в правій зовнішній сонній артерії.

За кількістю виявлених АБ пацієнти розподілились наступним чином: 1 АБ зареєстровано у 74 (47,7 %), 2 АБ – 56 (36,1 %), 3 і більш АБ – 25

(16,2 %); а за структурою АБ: у 123 (79,4 %) пацієнтів візуалізувались гіперехогенні та у 32 (20,6 %) – гіпоехогенні.

Порівняльна оцінка клінічних та інструментальних даних у хворих на ХІМ залежно від наявності АБ представлено в таблиці Б.1.

Так, за результатами проведеного дослідження, хворі з наявністю АБ були достовірно старшого віку ($p < 0,001$), мали більше значення товщини КІМ ЗСА ($p < 0,001$) порівняно з пацієнтами з відсутністю АБ. Крім того, АБ частіше візуалізувались у чоловіків ($p < 0,001$), хворих на ДЕ III ст. ($p < 0,001$) та з ПКР ($p < 0,001$), а також у хворих із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдального простору та/або шлуночкової системи за даними методів нейровізуалізації ($p = 0,010$). Шляхом проведення кореляційного аналізу встановлено помірні прямі зв'язки між наявністю АБ у БЦА та віком пацієнтів ($r = 0,39$, $p < 0,01$), стадією ДЕ ($r = 0,37$, $p < 0,01$).

У хворих з наявністю АБ були більш виражені КР. Так, були нижчими медіани загального балу за БТЛД (16,0; $p < 0,001$), МоСА (25,0; $p < 0,001$), меншою кількістю слів за хвилину/швидкість мовлення (10,0; $p < 0,001$) та більшим час на пошук чисел за таблицями Шульте (54,80; $p < 0,001$) порівняно з відповідними значеннями медіан (17,0; 26,0; 12,0 та 51,30) у хворих з відсутністю АБ у сонних артеріях.

Збільшення кількості АБ асоціювалось із погіршенням стану КФ. Встановлено помірний зворотний кореляційний зв'язок між кількістю АБ та сумарним балом за БТЛД ($r = -0,30$, $p < 0,05$) та прямий – із швидкістю сенсомоторних реакцій за таблицями Шульте ($r = 0,31$, $p < 0,05$).

За результатами проведеного дослідження стенотичне гемодинамічно не значиме ураження сонних артерій виявлено у 104 (29,3 %) хворих на ХІМ. Окклюзію або критичний стеноз (70–99 %) сонних артерій у обстежених пацієнтів не візуалізовано.

У хворих на ХІМ встановлено вірогідне ($p=0,034$) збільшення діаметру правої ЗСА, а діаметр лівої ЗСА мав лише тенденцію до збільшення порівняно з контрольною групою. Так, діаметр правої ЗСА у хворих на ХІМ склав 0,60 (0,56–0,67) см, а в контрольній групі – 0,56 (0,54–0,65) см; лівої ЗСА – 0,59 (0,55–0,64) см та 0,57 (0,53–0,63) см відповідно. Величини діаметру ХА у пацієнтів на ХІМ та осіб без клінічних ознак ЦВЗ не відрізнялися.

У міру прогресування стадії ДЕ визначено збільшення діаметру правої ЗСА ($p<0,001$) та лівої ЗСА ($p<0,001$). При попарному порівнянні діаметрів БЦА встановлено вірогідні різниці в діаметрах ЗСА в пацієнтів на різні стадії ДЕ, з визначенням найбільшого діаметру у хворих на ДЕ III ст. Діаметр лівої ХА вірогідно відрізнявся між пацієнтами на ДЕ I ст. та ДЕ II ст., а також діаметр правої ХА у хворих на ДЕ III ст. був вірогідно більшим порівняно з аналогічним показником пацієнтів на ДЕ I ст. та ДЕ II ст. (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Діаметри БЦА (см) у хворих залежно від стадії ДЕ

Артерії	ДЕ I ст. ¹ (n=115)	ДЕ 2 ст. ² (n=158)	ДЕ 3 ст. ³ (n=82)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
Права ЗСА	0,58 (0,54-0,62)	0,60 (0,55-0,67)	0,66 (0,58-0,70)	<0,001	0,019	<0,001	0,001
Ліва ЗСА	0,57 (0,54-0,60)	0,60 (0,54-0,64)	0,63 (0,58-0,69)	<0,001	0,009	<0,001	<0,001
Права ХА	0,31 (0,27-0,36)	0,32 (0,29-0,36)	0,35 (0,30-0,39)	>0,05	>0,05	0,007	0,011
Ліва ХА	0,33 (0,30-0,38)	0,35 (0,32-0,39)	0,35 (0,31-0,39)	>0,05	0,049	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Зі збільшенням віку хворих на ХІМ вірогідно збільшувались і діаметри правої ЗСА ($p<0,001$) та лівої ЗСА ($p<0,001$), а діаметр правої ХА мав тенденцію до збільшення. При попарному порівнянні діаметрів БЦА залежно

від віку хворих на ХІМ достовірні відмінності встановлено лише в діаметрі ЗСА, а найбільший діаметр виявлено в осіб віком 60–74 років (табл. 5.2).

За результатами порівняльного аналізу показників гемодинаміки в екстра- та інтракраніальних артеріях у хворих на ХІМ і контрольній групі встановлено вірогідне зниження кровотоку в основній групі (табл. Б.2, Б3).

Таблиця 5.2

Діаметри (см) БЦА у хворих на ХІМ залежно від віку

Артерії	До 45 років ¹ (n=35)	45–59 років ² (n=215)	60–74 років ³ (n=105)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
Права ЗСА	0,58 (0,53-0,61)	0,59 (0,55-0,66)	0,63 (0,57-0,70)	<0,001	0,012	<0,001	<0,001
Ліва ЗСА	0,56 (0,52-0,59)	0,59 (0,54-0,63)	0,62 (0,56-0,68)	<0,001	0,003	<0,001	0,002
Права ХА	0,31 (0,27-0,36)	0,32 (0,29-0,36)	0,35 (0,30-0,39)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Ліва ХА	0,33 (0,30-0,38)	0,35 (0,32-0,39)	0,35 (0,31-0,39)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Так, у хворих на ХІМ виявлено вірогідне зниження V_{ps} у правій ЗСА на 10,3 % (p=0,012), лівій ЗСА – 9,5 % (p=0,034), правій ХА – 20,9 % (p<0,001), лівій ХА – 15,6 % (p<0,001) та ОА – 14,7 % (p=0,001), а також зниження ТАМАХ у правій ЗСА на 10,2 % (p=0,009), лівій СМА – 6,0 % (p=0,048), правій ХА – 19,2 % (p<0,001), лівій ХА – 19,3 % (p<0,001) та ОА – 14,5 % (p<0,001) порівняно з аналогічними показниками контрольної групи.

Встановлено вірогідне підвищення індексів пульсативності в правій ВСА (p=0,018), лівій ХА (p=0,008) і ОА (p=0,012) та резистивності в правій ВСА (p=0,014), правій ХА (p=0,005) і ОА (p=0,014) у хворих на ХІМ порівняно зі значеннями цих індексів у контрольній групі.

У міру прогресування стадії ДЕ (табл. Б.4, Б.5) встановлено вірогідне (за критерієм Краскела-Уолліса) зниження V_{ps} у правій ЗСА (p<0,001), лівій

ЗСА ($p=0,002$), правій ВСА ($p<0,001$), правій СМА ($p<0,001$), лівій СМА ($p<0,001$), правій ХА ($p=0,031$), лівій ХА ($p<0,001$) і ОА ($p<0,001$), а також зниження ТАМАХ у правій ЗСА ($p<0,001$), лівій ЗСА ($p=0,001$), правій ВСА ($p<0,001$), лівій ВСА ($p=0,033$), правій СМА ($p<0,001$), лівій СМА ($p<0,001$), правій ХА ($p=0,001$), лівій ХА ($p<0,001$) та ОА ($p<0,001$).

При попарному порівнянні швидкісних параметрів кровотоку залежно від стадії ДЕ виявлено наступні особливості. У хворих на ДЕ II ст. встановлено достовірне уповільнення V_{ps} у правій ЗСА на 15,1 % ($p<0,001$), лівій ЗСА – 6,8 % ($p=0,010$), правій ВСА – 10,6 % ($p<0,001$), правій СМА – 7,2 % ($p=0,003$), лівій СМА – 8,2 % ($p=0,002$), правій ХА – 12,3 % ($p=0,008$), лівій ХА – 9,4 % ($p=0,046$), ОА – 10,0 % ($p=0,001$) та ТАМАХ у правій ЗСА на 16,4 % ($p<0,001$), лівій ЗСА – 8,8 % ($p=0,003$), правій ВСА – 10,7 % ($p<0,001$), правій СМА – 8,2 % ($p=0,003$), лівій СМА – 9,3 % ($p=0,001$), правій ХА – 12,5 % ($p=0,006$), лівій ХА – 13,7 % ($p=0,008$), ОА – 11,2 % ($p=0,001$) порівняно з аналогічними показниками в пацієнтів на ДЕ I ст.

При ДЕ III ст. виявлено подальше уповільнення швидкісних параметрів кровотоку. У хворих на ДЕ III ст. виявлено достовірне зниження V_{ps} у лівій ЗСА на 9,7 % ($p=0,020$), правій СМА – 8,2 % ($p=0,008$), лівій СМА – 4,6 % ($p=0,017$), лівій ХА – 10,3 % ($p=0,001$) та ОА – 11,2 % ($p=0,002$), а також ТАМАХ у правій ЗСА на 7,5 % ($p=0,043$), лівій ЗСА – 8,5 % ($p=0,039$), правій ВСА – 5,0 % ($p=0,045$), лівій ВСА – 7,9 % ($p=0,039$), правій СМА – 15,2 % ($p=0,001$), лівій СМА – 11,2 % ($p=0,006$), лівій ХА – 14,6 % ($p<0,001$), ОА – 10,6 % ($p=0,010$) порівняно з аналогічними показниками в пацієнтів на ДЕ II ст.

Встановлено вірогідне (за критерієм Краскела-Уолліса) збільшення RI в правій ВСА ($p=0,044$), лівій СМА ($p=0,042$), лівій ХА ($p=0,046$) та RI в правій ВСА ($p=0,019$), правій СМА ($p=0,009$), лівій СМА ($p<0,001$) при прогресуванні стадії ДЕ.

Крім того, виявлено достовірне підвищення PI у хворих на ДЕ III ст. порівняно з цим показником у хворих на ДЕ I ст. в лівій ВСА ($p=0,007$), правій СМА ($p=0,027$), правій ХА ($p=0,025$) та ОА ($p=0,019$), а також підвищення PI у хворих на ДЕ II ст. у правій СМА ($p=0,025$) порівняно з PI в пацієнтів на ДЕ I ст.

При порівнянні показників церебральної гемодинаміки залежно від віку хворих, виявлено достовірні відмінності за більшістю досліджуваних параметрів (табл. Б.6, Б.7).

Так, встановлено достовірну (за критерієм Краскела-Уолліса) різницю у швидкісних параметрах кровотоку: V_{ps} у правій ЗСА ($p<0,001$), лівій ЗСА ($p<0,001$), правій ВСА ($p=0,048$), правій СМА ($p<0,001$), лівій СМА ($p<0,001$), правій ХА ($p=0,010$), лівій ХА ($p=0,016$) і ОА ($p<0,001$); а також ТАМАХ у правій ЗСА ($p<0,001$), лівій ЗСА ($p<0,001$), правій ВСА ($p=0,048$), лівій ВСА ($p=0,033$), правій СМА ($p<0,001$), лівій СМА ($p<0,001$), правій ХА ($p<0,001$), лівій ХА ($p<0,001$) та ОА ($p<0,001$).

При попарному порівнянні швидкісних параметрів кровотоку залежно від віку пацієнтів на ХІМ виявлено наступні особливості. У хворих віком 45–59 років виявлено достовірне уповільнення V_{ps} лише в правій ЗСА на 10,4 % ($p=0,007$) та ТАМАХ в інтракраніальних артеріях: правій СМА на 7,8 % ($p=0,013$), лівій СМА – 12,5 % ($p=0,003$).

Більш виражене уповільнення кровотоку спостерігалось у старшій віковій групі. Так у хворих віком 60–74 років встановлено вірогідне зниження V_{ps} у правій ЗСА на 11,3 % ($p<0,001$), лівій ЗСА – 10,1 % ($p=0,001$), правій ВСА – 6,2 % ($p=0,002$), правій СМА – 10,3 % ($p<0,001$), лівій СМА – 11,4 % ($p<0,001$), правій ХА – 13,1 % ($p<0,001$), лівій ХА – 10,5 % ($p<0,001$) та ОА – 14,2 % ($p<0,001$), а також ТАМАХ у всіх досліджуваних артеріях: правій ЗСА на 16,5 % ($p<0,001$), лівій ЗСА – 14,2 % ($p<0,001$), правій ВСА – 10,3 % ($p<0,001$), лівій ВСА – 7,0 % ($p=0,023$), правій СМА – 15,8 % ($p<0,001$), лівій СМА – 15,6 % ($p<0,001$), правій ХА – 17,6 % ($p<0,001$), лівій

ХА – 14,0 % ($p < 0,001$), ОА – 14,7 % ($p < 0,001$) порівняно з аналогічними показниками у хворих віком 45–59 років.

Визначено достовірне підвищення індексів пульсативності та резистивності в екстра- та інтракраніальних артеріях при збільшенні віку пацієнтів на ХІМ. Так, встановлено вірогідне збільшення РІ в правій ЗСА ($p = 0,001$), лівій ЗСА ($p = 0,003$), правій ВСА ($p = 0,005$), лівій ВСА ($p < 0,001$), правій СМА ($p < 0,001$), лівій СМА ($p < 0,001$), правій ХА ($p < 0,001$), лівій ХА ($p < 0,001$), ОА ($p < 0,001$) та RІ в правій ЗСА ($p < 0,001$), лівій ЗСА ($p = 0,004$), правій ВСА ($p < 0,001$), лівій ВСА ($p < 0,001$), правій СМА ($p < 0,001$), лівій СМА ($p < 0,001$), правій ХА ($p < 0,001$), лівій ХА ($p < 0,001$), ОА ($p < 0,001$).

Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між стадією ДЕ у хворих та V_{ps} у правій ЗСА ($r = -0,33$, $p < 0,05$), лівій ЗСА ($r = -0,24$, $p < 0,05$), правій ВСА ($r = -0,26$, $p < 0,05$), правій СМА ($r = -0,28$, $p < 0,05$), лівій СМА ($r = -0,28$, $p < 0,05$), лівій ХА ($r = -0,24$, $p < 0,05$), ОА ($r = -0,30$, $p < 0,05$), а також між стадією ДЕ та ТАМАХ майже у всіх БЦА: в правій ЗСА ($r = -0,34$, $p < 0,05$), лівій ЗСА ($r = -0,23$, $p < 0,05$), правій ВСА ($r = -0,29$, $p < 0,05$), правій СМА ($r = -0,29$, $p < 0,05$), лівій СМА ($r = -0,30$, $p < 0,05$), лівій ХА ($r = -0,30$, $p < 0,05$), ОА ($r = -0,29$, $p < 0,05$).

Вірогідних кореляційних зв'язків достатньої сили між стадією ДЕ та індексами периферичного судинного опору не визначено.

Визначено зворотні кореляційні зв'язки між віком хворих на ХІМ та V_{ps} у правій ЗСА ($r = -0,35$, $p < 0,01$), лівій ЗСА ($r = -0,26$, $p < 0,05$), правій ВСА ($r = -0,20$, $p < 0,05$), правій СМА ($r = -0,25$, $p < 0,05$), лівій СМА ($r = -0,27$, $p < 0,05$), а також між віком хворих на ХІМ та ТАМАХ майже у всіх БЦА: правій ЗСА ($r = -0,35$, $p < 0,05$), лівій ЗСА ($r = -0,27$, $p < 0,05$), правій СМА ($r = -0,32$, $p < 0,05$), лівій СМА ($r = -0,33$, $p < 0,05$), правій ХА ($r = -0,25$, $p < 0,05$), лівій ХА ($r = -0,25$, $p < 0,05$), ОА ($r = -0,26$, $p < 0,05$).

Встановлено прямі кореляційні зв'язки між віком пацієнтів на ХІМ та індексами периферичного судинного опору: РІ в правій СМА ($r = 0,33$,

$p < 0,05$), лівій СМА ($r=0,36$, $p < 0,01$), правій ХА ($r=0,36$, $p < 0,05$), лівій ХА ($r=0,35$, $p < 0,05$), ОА ($r=0,30$, $p < 0,05$); RI в правій ЗСА ($r=0,26$, $p < 0,05$), лівій ВСА ($r=0,21$, $p < 0,05$), правій СМА ($r=0,33$, $p < 0,05$), лівій СМА ($r=0,30$, $p < 0,05$), правій ХА ($r=0,35$, $p < 0,05$), лівій ХА ($r=0,32$, $p < 0,05$), ОА ($r=0,29$, $p < 0,05$).

Встановлено зворотні кореляційні зв'язки між діаметром правої ЗСА та V_{ps} у правих ЗСА ($r=-0,29$, $p < 0,05$) і ВСА ($r=-0,25$, $p < 0,05$) та ТАМАХ у правих ЗСА ($r=-0,31$, $p < 0,05$), ВСА ($r=-0,27$, $p < 0,05$) і СМА ($r=-0,26$, $p < 0,05$); діаметром лівої ЗСА та V_{ps} в лівих ЗСА ($r=-0,31$, $p < 0,05$) і ВСА ($r=-0,28$, $p < 0,05$) та ТАМАХ в лівих ЗСА ($r=-0,37$, $p < 0,05$), ВСА ($r=-0,31$, $p < 0,05$) і СМА ($r=-0,22$, $p < 0,05$).

Проведено аналіз гемодинамічних параметрів залежно від наявності та вираженості КР у хворих на ХІМ (табл. Б.8, Б.9).

З розвитком та прогресуванням КР встановлено достовірну, за критерієм Краскела-Уолліса, різницю V_{ps} у правій ЗСА ($p=0,017$), лівій СМА ($p=0,021$), а також ТАМАХ в лівій ВСА ($p=0,030$), правій СМА ($p=0,003$), лівій СМА ($p=0,015$) та лівій ХА ($p=0,025$).

У хворих з ПКР визначено вірогідне зниження V_{ps} у правій ЗСА на 6,9 % ($p=0,014$), лівій ЗСА – 6,0 % ($p=0,024$), правій ВСА – 5,1 % ($p=0,022$), правій СМА – 7,5 % ($p=0,013$), лівій СМА – 6,5 % ($p=0,024$) та ТАМАХ в інтракраніальних артеріях: правій СМА – на 18,0 % ($p=0,003$) і лівій СМА – 7,1 % ($p=0,008$) порівняно з аналогічними показниками у хворих на ХІМ з ЛКР.

Крім того, у хворих на ХІМ із подовженням ЛП N2 КВП встановлено вірогідне ($p=0,044$) зниження V_{ps} у правій ЗСА до 71,31 (61,50 – 81,99) см/с порівняно з відповідним показником у хворих без подовження ЛП N2 КВП – 74,46 (66,40–89,42) см/с.

У хворих з ПКР встановлено підвищення індексів судинного опору (див. табл. Б.8): PI – в лівій ХА ($p=0,017$) та ОА ($p=0,020$), RI – в лівій ХА ($p=0,007$) та ОА ($p=0,011$).

При ДС вен встановлено вірогідно більші діаметри внутрішніх яремних вен у хворих на ХІМ порівняно з показниками контрольної групи. Так, діаметр правої внутрішньої яремної вени в пацієнтів на ХІМ склав – 1,13 (1,00–1,28) см ($p=0,002$), лівої – 1,02 (0,91–1,18) см ($p=0,003$), а в контрольній групі – 1,07 (0,91–1,15) см та 1,00 (0,88–1,03) см відповідно.

У хворих на ХІМ визначено вірогідне ($p<0,001$) підвищення V_{ps} у правій ВР до 17,34 (14,96–20,14) см/с та лівій ВР до 17,41 (14,64–19,71) см/с, а в осіб контрольної групи – 13,7 (12,97–14,71) см/с і 14,11 (13,56–14,78) см/с відповідно. Венозну дисгемію виявлено в 59,1% хворих на ДЕ I ст., 62,7 % – ДЕ II ст. та 52,4 % – на ДЕ III ст.

Таким чином, за результатами проведеного ДС БЦА встановлено особливості стану судинної стінки та церебральної гемодинаміки у хворих на ХІМ, які проявились потовщенням КІМ ЗСА, наявністю АБ, деформаціями та збільшенням діаметру БЦА, дифузним зниженням мозкового кровотоку в екстра- й інтракраніальних артеріях та отримано відмінності в показниках церебральної гемодинаміки залежно від стадії ДЕ, наявності та вираженості КР, віку хворих.

Встановлено, що в переважній більшості (94,6 %) хворих на ХІМ візуалізувались судинні деформації БЦА. Потовщення КІМ ЗСА встановлено в 27,6 % пацієнтів на ХІМ та товщина КІМ ЗСА вірогідно ($p<0,001$) відрізнялась від товщини КІМ у контрольній групі. Встановлено достовірне потовщення КІМ ЗСА в міру прогресування стадії ДЕ ($p<0,001$). У чоловіків порівняно з показником у жінок встановлено вірогідно ($p=0,002$) більше значення товщини КІМ ЗСА. З розвитком і прогресуванням КР виявлено вірогідне ($p<0,001$) потовщення КІМ ЗСА.

АБ діагностувались у 43,7 % пацієнтів на ХІМ, з вірогідно частішою візуалізацією у хворих на ДЕ ІІІ ст. та з ПКР, а також з поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням лікворовмісних просторів за даними методів нейровізуалізації.

У міру прогресування стадії ДЕ встановлено вірогідне зниження V_{ps} у правій і лівій ЗСА, правій ВСА, правій і лівій СМА, правій і лівій ХА, ОА та зниження ТАМАХ у правій і лівій ЗСА, правій і лівій ВСА, правій і лівій СМА, правій і лівій ХА, ОА, а також вірогідне збільшення PI у правій ВСА, лівій СМА, лівій ХА та RI в правій ВСА, правій СМА, лівій СМА.

При прогресуванні КР встановлено достовірне зниження V_{ps} у правій ЗСА, лівій СМА та ТАМАХ у лівій ЗСА, лівій ХА, а також вірогідне зниження V_{ps} у правій ЗСА у хворих з подовженням ЛП N2 КВП порівняно з хворими без подовження ЛП N2, що підтвердило негативний вплив зниження швидкісних параметрів кровотоку на поглиблення когнітивного дефіциту у хворих на ХІМ.

РОЗДІЛ 6

ОСОБЛИВОСТІ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ, ОКИСЛЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ ТА ВМІСТУ БІОМАРКЕРІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ

На сьогодні є актуальним вивчення молекулярно-біохімічних аспектів розвитку та прогресування ХІМ, з подальшою розробкою ефективної патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції цієї патології [163]. При ішемії головного мозку основну роль в ураженні нейронів відіграє оксидативний стрес, який виникає в умовах підвищеної продукції АФК як в клітинах, так і поза клітинами та є результатом порушення рівноваги між продукцією вільних радикалів та недостатністю антиоксидантного захисту [91, 96, 129, 163].

У системі антиоксидантного захисту та редокс-залежній регуляції значна роль належить системі глутатіону. Важливість її в патогенезі ХІМ доведено рядом клінічних досліджень [9, 30, 210], але на сьогодні залишились недослідженими зміни в її стані залежно від стадії ДЕ та віку хворих.

Дослідження системи глутатіону в плазмі крові проведено у 258 хворих на ХІМ (основної групи), серед них 168 жінок та 90 чоловіків. Середній вік пацієнтів склав $55,64 \pm 8,04$ років.

Серед пацієнтів основної групи: хворих на ДЕ I ст. було 83 (32,17 %), ДЕ II ст. – 114 (44,19 %) та ДЕ III ст. внаслідок перенесеного інфаркту мозку – 61 (23,64 %).

Контрольну групу склали 50 осіб без клінічних ознак ЦВЗ.

За результатом проведеного дослідження в плазмі крові хворих на ХІМ встановлено достовірні зміни активності глутатіон-залежних ферментів: підвищення активності ГТ на 34,1 % ($p < 0,001$), ГР на 37,8 % ($p < 0,001$) та

зниження ГПО на 17,2 % ($p < 0,001$), а також достовірне підвищення вмісту ВГ на 30,0 % ($p < 0,001$) та SH-груп на 13,8 % ($p = 0,024$) порівняно з аналогічними показниками в контрольній групі (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

**Показники системи глутатіону в плазмі крові
в осіб основної та контрольної груп**

Показники	Основна група (n=258)	Контрольна група (n=50)	p
ГТ мкмоль/(хв*Г білка)	1,81 (1,35–2,24)	1,35 (1,10–1,55)	<0,001
ГР мкмоль/(хв*Г білка)	0,51 (0,39–0,71)	0,37 (0,31–0,48)	<0,001
ГПО ммоль/(хв*Г білка)	2,02 (1,80–2,25)	2,44 (2,10–2,69)	<0,001
SH-групи мкмоль/Г білка	19,56 (15,77–22,18)	17,19 (15,74–20,05)	0,024
ВГ мкмоль/л	26,85 (22,10–29,80)	20,65 (18,50–22,30)	<0,001

Залежно від стадії ДЕ виявлено наступні зміни (табл. 6.2).

У міру прогресування стадії ДЕ спостерігалась вірогідна різниця ($p < 0,001$ за критерієм Краскела-Уолліса) в активностях ГПО та ГТ, а також у вмісті ВГ та SH-груп у хворих з різними стадіями ДЕ.

У хворих на ДЕ II ст. виявлено достовірне підвищення активності ГТ на 14,6 % ($p < 0,001$), вмісту SH-груп на 24,2 % ($p < 0,001$) і ВГ на 18,3 % ($p < 0,001$) порівняно з показниками в пацієнтів на ДЕ I ст.

У хворих на ДЕ III ст. встановлено зниження активності ГПО в плазмі крові 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 стадії, а також зниження вмісту SH-груп на 15,6 % ($p = 0,005$) порівняно з їх вмістом у плазмі крові хворих на ДЕ II ст., але з перевищенням ($p < 0,001$) показника хворих на ДЕ I ст., а вміст ВГ мав лише тенденцію до зниження, однак з перевищенням

на 11,0 % ($p < 0,001$) значення вмісту ВГ у хворих на ДЕ I ст. Активність ГТ у хворих на ДЕ III ст. залишилась без змін порівняно з аналогічним показником у хворих на ДЕ II ст.

Таблиця 6.2

**Показники системи глутатіону в плазмі крові хворих
залежно від стадії ДЕ**

Показники	ДЕ I ст. ¹ (n=83)	ДЕ II ст. ² (n=114)	ДЕ III ст. ³ (n=61)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
ГТ мкмоль/ (хв*Г білка)	1,64 (1,33–1,93)	1,88 (1,39–2,41)	1,87 (1,16–2,31)	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
ГР мкмоль/ (хв*Г білка)	0,48 (0,33–0,71)	0,58 (0,41–0,69)	0,46 (0,36–0,72)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГПО ммоль/ (хв*Г білка)	2,23 (2,05–2,42)	2,00 (1,73–2,17)	1,82 (1,63–1,96)	<0,001	<0,001	<0,001	0,006
SH-групи мкмоль/ г білка	16,97 (15,31–21,09)	21,08 (18,11–23,41)	17,79 (15,45–22,92)	<0,001	<0,001	<0,001	0,005
ВГ мкмоль/л	24,10 (21,20–28,40)	28,50 (23,50–31,20)	26,85 (22,10–29,80)	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

За результатами аналізу вивчених показників залежно від віку пацієнтів виявлено наступні особливості. Зі збільшенням віку пацієнтів встановлено вірогідне (за критерієм Краскела-Уолліса) зниження активності ГПО ($p=0,014$), підвищення вмісту SH-груп ($p=0,044$) і ВГ ($p=0,019$) в плазмі крові (табл. 6.3).

У хворих віком 45–59 років встановлено вищу активність ГТ на 14,6 % ($p < 0,001$), нижчу активність ГПО на 6,4 % ($p < 0,001$) та вищий вміст ВГ на 15,8 % ($p=0,034$) в плазмі крові порівняно з аналогічними показниками пацієнтів віком до 45 років.

У хворих віком 60–74 років достовірно вищими були активність ГТ на 26,3 % ($p=0,020$) та вміст ВГ на 22,3 % ($p=0,015$), а нижчою активність ГПО

на 13,6 % ($p < 0,001$) порівняно з аналогічними показниками хворих віком до 45 років, а також нижчою активністю ГПО на 13,6 % ($p = 0,002$) порівняно з її активністю у пацієнтів віком 45–59 років. Вірогідних відмінностей в активності ГР залежно від віку в обстежених хворих не виявлено.

Таблиця 6.3

**Показники системи глутатіону в плазмі крові хворих
на ХІМ залежно від віку**

Показники	До 45 років ¹ (n=24)	45–59 років ² (n=151)	60–74 років ³ (n=83)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
ГТ мкмоль/ (хв*Г білка)	1,52 (1,12–1,91)	1,76 (1,34–2,23)	1,92 (1,38–2,39)	>0,05	>0,05	0,020	>0,05
ГР мкмоль/ (хв*Г білка)	0,45 (0,30–0,67)	0,55 (0,41–0,71)	0,50 (0,39–0,71)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГПО ммоль/ (хв*Г білка)	2,20 (1,95–2,51)	2,06 (1,81–2,30)	1,90 (1,65–2,14)	0,014	0,032	<0,001	0,002
SH-групи мкмоль/ г білка	16,59 (15,04–20,98)	19,10 (15,86–22,64)	20,11 (16,16–22,10)	0,044	>0,05	>0,05	>0,05
ВГ мкмоль/л	23,05 (21,25–28,00)	26,70 (22,60–30,10)	28,20 (22,10–31,20)	0,019	0,034	0,015	>0,05

Примітка. p – за критерієм Красскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Шляхом проведеного кореляційного аналізу виявлено помірний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ГПО та віком пацієнта ($r = -0,32$, $p < 0,05$), а також стадією ДЕ ($r = -0,48$, $p < 0,01$).

Таким чином, у хворих на ХІМ встановлено достовірні зміни активності глутатіон-залежних ферментів, а також достовірне підвищення вмісту ВГ та SH-груп у плазмі крові порівняно з аналогічними показниками в контрольній групі. У міру прогресування стадії ДЕ спостерігалась вірогідна різниця в активності ГПО та ГТ, а також у вмісті ВГ та SH-груп у плазмі

крові хворих з різними стадіями ДЕ. Звертає на себе увагу поступове зниження активності ГПО при прогресуванні стадії ДЕ.

Дослідження системи глутатіону в гемолізаті еритроцитів проведено у 287 хворих на ХІМ (основної групи), серед них 186 жінок та 101 чоловіків. Середній вік пацієнтів - $55,55 \pm 7,81$ років.

Серед пацієнтів основної групи: хворих на ДЕ I ст. було 86 (29,96 %), ДЕ II ст. – 129 (44,95 %) та ДЕ III ст. внаслідок перенесеного інфаркту мозку – 72 (25,09 %).

Контрольну групу склали 50 осіб без клінічних ознак ЦВЗ.

За результатом проведеного дослідження встановлено достовірне зниження концентрації ВГ на 24,0 % ($p < 0,001$) у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ порівняно з показником в контрольній групі (табл. 6.4), що узгоджується з даними літератури [30, 210].

Таблиця 6.4

Показники вмісту відновленого глутатіону та глутатіон-залежних ферментів у гемолізаті еритроцитів у осіб основної та контрольної груп

Показники	Основна група (n=287)	Контрольна група (n=50)	p
ГТ мкмоль/(хв* г Нb)	3,41 (2,63–5,06)	2,36 (1,66–3,59)	<0,001
ГР мкмоль/(хв* г Нb)	1,76 (1,63–1,99)	1,93 (1,54–2,41)	<0,001
ГПО ммоль/(хв* г Нb)	16,75 (14,74–19,13)	21,67 (18,21–23,90)	<0,001
ВГ ммоль/л	1,90 (1,75–2,15)	2,50 (2,30–2,70)	<0,001

Стосовно змін активності антиоксидантних ферментів у хворих на ХІМ в літературі наводяться суперечливі дані: як підвищення активності ГПО та

ГТ і зниження ГР [30], так і зниження активності ферментів системи глутатіону в цієї категорії хворих порівняно зі здоровими особами [210].

Так, за отриманими в дослідженні даними, встановлено достовірне зниження активності ГР на 8,8 % ($p < 0,001$), ГПО на 22,7 % ($p < 0,001$) та підвищення активності ГТ на 44,5 % ($p < 0,001$) у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ порівняно з аналогічними показниками в контрольній групі (див. табл. 6.4). Активація ГТ пов'язана з накопиченням продуктів пероксидації та розвитком оксидативного стресу при ХІМ [30].

У міру прогресування стадії ДЕ (табл. 6.5) встановлено вірогідне (за критерієм Краскела-Уолліса) поступове зниження концентрації ВГ ($p < 0,001$) та активності ГПО ($p < 0,001$), а суттєве ($p = 0,004$) зниження активності ГР відмічено у хворих на ДЕ ІІІ ст.

Таблиця 6.5

Показники вмісту відновленого глутатіону та глутатіон-залежних ферментів у гемолізаті еритроцитів хворих залежно від стадії ДЕ

Показники	ДЕ І ст. ¹ (n=86)	ДЕ ІІ ст. ² (n=129)	ДЕ ІІІ ст. ³ (n=72)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
ГТ мкмоль/ (хв* г Нв)	2,97 (1,61–4,15)	3,54 (2,48–5,22)	3,67 (2,10–5,12)	>0,05	0,002	0,030	>0,05
ГР мкмоль/ (хв* г Нв)	1,76 (1,53-1,97)	1,70 (1,29–2,05)	1,44 (1,07–1,82)	0,004	>0,05	0,001	0,020
ГПО ммоль/ (хв* г Нв)	19,22 (16,57–23,19)	16,46 (13,37–19,34)	15,05 (12,21–17,33)	<0,001	<0,001	<0,001	0,020
ВГ ммоль/л	2,30 (1,90–2,50)	1,90 (1,80–2,10)	1,80 (1,50–2,00)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

При попарному порівнянні вивчених показників, у хворих на ДЕ ІІ 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 аналогічними показниками пацієнтів на ДЕ I ст.

У хворих на ДЕ III ст. виявлено достовірне підвищення активності ГТ на 23,6 % ($p = 0,030$), зниження активності ГПО на 21,7 % ($p < 0,001$), ГР на 18,2 % ($p = 0,001$) та зниження вмісту ВГ на 21,7 % ($p < 0,001$) у гемолізаті еритроцитів порівняно з показниками в пацієнтів на ДЕ I ст. Також встановлено достовірне зниження активності ГР на 15,3 % ($p = 0,020$), ГПО на 8,6 % ($p = 0,020$) та вмісту ВГ на 5,3 % ($p < 0,001$) у гемолізаті еритроцитів хворих на ДЕ III ст. порівняно з аналогічними показниками хворих на ДЕ II ст. (див. табл. 6.5).

За результатами проведеного аналізу вивчених показників залежно від віку пацієнтів (табл. 6.6) виявлено наступні особливості.

Таблиця 6.6

Показники системи глутатіону в гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ залежно від віку

Показники	До 45 років ¹ (n=24)	45–59 років ² (n=174)	60–74 років ³ (n=89)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
ГТ мкмоль/ (хв*Г Нб)	2,61 (1,42–4,44)	3,37 (2,20–4,86)	3,51 (2,34–5,14)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГР мкмоль/ (хв*Г Нб)	1,74 (1,54–2,16)	1,68 (1,26–1,98)	1,68 (1,25–2,05)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГПО ммоль/ (хв*Г Нб)	17,11 (16,23–19,99)	17,00 (14,16–20,94)	15,53 (12,40–18,67)	>0,05	>0,05	0,034	0,009
ВГ ммоль/л	2,30 (2,00–2,50)	2,00 (1,80–2,30)	1,80 (1,60–2,10)	<0,001	0,003	<0,001	0,001

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Зі збільшенням віку пацієнтів встановлено вірогідне ($p < 0,001$ за критерієм Краскела-Уолліса) зниження рівня ВГ.

При попарному порівнянні показників вмісту ВГ у хворих віком 45–59 років встановлено достовірне його зниження на 15,0 % ($p = 0,003$), а у хворих

60–74 років на 21,7 % ($p < 0,001$) порівняно з вмістом ВГ у хворих віком до 45 років.

Достовірне зниження на 10,0 % ($p = 0,001$) вмісту ВГ відмічалось у хворих віком 60–74 років порівняно з його вмістом у пацієнтів віком 45–59 років. Також встановлено зниження на 9,2 % ($p = 0,009$) активності ГПО у хворих віком 60–74 років порівняно з активністю цього ферменту у хворих до 45 років.

Вірогідних відмінностей в активності ГТ і ГР залежно від віку в досліджуваних хворих не виявлено.

Шляхом проведеного кореляційного аналізу виявлено зворотні кореляційні зв'язки між рівнем ВГ та віком пацієнтів ($r = -0,34$, $p < 0,05$), стадією ДЕ ($r = -0,50$, $p < 0,01$); рівнем ГПО та стадією ДЕ ($r = -0,39$, $p < 0,01$).

Таким чином, встановлено достовірне зниження концентрації ВГ та активності ГР і ГПО, а також підвищення активності ГТ у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ порівняно з аналогічними показниками в контрольній групі. У міру прогресування стадії ДЕ встановлено вірогідне поступове зниження концентрації ВГ та активності ГПО в гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ. Суттєве зниження активності ГР відмічено лише у хворих на ДЕ III ст. Також виявлено достовірне підвищення активності ГТ у хворих на ДЕ II ст. та ДЕ III ст. порівняно з пацієнтами на ДЕ I ст.

Вивчення активності СОД у плазмі крові проведено у 76 пацієнтів на ХІМ (основної групи), серед них 53 жінок та 23 чоловіків. Середній вік пацієнтів – $54,45 \pm 7,79$ років.

Серед пацієнтів основної групи: хворих на ДЕ I ст. було 29 (30,26 %), ДЕ II ст. – 29 (30,26 %) та ДЕ III ст. внаслідок перенесеного інфаркту мозку – 18 (23,68 %).

Контрольну групу склали 18 осіб (11 жінок та 7 чоловіків), без клінічних ознак ЦВЗ. Середній вік – $54,11 \pm 9,07$ років.

Вивчення активності каталази в плазмі крові проведено у 92 пацієнтів на ХІМ (основної групи), серед них 66 жінок та 26 чоловіків. Середній вік пацієнтів – $53,92 \pm 7,89$ років.

Серед пацієнтів основної групи: хворих на ДЕ І ст. було 37 (40,22 %), ДЕ ІІ ст. – 35 (38,04 %) та ДЕ ІІІ ст. внаслідок перенесеного інфаркту мозку – 20 (21,74 %).

Контрольну групу склали 19 осіб (12 жінок та 7 чоловіків) без клінічних ознак ЦВЗ. Середній вік – $53,00 \pm 7,63$ років.

У хворих на ХІМ порівняно з контрольною групою встановлено вірогідно нижчу активність антиоксидантних ферментів – СОД ($p=0,001$) і каталази ($p=0,006$) (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

**Показники активності СОД і каталази в плазмі крові
осіб основної та контрольної груп**

Показники	Основна група	Контрольна група	p
СОД, мкат/(мг білка)*хв	2,37 (1,73–2,91) (n=76)	3,2 (2,64–3,54) (n=18)	0,001
Каталаза, у.о./мг білка)*хв	3,21 (1,63–4,97) (n=92)	4,95 (3,90–5,79) (n=19)	0,006

У хворих з різними стадіями ДЕ вірогідної різниці в активності СОД та каталази не виявлено (табл. 6.8), мала місце тенденція до зниження їх активності при прогресуванні стадії ДЕ.

Вірогідно відрізнялась активність вивчених ферментів лише між хворими на ДЕ І та ІІІ стадій. Так, у хворих на ДЕ ІІІ ст. встановлено нижчу активність СОД на 23,5 % ($p=0,019$) та каталази на 44,5 % ($p=0,012$) порівняно з аналогічними показниками хворих на ДЕ І ст.

Таблиця 6.8

Активності СОД і каталази в плазмі крові хворих залежно від стадії ДЕ

Показники	ДЕ I ст. ¹	ДЕ II ст. ²	ДЕ III ст. ³	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
СОД, мкат/ (мг білка)*хв	2,51 (1,94–3,12) (n=29)	2,39 (1,89–2,94) (n=29)	1,92 (1,23–2,49) (n=18)	>0,05	>0,05	0,019	>0,05
Каталаза, у.о./ (мг білка)*хв	4,27 (2,27–6,30) (n=37)	2,91 (1,44–5,89) (n=35)	2,37 (1,52–3,74) (n=20)	>0,05	>0,05	0,012	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Залежно від віку хворих активність СОД була наступна: до 45 років – 2,51 (2,42–3,12) мкат/(мг білка)*хв, 45–59 років – 2,31 (1,88–2,94) мкат/(мг білка)*хв, понад 60 років – 2,16 (1,49–2,54) мкат/(мг білка)*хв; а активність каталази 4,08 (2,31–5,64) у.о./мг білка)*хв, 3,57 (1,44–5,06) у.о./мг білка)*хв та 2,91 (1,65–4,48) у.о./мг білка)*хв відповідно.

При збільшенні віку пацієнтів мала лише тенденція до зниження активності СОД та каталази.

Шляхом проведеного кореляційного аналізу не виявлено залежності активності СОД і каталази від віку та стадії ДЕ.

Вивчення вмісту стабільних метаболітів NO в плазмі крові проведено у 180 хворих на ХІМ (основної групи), серед них 115 жінок та 65 чоловіків. Середній вік пацієнтів – 55,22±7,59 років.

Серед пацієнтів основної групи: хворих на ДЕ I ст. було 60 (33,33 %), ДЕ II ст. – 71 (39,44 %) та ДЕ III ст. внаслідок перенесеного інфаркту мозку – 49 (27,22 %).

Контрольну групу склали 43 осіб (23 жінок та 20 чоловіків) без клінічних ознак ЦВЗ. Середній вік – 53,49±8,60 років.

У хворих на ХІМ виявлено вірогідно нижчий на 43,9 % ($p < 0,001$) вміст стабільних метаболітів NO порівняно з контрольною групою (рис. 6.1.1).

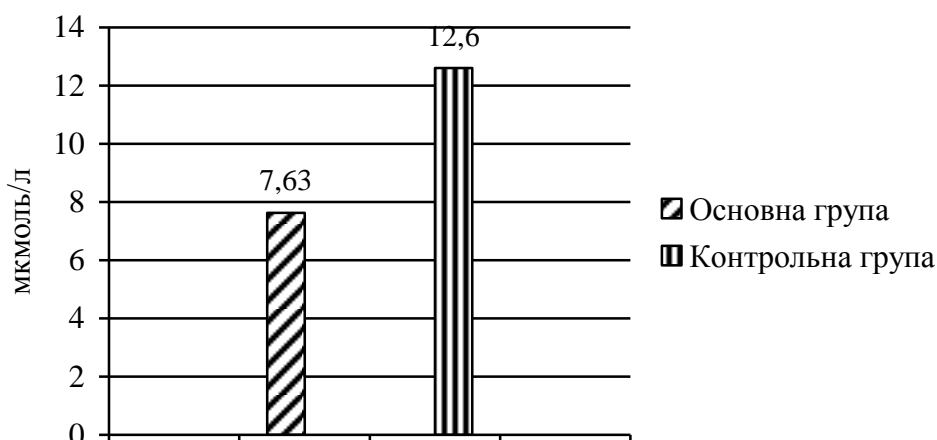


Рис. 6.1. Вміст стабільних метаболітів NO в плазмі крові осіб основної та контрольної груп.

У міру прогресування стадії ДЕ (табл. 6.9) виявлено прогресивне ($p < 0,001$ за критерієм Краскела-Уолліса) зниження вмісту стабільних метаболітів NO.

Таблиця 6.9

**Вміст стабільних метаболітів NO в плазмі крові хворих
залежно від стадії ДЕ**

NO (мкмоль/л)	ДЕ 1 ст. ¹ (n=60)	ДЕ 2 ст. ² (n=71)	ДЕ 3 ст. ³ (n=49)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
	8,63 (7,63–11,61)	7,30 (5,64–9,29)	5,97 (4,98–7,63)	<0,001	<0,001	<0,001	0,017

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

У хворих на ДЕ II ст. встановлено зниження вмісту стабільних метаболітів NO на 15,4 % ($p < 0,001$) порівняно з їх вмістом у хворих на ДЕ I ст., а у хворих на ДЕ III ст. – зниження вмісту стабільних метаболітів NO на

30,8 % ($p < 0,001$) порівняно з вмістом у хворих на ДЕ I ст. та на 18,2 % ($p = 0,017$) порівняно з показником хворих на ДЕ II ст.

При збільшенні віку обстежених пацієнтів також встановлено вірогідне ($p = 0,003$ за критерієм Краскела-Уолліса) зниження вмісту NO (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

**Вміст стабільних метаболітів NO в плазмі крові хворих на ХІМ
залежно від віку**

Стабільні метаболіти NO (мкмоль/л)	До 45 років ¹ (n=14)	45–59 років ² (n=113)	60–74 років ³ (n=53)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
	10,12 (6,63–13,93)	7,96 (6,63–9,95)	5,97 (4,64–8,29)	0,003	0,031	0,003	<0,001

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

При попарному порівнянні вивчаемого показника встановлено зниження вмісту стабільних метаболітів NO у хворих віком 45–59 років на 21,3 % ($p = 0,031$), віком 60–74 років на 41,0 % ($p = 0,003$) порівняно з його вмістом у хворих до 45 років, а також зниження вмісту стабільних метаболітів NO у хворих віком 60–74 років на 25,0 % ($p < 0,001$) порівняно з хворими віком 45–59 років.

Шляхом проведеного кореляційного аналізу встановлено помірні зворотні зв'язки між вмістом стабільних метаболітів NO в плазмі крові та віком пацієнтів ($r = -0,35$, $p < 0,01$), стадією ДЕ ($r = -0,43$, $p < 0,01$), вмістом ВГ в плазмі крові ($r = -0,26$, $p < 0,05$), активністю ГПО в гемолізаті еритроцитів ($r = -0,25$, $p < 0,05$) та прямий – з активністю ГПО в плазмі крові ($r = 0,29$, $p < 0,05$).

Таким чином, за результатом роботи встановлено вірогідні відмінності активності СОД і каталази, вмісту стабільних метаболітів NO в плазмі крові хворих на ХІМ порівняно з особами без клінічних ознак ЦВЗ. Крім того, з

прогресуванням стадії ДЕ встановлено вірогідне зниження вмісту стабільних метаболітів NO. Також виявлено, що активність СОД та каталази достовірно відрізнялась між пацієнтами на ДЕ I ст. та ДЕ III ст. Нижчий вміст стабільних метаболітів NO асоціювався зі зниженням активності ендогенної антиоксидантної системи глутатіону.

Дослідження інтенсивності ОМБ проведено у 138 хворих на ХІМ (основної групи), серед них 100 жінок та 38 чоловіків. Середній вік пацієнтів - $54,64 \pm 8,10$ років.

Серед пацієнтів основної групи: хворих на ДЕ I ст. було 50 (36,23 %), ДЕ II ст. – 60 (43,48 %) та ДЕ III ст. внаслідок перенесеного інфаркту мозку – 28 (20,29 %).

Контрольну групу склали 33 осіб (18 жінок та 15 чоловіків) без клінічних ознак ЦВЗ. Середній вік – $50,24 \pm 8,46$ років.

У хворих основної групи порівняно з контрольною групою встановлено вірогідне підвищення вмісту АФГ і КФГ (табл. 6.11), 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.

Так, у хворих основної групи встановлено вірогідне підвищення вмісту спонтанних АФГ на 19,1 % ($p < 0,001$) та КФГ на 22,2 % ($p < 0,001$), стимульованих АФГ на 20,6 % ($p < 0,001$) та КФГ на 5,2 % ($p = 0,022$) порівняно з аналогічними показниками контрольної групи (див. табл. 6.11).

У міру прогресування стадії ДЕ встановлено вірогідну різницю (за критерієм Краскела-Уолліса) у вмісті спонтанних ($p = 0,007$) та стимульованих ($p < 0,001$) АФГ (табл. 6.12).

У хворих на ДЕ II ст. встановлено достовірне підвищення вмісту тільки стимульованих АФГ на 17,6 % ($p < 0,001$).

Таблиця 6.11

Показники ОМБ у сироватці крові осіб основної та контрольної груп

Показники	Основна група (n=138)	Контрольна група (n=33)	p
Спонтанна ОМБ			
АФГ, у.о./г білка	0,081 (0,071–0,088)	0,068 (0,062–0,078)	<0,001
КФГ у.о./г білка	0,055 (0,048–0,062)	0,045 (0,041–0,051)	<0,001
Стимульована ОМБ			
АФГ, у.о./г білка	0,152 (0,135–0,163)	0,126 (0,110–0,147)	<0,001
КФГ у.о./г білка	0,081 (0,073–0,088)	0,077 (0,065–0,081)	0,022

Таблиця 6.12

Показники ОМБ у сироватці крові хворих залежно від стадії ДЕ

Показники	ДЕ I ст. ¹ (n=50)	ДЕ II ст. ² (n=60)	ДЕ III ст. ³ (n=28)	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Спонтанна ОМБ							
АФГ, у.о./ г білка	0,075 (0,067–0,083)	0,080 (0,069–0,088)	0,093 (0,082–0,102)	0,007	>0,05	<0,001	<0,001
КФГ у.о./ г білка	0,052 (0,046–0,059)	0,056 (0,048–0,062)	0,060 (0,052–0,067)	>0,05	>0,05	<0,001	0,045
Стимульована ОМБ							
АФГ, у.о./г білка	0,136 (0,122–0,147)	0,160 (0,145–0,168)	0,154 (0,144–0,162)	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
КФГ у.о./г білка	0,078 (0,072–0,087)	0,083 (0,075–0,093)	0,080 (0,075–0,087)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

У хворих на ДЕ III ст. виявлено достовірне підвищення вмісту спонтанних АФГ на 24,0 % (p<0,001) і КФГ на 15,4 % (p<0,001), а стимульованих АФГ на 13,2 % (p<0,001) порівняно з пацієнтами на ДЕ I ст., а

також підвищення вмісту спонтанних АФГ на 16,3 % ($p < 0,001$) та КФГ на 7,1 % ($p = 0,045$) порівняно з їх вмістом у хворих на ДЕ II ст., та навпаки, тенденція до зниження вмісту стимульованих КФГ порівняно з пацієнтами на ДЕ II ст. (див. табл. 6.12.).

Зі збільшенням віку хворих встановлено вірогідне ($p = 0,003$ за критерієм Краскела-Уолліса) збільшення вмісту спонтанних КФГ (табл. 6.13) та стимульованих АФГ ($p = 0,017$).

Таблиця 6.13

Показники ОМБ у сироватці крові хворих на ХІМ залежно від віку

Показники	До 45 років ¹ (n=16)	45–59 років ² (n=86)	60–74 років ³ (n=36)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
Спонтанна ОМБ							
АФГ, у.о./г білка	0,067 (0,061–0,080)	0,081 (0,071–0,088)	0,085 (0,079–0,093)	>0,05	0,002	<0,001	0,040
КФГ у.о./г білка	0,047 (0,044–0,054)	0,055 (0,048–0,062)	0,059 (0,053–0,065)	0,003	0,013	0,002	0,044
Стимульована ОМБ							
АФГ, у.о./г білка	0,134 (0,111–0,149)	0,149 (0,135–0,161)	0,159 (0,144–0,172)	0,017	0,024	<0,001	0,010
КФГ у.о./г білка	0,079 (0,066–0,084)	0,081 (0,073–0,087)	0,086 (0,076–0,092)	>0,05	>0,05	0,039	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

При попарному порівнянні показників між хворими на ХІМ залежно від віку встановлено достовірне підвищення вмісту спонтанних АФГ на 20,9 % ($p = 0,002$), КФГ на 17,0 % ($p = 0,013$) та стимульованих АФГ на 11,2 % ($p = 0,024$) у сироватці крові хворих віком 45–59 років порівняно з аналогічними показниками хворих віком до 45 років.

У хворих віком 60–74 років виявлено подальше підвищення маркерів ОМБ порівняно з показниками у хворих віком до 45 років та 45–59 років.

Так, у хворих віком 60–74 років встановлено підвищення вмісту спонтанних АФГ на 26,9 % ($p < 0,001$), КФГ на 25,5 % ($p = 0,002$) та стимульованих АФГ на 18,7 % ($p < 0,001$) порівняно з відповідними показниками хворих віком до 45 років. А при порівнянні з показниками хворих віком 45–59 років, в сироватці крові хворих віком 60–74 роки виявлено менш інтенсивне підвищення рівня спонтанних АФГ на 4,9 % ($p = 0,040$), КФГ на 7,3 % ($p = 0,044$) та стимульованих АФГ на 6,7 % ($p = 0,010$) (див. табл. 6.13).

Стосовно вмісту стимульованих КФГ виявлено достовірне його збільшення на 8,9 % ($p = 0,039$) тільки у хворих віком 60–74 років порівняно з хворими віком до 45 років.

Шляхом проведеного кореляційного аналізу встановлено помірні прямі зв'язки між вмістом показників ОМБ та віком пацієнтів, стадією ДЕ: між вмістом спонтанних АФГ та віком хворих ($r = 0,30$, $p < 0,05$), стадією ДЕ ($r = 0,39$, $p < 0,05$); між вмістом спонтанних КФГ та віком хворих ($r = 0,41$, $p < 0,01$), стадією ДЕ ($r = 0,30$, $p < 0,05$); між вмістом стимульованих АФГ та віком хворих ($r = 0,40$, $p < 0,01$), стадією ДЕ ($r = 0,38$, $p < 0,01$); між вмістом стимульованих КФГ і тільки віком хворих ($r = 0,30$, $p < 0,05$).

Таким чином, за результатами дослідження встановлено вірогідне підвищення вмісту АФГ і КФГ у сироватці крові хворих на ХІМ при спонтанній та стимульованій ОМБ, що свідчило про розвиток оксидативного стресу. У міру прогресування стадії ДЕ встановлено вірогідне підвищення вмісту спонтанних та стимульованих АФГ, як ранніх маркерів ОМБ та свідчило про інтенсивність окислювальної деструкції білкової молекули.

Дослідження рівня ГЦ у сироватці крові проведено 153 пацієнтам на ХІМ (основної групи), серед них 94 жінок та 59 чоловіків. Середній вік пацієнтів – $55,59 \pm 7,71$ років.

Серед пацієнтів основної групи: хворих на ДЕ I ст. було 46 (30,1 %), ДЕ II ст. – 61 (39,8 %) та ДЕ III ст. внаслідок перенесеного інфаркту мозку – 46 (30,1 %).

Контрольну групу склали 23 осіб (10 жінок та 13 чоловіків) без клінічних ознак ЦВЗ. Середній вік – $53,61 \pm 8,55$ років.

Рівень ГЦ у обстежених хворих на ХІМ становив 11,89 (7,73–14,94) мкмоль/л і був достовірно вищим на 44,6 % ($p=0,003$) порівняно з особами контрольної групи, в яких він склав 8,22 (7,12–11,39) мкмоль/л.

У міру прогресування стадії ДЕ відмічалось достовірне ($p=0,002$ за критерієм Краскела-Уолліса) зростання рівня ГЦ у сироватці крові хворих (табл. 6.14). При попарному порівнянні встановлено вірогідне підвищення вмісту ГЦ у хворих 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. Однак, достовірної різниці у рівні ГЦ хворих на ДЕ II ст. та ДЕ III ст. не визначено.

Таблиця 6.14

Рівень гомоцистеїну в сироватці крові хворих залежно від стадії ДЕ

ГЦ, мкмоль/л	ДЕ I ст. ¹ (n=46)	ДЕ II ст. ² (n=61)	ДЕ III ст. ³ (n=46)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
	8,70 (7,34–12,56)	12,96 (9,72–14,78)	13,69 (8,52–20,15)	0,002	0,002	<0,001	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Серед пацієнтів на ХІМ у 37,2 % рівень ГЦ був меншим за 10 мкмоль/л, у 38,6 % – 10–15 мкмоль/л та у 24,2 % – діагностувалась ГГЦ.

Серед хворих на ХІМ з ГГЦ у 86,5 % виявлено легку ГГЦ та у 13,5 % – середню ГГЦ. Ранжирування рівнів ГЦ залежно від стадії ДЕ представлено на рис. 6.2.

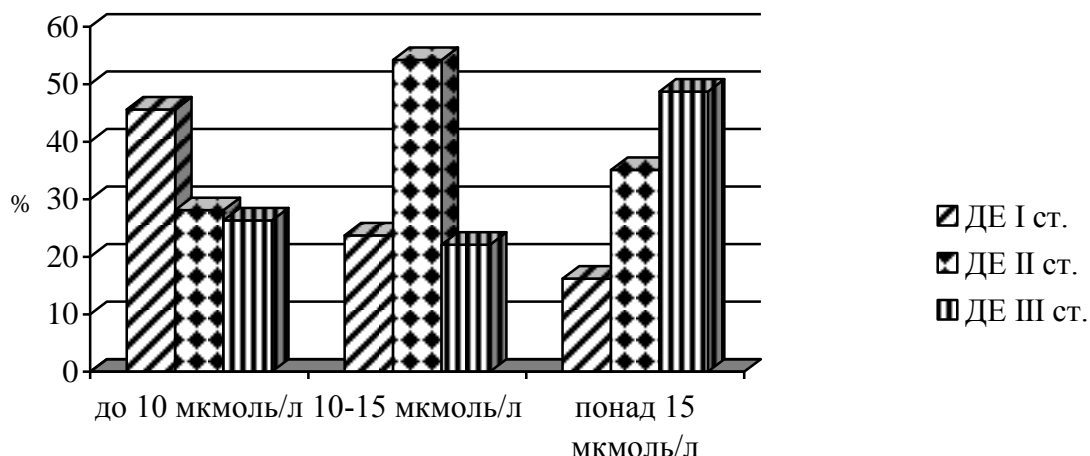


Рис. 6.2. Ранжирування рівнів ГЦ у хворих залежно від стадії ДЕ.

Визначено вірогідне підвищення ($p=0,009$ за критерієм Краскела-Уолісса) вмісту ГЦ зі збільшенням віку хворих на ХІМ.

Залежно від віку хворих вміст ГЦ був наступним: до 45 років – 9,73 (7,34–13,72) мкмоль/л, 45–59 років – 11,20 (7,73–14,25) мкмоль/л та 60–74 років – 14,76 (9,48–19,55) мкмоль/л. У хворих віком 60–74 років достовірно вищим був вміст ГЦ порівняно з його вмістом у хворих віком до 45 років на 51,7 % ($p=0,014$) та віком 45–59 років – на 31,8 % ($p=0,005$).

За результатами проведеного дослідження рівень ГЦ мав прямий кореляційний зв'язок із стадією ДЕ ($r=0,31$, $p<0,05$), віком пацієнтів ($r=0,24$, $p<0,05$) та концентрацією ХС ЛПНЩ ($r=0,19$, $p<0,05$).

Групи хворих на ДЕ з нормальним, високим нормальним та підвищеним рівнями ГЦ не відрізнялись між собою за ІМТ, рівнем АТ та наявністю АГ.

Визначення рівня антитіл до NR2 субодиниці NMDA-рецепторів в сироватці крові проведено у 80 хворих на ХІМ (основної групи), серед них 47 жінок та 33 чоловіків. Середній вік пацієнтів склав $54,56 \pm 7,43$ років.

Серед пацієнтів основної групи: хворих на ДЕ I ст. було 24 (30,0 %), ДЕ II ст. – 28 (35,0 %) та ДЕ III ст. внаслідок перенесеного інфаркту мозку – 28 (35,0 %).

Контрольну групу склали 10 осіб (6 жінок та 4 чоловіків) без клінічних ознак ЦВЗ. Середній вік $-53,50 \pm 7,78$ років.

Встановлено достовірне підвищення на 88,9 % ($p=0,006$) рівня антитіл до NR2-пептиду в сироватці крові хворих на ХІМ до 3,09 (2,06–4,57) нг/мл порівняно з показником контрольної групи – 1,62 (1,31–2,82) нг/мл.

Спостерігалось підвищення рівня антитіл до NR2-пептиду у хворих з різними стадіями ДЕ. У міру прогресування стадії ДЕ (від I до II ст.) відмічалось достовірне зростання на 37,9 % ($p=0,038$) рівня антитіл до NR2-пептиду (рис. 6.3).

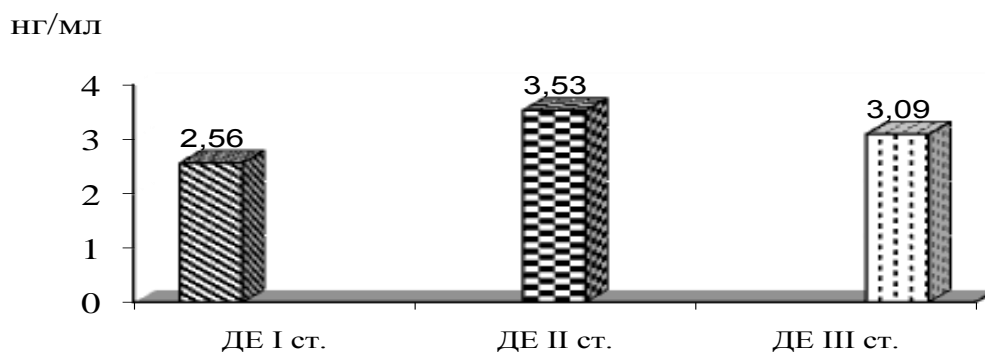


Рис. 6.3. Показники рівня антитіл до NR2-пептиду в сироватці крові хворих залежно від стадії ДЕ.

За отриманими даними, тенденцію до зниження показників рівня антитіл до NR2-пептиду відмічено в пацієнтів на ДЕ III ст., порівняно з показниками хворих на ДЕ II ст., які достовірно перевищували аналогічні показники осіб без клінічних ознак ЦВЗ на 90,7 % ($p=0,005$).

Спостерігалось перевищення порогового значення (понад 2 нг/мл) рівня антитіл до NR2-пептиду в сироватці крові хворих на ДЕ I ст. – 58,3 %, ДЕ II ст. – 82,1 % та ДЕ III ст. – 82,1 %.

Залежно від віку хворих на ХІМ вміст антитіл до NR2-пептиду в сироватці крові був наступним: до 45 років – 3,03 (1,4–3,31) нг/мл, 45–59 років – 3,28 (1,99–4,75) нг/мл та 60–74 років – 2,87 (2,47–6,49) нг/мл.

Таким чином, рівень антитіл до NR2-пептиду в сироватці крові хворих може бути об'єктивним критерієм ХІМ. При ДЕ I та II ст. спостерігалось підвищення рівня антитіл до NR2-пептиду, що свідчило про залучення глутаматних рецепторів до патологічного процесу вже на ранніх стадіях ХІМ.

У міру прогресування стадії ДЕ (від I до II ст.) відмічалось зростання рівня цього нейромаркери в сироватці крові, що свідчило про подальшу дефрагментацію NMDA-комплексу при надлишковій стимуляції його глутаматом в умовах церебральної ішемії. При ДЕ III ст. відмічалось тенденція зниження вмісту антитіл до NR2-пептиду порівняно з показниками при ДЕ II ст., що можливо свідчило про виснаження нейроімунних захисних механізмів організму при прогресуванні ХІМ.

Вивчення змін вмісту білка S100B у сироватці крові проведено у 120 хворих на ХІМ (основної групи), серед них 79 жінок та 41 чоловіків. Середній вік пацієнтів – 54,0 (49,5–59,5) років.

Серед пацієнтів основної групи: хворих на ДЕ I ст. було 46 (38,33 %), ДЕ II ст. – 46 (38,33 %), та ДЕ III ст. внаслідок перенесеного інфаркту мозку – 28 (23,33 %).

Контрольну групу склали 20 осіб (11 жінок та 9 чоловіків) без клінічних ознак ЦВЗ. Середній вік – 47,5 (44,0–59,0) років.

Показник вмісту білка S100B у сироватці крові хворих на ХІМ склав 84,96 (76,93–96,99) нг/л та вірогідно (на 52,2 %, $p < 0,001$) відрізнявся від показника контрольної групи – 55,81 (48,82–62,01) нг/л.

В проведеному дослідженні підвищений рівень досліджуваного нейромаркери спостерігався у хворих вже на ранніх стадіях ДЕ (рис. 6.4).

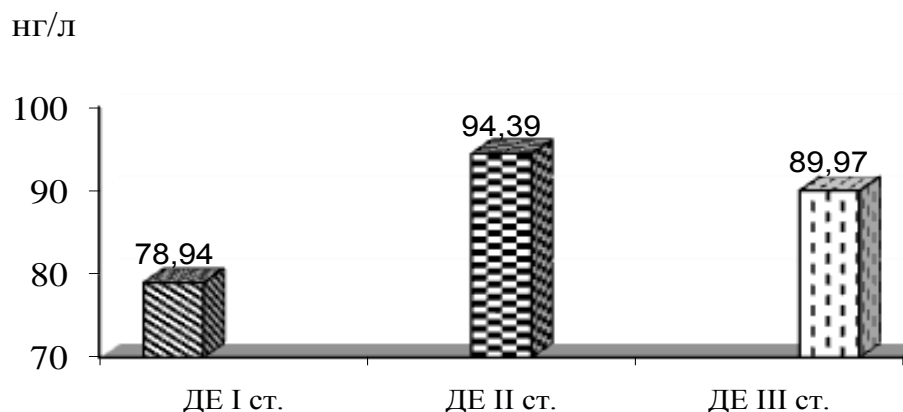


Рис. 6.4. Рівень білка S100B у сироватці крові хворих залежно від стадії ДЕ.

У міру прогресування стадії ДЕ (від I до II ст.) відмічалось достовірне зростання вмісту білка S100B у сироватці крові на 19,6 % ($p < 0,001$).

За отриманими даними у хворих на ДЕ III ст. вміст білка S100B був достовірно вищим за показники хворих на ДЕ I ст. на 14,0 % ($p < 0,001$) і контрольної групи на 61,2 % ($p < 0,001$), але відмічалась тенденція до зниження його вмісту порівняно з хворими на ДЕ II ст., що свідчило про виснаження захисних нейро-імунних механізмів організму при подальшому прогресуванні ХІМ.

Виявлено перевищення порогового значення (понад 90 нг/л) рівня білка S100B у сироватці крові в 15,2 % пацієнтів на ДЕ I ст., 58,7 % – ДЕ II ст. та 50,0 % – на ДЕ III ст.

Залежно від віку хворих на ХІМ рівень білка S100B у сироватці крові був наступним: до 45 років – 78,94 (66,90–96,99) нг/л, 45–59 років – 84,96 (76,47– 94,99) нг/л та понад 60 років – 90,98 (80,95–107,02) нг/л. У пацієнтів віком 60–74 років показник білка S100B у сироватці крові був достовірно вищим порівняно з його вмістом у пацієнтів вікової категорії до 45 років на 15,3 % ($p = 0,020$) і 45–59 років на 7,1 % ($p = 0,021$).

Шляхом проведеного кореляційного аналізу встановлено прямі зв'язки між рівнем білка S100B у сироватці крові хворих та стадією ДЕ ($r=0,39$, $p<0,01$) і віком пацієнтів ($r=0,28$, $p<0,05$).

Таким чином, за отриманими результатами імуноферментного дослідження в сироватці крові хворих на ХІМ відмічено підвищений рівень білка S100B. При прогресуванні стадії ДЕ та збільшенні віку пацієнтів спостерігалось зростання рівня цього нейромаркери. Отримані дані показали, що вже на ранніх стадіях ДЕ розвивалась генералізована імунна реакція до структурних компонентів мозкової тканини у вигляді підвищеного вмісту нейроспецифічного білка S100B. Це свідчило про першочергове страждання мікроглії у хворих на ХІМ, яка має трофічну та регуляторну функції, а також сприяє виживанню нейронів при ішемії [87].

РОЗДІЛ 7

ЗІСТАВЛЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНО-БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ
З КЛІНІКО-НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНИМИ,
НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ, СТАНОМ СУДИННОЇ
СТІНКИ ТА СТРУКТУРНИМИ ЗМІНАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ

Дослідження системи глутатіону в плазмі крові проведено у 258 хворих на ХІМ. За результатами проведеного нейропсихологічного тестування у цих хворих виявлені ЛКР (39,2 %) та ПКР (51,1 %), а збережені КФ спостерігались у 9,7 %.

З розвитком та прогресуванням КР встановлено вірогідне, за критерієм Краскела-Уолліса, зниження активності ГПО ($p < 0,001$) (табл.7.1), а також достовірне підвищення вмісту ВГ ($p < 0,001$).

Таблиця 7.1

Показники вмісту відновленого глутатіону та глутатіон-залежних ферментів у плазмі крові хворих на ХІМ залежно від наявності та вираженості КР

Показники	КР			p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
	Без КР ¹ (n=25)	ЛКР ² (n=101)	ПКР ³ (n=132)				
ВГ, мкмоль/л	23,40 (21,20–25,60)	25,40 (22,10–28,90)	28,50 (23,55–31,20)	<0,001	0,047	<0,001	0,008
ГТ, мкмоль/ (хв* г білка)	1,52 (1,25–1,82)	1,84 (1,36–2,19)	1,84 (1,35–2,31)	>0,05	0,028	0,020	>0,05
ГР, мкмоль/ (хв* г білка)	0,46 (0,30–0,56)	0,61 (0,41–0,72)	0,50 (0,39–0,69)	>0,05	0,012	>0,05	>0,05
ГПО, моль/ (хв* г білка)	2,24 (2,08–2,42)	2,06 (1,90–2,31)	1,89 (1,67–2,14)	<0,001	0,024	<0,001	<0,001
SH-групи, мкмоль/г білка	16,34 (12,95–21,20)	18,91 (15,94–21,91)	20,46 (16,30–23,20)	>0,05	0,019	0,003	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

У хворих з ЛКР в гемолізаті еритроцитів встановлено вірогідне зниження активності ГПО на 8,0 % ($p=0,024$) та підвищення активності ГТ на 21,2 % ($p=0,028$), ГР на 32,6 % ($p=0,012$), вмісту ВГ на 8,5 % ($p=0,047$) і SH-груп на 15,7 % ($p=0,019$) порівняно з аналогічними показниками у хворих без КР.

У хворих з ПКР в гемолізаті еритроцитів визначено більш виражене зниження активності ГПО на 15,6 % ($p<0,001$), підвищення вмісту ВГ на 21,8 % ($p=0,047$), SH-груп на 25,2 % ($p=0,003$) та активності ГТ на 21,2 % ($p=0,020$) порівняно з аналогічними показниками хворих без КР, а також тільки зниження активності ГПО на 8,2 % ($p<0,001$) та підвищення вмісту ВГ на 12,2 % ($p=0,008$) порівняно з відповідними показниками у хворих з ЛКР.

За результатами проведеного ДС БЦА потовщення КІМ ЗСА понад 0,09 см відмічалось у 29,46 % обстежених пацієнтів на ХІМ, в яких виявлено достовірно нижчу активність ГПО на 7,8 % ($p=0,005$) та підвищення вмісту ВГ на 10,2 % ($p=0,002$) (табл. 7.2). Активність ГР і ГТ, а також вміст SH-груп суттєво не відрізнялись між групами пацієнтів з нормальною товщиною КІМ сонних артерій та з її потовщенням.

Нейрофізіологічне дослідження КВП Р300 проведено 196 пацієнтам цієї групи. За даними проведеного дослідження перевищення від вікової норми середнього значення ЛП N2 виявлено у 158 (80,61 %) хворих, а ЛП Р300 – у 127 (64,80 %).

У хворих з подовженням ЛП встановлено достовірно ($p=0,002$) нижчу активність ГПО в плазмі крові: 1,97 (1,79–2,21) ммоль/(хв* г білка) при подовженні ЛП N2 та 1,96 (1,77–2,20) ммоль/(хв* г білка) при подовженні ЛП Р300.

Серед досліджуваної групи пацієнтів на ХІМ АБ в БЦА діагностувалися в 45,0 %. При порівнянні груп пацієнтів з наявністю АБ та їх відсутністю встановлено достовірні різниці у вмісті ВГ та активності ГПО (табл. 7.3).

Таблиця 7.2

Показники вмісту відновленого глутатіону та глутатіон-залежних ферментів у плазмі крові хворих на ХІМ залежно від товщини КІМ ЗСА

Показники	Товщина КІМ ЗСА		р
	До 0,09 см (n=182)	Понад 0,09 см (n=76)	
ВГ, мкмоль/л	26,05 (21,40–29,60)	28,70 (25,40–31,90)	0,002
ГТ, мкмоль/(хв* г білка)	1,76 (1,37–2,24)	1,85 (1,29–2,28)	>0,05
ГР, мкмоль/(хв* г білка)	0,49 (0,40–0,69)	0,58 (0,38–0,73)	>0,05
ГПО, ммоль/(хв* г білка)	2,06 (1,84–2,26)	1,90 (1,71–2,16)	0,005
SH-групи, мкмоль/г білка	19,23 (15,52–21,91)	20,22 (16,33–23,06)	>0,05

Таблиця 7.3

Показники вмісту відновленого глутатіону та глутатіон-залежних ферментів у плазмі крові хворих на ХІМ залежно від наявності АБ у БЦА

Показники	Наявність АБ		р
	Без АБ (n=60)	З АБ (n=116)	
ВГ, мкмоль/л	24,95 (21,60–29,95)	28,45 (23,20–31,40)	0,046
ГТ, мкмоль/(хв* г білка)	1,72 (1,47–2,18)	1,87 (1,30–2,28)	>0,05
ГР, мкмоль/(хв* г білка)	0,57 (0,40–0,75)	0,50 (0,39–0,69)	>0,05
ГПО, мкмоль/(хв* г білка)	2,08 (1,85–2,27)	1,90 (1,65–2,19)	0,015
SH-групи, мкмоль/г білка	18,36 (15,46–21,88)	20,41 (16,04–23,38)	0,054

Так, у хворих з АБ достовірно вищим був вміст ВГ на 14,0 % (p=0,046), нижчою активність ГПО на 8,7 % (p=0,015), активність ГТ мала лише тенденцію до підвищення, а активність ГР, навпаки, мала тенденцію до

зниження порівняно з аналогічними показниками у хворих з відсутністю АБ. Залежно від ехогенності АБ не виявлено вірогідної різниці в показниках системи глутатіону в плазмі крові обстежених хворих на ХІМ.

Проведено дослідження вмісту ВГ та глутатіон-залежних ферментів у плазмі крові хворих на ХІМ залежно від структурних змін головного мозку за даними методів нейровізуалізації (табл. В.1).

Залежно від нейровізуалізаційних змін головного мозку достовірні ($p < 0,001$ за критерієм Краскела-Уолліса) відмінності виявлено лише в активності ГПО в плазмі крові (див. табл. В.1).

Встановлено достовірне зниження активності ГПО у хворих з постішемічними кістами на 16,7 % ($p < 0,001$) та в пацієнтів з поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи на 9,3 % ($p < 0,001$) порівняно з хворими без структурних змін головного мозку.

Також виявлено вірогідно нижчі показники активності вивченого ферменту ГПО у хворих з постішемічними кістами порівняно з хворими з наявністю лейкоареозу на 13,5 % ($p < 0,001$), розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи на 15,1 % ($p < 0,001$) та поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку і розширенням лікворовмісних просторів на 8,2 % ($p = 0,005$).

Крім того, виявлено достовірне підвищення вмісту ВГ у хворих з постішемічними кістами на 21,3 % ($p = 0,002$) та у пацієнтів із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи 13,9 % ($p = 0,005$) порівняно з вмістом ВГ у хворих, в яких нейровізуалізаційні зміни головного мозку були відсутніми.

Шляхом проведеного кореляційного аналізу виявлено зворотний зв'язок між активністю ГПО в плазмі крові та товщиною КІМ ЗСА ($r = -0,31$, $p < 0,05$), структурними змінами головного мозку ($r = -0,23$, $p < 0,05$), швидкістю

сенсомоторних реакцій за таблицями Шульте ($r=-0,23$, $p<0,05$), тривалістю ЛП N2 ($r=-0,30$, $p<0,05$) і ЛП P300 ($r=-0,30$, $p<0,05$) КВП та прямий кореляційний зв'язок між активністю ГПО в плазмі крові та загальними балами за БТЛД ($r=0,37$, $p<0,05$), шкалою МоСА ($r=0,35$, $p<0,05$); а також прямий кореляційний зв'язок між рівнем ВГ та товщиною КІМ ЗСА ($r=0,16$, $p<0,05$) і зворотний – із загальним балом за шкалою МоСА ($r=-0,22$, $p<0,05$).

Таким чином, за результатами проведеного дослідження встановлено суттєві зміни активності ГПО та вмісту ВГ у плазмі крові хворих на ХІМ залежно від вираженості КР: у міру прогресування КР встановлено вірогідне ($p<0,001$) зниження активності ГПО, а також достовірне ($p<0,001$) підвищення вмісту ВГ у плазмі крові хворих на ХІМ з ПКР.

У хворих з подовженням ЛП N2 та P300 КВП встановлено достовірну ($p=0,002$) нижчу активність ГПО в плазмі крові. У пацієнтів на ХІМ із потовщенням КІМ ЗСА (понад 0,09 см) виявлено достовірно ($p=0,005$) нижчу активність ГПО та вірогідно ($p=0,002$) вищий рівень ВГ порівняно з пацієнтами з нормальною товщиною КІМ.

Встановлено суттєве зниження активності ГПО та підвищення вмісту ВГ в плазмі крові у хворих з постішемічними кістами та із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи порівняно з аналогічними показниками у хворих без нейровізуалізаційних змін.

Дослідження системи глутатіону в гемолізаті еритроцитів проведено 287 хворим на ХІМ. Після проведеного нейропсихологічного тестування в цих хворих виявлені ЛКР (39,0 %) та ПКР (51,9 %), збережені КФ спостерігалися у 9,1 %.

З розвитком та прогресуванням КР встановлено вірогідне зниження активності ГПО ($p=0,002$ за критерієм Краскела-Уолліса) (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Показники вмісту відновленого глутатіону та глутатіон-залежних ферментів у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ залежно від наявності та вираженості КР

Показники	КР			p	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	Без КР ¹ (n=26)	ЛКР ² (n=112)	ПКР ³ (n=149)				
ВГ, мкмоль/л	2,10 (1,90–2,30)	2,00 (1,80–2,30)	1,90 (1,60–2,10)	>0,05	>0,05	0,003	0,001
ГТ, мкмоль/ (хв* г білка)	3,97 (2,17–5,27)	3,38 (2,21–4,86)	3,36 (2,11–5,10)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГР, мкмоль/ (хв* г білка)	1,65 (1,29–1,82)	1,71 (1,34–2,04)	1,68 (1,24–2,01)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГПО, ммоль/ (хв* г білка)	18,20 (14,94–20,20)	17,53 (15,00–21,77)	15,85 (12,59–18,50)	0,002	>0,05	0,020	<0,001

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

У хворих із ПКР виявлено достовірно нижчу концентрацію ВГ у гемолізаті еритроцитів порівняно з пацієнтами із ЛКР (p=0,001) та без КР (p=0,003), а також зниження активності ГПО порівняно з пацієнтами із ЛКР (p<0,001) та без КР (p=0,020).

Нейрофізіологічне дослідження КВП Р300 проведено 221 хворим досліджуваної групи. За даними проведеного дослідження перевищення середнього вікового значення ЛП N2 виявлено у 178 (80,54 %) хворих, а ЛП Р300 КВП – у 140 (63,35 %). Достовірних відмінностей вмісту ВГ та активності глутатіон-залежних ферментів у гемолізаті еритроцитів між групами пацієнтів з нормальними показниками ЛП КВП Р300 та їх подовженням понад вікової норми не встановлено.

За результатами проведеного ДС БЦА потовщення КІМ ЗСА понад 0,09 см відмічалось у 28,6 % обстежених хворих.

Виявлено достовірно нижчу концентрацію ВГ у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ із потовщенням КІМ ЗСА на 7,5 % (p<0,001) порівняно з пацієнтами, які мали товщину КІМ до 0,09 см. Також спостерігалась

тенденція до зниження активності ГПО у хворих із потовщенням КІМ ЗСА (табл. 7.5)

Таблиця 7.5

Показники вмісту відновленого глутатіону та глутатіон-залежних ферментів у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ залежно від товщини КІМ ЗСА

Показники	Товщина КІМ		р
	До 0,09 см (n=205)	Понад 0,09 см (n=82)	
ВГ, ммоль/л	2,00 (1,80–2,30)	1,85 (1,60–2,10)	<0,001
ГТ мкмоль/(хв* г Нb)	3,38 (2,13–4,97)	3,46 (2,30–5,10)	>0,05
ГР мкмоль/(хв* г Нb)	1,69 (1,28–1,99)	1,70 (1,28–2,02)	>0,05
ГПО ммоль/(хв* г Нb)	17,04 (13,88–20,72)	16,23 (12,59–19,03)	0,053

АБ в БЦА діагностувались у 45,6 % пацієнтів цієї групи. При порівнянні груп пацієнтів з наявністю АБ та їх відсутністю встановлено достовірні різниці у вмісті ВГ та активності ГР (табл. 7.6).

Таблиця 7.6

Показники вмісту відновленого глутатіону та глутатіон-залежних ферментів у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ залежно від наявності АБ у БЦА

Показники	Наявність АБ		р
	Без АБ (n=60)	З АБ (n=131)	
ВГ, ммоль/л	2,00 (1,80–2,30)	1,90 (1,60–2,10)	0,011
ГТ мкмоль/(хв* г Нb)	2,82 (1,82–5,33)	3,83 (2,46–5,12)	>0,05
ГР мкмоль/(хв* г Нb)	1,77 (1,59–2,17)	1,65 (1,21–1,97)	0,016
ГПО ммоль/(хв* г Нb)	16,58 (13,70–19,92)	16,47 (13,35–19,15)	>0,05

Так, у хворих з наявністю АБ достовірно нижчим був вміст ВГ на 5,0 % ($p=0,011$) та нижчою активність ГР у гемолізаті еритроцитів на 6,8 % ($p=0,016$) порівняно з аналогічними показниками у хворих на ХІМ без наявності АБ (див. табл. 7.6). Активність ГТ у хворих з АБ мала лише тенденцію до підвищення. Не виявлено достовірної різниці у змінах показників системи глутатіону в гемолізаті еритроцитів залежно від ехогенності АБ.

Проведено дослідження вмісту ВГ та глутатіон-залежних ферментів у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ залежно від структурних змін головного мозку за даними методів КТ та МРТ (табл. В.2).

Виявлено достовірні відмінності, за критерієм Краскела-Уолліса, у вмісті ВГ ($p<0,001$) і активності ГПО ($p=0,011$) в гемолізаті еритроцитів залежно від нейровізуалізаційних структурних змін головного мозку хворих на ХІМ (див. табл. В.2).

Встановлено достовірно нижчі показники вмісту ВГ у гемолізаті еритроцитів пацієнтів на ХІМ з лейкоарезом на 17,4 % ($p<0,001$), постішемічними кістами на 21,7 % ($p<0,001$), із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи на 17,4 % ($p<0,001$) порівняно із вмістом ВГ у хворих без структурних змін головного мозку та з тільки розширенням лікворовмісних просторів ($p=0,012$, $p<0,001$ та $p=0,005$ відповідно).

Крім того, виявлено достовірно нижчий вміст ВГ у гемолізаті еритроцитів хворих із наявністю постішемічних кіст, порівняно з пацієнтами, в яких візуалізувались лейкоарез на 5,3 % ($p=0,042$) та поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи на 5,3 % ($p=0,031$).

Встановлено вірогідне зниження активності ГР у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ із наявністю постішемічних кіст порівняно з пацієнтами без структурних змін головного мозку на 11,9 % ($p=0,005$), розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи на 11,4 % ($p=0,033$), лейкоареозом на 15,7 % ($p=0,011$) та поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи на 17,1 % ($p=0,011$).

Крім того, встановлено достовірне зниження активності ГПО в гемолізаті еритроцитів у хворих з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи на 13,0 % ($p=0,017$), наявністю лейкоареозу на 17,6 % ($p<0,001$), постішемічних кіст на 23,4 % ($p<0,001$) та із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи на 15,8 % ($p<0,001$) порівняно із хворими без нейровізуалізаційних змін головного мозку. Також виявлено достовірно нижчу активність ГПО у пацієнтів із постішемічними кістами порівняно з хворими, в яких візуалізувались тільки розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи на 11,9 % ($p=0,008$).

Шляхом проведеного кореляційного аналізу виявлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ВГ у гемолізаті еритроцитів та товщиною КІМ ЗСА ($r=-0,29$, $p<0,05$), рівнем ГЦ ($r=-0,81$, $p<0,01$), швидкістю сенсомоторних реакцій за таблицями Шульте ($r=-0,24$, $p<0,05$); прямий – із сумарними балами за шкалою МоСА ($r=0,29$, $p<0,05$), БТЛД ($r=0,24$, $p<0,05$).

Також встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ГПО та рівнем ГЦ ($r=-0,60$, $p<0,01$), швидкістю сенсомоторних реакцій за таблицями Шульте ($r=-0,24$, $p<0,05$) та прямий – із загальними балами за шкалою МоСА ($r=0,24$, $p<0,05$), БТЛД ($r=0,27$, $p<0,05$).

У 137 пацієнтів цієї категорії додатково досліджено вміст ГЦ у сироватці крові, який склав 11,89 (8,00 – 14,76) мкмоль/л. ГГЦ (понад 15 мкмоль/л) діагностувалась у 24,1 % хворих. Встановлено вірогідно ($p < 0,001$) нижчу концентрацію ВГ у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ з ГГЦ – 1,40 (1,30–1,60) ммоль/л порівняно з пацієнтами, в яких вміст ГЦ був нормальним (до 10 мкмоль/л) та високим нормальним (10–15 мкмоль/л) – 1,90 (1,80–2,10) ммоль/л. Також виявлено достовірне ($p < 0,001$) зниження активності ГПО в гемолізаті еритроцитів хворих з ГГЦ до 12,13 (10,93–13,42) ммоль/(хв* г Нб) порівняно з пацієнтами, в яких вміст ГЦ був нормальним або високим нормальним та активність ГПО склала 17,32 (15,67–20,99) ммоль/(хв* г Нб).

У хворих з ГГЦ спостерігалось більш суттєве зниження активності ГПО, що призвело до зниження рівня ВГ за рахунок його окислення, яке відбулось за участю ГЦ в сироватці крові. Тим самим ці зміни призвели до порушення захисних механізмів клітини від оксидативного стресу. Отримані нами результати дослідження узгоджуються і з даними інших авторів [1, 163].

Таким чином, з розвитком та прогресуванням КР встановлено вірогідне зниження активності ГПО та концентрації ВГ у гемолізаті еритроцитів хворих з ПКР порівняно з пацієнтами з ЛКР і збереженими КФ. У пацієнтів на ХІМ із потовщенням КІМ ЗСА (понад 0,09 см) виявлено достовірно нижчу концентрацію ВГ у гемолізаті еритроцитів порівняно із хворими з нормальною товщиною КІМ ЗСА.

Хворі з наявністю АБ мали достовірно нижчий вміст ВГ та достовірно нижчу активність ГР порівняно з аналогічними показниками у хворих на ХІМ без наявності АБ. У хворих із ГГЦ спостерігалось більш суттєве зниження активності ГПО.

Найнижчі показники активності ГР та ГПО в гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ встановлено в пацієнтів із наявністю постішемічних кіст.

Вивчення активності СОД проведено у 76 пацієнтів на ХІМ. Активність СОД не залежала від вираженості КР.

У хворих із потовщенням КІМ ЗСА виявлено достовірно ($p=0,002$) нижчу активність СОД – 1,87 (1,58–2,18) мкат/(мг білка)*хв. порівняно з хворими із товщиною КІМ до 0,09 см – 2,51 (2,10–3,05) мкат/(мг білка)*хв.

Проте, вірогідних відмінностей в активності СОД залежно від наявності АБ у БЦА не виявлено. Маласть лише тенденція до зниження активності СОД у хворих з наявністю АБ – 2,18 (1,64–2,96) мкат/(мг білка)*хв. порівняно з аналогічним показником у хворих, в яких АБ були відсутніми – 2,51 (1,70–2,94) мкат/(мг білка)*хв.

Виявлено вірогідні ($p=0,002$ за критерієм Краскела-Уолліса) відмінності в активності СОД залежно від нейровізуалізаційних структурних змін головного мозку. Вірогідно нижчою була активність СОД у хворих із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи – 1,94 (1,61–2,19) мкат/(мг білка)*хв. порівняно із пацієнтами без нейровізуалізаційних змін головного мозку – 2,67 (2,42–3,30) мкат/(мг білка)*хв. ($p<0,001$) та тільки з лейкоарезом – 2,52 (1,85–3,20) мкат/(мг білка)*хв. ($p=0,020$).

Шляхом проведеного кореляційного аналізу встановлено помірні зворотні кореляційні зв'язки між активністю СОД і рівнем ВГ у плазмі крові ($r=-0,25$, $p<0,05$), вмістом стимульованих КФГ ($r=-0,37$, $p<0,05$), активністю ГПО в гемолізаті еритроцитів ($r=-0,32$, $p<0,05$), потовщенням КІМ ЗСА ($r=-0,37$, $p<0,05$), наявністю АБ ($r=-0,40$, $p<0,05$), структурними змінами головного мозку ($r=-0,39$, $p<0,05$).

Дослідження активності каталази проведено 92 пацієнтам на ХІМ. Активність каталази не залежала від вираженості КР.

У хворих на ХІМ із потовщенням КІМ ЗСА виявлено вірогідно ($p=0,022$) нижчу активність каталази – 2,15 (1,31–3,69) у.о./(мг білка)*хв порівняно з пацієнтами із товщиною КІМ ЗСА до 0,09 см – 3,71 (2,18–5,89) у.о./(мг білка)*хв.

Також встановлено вірогідно ($p=0,035$) нижчу активність каталази у пацієнтів з наявністю АБ – 2,56 (1,41–3,74) у.о./(мг білка)*хв порівняно з її активністю у хворих з відсутністю АБ – 4,32 (2,31–5,68) у.о./(мг білка)*хв.

Шляхом проведеного кореляційного аналізу встановлено помірний зворотний кореляційний зв'язок між активністю каталази і рівнем ХС ЛПНЩ ($r=-0,27$, $p<0,05$), наявністю АБ ($r=-0,28$, $p<0,05$) та слабкий зворотний кореляційний зв'язок – із рівнем загального ХС ($r=-0,21$, $p<0,05$), ТГ ($r=-0,22$, $p<0,05$), потовщенням КІМ ЗСА ($r=-0,24$, $p<0,05$).

Проте, активність каталази не залежала від структурних та нейрофізіологічних змін головного мозку у хворих на ХІМ.

Дослідження вмісту стабільних метаболітів NO в плазмі крові проведено у 180 хворих на ХІМ. За результатами проведеного нейропсихологічного тестування у цих хворих виявлені ЛКР (39,4 %) та ПКР (50,0 %), а збережені КФ спостерігались у 10,6 %.

У міру прогресування КР спостерігалось вірогідне ($p<0,001$ за критерієм Краскела-Уолліса) зниження вмісту стабільних метаболітів NO у сироватці крові хворих на ХІМ. Так, у хворих без КР рівень стабільних метаболітів NO склав 10,28 (8,29–13,10) мкмоль/л, а з ЛКР – 8,29 (6,64–9,95) мкмоль/л та ПКР – 6,63 (5,31–8,29) мкмоль/л.

За результатом ДС БЦА потовщення КІМ ЗСА візуалізувалось у 56 (31,1 %) пацієнтів. У цих хворих виявлено достовірно ($p=0,003$) нижчий вміст стабільних метаболітів NO – 6,97 (5,31–8,13) мкмоль/л порівняно з хворими, в яких товщина КІМ ЗСА була до 0,09 см – 8,29 (5,97–10,62) мкмоль/л.

У 87 (48,3 %) обстежених хворих на ХІМ діагностувались АБ. У хворих з наявністю АБ також виявлено достовірно ($p=0,002$) нижчий вміст стабільних метаболітів NO в плазмі крові – 6,97 (5,31–9,29) мкмоль/л. При збільшенні кількості АБ вірогідно знижувалась концентрація стабільних метаболітів NO ($p=0,008$ за критерієм Краскела-Уолліса). Так, у хворих з наявністю 1 АБ вміст останніх склав – 8,29 (5,64–10,28) мкмоль/л, 2 АБ – 6,14 (4,64–8,13) мкмоль/л та 3 і більше АБ – 5,97 (5,30–7,30) мкмоль/л. Залежно від ехогенності АБ вірогідної різниці у вмісті стабільних метаболітів NO в обстежених пацієнтів не виявлено.

Встановлено достовірну ($p=0,035$ за критерієм Краскела-Уолліса) різницю вмісту стабільних метаболітів NO залежно від структурних змін головного мозку за даними методів нейровізуалізації (табл. 7.7).

Таблиця 7.7

Рівень стабільних метаболітів NO у плазмі крові хворих на ХІМ залежно від нейровізуалізаційних змін головного мозку

Нейровізуалізаційні зміни	Рівень стабільних метаболітів NO, мкмоль/л
Відсутні нейровізуалізаційні зміни (n=36) ¹	8,46 (6,97–11,28)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=20) ²	7,46 (5,47–8,79)
Лейкоареоз (n=36) ³	7,96 (5,97–10,95)
Постішемічні кісти (n=23) ⁴	5,64 (4,64–7,63)
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=65) ⁵	7,63 (5,97–9,29)

Примітка. Відмінності рівня стабільних метаболітів NO: $p_{1-2}=0,035$, $p_{1-4}<0,001$, $p_{1-5}=0,028$, $p_{3-4}=0,004$, $p_{4-5}=0,010$.

Шляхом проведеного кореляційного аналізу встановлено помірні зворотні кореляційні зв'язки між рівнем стабільних метаболітів NO і вмістом спонтанних АФГ ($r=-0,35$, $p<0,01$), стимульованих АФГ ($r=-0,41$, $p<0,01$), спонтанних КФГ ($r=-0,34$, $p<0,01$), а також слабкий зворотний кореляційний зв'язок із вмістом стимульованих КФГ ($r=-0,22$, $p<0,05$).

Крім того, встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем стабільних метаболітів NO і наявністю АБ ($r=-0,27$, $p<0,05$), потовщенням КІМ ЗСА ($r=-0,22$, $p<0,05$). Визначено помірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом стабільних метаболітів NO і загальними балами за шкалою МоСА ($r=0,33$, $p<0,01$), MMSE ($r=0,23$, $p<0,05$), БТЛД ($r=0,23$, $p<0,05$) та зворотній – із швидкістю сенсомоторних реакцій за таблицями Шульте ($r=-0,28$, $p<0,05$).

Таким чином, зниження вмісту стабільних метаболітів NO асоціювалось зі зниженням КФ, потовщенням КІМ ЗСА, наявністю АБ у сонних артеріях та їх кількістю, наявністю постішемічних кіст за даними методів нейровізуалізації.

Дослідження ОМБ проведено у 138 хворих на ХІМ. За результатами нейропсихологічного тестування у цих хворих виявлено ЛКР (42,0 %) та ПКР (52,2 %), збережені КФ спостерігались у 5,8 %. У міру розвитку та прогресування КР встановлено вірогідне, за критерієм Краскела-Уолліса, підвищення вмісту спонтанних КФГ ($p=0,008$) та стимульованих АФГ ($p<0,001$) (табл. 7.8).

У хворих з ПКР достовірно вищим був вміст стимульованих АФГ та спонтанних КФГ порівняно з хворими без КР на 30,6 % ($p<0,001$) та 37,3 % ($p<0,001$) відповідно, а також з ЛКР на 11,3 % ($p<0,001$) та 9,3 % ($p=0,008$) відповідно. Крім того, у хворих з ЛКР встановлено підвищення вмісту стимульованих АФГ на 17,4 % ($p=0,032$) та спонтанних КФГ на 25,6 % ($p=0,003$) порівняно з пацієнтами без КР (див. табл. 7.8).

Таблиця 7.8

**Показники ОМБ у хворих на ХІМ залежно
від наявності та вираженості КР**

Показники	КР			p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
	Без КР ¹ (n=8)	ЛКР ² (n=58)	ПКР ³ (n=72)				
Спонтанна ОМБ							
АФГ, у.о./г білка	0,077 (0,069–0,082)	0,078 (0,069–0,086)	0,083 (0,074–0,092)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
КФГ, у.о./г білка	0,043 (0,037–0,048)	0,054 (0,047–0,059)	0,059 (0,052–0,064)	0,008	0,003	<0,001	0,008
Стимульована ОМБ							
АФГ, у.о./г білка	0,121 (0,108–0,136)	0,142 (0,132–0,155)	0,158 (0,145–0,166)	<0,001	0,032	<0,001	<0,001
КФГ, у.о./г білка	0,074 (0,065–0,084)	0,079 (0,072–0,088)	0,083 (0,075–0,089)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Визначено зворотні кореляційні зв'язки: між вмістом спонтанних АФГ та загальною бальною оцінкою за скринінговими шкалами – MMSE (r=–0,27, p<0,05), БТЛД (r=–0,25, p<0,05), МоСА (r=–0,26, p<0,05); спонтанних КФГ і загальним балом за MMSE (r=–0,30, p<0,05), БТЛД (r=–0,21, p<0,05), МоСА (r=–0,31, p<0,05); стимульованих АФГ і загальним балом за MMSE (r=–0,31, p<0,05), БТЛД (r=–0,26, p<0,05), МоСА (r=–0,32, p<0,05) і ТМГ (r=–0,28, p<0,05).

За результатами проведеного ДС БЦА потовщення КІМ ЗСА понад 0,09 см відмічалось у 44 (31,9 %) хворих цієї категорії. У досліджуваних пацієнтів при спонтанній ОМБ виявлено достовірно вищі рівні АФГ – 0,085 (0,077–0,092) у.о./г білка (p=0,016) та КФГ – 0,058 (0,052–0,063) у.о./г білка (p=0,045) порівняно з показниками у пацієнтів без потовщення КІМ ЗСА: 0,079 (0,067–0,087) у.о./г білка та 0,054 (0,047–0,060) у.о./г білка відповідно. При стимульованій ОМБ маласть лише тенденція до збільшення вмісту АФГ до 0,155 (0,142–0,164) у.о./г білка та КФГ до 0,084 (0,077–0,092) у.о./г білка

порівняно з аналогічними показниками у хворих без потовщення КІМ ЗСА: 0,145 (0,134–0,163) у.о./г білка і 0,079 (0,073–0,087) у.о./г білка відповідно.

АБ візуалізувались у 41,30 % пацієнтів. Звертала на себе увагу вірогідна різниця у вмісті спонтанних та стимульованих КФГ у пацієнтів з наявністю АБ у сонних артеріях та з їх відсутністю. Так, встановлено достовірно вищий рівень спонтанних КФГ – 0,057 (0,051–0,062) у.о./г білка ($p=0,003$) та стимульованих КФГ – 0,081 (0,075–0,090) у.о./г білка ($p=0,044$) у хворих з АБ порівняно з показниками пацієнтів, у яких АБ були відсутніми: 0,050 (0,044–0,057) у.о./г білка і 0,078 (0,072–0,084) у.о./г білка відповідно. Стосовно вмісту спонтанних та стимульованих АФГ спостерігалась лише тенденція до їх підвищення. Так, у хворих з наявністю АБ вміст спонтанних АФГ у плазмі крові склав 0,081 (0,075–0,089) у.о./г білка і стимульованих АФГ – 0,152 (0,137–0,162) у.о./г білка, а за їх відсутністю – 0,079 (0,066–0,086) у.о./г білка та 0,144 (0,126–0,158) у.о./г білка відповідно.

У роботі вивчено особливості вмісту показників спонтанної та стимульованої ОМБ залежно від структурних змін головного мозку за даними методів нейровізуалізації (табл. В.3). Так, вірогідно відрізнялись за критерієм Краскела-Уолліса вмісти АФГ ($p<0,001$) та КФГ ($p=0,022$) при стимульованій ОМБ у хворих на ХІМ залежно від виявлених структурних змін головного мозку.

При попарному порівнянні вивчених показників виявлені наступні відмінності: достовірно вищий вміст АФГ спостерігався при спонтанній ОМБ у хворих з наявністю постішемічних кіст на 19,2 % ($p<0,001$) порівняно з показником у хворих без структурних змін, а також у хворих з наявністю постішемічних кіст порівняно з пацієнтами, в яких візуалізувались тільки лейкоареоз і поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи на 17,7 % ($p=0,011$).

При стимульованій ОМБ вірогідно вищими були показники АФГ у хворих з поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи порівняно з показниками хворих без структурних змін головного мозку на 15,3 % ($p < 0,001$) і тільки розширенням лікворовмісних просторів на 6,0 % ($p = 0,024$).

У хворих з наявністю постішемічних кіст за даними методів нейровізуалізації, встановлено нижчий вміст стимульованих КФГ порівняно з їх вмістом у пацієнтів без структурних змін головного мозку на 7,5 % ($p = 0,016$) і поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням лікворовмісних просторів на 11,9 % ($p = 0,001$).

Шляхом проведеного кореляційного аналізу встановлено помірні прямі кореляційні зв'язки: між швидкістю сенсомоторних реакцій за таблицями Шульте і 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 піка N2 КВП та вмістом спонтанних КФГ ($r = 0,39$, $p < 0,01$), стимульованих АФГ ($r = 0,41$, $p < 0,01$) і КФГ ($r = 0,32$, $p < 0,05$); тривалістю ЛП піка P300 КВП та вмістом спонтанних КФГ ($r = 0,38$, $p < 0,001$), стимульованих АФГ ($r = 0,40$, $p < 0,01$) і КФГ ($r = 0,32$, $p < 0,01$); наявністю АБ і вмістом спонтанних КФГ ($r = 0,34$, $p < 0,05$); структурними змінами головного мозку та вмістом стимульованих АФГ ($r = 0,33$, $p < 0,05$). Також встановлено слабкі кореляційні зв'язки між товщиною КІМ ЗСА і вмістом стимульованих АФГ ($r = 0,21$, $p < 0,05$), наявністю АБ і вмістом стимульованих КФГ ($r = 0,24$, $p < 0,05$).

Таким чином, з розвитком та прогресуванням КР встановлено вірогідне підвищення вмісту спонтанних КФГ та стимульованих АФГ у хворих на ХІМ. У пацієнтів із потовщенням КІМ ЗСА виявлено вірогідно вищі показники спонтанної ОМБ порівняно з пацієнтами без потовщення КІМ ЗСА. У хворих з наявністю АБ встановлено вірогідно вищий вміст

спонтанних та індукованих КФГ, а вміст АФГ мав лише тенденцію до підвищення, порівняно з пацієнтами, в яких АБ були відсутніми. Крім того, у пацієнтів на ХІМ з наявністю постішемичних кіст, за даними методів нейровізуалізації, встановлено достовірне зниження вмісту стимульованих КФГ, що свідчило про виснаження резервних адаптаційних можливостей організму в цієї категорії хворих.

Дослідження рівня ГЦ проведено 153 пацієнтам на ХІМ. У клінічній картині цих пацієнтів були присутніми ЛКР (38,6 %) та ПКР (52,3 %), збереженні КФ спостерігались у 9,1 % осіб.

У міру розвитку та прогресування КР спостерігалось достовірне ($p=0,020$ за критерієм Краскела-Уолісса) підвищення вмісту ГЦ у сироватці крові хворих на ХІМ.

За результатами проведеного дослідження у хворих на ХІМ з ЛКР рівень ГЦ становив 10,56 (7,61–13,78) мкмоль/л, а у хворих з ПКР – 13,64 (9,42–19,4) мкмоль/л і вірогідно відрізнявся від показника досліджуваного біомаркери у хворих без КР – 9,43 (8,0–11,64) мкмоль/л ($p=0,020$) та пацієнтів з ЛКР ($p=0,005$).

За даними нейрофізіологічного обстеження, у хворих на ХІМ з ГГЦ у всіх відведеннях спостерігалось достовірне збільшення ЛП Р300 КВП та у хворих з високим нормальним рівнем ГЦ – у центральних і тім'яних відведеннях порівняно із пацієнтами з нормальним рівнем ГЦ (табл. 7.9).

При аналізі результатів ДС БЦА виявлено, що у хворих на ХІМ із потовщенням КІМ (понад 0,09 см) ЗСА рівень ГЦ у сироватці крові становив 13,61 (9,72–17,88) мкмоль/л і був достовірно вищим на 30,4 % ($p=0,002$) порівняно з цим показником у пацієнтів без потовщення КІМ ЗСА – 10,44 (7,25–13,83) мкмоль/л.

У хворих з наявністю АБ у сонних артеріях рівень ГЦ у сироватці крові склав 13,78 (9,22–18,03) мкмоль/л та був достовірно вищим на 19,5 %

($p=0,021$) порівняно з його рівнем у хворих з відсутністю АБ – 11,09 (7,36–13,67) мкмоль/л. Залежно від кількості та структури АБ вірогідних змін концентрації ГЦ у хворих на ХІМ не виявлено.

Таблиця 7.9

Латентний період Р300 КВП залежно від рівня гомоцистеїну в сироватці крові хворих на ХІМ

Рівень ГЦ	ЛП КВП Р300 у відведеннях, мс		
	фронтальних	центральных	тім'яних
Нормальний (менш 10 мкмоль/л) ¹	357,25 (336,5 – 384,5)	359,0 (325,5 – 392,0)	370,75 (331,0 – 392,0)
Високий нормальний (10-15 мкмоль/л) ²	365,5 (341,5 – 388,75)	366,0 (346,0 – 391,0)	372,5 (349,5 – 390,5)
ГГЦ (понад 15 мкмоль/л) ³	388,0 (355,0 – 414,5)	395,5 (360,5 – 425,0)	384,75 (362,5 – 415,0)
p^{1-3}	0,030	0,002	0,012
p^{2-3}	>0,05	0,032	0,039

При зіставленні результатів нейровізуалізаційного та імуноферментного досліджень (табл. 7.10) виявлено достовірне підвищення рівня ГЦ на 37,7 % ($p=0,019$) у пацієнтів з лейкоареозом і 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 сироватці крові мав прямий кореляційний зв'язок із вмістом ВГ ($r=0,51$, $p<0,01$) і SH-груп ($r=0,37$, $p<0,01$) у плазмі крові, товщиною КІМ ЗСА ($r=0,32$, $p<0,01$), наявністю АБ в сонних артеріях ($r=0,23$, $p<0,05$) та ЛП Р300 КВП у центральных відведеннях ($r=0,22$, $p<0,05$).

Таблиця 7.10

**Рівень гомоцистеїну в сироватці крові хворих на ХІМ залежно від
нейровізуалізаційних змін головного мозку**

Нейровізуалізаційні зміни	Рівень ГЦ, мкмоль/л
Відсутні зміни (n=25) ¹	9,52 (7,49–12,00)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=17) ²	12,11 (7,73–14,78)
Лейкоареоз (n=29) ³	13,11 (10,28–14,44)
Постішемічні кісти (n=19) ⁴	13,72 (7,14–21,21)
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=63) ⁵	12,20 (8,32–18,88)

Примітка. Відмінності вмісту ГЦ: $p_{1-3}=0,019$, $p_{1-5}=0,025$.

Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ГЦ у сироватці крові та когнітивним дефіцитом, який був оцінений за нейропсихологічними тестами: шкалою МоСА ($r=-0,28$, $p<0,05$), БТЛД ($r=-0,37$, $p<0,05$). Також встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ГЦ і активністю ГПО в плазмі крові ($r=-0,35$, $p<0,05$), ГПО у гемолізаті еритроцитів ($r=-0,60$, $p<0,01$) та вмістом ВГ у гемолізаті еритроцитів ($r=-0,81$, $p<0,001$). Наведені дані проведеного дослідження свідчили про негативний вплив ГЦ на КФ та стан судинної стінки у хворих на ХІМ.

Таким чином, з розвитком і прогресуванням КР спостерігалось достовірне підвищення вмісту ГЦ у сироватці крові хворих на ХІМ. Встановлено підвищений рівень ГЦ у пацієнтів із потовщенням КІМ ЗСА та наявністю АБ у сонних артеріях порівняно із пацієнтами, в яких відповідні

зміни були відсутніми. Виявлено достовірне підвищення рівня ГЦ у хворих на ХІМ з лейкоарезом та у хворих з 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.

Імуноферментне дослідження рівня антитіл до NR2-пептиду проведено 80 пацієнтам на ХІМ. У клінічній картині цих пацієнтів були присутніми ЛКР (41,25 %) та ПКР (53,75 %), збереженні КФ спостерігались у 5,0 %.

Вміст антитіл до NR2-пептиду в пацієнтів з ЛКР склав 3,31 (2,23–4,35) нг/мл, ПКР – 3,14 (2,15–5,84) нг/мл. Нижчий показник рівня досліджуваного нейромаркери у хворих на ХІМ з ПКР обумовлений наявністю ПКР у переважної більшості (82,1 %) пацієнтів на ДЕ III ст.

Перевищення порогового значення (понад 2 нг/мл) рівня антитіл до NR2-пептиду спостерігалось у 60 (75,0 %) пацієнтів на ХІМ, у яких вірогідно вищою була активність ГР у плазмі крові – 0,72 (0,57–0,85) мкмоль/(хв* г білка) ($p=0,016$) і нижчою активність ГПО в плазмі крові – 1,90 (1,70–2,21) мкмоль/(хв* г білка) ($p=0,028$) порівняно з аналогічними показниками у хворих, які мали рівень антитіл до NR2-пептиду до 2 нг/мл – 0,58 (0,46–0,72) мкмоль/(хв* г білка) і 2,26 (1,87–2,31) мкмоль/(хв* г білка) відповідно.

При зіставленні нейровізуалізаційних та імунологічних результатів дослідження виявлено достовірне підвищення до 3,98 (2,89–7,83) нг/мл ($p=0,020$) вмісту антитіл до NR2-пептиду у хворих із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи порівняно з пацієнтами з наявністю лейкоарезу 2,62 (2,13–3,37) нг/мл. У хворих з постішемічними кістами відмічено лише тенденцію до підвищення вмісту антитіл до NR2-пептиду до 3,24 (2,7–4,12) нг/мл порівняно із пацієнтами з лейкоарезом.

Шляхом проведеного кореляційного аналізу встановлено помірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом антитіл до NR2-пептиду та активністю ГР у плазмі крові ($r=0,32$, $p<0,05$), а також зворотні кореляційні зв'язки між рівнем антитіл до NR2-пептиду та вмістом ТГ ($r=-0,28$, $p<0,05$) і загальним балом за БТЛД ($r=-0,24$, $p<0,05$). За даними проведеного дослідження не виявлено кореляційні зв'язки між рівнем антитіл до NR2-пептиду та вираженістю КР, оцінених за шкалами MMSE, MoCA, ТМГ.

Дослідження вмісту білка S100B проведено 120 пацієнтам на ХІМ. У клінічній картині виявлені ЛКР (39,17 %) та ПКР (48,33 %), збережені КФ спостерігались у 12,5 %. За результатами проведеного дослідження у хворих з ЛКР рівень білка S100B становив 84,96 (75,10–96,99) нг/л, а ПКР – 90,98 (79,23–99,0) нг/л та вірогідно ($p=0,006$) відрізнявся від показника досліджуваного нейромаркеру у хворих без КР – 82,95 (72,92–84,96) нг/л.

Шляхом проведеного кореляційного аналізу встановлено прямий помірний кореляційний зв'язок між вмістом білка S100B та швидкістю сенсомоторних реакцій за таблицями Шульте ($r=0,36$, $p<0,05$) та зворотний – із сумарним балом за шкалою MoCA ($r=-0,27$, $p<0,05$).

За даними нейрофізіологічного обстеження, у хворих з підвищеним рівнем білка S100B (понад 90 нг/л) спостерігалось достовірне ($p=0,046$) зниження амплітуди N2/P300 N2/P300 КВП у лобових відведеннях до 7,0 (4,5 – 9,0) мкВ, порівняно із пацієнтами з рівнем білка S100B до 90 нг/л, у яких амплітуда N2/P300 КВП в тих же відведеннях склала 8,0 (6,0–10,5) мкВ.

Перевищення порогового (понад 90 нг/л) значення білка S100B у сироватці крові виявлено у 48 (40,0 %) хворих на ХІМ. Проведено аналіз вмісту біохімічних маркерів у плазмі крові та гемолізаті еритроцитів у досліджуваних хворих залежно від рівня білка S100B (табл. 7.11).

У хворих на ХІМ із перевищенням у сироватці крові вмісту білка S100B встановлено достовірно вищі: 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 32,3 % ($p=0,002$), і навпаки, нижчі: активність ГПО в плазмі крові на 4,7 % ($p=0,040$), вміст ВГ у гемолізаті еритроцитів на 4,8 % ($p=0,042$) та стабільних метаболітів NO в плазмі крові на 25,9 % ($p=0,015$).

Таблиця 7.11

**Показники вмісту біомаркерів у крові хворих на ХІМ
залежно від рівня білка S100B у сироватці крові**

Біомаркери	Рівень білка S100B		p
	До 90 нг/л	Понад 90 нг/л	
ВГ плазми, мкмоль/л	24,50 (21,20–28,55)	28,55 (24,50–32,70)	0,004
ГТ плазми, мкмоль/(хв* г білка)	1,89 1,47–2,16)	2,00 (1,58–2,39)	>0,05
ГР плазми, мкмоль/(хв* г білка)	0,47 (0,35–0,65)	0,43 (0,35–0,60)	>0,05
ГПО плазми, ммоль/(хв* г білка)	2,15 (1,95–2,36)	2,05 (1,79–2,20)	0,040
SH-групи плазми, мкмоль/г білка	17,05 (15,83–21,60)	21,23 (16,28–24,40)	0,026
Стабільні метаболіти NO плазми, мкмоль/л	8,29 (6,97–10,62)	6,14 (4,98–8,96)	0,015
ВГ гемолізату, ммоль/л	2,10 (1,90–2,40)	2,00 (1,80–2,20)	0,042
ГТ гемолізату, мкмоль/(хв* г Hb)	3,57 (2,25–4,77)	4,72 (3,54–5,65)	0,002
ГР гемолізату, мкмоль/(хв* г Hb)	1,81 (1,61–2,06)	1,77 (1,54–2,11)	>0,05
ГПО гемолізату, ммоль/(хв* г Hb)	17,93 (16,13–21,92)	17,85 (15,97–19,57)	>0,05

При співставленні результатів нейровізуалізаційного та імуноферментного досліджень (табл. 7.12) виявлено 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.

Таблиця 7.12

**Рівень білка S100B у хворих на ХІМ
залежно від нейровізуалізаційних змін головного мозку**

Структурні зміни головного мозку	Рівень білка S100B, нг/л
Відсутні нейровізуалізаційні зміни (n=32) ¹	79,08 (68,21–88,97)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=18) ²	82,95 (78,94–96,99)
Лейкоареоз (n=19) ³	92,98 (84,96–103,01)
Постішемічні кісти (n=16) ⁴	83,47 (76,70–91,30)
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=35) ⁵	86,96 (80,95–102,65)

Примітка. Відмінності рівня білка S100B: $p_{1-3}=0,003$, $p_{1-5}=0,004$.

Проведеним дослідженням виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем білка S100B та вмістом спонтанних АФГ ($r=0,33$, $p<0,05$), SH-груп ($r=0,32$, $p<0,05$) і ВГ ($r=0,34$, $p<0,05$) у плазмі крові, активністю ГТ у гемолізаті еритроцитів ($r=0,26$, $p<0,05$) хворих на ХІМ.

Також виявлено зворотний помірний кореляційний зв'язок між рівнем білка S100B у сироватці крові та вмістом стабільних метаболітів NO в плазмі крові ($r=-0,29$, $p<0,05$) та слабкий із вмістом ВГ у гемолізаті еритроцитів ($r=-0,24$, $p<0,05$) і активністю ГПО в плазмі крові ($r=-0,22$, $p<0,05$).

Таким чином, виявлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем білка S100B та когнітивним дефіцитом, визначеним за шкалою MoCA, амплітудою КВП Р300 та прямий – із швидкістю сенсомоторних реакцій за

таблицями Шульте. У хворих на ХІМ із перевищенням рівня білка S100В у сироватці крові встановлено достовірно вищі: вмісти ВГ та SH-груп у плазмі крові, активність ГТ у гемолізаті еритроцитів; і навпаки, нижчі: активність ГПО у плазмі крові, вміст ВГ у гемолізаті еритроцитів та стабільних метаболітів NO в плазмі крові. Встановлено достовірне підвищення рівня білка S100В у сироватці крові хворих з лейкоарезом і у пацієнтів з 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.

Для визначення найбільш інформативних предикторів прогресування ХІМ у обстежених хворих проведено порівняльний аналіз величини АUC для кількісних безперервних величин (табл. 7.13).

Таблиця 7.13

Оцінка ризику прогресування ХІМ за результатами ROC-аналізу інформативності біомаркерів у крові обстежених хворих

Біомаркери	AUC
Загальний ХС, ммоль/л	0,51
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	0,55
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,52
ТГ, ммоль/л	0,57
Фібриноген, г/л	0,56
МНВ	0,54
ГТ плазми крові, мкмоль/(хв*г білка)	0,52
ГР плазми крові, мкмоль/(хв*г білка)	0,52
ГПО плазми крові, ммоль/(хв*г білка)	0,61
SH-групи плазми крові, мкмоль/ г білка	0,64
ВГ плазми крові, мкмоль/л	0,67
ГТ гемолізату еритроцитів, мкмоль/(хв*г Hb)	0,52
ГР гемолізату еритроцитів, мкмоль/(хв*г Hb)	0,56
ГПО гемолізату еритроцитів, ммоль/(хв*г Hb)	0,63

Продовження таблиці 7.13

ВГ гемолізату еритроцитів, ммоль/л	0,71
СОД, мкат/(мг білка)*хв.	0,54
Каталаза, у.о./мг білка)*хв	0,55
Стабільні метаболіти NO, ммоль/л	0,70
Спонтанні АФГ, у.о./г білка	0,67
Спонтанні КФГ, у.о./г білка	0,65
Стимульовані АФГ, у.о./г білка	0,60
Стимульовані КФГ, у.о./г білка	0,54
ГЦ, ммоль/л	0,70
Антитіла до NR2-пептиду, нг/мл	0,53
Білок S100B, нг/л	0,85

Встановлено, що для оцінки ризику прогресування ХІМ у обстежених хворих найбільш інформативними параметрами, незалежно від віку і стадії ДЕ, стали наступні (розташовані в регресивному порядку прогностичної значимості): рівень білка S100B, ВГ в гемолізаті еритроцитів, стабільних метаболітів NO, ГЦ, ВГ в плазмі крові, вміст спонтанних АФГ та у меншому ступені – вміст спонтанних КФГ, SH-груп у плазмі крові, активність ГПО в гемолізаті еритроцитів та ГПО в плазмі крові, вміст стимульованих АФГ.

Отримані результати підтвердили високу значимість ГГЦ, недостатності системи антиоксидантної захисту (зокрема, системи глутатіону), ЕД та активації процесів ОМБ у прогресуванні ХІМ на фоні структурних змін церебральних структур зі та збільшенням концентрації білка S100B у сироватці крові.

Для визначення чинників прогресування ХІМ на основі ROC-аналізу визначені точки відсікання значень зазначених біомаркерів у крові обстежених хворих з оптимальним співвідношенням чутливості та специфічності (табл. 7.14).

Таблиця 7.14

Точки відсікання значень найбільш інформативних біомаркерів у крові обстежених хворих для визначення ризику прогресування ХІМ з оптимальним співвідношенням чутливості (Se) та специфічності (Sp) (ранжирування за порядком зменшення прогностичної значимості)

Біомаркери	Оптимальна точка відсікання	Se (%)	Sp (%)
Білок S100B, нг/л	>92,98	77,8	77,5
ВГ у гемолізаті еритроцитів, ммоль/л	≤1,90	72,9	56,2
Стабільні метаболіти NO, мкмоль/л	≤7,63	76,0	58,5
ГЦ, мкмоль/л	>15,45	50,0	86,7
ВГ плазми крові, мкмоль/л	>27,60	66,2	62,2
Спонтанні АФГ, у.о./г білка	>0,068	97,6	28,9
Спонтанні КФГ, у.о./г білка	>0,057	61,0	65,0
SH-групи плазми, мкмоль/ г білка	>18,62	80,0	54,4
ГПО в гемолізаті еритроцитів, ммоль/(хв*г Hb)	≤14,54	42,7	77,7
ГПО в плазмі крові, ммоль/(хв*г білка)	≤2,09	77,0	46,1
Стимульовані АФГ, у.о./г білка	>0,153	63,4	58,8

Таким чином, одним з інформативних незалежних предикторів прогресування ХІМ у обстежених хворих стала концентрація білка S100B у сироватці крові >92,98 нг/л (AUC=0,85, Se=77,8%, Sp=77,5%) (рис. 7.1).

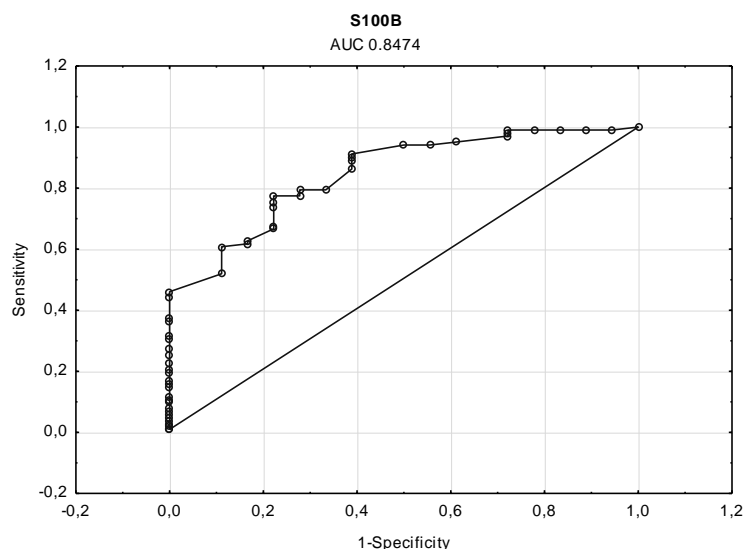


Рис. 7.1. ROC-крива оцінки діагностичної інформативності рівня білка S100B для визначення ризику прогресування ХІМ у обстежених хворих.

Найвища питома вага вірно класифікованих спостережень (80,9%) встановлена при використанні для оцінки ризику прогресування ХІМ у обстежених хворих наступної мультиваріантної моделі:

$$\beta = 3,72 + 0,08 * Pr1 - 2,5 * Pr2 - 0,27 * Pr3,$$

де 3,72 – intercept;

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

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

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

Результати регресійного аналізу наведені у табл. 7.15.

Площа під ROC-кривою з оцінкою діагностичної інформативності значення β для визначення ризику прогресування ХІМ у обстежених хворих склала 0,79 ($p < 0,05$) (рис. 7.2).

Таблиця 7.15

Результати створення мультivarіантної регресійної моделі для оцінки ризику прогресування ХІМ у обстежених хворих (n=173)

Предиктори	Estimate	Standard Error	Wald Stat.	Lower CL 95, %	Upper CL 95, %	p
Intercept	3,72	1,85	4,07	0,11	7,34	0,044
ВГ у плазмі крові	0,08	0,04	4,24	0,00	0,15	0,039
ВГ у гемолізаті еритроцитів	-2,50	0,68	13,37	-3,84	-1,16	0,0003
Стабільні метаболіти NO в плазмі крові	-0,27	0,09	9,81	-0,44	-0,10	0,002

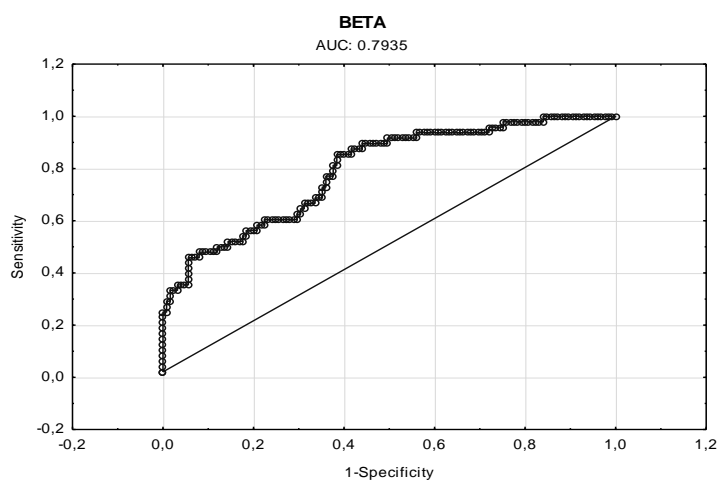


Рис. 7.2. ROC-крива оцінки діагностичної інформативності значення β мультivarіантної моделі для визначення ризику прогресування ХІМ у обстежених хворих.

На підставі ROC-аналізу встановлено, що значення $\beta > -1,07$ є предиктором прогресування ХІМ у обстежених хворих з оптимальним співвідношенням чутливості (85,4%) та специфічності (61,6%).

Різностямовані значення коефіцієнтів предикторів моделі (позитивний для рівня ВГ у плазмі крові та негативні для рівня ВГ в гемолізаті еритроцитів і концентрації стабільних метаболітів NO в плазмі крові) дозволяють стверджувати, що підвищення рівня ВГ у плазмі крові, в поєднанні зі зниженнями вмісту ВГ у гемолізаті еритроцитів та концентрації стабільних метаболітів NO в плазмі крові хворих асоційовано з прогресуванням ХІМ.

Таким чином, наявність у складі мультіваріантної регресійної моделі таких предикторів, як вміст ВГ у плазмі крові та гемолізаті еритроцитів, а також рівень стабільних метаболітів NO в плазмі крові, дозволила підтвердити провідну роль активації процесів пероксидації, недостатності системи антиоксидантного захисту (зокрема, глутатіону) та ЕД в прогресуванні ХІМ у обстежених хворих незалежно від віку і стадії захворювання.

Проведені в роботі клініко-лабораторні та інструментальні дослідження розширили наукове та клінічне уявлення про патогенетичні молекулярно-біохімічні аспекти ХІМ. Визначення біологічних маркерів у крові хворих в поєднанні з нейропсихологічним тестуванням, ДС БЦА, проведенням нейрофізіологічних (КВП Р300, ЕЕГ) та нейровізуалізаційних (КТ, МРТ) методів обстеження головного мозку забезпечили всебічну ранню діагностику ХІМ, дозволяючи передбачити прогресування ХІМ, що забезпечило можливість вибору своєчасної патогенетично обґрунтованої ефективною фармакологічної корекції патологічних станів у хворих на ХІМ.

РОЗДІЛ 8

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ НА МОДЕЛІ ТВАРИН ПАТОБІОХІМІЧНИХ ФАКТОРІВ ІШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Особливістю тканини головного мозку, з біохімічної точки зору, є низький рівень антиоксидантного захисту, що обумовлює особливу чутливість нейронів до продукції вільних радикалів. В умовах ішемічного ураження головного мозку саме це і є основним пусковим механізмом патологічних біохімічних реакцій у нейронах. Результатом таких змін стають порушення внутрішньоклітинного гомеостазу, енергетичного метаболізму, функціональної активності нуклеїнових кислот та білкових структур у нейроні. При тривалому накопиченні значної кількості вільних радикалів запускається каскад біохімічних процесів, які за кінцевим результатом призводять до загибелі нейрональних клітин, розвитку неврологічних та когнітивних порушень. При розгортанні ішемічного ушкодження нейронів порушується рівновага, яка характерна для нормальних умов, між продуктами вільнорадикального окислення та активністю антиоксидантних систем. У зв'язку з цим створюються сприятливі умови для інтенсифікації перекисного окислення ліпідів та окисної модифікації білкових молекул.

Патологічні біохімічні порушення, які характерні для оксидативного та нітрозативного стресів в умовах ішемії, знижують чутливість та специфічність рецепторів, генерацію та провідність нервового імпульсу, порушують синаптичну передачу, призводячи до розвитку КР та неврологічного дефіциту.

При проведенному моделюванні експериментальної ХІМ спостерігався розвиток неврологічної симптоматики у всіх піддослідних тварин. Загальний відсоток виживання тварин без лікування на 21 добу склав 40,5 % , а тварин, які отримували нейропротективні препарати – 76,3 %.

Максимальні прояви неврологічного дефіциту зареєстровано у гострому періоді порушення мозкового кровообігу – з першої до четвертої доби експерименту. У всіх групах піддослідних тварин відмічались парези та паралічі кінцівок, тремтіння, манежні рухи, двобічний птоз, бокове положення та коматозний стан.

На 21-у добу модельованої ХІМ спостерігалось зниження балу неврологічного дефіциту. У тварин з модельованою ХІМ групи контролю бал за шкалою McGrow склав 5,0 (4,0–6,0), що відповідало середньому ступеню тяжкості неврологічного дефіциту (табл. 8.1.1).

Таблиця 8.1.1

**Оцінка неврологічного дефіциту у тварин з модельованою ХІМ
(21 доба експерименту)**

Групи тварин	Бал неврологічного дефіциту за шкалою McGrow
ХІМ + Цитиколін, 250 мг/кг (n=15)	2,0 (1,0–3,0)
ХІМ + Кортексин, 0,5 мг/кг (n=15)	3,0 (2,5–5,0)
ХІМ + Тіоцетам, 250 мг/кг (n=15)	2,5 (2,0–4,0)
ХІМ (контроль), (n=15)	5,0 (4,0–6,0)
Псевдо-оперовані (n=15)	0

В експериментальних групах тварин з ХІМ за отриманим препаратом - цитиколін, або кортексин, або тіоцетам у зазначених дозах, відмічено відповідно значно нижчі на 60 % ($p < 0,001$), 40 % ($p = 0,040$) та 50 % ($p = 0,002$) бали неврологічного дефіциту, оцінених за шкалою McGrow, порівняно з балом тварин з ХІМ контрольної групи.

У щурів досить добре розвинена орієнтовно-дослідницька діяльність. Потрапляючи на незнайому територію тварина прагне як найшвидше оцінити навколишній простір, швидко рухається на площині, часто приймає вертикальне положення, стаючи на задні кінцівки та повертаючи голову в

різні боки. Враховуючи природжені рефлекси ховатись у нірках та від світла в обмеженому замкненому просторі, тварина, натикаючись на отвори, прагне в них потрапити. За 3 хвилини спостереження псевдо-оперовані тварини пробігали на площині від 17 до 42 квадратів, медіана – 29,0 (табл. 8.1.2). При цьому, мінімум 5 разів кожна тварина приймала вертикальне положення, та від 4 до 10 разів прагнула потрапити у «нірки».

Таблиця 8.1.2

Орієнтовно-дослідницька діяльність в експериментальних тварин на 4 добу експерименту

Групи тварин, з модельованим порушенням мозкового кровообігу	Кількість горизонтальних рухів, пройдених квадратів	Питома вага тварин, здатних до вертикальних рухів, %	Питома вага тварин, здатних заглядати у «нірку», %
Цитиколін, 250 мг/кг (n=15)	9,0 *# (8,0–12,0)	80,0	80,0
Кортексин, 0,5 мг/кг (n=15)	8,0 *# (5,0–10,0)	60,0	53,3
Тіоцетам, 250 мг/кг (n=15)	7,0 **# (5,0–9,0)	46,7	53,3
Контроль (n=15)	3,0 (2,0–4,0)	13,3	26,7
Псевдо-оперовані (n=15)	29,0 (24,0–35,0)	100,0	100,0

Примітки:

- * – $p < 0,001$ за відношенням до групи контролю;
- ** – $p = 0,001$; # – $p < 0,001$ за відношенням до групи псевдо-оперованих тварин.

У тварин з групи контролю спостерігалось зниження орієнтовно-дослідницької діяльності, яка визначалась за тестом «відкрите поле». Це зниження проявлялось у зменшенні кількості пройдених горизонтальних квадратів, вертикальних «стійок» на задніх кінцівках та заглядань у «нірки». У групі контролю на 4 добу спостереження, за рахунок розвитку важкого неврологічного дефіциту зареєстровано значно меншу кількість пройдених тваринами квадратів. Так, лише дві тварини з групи контролю були здатні подолати відстань у 6 квадратів, одна пройшла 5 квадратів, 5 тварин досягли 3 – 4 квадрати, а останні 7 тварин, за наявності паралічів та парезів кінцівок, подолали лише 1 або 2 квадрати. Вертикальна орієнтовна діяльність у вказаних тварин була майже відсутньою. Це проявлялося тим, що лише 2 тварини були здатні прийняти вертикальне положення та стати на задні кінцівки для оцінки навколишнього простору. Дослідницька активність тварин майже не проявлялась. З 15 щурів групи контролю лише 4 вирішили дослідити «нірки».

З усіх досліджуваних препаратів найбільш активно відновлював орієнтовно-дослідницьку діяльність у тварин цитиколін. Тварини, які отримували цей препарат, за 3 хвилини долали від 7 до 13 квадратів. При цьому, 7 тварин (найбільша кількість) проходили 8 або 9 квадратів, 2 тварини – 10, а 3 – 12 та 13 квадратів і лише 2 тварини – 7 квадратів. У однієї тварини спостерігалися 18 пройдених квадратів. При вивченні дослідницької діяльності – 12 з 15 тварин за 3 хвилини від 2 до 5 разів заглядали у «нірку» та проявляли до неї інтерес. З цієї експериментальної групи 7 тварин один або два рази приймали вертикальне положення, а 5 тварин були більш активними та спирались на задні кінцівки від трьох до шести разів. Інші препарати чинили менш виражений ефект.

Застосування кортексину приводило до здатності тварин долати 8,0 (5,0–10,0) горизонтальних квадратів. При цьому 5 тварин з цієї групи перетинали від 4 до 6 квадратів, 6 тварин – від 7 до 9 квадратів, а 4 тварини –

10 та більше. Вертикальна активність відмічалась у 9 тварин, а дослідницька – 8 особин.

На фоні введення тіоцетаму тварини долали 7,0 (5,0–9,0) горизонтальних квадратів, 7 тварин проходили від 3 до 6 квадратів, 6 тварин 7-9 квадратів та 2 – 10-11 квадратів. Вертикальна активність реєструвалась у 7 особин, а дослідницька – також у 7 тварин.

На 21 добу експерименту рухова активність тварин з модельованою ХІМ групи контролю зросла, що підтверджувалось зниженням балу неврологічного дефіциту (див. табл. 8.1.1.).

Горизонтальна дослідницька активність цих тварин полягала у здатності тварин долати відстань від 5 до 14 квадратів, медіана склала – 9,0 (табл. 8.1.3). При цьому лише дві тварини були не здатні стати на задні кінцівки та дослідити простір у вертикальній площині, інші тварини від 1 до 4 разів приймали «стійки». Тільки 5 тварин групи контролю не проявляли інтерес стосовно дослідження отворів та не заглядали у «нірки», а на 4 добу таких тварин було 11, що свідчило про покращення дослідницької діяльності наприкінці спостереження.

На 21 добу спостереження всі експериментальні тварини проявляли дослідницьку активність та були здатні приймати вертикальне положення, тому враховувались кількість вертикальних рухів та заглядань у «нірку» в кожній з груп.

Після проведеної фармакокорекції цитиколіном у тварин цієї групи проявилася здатність проходити від 12 до 25 горизонтальних квадратів, медіана склала - 17,0 (див. табл. 8.1.3). Всі тварини оцінювали простір, приймаючи вертикальне положення, кількість «стійок» складала від 3 до 11 а 3 хвилини спостереження. Всі тварини заглядали у «нірку» як найменше 1 раз, максимальна дослідницька активність у цій експериментальній групі склала 6 заглядань.

Таблиця 8.1.3

**Орієнтовно-дослідницька діяльність у тварин з модельованою ХІМ
на 21 добу експерименту**

Групи тварин	Кількість горизонтальних рухів, квадратів	Кількість вертикальних рухів	Кількість заглядань у «нірку»
ХІМ + Цитиколін, 250 мг/кг (n=15)	17,0*# (14,0–21,0)	5,0 (4,0–6,0)	3,0 (2,0–4,0)
ХІМ + Кортексин, 0,5 мг/кг (n=15)	13,0**# (10,0–16,0)	3,0 (2,0–5,0)	2,0 (1,0–4,0)
ХІМ + Тіоцетам, 250 мг/кг (n=15)	12,0***# (10,0–14,0)	3,0 (2,0–4,0)	2,0 (1,0–3,0)
ХІМ (контроль), (n=15)	9,0 (8,0–11,0)	2,0 (1,0–4,0)	1,0 (0–2,0)
Псевдо-оперовані (n=15)	27,0 (24,0–31,0)	13,0 (10,0–15,0)	6,0 (4,0–7,0)

Примітки:

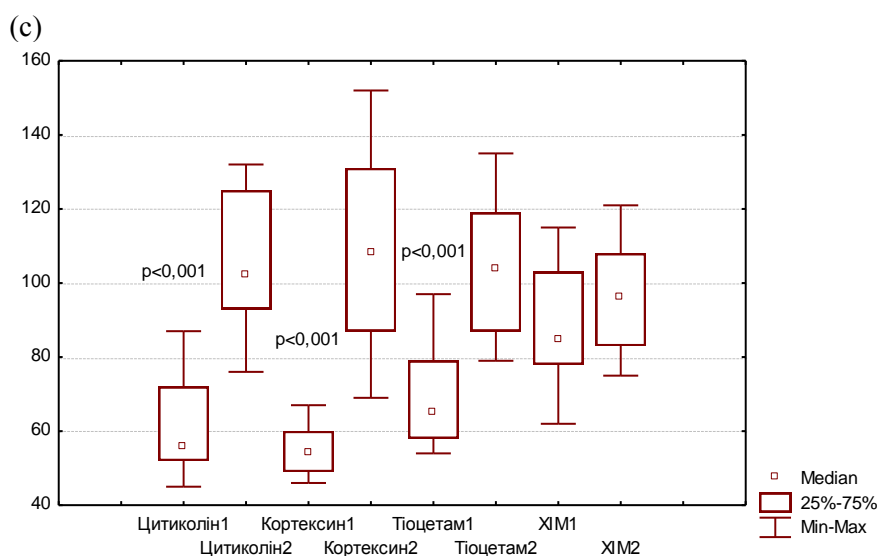
- * – $p < 0,001$, ** – $p = 0,005$, *** – $p = 0,020$ за відношенням до групи тварин з ХІМ;
- # – $p < 0,001$ за відношенням до групи псевдо-оперованих тварин.

Вплив лікування протягом 21 доби кортексином або тіоцетамом, за силою позитивного ефекту на рухову та дослідницьку діяльності експериментальних тварин, знаходився майже на одному рівні. Дещо більш активний вплив стосовно горизонтальних рухів був у кортексину. Тварини цих експериментальних груп за 3 хвилини спостереження рухалися в середньому через 12–13 квадратів, найменша кількість пройдених – 8, найбільша – 23 квадрати. Вертикальні рухи здійснювали також всі тварини, кількість зареєстрованих «стійок» на задніх кінцівках коливалась в межах від

1 до 7 разів. Дослідницька активність у вигляді заглядань у «нірки» реєструвалась в кількості від 1 до 5 разів.

Поряд із формуванням неврологічного дефіциту та зниженням орієнтовно-дослідницької активності, в експериментальних тварин спостерігався розвиток вираженого когнітивного дефіциту, який проявлявся зменшенням ЛП проходження тварин у темний відсік, що свідчило про відсутність збереження пам'ятного сліду. В контрольній групі тварин з експериментальною ХІМ, внаслідок ішемічного ураження мозкової тканини, на 20 добу спостерігався когнітивний дефіцит – ЛП заходження тварин у темний відсік, за тестом УРПУ, був меншим на 92,2% ($p < 0,001$) порівняно з групою псевдо-оперованих тварин. Отримані в експерименті дані свідчили про порушення процесів довготривалої пам'яті та закріплення отриманої інформації в досліджуваних тварин в умовах модельованої ХІМ.

На 21 добу експерименту навчання за тестом УРПУ вже не проводилось, бо метою було вивчення у тварин довготривалої пам'яті (рис. 8.1.1).



Примітки : 1 – результат навчання за тестом УРПУ;
2 – результат тестування через 24 години.

Рис. 8.1.1. Динаміка ЛП заходження тварин у темний відсік, за тестом УРПУ, після дії нейропротективних препаратів.

В експериментальних групах тварин з модельованою ХІМ, під впливом нейропротективних препаратів тіоцетаму, або цитиколіну, або кортексину відмічалось збільшення ЛП на 60,0 %, 82,0 % та удвічі відповідно ($p < 0,001$), що свідчило про покращення КФ та процесу запам'ятовування у цих експериментальних тварин, а в контрольній групі тварин з модельованою ХІМ відмічалось збільшення ЛП лише на 12,9 % ($p > 0,05$) (див. рис. 8.1).

За результатами проведеного дослідження встановлено, що модельована ХІМ у експериментальних тварин призводила до зниження активності антиоксидантних ферментів глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи, вмісту ВГ та SH-груп тіолів у корі головного мозку (табл. 8.2.1, 8.2.2).

Таблиця 8.2.1

Активність ферментів глутатіонового ланцюга тіол-дисульфідної системи в корі головного мозку білих щурів з модельованою ХІМ

Групи тварин	Показники		
	ГР мкмоль/(хв*г білка)	ГПО ммоль/(хв*г білка)	ГТ мкмоль/(хв*г білка)
ХІМ + Цитиколін, 250 мг/кг (n= 15)	8,53 (5,64–9,87)*	2,41 (1,72–3,72)*	8,05 (6,48–9,55)*
ХІМ + Кортексин, 0,5 мг/кг (n =15)	10,28 (9,48–12,31)*	3,93 (2,38–4,72)*	9,06 (8,18–11,97)*
ХІМ + Тіоцетам, 250 мг/кг (n =15)	8,04 (6,39–10,05)*	2,60 (2,16–3,11)*	8,52 (7,38–10,64)*
ХІМ (контроль) (n =15)	4,29 (3,30–5,36)#	1,26 (0,77–1,74) #	5,64 (4,39–6,44)#
Псевдо-оперовані (n =15)	14,85 (11,54–18,88)	6,06 (4,38–8,01)	10,91 (10,06–13,61)

Примітки:

- * – $p < 0,001$ за відношенням до групи тварин з ХІМ,
- # – $p < 0,0001$ за відношенням до групи псевдо-оперованих тварин.

За результатами проведеного експерименту визначено зниження активності глутатіон-залежних ферментів у корі головного мозку: ГТ на 48,3 %, ГР на 71,1 % та ГПО на 79,2 %, а також зниження рівнів SH-груп на 78,4 % і ВГ на 82,6 % ($p < 0,001$) порівняно з показниками у псевдо-оперованих тварин (див. табл. 8.2.1).

Таблиця 8.2.2

Показники тіол-дисульфідної системи та нітротирозину в корі головного мозку білих щурів з модельованою ХІМ

Групи тварин	Показники		
	SH-групи, мкмоль/г білка	ВГ, мкмоль/г білка	Нітротирозин, нмоль/г білка
ХІМ + Цитиколін, 250 мг/кг (n=15)	15,39 (13,54–16,86)*	1,03 (0,87–1,14)*	11,41 (9,79–12,97)*
ХІМ + Кортексин, 0,5 мг/кг (n=15)	21,47 (18,39–24,89)*	2,81 (2,46–3,12)*	9,56 (8,07–11,88)*
ХІМ + Тіоцетам, 250 мг/кг (n=15)	18,73 (17,62–21,46)*	2,45 (2,34–3,09)*	10,78 (9,28–11,72)*
ХІМ (контроль) (n=15)	6,46 (4,72–8,00)#	0,68 (0,56–0,74)#	23,56 (17,77–31,67)#
Псевдо-оперовані (n=15)	29,85 (27,17–35,79)	3,91 (3,72–4,15)	7,02 (5,81–8,22)

Примітки:

1. * – $p < 0,001$ за відношенням до групи тварин з ХІМ;
2. # – $p < 0,001$ за відношенням до групи псевдо-оперованих тварин.

Також встановлено збільшення в 3,4 рази рівня нейротоксичного маркеру нітрозативного стресу – нітротирозину порівняно з показником групи псевдо-оперованих тварин (див. табл. 8.2.2). Наведені зміни свідчили

про наявність оксидативного та нітрозативного стресів у корі головного мозку білих щурів з модельованою ХІМ.

Проведеним експериментальним дослідженням встановлено, що введення одного з досліджуваних препаратів (цитиколіну, кортексину, тіоцетаму) приводило до підвищення активності антиоксидантних ферментів ГР, ГПО та ГТ (див. табл. 8.2.1). Препаратом найбільш активного впливу виявився кортексин, який підвищував активність ГР у 2,4 рази, ГТ у 1,7 рази, ГПО – у тричі. Після курсових застосувань цитиколіну, кортексину та тіоцетаму відмічено суттєве ($p < 0,001$) зниження вмісту нітротирозину – у 2,1; 2,5 та 2,2 рази відповідно.

Позитивний вплив досліджуваних препаратів був відмічений і на компоненти глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи, який проявився підвищенням вмісту SH-груп та ВГ. Дія всіх досліджуваних препаратів була односпрямованою, однак з перевагою активності у кортексину.

Результати дослідження визначили найбільш ефективний препарат відносно відновлення тіол-дисульфідної рівноваги та нормалізації показників нітросидергічної системи – кортексин, який найбільш впливав на підвищення активності глутатіон-залежних ферментів та вмісту відновлених інтермедіатів тіол-дисульфідної системи, а також знижував рівень нітротирозину.

Враховуючи роль ферментів глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи в обмеженні токсичності високих концентрацій NO, а також їх функціональну взаємодію, що направлена на гальмування інтенсивності та переривання каскаду патологічних біохімічних реакцій у нейронах, за результатами проведеного експерименту стало можливим оцінити динаміку цих взаємодій статистично.

На рис. 8.2.1 представлена візуальна 3D-діаграма, на якій графічно зображена роль одного з ключових ферментів системи глутатіону, а саме ГПО, в обмеженні цитотоксичності пероксинітриту за маркером його

утворення в нейронах – рівнем нітротирозину. Діаграма також демонструє взаємозв'язок глутатіонової ланки та пов'язаної з нею системи NO у формуванні неврологічного дефіциту в експериментальних тварин.

$$\text{Бал} = 8,3264 - 2,7784 * x - 0,205 * y + 0,3626 * x * x + 0,0316 * x * y + 0,0046 * y * y$$

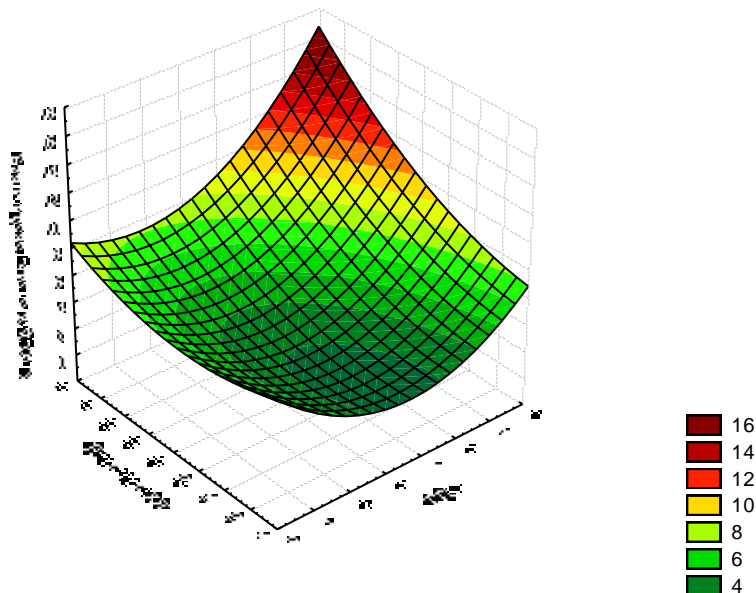


Рис. 8.2.1 Асоціація балу неврологічного дефіциту, вмісту нітротирозину та активності ГПО в корі головного мозку експериментальних тварин з ХІМ.

З рис. 8.2.1 видно, що підвищення функціональності системи глутатіону та попередження гальмування активності ГПО сприяють обмеженню реакцій нітрозативного стресу та зниженню інтенсивності процесів синтезу нітротирозину. Це, в свою чергу, попереджує порушення метаболічних процесів у нейронах, окисне пошкодження білків та загибель клітин, що підтверджується більш низьким значенням балу неврологічного дефіциту в піддослідних тварин після фармакологічного терапевтичного впливу нейропротективних препаратів.

Покращення КФ у експериментальних тварин з модельованою ХІМ тісно пов'язано з обмеженням руйнівної дії оксидативного та нітрозативного

стресів на нейрони. Відновлення тіол-дисульфідної рівноваги та покращення біодоступності NO сприяли подовженню ЛП заходу тварин у темний відсік за тестом УРПУ, що демонструвало покращення запам'ятовування в експериментальних тварин.

Шляхом кореляційного аналізу встановлено прямі зв'язки між динамікою тривалості ЛП за тестом УРПУ (його подовженням) та рівнем ВГ ($r=0,56$, $p<0,01$), активністю ГПО ($r=0,48$, $p<0,01$) та зворотний – із вмістом нітротирозину ($r=-0,53$, $p<0,01$) в корі головного мозку експериментальних тварин з модельованою ХІМ, а також прямий кореляційний зв'язок між балом неврологічного дефіциту за шкалою McGrow та вмістом нітротирозину ($r=0,32$, $p<0,05$) та зворотний – з активністю ГПО ($r=-0,29$, $p<0,05$) в корі головного мозку експериментальних тварин з модельованою ХІМ.

Діаграма, яка представлена на рис. 8.2.2 графічно підтверджує, що тварини, в корі головного мозку яких виявлялась більш висока концентрація ВГ, мали нижчі бали неврологічного дефіциту та краще піддавались навчанню за тестом УРПУ.

Виявлений нейропротективний ефект кортексину на функціонально-біохімічні процеси в корі головного мозку експериментальних тварин з модельованою ХІМ пов'язаний зі здатністю препарату відновлювати рівновагу між гальмівними та збудливими нейротрансмітерами. Ця властивість препарату в умовах ішемічного ураження проявлялась обмеженням розвитку глутаматної «ексайтотоксичності», а виходячи з цього – гальмуванням потоку іонів кальцію в клітину, з подальшим попередженням активації нейрональної NO-синтази. Останнє, в свою чергу, проявлялось зниженням вмісту NO, попередженням порушення тіол-дисульфідної рівноваги в бік окислених компонентів.

Динаміка ЛП = $42,7509+3,1178*x-9,8149*y-0,7155*x*x+3,1437*x*y+0,3212*y*y$

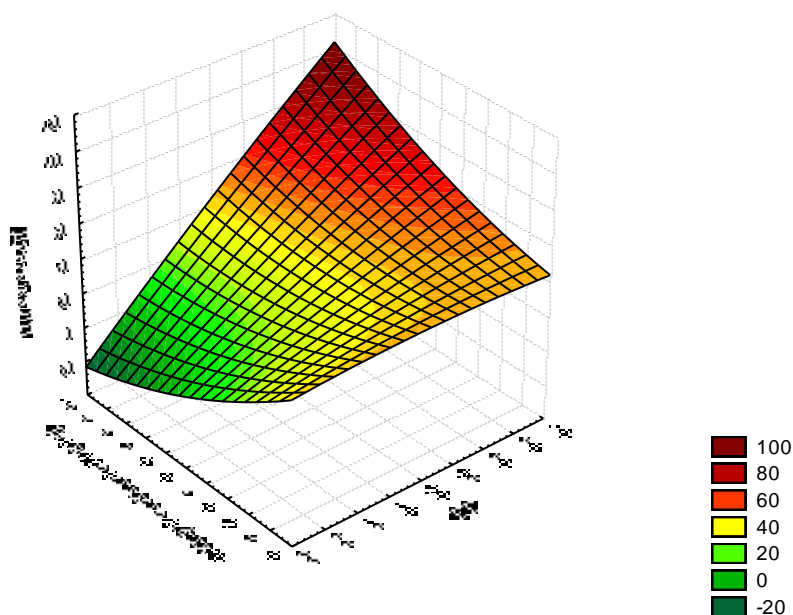


Рис. 8.2.2 Асоціація динаміки тривалості ЛП за тестом УРПУ, балу неврологічного дефіциту та рівня ВГ в корі головного мозку експериментальних тварин з ХІМ.

Таким чином під впливом кортексину відбулось покращення функціонування антиоксидантної системи нейронів, що можливо сприяло попередженню апоптозу клітин. Крім того, кортексин є стимулятором нейротрофічних реакцій та процесів репарації, чинить протизапальну дію. Відомо, що кортексин гальмує пероксидацію мембранних фосфоліпідів та активність ліпоксигенази в каскаді арахідонової кислоти, блокує продукцію активних форм кисню, гальмує активність індукцибельної NO-синтази і захищає клітину від дії пероксинітриду (цитотоксичного деривату NO) [122, 169, 202].

Фармакологічна дія тіоцетаму пов'язана з наявністю в його складі 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату, який є специфічним скаведжером цитотоксичних дериватів NO. Виражені позитивні ефекти тіоцетаму обумовлені наявністю вільних SH-груп в структурі молекули, які відіграють

важливу роль у регуляції процесів каталізу, нормалізації метаболічних та енергетичних процесів у клітинах [163]. При введенні тіоцетаму встановлювалась оптимальна тіол-дисульфідна рівновага та активне залучення компонентів системи глутатіону до реакцій знешкодження токсичних сполук вільнорадикального окислення. Завдяки наявності вільних тіолових груп, тіоцетам відновлював тіол-дисульфідну рівновагу та сприяв biodоступності NO. Вказаний механізм дії обмежував прояви негативного впливу оксидативного і нітрозативного стресів та підвищував стійкість нервових клітин до проявів ішемічного ураження. Таким чином, препарат чинив комплексну нейропротективну дію, яка обумовила зменшення неврологічного дефіциту, покращення КФ у піддослідних тварин.

Цитиколін має мультимодальну дію: сприяє відновленню балансу вільних радикалів; інгібує дію фосфоліпази, перешкоджаючи утворенню вільних радикалів; завдяки впливу на механізм апоптозу запобігає загибелі клітин; є джерелом холіну; збільшує синтез ацетилхоліну; стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів в мембрані нейронів [260, 355].

Таким чином, проведення експериментального нейропротективного впливу на модельовану ХІМ у білих щурів, сприяло зниженню інтенсивності оксидативного та нітрозативного стресів у корі головного мозку тварин. Однак, вираженість впливу на виявлені зміни в кожній групі експериментальних тварин був різним та залежав від застосованого препарату.

Найбільш суттєвий вплив, щодо відновлення тіол-дисульфідної рівноваги в нейроні та покращання КФ у експериментальних тварин, здійснив кортексин, а на відновлення неврологічного дефіциту – цитиколін.

Проведеним експериментом доведено нейропротективну дію кожного з досліджуваних препаратів та підтверджено ефективність їх впливу на прояви неврологічного та когнітивного дефіцитів, патобіохімічні зміни в корі головного мозку при експериментальній ХІМ.

РОЗДІЛ 9

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ

Сучасна стратегія терапії ХІМ передбачає комплексний етіопатогенетичний підхід [93, 150, 184, 198, 217, 258], спрямований на лікування основного судинного захворювання, яке призвело до її розвитку, корекцію провідних ланок патогенезу, а також покращання і стабілізацію КФ, корекцію психоемоційних, вегетативних розладів та інших клінічних проявів ЦВЗ [45, 72, 149, 250, 258, 430].

9.1. Нейропротективна терапія у хворих на хронічну ішемію мозку

З метою вивчення клініко-нейропсихологічної, молекулярно-біохімічної та нейрофізіологічної ефективності призначення нейропротективних препаратів, в динаміці обстежено 120 хворих 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») [158] та залежно від схеми лікування були розподілені на 4 підгрупи з 30 осіб: хворі 1-ої підгрупи – приймали цитиколін (середній вік – $54,50 \pm 5,73$ років); 2-ої – тіоцетам (середній вік – $53,80 \pm 7,05$ років); 3-ої – кортексин (середній вік – $57,37 \pm 7,88$ років); 4-ої (n=30) – підгрупи порівняння, приймали лікування без застосування зазначених препаратів (середній вік – $55,67 \pm 8,35$ років). Підгрупи хворих були співставленні за віком, статтю, освітою, стадією ДЕ.

Після проведеного лікування цитиколіном у хворих на ХІМ значно зменшилась кількість скарг на запаморочення, головний біль, зниження працездатності, тривожність, похитування при ходьбі, зросла концентрація уваги та поліпшилась пам'ять (табл. 9.1.1).

Таблиця 9.1.1

**Характеристика змін скарг у хворих на ХІМ
при лікуванні цитиколіном**

Симптоми	Підгрупи хворих	Візити			р (візити 1-3)
		1	2	3	
Головний біль	1-а	70,0%	46,7%	23,3%	$\chi^2=9,39$; 0,002
	4-а	73,3%	50,0%	46,7%	$\chi^2=6,13$; 0,013
Запаморочення	1-а	80,0%	36,7%	20,0%	$\chi^2=14,45$; <0,001
	4-а	70,0%	46,7%	43,3%	$\chi^2=6,13$; 0,013
Похитування при ходьбі	1-а	56,7%	30,0%	23,3%	$\chi^2=8,1$; 0,004
	4-а	60,0%	36,7%	36,7%	$\chi^2=5,14$; 0,023
Порушення сну	1-а	56,7%	30,0%	26,7%	$\chi^2=4,92$; 0,027
	4-а	60,0%	40,0%	43,3%	$\chi^2=3,20$; 0,074
Зниження концентрації уваги та пам'яті	1-а	80,0%	46,7%	36,7%	$\chi^2=8,47$; 0,004
	4-а	80,0%	66,7%	56,7%	$\chi^2=3,20$; 0,074
Зниження працездатності	1-а	76,7%	33,3%	30,0%	$\chi^2=10,56$; 0,001
	4-а	73,3%	46,7%	53,3%	$\chi^2=3,20$; 0,074
Швидка стомлюваність	1-а	53,3%	26,7%	20,0%	$\chi^2=8,10$; 0,004
	4-а	56,7%	33,3%	36,7%	$\chi^2=4,17$; 0,041
Дратівливість	1-а	53,3%	26,7%	23,3%	$\chi^2=5,82$; 0,016
	4-а	53,3%	30,0%	33,3%	$\chi^2=3,20$; 0,074
Тривожність	1-а	63,3%	36,7%	26,7%	$\chi^2=9,09$; 0,003
	4-а	63,3%	40,0%	46,7%	$\chi^2=2,29$; 0,131

Після лікування з призначенням цитиколіну у хворих на ХІМ регресували скарги на запаморочення – 75,0 % (18 з 24), головний біль – 66,7 % (14 з 21), швидку стомлюваність – 62,5 % (10 з 16), зниження працездатності – 60,9 % (14 з 23), похитування при ходьбі – 58,8 % (10 з 17),

тривожність – 57,9 % (11 з 19), дратівливість – 56,3 % (9 з 16), зниження концентрації уваги та пам'яті – 54,2 % (13 з 24), порушення сну – 52,9 % (9 з 17).

За даними нейропсихологічного тестування покращились психоемоційний стан та КФ у хворих, які отримували курс лікування цитиколіном (табл. 9.1.2).

Таблиця 9.1.2

**Динаміка змін показників нейропсихологічного тестування
у хворих на ХІМ при лікуванні цитиколіном, в балах**

Шкали, тести	Підгрупи хворих	До лікування (1-й візит)	Після лікування (3-й візит)	p
Реактивна тривожність	1-а	44,37±9,52	40,67±7,81	<0,001
	4-а	43,23±10,01	42,83±9,46	>0,05
Особистісна тривожність	1-а	48,33±9,39	44,10±8,19	<0,001
	4-а	48,27±9,25	47,47±8,70	>0,05
Шкала Бека	1-а	12,07±7,08	9,00±5,56	<0,001
	4-а	11,97±6,48	11,27±6,01	0,002
Шкала МоСА	1-а	24,53±2,19	26,17±1,93	<0,001
	4-а	25,00±2,41	25,23±2,45	0,010
БТЛД	1-а	16,00 (15,00-17,00)	17,00 (16,00-18,00)	<0,001
	4-а	16,00 (14,00-17,00)	16,50 (14,00-17,00)	>0,05
ТМГ	1-а	7,00 (4,00-9,00)	8,0 (7,00-9,00)	<0,001
	4-а	7,00 (4,00-9,00)	7,50 (5,00-9,00)	>0,05

Так, після завершення лікування цитиколіном у хворих на ХІМ достовірно підвищився загальний бал за шкалою МоСА на 6,7 % (p<0,001), БТЛД на 6,3 % (p<0,001), ТМГ на 14,3 % (p<0,001) порівняно з підгрупою

порівняння, в яких вірогідно підвищився загальний бал за шкалою МоСА ($p=0,010$).

Суттєво покращився й емоційний фон хворих після лікування цитиколіном. Достовірно знизився загальний бал за шкалою Спілбергера-Ханіна: РТ на 8,3 % ($p<0,001$), ОТ на 8,8 % ($p=0,004$); за шкалою Бека – на 25,4 % ($p<0,001$). Депресивні симптоми регресували у 3 (10,0 %) пацієнтів.

Для об'єктивізації динаміки змін у стані оперативної пам'яті проведено аналіз тривалості ЛП КВП Р300. Після завершення курсу лікування цитиколіном у хворих на ХІМ встановлено виражені позитивні зміни в тривалості ЛП Р300 КВП (рис.9.1.1).

За результатом проведеного дослідження достовірно скоротився ЛП Р300 за всіма відведеннями. Так, впродовж динамічного спостереження за лікувальним впливом цитиколіну достовірно за критерієм Фрідмана знизився ЛП Р300 у лобових лівому ($p<0,001$) і правому ($p=0,030$), центральних лівому ($p<0,001$) та правому ($p<0,001$), тім'яних лівому ($p<0,001$) та правому ($p=0,030$) відведеннях.

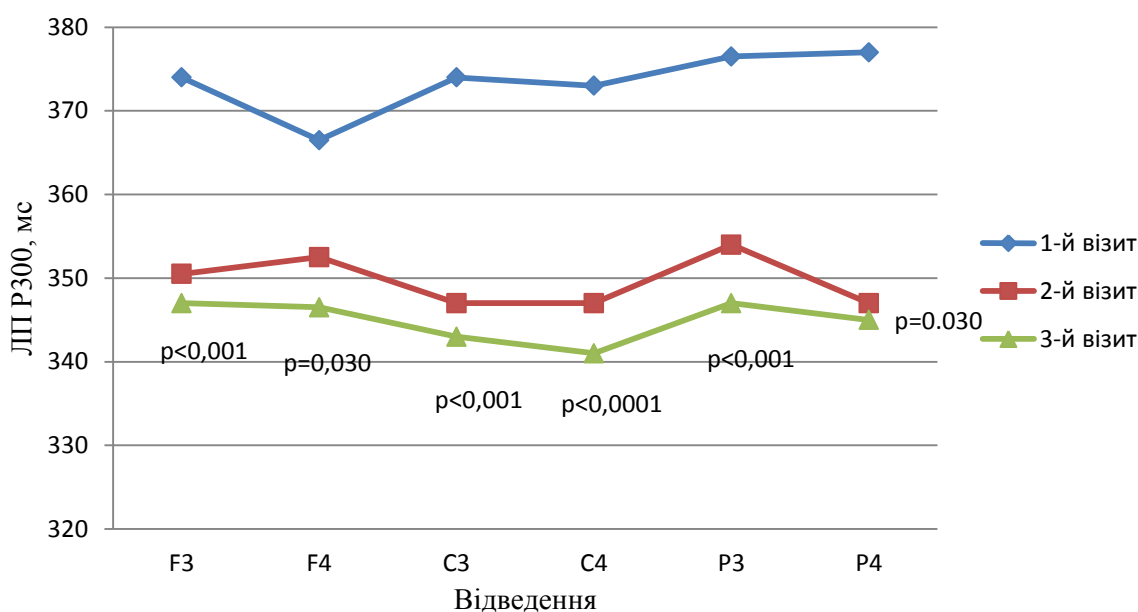


Рис. 9.1.1. Лікувальний вплив цитиколіну на динаміку тривалості ЛП Р300 КВП у хворих на ХІМ (p за критерієм Фрідмана).

Виражена позитивна динаміка спостерігалась вже наприкінці парентерального введення препарату. Так, при 2-му візиті вірогідно знизився ЛП Р300 КВП у лобових лівому – на 6,3 % ($p=0,020$ за критерієм Вілкоксона) та правому – на 3,8 % ($p=0,006$), центральних лівому – на 7,2 % ($p<0,001$) та правому – 7,0 % ($p<0,001$), тім'яних лівому – на 6,0 % ($p=0,002$) та правому – 8,0 % ($p<0,001$) відведеннях порівняно з аналогічними показниками, які були встановлені при 1-му візиті, на початку лікування.

Впродовж наступного місяця перорального прийому препарату також спостерігалась поступова позитивна динаміка (див. рис. 9.1.1): тривалість ЛП Р300 вірогідно знизилась у лобових лівому на 7,2 % ($p=0,003$) та правому на 5,5 % ($p=0,002$), у центральних лівому на 8,3 % ($p=0,002$) та правому на 8,6 % ($p<0,001$), у тім'яних лівому на 7,8 % ($p<0,001$) та правому на 8,5 % ($p<0,001$) відведеннях порівняно з аналогічними показниками на початку лікування (при 1-му візиті).

Впродовж динамічного спостереження у пацієнтів підгрупи порівняння не відмічено достовірних позитивних змін ЛП Р300 КВП за критерієм Фрідмана. Відмічено лише достовірне скорочення ЛП Р300 КВП у правих лобовому ($p=0,028$) та тім'яному ($p=0,012$) відведеннях при 2-му візиті, та в подальшому (через 1 місяць) спостерігалась лише тенденція до збільшення тривалості ЛП, яка у більшості випадків все ж таки не досягала значень показників на початку лікування.

Після курсового застосування цитиколіну в лікуванні хворих на ХІМ, при 2-ому візиті зареєстровано зниження патологічної внутрішньопівкульної синхронізації ритмів δ -діапазону (табл. Г.1) в правій лобовій ділянці на 22,2 % ($p<0,01$), θ -діапазону (табл. Г.2) – в лівій лобово-центральної ділянці на 15,7 % ($p<0,05$), α -діапазону (табл. Г.3) – в правій півкулі на 15,2-20,5 % ($p<0,05$) з акцентом у лобовій та потилично-тім'яно-скроневій ділянках, β_1 -піддіапазону (табл. Г.4) в скроневих ділянках лівої і правої півкуль головного мозку відповідно на 19,0-20,0 % ($p<0,05$) і 13,2–20,3 %

($p < 0,05$), $\beta 2$ -піддіапазону (табл. Г.5) – в лівій лобово-скроневій ділянці на 16,7 % ($p < 0,05$).

Після закінчення лікування цитиколіном (3-й візит), до вище вказаних змін спонтанної БЕА приєдналися зниження патологічної синхронізації ритмів δ -діапазону в лобово-скронево-центральной та тім'яно-потиличній ділянках лівої півкулі відповідно на 20,8-21,7 % ($p < 0,05$) і 18,1 % ($p < 0,05$), θ -діапазону – в правій гемісфері на 12,5-19,5 % ($p < 0,05$), α -діапазону – у лівій півкулі на 17,9-20,3 % ($p < 0,05$) з акцентом у лобово-тім'яно-центральных і скроневих відведеннях, $\beta 2$ -піддіапазону – переважно в скроневій ділянці правої півкулі на 10,9-11,9 % ($p < 0,05$).

Таким чином, найбільш ранніми нейрофізіологічними ефектами дії цитиколіну у хворих на ХІМ були зниження патологічної внутрішньопівкульної синхронізації ритмів δ -, α -діапазонів у правій півкулі головного мозку, θ -діапазону, $\beta 2$ -піддіапазону в лівій гемісфері та двостороннє зниження внутрішньопівкульної синхронізації ритмів $\beta 1$ -піддіапазону. Курсове пероральне застосування цитиколіну впродовж 30 днів у комплексній терапії хворих на ХІМ супроводжувалось зниженням патологічної внутрішньопівкульної синхронізації ритмів δ -, θ -, α -діапазонів, $\beta 2$ -піддіапазону в обох півкулях, а також домінуванням змін внутрішньопівкульної когерентності ритмів $\beta 1$ -піддіапазону в лівій гемісфері.

У пацієнтів підгрупи порівняння, які не приймали нейропротективні препарати, встановлено наступні зміни. Так, при 2-му візиті виявлено зниження ВСПР $\beta 2$ -піддіапазону (з 9,48 (6,13–12,60) до 6,38 (5,22–9,83) %, $p < 0,05$) і підвищення інтегрального коефіцієнту $\beta 1/\beta 2$ в правій півкулі (з 2,78 (2,07–4,46) до 3,57 (2,28–4,72), $p < 0,05$). При 3-му візиті до вказаних змін приєдналися зниження АСПР θ -діапазону в правій півкулі (з 1,05 (0,84–1,78) до 1,01 (0,79–1,81) мкВ², $p < 0,05$), а також збільшення інтегральних коефіцієнтів $\alpha/\beta 1 + \beta 2$ (з 2,30 (1,72–3,59) до 2,85 (1,74–4,87), $p < 0,05$) в лівій та (з 2,14 (1,42–3,72) до 2,89 (1,69–5,22), $p < 0,01$) правій гемісферах, $\alpha/\beta 1$ (з 3,27

(2,34–4,93) до 3,90 (2,36–6,13), $p < 0,05$) в лівій та (з 2,81 (1,92–5,05) до 4,01 (1,97–6,71), $p < 0,01$) правій півкулях, β_1/β_2 в лівій гемісфері (з 2,80 (2,02–4,10) до 3,58 (2,52–5,34), $p < 0,01$) та ЛПГ ритмів α -діапазону в правій півкулі (з -0,21 (-0,36 –(-0,07)) до -0,28 (-0,47 –(-0,09)), $p < 0,05$).

У групі порівняння визначено незначні, несистемні зміни когерентності, які носили різноспрямований характер. Так, внутрішньопівкульна когерентність ритмів δ -діапазону в лівій гемісфері збільшувалася, внутрішньопівкульна когерентність ритмів δ -діапазону в правій гемісфері, міжпівкульна синхронізація ритмів δ -діапазону, внутрішньопівкульна когерентність ритмів θ -діапазону і β_1 -піддіапазону в лівій гемісфері зменшувалися, тоді як внутрішньопівкульна когерентність ритмів α -діапазону в обох гемісферах зменшувалася при 2-му візиті та, навпаки, збільшувалась при 3-му візиті. Статистично значимі зміни в динаміці лікування (1-й, 2-й та 3-й візити) за критерієм Фрідмана виявлено для наступних параметрів когерентного аналізу спонтанної БЕА головного мозку підгрупи порівняння: когерентність ритмів δ -діапазону між відведеннями P3-O1 (0,71 (0,59–0,84), 0,75 (0,56–0,86), 0,74 (0,59–0,86), $p < 0,05$), FP2-F4 (0,66 (0,48–0,72), 0,59 (0,50–0,71), 0,55 (0,49–0,69), $p < 0,05$), O1-O2 (0,56 (0,46–0,61), 0,50 (0,44–0,57), 0,47 (0,42–0,54), $p < 0,05$); когерентність ритмів θ -діапазону між відведеннями F3-C3 (0,70 (0,61–0,87), 0,70 (0,61–0,86), 0,79 (0,61–0,89), $p < 0,05$), F7-T3 (0,68 (0,53–0,79), 0,66 (0,53–0,73), 0,66 (0,58–0,81), $p < 0,05$); когерентність ритмів α -діапазону між відведеннями F3-C3 (0,74 (0,64–0,82), 0,72 (0,62–0,86), 0,75 (0,61–0,88), $p < 0,01$), F4-C4 (0,73 (0,60–0,88), 0,68 (0,61–0,83), 0,78 (0,62–0,85), $p < 0,05$); когерентність ритмів β_1 -піддіапазону між відведеннями T3-T5 (0,65 (0,54–0,79), 0,64 (0,57–0,77), 0,62 (0,60–0,80), $p < 0,05$).

При аналізі динаміки змін біохімічних показників (активності глутатіон-залежних ферментів та вмісту ВГ) при лікуванні цитиколіном хворих на ХІМ, через 10 днів (2-й візит), в плазмі крові достовірно

підвищилась активність ГР на 30,8 % ($p < 0,001$ за Вілкоксоном) і ГПО на 12,4 % ($p < 0,001$) та знизився вміст SH-груп на 9,3 % ($p = 0,045$), а активність ГТ і вміст ВГ мали лише тенденцію до зниження (табл. 9.1.3).

Таблиця 9.1.3

**Динаміка змін показників системи глутатіону в плазмі крові
у хворих на ХІМ при лікуванні цитиколіном**

Показники	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
1-а підгрупа (n=30)							
ГТ мкмоль/ (хв* г білка)	1,88 (1,47–2,27)	1,43 (1,14–1,94)	1,50 (0,99–2,25)	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГР мкмоль/ (хв* г білка)	0,52 (0,36–0,62)	0,68 (0,54–0,90)	0,74 (0,65–0,88)	<0,001	<0,001	<0,001	0,026
ГПО ммоль/ (хв* г білка)	2,02 (1,73–2,18)	2,27 (1,99–2,44)	2,31 (2,19–2,42)	<0,001	<0,001	<0,001	0,032
SH-групи мкмоль/ г білка	19,81 (16,15–23,17)	17,96 (16,16–20,12)	17,18 (16,30–17,62)	>0,05	0,045	0,015	>0,05
ВГ мкмоль/л	27,45 (23,40–30,70)	24,30 (22,60–27,30)	22,75 (21,80–25,40)	<0,001	>0,05	0,003	<0,001
4-а підгрупа (n=30)							
ГТ мкмоль/ (хв* г білка)	1,94 (1,68–2,19)	1,79 (1,45–2,11)	1,74 (1,61–2,02)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГР мкмоль/ (хв* г білка)	0,48 (0,40–0,65)	0,65 (0,41–0,77)	0,56 (0,44–0,66)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГПО ммоль/ (хв* г білка)	2,03 (1,76–2,28)	2,19 (1,88–2,39)	2,10 (1,93–2,31)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
SH-групи мкмоль/ г білка	19,05 (14,77–22,61)	20,69 (18,73–23,27)	20,17 (17,36–23,20)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ВГ мкмоль/л	26,05 (21,50–29,40)	24,60 (21,70–26,70)	23,45 (21,50–27,40)	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Достовірні зміни біохімічних показників спостерігались і протягом наступного місяця перорального прийому цитиколіну. Після його перорального прийому в плазмі крові достовірно підвищились активність ГР на 42,3 % ($p < 0,001$) і ГПО на 14,4 % ($p < 0,001$) та знизилась вміст SH-груп на 13,3 % ($p = 0,015$) і ВГ на 17,1 % ($p = 0,003$) порівняно з аналогічними показниками на початку лікування (при 1-му візиті).

Позитивний лікувальний вплив цитиколіну на зміни показників системи глутатіону встановлено також і в гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ (табл. 9.1.4).

Більш виражені позитивні зміни досліджуваних показників спостерігались після парентерального введення препарату. Так, вже через 10 днів парентерального прийому препарату, в гемолізаті еритроцитів виявлено достовірне зниження активності ГТ на 22,8 % ($p < 0,001$) та достовірне підвищення активності ГР на 23,6 % ($p < 0,001$), ГПО на 23,0 % ($p = 0,004$) і вмісту ВГ на 13,2 % ($p = 0,038$) порівняно з аналогічними показниками на початку лікування (при 1-му візиті). Ця позитивна динаміка продовжувалась і впродовж перорального прийому препарату.

Після завершення лікування (3-й візит) цитиколіном (парентеральний та пероральний прийоми препарату) в гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ достовірно знизилась активність ГТ на 31,6 % ($p = 0,001$), підвищились активність ГР на 31,0 % ($p < 0,001$), ГПО на 42,1 % ($p < 0,001$), вміст ВГ на 18,4 % ($p = 0,001$) порівняно з цими біохімічними показниками на початку лікування. У пацієнтів підгрупи порівняння в динаміці спостереження достовірно підвищився лише вміст ВГ у гемолізаті еритроцитів.

При порівнянні показників системи глутатіону, які були вивчені при лікуванні цитиколіном, визначено вірогідні відмінності в активності глутатіон-залежних ферментів та вмісті ВГ. Так, встановлено вірогідне, за критерієм Фрідмана, підвищення активності ГР ($p < 0,001$), ГПО ($p = 0,001$),

вмісту ВГ ($p=0,001$) та зниження активності ГТ ($p<0,001$) у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ.

Таблиця 9.1.4

Динаміка змін показників системи глутатіону в гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ при лікуванні цитиколіном

Показники	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
1-а підгрупа (n=30)							
ГТ мкмоль/ (хв* г Hb)	3,86 (2,82–4,90)	2,98 (2,18–3,51)	2,64 (1,95–3,13)	<0,001	<0,001	0,001	>0,05
ГР мкмоль/ (хв* г Hb)	1,74 (1,55–2,17)	2,15 (1,97–2,46)	2,28 (1,96–2,42)	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
ГПО ммоль/ (хв* г Hb)	16,36 (14,62–18,74)	20,12 (17,39–23,07)	23,25 (19,39–26,31)	0,001	0,004	<0,001	0,049
ВГ ммоль/л	1,90 (1,80–2,20)	2,15 (1,90–2,30)	2,25 (2,10–2,40)	0,001	0,038	0,001	<0,001
4-а підгрупа (n=30)							
ГТ мкмоль/ (хв* г Hb)	3,38 (2,49–5,34)	3,18 (2,29–4,25)	3,22 (2,26–4,37)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГР мкмоль/ (хв* г Hb)	1,77 (1,68–1,96)	1,97 (1,55–2,28)	1,87 (1,61–2,53)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГПО ммоль/ (хв* г Hb)	17,11 (14,94–20,13)	18,61 (14,35–22,06)	18,35 (15,82–22,09)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ВГ ммоль/л	1,90 (1,70–2,10)	2,00 (1,90–2,20)	2,00 (1,80–2,20)	0,02	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Таким чином, після лікування цитиколіном встановлено суттєві зміни в активності глутатіон-залежних ферментів (за винятком ГТ) та у рівні ВГ як у гемолізаті еритроцитів, так і в плазмі крові хворих на ХІМ. При цьому більш виражені зміни активності ферментів виявлено в гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ, а вміст ВГ мав різноспрямований характер.

При лікуванні цитиколіном у хворих на ХІМ не було зареєстровано побічних ефектів або небажаних явищ.

За шкалою загального клінічного враження у хворих, які приймали цитиколін, відмічено значне поліпшення – 56,7 %, помірне поліпшення – 36,7 %, мінімальне поліпшення – 3,3 % та відсутність змін – 3,3 % (рис. 9.1.3).

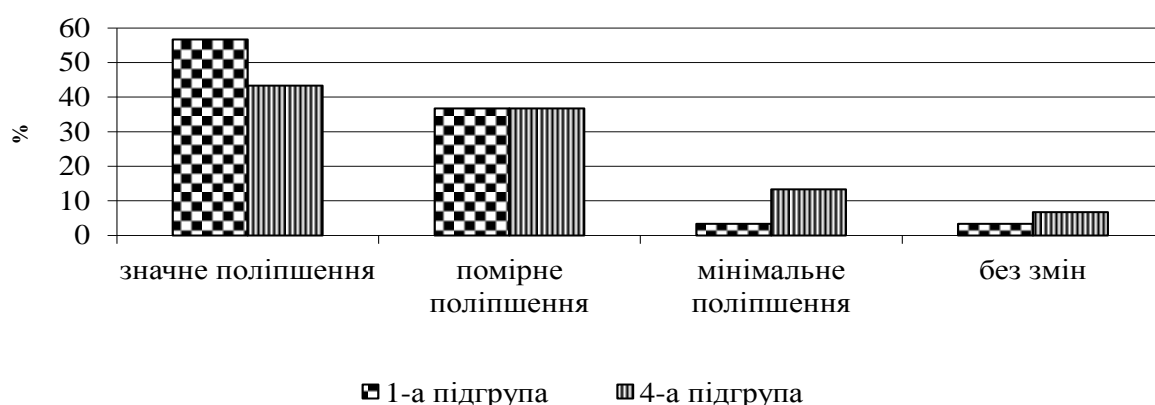


Рис. 9.1.2. Клінічна ефективність впливу цитиколіну у хворих на ХІМ за шкалою загального клінічного враження.

Таким чином, курсовий прийом цитиколіну дозою 1000 мг внутрішньовенно впродовж 10 днів, потім 2 мл (200 мг) тричі на день перорально протягом 1 місяця покращив загальний стан хворих на ХІМ, поліпшив КФ та психоемоційний стан, позитивно вплинув на спонтанну БЕА головного мозку та стан системи глутатіону, як у плазмі крові, так і в гемолізаті еритроцитів хворих, а також зменшив тривалість ЛП Р300 КВП. Отримані за результатом проведеного дослідження виражені позитивні зміни біохімічних та нейрофізіологічних показників спостерігались як після парентерального, так і після перорального періоду прийому препарату.

Після лікування тіоцетамом у хворих на ХІМ достовірно зменшилась кількість скарг на головний біль, запаморочення, похитування при ходьбі, порушення сну, дратівливість, тривожність, зросла концентрація уваги та поліпшилась пам'ять (табл. 9.1.5).

Таблиця 9.1.5

**Характеристика змін скарг у хворих на ХІМ
при лікуванні тіоцетамом**

Симптоми	Підгрупи пацієнтів	Візити			р (візити 1–3)
		1	2	3	
Головний біль	2-а	70,0%	43,3%	36,7%	$\chi^2=8,1$; 0,004
	4-а	73,3%	50,0%	46,7%	$\chi^2=6,13$; 0,013
Запаморочення	2-а	70,0%	40,0%	33,3%	$\chi^2=9,09$; 0,003
	4-а	70,0%	46,7%	43,3%	$\chi^2=6,13$; 0,013
Похитування при ходьбі	2-а	63,3%	33,3%	30,0%	$\chi^2=8,1$; 0,004
	4-а	60,0%	36,7%	36,7%	$\chi^2=5,14$; 0,023
Порушення сну	2-а	63,3%	36,7%	36,7%	$\chi^2=6,13$; 0,013
	4-а	60,0%	40,0%	43,3%	$\chi^2=3,20$; 0,074
Зниження концентрації уваги та пам'яті	2-а	83,3%	50,0%	46,7%	$\chi^2=9,09$; 0,003
	4-а	80,0%	66,7%	56,7%	$\chi^2=3,20$; 0,074
Зниження працездатності	2-а	76,7%	36,7%	30,0%	$\chi^2=10,56$; 0,001
	4-а	73,3%	46,7%	53,3%	$\chi^2=3,20$; 0,074
Швидка стомлюваність	2-а	60,0%	26,7%	23,3%	$\chi^2=9,09$; 0,003
	4-а	56,7%	33,3%	36,7%	$\chi^2=4,17$; 0,041
Дратівливість	2-а	50,0%	33,3%	23,3%	$\chi^2=4,17$; 0,041
	4-а	53,3%	30,0%	33,3%	$\chi^2=3,20$; 0,074
Тривожність	2-а	66,7%	43,3%	43,3%	$\chi^2=5,14$; 0,023
	4-а	63,3%	40,0%	46,7%	$\chi^2=2,29$; 0,131

Після курсового прийому тіоцетаму у хворих на ХІМ регресували скарги на швидку стомлюваність – 61,1 % (11 пацієнтів з 18), зниження

працездатності – 60,9 % (14 з 23), дратівливість – 53,3 % (8 з 15), похитування при ходьбі – 52,6 % (10 з 19), запаморочення – 52,4 % (11 з 21), головний біль – 47,6 % (10 з 21), зниження концентрації уваги та пам'яті – 44,0 % (11 з 25), порушення сну – 42,1 % (8 з 19) та тривожність – 35,0 % (7 з 20).

Після закінчення лікування тіоцетамом встановлені статистично значимі позитивні зміни в когнітивній та психоемоційній сферах пацієнтів на ХІМ (табл. 9.1.6).

Таблиця 9.1.6

Динаміка змін показників нейропсихологічного тестування у хворих на ХІМ при лікуванні тіоцетамом, в балах

Шкали, тести	Підгрупи пацієнтів	До лікування (1-й візит)	Після лікування (3-й візит)	p
Реактивна тривожність	2-а	43,8±8,36	41,83±7,33	<0,001
	4-а	43,23±10,01	42,83±9,46	>0,05
Особистісна тривожність	2-а	47,43±8,19	46,60±7,56	<0,001
	4-а	48,27±9,25	47,47±8,70	>0,05
Шкала Бека	2-а	10,40±7,85	9,47±7,25	<0,001
	4-а	11,97±6,48	11,27±6,01	0,002
Шкала МоСА	2-а	24,43±3,37	25,50±3,5	<0,001
	4-а	25,00±2,41	25,23±2,45	0,010
БТЛД	2-а	16,00 (15,00–17,00)	17,00 (15,00–18,00)	0,001
	4-а	16,00 (14,00–17,00)	16,50 (14,00–17,00)	>0,05
ТМГ	2-а	7,00 (4,00–9,00)	8,0 (7,00–9,00)	0,001
	4-а	7,00 (4,00–9,00)	7,50 (5,00–9,00)	>0,05

Суттєво знизились рівні як РТ, так і ОТ за шкалою Спілбергера–Ханіна – на 4,5 % і 1,7 % ($p < 0,001$) відповідно, а також вираженість депресивних симптомів за шкалою Бека – на 8,9 % ($p < 0,001$).

За результатом лікування тіоцетамом у пацієнтів значно зменшилась вираженість КР, про що свідчила позитивна динаміка результатів нейропсихологічного тестування (див. табл. 9.1.6). Так, суттєво збільшились загальні сумарні бали за шкалами МоСА на 4,4 % ($p < 0,001$), БТЛД на 2,7 % ($p = 0,001$) та ТМГ на 14,3 % ($p = 0,001$).

За результатом лікування тіоцетамом встановлено покращення показників, які характеризували конструктивний праксис, зорово-просторову координацію, оцінених за допомогою ТМГ.

Результати нейропсихологічного тестування підтверджувались об'єктивними даними нейрофізіологічного дослідження. У хворих, які приймали тіоцетам, за результатами проведеного дослідження встановлено позитивний вплив препарату на тривалість ЛП Р300 КВП (рис. 9.1.3).

Так, суттєво скоротився ЛП Р300 КВП вже після 10-денного парентерального застосування тіоцетаму, з подальшим скороченням наприкінці курсу лікування (завершення 30-денного перорального прийому препарату). Після десятиденного парентерального застосування тіоцетаму (2-й візит) вірогідно зменшилась тривалість ЛП Р300 за всіма відведеннями: у лобових лівому на 4,9 % ($p < 0,001$) та правому на 5,2 % ($p = 0,002$), у центральних лівому на 6,4 % ($p < 0,001$) та правому на 4,9 % ($p = 0,013$), тім'яних лівому – на 6,6 % ($p = 0,003$) та правому на 4,1 % ($p = 0,038$) (рис. 9.2.1) порівняно з тривалістю ЛП Р300 на початку лікування (1-й візит). Після перорального прийому препарату спостерігалось подальше зниження тривалості ЛП Р300.

Після перорального прийому препарату (3-й візит) встановлено вірогідне зниження тривалості ЛП Р300 у відведеннях: лобових лівому на 9,3 % ($p < 0,001$) та правому на 5,2 % ($p = 0,002$), центральних лівому на 9,4 %

($p < 0,001$) та правому на 6,5 % ($p < 0,001$), тім'яних лівому на 7,0 % ($p < 0,001$) та правому на 7,0 % ($p = 0,003$) відведеннях порівняно з показником на початку лікування (1-й візит).

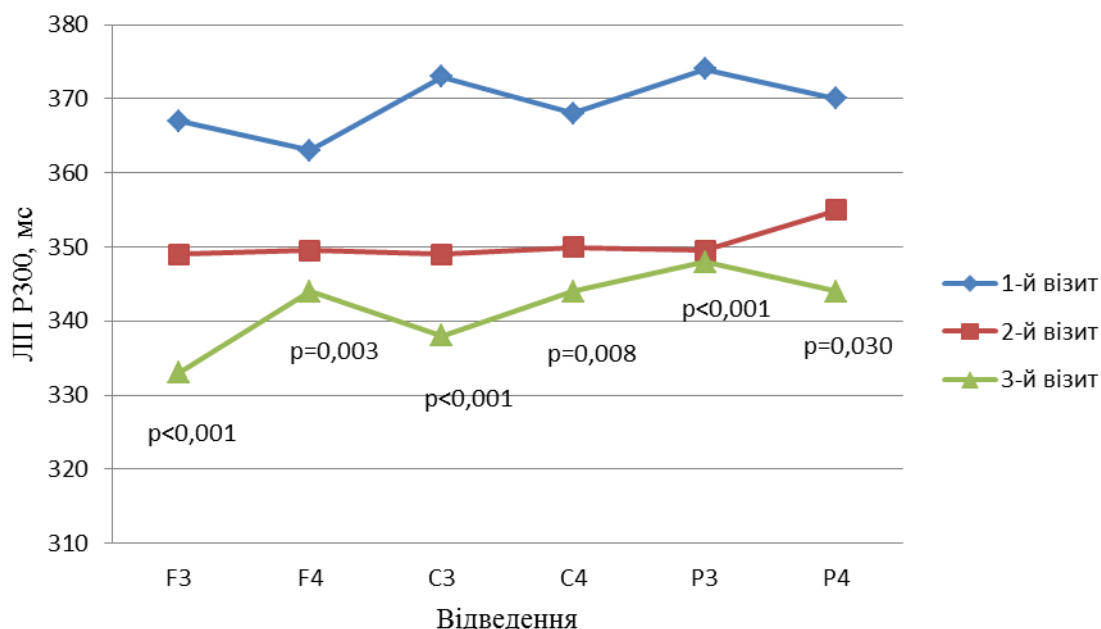


Рис. 9.1.3. Динаміка тривалості ЛП Р300 КВП при лікуванні тіоцетамом у хворих на ХІМ (р за критерієм Фрідмана).

При порівнянні показників ЛП Р300 впродовж динамічного спостереження (за критерієм Фрідмана) встановлено вірогідне зниження вивченого показника за всіма відведеннями (див. рис. 9.1.3). Отримані результати свідчили про значне поліпшення процесу обробки інформації у хворих на ХІМ після лікування тіоцетамом.

Після парентерального лікування тіоцетамом у хворих на ХІМ, при 2-ому візиті зареєстровано зниження АСПР $\beta 1$ -піддіапазону в лівій і правій півкулях головного мозку відповідно з 0,58 (0,35–0,96) до 0,46 (0,32–0,79) мкВ² (на 20,7 %, $p < 0,05$) та з 0,57 (0,38–0,86) до 0,51 (0,35–0,73) мкВ² (на 10,5 %, $p < 0,05$), АСПР $\beta 2$ -піддіапазону в правій гемісфері з 0,21 (0,13–0,28) до 0,15 (0,10–0,19) мкВ² (на 28,5 %, $p < 0,01$), ВСПР $\beta 1$ -піддіапазону в лівій та правій півкулях головного мозку відповідно з 9,84 (7,88–12,28) до

8,63 (7,43–0,47) мкВ² (на 12,3 %, $p < 0,05$) та з 9,52 (8,10–13,01) до 7,96 (6,63–10,59) мкВ² (на 16,4 %, $p < 0,05$), ВСПР $\beta 2$ -піддіапазону в правій гемісфері з 8,83 (5,78–12,14) до 6,33 (4,81–9,00) % (на 28,3%, $p < 0,01$). Зміни АСПР і ВСПР $\beta 1$ -піддіапазону носили короткочасний характер і при 2-ому візиті регресували, тоді як зниження АСПР і ВСПР $\beta 2$ -піддіапазону в правій півкулі було стійким і зберігалось на 3-ому візиті наприкінці лікування. Значення цих показників склали відповідно 0,14 (0,11–0,21) мкВ² і 5,81 (4,32–8,53) %. Переважно в правій півкулі головного мозку виявлено зниження приросту АСПР і ВСПР $\beta 1$ - і $\beta 2$ -піддіапазонів, що підтверджувалося збільшенням рівнів коефіцієнту $\alpha/(\beta 1 + \beta 2)$ з 2,81 (1,66–5,09) до 4,29 (2,23–5,84) при 2-ому візиті ($p < 0,05$) і до 3,71 (2,46–6,06) – при 3-ому візиті ($p < 0,01$), а також $\beta 1/\beta 2$ з 3,00 (2,18–4,44) до 3,52 (2,42–4,22) при 2-ому візиті ($p > 0,05$) і до 3,31 (2,55–4,86) – при 3-ому візиті ($p < 0,05$), що відображало активуючий вплив тіоцетаму на кортикальні структури.

При 2-ому візиті зареєстровано зниження патологічної внутрішньопівкульної синхронізації ритмів δ -діапазону (табл. Г.6) в лівій півкулі головного мозку на 9,8–11,4 % ($p < 0,01$) і правій лобово-скроневій ділянці на 13,1 % ($p < 0,05$), θ -діапазону (табл. Г.7) в обох півкулях – в лівій тім'яно-потиличній ділянці на 8,8 % ($p < 0,05$) і правій лобово-центрально-тім'яній ділянці на 4,4–8,7 % ($p < 0,05$), α -діапазону (табл. Г.8) в правій лобово-скроневій ділянці на 3,1–11,7 % ($p < 0,05$), збільшення міжпівкульної когерентності ритмів $\beta 1$ -піддіапазону (табл. Г.9) в задніх скроневих відведеннях на 7,3 % ($p < 0,05$).

Після перорального застосування тіоцетаму (впродовж 30 днів) в лікуванні хворих на ХІМ, до вище вказаних змін, які стали більш вираженими, приєдналися зниження патологічної внутрішньопівкульної синхронізації ритмів α -діапазону в лівій лобово-скроневій ділянці на 5,4–9,1 % ($p < 0,05$), $\beta 1$ -піддіапазону – в лівій скроневій ділянці на 3,0–10,0 % ($p < 0,05$). Також зареєстровано збільшення міжпівкульної когерентності

ритмів β 2-піддіапазону (табл. Г.10) в потиличних відведеннях на 9,3 % ($p < 0,05$), що свідчило про покращення інтегративної діяльності мозку.

Таким чином, застосування тіоцетама в терапії хворих на ХІМ супроводжувалось короточасним зниженням АСПР β 1-піддіапазону, стійким зниженням ВСПР β 2-піддіапазону, переважно в правій гемісфері на тлі зниження патологічної внутрішньопівкульної синхронізації ритмів δ -, θ -діапазонів в обох півкулях головного мозку, ритмів α -діапазону – в правій гемісфері, β 2-піддіапазону, переважно в лівій півкулі, з подальшим зниженням патологічної внутрішньопівкульної синхронізації ритмів α -діапазону і β 1-піддіапазону в лівій гемісфері, а також збільшенням міжпівкульної когерентності ритмів β 1- і β 2-піддіапазонів.

У роботі вивчені зміни показників системи глутатіону в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ при лікуванні тіоцетамом. Після десятиденного парентерального застосування тіоцетама встановлено достовірне зниження активності ГТ на 18,0 % ($p = 0,041$) та підвищення ГР на 45,1 % ($p = 0,021$) і ГПО на 12,3 % ($p = 0,003$) порівняно з аналогічними показниками на початку лікування; вмісти SH-груп і ВГ майже не змінилися (табл. 9.1.7).

Після завершення курсу лікування тіоцетамом, наприкінці перорального періоду прийому (3-й візит), встановлено вірогідне зниження активності ГТ на 21,2 % ($p = 0,009$) та підвищення ГР на 49,0 % ($p = 0,001$) і ГПО на 13,1 % ($p = 0,002$) порівняно з цими показниками на початку лікування. Вміст SH-груп і ВГ у плазмі крові хворих на ХІМ не змінились.

При порівнянні показників системи глутатіону в плазмі крові хворих на ХІМ при лікуванні тіоцетамом встановлено вірогідне за критерієм Фрідмана зниження активності ГТ ($p = 0,003$), підвищення активності ГР ($p = 0,002$) і ГПО ($p = 0,002$).

Таблиця 9.1.7

**Динаміка змін показників системи глутатіону в плазмі крові
у хворих на ХІМ при лікуванні тіоцетамом**

Показники	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
2-а підгрупа (n=30)							
ГТ мкмоль/ (хв* г білка)	1,94 (1,52–2,31)	1,59 (1,18–2,25)	1,53 (1,34–1,83)	0,003	0,041	0,009	>0,05
ГР мкмоль/ (хв* г білка)	0,51 (0,46–0,74)	0,74 (0,56–0,80)	0,76 (0,62–0,93)	0,002	0,021	0,001	>0,05
ГПО ммоль/ (хв* г білка)	1,99 (1,89–2,08)	2,27 (2,07–2,42)	2,29 (2,12–2,39)	0,002	0,003	0,002	>0,05
SH-групи мкмоль/ г білка	19,05 (15,59–21,52)	19,55 (17,12–21,19)	19,51 (17,53–21,59)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ВГ мкмоль/л	26,25 (21,80–30,60)	27,35 (22,80–30,20)	26,60 (24,20–29,80)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
4-а підгрупа (n=30)							
ГТ мкмоль/ (хв* г білка)	1,94 (1,68–2,19)	1,79 (1,45–2,11)	1,74 (1,61–2,02)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГР мкмоль/ (хв* г білка)	0,48 (0,40–0,65)	0,65 (0,41–0,77)	0,56 (0,44–0,66)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГПО ммоль/ (хв* г білка)	2,03 (1,76–2,28)	2,19 (1,88–2,39)	2,10 (1,93–2,31)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
SH-групи мкмоль/ г білка	19,05 (14,77–22,61)	20,69 (18,73–23,27)	20,17 (17,36–23,20)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ВГ мкмоль/л	26,05 (21,50–29,40)	24,60 (21,70–26,70)	23,45 (21,50–27,40)	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Суттєві зміни в активності глутатіон-залежних ферментів та вмісту ВГ встановлено і в гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ після курсового застосування тіоцетаму (табл. 9.1.8).

Так, після 10-денного парентерального прийому тіоцетаму також виявлено вірогідне зниження активності ГТ на 19,5 % ($p=0,001$), підвищення активності ГР на 17,1 % ($p=0,004$) і ГПО на 28,9 % ($p<0,001$), а також вмісту ВГ на 15,0 % ($p<0,001$) порівняно з цими показниками на початку лікування.

Таблиця 9.1.8

Динаміка змін показників системи глутатіону в гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ при лікуванні тіоцетамом

Показники	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
2-а підгрупа (n=30)							
ГТ мкмоль/ (хв* г Нb)	3,54 (2,62–5,13)	2,85 (2,16–3,32)	2,43 (2,06–3,65)	0,004	0,001	0,004	>0,05
ГР мкмоль/ (хв* г Нb)	1,81 (1,52–2,07)	2,12 (1,89–2,32)	2,18 (1,84–2,59)	0,007	0,004	0,001	>0,05
ГПО ммоль/ (хв* г Нb)	16,81 (12,82–19,57)	21,66 (18,00–25,46)	24,45 (19,37–28,39)	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
ВГ ммоль/л	2,00 (1,70–2,30)	2,30 (2,10–2,50)	2,40 (2,20–2,50)	<0,001	<0,001	<0,001	0,022
4-а підгрупа (n=30)							
ГТ мкмоль/ (хв* г Нb)	3,38 (2,49–5,34)	3,18 (2,29–4,25)	3,22 (2,26–4,37)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГР мкмоль/ (хв* г Нb)	1,77 (1,68–1,96)	1,97 (1,55–2,28)	1,87 (1,61–2,53)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГПО ммоль/ (хв* г Нb)	17,11 (14,94–20,13)	18,61 (14,35–22,06)	18,35 (15,82–22,09)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ВГ ммоль/л	1,90 (1,70–2,10)	2,00 (1,90–2,20)	2,00 (1,80–2,20)	0,02	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Позитивні зміни встановлено і наприкінці перорального періоду прийому тіоцетаму (3-й візит). Так, встановлено вірогідне зниження активності ГТ на 31,4 % ($p=0,004$), підвищення активності ГР на 20,4 %

($p=0,001$) та ГПО на 45,4 % ($p<0,001$), а також підвищення вмісту ВГ на 20 % ($p<0,001$) порівняно з аналогічними показниками на початку лікування (1-й візит).

При аналізі динаміки біохімічних показників (при 3-х візитах) впродовж лікування тіоцетамом виявлено вірогідне за критерієм Фрідмана зниження активності ГТ ($p=0,004$), підвищення активності ГР ($p=0,007$) та ГПО ($p<0,001$), а також підвищення вмісту ВГ ($p<0,001$) у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ (див. табл. 9.1.8).

Курсове лікування тіоцетамом пацієнти перенесли задовільно.

Проведена оцінка ефективності дії тіоцетама за шкалою загального клінічного враження у хворих на ХІМ. За цією шкалою у хворих, які приймали тіоцетам, відмічено: значне поліпшення – 53,3 %, помірне поліпшення – 33,3%, мінімальне поліпшення – 10 % та відсутність змін – 3,3 % (рис. 9.1.4).

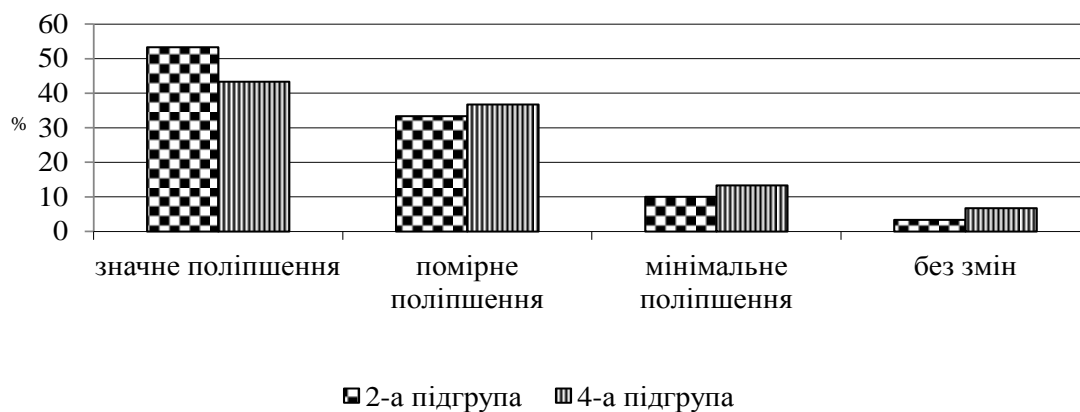


Рис. 9.1.4. Клінічна ефективність тіоцетама у хворих на ХІМ за шкалою загального клінічного враження.

Таким чином, застосування нейропротективного препарату тіоцетам у хворих на ХІМ дозою 20,0 мл внутрішньовенно крапельно в розведенні на 100,0 мл 0,9 % розчину натрію хлориду 10 днів, потім тіоцетам-форте (пірацетам 400 мг + тіотриазолін 100 мг) по 1 таблетці тричі на день

впродовж 30 днів, значно покращувало їх КФ та психоемоційний стан, що підтверджено даними комплексного нейропсихологічного тестування. А також позитивно впливало на тривалість ЛП Р300 КВП, за результатами нейрофізіологічного дослідження.

Крім того, прийом тіоцетаму мав нівелюючий вплив на клінічні прояви ХІМ, особливо значно зменшилась кількість скарг на зниження працездатності, концентрації уваги та пам'яті, швидку стомлюваність, запаморочення та головний біль.

Суттєві зміни встановлено і у системі антиоксидантного захисту організму. Так, достовірно змінилась активність глутатіон-залежних ферментів, як у плазмі крові, так і в гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ. Достовірно підвищився вміст ВГ у гемолізаті еритроцитів. Більш інтенсивні зміни вивчених показників виявлені після парентерального введення препарату. Після курсового прийому тіоцетаму 86,6 % хворих на ХІМ відмітили значне та помірне поліпшення свого стану.

Після проведеного лікування кортексином у хворих на ХІМ значно зменшилась кількість скарг на головний біль, запаморочення, похитування при ходьбі, порушення сну, дратівливість, тривогу, зросла концентрація уваги та поліпшилась пам'ять (табл. 9.1.9.).

У пацієнтів на ХІМ наприкінці спостереження (3-й візит) регресували скарги на швидку стомлюваність – 55,5 % (10 з 18), зниження концентрації уваги та пам'яті – 50,0 % (12 з 24), зниження працездатності – 50,0 % (11 з 22), тривожність – 50,0 % (9 з 18), дратівливість – 47,1 % (8 з 17), головний біль – 45,5 % (10 з 22), запаморочення – 45,5 % (10 з 22), порушення сну – 42,0 % (8 з 19) та похитування при ходьбі – 41,18 % (7 з 17).

Таблиця 9.1.9

**Характеристика змін скарг у хворих на ХІМ
при лікуванні кортексином**

Симптоми	Підгрупи пацієнтів	Візити			р (візити 1–3)
		1	2	3	
Головний біль	3-я	73,3 %	40,0 %	40,0 %	$\chi^2=8,10$; 0,004
	4-а	73,3%	50,0%	46,7%	$\chi^2=6,13$; 0,013
Запаморочення	3-я	73,3 %	43,3 %	40,0%	$\chi^2=8,10$; 0,004
	4-а	70,0%	46,7%	43,3%	$\chi^2=6,13$; 0,013
Похитування при ходьбі	3-я	56,7 %	33,3 %	33,3 %	$\chi^2=5,14$; 0,023
	4-а	60,0%	36,7%	36,7%	$\chi^2=5,14$; 0,023
Порушення сну	3-я	63,3 %	33,3 %	36,7 %	$\chi^2=6,13$; 0,013
	4-а	60,0%	40,0%	43,3%	$\chi^2=3,20$; 0,074
Зниження концентрації уваги та пам'яті	3-я	80,0 %	40,0 %	40,0 %	$\chi^2=10,8$; 0,002
	4-а	80,0%	66,7%	56,7%	$\chi^2=3,20$; 0,074
Зниження працездатності	3-я	73,3 %	33,3 %	36,7 %	$\chi^2=9,09$; 0,003
	4-а	73,3%	46,7%	53,3%	$\chi^2=3,20$; 0,074
Швидка стомлюваність	3-я	60,0 %	26,7 %	26,7 %	$\chi^2=6,75$; 0,009
	4-а	56,7%	33,3%	36,7%	$\chi^2=4,17$; 0,041
Дратівливість	3-я	56,7 %	30,0 %	30,0 %	$\chi^2=6,13$; 0,013
	4-а	53,3%	30,0%	33,3%	$\chi^2=3,20$; 0,074
Тривожність	3-я	60,0 %	26,7 %	30,0 %	$\chi^2=7,11$; 0,008
	4-а	63,3%	40,0%	46,7%	$\chi^2=2,29$; 0,131

В динаміці спостереження за пацієнтами на ХІМ, які отримували кортексин, значно зменшилась вираженість КР, про що свідчила позитивна динаміка результатів нейропсихологічного тестування (табл. 9.1.10).

Таблиця 9.1.10

**Динаміка змін показників нейропсихологічного тестування у хворих на
ХІМ при лікуванні кортексином, в балах**

Шкали, тести	Підгрупи пацієнтів	До лікування (1-й візит)	Після лікування (3-й візит)	p
Реактивна тривожність	3-я	43,77±10,37	40,20±8,83	<0,001
	4-а	43,23±10,01	42,83±9,46	>0,05
Особистісна тривожність	3-я	47,97±8,22	43,07±6,21	<0,001
	4-а	48,27±9,25	47,47±8,70	>0,05
Шкала Бека	3-я	12,13±5,42	9,77±4,42	<0,001
	4-а	11,97±6,48	11,27±6,01	0,002
MoCA	3-я	24,73±2,16	25,80±2,04	<0,001
	4-а	25,00±2,41	25,23±2,45	0,01
БТЛД	3-я	16,00 (15,00–17,00)	17,00 (16,00–18,00)	<0,001
	4-а	16,00 (14,00–17,00)	16,50 (14,00–17,00)	>0,05
ТМГ	3-я	7,50 (4,00–9,00)	9,0 (8,00–10,00)	<0,001
	4-а	7,00 (4,00–9,00)	7,50 (5,00–9,00)	>0,05

Так, достовірно збільшились оціночні сумарні бали за шкалами MoCA на 4,3 % ($p<0,001$), БТЛД на 6,3 % ($p<0,001$) та ТМГ на 20,0 % ($p<0,001$). А у хворих групи порівняння достовірно збільшився лише загальний сумарний бал за шкалою MoCA.

Покращився емоційний стан пацієнтів після лікування кортексином: вірогідно знизився загальний бал за шкалою Спілбергера–Ханіна – РТ на 8,2 % ($p<0,001$) і ОТ на 10,2 % ($p<0,001$); за шкалою Бека – на 19,5 % ($p<0,001$). Депресивні симптоми регресували у 3 пацієнтів.

Для об'єктивізації змін у когнітивній сфері в динаміці спостереження за хворими на ХІМ, які отримували кортексин, проведено нейрофізіологічне дослідження показників КВП Р300 (рис.9.3.1).

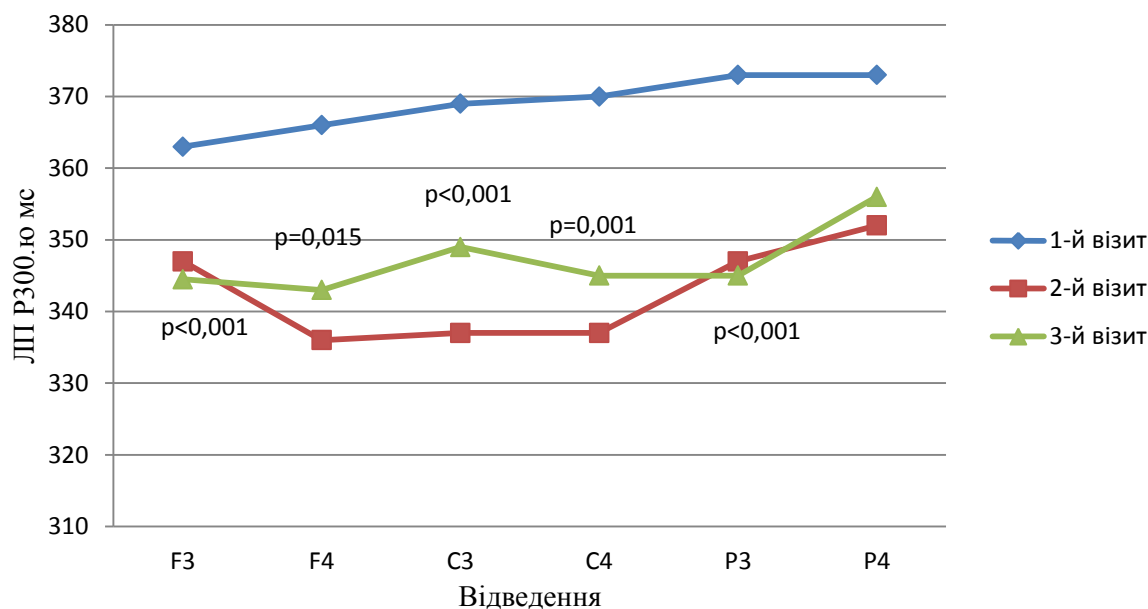


Рис. 9.1.5. Динаміка тривалості ЛП Р300 у хворих на ХІМ при лікуванні кортексином (р за критерієм Фрідмана).

Суттєві зміни в тривалості ЛП Р300 КВП встановлено навіть після десятиденного прийому кортексину (2-й візит). Вірогідно зменшилась медіана ЛП Р300 за всіма відведеннями: у лобових лівому – на 4,4 % ($p<0,001$) і правому – 8,2 % ($p<0,001$), у центральних лівому – на 8,7 % ($p<0,001$) і правому – 5,6 % ($p<0,001$), тім'яних лівому – на 7,1 % ($p<0,001$) і правому – 5,6 % ($p=0,009$) порівняно з аналогічними показниками на початку лікування (1-й візит), що свідчило про покращення стану оперативної пам'яті.

Через 1 місяць, після завершення курсу лікування кортексином (3-й візит), зберігалось достовірне зниження ЛП Р300 у лобових лівому – на 5,1 % ($p<0,001$) і правому – 6,1 % ($p=0,006$), центральних лівому – на 5,4 % ($p<0,001$) і правому – 6,8 % ($p<0,001$), тім'яних лівому – на 7,6 % ($p<0,001$) і

правому – 4,6 % ($p=0,014$) відведеннях порівняно з цими показниками на початку лікування (1-й візит).

Після завершення лікування кортексином, через 1 місяць (3-й візит), спостерігалось збільшення медіани ЛП Р300 у правому лобовому та центральних відведеннях, але її значення не досягло вірогідних відмінностей порівняно з медіаною ЛП Р300 КВП при 2-ому візиті.

Крім того, впродовж динамічного спостереження за пацієнтами, які отримували кортексин, достовірно (за критерієм Фрідмана) знизився ЛП Р300 у лобових лівому ($p<0,001$) і правому ($p=0,015$), центральних лівому ($p<0,001$) та правому ($p=0,001$), тім'яному лівому ($p<0,001$) відведеннях (див. рис. 9.1.5).

При застосування кортексину в комплексному лікуванні хворих на ХІМ при 2-ому візиті зареєстровано наступні зміни спонтанної БЕА головного мозку: зменшення негативного ЛПГ ритмів α -діапазону в лівій півкулі з $-0,27$ ($-0,42$ – $(-0,02)$) до $-0,11$ ($-0,40$ – $(-0,05)$) ($p>0,05$) і правій півкулі з $-0,19$ ($-0,41$ – $(-0,04)$) до $-0,03$ ($-0,40$ – $0,05$) ($p>0,05$), зниження патологічної внутрішньопівкульної синхронізації ритмів δ -діапазону (табл. Г.11) в лівій лобово-центрально-тім'яній ділянці на 7,2–10,3 % ($p<0,05$) і правій центрально-тім'яно-потиличній ділянці на 9,5–11,9 % ($p<0,05$), θ -діапазону (табл. Г.12) – в лівій гемісфері на 4,6–5,9 % ($p<0,05$) і правій центрально-тім'яній ділянці на 17,2 % ($p<0,05$), α -діапазону (табл. Г.13) – в лівій тім'яній ділянці на 11,4 % ($p<0,05$), β_1 - і β_2 -піддіапазонів (табл. Г.14, Г.15) в лівій півкулі відповідно на 7,0–10,2 % ($p<0,05$) і 13,6 % ($p<0,05$) на тлі збільшення міжпівкульної синхронізації ритмів β_2 -піддіапазону, переважно в лобових на 34,4 % ($p<0,05$) та скроневих на 33,3 % ($p<0,01$) ділянках головного мозку.

При 3-ому візиті зафіксовано збільшення вираженості нейрофізіологічних ефектів після застосування кортексину, у вигляді ще більшого зменшення негативного ЛПГ ритмів α -діапазону в лівій і правій півкулях відповідно до $-0,07$ ($-0,29$ – $(-0,04)$) ($p<0,01$) та $-0,07$ ($-0,27$ – $(-0,09)$)

($p < 0,01$), зниження патологічної внутрішньопівкульної синхронізації ритмів δ -діапазону в лівій гемісфері на 8,2-20,0 % ($p < 0,05$) і правій – на 13,1-18,3 % ($p < 0,05$), θ -діапазону – в лівій і правій півкулях відповідно на 10,1-13,5 % ($p < 0,05$) і 15,7 % ($p < 0,05$) (табл. 9.3.4), α -діапазону в лівій лобовій ділянці на 15,9-16,1 % ($p < 0,05$), внутрішньопівкульної когерентності ритмів β_1 - і β_2 -піддіапазонів переважно в лівій центрально-тім'яній ділянці на 10,5-14,8 % ($p < 0,05$) і 9,0–3,6 % ($p < 0,05$) відповідно на тлі збільшення міжпівкульної синхронізації ритмів β_1 -піддіапазону на 33,3-34,3 % ($p < 0,05$) і β_2 -піддіапазону на 16,7-35,3 % ($p < 0,01$) переважно в скроневих ділянках головного мозку, що свідчило про активаційний вплив кортексину на кортикальні та верхньо–стовбурові структури головного мозку.

Таким чином, після застосування кортексину спостерігались наступні зміни спонтанної БЕА головного мозку: згладжування зональних відмінностей α -ритму, зниження внутрішньопівкульної когерентності ритмів δ -, θ -діапазонів в обох півкулях, α -, β -діапазонів – в лівій гемісфері, досить стійкі збільшення міжпівкульної синхронізації ритмів β_2 -піддіапазону, які й зберігались через 1 місяць після закінчення його прийому.

Клініко-нейрофізіологічна ефективність застосування кортексину супроводжувалась позитивною динамікою біохімічних показників у системі глутатіону в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ. Так, після 10-денного застосування кортексину (2-й візит), достовірно підвищились активність ГР на 34,8 % ($p = 0,005$), ГПО на 14,9 % ($p = 0,001$), знизилась активність ГТ на 17,7 % ($p < 0,001$) та вміст SH-груп на 12,6 % ($p = 0,039$) і ВГ на 6,3 % ($p = 0,032$) в плазмі крові хворих на ХІМ порівняно з аналогічними показниками на початку лікування (табл.9.1.11).

Достовірні позитивні зміни в активності ГТ та ГПО зберігались і впродовж наступного місяця після завершення лікування. Так, при 3-ому візиті встановлено зниження активності ГТ на 13,8 % ($p = 0,001$) та

підвищення ГПО на 8,5 % ($p=0,049$) порівняно з початковими значеннями цих показників (1-й візит).

Таблиця 9.1.11

**Динаміка змін показників системи глутатіону в плазмі крові
хворих на ХІМ при лікуванні кортексином**

Показники	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
3-я підгрупа (n=30)							
ГТ мкмоль/ (хв* г білка)	1,81 (1,63–2,07)	1,49 (1,26–1,70)	1,56 (1,33–1,77)	<0,001	<0,001	0,001	>0,05
ГР мкмоль/ (хв* г білка)	0,46 (0,40–0,62)	0,62 (0,52–0,79)	0,55 (0,45–0,69)	>0,05	0,005	>0,05	>0,05
ГПО ммоль/ (хв* г білка)	2,01 (1,81–2,22)	2,31 (2,03–2,49)	2,18 (1,94–2,52)	0,039	0,001	0,049	>0,05
SH-групи мкмоль/ г білка	19,43 (16,19–21,12)	16,98 (15,11–18,67)	17,18 (16,43–18,96)	>0,05	0,039	>0,05	>0,05
ВГ мкмоль/л	26,05 (21,20–28,50)	24,40 (22,80–25,80)	24,05 (21,80–25,60)	>0,05	0,032	>0,05	>0,05
4-а підгрупа (n=30)							
ГТ мкмоль/ (хв* г білка)	1,94 (1,68–2,19)	1,79 (1,45–2,11)	1,74 (1,61–2,02)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГР мкмоль/ (хв* г білка)	0,48 (0,40–0,65)	0,65 (0,41–0,77)	0,56 (0,44–0,66)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГПО ммоль/ (хв* г білка)	2,03 (1,76–2,28)	2,19 (1,88–2,39)	2,10 (1,93–2,31)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
SH-групи мкмоль/ г білка	19,05 (14,77–22,61)	20,69 (18,73–23,27)	20,17 (17,36–23,20)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ВГ мкмоль/л	26,05 (21,50–29,40)	24,60 (21,70–26,70)	23,45 (21,50–27,40)	>0,05	0,023	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Впродовж динамічного спостереження (1-й–3-й візити) за хворими на ХІМ, які отримували кортексин (див. табл. 9.1.11), при аналізі показників

системи глутатіону в плазмі крові встановлено вірогідні за критерієм Фрідмана відмінності в активності ГТ ($p < 0,001$) та ГПО ($p = 0,039$).

Після лікування кортексином більш стійкі позитивні зміни в стані системи глутатіону спостерігались в гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ (табл. 9.1.12). Так, при 2-ому візиті встановлено достовірне зниження активності ГТ на 15,8 % ($p = 0,012$), підвищення активностей ГР на 25,8 % ($p = 0,003$) і ГПО на 29,3 % ($p = 0,002$), а також підвищення вмісту ВГ на 15,0 % ($p < 0,001$) порівняно з показниками до лікування (1-й візит).

Таблиця 9.1.12

Динаміка змін показників системи глутатіону в гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ при лікуванні кортексином

Показники	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
3-я підгрупа (n=30)							
ГТ мкмоль/ (хв* Г Нб)	3,79 (2,77–5,27)	3,19 (2,41–4,06)	3,25 (2,04–4,32)	>0,05	0,012	>0,05	>0,05
ГР мкмоль/ (хв* Г Нб)	1,78 (1,49–2,05)	2,24 (1,92–2,54)	2,05 (1,65–2,23)	0,001	<0,001	0,049	0,010
ГПО ммоль/ (хв* Г Нб)	17,52 (15,45–22,09)	22,66 (17,76–27,65)	20,00 (17,41–25,06)	0,024	0,002	0,013	>0,05
ВГ ммоль/л	2,00 (1,80–2,10)	2,30 (2,00–2,50)	2,15 (1,90–2,30)	<0,001	<0,001	0,026	<0,001
4-а підгрупа (n=30)							
ГТ мкмоль/ (хв* Г Нб)	3,38 (2,49–5,34)	3,18 (2,29–4,25)	3,22 (2,26–4,37)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГР мкмоль/ (хв* Г Нб)	1,77 (1,68–1,96)	1,97 (1,55–2,28)	1,87 (1,61–2,53)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГПО ммоль/ (хв* Г Нб)	17,11 (14,94–20,13)	18,61 (14,35–22,06)	18,35 (15,82–22,09)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ВГ ммоль/л	1,90 (1,70–2,10)	2,00 (1,90–2,20)	2,00 (1,80–2,20)	0,02	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Після завершення курсу лікування кортексином (2-й візит) в гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ встановлено достовірне підвищення активності ГР на 15,2 % ($p=0,049$), ГПО на 14,2 % ($p=0,013$), вмісту ВГ на 7,5 % ($p=0,026$), проти не виявлених достовірних його змін у плазмі крові цих хворих. Достовірні позитивні зміни в активності системи глутатіону в гемолізаті еритроцитів спостерігались і через 1 місяць після лікування (3-й візит), за виключенням активності ГТ (див. табл. 9.1.12).

При порівнянні показників системи глутатіону в гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ, які отримували кортексин, встановлено вірогідну різницю за критерієм Фрідмана в активності ГР ($p=0,001$) і ГПО ($p=0,024$), а також рівні ВГ ($p<0,001$).

Беручи до уваги те, що базисна терапія у хворих на ХІМ включає антигіпертензивні та гіполіпідемічні препарати, дезагреганти (за показами), отримані результати дослідження обґрунтовують доцільність призначення хворим на ХІМ кортексину саме таким курсом, що дозволить попередити поліпрагмазію при лікуванні хронічних форм ЦВЗ.

Проведено оцінку клінічної ефективності дії кортексину у хворих на ХІМ за шкалою загального клінічного враження та отримані такі результати: значне поліпшення – у 53,3 %, помірне поліпшення – 36,7 %, мінімальне поліпшення – 6,7 % та відсутність змін – 3,3 % (рис. 9.3.3). Не було зареєстрованих побічних ефектів або небажаних явищ у пацієнтів на ХІМ при лікуванні кортексином.

Таким чином, застосування нейропротективного препарату кортексин у хворих на ХІМ значно покращувало їх КФ, що підтверджено даними комплексного нейропсихологічного тестування та результатами нейрофізіологічного дослідження КВП Р300. Курсове лікування кортексином значно вплинуло на стан системи глутатіону, як у плазмі крові, так і в гемолізаті еритроцитів хворих. Позитивні зміни в активності глутатіон-залежних ферментів та ВГ у гемолізаті еритроцитів досліджуваних пацієнтів

спостерігались ще впродовж місяця після завершення лікування, що обґрунтовує доцільність використання кортексину в комплексному лікуванні хворих на ХІМ. Отримані результати дослідження обґрунтовують клінічну доцільність призначення кортексину хворим на ХІМ з метою попередження поліпрагмазії при лікуванні хронічних форм ЦВЗ.

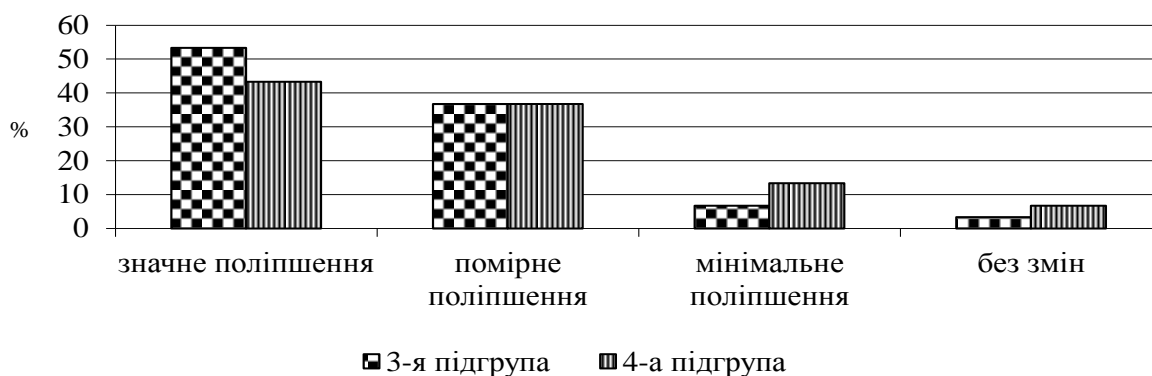


Рис. 9.3.2. Клінічна ефективність кортексину у хворих на ХІМ за шкалою загального клінічного враження.

За результатами проведеного дослідження щодо призначення нейропротективних препаратів у комплексній терапії хворих на ХІМ встановлено їх позитивний вплив на психоемоційний стан і КФ, оцінених за нейропсихологічним тестуванням та дослідженням КВП Р300, параметри спонтанної БЕА головного мозку, а також на антиоксиданту систему глутатіону крові. Однак, цим дослідженням виявлено також особливості та переваги дії кожного з обраних препаратів.

За результатами проведеного дослідження ефективності цитиколіну, тіоцетаму, кортексину встановлено певні особливості. Після курсового застосування цитиколіну в першу чергу регресували скарги на запаморочення – у 75,0 % хворих, головний біль – 66,7 %, швидку стомлюваність – 62,5 %, зниження працездатності – 60,9 %, похитування при ходьбі – 58,8 %; тіоцетаму – на швидку стомлюваність – 61,1 %, зниження

працездатності – 60,9 %, дратівливість – 53,3 %, похитування при ходьбі – 52,6 %, запаморочення – 52,4 %; а кортексину – на швидку стомлюваність – 55,5 %, зниження концентрації уваги та пам'яті – 50,0 %, зниження працездатності – 50,0 %, тривожність – 50,0 %, дратівливість – 47,1 %.

Стан КФ поліпшував кожний з призначених препаратів. Однак, більш виражені зміни встановлено після лікування цитиколіном – збільшення загального балу за шкалою MoCA 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 – знизилась рівні РТ на 8,2 % ($p < 0,001$) та ОТ на 10,2 % ($p < 0,001$). Найбільш виражену позитивну динаміку щодо скорочення на 7,0-9,4 % ($p < 0,01$) тривалості ЛП Р300 КВП встановлено після лікування тіоцетамом.

Нейрофізіологічна активність цитиколіну полягала у зниженні патологічної внутрішньопівкульної синхронізації ритмів переважно δ - і θ -діапазонів в обох півкулях; кортексин підвищує міжпівкульну когерентність ритмів β_1 - та β_2 -піддіапазонів переважно у лобово-скроневих ділянках; тіоцетам – знижував АСПР та ВСПР β_1 -піддіапазону в обох півкулях, АСПР та ВСПР β_2 -піддіапазону в правій півкулі, а також патологічну внутрішньопівкульну синхронізацію ритмів переважно δ -діапазону в обох півкулях. Нейрофізіологічна оцінка стану БЕА головного мозку дозволяє оптимізувати диференційований підхід до призначення нейропротективних препаратів з урахуванням особливостей його впливу на ЕЕГ-патерн у хворих на ХІМ.

Антиоксидантний вплив на стан системи глутатіону плазми крові, здійснив кожен із препаратів 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 підвищував кожен з досліджуваних препаратів. Виражений вплив на стан системи глутатіону в гемолізаті еритроцитів на підвищення активності ГР і ГПО, вмісту ВГ та зниження активності ГТ здійснили тіоцетам на 20,4 %, 45,6 %, 20,0 % та 31,4 % відповідно ($p < 0,01$) та цитиколін на 31,0 %, 42,1 %, 18,4 % та 31,6 % відповідно ($p < 0,01$) наприкінці лікування, при 3-му візиті. Кортексин вірогідно ($p < 0,01$), але менш інтенсивно, підвищив активність ГР на 25,8 % і ГПО на 29,3 %, вміст ВГ на 15,0 % та знизив активність 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 – з підвищенням активності ГР на 15,2 %, ГПО на 14,2 % та вмісту ВГ на 7,5 % ($p < 0,01$) порівняно з показниками на початку лікування.

Таким чином, пацієнтам на ХІМ з КР, порушенням переважно оптико-просторових функцій та тривожно-депресивним синдромом доцільно призначати кортексин або цитиколін, а пацієнтам з дисбалансом у системі антиоксидантного захисту – тіоцетам або цитиколін. Достовірний позитивний вплив кортексину на вивчені показники вже після 10-денного застосування препарату та зберігання його клініко-нейрофізіологічного ефекту впродовж місяця після лікування свідчить про доцільність застосування кортексину у хворих, базова терапія яких включає декілька антигіпертензивних препаратів, дезагреганти та/або статини за показами, для попередження поліпрагмазії та підвищення комплайенсу хворих на ХІМ до лікування.

9.2. Метод біоадаптивного управління в комплексній терапії хворих на хронічну ішемію мозку

Обстежено 55 пацієнтів на ХІМ. За нейропсихологічним тестуванням у клінічній картині хворих виявлені ЛКР (43,6 %) та ПКР (40,0 %), збережені

КФ виявлено у 16,4 %. Тривожний синдром діагностувався у 12,7 %, тривожно-депресивний – у 87,3 % пацієнтів, СВД – у 100 %.

Хворі, залежно від схеми лікування, були розподілені на 2 підгрупи: основну (n=30, середній вік – $54,13 \pm 6,65$ років) та підгрупу порівняння (n=25, середній вік – $54,88 \pm 7,30$ років). Підгрупи хворих були співставленні за віком, статтю, освітою, стадію ДЕ.

У комплексному лікуванні хворих основної підгрупи, на фоні традиційної терапії вазоактивними та метаболічними препаратами, використовували біоадаптивне управління у вигляді поєднаних курсів альфа-стимулюючого та температурно-міографічного БЗЗ-тренінгів. Впродовж місяця після виписки із стаціонару пацієнтам основної підгрупи рекомендували самостійно щоденно протягом 10–15 хвилин проводити засвоєні тренування.

У пацієнтів на ХІМ спочатку лікування (при 1-му візиті) відмічались скарги на головний біль, запаморочення, похитування при ходьбі, тривожність, дратівливість, зниження працездатності, швидку стомленість, порушення сну, зниження концентрації уваги та пам'яті. Після комплексного лікування з використанням БЗЗ-тренінгів (табл. 9.2.1) достовірно зменшилась кількість скарг на головний біль, запаморочення, похитування при ходьбі, порушення сну, дратівливість, тривожність; зросла концентрація уваги та поліпшилась пам'ять порівняно з підгрупою порівняння, в якій достовірно змінилась вираженість скарг тільки на головний біль, запаморочення та похитування при ходьбі.

За результатами аналізу даних нейропсихологічного тестування емоційного стану хворих на ХІМ, яким в комплексному лікуванні проводилась БЗЗ-терапія (табл. 9.2.2), встановлено статистично значимі позитивні зміни – суттєво знизилась рівні як РТ, так і ОТ за шкалою тривожності Спілбергера-Ханіна. Депресивні симптоми регресували у 40 % пацієнтів основної підгрупи, проти 12,0 % в підгрупі порівняння.

Таблиця 9.2.1

Динаміка скарг у хворих на ХІМ при проведенні БЗЗ-терапії

Симптом	Підгрупи хворих	Візити			р (візити 1–3)
		1	2	3	
Головний біль	Основна	76,7%	30,0%	23,3%	$\chi^2=14,06$; $<0,001$
	Порівняння	72,0%	48,0%	44,0%	$\chi^2=5,14$; 0,023
Запаморочення	Основна	70,0%	26,7%	20,0%	$\chi^2=11,53$; 0,001
	Порівняння	68,0%	40,0%	36,0%	$\chi^2=6,12$; 0,013
Похитування при ходьбі	Основна	63,3%	30,0%	26,6%	$\chi^2=9,09$; 0,003
	Порівняння	60,0%	36,0%	36,0%	$\chi^2=4,17$; 0,041
Порушення сну	Основна	63,3%	23,3%	30,0%	$\chi^2=6,75$; 0,004
	Порівняння	60,0%	40,0%	36,0%	$\chi^2=2,25$; 0,134
Зниження концентрації уваги та пам'яті	Основна	84,0%	52,0%	48,0%	$\chi^2=12,07$; 0,001
	Порівняння	80,0%	68,0%	56,0%	$\chi^2=3,20$; 0,074
Зниження працездатності	Основна	76,7%	26,7%	36,7%	$\chi^2=8,64$; 0,003
	Порівняння	72,0%	48,0%	52,0%	$\chi^2=3,20$; 0,074
Швидка стомлюваність	Основна	56,7%	23,3%	26,7%	$\chi^2=5,82$; 0,016
	Порівняння	56,0%	32,0%	32,0%	$\chi^2=4,17$; 0,041
Дратівливість	Основна	53,3%	23,3%	23,3%	$\chi^2=4,92$; 0,027
	Порівняння	52,0%	28,0%	32,0%	$\chi^2=3,20$; 0,074
Тривожність	Основна	66,7%	43,4%	40,0%	$\chi^2=6,13$; 0,013
	Порівняння	64,0%	36,0%	44,0%	$\chi^2=2,29$; 0,131

За результатом лікування в пацієнтів обох підгруп зменшилась вираженість КР, про що свідчила позитивна динаміка змін загального сумарного балу за шкалою МоСА, однак більш виражені позитивні зміни спостерігались в підгрупі пацієнтів, які отримували в комплексному лікуванні БЗЗ-тренінги.

Крім того, значно зменшились прояви вегетативної дисфункції в пацієнтів після БЗЗ-терапії: суттєво зменшився на 13,1 % ($p<0,001$) загальний бал за схемою Вейна з $41,60\pm 11,13$ до $36,17\pm 10,61$, а у хворих підгрупи порівняння загальний бал вірогідно не змінився – з $41,56\pm 15,73$ до

40,28±13,97 ($p>0,05$). Відсутність панічних атак (виявлених за опитувальником J. Katon), впродовж лікування та наступного місяця після завершення БЗЗ-терапії, відмітили 33,3 % хворих на ХІМ (на початку лікування наявність панічних атак визначино у 86,7 % хворих, а наприкінці спостереження – 53,3 %, $p=0,006$).

Таблиця 9.2.2

**Динаміка змін нейропсихологічних показників
у хворих на ХІМ після БЗЗ-терапії, в балах**

Шкали, тести	Підгрупи хворих	До лікування (1-й візит)	Після лікування (3-й візит)	p
Реактивна тривожність	Основна	47,4±9,83	42,67±10,48	<0,01
	Порівняння	45,88±8,66	45,44±7,97	>0,05
Особистісна тривожність	Основна	51,97±6,8	48,93±6,39	<0,001
	Порівняння	51,40±6,42	50,44±5,93	>0,05
Шкала Бека	Основна	13,87±4,92	10,53±3,89	<0,001
	Порівняння	13,84±5,28	13,00±4,88	<0,01
Шкала МоСА	Основна	25,77±1,65	26,6±1,40	<0,001
	Порівняння	25,20±2,25	25,44±2,31	<0,05

Виражені позитивні зміни визначено в тривалості ЛП Р300 КВП (рис. 9.2.1). Так, суттєво скоротився ЛП після 10 сеансів БЗЗ-тренінгів у всіх досліджуваних відведеннях, а в лобових та лівобічних центрально-тім'яних відведеннях тривалість ЛП продовжувала скорочуватись і впродовж наступного місяця, коли пацієнти самостійно використовували засвоєні методики, а в правих центрально-тім'яних відведеннях тривалість ЛП Р300 залишалась майже на тому ж рівні.

У хворих основної підгрупи отримано наступні вірогідні відмінності за критерієм Фрідмана в тривалості ЛП Р300 КВП за відведеннями: F3 – $p=0,003$; F4 – $p=0,015$; C3 – $p=0,008$; C4 – $p=0,016$; P3 – $p=0,010$; P4 –

$p=0,017$. Через 1 місяць після завершення БЗЗ-терапії (3-й візит) тривалість ЛП Р300 скоротилась у відведеннях: лобових лівому – на 6,3 % та правому – 4,5 %, центральних лівому – на 7,6 % та правому – 4,5 %, тім'яних лівому – на 7,1 % та правому – 5,9 %, порівняно з показниками в аналогічних відведеннях на початку лікування (при 1-му візиті).

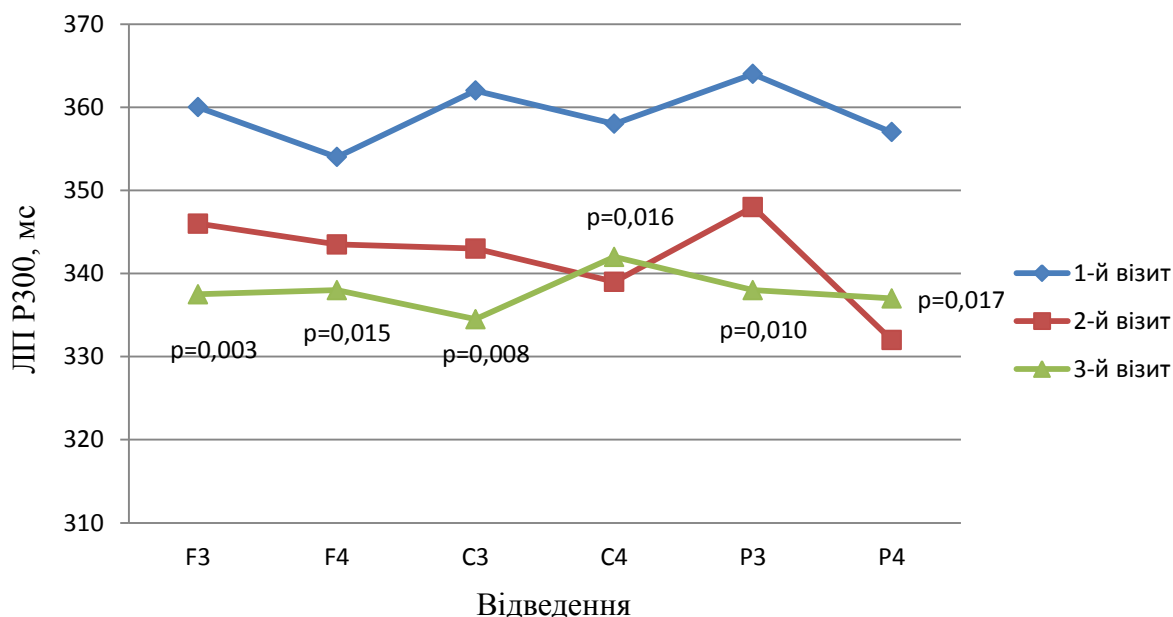


Рис. 9.2.1. Динаміка змін тривалості ЛП Р300 КВП у хворих на ХІМ, під впливом БЗЗ-терапії (p за критерієм Фрідмана).

При проведенні БЗЗ-тренінгів у комплексній терапії хворих на ХІМ, зареєстровано достовірне збільшення на 68,6 % АСПР α -діапазону в правій півкулі головного мозку при 2-ому візиті ($p<0,01$), на 41,7 % – при 3-ому візиті ($p<0,01$) і ВСПР α -діапазону в правій півкулі – на 13,3 % при 2-ому візиті ($p<0,05$), в поєднанні зі зменшенням на 20,4 % АСПР β_2 -піддіапазону в лівій півкулі головного мозку при 3-ому візиті ($p<0,05$) і АСПР β_2 -піддіапазону в правій півкулі – на 22,2 % при 2-ому візиті ($p<0,05$) (табл. Г.16).

Зміни інтегральних коефіцієнтів представлено зменшенням рівнів $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta_1+\beta_2)$ в лівій півкулі на 21,6 % при 3-ому візиті ($p<0,05$),

$(\delta+\theta)/(\alpha+\beta_1+\beta_2)$ в правій півкулі на 16,0 % при 2-ому візиті ($p<0,05$), та на 14,2 % при 3-ому візиті ($p<0,05$), θ/α в правій півкулі на 21,2 % при 2-ому візиті ($p<0,05$) на тлі зростання $\alpha/(\beta_1+\beta_2)$ в лівій півкулі на 4,2 % при 2-ому візиті ($p<0,05$), $\alpha/(\beta_1+\beta_2)$ в правій півкулі на 29,0 % при 2-ому візиті ($p<0,01$), що свідчило про збільшення представленості ритмів α -діапазону БЕА головного мозку (табл. Г.17).

Позитивний вплив БЗЗ-терапії на БЕА головного мозку також полягав і в збільшенні зональних відмінностей ритмів α -діапазону, що підтверджувалось відповідною динамікою ЛПГ ритмів α -діапазону переважно в правій півкулі головного мозку (табл. Г.18).

Таким чином, після проведеного лікувального курсу біоадаптивного управління, що включав альфа-стимулюючий та температурно-міографічний тренінги, спостерігались виражені нейрофізіологічні зміни, які були більш виражені в правій півкулі головного мозку. Після БЗЗ-тренінгів відмічено значне підвищення альфа-активності, зокрема її АСПР та ВСПР в правій півкулі головного мозку.

Більшість (77,3 %) пацієнтів основної підгрупи, які в комплексному лікуванні отримували температурно-міографічний БЗЗ-тренінг, навчилися підвищувати температуру кінчика пальця домінантної руки до 90^0 F, що свідчило про покращення периферичної вазодилатації судин; а також навчилися знижувати рівень напруги фронтального м'яза, що приводило до розслаблення перикраніальних м'язів і загальної релаксації організму пацієнтів.

Таким чином, після проведеної БЗЗ-терапії у хворих на ХІМ суттєво знизились рівні як РТ, так ОТ за шкалою Спілбергера-Ханіна, поліпшився стан КФ, оцінений за шкалою МоСА та зменшилась вираженість проявів вегетативної дисфункції, у 40 % пацієнтів регресували депресивні симптоми.

Клінічна ефективність проведення БЗЗ-терапії підтверджувалась і достовірними нейрофізіологічними змінами: скоротилась тривалість ЛП Р300

КВП та підвищилась альфа-активність БЕА головного мозку переважно у правій півкулі, що можливо сприяло розвитку позитивних психоемоційних реакцій.

Метод біоадаптивного управління, проведений як самостійна, або додаткова немедикаментозна поведінкова методика при лікуванні хворих на ХІМ, довів свою ефективність для корекції психоемоційного стану, КФ і проявів СВД, змін нейрофізіологічних параметрів головного мозку, зі збереженням позитивного результату впливу на ці зміни впродовж наступного місяця, за умови щоденних короткотривалих (15 хвилинних) тренувань.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На сьогодні ХІМ залишається глобальною медико–соціальною проблемою для всього людства. Постаріння населення планети, «омолодження» провідних етіологічних чинників (АГ та атеросклерозу) і поширеність нових визнаних альтернативних чинників ризику (психоемоційний стрес, ГГЦ) розвитку судинної церебральної патології призвели до значного зростання в структурі ЦВЗ саме хронічних повільно прогресуючих форм. Високі показники смертності та інвалідності внаслідок ускладнень (мозкових інсультів та судинної деменції), величезні витрати на лікування, реабілітацію, догляд за хворими обумовлюють актуальність ранньої діагностики та своєчасного призначення патогенетично обґрунтованої терапії для попередження тяжких ускладнень і прогресування ХІМ.

Уточнення патогенезу ХІМ та визначення предикторів прогресування хвороби дозволить ефективно вплинути на лікувально–діагностичну тактику. На сьогодні багатьма дослідженнями доведено багатофакторність механізму розвитку ХІМ [147, 163, 209, 212, 316, 409]. Але жоден з вивчених факторів в цілому не пояснює розвиток і вираженість КР та психоемоційних порушень, як ранніх та найбільш поширених проявів ХІМ, клінічних особливостей при різних стадіях ДЕ, що підтверджує складність проблеми вивчення механізму виникнення та прогресування ХІМ і обумовлює подальші дослідження. Тому, пріоритетним напрямком сучасної неврології є уточнення аспектів патогенезу, визначення предикторів прогресування ХІМ, проведення ранньої діагностики та ефективної терапії у цієї категорії хворих.

Чисельні фундаментальні наукові праці присвячені питанням етіології, патогенезу, клінічних особливостей, лабораторної та інструментальної діагностики, лікування, профілактики ХІМ [30, 76, 146, 148, 187, 270]. Але й на сьогодні залишаються маловивченими, або отримані суперечливі дані

досліджень про зміни вмісту біомаркерів (ГЦ, білка S100B та антитіл до NR-2 пептиду) та стану ендогенної антиоксидантної системи глутатіону, яка відіграє провідну роль у нівелюванні проявів основної патогенетичної ланки розвитку і прогресування ХІМ – оксидативного стресу, що й обумовлює необхідність їх подальшого ретельного вивчення залежно від стадії ДЕ, вираженості КР, структурних змін головного мозку і судинної стінки БЦА. Інтегральне з'ясування цих аспектів, з одночасним вивченням нейрофізіологічних змін у головному мозку, дасть змогу обґрунтувати патогенетичну направленість нейропротективної терапії, з урахуванням її впливу на систему глутатіону в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів, вираженість КР, психоемоційний стан у хворих на ХІМ.

З метою уточнення концепції патогенезу ХІМ, оптимізації діагностичних заходів шляхом вивчення молекулярно-біохімічних, клініко-нейропсихологічних, гемодинамічних, нейрофізіологічних та нейровізуалізаційних особливостей у хворих на різні стадії ДЕ, визначення молекулярно-біохімічних чинників прогресування ХІМ, обґрунтування диференційованої нейропротективної терапії та методу біоадаптивного управління в комплексній терапії пацієнтів цієї категорії обстежено 405 осіб, серед яких 355 хворих на ХІМ (основна група) на фоні атеросклерозу церебральних судин та АГ. Діагноз формулювався у відповідності до класифікації судинних уражень головного мозку МКХ–Х та підтверджувався даними інструментального і лабораторного обстежень (КТ/МРТ головного мозку, ДС брахіоцефальних судин, обстеження очного дна, ліпідного спектру, коагулограми). 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 (28 жінок та 22 чоловіків) без клінічних ознак ЦВЗ. Середній вік – $52,30 \pm 8,51$ років.

Відомо, що патоморфологічним субстратом ХІМ є ішемічні зміни у нейронах, їх вогнищеві та дифузні ушкодження з утворенням гліальних рубців, ураженням мієліну та аксонів волокон, які утворюють білу речовину головного мозку [375]. Дифузні зміни білої речовини головного мозку призводять до роз'єднання коркових та підкоркових церебральних структур, що й обумовлює характерну клінічну картину ХІМ з наявністю когнітивних, емоційно-афективних, вегетативних та інших неврологічних розладів. Крім того, ішемічні зміни білої речовини головного мозку призводять до вторинної церебральної атрофії [414]. Гострі порушення мозкового кровообігу, з подальшим утворенням постішемічних кіст, також сприяють прогресуванню ХІМ [465].

За результатами КТ і МРТ, нейровізуалізаційні структурні зміни головного мозку виявлено у 81,7 % хворих на ХІМ: розширення субарахноїдальних просторів та шлуночкової системи – 14,4 %, лейкоареоз – 20,8 %, постішемічні 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 структурні зміни головного мозку були відсутніми (пацієнти на ДЕ I ст.). Наукові дані та клінічний досвід свідчать, що клінічні прояви ХІМ не завжди підтверджуються характерними змінами КТ- та МРТ- досліджень, тому треба виважено відноситись до діагностичної значимості нейровізуалізаційних методів, особливо при ранній стадії ДЕ, коли встановлення вірного діагнозу потребує об'єктивної оцінки клінічних проявів та даних апаратних методів дослідження [198].

В клінічній картині хворих на ХІМ були виявлені ЛКР (40,8 %) та ПКР (49,3 %), у 9,9 % КФ були збереженими. КР та психоемоційні порушення є облігатними та ранніми проявами ХІМ, які значно впливають на якість життя, працездатність та соціальну адаптацію пацієнтів [77, 131, 150, 197, 207, 209]. Тому на сьогодні є актуальним комплексний підхід до ранньої діагностики цих порушень, не тільки методами нейропсихологічного тестування, а й методами нейрофізіологічного обстеження, що дозволяє об'єктивно встановити вираженість КР та дає змогу своєчасно призначити адекватну терапію, з динамічною оцінкою її ефективності [42, 51, 103, 192, 254, 463].

Емоційні порушення, через підвищення рівня тривоги та пов'язаних з нею труднощами зосередитись, невпевненістю й очікуванням невдачі підсилюють вираженість КР. Взаємозв'язок когнітивних та емоційних порушень досить складний, тому що обидва види психічних розладів пов'язані спільними патогенетичними факторами (феноменом роз'єднання коркових та підкоркових церебральних структур і вторинною лобовою дисфункцією) [58, 94, 97, 150]. Зв'язки дорсолатеральної лобової ділянки та стріарного комплексу беруть участь у формуванні позитивного емоційного підкріплення при досягненні мети діяльності, а порушення цих зв'язків, внаслідок роз'єднання, призводить до недостатності позитивного підкріплення і, як результат, до хронічної фрустрації, що і є передумовою виникнення депресії [266]. При ХІМ патогенез психоемоційних розладів складний і гетерогенний. Вираженість депресивних симптомів залежить від стадії хвороби та вираженості неврологічних розладів [75, 266].

При неврологічному обстеженні у хворих на ДЕ І 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 %, ЛКР – 60,0 % та 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 ВСА (40,2 %) та правої ВСА (20,7 %), вертебрально-базиллярному (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. РТ – $43,92 \pm 9,53$ і 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.

За результатом проведеного дослідження 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 у 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. внаслідок перенесеного інфаркту мозку, в яких переживання з приводу обмеження рухових можливостей та прогресування КР, внесли додатковий внесок у формування депресивних

симптомів на фоні вторинної лобової дисфункції, яка визначається біологічною передумовою депресії при ХІМ [75, 266].

За результатами нейропсихологічного тестування, проведеного у всіх пацієнтів основної групи, при прогресуванні стадії ДЕ відмічено достовірне зниження загального сумарного балу за скринінговими шкалами: MMSE ($p < 0,001$), MoCA ($p < 0,001$), БТЛД ($p < 0,001$), ТМГ ($p = 0,001$) та збільшення середнього часу на пошук чисел за таблицями Шульте ($p < 0,001$), що узгоджується з даними інших авторів [110, 131].

В структурі когнітивного дефіциту у хворих на ХІМ 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. 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 ($r = 0,56$, $p < 0,01$).

Відомо, що інфаркт мозку або прогресуючий лейкоареоз призводять до розвитку та прогресуванню судинних КР [61, 78, 150, 197, 396]. Залежно від структурних змін головного мозку встановлено вірогідні різниці за критерієм Краскела-Уолліса в загальному балі скринінгових шкал: MoCA ($p = 0,003$) та БТЛД ($p < 0,001$).

Встановлено вірогідне зниження сумарного балу за шкалою MoCA у хворих з постішемічними кістами ($p < 0,001$), із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи ($p < 0,001$) порівняно з сумарним балом у хворих без нейровізуалізаційних змін головного мозку, а також вірогідне зниження сумарного балу за шкалою MoCA в хворих з постішемічними кістами ($p = 0,004$), пацієнтів із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з

розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи ($p=0,014$) порівняно з цим показником у хворих тільки з лейкоареозом.

Визначено зниження загального балу за БТЛД у хворих із розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи на 5,9 % ($p=0,046$), з постішемічними кістами на 5,9 % ($p<0,001$) і з поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням лікворовмісних просторів на 11,8 % ($p<0,001$) порівняно з показником у хворих без нейровізуалізаційних змін головного мозку, а також вірогідне зниження сумарного балу за БТЛД у пацієнтів з постішемічними кістами порівняно з сумарним балом у пацієнтів із розширенням тільки лікворовмісних просторів на 6,3 % ($p=0,003$) та хворих з лейкоареозом на 9,0 % ($p<0,001$).

Встановлено достовірне збільшення середнього часу на пошуку чисел за таблицями Шульте у хворих з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи на 11,4 % ($p=0,001$), лейкоареозом на 10,0 % ($p=0,001$), постішемічними кістами на 23,1 % ($p<0,001$), із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи на 16,1 % ($p<0,001$) порівняно з часом на пошук чисел у хворих без нейровізуалізаційних змін головного мозку. А у хворих із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням лікворовмісних просторів встановлено збільшення середнього часу на пошук чисел за таблицями Шульте на 5,6 % ($p<0,001$) порівняно з показником у хворих з наявністю тільки лейкоареозу. Наявність постішемічних кіст у хворих на ХІМ обумовила уповільнення середнього часу на пошук чисел за таблицями Шульте на 6,0 % ($p=0,008$) порівняно навіть з показником часу у хворих із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи.

Погіршення психоемоційного стану, у вигляді вираженого зростання депресивних симптомів, виявлено у хворих з постішемічними кістами. Так, у них встановлено вірогідно вищий на 22,2 % ($p=0,042$) загальний бал за шкалою Бека порівняно з показником у хворих без нейровізуалізаційних змін головного мозку.

Таким чином, ушкодження мозкової тканини внаслідок хронічної церебральної ішемії негативно впливало на КФ та психоемоційний стан пацієнтів. Найнижчі бали за скринінговими нейропсихологічними шкалами та найменшу швидкість пошуку чисел за таблицями Шульте встановлено у хворих з вираженими нейровізуалізаційними структурними змінами головного мозку – постішемічними кістами й з поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи.

На сьогодні у хворих на ХІМ ранню діагностику КР, поряд з нейропсихологічним тестуванням, забезпечує сучасний неінвазивний метод обстеження КФ – КВП Р300, який дозволяє під час обстеження уникнути суб'єктивного впливу, як дослідника так і досліджуваного. У наукових роботах доведено, що хвиля Р300 КВП під час обробки значимого стимулу асоційована з когнітивними процесами. Параметри КВП Р300 дозволяють досить об'єктивно оцінити функціональний стан структур головного мозку, які є морфологічним субстратом для когнітивних процесів [41].

У хворих на ХІМ достовірно вищою була тривалість ЛП N2 на 10,7-14,0 % ($p<0,001$) та ЛП Р300 на 8,7-10,3 % ($p<0,001$) КВП порівняно з показниками контрольної групи. Міжпікова амплітуда N2/Р300 КВП у хворих на ХІМ мала тенденцію до зниження, але вірогідних відмінностей не встановлено. Виявлені зміни свідчили про порушення оперативної пам'яті у хворих на ХІМ.

За результатами нейрофізіологічного дослідження, в міру прогресування стадії ДЕ спостерігалось достовірне, за критерієм Краскела-

Уолліса, подовження тривалості ЛП N2 ($p < 0,05$) у переважної більшості відведень (за виключенням С3 та Р3) та ЛП Р300 ($p < 0,05$) у всіх відведеннях. Збільшення тривалості ЛП Р300 вважається доказом уповільнення психічних процесів та в клінічній практиці використовується як нейрофізіологічний показник ефективності лікування [41].

Виявлено достовірне зниження амплітуди N2/P300 КВП у 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 відведеннях ($p = 0,017$) у хворих на ДЕ III ст. порівняно з аналогічним показником у хворих на ДЕ I ст. За іншими відведеннями спостерігалась тенденція до зниження амплітуди N2/P300 КВП у міру прогресування стадії ДЕ.

У літературі наведені суперечливі дані щодо значень амплітуди КВП Р300 залежно від віку, як їх зниження [302], так і відсутність змін у різних вікових групах [457]. Значимої міжпівкульної асиметрії показників КВП Р300 (ЛП N2, ЛП Р300 та амплітуди N2/P300) у хворих на ХІМ за результатами проведеного дослідження не виявлено, що узгоджується з результатами інших авторів [40].

У переважної більшості хворих на ХІМ спостерігалось перевищення вікових значень ЛП N2 та ЛП Р300 КВП (визначених за Р. Anderer et al., 1996) [286] – 80,6 % та 64,6 % відповідно. Більш виражених змін зазнав ЛП N2, який пов'язується з впізнанням та диференціюванням стимулу. Подовження його тривалості встановлено у 68,3 % пацієнтів на ДЕ I ст., 85,3 % – ДЕ II ст. та 87,7 % – на 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 за критерієм Краскела–Уолліса 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 Р300 встановлено вірогідне подовження ЛП N2 у хворих із ПКР на 4,3-9,8 %

($p < 0,05$) порівняно з показником у хворих із ЛКР, на 6,3-11,6 % ($p < 0,05$) порівняно з показником у пацієнтів зі збереженими КФ, а також подовження ЛП Р300 у хворих з ПКР на 4,5-8,6 % ($p < 0,05$) порівняно з показником у хворих з ЛКР та на 6,4-11,5 % ($p < 0,05$) порівняно з показником у пацієнтів зі збереженими КФ. Достовірної різниці між ЛП піків КВП Р300 у хворих зі збереженими КФ та ЛКР не визначено. Стосовно амплітуди N2/P300 вірогідної різниці між цими хворими не встановлено, лише мала тенденція до зниження зазначеного показника в міру розвитку та прогресування КР.

За результатами проведеного нейрофізіологічного дослідження виявлено прямий кореляційний зв'язок між віком пацієнтів і ЛП N2 ($r = 0,25$, $p < 0,05$) та ЛП Р300 ($r = 0,33$; $p < 0,05$), стадією ДЕ і ЛП N2 ($r = 0,25$, $p < 0,05$) та ЛП Р300 ($r = 0,30$, $p < 0,05$), що узгоджується з даними інших авторів [40, 192, 457].

При зіставленні результатів нейропсихологічного тестування та даних нейрофізіологічного дослідження КВП Р300 виявлено наступні зворотні кореляційні зв'язки: між загальним балом за шкалою MMSE і ЛП Р300 ($r = -0,26$, $p < 0,05$); загальним балом за БТЛД і ЛП N2 ($r = -0,25$, $p < 0,05$) та ЛП Р300 ($r = -0,25$, $p < 0,05$); загальним балом за шкалою MoCA і ЛП N2 ($r = -0,27$, $p < 0,05$) та ЛП Р300 ($r = -0,32$, $p < 0,05$). У роботах інших авторів також відмічено зворотний кореляційний зв'язок між ЛП Р300 і загальним балом за шкалою MMSE [40, 395] та БТЛД і ТМГ [84]. Проте, в проведеному дослідженні відмічено відсутність зв'язку між загальним балом ТМГ та показниками ЛП КВП, а також загальними балами вище зазначених шкал та амплітудою N2/P300 КВП.

При зіставленні нейровізуалізаційних змін та нейрофізіологічних показників КВП визначено достовірну ($p < 0,001$ за критерієм Краскела-Уолліса) різницю тривалості ЛП N2 у хворих на ХІМ з нейровізуалізаційними змінами.

Виявлено достовірне подовження середньої тривалості ЛП N2 КВП у хворих із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи порівняно з показником у пацієнтів без структурних змін головного мозку на 8,0 % ($p=0,001$), а також у пацієнтів, які мали тільки розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи на 7,2 % ($p=0,001$) і у хворих з лейкоареозом – на 9,6 % ($p=0,003$). Визначено достовірне подовження середньої тривалості ЛП N2 КВП у хворих з наявністю постішемічних кіст порівняно з пацієнтами без структурних змін головного мозку на 8,9 % ($p=0,034$) та хворими з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи на 8,2 % ($p=0,026$).

Встановлено вірогідне подовження середньої тривалості ЛП P300 КВП у хворих із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи на 7,3 % ($p=0,002$), у пацієнтів з наявністю постішемічних кіст на 7,7 % ($p=0,003$) порівняно з показником у хворих без структурних змін головного мозку.

Крім того, встановлено вірогідне зниження амплітуди N2/P300 у хворих з лейкоареозом на 6,0 % ($p=0,020$), постішемічними кістами на 3,0 % ($p=0,002$) та із поєднанням вогнищевих і дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та шлуночкової системи на 6,6 % ($p=0,009$) порівняно з показником у пацієнтів без структурних змін головного мозку, що свідчило про зниження активної уваги та обсягу оперативної пам'яті у цих пацієнтів.

Поряд з когнітивними та психоемоційними розладами, «ядро» клінічної картини ХІМ складають і вегетативні порушення [274], які є пусковими факторами її розвитку, присутні як при ранніх стадіях ДЕ, так і супроводжують подальше прогресування захворювання [89, 154]. Вегетативна дисфункція при порушеннях мозкового кровообігу обумовлена

як прямим ураженням надсегментарних структур ВНС, так і нейрометаболічними змінами внаслідок стресорних механізмів. Зміни, що виникають у регулюючих відділах ВНС передують гемодинамічним, енергетичним та метаболічним порушенням [165, 218].

За тестуванням 133 хворих на ХІМ за схемою Вейна, у 78,9 % виявлено дисфункцію ВНС, яка проявлялась насамперед змінами в серцево-судинній системі. Загальний бал оцінки за схемою Вейна 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.

Наявність вегетативних симптомів у клінічній картині хворих на ХІМ потребувала їх об'єктивної оцінки, якою на сьогодні вважається метод ВШВП [27, 41].

За результатом нейрофізіологічного дослідження ВШВП у 55 хворих на ХІМ встановлено, що при ДЕ I переважала парасимпатикотонія (57,9 %), що узгоджується з результатом дослідження Мокіної Т.В., 2009 [152], в якому зазначається переважання парасимпатикотонії у хворих на ДЕ I та II ст. Проте, в іншому дослідженні показано переважання симпатикотонії у хворих на ДЕ II ст. [89].

За результатом даного дослідження відмічено тенденцією до збільшення відсоткового співвідношення пацієнтів з симпатикотонією у міру прогресування стадії, що можливо трактувати як прагнення нервової системи до відновлення і збереження резервних можливостей організму на ранніх стадіях хронічної цереброваскулярної патології. При прогресуванні ХІМ відбувалась активація ерготропних центрів, що призводило до підвищення рівня «гормонів стресу» та поглиблення вираженості судинної патології [244]. Симпатикотонія переважала в 76,9 % хворих на ДЕ III ст. За літературними джерелами гостра ішемія мозку активує симпато-адреналову

та гіпоталамо-гіпофізарну системи, що і призводить до дисбалансу симпатичних та парасимпатичних ланок ВНС, з симпатичною спрямованістю ВНС у хворих на інсульт [39, 218, 222, 320].

Достовірно довшу тривалість ЛП ВШВП встановлено у хворих на ДЕ I ст. на 36,4% ($p=0,048$) та ДЕ II ст. на 31,8% ($p=0,045$) порівняно з показником у пацієнтів на ДЕ III ст. Слід зазначити, що у пацієнтів на ДЕ III ст., які перенесли півкульний інсульт, показники ВШВП з контрлатеральної вогнищу сторони мали деформовану, поліфазну форму відповіді, знижену амплітуду, збільшену тривалість ЛП, що збігається з даними літератури [167]. При перенесених стовбурових інсультах подібних особливостей в проведеному дослідженні не зареєстровано. У хворих на ДЕ III ст. переважала симпатикотонія, що свідчило про функціональну перебудову вегетативної регуляції організму у відповідь на мозкову катастрофу [14].

Встановлено достовірне на 29,2 % ($p=0,035$) збільшення тривалості ЛП ВШВП у хворих на ДЕ з ПКР, що пояснювалось пригніченим впливом кори лобової ділянки на показники ВШВП, порівняно із пацієнтами з ЛКР, в яких, ймовірно, переважала активуюча імпульсація кори тім'яної ділянки. За аналізом результатів нейропсихологічного тестування пацієнтів на ХІМ, залежно від спрямованості тону ВНС, достовірних відмінностей у показниках загального балу за шкалами MMSE, MoCA, БТЛД, шкалами Спілбергера–Ханіна і Бека не виявлено. Також, не визначено кореляційних зв'язків між показниками ВШВП і бальними оцінками вище зазначених шкал. Але у роботі Чацкої А.В. із співавт., 2013 [176] відмічена кореляція за параметром тривоги із симпатичною складовою А2 ВШВП.

Виявлено зворотні помірні кореляційні зв'язки між наступними показниками ВШВП: амплітудою першої фази ВШВП (вегетативної відповіді) та тривалістю ЛП Р300 КВП у центральних відведеннях ($r=-0,35$, $p<0,05$); амплітудою першої фази ВШВП і тривалістю ЛП Р300 КВП у тім'яних відведеннях ($r=-0,32$, $p<0,05$); тривалістю висхідної частини другої

фази і тривалістю ЛП Р300 КВП у тім'яних відведеннях ($r=-0,32$, $p<0,05$); тривалістю висхідної частини другої фази та діастолічним АТ ($r=-0,32$, $p<0,05$); часом повернення в початковий стан і АСПР α -діапазону ($r=-0,36$, $p<0,05$); часом повернення в початковий стан та ВСПР α -діапазону ($r=-0,33$, $p<0,05$). За результатами інших досліджень виявлено зворотні кореляційні зв'язки між показниками ВШВП і показниками метаболізму – ІМТ, гліколізованим гемоглобіном, ХС ЛПНЩ і ТГ [176] та відмічена асоціація дисліпідемії із симпатичною спрямованістю ВНС [378]. За результатами проведеної роботи також виявлено зворотні кореляційні зв'язки між тривалістю ЛП ВШВП та рівнем ТГ ($r=-0,31$, $p=0,032$), тривалістю низхідної частини другої фази ВШВП та ІМТ у пацієнтів на ХІМ ($r=-0,32$, $p=0,019$).

Відомо, що ВНС є ієрархічною системою автоматичного регулювання роботи органів та систем [27]. Завдяки функції ВНС об'єкти регулювання прагнуть відновити початковий стан або перейти на більш високий адаптивний рівень при різних стресових станах [41]. В процесі вегетативного регулювання беруть участь три блоки: парасимпатичний (гомеостаз), симпатичний (адаптація), центральний (загальне управління), при цьому центральний рівень регуляції представлений не тільки лімбіко-ретикулярною системою, але й корою лобових та тім'яних ділянок головного мозку, які впливають на регуляцію діяльності ВНС [27, 41, 167].

Таким чином, показники ВШВП в цілому дозволяють проводити оцінку роботи всіх блоків вегетативної регуляції, з достовірним підтвердженням наявності вегетативної дисфункції та визначенням спрямованості загального тону ВНС. У міру прогресування ХІМ відзначається превалювання симпатичної спрямованості тону ВНС.

Виявлено достовірне ($p=0,035$) збільшення тривалості ЛП ВШВП у хворих з ПКР. Встановлено зворотні кореляційні зв'язки між тривалістю ЛП ВШВП і рівнем ТГ; амплітудами вегетативних відповідей і тривалістю ЛП

Р300 КВП; часом повернення в початковий стан ВШВП і АСПР, ВСПР α -діапазону БЕА головного мозку.

За результатом дослідження встановлено дисбаланс вегетативного реагування з превалюванням парасимпатикотонії при 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, призводять до стійкої переваги симпатичної направленості вегетативного тонусу.

Виявлені КР у хворих на ХІМ знайшли відображення в змінах функціонального стану головного мозку. Останніми роками вжито спроби визначення електрофізіологічних кореляторів порушень КФ [21, 100, 166, 333, 369, 450], але залишаються обмеженими данні про зміни БЕА головного мозку залежно від вираженості КР та стадії ДЕ.

Враховуюче те, що одним із методів об'єктивізації механізмів функціональної компенсації та адаптації в ішемізованому мозку є комп'ютерна (кількісна) ЕЕГ [344, 428], проведено дослідження стану БЕА головного мозку в 271 пацієнтів на ХІМ та 50 осіб без клінічних ознак ЦВЗ.

У хворих на ХІМ при спектральному аналізі спонтанної БЕА головного мозку встановлено збільшення АСПР повільно–хвильової активності переважно в правій півкулі: δ -діапазону на 23,7 % ($p < 0,01$) та θ -діапазону на 32,7 % ($p < 0,01$) порівняно з показниками контрольної групи, які поєднувались з більш високими значеннями АСПР $\beta 1$ -піддіапазону в правій півкулі на 33,5 % ($p < 0,01$), АСПР $\beta 2$ -піддіапазону в лівій і правій півкулях на 33,3 % та 39,0 % відповідно ($p < 0,01$), порівняно з контрольною групою, що можливо свідчило про зниження активності таламо–кортикальних синхронізуючих систем та підсилення активуючого впливу мезенцефальної ретикулярної формації.

Залежно від стадії ДЕ виявлено певні особливості БЕА головного мозку. Так, у хворих на ДЕ II 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 ЛПГ ритмів α -діапазону ($p < 0,05$), а також зниження внутрішньопівкульної і міжпівкульної когерентності ритмів δ -діапазону на 13,0-17,1 % ($p < 0,01$) та 9,8-14,4 % ($p < 0,01$) відповідно, в меншій мірі – внутрішньопівкульної та міжпівкульної 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 переважно в скронево-центрально-тім'яних відведеннях на 10,2-11,8 % ($p < 0,01$), міжпівкульної когерентності ритмів α -діапазону переважно у лобових відведеннях на 12,7 % ($p < 0,01$) та внутрішньопівкульної когерентності ритмів β_1 -піддіапазону в лобово-тім'яно-центрально-скронево-тім'яних ділянках на 7,1-12,7 % ($p < 0,05$) порівняно з хворими на ДЕ I ст. 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, порівняно з хворими на ДЕ II ст., зниження ВСПР β_1 -піддіапазону в лівій та правій півкулях відповідно на 18,9 % ($p < 0,05$) та 23,6 % ($p < 0,05$), 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 % ($p < 0,01$) та β_1 -піддіапазону на 15,2-15,9 % ($p < 0,01$), а також 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 % ($p < 0,01$) та β_1 -піддіапазону на 8,3-13,5 % ($p < 0,01$) порівняно з хворими на ДЕ I ст.; та більш низькі значення міжпівкульної когерентності ритмів β_1 -піддіапазону порівняно з хворими на ДЕ II ст., що обумовлено більш вираженими структурними змінами головного мозку у хворих на ДЕ

III ст. Зниження когерентності за всіма ритмами EEG-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.

Для хворих на ХІМ з ЛКР були характерні наступні зміни EEG-патерна: зниження АСПР α -діапазону переважно в лівій півкулі в поєднанні зі збільшенням ВСПР θ -діапазону та інтегрального коефіцієнту θ/α переважно у правій гемісфері на фоні зменшення міжпівкульної синхронізації ритмів δ -діапазону в лобово-скроневих ділянках. А в пацієнтів на ХІМ з ПКР встановлено зміни структури 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 EEG-патерна у хворих із ПКР та відображало погіршення функціонального стану головного мозку.

За результатом проведеного дослідження визначено слабкий прямий кореляційний зв'язок між ВСПР β 1-піддіапазону лівої та правої півкуль і загальним балом за БТЛД ($r=18$, $p<0,05$). У дослідженні Бугрової С.Г., 2008 [21] встановлено помірний зворотний кореляційний зв'язок між АСПР θ -діапазону та рівнем когнітивного дефіциту, який визначений за шкалою MMSE та БТЛД. Рядом досліджень доведено, що значимі кореляційні зв'язки між EEG-патерном і показниками нейропсихологічного тестування КФ встановлено лише при виражених КР – деменції [332, 399].

Важлива роль в патогенезі ХІМ та механізмах компенсації порушень мозкового кровотоку належить стану судинної стінки БЦА та церебральній гемодинаміці [18, 46, 198, 308]. Вивчення особливостей стану судинної стінки БЦА та церебральної гемодинаміки проведено у 355 хворих на ХІМ (основна група) та 50 осіб без клінічних ознак ЦВЗ (контрольна група).

Відомо, що атеросклеротичне ураження екстракраніальних відділів БЦА, як стенозуюче так і нестенозуюче, підвищує ризик судинних ускладнень [29].

Використання ДС БЦА у хворих з атеросклерозом, АГ, остеохондрозом шийного відділу хребта дозволяє діагностувати патологічні деформації сонних і хребетних артерій, які при підвищенні АТ можуть проявляти себе подібно стенозам та сприяти локальним порушенням гемодинаміки у дистальних відділах артерій [132, 236]. Одною з найбільш ранніх ознак гіпертонічної полімакроангіопатії є деформації екстракраніальних сегментів БЦА [29, 221]. Враховуюче те, що патологічні деформації БЦА займають друге місце в структурі причин цереброваскулярної недостатності [46, 308], проведено вивчення їх виду та локалізації. Так, деформації БЦА виявлено в переважній більшості (94,6 %) пацієнтів на ХІМ, деформації правої ЗСА візуалізувались у 71,3 %, лівої ЗСА – 62,8 %, правої ВСА – 63,9 %, лівої ВСА – 67,6 %, правої ХА – 85,9 % та лівої ХА – 86,8 %. С-подібні деформації сонних артерій спостерігались вірогідно частіше в лівій ЗСА ($p < 0,001$), правій ВСА ($p = 0,002$) та лівій ВСА ($p < 0,001$). Серед хворих макросудинні зміни БЦА візуалізувались у 93,9 % пацієнтів на ДЕ I ст., 94,3 % – ДЕ II ст. та 96,3 % – ДЕ III ст. За результатами дослідження стенозуюче ураження сонних артерій виявлено у 104 (29,3 %) пацієнтів. Окклюзія або критичний стеноз (70–99 %) сонних артерій за даними ДС БЦА не візуалізувались.

За даними ДС БЦА потовщення КІМ ЗСА візуалізовано у 98 (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 ($p < 0,001$ за критерієм Краскела-Уолліса) потовщення КІМ ЗСА, а також помірні прямі кореляційні зв'язки між товщиною КІМ БЦА та стадією ДЕ ($r = 0,39$, $p < 0,01$), віком пацієнтів ($r = 0,44$, $p < 0,01$). Прямий кореляційний зв'язок між товщиною КІМ та віком пацієнтів відмічали й інші дослідники [273, 305, 370].

Збільшення товщини КІМ у хворих на ХІМ є не тільки наслідком атеросклеротичного ураження судин, а й відповіддю на збільшення потоку крові та напруги артеріальної стінки при АГ, що призводить до ремоделювання судин [8]. Тому при діагностиці стану артеріального русла хворого недостатньо визначати тільки товщину КІМ, а необхідно вимірювати й діаметр судин [312].

У хворих на ХІМ встановлено вірогідне збільшення на 7,1% ($p=0,034$) діаметру правої ЗСА, а діаметр лівої ЗСА мав лише тенденцію до збільшення порівняно з контрольною групою. У міру прогресування стадії ДЕ визначено збільшення діаметру правої на 13,8 % ($p<0,001$) та лівої ЗСА на 10,5 % ($p<0,001$). Встановлено вірогідні різниці між діаметрами ЗСА в пацієнтів на різні стадії ДЕ, діаметр лівої ХА вірогідно відрізнявся між пацієнтами на ДЕ І ст. та ІІ ст., а діаметр правої ХА у хворих на ДЕ ІІІ ст. був вірогідно більшим порівняно з показником у пацієнтів на ДЕ І ст. та ІІ ст.

За результатами ДС БЦА АБ діагностувались у 155 (43,7 %) хворих на ХІМ. У більшості пацієнтів АБ реєструвались в біфуркації правої ЗСА – 87 (56,1%) та лівої ЗСА – 75 (48,4 %); в лівій ЗСА у 27 (17,4 %) та правій – 22 (14,2 %); в лівій ВСА – у 16 (10,3 %) та правій ВСА – 14 (9,0 %), а також лише 7 (4,5 %) в правій зовнішній сонній артерії. Переважне залучення до атеросклеротичного процесу біфуркації ЗСА пояснюється особливостями анатомічної будови та розташуванням цієї ділянки в артерії [53].

За даними методів нейровізуалізації АБ частіше візуалізувалися у пацієнтів на ДЕ ІІІ ст. ($p<0,01$) та хворих з ПКР ($p<0,01$), хворих із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головноо мозку з розширенням субарахноїдального простору та/або шлуночкової системи ($p=0,010$). Визначено помірний прямий кореляційний зв'язок між наявністю АБ у БЦА та віком пацієнтів ($r=0,39$, $p<0,01$), стадією ДЕ ($r=0,37$, $p<0,01$).

На сьогодні в науковій літературі знайдено малочисельні дані щодо взаємозв'язку між структурними змінами судинної стінки БЦА та вираженістю судинних КР.

За результатом проведеного дослідження погіршення стану КФ у хворих на ХІМ асоціювалось із структурними змінами судинної стінки БЦА. Так, при прогресуванні КР виявлено вірогідне ($p < 0,01$) потовщення КІМ ЗСА: в хворих на ХІМ без КР товщина КІМ ЗСА склала – 0,070 (0,060–0,080) см, з ЛКР – 0,070 (0,065–0,080) см та ПКР – 0,080 (0,070–0,095) см.

Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між товщиною КІМ ЗСА та загальним балом за БТЛД ($r = -0,30$, $p < 0,05$), шкалою МоСА ($r = -0,29$, $p < 0,05$), швидкістю сенсомоторних реакцій за таблицями Шульте ($r = 0,26$, $p < 0,05$), що узгоджується з результатом дослідження Копчак О.О., за яким встановлено зворотний кореляційний зв'язок між товщиною КІМ та загальним балом БТЛД ($r = -0,25$, $p < 0,05$) [116]. За результатом іншого дослідження встановлено зв'язок між потовщенням КІМ та зниженням загального балу за шкалою MMSE [303].

Потовщення КІМ ЗСА також асоціювалось з погіршенням оперативної пам'яті за даними КВП Р300. Визначено прямий кореляційний зв'язок між товщиною КІМ ЗСА і ЛП Р300 КВП ($r = 0,27$, $p < 0,05$).

У хворих з наявністю АБ були більш виражені 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 більший час 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) у хворих з відсутністю АБ у сонних артеріях.

Збільшення кількості АБ асоціювалось з погіршенням стану КФ. Встановлено помірний зворотний кореляційний зв'язок між кількістю АБ та сумарним балом за БТЛД ($r = -0,30$, $p < 0,05$) та прямий – із швидкістю сенсомоторних реакцій за таблицями Шульте ($r = 0,31$, $p < 0,05$). За

результатами інших досліджень встановлено зв'язок між кількістю АБ та зниженням вербального запам'ятовування [304].

У науковій літературі наведені неоднозначні дані щодо швидкісних параметрів церебральної гемодинаміки у хворих на ХІМ. Так, за результатами дослідження Міхеєвої І.В. та співавт., відмічено збільшення лінійної швидкості кровотоку у БЦА на ранніх етапах розвитку ХІМ, що пояснювалось можливою компенсацією кровотоку для збереження його постійного рівня [145]. Однак, за результатами інших досліджень встановлено, навпаки, зниження лінійної швидкості кровотоку в БЦА на тлі прогресування структурних змін судинної стінки [93, 98, 132], що пов'язано з прогресуванням ЕД, атеросклеротичним ураженням та ремоделюванням судин, і як наслідок – зниження резервних можливостей мозкової ауторегуляції [132, 282].

У міру прогресування стадії ДЕ виявлено значне зниження ЛШК як в каротидному (V_{ps} ($p < 0,01$) та ТАМАХ ($p < 0,05$)) так і вертебрально-базиллярному басейнах (V_{ps} ($p < 0,05$) та ТАМАХ ($p < 0,01$)). На сьогодні особливості церебральної гемодинаміки залежно від стану КФ вивчено недостатньо, а представлені дані базуються лише на результатах нейропсихологічного тестування. Так, за даними Гринько О.В. [52], значимими факторами розвитку КР є зниження ЛШК та вазодилатаційного резерву.

За результатами проведеного дослідження виявлено достовірне зниження швидкісних показників кровотоку в екстра- та інтракраніальних артеріях з розвитком і прогресуванням КР: достовірне зниження V_{ps} у правій ЗСА ($p = 0,017$), лівій СМА ($p = 0,021$), а також ТАМАХ у лівій ЗСА ($p = 0,030$), лівій ХА ($p = 0,025$). Зниження середніх показників ЛШК в інтракраніальних артеріях хворих з ПКР відмічено і за результатами роботи інших авторів [104].

Крім того, встановлено вірогідне зниження V_{ps} у правій ЗСА у хворих з подовженням тривалості ЛП N2 КВП на 4,2 % ($p=0,044$) порівняно з відповідним показником у хворих без подовження тривалості ЛП N2 КВП, а також встановлено вірогідні зворотні зв'язки між швидкісними показниками кровотоку в БЦА та ЛП піків N2 і P300 КВП. Так, визначено зворотний кореляційний зв'язок між V_{ps} у правій ЗСА та тривалістю ЛП N2 в правому лобовому відведенні ($r=-0,24$, $p<0,05$), V_{ps} у правій ВСА та тривалістю ЛП N2 в правому лобовому відведенні ($r=-0,26$, $p<0,05$); ТАМАХ у лівій СМА та тривалістю ЛП P300 КВП у лівому лобовому відведенні ($r=-0,25$, $p<0,05$), що підтверджувало негативний вплив зниження швидкісних параметрів кровотоку на стан КФ.

Встановлено вірогідне підвищення РІ в правій ВСА ($p=0,018$), лівій ХА ($p=0,008$) і ОА ($p=0,012$) та РІ в правій ВСА ($p=0,014$), правій ХА ($p=0,005$) і ОА ($p=0,014$) у хворих на ХІМ порівняно зі значеннями цих індексів у контрольній групі. Також, встановлено вірогідне збільшення РІ в правій ВСА ($p=0,044$), лівій СМА ($p=0,042$), лівій ХА ($p=0,046$) та РІ в правій ВСА ($p=0,019$), правій СМА ($p=0,009$), лівій СМА ($p<0,001$) при прогресуванні стадії ДЕ та підвищення у хворих з ПКР РІ – в лівій ХА ($p=0,017$), ОА ($p=0,020$) та РІ – в лівій ХА ($p=0,007$), ОА ($p=0,011$).

Таким чином, у хворих на ХІМ встановлено суттєві зміни в стані церебральної гемодинаміки у вигляді дифузного зниження швидкісних параметрів кровотоку та підвищенні індексів судинного опору в більшості церебральних артерій при прогресуванні стадії ДЕ, розвитку та вираженості КР.

За результатами ДС вен виявлено вірогідно більші діаметри внутрішніх яремних вен у хворих на ХІМ ($p<0,01$), що збігається з результатами інших авторів [268].

У літературі наведені суперечливі дані щодо швидкісних параметрів венозного кровотоку. Так, за результатами одних авторів спостерігається

уповільнення лінійної швидкості кровотоку у ВР та прямому синусі [268], а за даними інших дослідників, навпаки, його прискорення [93, 132], що отримано і в проведеному дослідженні. У хворих на ХІМ за результатом дослідження встановлено вірогідне ($p < 0,001$) підвищення V_{ps} у правій ВР на 26,6 % та лівій ВР – на 23,4 % порівняно з аналогічними показниками в осіб контрольної групи. Венозна дисгемія виявлена у 59,1 % пацієнтів на ДЕ I ст., 62,7 % – на ДЕ II ст. та 52,4 % – на ДЕ III ст., що підтверджувало залучення венозної системи до патологічного процесу судинної системи головного мозку у хворих на ХІМ.

Церебральна ішемія та гіпоксія призводять до порушень у діяльності антиоксидантної системи організму, зменшення активності антиоксидантних ферментів, які обмежують реакції вільнорадикального окислення. А для захисту головного мозку в умовах оксидативного стресу, однією з необхідних антиоксидантних систем є система глутатіону [129, 163]. На сьогодні існують суперечливі дані щодо змін активності глутатіон-залежних ферментів та концентрації ВГ при ХІМ.

Вивчення активності системи глутатіону проведено у 258 хворих на ХІМ та 50 осіб без клінічних ознак ЦВЗ (контрольна група). 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. За даними інших авторів [30, 210] відмічено аналогічні зміни лише за активністю ГТ та ГПО, а активність ГР залишалась майже без змін. Крім того, в проведеному дослідженні встановлено достовірне підвищення вмісту ВГ у плазмі крові, що узгоджується з даними інших авторів [9, 30, 210].

Також проведено дослідження активності системи глутатіону в гемолізаті еритроцитів у 287 хворих на ХІМ та у 50 осіб без клінічних ознак

ЦВЗ (контрольна група). За результатами дослідження в гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ встановлено навпаки достовірне зниження концентрації ВГ на 24,0 % ($p < 0,001$) порівняно з цим показником у контрольній групі, що узгоджується з даними літератури [30, 210].

Стосовно змін активності антиоксидантних ферментів у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ в літературі наводяться протилежні дані, як підвищення активності ГПО та ГТ і зниження ГР [30], так і зниження активності ферментів системи глутатіону в цієї категорії пацієнтів порівняно зі здоровими особами [210]. Так, за даними дослідження встановлено достовірне зниження активності ГР на 8,8 % ($p < 0,001$), ГПО на 22,7 % ($p < 0,001$) та підвищення активності ГТ на 44,5 % ($p < 0,001$) у гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ порівняно з аналогічними показниками контрольної групи. Активація ГТ при ХІМ пов'язана з накопиченням продуктів пероксидації та оксидативним стресом на фоні гіпоксії внаслідок ішемії [30].

У міру прогресування стадії ДЕ спостерігалось достовірне ($p < 0,001$) зниження активності ГПО в плазмі крові, а суттєвих змін активності ГР залежно від стадії ДЕ не відмічалось. Проте виявлено достовірне підвищення активності ГТ на 14,6 % ($p < 0,001$), вмісту SH-груп на 24,2 % ($p < 0,001$) і ВГ на 18,3 % ($p < 0,001$) у хворих на ДЕ II ст. порівняно з цими показниками у пацієнтів на ДЕ I ст. У хворих на ДЕ III ст. спостерігалось зниження вмісту SH-груп і ВГ порівняно з їх вмістом у плазмі крові хворих на ДЕ II ст., однак з перевищенням значень цих показників у хворих на ДЕ I ст. Активність ГТ у хворих на ДЕ III ст., не відрізнялась від показників хворих на ДЕ II ст.

У міру прогресування стадії ДЕ в гемолізаті еритроцитів встановлено вірогідне поступове зниження концентрації ВГ ($p < 0,001$) та активності ГПО ($p < 0,001$), суттєве зниження активності ГР відмічено лише у хворих на ДЕ III ст. Однак, виявлено достовірне підвищення активності ГТ у хворих на ДЕ II

ст. на 19,2 % ($p=0,002$) та ДЕ III ст. на 23,6 % ($p=0,030$) порівняно з пацієнтами на ДЕ I ст.

ГТ – це фермент, який виконує антиоксидантну функцію та використовує глутатіон для кон'югації з метаболітами перекисного окислення [129]. Тому зареєстроване нами підвищення активності ГТ як у плазмі, так і в гемолізаті еритроцитів можна розцінювати як захисну реакцію при ХІМ. Звертало увагу зниження активності ГПО в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів, що свідчило про зниження компенсаторних можливостей глутатіонової антиоксидантної системи в умовах ішемії. Вказані процеси протікали на фоні протилежно спрямованих змін вмісту ВГ – зниження в гемолізаті еритроцитів та підвищення в плазмі крові. Зниження вмісту ВГ в еритроцитах стало результатом його активного використання для знешкодження вільних радикалів в умовах розгортання реакцій оксидативного стресу за умов ішемії. Зміщення тіол-дисульфідної рівноваги в гемолізаті еритроцитів в бік окислених компонентів призводило до накопичення у клітині окисно-пошкоджених макромолекул, в першу чергу білків та ліпідів. Наслідком таких біохімічних процесів є окислення ліпопротеїдів клітинних мембран та порушення їхньої цілості. Зареєстроване нами зростання вмісту ВГ у плазмі крові хворих на ХІМ можливо було наслідком збільшення проникності мембрани еритроцитів, порушення її структури та виходу еритроцитарного глутатіону в плазму, а також – наслідком порушення цілості нейронів та виходом з них ендogenousного глутатіону в кровоток при ішемічному ураженні мозку [211].

Таким чином, зниження ВГ у еритроцитах є наслідком не лише його використання в якості ендogenousного антиоксиданту, а й виходом його у плазму крові через пошкоджену клітинну мембрану. Можна припустити, що ступінь зниження рівня ВГ у еритроцитах та накопичення його в плазмі може слугувати маркером інтенсивності процесів вільно-радикального окислення в крові хворих на ХІМ.

У доступній літературі не знайдено даних щодо активності антиоксидантної системи залежно від вираженості КР. За отриманими результатами 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.

У хворих із структурними змінами головного мозку, за даними методів нейровізуалізації, виявлено зниження активності ендогенної антиоксидантної системи. У хворих з наявністю постішемічних кіст 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.

Таким чином, за результатом дослідження виявлено вірогідні зміни у стані системи глутатіону (в концентрації ВГ та активності глутатіон-залежних ферментів) як у плазмі, так і у гемолізаті еритроцитів. Відомо, що глутатіон є головним відновником у клітині та забезпечує протидію гіперпродукції вільних радикалів [130, 347]. ГР та ГПО відіграють провідну

роль у захисті клітини від оксидативного стресу: ГР відновлює окислювальний глутатіон у ВГ, що потрібно для функціонування ГПО, яка відновлює перекис кисню та перекиси нуклеїнових кислот, ліпідів та білків [130]. ГТ також має антиоксидантну функцію та використовує глутатіон для кон'югації з метаболітами перекисного окислення [130, 473].

За результатами проведеного дослідження встановлено суттєві зміни активності ГПО та вмісту ВГ у плазмі крові та гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ залежно від стадії ДЕ, вираженості КР та структурних змін головного мозку. Отримані результати свідчили про роль оксидативного стресу в формуванні КР при ХІМ, тому в корекції судинних КР обґрунтованим є застосування препаратів з вираженою антиоксидантною дією, спрямованою на відновлення редокс-статусу нейрональних клітин.

Завданням дослідження було максимальне обґрунтування використання всіх можливостей нейропротективної терапії у хворих на ХІМ з урахуванням її впливу на глутатіонову ланку тіол-дисульфідної системи для попередження прогресування ХІМ та судинних КР.

У роботі вивчено активність й інших антиоксидантних ферментів у хворих на ХІМ: СОД (76 пацієнтів на ХІМ та 18 осіб без клінічних ознак ЦВЗ) і каталази (92 пацієнтів на ХІМ та 19 осіб без клінічних ознак ЦВЗ). Встановлено вірогідно нижчу активність антиоксидантних ферментів – СОД на 25,9 % ($p=0,001$) і каталази на 35,2 % ($p<0,001$) в плазмі крові хворих на ХІМ порівняно з особами без клінічних ознак ЦВЗ.

У хворих на ДЕ III ст. встановлено вірогідне зниження активності СОД на 23,5 % ($p=0,019$) і каталази на 44,5 % ($p=0,012$) порівняно з аналогічними показниками у хворих на ДЕ I ст. Відмінностей в активності СОД та каталази залежно від вираженості КР не виявлено.

Шляхом проведеного кореляційного аналізу встановлено помірні зворотні кореляційні зв'язки між активністю СОД і рівнем ВГ у плазмі крові ($r=-0,25$, $p<0,05$), стимульованими КФГ ($r=-0,37$, $p<0,05$), активністю ГПО в

гемолізаті еритроцитів ($r=-0,32$, $p<0,05$), потовщенням КІМ ЗСА ($r=-0,37$, $p<0,05$), наявністю АБ ($r=-0,40$, $p<0,05$), структурними змінами головного мозку ($r=-0,39$, $p<0,05$).

Відомо, що в інтактному ендотелію судин провідну захисну функцію має NO, який забезпечує вазодилатацію, антипроліферативну, антитромботичну та антиапоптотичну дії [107, 120, 187]. Головним фізіологічним стимулом до вивільнення NO є тиск потоку крові на стінку судини, так звана напруга зсуву (shear stress). Синтез NO здійснюється за участю ендотеліальної NO-синтази, а також ацетилхоліну, що стимулює рецептори на мембранах ендотеліоцитів [288]. За умов турбулентного потоку крові порушується нормальне орієнтування ендотеліоцитів вздовж судини та зменшується визволення NO [134, 291]. Саме гемодинамічний фактор при АГ є одним з головних щодо ініціації атеросклеротичного ураження судин, особливо в місцях біфуркації артеріальних судин. Зменшенню визволення ендотеліоцитами NO також сприяє порушення кровотоку дистальніше атеросклеротичного стенозу, що й обумовлює вазоспастичність цих ділянок судини [339].

За проведеними дослідженнями у хворих на ХІМ на фоні атеросклерозу церебральних судин та АГ встановлено вірогідно нижчий вміст стабільних метаболітів NO на 43,9 % ($p<0,001$) порівняно з показником контрольної групи. При прогресуванні стадії ДЕ виявлено прогресивне зниження ($p<0,001$) вмісту стабільних метаболітів NO.

Шляхом проведеного кореляційного аналізу встановлено помірний зворотний зв'язок між вмістом стабільних метаболітів NO в сироватці крові та віком пацієнтів ($r=-0,35$, $p<0,05$) і стадією ДЕ ($r=-0,43$, $p<0,01$).

В умовах антиоксидантної недостатності відбувається гіперпродукція АФК, одного з найбільш вивчених механізмів розвитку оксидативного стресу [49, 163, 338]. В умовах оксидативного стресу АФК атакують макромолекули клітинної мембрани, що призводить до їх окислювальної модифікації та

деструкції. Процеси ушкодження білків і нуклеїнових кислот під дією АФК відбуваються поряд з окислювальним пошкодженням ліпідів. Однак є дослідження, які свідчать, що в першу чергу окислювальній модифікації піддаються саме молекули білків, з подальшою втратою їх біологічної активності [190, 409].

Дослідження інтенсивності ОМБ проведено у 138 хворих на ХІМ та 33 осіб без клінічних ознак ЦВЗ (контрольна група). 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. внаслідок перенесеного інфаркту мозку виявлено достовірне підвищення вмісту спонтанних КФГ порівняно з пацієнтами на ДЕ I і II ст., та, навпаки, тенденцію до зниження вмісту стимульованих КФГ порівняно з пацієнтами на ДЕ II ст.

Залежно від нейровізуалізаційних структурних змін головного мозку, вірогідно відрізнялися вмісти АФГ ($p < 0,001$) та КФГ ($p = 0,022$) при стимульованій ОМБ. У хворих з наявністю постішемічних кіст встановлено зниження вмісту стимульованих КФГ порівняно з їх вмістом у пацієнтів із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням лікворовмісних просторів на 11,9 % ($p = 0,001$), що свідчило про виснаження резервних адаптаційних можливостей організму в цих хворих.

У доступній літературі не знайдено даних про процеси ОМБ залежно від стану КФ. З розвитком та прогресуванням КР достовірно підвищувався вміст стимульованих АФГ та спонтанних КФГ. Визначено зворотні

кореляційні зв'язки між: вмістом спонтанних АФГ та загальною бальною оцінкою скринінгових шкал MMSE ($r=-0,27$, $p<0,05$), БТЛД ($r=-0,25$, $p<0,05$), МоСА ($r=-0,26$, $p<0,05$); вмістом спонтанних КФГ і сумарним балом за MMSE ($r=-0,30$, $p<0,05$), МоСА ($r=-0,31$, $p<0,05$); а також вмістом стимульованих АФГ і сумарним балом за MMSE ($r=-0,31$, $p<0,05$), БТЛД ($r=-0,26$, $p<0,05$), МоСА ($r=-0,32$, $p<0,05$) і ТМГ ($r=-0,28$, $p<0,05$).

Шляхом проведеного кореляційного аналізу встановлено 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 піка 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 піка P300 КВП та вмістом спонтанних КФГ ($r=0,38$, $p<0,05$), стимульованих АФГ ($r=0,40$, $p<0,05$) і КФГ ($r=0,32$, $p<0,05$);

Таким чином, у сироватці крові хворих на ХІМ при спонтанній та стимульованій ОМБ встановлено вірогідне підвищення вмісту АФГ і КФГ, що свідчило про розвиток оксидативного стресу. При прогресуванні стадії ДЕ встановлено вірогідне підвищення вмісту спонтанних та стимульованих АФГ, як ранніх біологічних маркерів ОМБ, що свідчило про інтенсивність окислювальної деструкції білкової молекули. У хворих на ХІМ з наявністю постішемичних кіст, за даними методів нейровізуалізації, встановлено зниження вмісту стимульованих КФГ, що свідчило про виснаження резервно-адаптаційних можливостей організму. Розвиток і прогресування КР спостерігалось на фоні дисбалансу прооксидантної та оксидантної систем організму, супроводжувалось вірогідним підвищенням стимульованих АФГ та спонтанних КФГ, що свідчило про порушення окислювального потенціалу клітин.

Доведено, що розвитку оксидативного стресу сприяє і ГГЦ, яку визнають модифікованим фактором ризику розвитку ЦВЗ та сьогодні

вважають альтернативою навіть гіперхолестеринемії [5, 367, 415]. Тому в 153 хворих на ХІМ проведено вивчення вмісту ГЦ і змін його концентрації залежно від стадії ДЕ, вираженості КР. Контрольну групу склали 23 осіб без клінічних ознак ЦВЗ. У хворих на ХІМ виявлено вірогідно вищий на 44,6 % ($p=0,003$) вміст ГЦ порівняно з цим показником у контрольній групі. У 24,2 % пацієнтів на ХІМ визначена ГГЦ. У міру прогресування стадії ДЕ відмічалось достовірне зростання рівня ГЦ у сироватці крові ($p=0,002$ за критерієм Краскела-Уолліса).

За результатами дослідження встановлено, що рівень ГЦ мав прямий кореляційний зв'язок з віком пацієнтів ($r=0,24$, $p<0,05$), концентрацією ХС ЛПНЩ ($r=0,19$, $p<0,05$), що узгоджується з даними інших авторів [144, 216].

Хворі на ХІМ з нормальним, високим нормальним та підвищеним рівнями ГЦ не відрізнялися між собою за ІМТ, рівнем АТ та наявністю АГ, що співпадало з результатами попередніх досліджень [175, 216]. Проте, в дослідженні Яковлевої О. О. із співавт. [272] встановлена елевація ГЦ у пацієнтів із гіпертонічною хворобою порівняно з практично здоровими особами.

На теперішній час у літературі наведено суперечливі дані щодо впливу ГГЦ на прогресування КР аж до деменції. Доведено як взаємозв'язок між ГГЦ та КР [205, 280, 294, 316, 392], так і показана відсутність кореляційних відносин між ГГЦ та станом КФ [377, 461].

За результатами даного дослідження встановлено вірогідно вищий вміст ГЦ у хворих з ПКР на 44,6 % ($p=0,020$) порівняно з його вмістом у хворих без КР. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ГЦ і когнітивним дефіцитом, оціненим за нейропсихологічними шкалами: МоСА ($r=-0,28$, $p<0,05$), БТЛД ($r=-0,37$, $p<0,05$). Найбільш інформативним тестом у хворих на ХІМ з КР була БТЛД, що ймовірно пов'язано з вторинною лобовою дисфункцією внаслідок ХІМ, та відмічалось і в роботах інших авторів [205].

В роботі Díaz–Leines S. et al. [342] наведені дані тільки про подовження тривалості ЛП Р300 КВП у літніх осіб з ГЦ. За результатами проведеного нейрофізіологічного дослідження у хворих на ХІМ з ГЦ визначено достовірне збільшення до 10,2 % ($p < 0,05$) тривалості ЛП Р300 КВП порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем ГЦ, що свідчило про негативний вплив ГЦ на стан КФ у хворих на ХІМ.

Результати проведеного дослідження збігаються з даними інших авторів щодо підвищення рівня ГЦ у хворих з лейкоарезом, не залежно від інших факторів ризику ЦВЗ [363, 367]. Проведеним дослідженням встановлено достовірне підвищення рівня ГЦ у хворих з лейкоарезом на 37,7 % ($p = 0,019$) та у пацієнтів із поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи на 28,2 % ($p = 0,025$) порівняно з пацієнтами без нейровізуалізаційних структурних змін головного мозку.

У науковій літературі наводяться достовірні дані щодо впливу високих рівнів ГЦ на розвиток ЕД, супресію антикоагулянтної системи та ризик розвитку інфаркту мозку [12, 241, 361, 363, 367, 469]. ГЦ є потенційним прокоагулянтом завдяки здатності пригнічувати антитромбін ІІІ, протеїн С та активувати V і XII фактори, що має особливо важливе значення для розвитку атеротромботичних і кардіогенних ішемічних інсультів [50, 241, 290]. ГЦ впливає на тканинне дихання, викликає окислення ХС ЛПНЩ та інших компонентів АБ, провокуючи оксидативний стрес в ендотеліальних клітинах, призводячи до ЕД, тому і вважається потенційним біологічним маркером прогресування атеросклерозу [364].

Так, за даними проведеного дослідження у хворих на ХІМ з наявністю АБ встановлено достовірно вищий вміст ГЦ на 24,3 % ($p = 0,021$) і фібриногену ($p = 0,048$) та нижчу концентрацію ХС ЛПВЩ на 6,5 % ($p = 0,021$). Крім того, проведеним дослідженням у хворих на ХІМ з потовщенням КІМ ЗСА встановлено вірогідно вищий вміст ГЦ на 30,4 % ($p = 0,002$) порівняно з

аналогічним показником у пацієнтів без потовщення КІМ ЗСА. Взаємозв'язок між товщиною КІМ та рівнем ГЦ відмічено у роботі Casado–Naranjo I. і співавт. [294].

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

У гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ з ГГЦ встановлено вірогідно нижчу концентрацію ВГ на 26,3 % ($p<0,001$) та активність ГПО на 30,0 % ($p<0,001$) порівняно з пацієнтами, в яких вміст ГЦ був нормальним або високим нормальним. У хворих із ГГЦ спостерігалось більш суттєве зниження активності ГПО, що призводило до зниження рівня ВГ за рахунок його окислення, яке відбувалось за участю ГЦ плазми крові. Тим самим зазначені зміни порушили захисні механізми клітини від оксидативного стресу. Отримані нами результати дослідження узгоджуються і з даними інших авторів [1, 163].

Оцінка вмісту в крові хворих біологічних маркерів, які відображають функціональний стан епітелію [270] і, поряд з традиційними факторами ризику розвитку атеросклерозу, дозволяють оцінити ризик розвитку та прогресування серцево–судинних захворювань [151], на сьогодні є одним із сучасних методів діагностики ЕД.

Враховуючи те, що атеросклеротичне ураження БЦА на стадії сформованих АБ погано піддається терапевтичній корекції, у теперішній час особлива увага приділяється пошуку нових, більш інформативних, маркерів ранньої діагностики прогресування атеросклерозу [174] та ЦВЗ у цілому.

Сьогодні вже не викликає сумніву, що виникнення всього спектру ЦВЗ не можливо пояснити лише наявністю загальновідомих чинників ризику,

особливо у молодому віці. Тому, виникає необхідність пошуку нових предикторів судинної патології та методів їх корекції [13, 151, 174].

На сьогодні лабораторна діагностика дозволяє встановити патологічні зміни не тільки на клітинному, а й навіть на молекулярному рівні, що значно розширило межі біохімічних та імуноферментних досліджень механізмів розвитку та прогресування ХІМ. Важливість ролі системи глутатіону в патогенезі ХІМ доведено рядом клінічних досліджень [30, 210], але залишились не дослідженими зміни в системі глутатіону залежно від структурних змін БЦА – потовщення КІМ ЗСА та наявності АБ.

При потовщенні КІМ ЗСА (понад 0,09 см) встановлено достовірно нижчу активність ГПО на 7,8 % ($p=0,005$) та вищий вміст ВГ на 10,2 % ($p=0,002$) в плазмі крові; нижчу активність СОД на 25,5 % ($p=0,002$) та концентрацію ВГ на 7,5 % ($p<0,001$) у гемолізаті еритроцитів; а також тільки при спонтанній ОМБ виявлено достовірно вищі рівні АФГ на 7,6 % ($p=0,016$) та КФГ на 7,4 % ($p=0,045$).

ГЦ також інгібує NO-синтазу, що призводить до блокування синтезу NO – потужного ендogenousного вазодилататора [199]. Визначено вірогідне зниження на 28,0 % ($p=0,008$) концентрації стабільних метаболітів NO при збільшенні кількості АБ, що свідчило про прогресування ЕД та атеросклеротичного процесу в судинах. Достовірно нижчий вміст стабільних метаболітів NO у хворих з АБ встановлено і за результатом іншого дослідження [273].

Виявлено вірогідні зміни в стані системи глутатіону (в концентрації ВГ та активності глутатіон-залежних ферментів) залежно від наявності АБ. Так, у хворих на ХІМ з наявністю АБ встановлено достовірно нижчий вміст ВГ у гемолізаті еритроцитів на 5,0 %, ($p=0,011$) та, навпаки, вищий – у плазмі крові на 14,0 % ($p=0,046$), а також значимо нижчу активність ГР у гемолізаті еритроцитів на 6,8 % ($p=0,016$) та ГПО у плазмі крові на 8,7 % ($p=0,015$), але активність ГТ у плазмі крові та гемолізаті еритроцитів мала лише тенденцію

до підвищення. Крім того, у хворих на ХІМ з наявністю АБ цим дослідженням встановлено вірогідне зниження активності й іншого антиоксидантного ферменту – каталази на 47,7 % ($p=0,025$), а активність СОД мала лише тенденцію до зниження.

Також, у хворих з наявністю АБ спостерігалось достовірне підвищення КФГ, як при спонтанній ($p=0,003$), так і при стимульованій ОМБ ($p=0,044$), що свідчило про резервні можливості до нівелювання проявів оксидативного стресу в ендотеліоцитах.

ХІМ є предиктором розвитку інсульту та імунної неспроможності мозкової тканини, що обумовлює необхідність ранньої діагностики цієї патології. Гострі і хронічні форми недостатності мозкового кровообігу можуть переходити одна в іншу. Інфаркт мозку, як правило, розвивається на вже зміненому фоні. У хворих виявляються морфофункціональні, гістохімічні, імунологічні зміни, які обумовлені попередньою дисгемією (гіпертонічною та/або атеросклеротичною ангіоенцефалопатією) та значно зростають в постінсультному періоді. Розвиток інфаркту мозку, в свою чергу, запускає каскад реакцій, частина яких зберігається на не визначений термін і сприяє зростанню ознак ХІМ [250].

Відомо, що при ішемії відбувається ураження глутаматергічних нейронів, що призводить до накопичення антитіл до глутаматних рецепторів NMDA-типу, рівень яких служить критерієм ішемізації мозкової тканини [57, 86, 251, 326]. У наукових роботах авторами відмічена пряма кореляція між рівнем антитіл до NMDA-рецепторів та стадією перебігу хронічної цереброваскулярної недостатності [251]. Виявлено елевацію кількості антитіл до NR2-пептиду в сироватці крові хворих на гіпертонічну хворобу III ст. з наслідками інфаркту мозку [32].

У проведеній роботі досліджено вміст антитіл до NR2-пептиду у 80 хворих на ХІМ та 10 осіб без клінічних ознак ЦВЗ (контрольна група). Підтверджено факт достовірного підвищення рівня антитіл до NR2-пептиду в

сироватці крові хворих на ХІМ на 88,9 % ($p=0,006$) порівняно з показником контрольної групи.

При прогресуванні стадії ДЕ (від I до II ст.) відмічено достовірне зростання рівня антитіл до NR2-пептиду на 37,9 % ($p=0,038$), що свідчило про залучення глутаматних рецепторів до патологічного процесу вже на ранніх стадіях ХІМ. В роботі Хунтєєва Г.А. [251] показано зниження вмісту нейромаркеру у хворих на ДЕ III ст. нижче показника здорових осіб. За отриманими даними відмічено тенденцію до зниження рівня антитіл до NR2-пептиду у хворих на ДЕ III ст. порівняно з рівнем у пацієнтів на ДЕ II ст., що можливо свідчило про виснаження нейроімунних захисних механізмів організму при прогресуванні ХІМ.

Перевищення порогового значення рівня антитіл до NR2-пептиду (понад 2 нг/мл) спостерігалось у 58,33 % пацієнтів на ДЕ I ст., 82,14 % – ДЕ II ст. та 82,14 % – ДЕ III ст.

Шляхом кореляційного аналізу встановлено зворотний зв'язок між рівнем антитіл до NR2-пептиду та показниками БТЛД ($r=-0,24$, $p<0,05$). Цей факт підтверджує, що провідну роль у формування когнітивної недостатності при ХІМ відіграє «феномен роз'єднання» – порушення зв'язку лобових ділянок головного мозку з субкортикальними утвореннями, внаслідок ураження глибинних структур білої речовини головного мозку та базальних гангліїв [60, 274].

Багато років йде активний пошук нейромаркерів ішемічного ураження головного мозку та ранніх проявів КР [16, 314, 372, 376]. В літературі наведено суперечливі дані щодо вмісту білка S100B у сироватці крові хворих на ХІМ. Так, за даними Шалавіна О.М. [261], найвищий рівень білка S100B спостерігався в хворих на ДЕ I ст., а при прогресуванні захворювання, в хворих на ДЕ II ст. та ДЕ III ст., відмічалось зниження вмісту білка S100B. Проте, в роботі інших авторів [87] відмічено зростання рівня білка S100B у міру прогресування стадії ДЕ від I до II ст.

Проведено дослідження вмісту білка S100B у 120 хворих на ХІМ та 20 осіб без клінічних ознак ЦВЗ (контрольна група). Встановлено підвищення на 52,2 % ($p < 0,001$) вмісту нейроспецифічного білка S100B у сироватці крові хворих на ХІМ 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.) відмічалось достовірне зростання у сироватці крові вмісту білка S100B ($p < 0,001$). За отриманими даними, тенденція до зниження вмісту білка S100B відмічалась у пацієнтів на ДЕ III ст. порівняно з вмістом у хворих на ДЕ II ст., але з достовірним ($p < 0,001$) перевищенням показників вмісту білка S100B у хворих на ДЕ I ст. та осіб без клінічних ознак ЦВЗ, що вказувало на виснаження резервних адаптаційних можливостей організму при прогресуванні ХІМ. Ці результати свідчили про те, що у хворих на ХІМ перш за все страждає мікроглія, яка має трофічну, регуляторну функції та сприяє виживанню нейронів при ішемії [87].

Спостерігалось перевищення порогового значення (понад 90 нг/л) рівня білка S100B у 15,22 % пацієнтів на ДЕ I ст., 58,7 % – ДЕ II ст. та 50,0 % – ДЕ III ст.

У хворих на ХІМ із перевищенням у сироватці крові вмісту білка S100B встановлено достовірно вищі: вміст ВГ ($p = 0,004$) та SH-груп ($p = 0,026$) у плазмі крові, активність ГТ ($p = 0,002$) у гемолізаті еритроцитів, і, навпаки, нижчі: активність ГПО ($p = 0,040$) в плазмі крові, рівень ВГ ($p = 0,042$) у гемолізаті еритроцитів та вміст стабільних метаболітів NO ($p = 0,015$) в плазмі крові, що свідчило про наявність нейродеструктивних процесів ішемічного генезу на фоні зниження антиоксидантного захисту організму.

Численні дослідження фокусувались на білку S100B, як на біологічному маркері ішемічного ураження головного мозку, який є раннім для виявлення і легким до вимірювання, а також може мати прогностичне

значення. Тому велика кількість публікацій присвячена оцінці кореляції рівня білка S100B з результатами клініко–неврологічного обстеження та/або з оцінкою обсягу інфаркту мозку [446]. Порухення експресії білка S100B веде не тільки до атрофії мозку, але і до розладів навчання та пам'яті [307, 398]. Доведені кореляції рівня білка S100B у біологічних рідинах при різних неврологічних і психіатричних захворюваннях спонукають використовувати рівень його концентрації як нейромаркеру, насамперед когнітивного функціонування у хворих з ураженнями нервової системи, а також за його допомогою здійснювати моніторинг ефективності проведеної терапії [351, 444].

За результатами нашого дослідження у хворих з ЛКР рівень білка S100B становив 84,96 (75,10–96,99) нг/л, ПКР – 90,98 (79,23–99,0) нг/л і вірогідно ($p=0,006$) відрізнявся від показника досліджуваного нейромаркера у хворих без КР – 82,95 (72,92–84,96) нг/л.

Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем білка S100B і когнітивним дефіцитом, що був оцінений за шкалою MoCA ($r=-0,27$, $p<0,05$) і прямий – із середнім часом на пошук чисел за таблицями Шульте ($r=0,36$; $p<0,05$). У роботі Нечунаєвої О.В. із співавт. [87] також відмічено зв'язок між рівнем білка S100B і станом активної уваги, а в роботі Chaves M.L. зі співавторами [445] відмічено зворотний кореляційний зв'язок ($r=-0,33$, $p<0,05$) між рівнем білка S100B та загальним балом за шкалою MMSE в пацієнтів на хворобу Альцгеймера,

За даними нейрофізіологічного обстеження, у хворих на ХІМ з підвищеним рівнем білка S100B (понад 90 нг/л) спостерігалось достовірне зниження амплітуди КВП P300 в лобових відведеннях на 12,5 % ($p=0,046$) порівняно з показником у пацієнтів з рівнем білка S100B до 90 нг/л.

Таким чином, підвищення рівня білка S100B асоціювалось з порушенням уваги, що підтверджено прямим кореляційним зв'язком між вмістом білка S100B і середнім часом на пошук чисел за таблицями Шульте

та достовірним зниженням амплітуди КВП Р300 в лобових відведеннях у хворих з перевищеним рівнем білка S100B (понад 90 нг/л) порівняно з хворими з рівнем білка S100B до 90 нг/л. Gao Q. із співавт. встановили кореляцію між рівнем білка S100B та когнітивним зниженням у хворих з лейкоареозом [436].

За результатами проведеного дослідження встановлено достовірне підвищення рівня білка S100B у сироватці крові хворих з лейкоареозом на 17,6 % ($p=0,003$) та у пацієнтів з поєднанням вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку і розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи на 10,0 % ($p=0,004$) порівняно із пацієнтами з відсутніми нейровізуалізаційними змінами. Проте, в іншому дослідженні не виявлено залежності між рівнем білка S100B у сироватці крові та структурними змінами головного мозку [229].

Таким чином, 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. Встановлено вірогідне ($p<0,001$) підвищення досліджуваного нейромаркера вже на ранніх стадіях ДЕ. Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем білка S100B та станом активної уваги, а також зниження на 12,5 % ($p=0,046$) амплітуди N2/P300 КВП Р300 в лобових відведеннях у хворих із підвищеним рівнем білка S100B (понад 90 нг/л) порівняно з хворими з рівнем білка S100B до 90 нг/л.

Визначення вмісту білка S100B у сироватці крові хворих на ХІМ дозволяє забезпечити своєчасну лабораторну діагностику ішемічного ураження головного мозку та КР вже на ранніх стадіях ХІМ.

Проведене клініко-нейроімунологічне дослідження розширило уявлення про патогенетичні аспекти ХІМ. Визначення нейромаркерів ураження мозкової тканини – антитіл до NR2-пептиду і білка S100B у сироватці крові, а також ГЦ у сироватці крові, дослідження стану

антиоксидантної системи плазми і гемолізату еритроцитів, у поєднанні з нейропсихологічним тестуванням і проведенням нейрофізіологічного обстеження – КВП Р300, а також стану судинної стінки за ДС БЦА дозволяють проводити комплексну патогенетично обґрунтовану діагностику ранніх стадій ДЕ, коли результати традиційних методів обстеження є недостатньо інформативними, а клінічні прояви під впливом лікування можуть бути зворотними, що дає змогу значно підвищити ефективність терапевтичних та реабілітаційних заходів, а також попередити прогресування стадії ДЕ та розвиток тяжких ускладнень – інсультів та/або судинної деменції.

За результатом проведеного дослідження доведено необхідність інтегрального підходу до діагностики КР, як раннього провідного симптому ХІМ, шляхом комплексного обстеження: нейропсихологічного тестування, проведення сучасного нейрофізіологічного методу дослідження – КВП Р300 у комплексі з функціональною оцінкою БЕА головного мозку за даними ЕЕГ-патерна та урахуванням гемодинамічних змін і стану судинної стінки за результатами ДС БЦА.

В клінічній практиці не можливо не брати до уваги об'єктивну різницю між клініко-патобіохімічними проявами у хворих з різними стадіями ДЕ, тому що ця різниця досить значима для найближчого і віддаленого прогнозу перебігу хвороби, адекватності прийняття діагностичних та лікувальних заходів.

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 стимульованих 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 у обстежених хворих є концентрація білка S100B у сироватці крові $>92,98$ нг/л (AUC=0,85, Se=77,8%, Sp=77,5%), а також критерій визначений за формулою та одночасно враховує рівень ВГ у плазмі крові та гемолізаті еритроцитів, вміст стабільних метаболітів NO в плазмі крові: $\beta=3,72+0,08*(\text{рівень ВГ в плазмі крові, мкмоль/л})-2,5*(\text{рівень ВГ в гемолізаті еритроцитів, ммоль/л})-0,27*(\text{вміст стабільних метаболітів NO, мкмоль/л}) >-1,07$ (AUC=0,79, Se=85,4%; Sp=61,6%).

В умовах ішемічного ураження головного мозку основним пусковим механізмом патобіохімічних реакцій у нейронах є зниження антиоксидантного захисту, що обумовлює особливу чутливість нейронів до продукції вільних радикалів [129, 163, 202]. Найбільш чутливими до дії АФК та інших вільно-радикальних сполук є білки, пептиди та вільні амінокислоти, що містять тіолові групи. У нейронах головним ендogenous антиоксидантом, який підтримує окисно-відновний гомеостаз є глутатіон. Окислення молекули глутатіону, з утворенням його дисульфїду, призводить не лише до глибоких порушень у нейронах в умовах ішемії, але й до втрати функціональної їх активності. Підтримка на досить високому рівні концентрації відновленої форми глутатіону, що містить вільну та реакційно здатну сульфгїдрильну групу, забезпечується діяльністю тіол-дисульфїдної системи, яка складається з самого глутатіону та його дисульфїду, а також з глутатіон-залежних ферментів (ГТ, ГР і ГПО), які регулюють їх метаболізм.

Глутатіонова система є основною ланкою антиоксидантної системи у нейронах, тому підтримка її нормального функціонування є ключовим фактором, який забезпечує стабільність структури та функціональної активності білкових молекул мембрани та цитозолу. Окислювальна модифікація білкових молекул призводить до порушення здатності мембрани нейронів генерувати, проводити і відтворювати нервовий імпульс, а також до ушкодження рецепторних, медіаторних, енергетичних, секреторних і метаболічних систем нейрону. У реакції окислення молекул білків важлива роль належить NO та його реакційно здатним похідним, які в значній кількості утворюються при недостатці кисню в тканинах. До них відносять гідроксил-радикал, NO-радикал, пероксинітрит та інші. При взаємодії цих хімічних сполук з супероксидним радикалом утворюються ортотирозин, нітротриптофан, нітротирозин, дитирозин, які сприяють подальшому пошкодженню макромолекул та активації нітрозативного стресу.

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 встановлено, що модельована ХІМ у білих щурів призводить до зниження активності антиоксидантної системи 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 рівнів SH-груп на 78,4 % ($p < 0,001$) і ВГ на 82,6 % ($p < 0,001$) та підвищення у 3,4 рази рівня нітротирозину, нейротоксичного маркера нітрозативного стресу, порівняно з показниками в групі псевдо-оперованих тварин.

Отримані дані свідчать, що моделювання експериментальної ХІМ у тканинах головного мозку тварин викликає активацію процесів вільно-радикального окислення та розвиток оксидативного стресу, який відіграє ключову патогенетичну роль у процесах ушкодження нейронів головного

мозку. Розгортання біохімічних реакцій оксидативного стресу запускає процеси запалення, викликає окисну модифікацію макромолекул (білків, ліпідів, ДНК), порушуючи тим самим їх функціональну активність.

Одним з найбільш важливих негативних наслідків активації утворення активних радикалів у головному мозку є порушення функціонування системи NO. За умов ішемії в нервовій тканині відбувається активація глутаматних NMDA-рецепторів на постсинаптичній мембрані глутаматергічного синапсу, розвиток глутаматної «ексайтотоксичності», що призводить до посилення притоку іонів кальцію та натрію в середину клітин. Наслідком цього стає активація кальцій-залежної нейрональної NO-синтази та гіперпродукція NO. В умовах дефіциту L-аргініну активна нейрональна NO-синтаза здатна каталізувати утворення су пероксид-аніону та гідроксил-радикалу. Результатом взаємодії NO-радикалу з супероксидом є утворення молекули пероксинітрит–радикалу. Остання розцінюється як найбільш агресивний та токсичний для нейронів активний метаболіт системи NO, дія якого викликає пряме окисне пошкодження структурних молекул [163, 202, 227].

Накопичення активних та реакційно-здібних похідних кисню та NO чинять свій шкідливий вплив в першу чергу на ендогенні «пастки» вільних радикалів. Однією з них є молекула глутатіону. Саме цим можна пояснити той факт, що зміни з боку тілової ланки антиоксидантної системи у вигляді зниження ВГ та перетворення його на дисульфід розцінюється на сьогодні як однією з ранніх ознак порушення антиоксидантного захисту клітин при ішемії. Крім того, в умовах оксидативного стресу окисній модифікації піддаються антиоксидантні (глутатіон-залежні) ферменти, що призводить до порушення їх функції й втрати активності, та знайшло відображення у нашому дослідженні.

Зареєстроване в дослідженні зниження рівня ВГ може бути також наслідком порушення його утворення в клітині, пов'язаного з роз'єднанням тканинного дихання. Це в свою чергу викликає зниження рівня

аденозінтрифосфату, який необхідний для реакцій синтезу. Іншою причиною зменшення внутрішньоклітинного вмісту глутатіону може бути дефіцит його попередника – молекули цистеїну, яка теж, будучи тіол-вмісною сполукою відіграє роль «пастки» вільних радикалів та перетворюється на ГЦ.

Тіолові сполуки відіграють важливу роль у функціонуванні системи азоту. Синтезована молекула NO, яка має період напіврозпаду в декілька секунд, переноситься до місця безпосередньої дії у вигляді нітрозотіолів – нітрозоглутатіону, нітрузоцистеїну та інших. Відомим є факт участі тіолових молекул у регуляції біологічної активності та доступності NO в клітинах. Зростання концентрації NO при активації нейронального ізоферменту NO-синтази викликає активне утворення нітрозованих тіолів. Вони не лише регулюють метаболічні ефекти NO, а й перешкоджають реакції його взаємодії з супероксиданіоном. Наслідком такого впливу є попередження накопичення молекули пероксинітриту та обмеження цитотоксичності інших продуктів, які утворюються при патобіохімічних реакціях нітрозативного стресу. Враховуючи викладене, можна стверджувати, що нормалізація функціонування системи глутатіону, а саме підвищення вмісту відновлених тіолових груп у клітині, з відновленням тіол-дисульфідної рівноваги, захищає нейрони від продуктів вільно-радикального окислення, АФК, NO та певною мірою покращує загальний окисно-відновний стан при ішемічному ураженні.

Наслідком патобіохімічних порушень в умовах ішемії, які характерні для оксидативного та нітрозативного стресів, є зниження чутливості та специфічності рецепторів, провідності нервового імпульсу, порушення синаптичної передачі, що викликає розвиток неврологічних розладів та когнітивного дефіциту, з проявами зниження тривалості ЛП на 92,2 % ($p < 0,001$) заходження тварин у темний відсік за тестом УРПУ, порівняно з групою псевдо-оперованих тварин. Одержані результати свідчили про порушення процесів довготривалої пам'яті та закріплення отриманої

інформації після навчання у піддослідних тварин в умовах модельованої ХІМ.

За результатами експериментального дослідження встановлено, що застосування нейропротективних препаратів (цитиколіну, тіоцетаму, кортексину) приводило до підвищення активності антиоксидантних ферментів ГТ, ГР та ГПО, рівнів SH-груп та ВГ, а також зниження вмісту нітротирозину в корі головного мозку піддослідних тварин. Але найбільший вплив, за вивченими показниками, здійснив кортексин, який підвищив активність ГТ у 1,7 рази, ГР у 2,4 рази та ГПО – у тричі та знизив вміст нітротирозину в 2,5 рази ($p < 0,001$).

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

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

Патогенетичне обґрунтування доцільності застосування нейропротективних препаратів для відновлення антиоксидантного захисту,

нейрометаболізму тканини головного мозку, покращення КФ дозволяє оптимізувати терапевтичну стратегію при ХІМ.

За результатами проведених молекулярно-біохімічного, клініко-нейропсихологічного, нейрофізіологічного, ультразвукового і нейровізуалізаційного досліджень представлена концепція патогенезу ХІМ.

Судинні чинники ризику розвитку ХІМ (АГ, гіперхолестеринемія, ГГЦ тощо) призводять до ураження крупних церебральних артерій (макроангіопатій) з утворенням стенозів, деформацій БЦА та до подальшої гіперперфузії тканини головного мозку, а також до ураження малих церебральних судин (церебральна мікроангіопатія) з пошкодженням ендотелію, зниженням утворення та біодоступності NO, розвитком в ендотеліоцитах оксидативного стресу та подальшим розвитком ЕД, яка призводить до церебральної дисциркуляції та гіперперфузією мозкової тканини, розвитку хронічної церебральної ішемії та гіпоксії, порушення регіонального метаболізму з активацією вільно-радикального окислення (рис.1).

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 головного мозку. До розвитку оксидативного стресу найбільш схильні саме клітини головного мозку, що обумовлено високою інтенсивністю окислювального метаболізму (споживання кисню нейронами в десятки разів перевищує потреби інших клітин).

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.

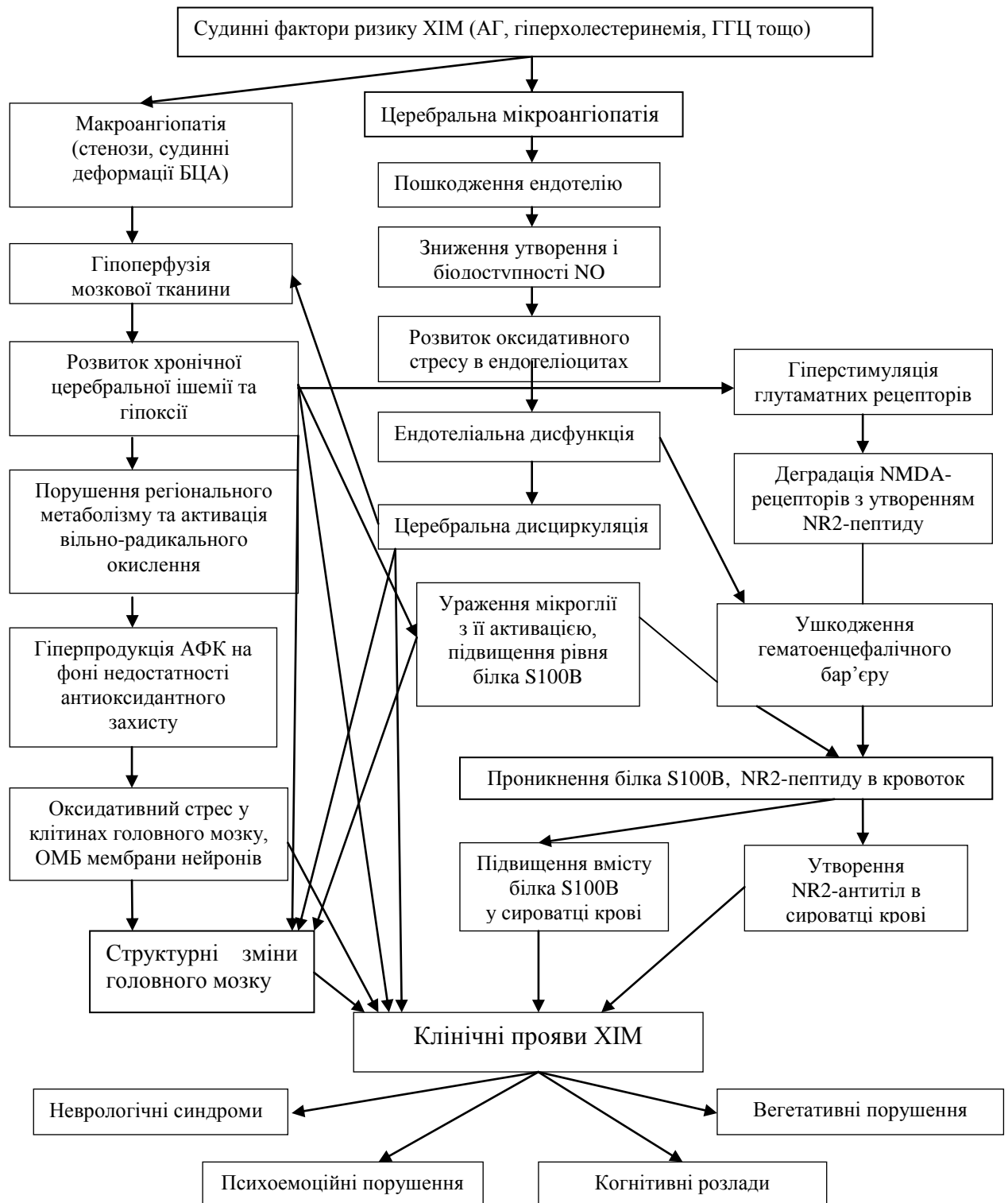


Рис. 1. Концепція патогенезу ХІМ.

Глутатіон є ключовим внутрішньоклітинним антиоксидантом, запобігає дії АФК, забезпечує клітинний редокс-статус та регулює процеси диференціювання, проліферації та апоптозу клітин. Наявність у нейроні достатньо активної тіольної антиоксидантної системи, здатної регулювати транспорт NO, і забезпечує стійкість клітини до нітрозативного стресу — найбільш раннього нейрон-деструктивного механізму в умовах ішемії. При зниженні функціональної активності антиоксидантної системи підсилене утворення АФК відбувається 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 молекулярно-біохімічних 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 мозку та віддзеркалює ступінь ураження церебральних судин. Утворені пептидні фрагменти рецептору (NR2-пептид) потрапляють у кровоток крізь ушкоджений гематоенцефалічний бар'єр і визивають реакцію імунної системи з утворенням специфічних NR2-антитіл, які на сьогодні вважаються маркерами ушкодження мозкової тканини. Вже на ранніх стадіях ХІМ розвивається генералізована імунна реакція до структурних компонентів мозкової тканини у вигляді підвищення вмісту нейроспецифічного білка S100B у сироватці крові, що також свідчить і про підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру внаслідок ЕД.

Представлена концепція ХІМ обґрунтовує розвиток когнітивних, психоемоційних, вегетативних порушень, присутніх при всіх трьох стадіях ДЕ, та обумовлює їх подальше ретельно вивчення. Прогресування стадії ДЕ проявлялось появою вогнищевих неврологічних синдромів та/або прогресуванням КР, внаслідок поглиблення ішемічно-гіпоксичного ураження головного мозку.

Лікування ХІМ повинно мати системний характер, впливати на основне захворювання (АГ та/або атеросклероз, цукровий діабет тощо) на фоні якого розвинулась ДЕ та включати заходи з попередження прогресування ХІМ і виникнення загострень, тобто гострих форм порушення мозкового кровообігу (ТІА або інсультів), покращення і стабілізації КФ, корекції психоемоційних, вегетативних розладів та інших клінічних проявів ЦВЗ [45, 72, 150, 250, 258, 430]. Попередженню подальшого прогресування ХІМ сприяє вплив на судинні фактори ризику виникнення ЦВЗ (АГ, цукровий діабет, гіперліпідемія, ГГЦ, ожиріння, паління, стрес) [5, 6, 66, 233, 275, 438].

У наукових роботах доведено, що застосування нейропротективних препаратів, які мають антиоксидантні та ноотропні властивості, здатне попередити або зменшити ураження головного мозку, поліпшити його метаболізм, стан КФ, уповільнити темп прогресування ДЕ [3, 11, 24, 163, 209, 250].

Але не зважаючи на використання в лікуванні судинних КР широкого арсеналу загальноприйнятих вазоактивних і нейропротективних препаратів з різними механізмами і напрямками їх дії, результати профілактики та лікування, на жаль, залишаються незадовільними, що призводить до прогресивного перебігу хвороби [150]. Останніми дослідженнями доведено універсальний вплив нейропротективних препаратів на кінцеві механізми ураження нейронів при судинних КР [78, 163, 259]. Це обумовлює необхідність раціонального підходу до застосування нейропротективних

препаратів з урахуванням їх клініко-фармакологічної антиоксидантної та ноотропної дії, що спонукало провести дослідження диференційованої дії та визначити переваги кожного, з найбільш поширених на сьогодні в клінічній практиці препаратів: цитиколіну, тіоцетаму або кортексину для попередження медикаментозного навантаження, алергізації пацієнтів, підвищення комплайєнсу до лікування та забезпечення патогенетично обґрунтованого впливу терапії.

З метою оцінки клініко-нейропсихологічної, молекулярно-біохімічної та нейрофізіологічної ефективності призначення нейропротективних препаратів, в динаміці обстежено 120 хворих 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») [158] та залежно від схеми лікування були розподілені на 4 підгрупи з 30 осіб: 1-а – приймала цитиколін дозою 1000 мг внутрішньовенно 10 днів, продовжуючи 2 мл (200 мг) тричі на день протягом 30 днів; 2-а – тіоцетам 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-а – кортексин 10 мг внутрішньом'язово 10 днів; 4-а – підгрупа порівняння, пацієнти приймали лікування згідно клінічного протоколу без призначення зазначених препаратів.

За час динамічного спостереження всі пацієнти були обстежені тричі – на початку лікування (1-й візит), через 10 ± 1 днів (наприкінці парентерального прийому препаратів, 2-й візит), та ще через 30 ± 2 днів після 2-го візиту (3-й візит).

У попередніх клінічних дослідженнях доведено позитивний вплив цитиколіну на стан КФ у хворих з ЦВЗ [83, 171, 283, 349, 403] та рівень ВГ у хворих з внутрішньомозковими крововиливами [34], але відсутні дані щодо

впливу препарату на стан глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у хворих на ХІМ для покращення антиоксидантного захисту організму.

В літературі наведені різні схеми лікування хворих на ХІМ тіоцетамом [64, 111, 181]. Клінічними дослідженнями показано, що тіоцетам в дозі 20–30 мл внутрішньовенно крапельно в 100 мл фізіологічного розчину 1 раз на добу протягом 21 днів, сприяє ефективному поліпшенню нейропсихологічного статусу та показників БЕА головного мозку в пацієнтів на ДЕ II ст. на тлі атеросклерозу судин [64]. В іншому дослідженні показано позитивну дію тіоцетаму щодо впливу на КФ та клініко–неврологічні дані в дозі 2 таблетки (пірацетам 200 мг + тіотриазолін 50 мг) тричі на день впродовж трьох–чотирьох тижнів у хворих на ДЕ [111, 181].

Нашим дослідженням доказано позитивну динаміку змін психоемоційного стану, КФ, БЕА головного мозку, показників системи глутатіону у хворих на ХІМ, при поетапному застосуванні препарату – спочатку парентеральне крапельне введення дозою 20,0 мл протягом 10 днів, продовжуючи пероральний прийом по 1 таблетці–форте (пірацетам 400 мг + тіотриазолін 100 мг) тричі на день впродовж 30 днів, що підтверджено даними нейропсихологічного тестування, нейрофізіологічного (КВП Р300, ЕЕГ) і біохімічного досліджень.

У попередніх клінічних дослідженнях показано позитивний вплив кортексину на стан КФ у хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу [71, 102], ХІМ [137] та АГ (за результатами нейропсихологічного тестування) [188], а також – на стан системи глутатіону в гемолізаті еритроцитів у хворих у гострому періоді черепно–мозкової травми [262]. Тому актуальним стало вивчення нейропротективної ефективності кортексину щодо впливу його на стан системи глутатіону, БЕА головного мозку та КФ у пацієнтів на ХІМ.

За результатами проведеного дослідження ефективності цитиколіну, тіоцетаму, кортексину встановлені певні особливості. Після курсового

застосування цитиколіну в першу чергу регресували скарги на запаморочення у 75,0 % хворих, головний біль – 66,7 %, швидку стомлюваність – 62,5 %, зниження працездатності – 60,9 %, похитування при ходьбі – 58,8 %; тіоцетаму – на швидку стомлюваність – 61,1 %, зниження працездатності – 60,9 %, дратівливість – 53,3 %, похитування при ходьбі – 52,6 %, запаморочення – 52,4 %, а кортексину – на швидку стомлюваність – 55,5 %, зниження концентрації уваги та пам'яті – 50,0 %, зниження працездатності – 50,0 %, тривожність – 50,0 %, дратівливість – 47,1 %.

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

Нейрофізіологічна активність цитиколіну полягала в зниженні патологічної внутрішньопівкульної синхронізації ритмів переважно δ - та θ -діапазонів в обох півкулях; кортексину – в підвищенні міжпівкульної когерентності ритмів $\beta 1$ - та $\beta 2$ -піддіапазонів переважно у лобово-скроневих ділянках; тіоцетаму – в зниженні АСПР та ВСПР $\beta 1$ -піддіапазону в обох півкулях, АСПР та ВСПР $\beta 2$ -піддіапазону в правій півкулі, а також патологічну внутрішньопівкульну синхронізацію ритмів переважно δ -діапазону в обох півкулях. Нейрофізіологічна оцінка стану БЕА головного мозку у хворих на ХІМ дозволила запропонувати диференційований підхід

до призначення нейропротективних препаратів, з урахуванням особливостей їх впливу 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).

Зміни в концентрації ВГ та активності глутатіон-залежних ферментів у плазмі та гемолізаті еритроцитів мали різноспрямований характер, що підтверджує існування в крові двох різних систем глутатіону – в еритроцитах та плазмі [129].

Відомо, що глутатіон є не тільки донором тіолових сполук і кофактором деяких антиоксидантних ферментних систем, а й ключовим фактором у відновленні функції клітин після оксидативного стресу [129]. Результатами проведеного дослідження лікування хворих на ХІМ цитиколіном, тіоцетамом і кортексином доказано підвищення активності функціонування системи глутатіону, та пов'язаних з його обміном глутатіон–залежних антиоксидантних ферментів (ГПО і ГР), які відіграють ключову роль в обмеженні реакцій оксидативного стресу та покращенні редокс-регуляції, приводячи до захисту головного мозку від дії АФК та продуктів пероксидації внаслідок ішемії, що узгоджується з даними інших досліджень [163, 211].

Таким чином, пацієнтам на ХІМ з КР, порушеннями переважно оптико-просторових функцій, та тривожно-депресивним синдромом доцільно призначати кортексин або цитиколін, а пацієнтам з дисбалансом у системі антиоксидантного захисту – тіоцетам або цитиколін. Достовірно позитивний вплив кортексину вже після 10-денного застосування препарату на вивчені показники та зберігання його клініко-нейрофізіологічного ефекту впродовж місяця після лікування, обґрунтовує доцільність застосування кортексину у хворих із коморбідними станами, базова терапія яких включає декілька антигіпертензивних препаратів, дезагреганти (за показами) і статини, тим самим попереджуючи поліпрагмазію в цих пацієнтів, сприяючи підвищенню комплайєнсу хворих на ХІМ до лікування.

Отримані результати свідчать про патогенетично обґрунтоване призначення цитиколіну, тіоцетаму і кортексину хворим 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.

Перспективним напрямком сучасної комплексної терапії хворих на ХІМ є застосування природних методів лікування, які дозволяють не медикаментозним способом нормалізувати фізіологічні, або скорегувати порушенні функції організму.

Сьогодні значно підвищився інтерес клініцистів до використання в клінічній практиці біологічного адаптивного управління – БЗЗ-терапії [17, 170, 195, 224, 397, 400]. Підґрунтям БЗЗ є залежність між вегетативними та психічними функціями організму. Через датчики перетворюючого та реєструючого приладу пацієнт отримує інформацію про мінімальні зміни будь-якого обраного фізіологічного показника, пов'язаного з емоційним станом, та намагається його змінити в заданому напрямку, що й дозволяє хворому придбати та розвинути навички керованої саморегуляції, з впливом на прояви патологічного процесу.

БЗЗ-терапія із застосуванням альфа-стимулюючого та температурно-міографічного тренінгів проведена 30 хворим на ХІМ (основна підгрупа), а підгрупу порівняння склали 25 пацієнтів на ХІМ, яким БЗЗ-тренінги не проводились. Після БЗЗ-тренінгів достовірно зменшилась кількість скарг на головний біль ($\chi^2=14,06$; $p<0,001$), запаморочення ($\chi^2=11,53$; $p=0,001$), похитування при ходьбі ($\chi^2=9,09$; $p=0,003$), порушення сну ($\chi^2=6,75$; $p=0,004$), дратівливість ($\chi^2=4,92$; $p=0,027$), тривожність ($\chi^2=6,13$; $p=0,013$) та зросла концентрація уваги та поліпшилась пам'ять ($\chi^2=12,07$; $p=0,001$) порівняно з підгрупою порівняння, в якій достовірно змінилась вираженість скарг тільки на головний біль ($\chi^2=5,14$; $p=0,023$), запаморочення ($\chi^2=6,12$; $p=0,013$) та похитування при ходьбі ($\chi^2=4,17$; $p=0,041$).

Відомо, що психоемоційні розлади тривожно-депресивного характеру здатні обумовлювати суб'єктивні КР, але майже у половини пацієнтів з активними скаргами на зниження пам'яті були відсутні їх об'єктивні підтвердження. Однак, важка депресія може викликати також і об'єктивні порушення КФ і навіть імітувати деменцію (так звана псевдо-деменція).

Тому всім пацієнтам зі скаргами на зниження пам'яті також слід ретельно оцінювати й емоційну сферу [232, 247, 274, 306, 321, 380]. Необхідно підкреслити, що КР виявляються раніше тільки при проведенні спеціального психо-діагностичного обстеження. Отже, психоемоційні переживання та КР можна розглядати як взаємно підсилюючі складові психопатологічного симптомокомплексу цереброваскулярної патології, які формують свого роду хибне коло [249, 322].

У хворих основної підгрупи після лікування достовірно знизилась рівні РТ на 10,0 % ($p < 0,01$) і ОТ на 5,8 % ($p < 0,001$), регресували депресивні симптоми у 40 % осіб. Позитивний ефект БЗЗ-тренінгів сприяв підвищенню мотивації до лікування, формував більш активну життєву позицію у хворих. Найбільша ефективність від застосування біофідбека відмічалась у пацієнтів з високим рівнем інтелекту, розвиненим образним мисленням і прагненням до самоконтролю [141]. Інші автори вважають [449], що ефективність БЗЗ-тренінгів залежить від ступеня мотивації, комунікабельності, соціальної адаптації пацієнта, і менш пов'язана з перебігом хвороби та віком.

Через 1 місяць після закінчення БЗЗ-терапії (3-й візит) у хворих основної підгрупи встановлено позитивні зміни в когнітивній сфері: достовірно збільшився загальний бал за шкалою МоСА ($p < 0,001$), скоротилась тривалість ЛП Р300 КВП на 4,5-7,6 % ($p < 0,05$) порівняно з аналогічними показниками на початку лікування (при 1-му візиті). Крім того, значно зменшилися прояви вегетативної дисфункції, після БЗЗ-терапії в пацієнтів суттєво знизився загальний бал за схемою Вейна на 13,1 % ($p < 0,001$), відсутність панічних атак за час лікування та впродовж наступного місяця після завершення БЗЗ-тренінгів, відмітили 33,3 % хворих на ХІМ

Після БЗЗ-тренінгів відмічено значне підвищення АСПР і ВСПР α -діапазону, переважно в правій півкулі головного мозку, що також відмічено і в роботах інших авторів [170, 195, 224]. Крім того, в літературі наведені дані про підвищення альфа-потужності в лівих тім'яній і потиличній

ділянках [195, 224]. Виражені нейрофізіологічні зміни, які виявлені при дослідженні переважно в правій півкулі головного мозку, сприяли розвитку позитивних психоемоційних реакцій.

Застосуванням БЗЗ-тренінгів для лікування психоемоційних порушень та корекції КР у хворих на ХІМ є не тільки перспективним, але й актуальним напрямком сьогодення – століття «фармакологічної агресії». Клінічний потенціал БЗЗ-терапії потужний, що підтверджується даними чисельних досліджень [17, 33, 170, 385, 400], але на жаль цей метод обмежено використовується у вітчизняній клінічній практиці та потребує подальшого впровадження.

БЗЗ-терапія потенціює ефект традиційних методів лікування, в яких пацієнт «відіграє» пасивну роль, та дозволяє залучити його до активної участі в лікуванні, підвищити мотивацію та зацікавленість в терапії, поліпшити адаптаційні можливості організму хворих до сучасних соціально-економічних умов. Демонстрація хворому інформації про його психофізіологічний стан на початку, в процесі та наприкінці лікування надає позитивний вплив на терапію та збереження терапевтичного ефекту.

Після завершення БЗЗ-тренінгів пацієнти можуть у повсякденному житті використовувати навички саморегуляції, самостійно корегувати свій психоемоційний стан. Сьогодні біофідбек стає ефективним методом у комплексному лікуванні хворих на ХІМ з психоемоційними та КР, що допомагає досягти більш вираженого і стійкого клінічного ефекту. Цей метод об'єднує фізіологічні та психологічні механізми терапевтичного впливу на патогенетичні аспекти ХІМ, допомагає пацієнту розвинути навички загальної релаксації та виробити копінг-стратегією, є дієвою часткою комплексної терапії хворих на ХІМ.

Таким чином, за результатом проведеного інтегрального клініко-нейропсихологічного, нейрофізіологічного, лабораторного, ультразвукового, нейровізуалізаційного досліджень уточненні патогенетичні молекулярно-

біохімічні аспекти прогресування ХІМ, а комплексне визначення біомаркерів, в поєднанні з нейропсихологічним тестуванням, проведенням нейрофізіологічного обстеження (КВП Р300, ЕЕГ), ДС БЦА та нейровізуалізаційних методів (КТ, МРТ) обстеження головного мозку, дозволяють проводити ранню діагностику ХІМ та дають змогу вибору раціональної ефективною лікувальною стратегією щодо відновлення антиоксидантного захисту, покращення КФ та психоемоційного стану 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 P300 ($p<0,05$) когнітивного викликаного потенціалу та виявлено зворотний кореляційний зв'язок між загальним балом за шкалою МоСА та латентним періодом P300 когнітивного викликаного потенціалу ($p<0,05$).

4. Встановлено дифузне поглиблення порушень внутрішньо-півкульної та міжпівкульної когерентності ритмів δ -, θ - і α -діапазонів ($p<0,05$), з приєднанням порушень міжпівкульної когерентності ритмів

β 1-піддіпазону ($p < 0,05$) 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 P300 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 псевдо-оперованих 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 комплайєнсу 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрамова Е. А. Роль гомоцистеина плазмы крови в развитии сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Е. А. Абрамова. – М., 2009. – 25 с.
2. Авдей Г. М. Дисциркуляторная энцефалопатия (вопросы терминологии и классификации) / Г. М. Авдей // Журн. ГГМУ. – 2003. – № 2. – С. 63–65.
3. Авров М. В. Нейрометаболическая и мануальная терапии в коррекции когнитивных нарушений, связанных с хронической ишемией головного мозга / М. В. Авров, Н. В. Исаева // Мануальная терапия. – 2014. – Т. 2, № 54. – С. 71–79.
4. Алгоритм применения методов ангиовизуализации сонных артерий / З. А. Суслина, А. О. Чечеткин, Г. И. Кунцевич, М. В. Кротенкова // Практична ангіологія. – 2014. – № 2 (65). – С. 58–60.
5. Андрушко І. І. Гіпергомоцистеїнемія як фактор патогенезу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця; механізми її проатерогенної дії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук / І. І. Андрушко. – К., 2012. – 34 с.
6. Антипенко Е. А. Индивидуальная стрессоустойчивость и прогноз заболевания при хронической ишемии головного мозга / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // Мед. альманах. – 2014. – № 3 (33). – С. 36–38.
7. Антропова О. Н. Эндотелиальная дисфункция как ранний маркёр атеросклероза у мужчин с профессиональным стрессом / О. Н. Антропова, И. В. Осипова, В. Д. Кондаков // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – № 1(15). – С. 66–69.

8. Балахонова Т. В. Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса интима–медиа артериальной стенки / Т. В. Балахонова, М. И. Трипотень, О. А. Погорелова // Журн. "SonoAce Ultrasound". – 2010. – № 21. – С. 57–63.
9. Бараховская Т. В. Свободнорадикальное повреждение при хронической церебральной ишемии и гипотиреозе / Т. В. Бараховская, Л. С. Колесниченко, Н. В. Верлан // Сиб. мед. журн. – 2010. – № 1. – С. 39–40.
10. Бархатов Д. Ю. Цереброваскулярный резерв при атеросклеротическом поражении сонных артерий / Д. Ю. Бархатов // Патология сонных артерий и проблема ишемического инсульта / под ред. Д. Н. Джибладзе. – М., 2002. – С. 110–137.
11. Батул З. Эффективность нейропротекции в терапии когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга / З. Батул, И. Л. Луценко // Вестн. КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2012. – № 2. – С. 75–76.
12. Безсмертна Г. В. Зв'язок метаболічних факторів ризику з локалізацією ішемічного інсульту / Г. В. Безсмертна // Клінічна та експерим. патологія. – 2014. – № 2 (48). – С. 18–23.
13. Березин А. Е. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярных заболеваний: перспективы фармакологической коррекции донаторами оксида азота / А. Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2015. – № 5 (109). – С. 50–54.
14. Берлогина С. Ю. Вегетативная регуляция в системе кровообращения у лиц в раннем периоде ишемического гемодинамического инсульта / С. Ю. Берлогина, Л. И. Герасимова // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11–3. – С. 477–480.
15. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска / М. М. Танащян, А. А. Раскуражев, А. А. Шабалина [и др.] // Анналы клинич. и эксперим. неврологии. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 20–25.

16. Биохимические аспекты когнитивного дефицита при различных заболеваниях / Т. Т. Киспаева, М. А. Грудень, Н. П. Черных, В. И. Скворцова // Журн. неврологии и психиатрии. – 2008. – № 11. – С. 102–105.

17. Бирюкова Е. В. Прогноз эффективности нейрофидбека у больных с тревожными расстройствами, резистентными к психофармакотерапии / Е. В. Бирюкова, С. Н. Мосолов // Социальная и клинич. психиатрия. – 2011. – Т. XXI, вып. 2. – С. 75–81.

18. Боброва В. І. Дисциркуляторна гіпертензивна енцефалопатія: особливості церебральної гемодинаміки (за даними дуплексного сканування та мультиспіральної комп'ютерної томографії головного мозку) / В. І. Боброва, О. В. Гулкевич // Сучасні аспекти медицини невідкладних станів. – К., 2006. – С. 27–28.

19. Боброва В. І. Стан глутатіон–залежної ланки антиоксидантної системи у хворих на хронічну ішемію мозку / В. І. Боброва, А. В. Демченко // Укр. неврологіч. журн. – 2014. – № 3–4 : матеріали наук.–практ. конф. «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи», м. Київ, 25–26 вер. 2014 р. – С. 87.

20. Боголепова А. Н. Лечение когнитивных нарушений сосудистого генеза / Боголепова А. Н. // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 23. – С. 14–18.

21. Бугрова С. Г. Умеренные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / С. Г. Бугрова // Рус. мед. журн. – 2008. – Т. 16, № 26. – Р. 1726–1730.

22. Булаева Н. И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н. И. Булаева, Э. Д. Голухова // Креативная кардиология. – 2013. – № 1. – С. 14–22.

23. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М. : Высш. шк., 1991. – 527 с.

24. Бурчинский С. Г. Нейрональные и сосудистые механизмы в стратегии нейропротекции при хронических нарушениях мозгового кровообращения / Бурчинский С. Г. // Междунар. неврологич. журн. – 2012. – № 7 (53). – С. 15–19.
25. Вахнина Н. В. Умеренные когнитивные нарушения: диагностика и лечение / Н. В. Вахнина, Д. О. Громова // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2016. – № 3. – С. 18–24.
26. Вегетативная дисфункция у больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома / А. В. Чацкая, О. С. Корепина, В. В. Гнездицкий, М. М. Танашян // Анналы клинич. и эксперим. неврологии. – 2015. – № 1. – С. 12–19.
27. Вейн А. М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн. – М. : ООО "Мед. информ. агенство", 2003. – 749 с.
28. Верёвкин Е. Г. Депрессия и биоуправление / Е. Г. Верёвкин, В. Ю. Завьялов, О. С. Шубина // Бюл. Сиб. отд. РАМН. – 1999. – № 1. – С. 35–38.
29. Верещагин Н. В. Артериальная гипертония и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему / Н. В. Верещагин, З. А. Суслина, М. Ю. Максимова // Кардиология. – 2004. – № 3. – С. 4–8.
30. Верлан Н. В. Фармакологическая коррекция мексидолом свободорадикальных процессов у больных дисциркуляторной энцефалопатией / Н. В. Верлан, Т. В. Бараховская, Л. С. Колесниченко // Вестн. Бурятского гос. ун-та. – 2010. – № 12. – С. 11–14.
31. Верткин А. Л. Проблема гипергомоцистеинемии у кардиологических больных / А. Л. Верткин, А. В. Тополянский // ФАРМАТЕКА. – 2007. – Т. 149, № 15. – С. 10–14.
32. Визир В. А. Прогностическая значимость элевации нейроиммунных маркеров у больных с эссенциальной артериальной гипертензией и последствиями инфаркта мозга / В. А. Визир, И. Н. Волошина // Таврический медико-биологич. вестник. – 2012. – Т. 15, № 4 (60). – С. 85–90.

33. Влияние метода биоуправления на редукцию неконвенционных (психо–социальных) факторов риска больных гипертонической болезнью с хроническим психо–социальным напряжением / И. Н. Смирнова, Е. А. Цехмейструк, Т. Е. Левицкая, Е. И. Люберцева // Тезисы XI Всерос. конгресса «Артериальная гипертония: от теории к практике», 18–20 мар. 2015 г., Кемерово. – Кемерово, 2015. – С. 15–16.

34. Внутримозговое кровоизлияние и геморрагическая трансформация ишемического инсульта: обнадеживающие результаты лечения / С. М. Виничук, А. А. Волосовец, Л. Н. Трепет [и др.] // Междунар. неврологич. журн. – 2009. – № 6 (28). – С. 40–51.

35. Вознюк И. А. Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения: гемодинамика и нейроморфология : дис. ... доктора мед. наук / И. А. Вознюк. – СПб., 2000. – 235 с.

36. Волошин П. В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П. В. Волошин, В. А. Малахов, В. А. Завгородняя. – Х., 2006. – 92 с.

37. Воробьева О. В. Возможности антиоксидантной терапии в лечении хронической ишемии мозга и профилактике острых дисгемий / О. В. Воробьева // Трудный пациент. – 2014. – № 11. – С. 32–35.

38. Габитова Д. М. Антиоксидантная защитная система организма / Д. М. Габитова, В. О. Рыжикова, М. А. Рыжикова // Башкирский химический журнал. – 2006. – Т. 13., № 2. – С. 94–96.

39. Галиновская Н. В. Сравнительный анализ вегетативного статуса у пациентов с преходящими и стойкими формами ишемического повреждения головного мозга / Н. В. Галиновская, Н. Н. Усова // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2012. – № 1 (13). – С. 43–51.

40. Гарин Д. П. Изменения акустических когнитивных вызванных потенциалов (Р300) при хронической ишемии мозга / Д. П. Гарин, И. Е. Повереннова // Саратов. науч.–мед. журн. – 2008. – № 2 (20). – С. 86–90.

41. Гнездицкий В. В. Атлас по вызванным потенциалам мезга / В. В. Гнездицкий, О. С. Корепина. – Иваново : ПресСто, 2011. – 532 с.
42. Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы в клинической практике / В. В. Гнездицкий. – М. : Медпресс–информ, 2003. – С. 112–130.
43. Голиков П. П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П. П. Голиков. – М. : Медпрактика, 2004. – 180 с.
44. Головченко Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Consilium medicum Ukraina. – 2010. – № 11. – С. 38–39.
45. Головченко Ю. И. Патогенетические особенности развития дциркуляторной гипоксии мозга при артериальной гипертензии / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 4 (35). – С. 86–93.
46. Голохвастов С. Ю. Динамическая и прогностическая оценка особенностей развития перфузионных нарушений в остром периоде ишемического инсульта : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / С. Ю. Голохвастов. – СПб., 2007. – 26 с.
47. Голубев М. В. Когнитивно–поведенческая психотерапия при ранней стадии хронических сосудистых заболеваний головного мезга : дис. ... доктора мед. наук / М. В. Голубев. – М., 2009. – 248 с.
48. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека / Ю. М. Калмыков, Н. Н. Кузнецова, И. И. Мирошниченко, С. Н. Птицына // РМЖ. – 2009. – № 4. – С. 224–228.
49. Горбачова С. В. Вплив тіолових антиоксидантів на прояви ендотеліальної дисфункції в судинах головного мозку щурів з порушенням мозкового кровообігу / С. В. Горбачова, І. Ф. Бєленічев, А. В. Абрамов // Медична та клінічна хімія. – 2015 – Т. 17, № 2 (63). – С. 9–13.
50. Горожанская Э. Г. Содержание глутатиона и активность глутатион–S–трансферазы как фактор прогноза эффективности лекарственной терапии /

Э. Г. Горожанская, В. Б. Ларионова, Г. Н. Зубрихина // Рос. онкологич. журн. – 2002. – № 5. – С. 29–32.

51. Григорова И. А. Оценка функционального состояния мозга по показателям когнитивных вызванных потенциалов P300 и акустических вызванных потенциалов у больных, перенесших полушарный ишемический инсульт / И. А. Григорова, Е. Е. Гелетка, О. А. Тесленко // Укр. неврологич. журн. – 2013. – № 2 (27). – С.34–38.

52. Гринько Е. В. Церебральная гемодинамика и когнитивные функции у больных дисциркуляторной энцефалопатией : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Е. В. Гринько. – СПб., 2008. – 21 с.

53. Грозовский Ю. Л. Хирургическое лечение сочетанных экстракраниальных поражений сонных артерий / Ю. Л. Грозовский, М. С. Мучник, Е. Б. Куперберг // Вестн. АМН СССР. Сер. : Медицина. – 1989. – № 12. – С. 12–19.

54. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М., 2001. – 327 с.

55. Гусев Е. И. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях / Е. И. Гусев, А. Н. Боголепова. – М. : МЕДпресс–информ, 2013. – 160 с.

56. Гусев Е. И. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга / Е. И. Гусев, А. С. Чуканова // Журн. неврологии и психиатрии. – 2015. – № 3 (1). – С. 4–8.

57. Дамбинова С. А. Биомаркеры церебральной ишемии (разработка, исследование и практика) / С. А. Дамбинова, А. А. Скоромец, А. П. Скоромец. – СПб. : Коста, 2013. – 336 с.

58. Дамулин И. В. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные нарушения / И. В. Дамулин // Практична ангіологія. – 2008. – № 4 (15). – С. 33–38.

59. Дамулин И. В. Когнитивные нарушения при поражении мелких церебральных сосудов / И. В. Дамулин // *Consilium Medicum*. – 2014. – Т. 16, № 9. – С. 10–16.

60. Дамулин И. В. Корковые связи, синдром «разобщения» и высшие мозговые функции / И. В. Дамулин // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2015. – № 11. – С. 107–111.

61. Дамулина А. И. Клинико–нейровизуализационные сопоставления при сосудистых умеренных когнитивных нарушениях / А. И. Дамулина, А. С. Кадыков, Р. Н. Коновалов // *Журн. неврології ім. Б.М. Маньковського*. – 2014. – № 2 (2). – С. 63–68.

62. Данилова Е. В. Оценка тревожных расстройств и качества жизни пациентов с хронической ишемией головного мозга / Е. В. Данилова, Е. А. Алексеева // *Бюл. мед. интернет–конференций*. – 2013. – Т. 3. № 2. – С. 271–272.

63. Демченко О. В. Особливості біоелектричної активності головного мозку у хворих похилого віку з синдромом помірних когнітивних порушень / О. В. Демченко, К. М. Полетаєва // *Проблеми старіння та довголіття*. – 2010. – Т. 19, № 3 : матеріали доп. V нац. конгрес геронтологів і геріатрів України (м. Київ, 12–14 жовт. 2010 р.). – С. 268–269.

64. Дзяк Л. А. Дозозависимая эффективность Тиоцетама в лечении дисциркуляторной энцефалопатии II стадии вследствие атеросклероза сосудов головного мозга / Л. А. Дзяк, А. Г. Сирко // *Международ. неврологич. журн.* – 2007. – № 5 (15). – С. 104–110.

65. Динамика параметров когерентности ЭЭГ на разных стадиях формирования психоорганического синдрома / Т. С. Мельников, В. Н. Краснов, М. М. Юркин [и др.] // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2010. – № 2. – С. 19–23.

66. Дисліпопротеїнемії в неврологічній практиці : навчально–метод. рекомендації / [Мурашко Н. К., Матяш М. М., Парнікоза Т. П. та ін.]. – К., 2012. – 72 с.

67. Докукина Т. В. Визуальная и компьютерная ЭЭГ в клинической практике / Т. В. Докукина, Н. Н. Мисюк. – Мн. : Книгазбор, 2011. – 188 с.

68. Долецкий А. Л. Дизайн тренингов саморегуляции тонуса мозговых сосудов с помощью биологической обратной связи / А. Л. Долецкий // Совр. наукоемкие технологии. – 2007. – № 1. – С. 76–78.

69. Дубинина Е. Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е. Е. Дубинина, А. В. Пустыгина // Укр. біохіміч. журн. – 2008. – Т. 80, № 6. – С. 5–18.

70. Дубиніна О. Є. Окислювальний стрес і окислювальна модифікація білків / О. Є. Дубиніна // Мед. хімія. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 5–12.

71. Евзельман М. А. Когнитивные нарушения у больных с ишемическим инсультом и их коррекция / М. А. Евзельман, Н. А. Александрова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, №10. – С. 36–39.

72. Живолупов С. А. Современная стратегия дифференциальной диагностики и патогенетического лечения цереброваскулярных заболеваний / С. А. Живолупов, О. В. Пуляткина, И. Н. Самарцев // Consilium medicum. Неврология и ревматология. – 2012. – № 1. – С. 10–14.

73. Жилюк В. И. Роль эндотелия в механизмах нейропротективного действия ноотропных средств в условиях гипергликемии / В. И. Жилюк, В. И. Мамчур // Журн. НАМН України. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 184–193.

74. Залісна Ю. Д. Клінічні особливості розвитку хронічної ішемії мозку на тлі виражених знижень когнітивних функцій / Ю. Д. Залісна // Семейная медицина. – 2013. – №5 (49). – С. 105–107.

75. Захаров В. В. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга. / В. В. Захаров // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2014. – № 31 (3). – С. 4–11.

76. Захаров В. В. Диагностика и лечение хронической недостаточности мозгового кровообращения / В. В. Захаров, Д. О. Громова // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2015. – № 2. – С. 48–54.

77. Захаров В. В. Дифференциальная диагностика когнитивных нарушений / В. В. Захаров // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2016. – № 3. – С. 8–17.

78. Захаров В. В. Сосудистые когнитивные нарушения и инсульт / В. В. Захаров, А. Б. Локшина // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2016. – № 4. – С. 30–36.

79. Зверева З. Ф. Клинические и нейрофизиологические показатели у больных дисциркуляторной энцефалопатией / З. Ф. Зверева, Н. П. Ванчакова, Н. Н. Золоторева // Журн. неврологии и психиатрии. – 2010. – № 2. – С. 15–18.

80. Зенков Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии) : руководство для врачей / Л. Р. Зенков. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 368 с.

81. Зербино Д. Д. Деформации внутренних сонных артерий: проблемы этиологии, патогенеза и морфогенеза / Д. Д. Зербино, Ю. И. Кузык // Серце і судини. – 2014. – №1. – С. 97–105.

82. Зозуля І. С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні / І. С. Зозуля, А. І. Зозуля // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 5 (85). – С. 38–41.

83. Зозуля І. С. Нейропротекторна терапія Цераксоном у гострому періоді ішемічного інсульту / І. С. Зозуля // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 5 (1). – С. 47–50.

84. Зуева И. Б. Когнитивный вызванный потенциал P300: роль в оценке когнитивных функций у больных с артериальной гипертензией и ожирением

/ Зуева И. Б., Ванаева К. И., Санец Е. Л. // Бюл. СО РАМН. – 2012. – Т. 32, № 5. – С. 55–62.

85. Иванов Л. Б. Неэпилептическая электроэнцефалография / Л. Б. Иванов. – М. : ООО «Медика», 2013. – 200 с.

86. Изучение уровня аутоантител к глутаматным рецепторам в сыворотке крови у больных в остром периоде ишемического инсульта / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Г. А. Изынекова, А. А. Алексеев // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1996. – № 5. – С. 68.

87. Иммуно–биохимические показатели в ранней диагностике хронической ишемии головного мозга / Е. В. Нечунаева, Г. И. Шумахер, Е. Н. Воробьева [и др.] // Бюл. сиб. медицины. – 2011. – № 2. – С. 142–146.

88. Инструментальные и лабораторные методы выявления нестабильных атеросклеротических бляшек / Д. Н. Нозадзе, О. С. Бурмистенко, А. Е. Семенова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 3 (13). – С. 4–10.

89. Исайкова Е. И. Особенности вегетативного портрета у больных с хронической ишемией мозга / Е. И. Исайкова // Междунар. неврологич. журн. – 2015. – № 5 (75). – С. 99–103.

90. Исследование параметров окислительного стресса при психических нарушениях в позднем возрасте (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, депрессивное расстройство) / Н. Г. Незнанов, Н. М. Залуцкая, Е. Е. Дубинина [и др.] // Обзорение психиатрии и мед. психологии. – 2013. – № 4. – С. 31–38.

91. Ишемия головного мозга в медицине критических состояний. Нейропротекция (патофизиология, терминология, характеристика препаратов) : метод. рекомендации / В. И. Черний, А. Н. Колесников, Г. А. Городник [и др.]. – К., 2007. – 72 с.

92. Іванів Ю. А. Клінічне значення сучасних методів візуалізації атеросклеротичних уражень / Ю. А. Іванів, В. П. Євтух // Практична ангіологія. – 2011. – № 2 (41). – С. 39–49.

93. Кадыков А. С. Комплексное лечение хронических сосудистых заболеваний головного мозга (дисциркуляторных энцефалопатий) / А. С. Кадыков, Н. В. Шахпаронова // Неврология и ревматология. – 2011. – № 1. – С. 5–8.

94. Кадыков А. С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга / А. С. Кадыков, Л. С. Манвелов, Н. В. Шахпаронова. – М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2013. – 232 с.

95. Калашникова Л. А. Факторы риска субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии / Л. А. Калашникова, Б. Б. Кулов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2002. – Прил. к № 7 "Инсульт". – С. 3–8.

96. Калинина Е. В. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов / Е. В. Калинина, Н. Н. Чернов, М. Д. Новичкова // Успехи биологич. химии. – 2014. – Т. 54. – С. 299–348.

97. Камчатнов П. Р. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга / Камчатнов П. Р., Воробьева О. В., Рачин А. П. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 4. – С. 52–56.

98. Камчатнов П. Р. Хронические расстройства мозгового кровообращения: возможности нейротрофической терапии / П. Р. Камчатнов, К. А. Зайцев, Д. Б. Денисов // Consilium Medicum. – 2011. – Т. 13, № 9. – С. 11–14.

99. Кандыба Д. В. Дисциркуляторная энцефалопатия: гетерогенность развития хронической ишемии мозга, современные подходы к терапии / Д. В. Кандыба // Рос. семейный врач. – 2012. – Т. 16, № 3. – С. 4–13.

100. Кижеватова Е. А. Анализ биоэлектрической активности головного мозга при когнитивных нарушениях у больных энцефалопатией / Е. А.

Кижеватова, В. П. Омельченко // Изв. Южного федерального ун-та. Технич. науки. – 2014. – № 10 (159). – С. 69–77.

101. Клинико–морфологические и биохимические маркеры прогрессирования атеросклероза сонных артерий / М. М. Танащян, О. В. Лагода, Т. С. Гулевская [и др.] // Журн. неврологии им. Б.М. Маньковського. – 2013. – № 1. – С. 38–42.

102. Клиническая эффективность и фармакоэкономические характеристики нейропротекции низкими дозами кортексина в терапии острого ишемического инсульта / В. М. Алиферова, М. Н. Дадашева, Б. М. Доронин [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – 2014. – № 4. – С. 41–46.

103. Клініко–нейропсихологічна та нейрофізіологічна ефективність препарату Проноран у хворих похилого віку з синдромом помірних когнітивних порушень / Н. Ю. Бачинська, І. Ф. Рожелюк, В. О. Холін [та ін.] // Міжнар. неврологіч. журн. – 2013. – № 4 (58). – С. 41–48.

104. Клініко–нейропсихологічне співставлення когнітивного дефіциту із показниками системної та церебральної гемодинаміки при синдромі помірних когнітивних порушень / Г. В. Горева, Т. М. Слободін, Ю. І. Головченко [та ін.] // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2015. – Вип. 24 (2). – С. 241–248.

105. Ключева Е. Г. Цереброваскулярные заболевания. Головная боль : учебное пособие / Е. Г. Ключева, М. В. Александров, Е. Б. Панина. – СПб. : Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. – Ч. I. – 52 с.

106. Ключников С. А. Нейропротективные и нейрорепаративные эффекты цитиколина: обзор экспериментальных и клинических исследований / С. А. Ключников // Нервные болезни. – 2012. – № 3. – С. 13–20.

107. Коваленко О. Є. Особливості церебрального кровопостачання як основа для топічної діагностики та патогенетичної терапії / О. Є. Коваленко, О. В. Литвин // Ліки України. – 2012. – № 10 (166). – С. 26–31.

108. Коваль С. М. Вплив сучасної гіполіпідемічної та антигіпертензивної терапії на ремоделювання сонних артерій у хворих на артеріальну гіпертензію / С. М. Коваль, Л. А. Резнік, К. О. Юшко // *Новости медицины и фармации.* – 2014. – № 6 (495). – С. 12–13.

109. Когнитивные расстройства у больных с артериальной гипертензией: ранняя диагностика, возможности оптимизации фармакотерапии / М. Н. Дадашева, Д. С. Касаткин, Т. И. Вишнякова [и др.] // *Consilium medicum.* – 2011. – Т. 13, № 9. – С. 78–82.

110. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт / В. А. Парфенов, М. А. Чердак, Н. В. Вахнина [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 17–22.

111. Козелкин А. А. Динамика когнитивных расстройств у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения на фоне комплексного лечения с применением препарата Тиоцетам / А. А. Козелкин, С. А. Козелкина, А. Н. Черкез // *Международ. неврологич. журн.* – 2006. – № 5 (9). – С. 57–60.

112. Козелкин А. А. Дифференцированные подходы к прогнозированию клинико-социального исхода острого периода мозгового ишемического супратенториального инсульта с использованием спектрального анализа электроэнцефалографического паттерна в дебюте заболевания / А. А. Козелкин, А. А. Кузнецов // *Запорож. мед. журн.* – 2013. – № 5 (80). – С. 36–39.

113. Козовий Р. В. Показники окиснювальної модифікації білків сироватки крові у довгожителів Прикарпаття / Р. В. Козовий, Г. М. Ерстенюк // *Буковинський мед. вісник.* – 2013. – Т. 17, № 4 (68). – С. 76–78.

114. Комплексний підхід до оцінки помірних когнітивних порушень у пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку / Л. Л. Чеботарьова, М. В. Глоба, Л. М. Сулій, Г. К. Червиць // *Укр. неврологич. журн.* – 2016. – № 2 (39). – С. 43–49.

115. Коноплева Л. Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции / Л. Ф. Коноплева // Therapia. – 2011. – № 3 (56). – С. 26–30.

116. Копчак О. О. Когнітивні, психоемоційні та клінічні особливості при судинній патології головного мозку і метаболічному синдромі у осіб різного віку : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук / О. О. Копчак. – К., 2016. – 36 с.

117. Копчак О. О. Особливості депресивних розладів та когнітивних порушень у хворих із дисциркуляторною енцефалопатією / О. О. Копчак // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 6. – С. 129–132.

118. Корнацький В. М. Проблема хвороб системи кровообігу та шляхи її мінімізації в Україні / В. М. Корнацький // Кардиология: от науки к практике. – 2013. – № 5. – С. 30–52.

119. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

120. Корякина Л. Б. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца : (обзор лит.) / Л. Б. Корякина, Ю. И. Пивоваров, Т. Е. Курильская // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 2 (90), ч. 1. – С. 165–170.

121. Кропотов Ю. Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные потенциалы мозга человека и нейротерапия / Ю. Д. Кропотов ; пер. с англ. под ред. В. А. Пономарева. – Донецк : Издатель Заславский А.Ю., 2010. – 512 с.

122. Кузнецов В. В. Кортиксин в терапии церебральной патологии / В. В. Кузнецов // Междунар. неврологич. журн. – 2007. – № 4 (14). – С. 113–116.

123. Кузнецов В. В. Особенности диагностики и лечения венозной энцефалопатии / В. В. Кузнецов, Д. В. Шульженко // Журн. неврології ім. Б.М. Маньковського. – 2015. – Т. 3, № 1. – С. 97–104.

124. Кузнецова В. Л. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия [Электронный ресурс] / В. Л. Кузнецова, А. Г. Соловьева // Совр. проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – Режим доступа : <http://www.science–education.ru/ru/article/view?id=21037>.

125. Кузнецова С. М. Тиоцетам в системе реабилитации больных, перенесших инсульт / С. М. Кузнецова // Запорож. мед. журн. – 2010. – № 5. – С. 142–146.

126. Кузнецова С. М. Экстракт гинкго билоба в стратегии лечения хронических сосудистых заболеваний головного мозга / Кузнецова С. М., Шульженко Д. В. // Міжнар. неврологіч. журн. – 2015. – № 2 (72). – С. 109–115.

127. Кулик А. Л. Биологическая обратная связь в современной клинической практике / А. Л. Кулик, Н. И. Яблчанский // Вестн. ХНУ им. В.Н. Каразина. – 2011. – № 975 (22). – С. 8–12.

128. Куликов В. П. Цветовое дуплексное сканирование в диагностике патологической извитости внутренних сонных артерий / В. П. Куликов, Н. Г. Хорев, Ю. В. Смирнова // Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике. – Иваново, 2004. – С. 196–214.

129. Кулинский В. И. Глутатион ядра клетки и его функции / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Биомед. химия. – 2010. – Т. 56, вып. 6. – С. 657–662.

130. Кулинский В. И. Система глутатиона 1. Синтез, транспорт глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Биомед. химия. – 2009. – Т. 55, вып. 3. – С. 255–277.

131. Левин О. С. Современные подходы к диагностике и лечению дисциркуляторной энцефалопатии / О. С. Левин // Междунар. неврологич. журн. – 2012. – № 1 (47). – С. 117–124.

132. Лелюк В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – изд. третье. – М. : Реальное Время, 2007. – 416 с.

133. Лембрик І. С. Стан процесів ліпопероксидації та окисних модифікацій білків при захворюваннях підшлункової залози у дітей / І. С. Лембрик, А. М. Ерстенюк // Галицький лікарський вісник. – 2011. – Т. 18, № 1. – С. 63–65.

134. Лутай М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М. И. Лутай // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 1. – С. 22–34.

135. Луценко Е. Л. Эффективность психофизиологических тренировок с биологической обратной связью при разных особенностях личности / Е. Л. Луценко // Вісник Харк. нац. ун-ту імені В.Н. Каразіна. Сер. : Психологія. – 2010. – № 913. – С. 111–115.

136. Маджидова Е. Н. Магнитно-резонансная томография при хронической ишемии мозга гипертонического и атеросклеротического генеза / Е. Н. Маджидова, Д. Д. Усманова // Междунар. неврологич. журн. – 2014. – № 2 (64). – С. 46–51.

137. Маджидова Е. Н. Эффективность Кортиксина в коррекции когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга / Е. Н. Маджидова, Д. Д. Усманова // Міжнар. неврологіч. журн. – 2012. – № 4. – С. 48–50.

138. Мазур С. Г. Ультразвукове дуплексне сканування в оцінці змін церебральної гемодинаміки у пацієнтів зі стенозами сонних артерій високого ступеня до та після оперативного лікування / С. Г. Мазур // Укр. радіологіч. журн. – 2012. – № 20. – С. 398–404.

139. Максудов Г. А. Дисциркуляторная энцефалопатия / Г. А. Максудов // Сосудистые заболевания нервной системы / под ред. Е. В. Шмидта. – М., 1975. – С. 501–510.

140. Мангилева Т. А. Особенности гемодинамики и цереброваскулярной реактивности в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах у больных с артериальной гипертензией первой степени / Т. А. Мангилева, Ю. Э. Павловский, Е. А. Пастухова // Укр. кардіол. журн. – 2012. – № 3. – С. 38–44.

141. Марютина Т. М. Введение в психофизиологию : учеб. пособие / Т. М. Марютина, О. Ю. Ермолаев. – 5-е изд. – М. : Московский психолого-социальный ин-т: Флинта, 2007. – С. 114–117.

142. Медведева Е. Окислительный стресс и воспаление у больных атеросклерозом. Возможности эффективной коррекции при сосудистых реконструкциях / Е. Медведева, Ю. Щукин, Е. Селезнев. – LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013. – 65 с.

143. Мешкова К. С. Факторы риска и профилактика инсульта / К. С. Мешкова, В. В. Гудкова, Л. В. Стаховская // Земский врач. – 2013. – № 2 (19). – С. 16–20.

144. Михалойко О. Я. Ліпідний спектр та вміст плазмового гомоцистеїну у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом / О. Я. Михалойко, Р. Д. Герасимчук // Буковинський мед. вісник. – 2012. – Т. 16, № 1 (61). – С. 7–11.

145. Михеева И. В. Особенности церебральной гемодинамики при хронических нарушениях мозгового кровообращения / И. В. Михеева, Н. М. Кондрашова, Л. В. Таратун // Тихоокеанский мед. журн. – 2013. – № 3. – С. 34–36.

146. Мищенко В. Н. Влияние препарата Церебролизин на ЭЭГ-показатели цереброваскулярных нарушений у пациентов с «немыми» инфарктами мозга / В. Н. Мищенко, И. Н. Никишова // Междунар. неврологич. журн. – 2016. – № 1 (79). – С. 42–47.

147. Мищенко В. Н. Распространенность сердечно-сосудистых факторов риска у лиц пожилого возраста с «немыми» инфарктами мозга / В. Н. Мищенко, И. Н. Никишкова // Междунар. неврологич. журн. – 2015. – № 5 (75). – С. 69–73.

148. Мищенко Т. С. Новые возможности в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Т. С. Мищенко, И. В. Здесенко, В. Н. Мищенко // Междунар. неврологич. журн. – 2015. – № 5 (75). – С. 55–64.

149. Мищенко Т. С. Оптимизация терапии больных дисциркуляторной энцефалопатией / Т. С. Мищенко, В. Н. Мищенко, И. А. Лапшина // Український вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, вип. 1 (82). – С. 37–41.

150. Мищенко Т. С. Современная диагностика и лечение неврологических заболеваний : справочник врача "Невролог" / Т. С. Мищенко, В. Н. Мищенко. – К. : Библиотека "Здоров'я України", 2014. – 641 с.

151. Міщенко Л. А. Зв'язок нетрадиційних чинників серцево–судинного ризику з ознаками атеросклерозу у хворих на гіпертонічну хворобу / Л. А. Міщенко // Укр. кардіологіч. журн. – 2012. – № 2. – С. 54–59.

152. Мокина Т. В. Астенический синдром при хронической ишемии мозга / Т. В. Мокина, Е. А. Антипенко, А. В. Густов // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2009. – №1. – С. 89–94.

153. Морозова О. Г. Вегетативные дисфункции в общесоматической практике / О. Г. Морозова // Здоровье Украины. – 2008. – № 3. – С. 51–52.

154. Морозова О. Г. Влияние Олатропила на когнитивные, вегетативные и психоэмоциональные показатели у лиц с хронической церебральной ишемией на фоне артериальной гипертензии / О. Г. Морозова, А. А. Ярошевский, Я. В. Липинская // Міжнар. неврологіч. журн. – 2015. – № 3. – С. 61–67.

155. Морозова О. Г. Хронические цереброваскулярные заболевания: современные принципы диагностики и лечения / О. Г. Морозова // Здоров'я України. – 2013. – № 3 (26). – С. 2–3.

156. Мостбауер Г.В. Сосудистое старение: механизмы развития и модификация / Г. В. Мостбауер // Therapia. – 2012. – № 9 (72). – С. 42–47.

157. Мурашко Н. К. Клиническое значение и возможности коррекции эндотелиальной дисфункции в неврологии / Н. К. Мурашко // Здоров'я України. – 2014. – № 4. – С. 27.

158. Наказ МОЗ України від 17.08.2007 р. № 487 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю

«Неврологія» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070817_487.html.

159. Налбат А. В. Особенности вегетативного гомеостаза у пациентов с хронической ишемией головного мозга / А. В. Налбат, Э. З. Якупов // Неврологич. вестник. – 2014. – Т. XLVI, № 1. – С. 28–33.

160. Налбат А. В. Синдром вегетативной дисфункции при различных формах сосудистой патологии головного мозга / А. В. Налбат, Э. З. Якупов, Э. И. Хузяшева // Неврологич. вестник. – 2012. – № 44 (3). – С. 100–108.

161. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге / И. В. Дамулин, В. А. Парфенов, А. А. Скоромец, Н. Н. Яхно // Болезни нервной системы : руководство для врачей / под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман. – М., 2003. – С. 231–302.

162. Насалик Р. Б. Когнітивні порушення в пацієнтів із гідроцефалією при хронічній ішемії мозку / Р. Б. Насалик, С. І. Шкробот // Міжнар. неврологіч. журн. – 2015. – № 3 (73). – С. 140–144.

163. Нейропротекция и нейропластичность / И. Ф. Беленичев, В. И. Черний, Е. А. Нагорная [и др.]. – К. : Логос, 2015. – 512 с.

164. Нейротрофические факторы и аутоантитела к ним как молекулярные предикторы нарушений функций мозга / В. В. Шерстёв, М. А. Грудень, В. И. Скворцова, В. А. Таболин // Вестн. РАМН. – 2002. – № 3. – С. 48–52.

165. Немоторные нарушения у пациентов, перенесших ишемический инсульт / О. В. Курушина, Е. А. Куракова, Х. Ш. Ансаров, В. В. Мирошникова // Волгоградский науч.–мед. журн. – 2015. – № 4. – С. 34–38.

166. Новикова С. И. Ритмы ЭЭГ и когнитивные процессы / С. И. Новикова // Психологическая наука и образование. – 2015. – Т. 4, № 1. – С. 91–108.

167. Одинак М. М. Вызванные кожные вегетативные потенциалы : (временные метод. указания) / М. М. Одинак, С. А. Котельников, Е. Б. Шустов. – СПб. ; Иваново, 1999. – 49 с.

168. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования / Л. Е. Муравлева, В. Б. Молотов–Лучанский, Д. А. Ключев [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2010. – № 1. – С. 74–78.

169. Опыт использования кортексина в амбулаторной неврологической практике у больных с хроническими церебро–васкулярными нарушениями / А. Н. Бойко, Т. Т. Батышева, Я. Я. Винецкий [и др.] // *Журн. неврологии и психиатрии*. – 2006. – Т. 106, № 5. – С. 25–30.

170. Опыт использования технологии биоуправления в клинике профессиональных заболеваний / М. П. Дьякович, П. В. Казакова, О. И. Шевченко [и др.] // *Бюл. сиб. медицины*. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 85–92.

171. Опыт применения препарата «Цераксон» у пациентов с хронической ишемией головного мозга / Е. А. Салина, Е. Б. Кузнецова, Е. И. Шоломова, И. И. Шоломов // *Бюл. мед. интернет–конференций*. – 2014. – Т. 4, № 2. – С. 119.

172. Основні принципи діагностики, формування діагнозу, лікування та профілактики мозкового інсульту / І. С. Зозуля, Ю. І. Головченко, А. І. Зозуля [та ін.] // *Укр. мед. часопис*. – 2015. – № 5 (109). – С. 34–38.

173. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях : (огляд літ.) / Ю. І. Губський, І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко [та ін.] // *Сучасні проблеми токсикології*. – 2004. – № 2. – С. 8–15.

174. Основные и новые факторы риска, способствующие развитию ишемических инсультов у лиц молодого возраста / С. К. Евтушенко, Д. А. Филимонов, В. А. Симонян [и др.] // *Международ. неврологич. журн.* – 2013. – № 6 (60). – С. 92–100.

175. Особенности атеросклеротического поражения сонных артерий у больных коронарной болезнью сердца при гипергомоцистеинемии / В. П. Куликов, И. В. Черникова, Г. И. Костюченко, Л. А. Костюченко // *Кардиология*. – 2006. – № 5. – С. 9–16.

176. Особенности вегетативного профиля и паттернов ЭЭГ у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома / А. В. Чацкая, В. В. Гнездицкий, О. С. Корепина, М. М. Танашян // Журн. неврологии ім. Б.М. Маньковського. – 2013. – № 1. – С. 69–77.

177. Особливості атеросклеротичного ураження сонних артерій у порівнянні з концентрацією у крові маркерів запалення та структурою атеросклеротичної бляшки / І. І. Кополовець, В. І. Русин, Н. Торма [та ін.] // Львівський мед. часопис. – 2015. – Т. XXI, № 3. – С. 10–13.

178. Острова Т. В. Алгоритм діагностики реактивності ЦНС методами штучного інтелекту / Т. В. Острова, В. І. Черній, А. І. Шевченко. – Д. : ІПШ МОНУ і НАНУ «Наука і освіта», 2004. – 180 с.

179. Оценка объема оперативной памяти по данным эндогенных вызванных потенциалов (метод Р300) без психологического тестирования / В. В. Гнездицкий, А. В. Чацкая, О. С. Корепина, О. И. Клочкова // Анналы клинич. и эксперим. неврологии. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 27–34.

180. Оценка функционального состояния мозга и энергопотенциала у больных с дисциркуляторной энцефалопатией различной степени тяжести / А. П. Григоренко, Ж. Ю. Чефранова, И. А. Коробцова [и др.] // Науч. ведомости. Сер. Медицина. Фармация. – 2012. – № 4 (123), вып. 17/1. – С. 46–52.

181. Оцінка ефективності тіоцетаму у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію / Н. В. Васильєва, І. І Білоус, О. Б. Яремчук, О. О. Жуковський // Вісник наук. досліджень. – 2011. – № 4. – С. 138–139.

182. Очколяс В. Н. Оценка выраженности церебральной ишемии после хирургического лечения патологии внутренних сонных артерий с помощью определения уровня аутоантител к NR2A субъединице NMDA рецепторов глутамата / В. Н. Очколяс, Г. Ю. Сокурченко // Новости хирургии. – 2014. – Т. 2, № 2. – С. 171–178.

183. Пантелесенко Л. В. Післяінсультна депресія та чинники її розвитку / Л. В. Пантелесенко // Укр. неврологіч. журн. – 2015. – № 1. – С. 39–44.

184. Парфенов В. А. Дифференциальный диагноз и лечение дисциркуляторной энцефалопатии / В. А. Парфенов // Consilium Medicum. – 2013. – Т. 15, № 9. – С. 28–32.

185. Парфёнов В. А. Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных с артериальной гипертензией / В. А. Парфёнов, А. А. Рыжак, Ю. А. Старчина // Неврологич. журн. – 2006, прил. № 1. – С. 47–52.

186. Парфенов В. А. Лечение и профилактика ишемического инсульта / В. А. Парфенов // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 66–71.

187. Патогенетически обоснованный подход к превентивной терапии при цереброваскулярной патологии / М. А. Трещинская, Ю. И. Головченко, К. Н. Игрунова [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 4 (102), VII/VIII. – С. 77–81.

188. Подсонная И. В. Эффективность кортексина при лечении артериальной гипертензии у больных, подвергшихся ионизирующему излучению в анамнезе / И. В. Подсонная, Г. Г. Ефремушкин // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 22 (3). – С. 291–298.

189. Поиск новых маркеров окислительного стресса при ишемии мозга для оптимизации терапевтических подходов / О. А. Баранова, А. В. Чеканов, А. Н. Карнеев [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 12. – С. 25–31.

190. «Порочный круг» взаимосвязи перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков у больных сахарным диабетом 2-го типа / О. В. Занозина, Ю. А. Сорокина, Н. Н. Боровков, Т. Г. Щербатюк // Мед. альманах. – 2013. – № 6 (30). – С. 167–170.

191. Преображенская И. С. Легкие и умеренные когнитивные нарушения – клинические проявления, этиология, патогенез, возможности использования

ноотропной терапии / И. С. Преображенская // Фарматека. – 2013. – № 4–13. – С. 14–18.

192. Применение вызванных потенциалов головного мозга для изучения когнитивных функций / Н. Ю. Васильева, О. И. Жаринов, Г. С. Столяров [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 4 (96). – С. 171–175.

193. Применение препарата вазонат у пациентов пожилого возраста с когнитивными нарушениями на фоне энцефалопатии атеросклеротического генеза / Н. Ю. Бачинская, И. В. Покровенко, Е. В. Демченко [и др.] // Междунар. неврологич. журн. – 2015. – № 7 (77). – С. 59–68.

194. Проблема оксиду азоту в неврологии / В. А. Малахов, А. Н. Завгородняя, В. С. Лычко [и др.]. – Суми : Вид-во СумДПУ ім. А.С. Макаренка, 2009. – 242 с.

195. Прогнозирование эффективности БОС–тренинга у больных с ранними формами хронической цереброваскулярной патологии / М. Н. Лузин, Я. М. Бухаров, М. В. Голубев [и др.] // Практич. неврология и нейрореабилитация. – 2008. – № 3. – С. 24–26.

196. Профилактика сердечно–сосудистых заболеваний / И. В. Осипова, Н. В. Пырикова, О. Н. Антропова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 54–59.

197. Путилина М. В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии : руководство для врачей / М. В. Путилина. – М., Изд-во МАИ–ПРИНТ, 2011. – 139 с.

198. Путилина М. В. Хроническая ишемия мозга / М. В. Путилина // Лечащий врач. – 2005. – № 6. – С. 24–30.

199. Раваєва М. Ю. Роль оксиду азоту в розвитку ендотеліальної дисфункції / М. Ю. Раваєва, О. М. Чуян, Н. А. Древетняк // Вчені записки Таврійського нац. ун-ту ім. В.І. Вернадського. Сер. Біологія, хімія. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 147–157.

200. Распространенность и факторы риска асимптомного инфаркта головного мозга / Р. Р. Желтишев, П. Р. Камчатнов, Н. А. Михайлова, Р. А. Иващенко // Клиницист. – 2015. – № 1. – С. 13–17.

201. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) / Н. Н. Яхно, И. С. Преображенская, В. В. Захаров [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 2. – С. 30–35.

202. Рациональная нейропротекция / [Беленичев И. Ф., Черний В. И., Колесник Ю. М. и др.]. – Донецк : Издат. Дом «Заславский», 2009. – 261 с.

203. Реброва О. Ю. Статистических анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

204. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно–сосудистых заболеваний / В. Н. Ельский, Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, А. М. Салахова // Журн. АМН України. – 2008. – № 14 (1). – С. 51–62.

205. Роль уровня гомоцистеина в патогенезе когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга / А. И. Федин, А. С. Калуга, О. П. Миронова, Э. Ю. Соловьева // Журн. неврологии и психиатрии. – 2009. – Т. 109, № 12. – С. 8–12.

206. Рубинштейн С. Я. Экспериментальные методики патопсихологии / С. Я. Рубинштейн. – М. : ЗАО Издво ЭКСМО–Пресс, 1999. – 448 с.

207. Румянцева С. А. Современные подходы к коррекции когнитивных расстройств у больных с сосудистой коморбидностью / С. А. Румянцева, В. А. Ступин, В. В. Афанасьев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9 (2). – С. 158–162.

208. Рязанцева Л. Т. Ферменты–антиоксиданты: структурно–функциональные свойства и роль в регулировании метаболических процессов / Л. Т. Рязанцева // Вестн. Воронежского гос. техн. ун–та. – 2011. – Т. 7., № 2. – С. 126–129.

209. Свиридова Н. К. Стратегия лечения когнитивных расстройств при хронической ишемии мозга и начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга / Н. К. Свиридова, Н. П. Павлюк // Східно-Європейський неврологіч. журн. – 2015. – № 5. – С. 27–32.

210. Система глутатиона и ее коррекция у больных хронической ишемией мозга и сахарным диабетом второго типа легкой и средней степени тяжести / Е. Х. Лемешко, Л. С. Колесниченко, Н. В. Верлан [и др.] // Сиб. мед. журн. – 2010. – № 6. – С. 72–74.

211. Система эритроцитов и плазмы крови при инсультах и дисциркуляторной энцефалопатии / Л. С. Колесниченко, В. И. Кулинский, В. В. Шпрах [и др.] // Биомед. химия. – 2007. – Т. 53, вып. 4. – С. 454–460.

212. Слободин Т. Н. Когнитивный резерв: причины снижения и защитные механизмы / Т. Н. Слободин, А. В. Горева // Междунар. неврологіч. журн. – 2012. – № 3 (49). – С. 161–165.

213. Смертність від цереброваскулярних хвороб в Україні / Є. Г. Педаченко, А. М. Никифорова, М. А. Сапон, А. П. Гук // Укр. нейрохірургіч. журн. – 2016. – № 3. – С. 39–47.

214. Смолко Д. Г. Корекція тривожно-депресивних розладів та якість життя хворих із хронічною церебральною ішемією / Д. Г. Смолко // Вісник морфології. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 424–428.

215. Смышляева О. М. Особенности психовегетативного синдрома у пациентов с первой стадией дисциркуляторной энцефалопатии / О. М. Смышляева, А. С. Осетров // Мед. альманах. – 2011. – № 1 (14). – С. 58–60.

216. Соболева Е. В. Гомоцистеинемия в патогенезе ишемической болезни сердца: плеотропные эффекты статинов / Е. В. Соболева, П. А. Лебедев // Вестн. СамГУ. – 2007. – № 2 (52). – С. 242–255.

217. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью / С. А. Румянцева, Р. Г. Оганов, Е. В. Силина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и трофилактика. – 2012. – № 11 (6). – С. 50–55.

218. Сон А. С. Характер вегетативных расстройств в остром периоде ишемического инсульта / А. С. Сон, Ю. А. Солодовникова // Междунар. неврологич. журн. – 2010. – № 7 (37). – С. 41–44.

219. Сопоставление результатов компьютерной томографии и электроэнцефалографии в диагностике дисциркуляторной энцефалопатии / В. В. Лебединец, Е. В. Дац, Т. В. Маркова [и др.] // Укр. мед. альманах. – 2002. – № 6. – С. 74–76.

220. Сосницкая Д. М. Особенности депрессивного синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией старческого возраста / Д. М. Сосницкая, Т. В. Байдина // Бюл. мед. интернет–конференций. – 2012. – Т. 2, № 92. – С. 643–645.

221. Состояние мозгового кровообращения и брахиоцефальных артерий у больных гипертонической болезнью / Л. Е. Кривенко, Е. А. Кузьменко, Т. Г. Вуд, Е. П. Шерстнева // Тихоокеанский мед. журн. – 2012. – № 4. – С. 21–24.

222. Сравнительный анализ вегетативного статуса у пациентов с различными вариантами острой церебральной ишемии в вертебробазилярном бассейне / Н. В. Галиновская, Н. А. Некрасова, Н. Н. Усова [и др.] // Укр. вісник психоневрології. – 2015. – Т. 23, вип. 4 (85). – С. 5–9.

223. Сравнительный психометрический анализ когнитивных расстройств вследствие сосудистых заболеваний головного мозга / А. Л. Малев, Е. Л. Товажнянская, А. Н. Захарова, В. Б. Калиберденко // Мед. психологія. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 111–116.

224. Степочкина С. П. Биоэлектрическая активность головного мозга у спортсменов после курса нейробиоуправления / С. П. Степочкина, Л. П. Черапкина, В. Г. Тристан // Бюл. сиб. медицины. – 2010. – № 2. – С. 83–87.

225. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / О. В. Стефанов. – К. : Авіацена, 2002. – 527 с.

226. Сторожаков Г. И. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии / Г. И. Сторожаков, Г. С. Федотова, Ю. Б. Червякова // Лечебное дело. – 2005. – № 4. – С. 58–64.

227. Супрун Е. В. Значення системи оксиду азоту в процесах нейродеструкції / Е. В. Супрун, Л. О. Громов, І. Ф. Беленічев // Нейронауки: теоретичні та практичні аспекти. – 2012. – № 1. – С. 10–14.

228. Суслина З. А. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин. – М. : МЕДпресс–информ, 2015. – 440 с.

229. Талыпов А. Э. Диагностическая значимость определения белка S100β у пострадавших с черепно–мозговой травмой легкой степени тяжести / А. Э. Талыпов, Ю. В. Пурас, М. А. Годков // Журн. неврологии и психиатрии. – 2010. – Т. 110, № 12. – С. 4–8.

230. 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.

231. Ткаченко О. В. Ішемічний інсульт: прогностичні аспекти клінічних, лабораторних та нейровізуальних характеристик / О. В. Ткаченко, І. О. Цьоха. – Донецьк : Видавець Заславський О.Ю., 2012. – 112 с.

232. Ткаченко О. В. Показники особистісної та реактивної тривожності у пацієнтів середнього віку з хронічною ішемією мозку на тлі артеріальної гіпертензії / О. В. Ткаченко, Т. Д. Губеладзе // Укр. неврологіч. журн. – 2011. – № 2 (19). – С. 53–56.

233. Товажнянская Е. Л. Гипертоническая энцефалопатия. Роль антигипертензивной терапии в профилактике и лечении / Е. Л. Товажнянская, И. О. Безуглова, В. А. Ярош // Междунар. неврологич. журн. – 2014. – № 2 (64). – С. 93–99.

234. Толпыгина О. А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты / О. А. Толпыгина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – №2 (84). – С. 178–180.

235. Тріщинська М. А. Оптимізація первинної профілактики хронічної ішемії мозку шляхом вивчення механізмів її розвитку / М. А. Тріщинська // Укр. неврологіч. журн. – 2016. – № 2 (39). – С. 36–42.

236. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний : руководство / под ред. В. П. Куликова. – 2-е изд. – М. : Стром, 2011. – 512 с.

237. Усманова Д. Д. Коррекция тревожно-вегетативных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга / Усманова Д. Д. // Врач-аспирант. – 2012. – Т. 50, № 1.3. – С. 494–499.

238. Усманова Д. Д. Роль нейротрофических факторов в патогенезе хронической ишемии мозга / Д. Д. Усманова // Медицинские новости. – 2015. – №9. – С. 66–67.

239. Фартушна О. Є. Модифікація поведінкових чинників ризику як складова первинної профілактики транзиторних ішемічних атак та/чи інсульту / О. Є. Фартушна, С. М. Віничук // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 6 (104), XI/XII. – С. 42–44.

240. Филимонов Д. А. Взаимоотношения новых биомаркеров высокого риска развития цереброваскулярной патологии и тяжести неврологического дефицита в остром периоде ишемического инсульта / Д. А. Филимонов // Междунар. неврологіч. журн. – 2014. – № 7 (69). – С. 56–61.

241. Филимонов Д. А. Гипергомоцистеинемия как прокоагулянтный фактор риска у пациентов с атеротромботическим ишемическим инсультом и возможности лечебной коррекции / Д. А. Филимонов // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2012. – Т. 2, № 8. – С. 204–208.

242. Фонякин А. В. Артериальная гипертензия и хронические цереброваскулярные заболевания: лечение и профілактика / А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина // Фарматека. – 2015. – № 16. – С. 17–21.

243. Фонякин А. В. Артериальная ригидность, эндотелиальная функция и цереброваскулярные заболевания / А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина // Справочник поликлинического врача. – 2014. – № 4. – С. 22–25.

244. Фонякин А. В. Вегетативная регуляция сердца и риск кардиальных осложнений при ишемическом инсульте / А. В. Фонякин, Е. В. Самохвалова, Л. А. Гераскина // Практична ангіологія. – 2008. – № 5 (16). – С. 5–9.

245. Фундаментальная значимость новых биомаркеров ишемии мозга / А. А. Скоромец, С. А. Дамбинова, О. К. Гранстрем [и др.] // Мед. академич. журн. – 2009. – Т. 9, № 4. – С. 107–112.

246. Ханин Ю. Л. Краткое руководство по применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера // Ю. Л. Ханин. – Л., 1976. – 18 с.

247. Хворостина А. В. Сравнительная характеристика восстановительной терапии больных неврологического профиля с тревожно–депрессивным синдромом методом биологической обратной связи, психофармакотерапии и их комбинированного действия по показателям биоэлектрической активности головного мозга / А. В. Хворостина, Ф. С. Торубаров, С. Н. Лукьянова // Вестн. восстановит. медицины. – 2004. – № 2. – С. 36–38.

248. Холин А. В. Магнитно–резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы. Руководство для врачей / А. В. Холин. – СПб.: Изд–во «Гиппократ», 2007. — 253 с.

249. Хойфт Г. Геронтопсихосоматика и возрастная психотерапия : учеб. пособие / Г. Хойфт, А. Крузе, Г. Радебольд. – М. : Academia, 2003. – С. 63–111.

250. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. Неврология : нац. руководство / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, В. И. Скворцова [и др.]. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 1040 с.

251. Хунтеев Г. А. Прогностическая и практическая значимость определения уровня аутоантител к NMDA–типу глутаматных рецепторов в

диагностике хронических расстройств мозгового кровообращения / Г. А. Хунтеев, С. А. Дамбинова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2001. – № 11. – С. 44–47.

252. Цвибель В. Ультразвуковое исследование сосудов / В. Цвибель, Дж. Пеллерито. – изд. 5–е. – М. : ВИДАР, 2008. – 646 с.

253. Церебральная дегенеративно–дилатационная артериопатия / М. М. Одинак, О. Н. Гайкова, И. А. Вознюк [и др.] // Вестн. Рос. Воен.–мед. академии. – 2005. – Т. 14, № 2. – С. 14–18.

254. Чеботарёва Л. Л. Клинико–нейрофизиологическая оценка когнитивных функций у больных при хронической ишемии головного мозга в период восстановления после хирургического вмешательства / Л. Л. Чеботарёва, И. В. Степаненко, М. В. Глоба // Укр. нейрохирургич. журн. – 2014. – № 1. – С. 10–15.

255. Чевари С. И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах в клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. И. Чевари, И. Секей // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 678–681.

256. Чекман И. С. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов / И. С. Чекман, Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев. – К. : ГФЦ МЗ Украины, 2010. – 81 с.

257. Чердак М. А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт / М. А. Чердак, В. А. Парфенов // Неврологич. журн. 2011. – Т. 16, № 6. – С. 37–44.

258. Чуканова Е. И. Хроническая ишемия мозга (этиология, патогенез, лечение). профилактика инсульта и сосудистой деменции / Е. И. Чуканова, Б. Э. Ходжамжаров, А. С. Чуканова // Рус. мед. журн. – 2012. – Т. 20, № 10. – С. 517–521.

259. Шавловская О. А. Нейропротективная терапия при хронической ишемии мозга / О. А. Шавловская // Лечащий врач. – 2013. – № 9. – С. 32–36.

260. Шавловская О. А. Терапия астенических состояний у больных, страдающих хронической ишемией мозга / О. А. Шавловская // Лечащий врач. – 2014. – № 5. – С. 10–13.

261. Шалавин А. Н. Гемодинамические и нейротрофические механизмы патогенеза при различных вариантах клинического течения дисциркуляторной энцефалопатии : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / А. Н. Шалавин. – СПб., 2009. – 22 с.

262. Шевага В. М. Вплив Кортексину на когнітивні функції та стан глутатіон–залежної ланки антиоксидантної системи в пацієнтів у гострому періоді черепно–мозкової травми / В. М. Шевага, О. Я. Кухленко, О. Я. Кобилецький // Міжнар. неврологіч. журн. – 2009. – № 1. – С. 29–32.

263. Шетова И. М. Возможности нейропептидной цитопротекции при церебральном инсульте / И. М. Шетова // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 1. – С. 16–18.

264. Шкробот С. І. Вплив внутрішньої гідроцефалії на якість життя пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією / С. І. Шкробот, Р. Б. Насалик // Укр. вісник психоневрології. – 2012. – Т. 20, вип. 3 (72). – С. 153.

265. Шмидт Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е. В. Шмидт // Журн. неврологии и психиатрии. – 1985. – № 9. – С. 1281–1288.

266. Штульман Д. Р. Неврология. Справочник практического врача / Д. Р. Штульман, О. С. Левин. – 6–е изд., доп. и перераб. – М. : МЕДпресс–информ, 2008. – 1024 с.

267. Шубина О. С. Биоуправление в лечении и диагностике дистимических расстройств (предикторы эффективности) / О. С. Шубина // БИОУПРАВЛЕНИЕ–3: теория и практика / под ред. М. Б. Штарк. – Новосибирск, 1998. – С. 110–122.

268. Шумилина М. В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов : учебно–методич. руководство / М. В. Шумилина. – изд. 2–е, доп. – М. : НЦССХ им. А.Н.Бакулева, 2012. – 384 с.

269. Эндотелиальная дисфункция и цереброваскулярная патология у больных сахарным диабетом / Е. Л. Товажнянская, И. О. Безуглова, О. И. Дубинская [и др.] // Междунар. мед. журн. – 2014. – № 3. – С. 26–30.

270. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции / А. И. Федин, Е. П. Старых, М. В. Путилина [и др.] // Лечащий врач. – 2015. – № 5. – С. 15–20.

271. Эхоплотность бляшки и риск развития инсульта при бессимптомном стенозе сонной артерии. Систематический обзор и мета–анализ / А. Гупта, К. Кесавабхотла, Х. Барадаран [и др.] // Stroke. – 2015. – № 1 (37). – P. 38–47.

272. Яковлева О. О. Ефективність метаболічної корекції гіпергомоцистеїнемії при гіпертонічній хворобі / О. О. Яковлева, О. В. Кириченко // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 4 (30). – С. 23–26.

273. Яркова С. В. Роль маркерів прогресування атеросклерозу та ендотеліальної дисфункції в діагностиці хронічної ішемії мозку / С. В. Яркова // Укр. неврологіч. журн. – 2015. – № 2. – С. 42–46.

274. Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике / Н. Н. Яхно // Неврологич. журн. – 2006. – Т. 11, прил. № 1. – С. 4–12.

275. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2159–2219.

276. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at–risk elderly people (FINGER): a randomized control trial / T. Ngandu, J. Lehtisalo, A. Solomon [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol. 385, № 9984. – P. 2255–2263.

277. A pilot study to evaluate the effects of Cerebrolysin on cognition and qEEG in vascular dementia: cognitive improvement correlates with qEEG acceleration / D. F. Muresanu, X. A. Alvarez, H. Moessler [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2008. – Vol. 267. – P. 112–119.

278. Accumulation of MRI Markers of Cerebral Small Vessel Disease is Associated with Decreased Cognitive Function. A Study in First–Ever Lacunar Stroke and Hypertensive Patients / M. Huijts, A. Duits, R.J. van Oostenbrugge [et al.] // *Front Aging Neurosci.* – 2013. – Vol. 5. – P. 72.

279. Adibhatla R. M. Effect of citicoline on phospholipids and glutathione levels in transient cerebral ischemia / R. M. Adibhatla, J. F. Hatcher, R. J. Dempsey // *Stroke.* – 2001. – N 32. – P. 2376–2381.

280. Age dependent levels of plasma homocysteine and cognitive performance / A. Agrawal, K. Ilango, P. K. Singh [et al.] // *Behav. Brain. Res.* – 2015. – Vol. 15 (283). – P. 139–144.

281. Alberts M. J. Ischemic stroke / M. J. Alberts // *Cerebrovasc. Dis.* – 2002. – Vol. 13, suppl. 1. – P. 12–16.

282. Alonso A. Functional TCD: Regulation of Cerebral Hemodynamics – Cerebral Autoregulation, Vasomotor Reactivity, and Neurovascular Coupling / A. Alonso, M. G. Hennerici, S. Meairs // *Translational Neurosonology. Front Neurol. Neurosci. Basel, Karger.* – 2015. – № 36. – P. 40–56.

283. Álvarez–Sabín J. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke / J. Álvarez–Sabín, G. C. Román // *Brain Sci.* – 2013. – Vol. 3. – P. 1395–1414.

284. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention (2013) Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart

Association / G. F. Fletcher, P. A. Ades, P. Kligfield [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128 (8). – P. 873–934.

285. An inventory for measuring depression / A. T. Beck, C. H. Ward, M. Mendelson [et al.] // *Arch. General Psychiatry*. – 1961. – Vol. 4. – P. 561–571.

286. Anderer P. Multichannel auditory event-related brain potentials: effects of normal aging on the scalp distribution of N1, P2, N2 and P300 latencies and amplitudes / P. Anderer, H. V. Semlitsch, B. Saletu // *Clin. Neurophysiol.* – 1996. – № 99 (5). – P. 458–472.

287. Anderson R. E. No correlation between serum concentrations of S100B and cognitive function / R. E. Anderson // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2002. – Vol. 46 (9). – P. 1179.

288. Anderson T. J. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction / T. J. Anderson // *Heart Failure Rev.* – 2003. – Vol. 8. – P. 71–86.

289. Antioxidant status in acute stroke patients and patients at stroke risk / C. Zimmerman, K. Winnefeld, S. Streck [et al.] // *Eur. Neurol.* – 2004. – Vol. 51, № 3. – P. 157–161.

290. Antithrombin III associated with fibrinogen predicts the risk of cerebral ischemic stroke / R. Meng, Z. Y. Li, X. Ji [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2011. – Vol. 113 (5). – P. 380–386.

291. Antoniades C. Effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on oxidative stress, inflammatory status, and coronary atherosclerosis: an example of a transient phenotype / C. Antoniades, D. Tousoulis, C. Stefanadis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, № 11. – P. 1226.

292. Ashjazadeh N. Evaluation of Homocysteine level as a Risk Factor among Patients with Ischemic Stroke and its Subtypes / N. Ashjazadeh, M. Fathi, A. Shariat // *Iran J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 38 (3). – P. 233–239.

293. Assessment of neurofeedback training by means of motor imagery based-BCI for cognitive rehabilitation [Электронный ресурс] / J. Gomez-Pilar,

R. Corralejo, L. F. Nicolas-Alonso [et al.] // Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. – 2014. – P. 3630–3633. – Режим доступа : DOI: 10.1109/EMBC.2014.6944409.

294. Association between subclinical carotid atherosclerosis, hyperhomocysteinaemia and mild cognitive impairment / I. Casado-Naranjo, R. Romero Sevilla, J. C. Portilla Cuenca [et al.] // Acta Neurol Scand. – 2016. – Vol. 134 (2). – P. 154–159.

295. Association of whitematter lesions with brain atrophy markers: the three-city Dijon MRI study / O. Godin, P. Maillard, F. Crivello [et al.] // Cerebrovasc. Dis. – 2009. – Vol. 28, № 2. – P. 177–184.

296. Astroglial and cognitive effects of chronic cerebral hypoperfusion in the rat / E. Vicente, D. Degerone, L. Bohn [et al.] // Brain Res. – 2009. – Vol. 1251. – P. 204–212.

297. Bang O. Y. Intracranial atherosclerosis: current understanding and perspectives / O. Y. Bang // J. Stroke. – 2014. – Vol. 16 (1). – P. 27–35.

298. Béjot Y. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: current knowledge and perspectives / Y. Béjot, B. Daubail, M. Giroud // Rev. Neurol. – 2016. – Vol. 172, № 1. – P. 59–68.

299. Berezin A. E. Are Endothelial Cell-Derived Microparticles Predictive Biomarkers in Cardiovascular Diseases? / A. E. Berezin // Atherosclerosis: open access. – 2015. – № 1. – P. 101–103.

300. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework // Clin. Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol. 69. – P. 89–95.

301. Bowler J. V. The Concept of Vascular Cognitive Impairment / J. V. Bowler // J. Neurol. Sci. – 2002. – Vol. 203–204. – P. 11–15.

302. Braverman E. R. P300 (latency) event-related potential: an accurate predictor of memory impairment / E. R. Braverman, K. Blum // Clin. Electroencephalogr. – 2003. – Vol. 34 (3). – P. 124–139.

303. Carotid atherosclerosis and 10-year changes in cognitive function / W. Zhong, K. J. Cruickshank, C. R. Schubert [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 224 (2). – P. 506–10.

304. Carotid atherosclerosis predicts lower cognitive test results: a 7-year follow-up study of 4,371 stroke-free subjects – the Tromsø study / K. A. Arntzen, H. Schirmer, S. H. Johnsen [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2012. – Vol. 33 (2). – P. 159–165.

305. Carotid intima-media thickness and plaque occurrence in predicting stable angiographic coronary artery disease / C. C. Chang, M. L. Chang, C. H. Huang [et al.] // *Clin. Interv. Aging*. – 2013. – № 8. – P. 1283–1288.

306. Causal Associations Between Depression Symptoms and Cognition in a Community-Based Cohort of Older Adults / D. Bunce, P. J. Batterham, H. Christensen, A. J. Mackinnon // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 22 (12) P.1583–1589.

307. Cerebrospinal fluid S100B correlates with brain atrophy in Alzheimer's disease / A. Petzold, R. Jenkins, H. C. Watt [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2003. – Vol. 336. – P. 167–170.

308. Cerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment / ed. by A. V. Alexandrov. – Houston : Blackwell Publishing, 2004. – 267 p.

309. Circulating Biomarkers in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Patients [Электронный ресурс] / F. Pescini, I. Donnini, F. Cesari [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2016. – Режим доступа : [http://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(16\)30429-3/ppt](http://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(16)30429-3/ppt).

310. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial / A. Bustamante, D. Giralt, L. Garcia-Bonilla [et al.] // *J. Neurochem.* – 2012. – Vol. 123. – P. 217–225.

311. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1 [Электронный ресурс] / J. Krupinski, M. Abudawood, S. Matou-Nasri [et al.] // *Vasc. Cell.* – 2012. – Vol. 4, № 20. – Режим доступа : doi: 10.1186/2045-824X-4-20.

312. Clinical Application of Noninvasive Vascular Ultrasound in Cardiovascular Risk Stratification: A Report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology / M. J. Roman, T. Z. Naqvi, J. M. Gardin [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiography.* – 2006. – Vol. 19, N 8. – P. 943–954.

313. Cognitive decline after stroke: relation to inflammatory biomarkers and hippocampal volume / E. Kliper, D. B. Bashat, N. M. Bornstein [et al.] // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44 (5). – P. 1433–1435.

314. Cognitive function following stroke and vascular cognitive impairment / E. H. Haan, G. M. Nys, M. J. Van Zandvoort // *Curr. Opin. Neurol.* – 2006. – Vol. 19 (6). – P. 559–564.

315. Cognitive impairment and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / S. Rostamian, S. Mahinrad, T. Stijnen [et al.] // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45, № 5. – P. 1342–1348.

316. Cognitive Status According to Homocysteine and B-Group Vitamins in Elderly Adults / F. Bonetti, G. Brombo, S. Magon, G. Zuliani // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2015. – Vol. 63 (6). – P. 1158–1163.

317. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [Электронный ресурс] / A. D. Gepner, R. Young, J. A. Delaney [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – № 8 (1). – Режим доступа : pii: e002262. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002262.

318. Cortical cerebral microinfarcts on 3T MRI: A novel marker of cerebrovascular disease / S. Hilal, E. Sikking, M. A. Shaik [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 87 (15). – P. 1583–1590.

319. Cutler R. G. Oxidative stress and aging: catalase is a longevity determinant enzyme / R. G. Cutler // *Rejuvenation. Res.* – 2005. – Vol. 8. – P.138–140.

320. De Raedt S. Autonomic dysfunction in acute ischemic stroke: An underexplored therapeutic area? / S. De Raedt, A. De Vos, J. De Keyser // *J. Neurol. Sci.* – 2015. – Vol. 348. – P. 24–34.

321. Depression in cognitive impairment / L. D. Pellegrino, M. E. Peters, C. G. Lyketsos, C. M. Marano // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2013. – Vol. 15 (9). – P. 384.

322. Depression in elderly patients with Alzheimer dementia or vascular dementia and its influence on their quality of life / Y. Winter, A. Korchounov, T. V. Zhukova [et al.] // *J. Neurosci. Rural Pract.* – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 27–32.

323. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study / D. S. Barnes, G. S. Alexopoulos, O. L. Lopez [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63 (3). – P. R273–279.

324. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease / Y. Hirata, D. Nagata, E. Suzuki [et al.] // *Int. Heart J.* – 2010. – Vol. 51 (1). – P. 1–6.

325. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM–5 / American Psychiatric Association. – 5th ed. – Washington ; London : American Psychiatric Publishing, 2014. – 947 p.

326. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke / S. A. Dambinova, K. Bettermann, T. Glynn [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, N 7. – P. e42362.

327. Dimatteo M. A. Superoxide, nitric oxide, peroxynitrite and cytokine combinations all cause functional impairment and morphological changes in rat islets of Langerhans and insulin secreting cell lines, but dictate cell death by

different mechanisms / M. A. Dimatteo, A. C. Loweth, S. Thomas // *Apoptosis*. – 1997. – № 2. – P. 164–169.

328. Donato R. S-100: A multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles / R. Donato // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2001. – N 33. – P. 637–668.

329. Dringen R. Metabolism and function of glutathione in brain / R. Dringen // *Progress in Neurobiology*. – 2000. – Vol. 62. – P 649–671.

330. Dubois B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside / B. Dubois, I. Litvan // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55 (11). – P. 1621–1626.

331. Duration of glutamate release after acute ischemic stroke / A. Dávalos, J. Castillo, J. Serena, M. Noya // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28 (4). – P. 708–710.

332. EEG abnormalities in dementia reflect the parietal lobe syndrome / M. Matousek, M. Brunovsky, A. Edman, A. Wallin // *Clin. Neurophysiol.* – 2001. – Vol. 112 (6). – P. 1001–1005.

333. EEG patterns in mild cognitive impairment (MCI) patients / M. Baker, K. Akrofi, R. Schiffer, M. W. Boyle // *Open Neuroimag. J.* – 2008. – Vol. 2. – P. 52–55.

334. EEG-fMRI Study of Alpha-Stimulation Neurobiofeedback Training Course / L. I. Kozlova, M. B. Shtark, M. E. Mel'nikov [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2016. – Vol. 161 (5). – P. 623–628.

335. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial / L. D. Baker, L. L. Frank, K. Foster-Schubert [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2010. – Vol. 67, № 1. – P. 71–79.

336. Endotelial dysfunction the early predictor of aterosclerosis / M. Mudau, A. Genesis, A. Locher, H. Strijdom // *Cardiovask. J. Afr.* – 2012. – № 23 (4). – P. 222–231.

337. Endothelial function and dysfunction. Pt II : Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on

Endothelial Factors of the European Society of Hypertension / H. Brunner, J. R. Cockcroft, J. Deanfield [et al.] // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23 (2). – P. 233–246.

338. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi [et al.] // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73 (3). – P. 411–418.

339. Endotheliale dysfunction und stickstoffmonoxid (NO; Nitric Oxide) / T. F. Luscher, M. R. Tschudi, R. R. Wenzel, G. Noll // *Internist.* – 1997. – Vol. 38. – P. 411–419.

340. Escolano C. A controlled study on the cognitive effect of alpha neurofeedback training in patients with major depressive disorder [Электронный ресурс] / C. Escolano, M. Navarro–Gil, J. Garcia–Campayo // *Front Behav Neurosci.* – 2014. – Vol. 8 – Режим доступа : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25228864>.

341. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function / L. M. Monteggia, M. Barrot, C. M. Powell [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101. – P. 10827–10832.

342. Evaluation of psychoacoustic tests and P300 event-related potentials in elderly patients with hyperhomocysteinemia / S. Díaz–Leines, Y. R. Peñaloza–López, T. A. Serrano–Miranda [et al.] // *Acta Otorrinolaringol Esp.* – 2013. – Vol. 64 (4). – P. 265–272.

343. Folstein M. Mini–mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. Folstein, S. Folstein, P. R. McHugh // *J. Psychiatr. Res.* – 1975. – № 12. – P. 189–198.

344. Foreman B. Quantitative EEG for the detection of brain ischemia / B. Foreman, J. Classen // *Critical Care.* – 2012. – Vol. 16, № 2. – P. 216–225.

345. Foubert–Samier A. Aerobic exercise: A possible therapy for vascular cognitive impairment / A. Foubert–Samier, L. Flicker // *Neurology.* – 2016. – Vol. 87 (20). – P. 2072–2073.

346. Furukawa Y. Posttranslational modifications in Cu,Zn-superoxide dismutase and mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis / Y. Furukawa, T. V. O'Halloran // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2006. – Vol. 8 (5–6). – P. 847–867.

347. Galano A. Glutathione: mechanism and kinetics of its non-enzymatic defense action against free radicals / A. Galano, J. R. Alvarez-Idaboy // *RSC Advances.* – 2011. – N 1. – P. 1763–1771.

348. Garcia A. Homocysteine and cognitive function in elderly people / A. Garcia, K. Zanibbi // *Can. Med. Ass. J.* – 2004. – Vol. 171. – P. 897–904.

349. Gareri P. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives / P. Gareri, A. Castagna, A. M. Cotroneo // *Clin. Interv. Aging.* – 2015. – № 10. – P. 1421–1429.

350. Ghosh T. The efficacy of electroencephalogram neurofeedback training in cognition, anxiety, and depression in alcohol dependence syndrome: A case study / T. Ghosh, M. Jahan, A. R. Singh // *Ind. Psychiatry J.* – 2014. – Vol. 23 (2). – P. 166–170.

351. Glia as a Therapeutic Target: Selective Suppression of Human Amyloid- β -Induced Upregulation of Brain Proinflammatory Cytokine Production Attenuates Neurodegeneration / H. R. Ranaivo, J. M. Craft, W. Hu [et al.] // *J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 26. – P. 662–670.

352. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / V L. Feigin, M. H. Forouzanfar, R. Krishnamurthi [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383. – P. 245–254.

353. Glutathione metabolism during aging and in Alzheimer disease / H. Liu, H. Wang, S. Shenvi [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2004. – Vol. 1019. – P. 346–349.

354. Goncalves I. Evidence supporting a key role of Lp-PLA2 – generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation /

I. Goncalves, A. Edsfeldt, N. Y. Ko // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32 (6). – P. 1505–1512.

355. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues / P. Grieb // *CNS Drugs.* – 2014. – Vol. 28, № 3. – P. 185–193.

356. Grundy S. M. An International Atherosclerosis Society position paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia / M. S. Grundy // *J. Clin. Lipidology.* – 2013. – Vol. 7, issue 6. – P. 561–565.

357. Halliwell B. *Free radical in Biology and Medicine* / B. Halliwell, M. C. Yutteridge. – Oxford : Clarendon Press, 1999. – 320 p.

358. Hassel B. Glutamate and glutamate receptors / B. Hassel, R. Dingledine // *Basic Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular and Medical Neurobiology* / ed. by : S. T. Brady, G. J. Siegel, R. W. Albers, D. L. Price. – 8th ed. – Academic Press, 2012. – Ch. 17. – P. 342–366.

359. Hemmen B. Effects of movement imagery and electro myography–triggered feedback on arm hand function in stroke patients in the subacute phase / B. Hemmen, H. A. Seelen // *Clin. Rehabil.* – 2007. – № 7. – P. 587–594.

360. Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease / G. Fein, V. Di Sclafani, J. Tanabe [et al.] // *Neurology.* – 2000. – Vol. 55. – P. 1626–1635.

361. Homocysteine and cerebral small vessel disease in patients with symptomatic atherosclerotic disease. The SMART–MR study / R. P. Kloppenborg, P. J. Nederkoorn, Y. van der Graaf [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 216. – P. 461–466.

362. Homocysteine and coronary heart disease in the Caerphilly cohort: a 10 year follow up / U. B. Fallon, Y. Ben–Shlomo, P. Elwood [et al.] // *Heart.* – 2001. – Vol. 85 (2). – P. 153–158.

363. Homocysteine and ischemic stroke subtype: a relationship study in Chinese patients / Y. Ma, X. Zhao, W. Zhang [et al.] // *Neurol. Res.* – 2010. – Vol. 32 (6). – P. 636–641.

364. Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis [Электронный ресурс] / B. Sreckovic, V. D. Sreckovic, I. Soldatovic [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2016. – Режим доступа : <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-3-4>.

365. Hough M. A. Conformational variability of the Cu site in one subunit of bovine Cu, Zn superoxide dismutase: the importance of mobility in the Glu 119–Leu 142 loop region for catalytic function / M. A. Hough, R. W. Strange, S. S. Hasnain // *J. Mol. Biol.* – 2000. – V. 204 (2). – P. 231–241.

366. Howe A. S. The clinical utility of the auditory P300 latency subcomponent event-related potential in preclinical diagnosis of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / A. S. Howe, A. Bani-Fatemi, V. De Luca // *Brain Cogn.* – 2014. – Vol. 86. – P. 64–74.

367. Hyperhomocysteinemia associates with small vessel disease more closely than large vessel disease / C. Feng, X. Bai, Y. Xu [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 10 (4). – P. 408–412.

368. Hypertension and mild cognitive impairment / C. Sierra, M. Doménech, M. Camafort, A. Coca // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2012. – Vol. 14 (6). – P. 548–555.

369. Identification of resting and active state EEG features of Alzheimer's disease using discrete wavelet transform / P. Ghorbanian, D.M. Devilbiss, A. Verma [et al.] // *Ann. Biomed. Eng.* – 2013. – Vol. 41 (6). – P. 1243–1257.

370. Impact of Cardiovascular Risk Factors on Carotid Intima–Media Thickness and Degree of Severity: A Cross–Sectional Study / L. Ren, J. Cai, J. Liang [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – № 4. – P. 10–12.

371. Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: The Tromsø study / K. A. Arntzen, H. Schirmer, T. Wilsgaard, E. B. Mathiesen // *Eur. J. Neurol.* – 2011. – Vol. 18. – P. 737–743.

372. Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on cognitive decline and cognitive abilities in a nondemented elderly population / A. Payton, L. Gibbons, Y. Davidson [et al.] // *Mol. Psychiat.* – 2005. – № 10. – P. 1133–1139.

373. Jacobsen D. W. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease / Jacobsen D. W. // *Clin. Chem.* – 1998. – Vol. 44. – P. 1833–1843.

374. Jasper H. H. The ten–twenty electrode system of the International Federation / H. H. Jasper // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1958. – Vol. 10. – P. 371–375.

375. Johnston S. Are patients with acutely recovered cerebral ischemia more unstable? / S. Johnston, J. Easton // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34 (10). – P. 2446–2452.

376. Kernagis D. N. Evolving role of biomarkers in acute cerebrovascular disease / D. N. Kernagis, D. T. Laskowitz // *Ann. Neurol.* – 2012. – Vol. 71 (3). – P. 289–303.

377. Krieg E. F. Jr. Blood lead, serum homocysteine, and neurobehavioral test performance in the third National Health and Nutrition Examination Survey / E. F. Jr. Krieg, M. A. Butler // *Neurotoxicology.* – 2009. – Vol. 30 (2). – P. 281–289.

378. Lambert E. Dyslipidemia is associated with sympathetic nervous activation and impaired endothelial function in young females / E. Lambert, N. Straznicky, C. I. Sari1 // *Am. J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 26 (2). – P. 250–256.

379. LaRoche S. M.. Handbook of ICU EEG monitoring / S. M. LaRoche. – N. Y. : Demos Medical, 2013. – 338 p.

380. Late–life depression, mild cognitive impairment, and dementia / E. Richard, C. Reitz, L. H. Honig [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2013. – Vol. 70 (3). – P. 374–382.

381. Learning deficits in forebrain–restricted brain–derived neurotrophic factor mutant mice / J. A. Gorski, S. A. Balogh, J. M. Wehner [et al.] // *Neuroscience.* – 2003. – N 121. – P. 341–354.

382. Legator M. S. What did Sir Bradford Hill really say? / M. S. Legator, D. L. Morris // *Arch. Environ. Health.* – 2003. – Vol. 58. – P. 718–720.

383. Levine D. A. Vascular Cognitive Impairment: Disease Mechanisms and Therapeutic Implication / D. A. Levine, K. M. Langa // *Neurotherapeutics*. – 2011. – Vol. 8. – P. 361–373.

384. Limited clinical value of multiple blood markers in the diagnosis of ischemic stroke / S. A. An, J. Kim, O. J. Kim [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2013. – Vol. 46 (9). – P. 710–715.

385. Linden D. E. Neurofeedback and networks of depression / D. E. Linden // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2014. – Vol. 16 (1). – P. 103–112.

386. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment / J. Alvarez-Sabín, G. Ortega, C. Jacas [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2013. – Vol. 35 (2). – P. 146–154.

387. Lovenstone S. Management of dementia / S. Lovenstone, S. Gauthier London: Martin Dunitz, 2001. – 138 p.

388. Mannheim Carotid Intima–Media Thickness Consensus (2004–2006) / P. J. Touboul, M. G. Hennerici, S. Meairs [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2007. – № 23. – P. 75–80.

389. McGrady A. Effects of group relaxation training and thermal biofeedback on blood pressure and related physiological and psychological variables in essential hypertension / A. McGrady // *Biofeedback. Scif. Regul.* – 1994. – Vol. 19. – P. 51–66.

390. McGrow C. P. Experimental Cerebral Infarction Effects of Pentobarbital in Mongolian Gerbils / C. P. McGrow // *Arch. Neurol.* – 1977. – Vol. 34, N 6. – P. 334–336.

391. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis / T. Psaltopoulou, T. N. Sergentanis, D. B. Panagiotakos [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2013. – Vol. 74 (4). – P. 580–591.

392. Meta-analysis of plasma homocysteine content and cognitive function in elderly patients with Alzheimer's disease and vascular dementia / B. Wang,

Y. Zhong, H. Yan, L. Cui // *Int. J. Clin. Exp. Med.* –2014. – Vol. 7 (12). – P. 5118–5123.

393. Microcirculatory stasis in the brain // *Microcirculatory stasis in the brain* / M. Tomita, G. Mchedlishvili, W. I. Rosenblum [et al.]. – Amsterdam : Excerpta Medica, 1993. – P. 17.

394. Moat S. J. Plasma total homocysteine: instigator or indicator of cardiovascular disease? / S. J. Moat // *Ann. Clin. Biochem.* – 2008. – Vol. 45 (4). – P. 345–348.

395. Mochizuki Y. Correlations between P300 components and regional cerebral blood flows / Y. Mochizuki, M. Oishi, T. Takasu // *J. Clin. Neurosci.* – 2001. – Vol. 8 (5). – P. 407–410.

396. Montreal cognitive assessment and analysis of related factors for cognitive impairment in patients with chronic cerebral circulation insufficiency / L. Zhang, W. Dong, J. Han [et al.] // *Int. J. Psychiatry Med.* – 2015. – Vol. 50 (3). – P. 257–270.

397. Moravec C. S. Biofeedback therapy in cardiovascular disease: Rationale and research overview / C. S. Moravec // *Cleveland Clin. J. Med.* – 2008. – Vol. 75, suppl. 2. – P. 35–38.

398. Mrak R. E. The role of activated astrocytes and of the neurotrophic cytokine S100B in the pathogenesis of Alzheimer's disease / R. E. Mrak, W. S. Griffin // *Neurobiol. Aging.* – 2001. – Vol. 22. – P. 915–922.

399. Muresanu D. F. Neuroprotection and neuroplastic – the integrated approach and prospects / D. F. Muresanu // *J. Neurol. Sci.* – 2007. – Vol. 257. – P. 38–43.

400. Musical neurofeedback for treating depression in elderly people [Электронный ресурс] / R. Ramirez, M. Palencia-Lefler, S. Giraldo, Z. Vamvakousis // *Front Neurosci.* – 2015. – Режим доступа : <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2015.00354/full>.

401. National Institute of Mental Health: 12 – CGI. Clinical Global Impression // ECDEU Assesment Manual for Psychopharmacology. Rev. Ed. Rockville / ed. W. Guyo. – Maryland, 1976. – P. 217–222.

402. Nelson D. L. Lehninger Principles of Biochemistry / D. L. Nelson, M. M. Cox – N. Y. : Worth Publishers, 2000. – 3rd ed. – P. 640–642.

403. Neuroprotective effects of citidine–5–diphosphocholine on impaired spatial memory in a rat model of cerebrovascular dementia / K. Takasaki, K. Uchida, R. Fujikawa [et al.] // J. Pharmacol. Sci. – 2011. – Vol. 116. – P. 232–237.

404. Nishi M. Enhanced synaptophysin immunoreactivity in rat hippocampal culture by 5–HT1A agonist, S100b, and corticosteroid receptor agonists / M. Nishi, P. M. Whitaker–Azmitia, E. C. Azmitia // Synapse. – 1996. – Vol. 23. – P. 1–9.

405. NMDA receptor antibodies predict adverse neurological outcome after cardiac surgery in high–risk patients / P. M. Bokesch, G. A. Izykenova, J. B. Justice [et al.] // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 1432–1436.

406. Noordergraaf A. Circulatory system dynamics / A. Noordergraaf. – N. Y., 1978. – P. 86–132.

407. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events / J. D. Weissman, G. A. Khunteev, R. Heath, S. A. Dambinova // J. Neurol. Sci. – 2011. – Vol. 300, N 1–2. – P. 97–102.

408. Oliviero U. Prospective evaluation of hypertensive patients with carotid kinking and coiling: an ultrasonographic 7–year study / U. Oliviero, G. Scherillo, T. Casaburi // Angiology. – 2003. – Vol. 54 (2). – P. 169–175.

409. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease / S. Chrissobolis, A. A. Miller, G. R. Drummond [et al.] // Front. Biosci. – 2011. – Vol. 16, № 1. – P. 1733–1745.

410. Oxidative/nitrosative stress in rats subjected to focal cerebral ischemia/reperfusion / H. A. Awooda, M. F. Lutfi, G. G. Sharara, A. M. Saeed // Int. J. Health Sci. – 2015. – Vol. 9 (1). – P. 17–24.

411. Oxidative–stress mediated arterial dysfunction in patients with peripheral arterial disease / L. Loffredo, A. Marcocchia, P. Pignatelli, P. Andreozzi // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28 (5). – P. 608–612.

412. P300 potential parameters at the stages of formation of the subcortical vascular dementia in elderly / O. A. Levada, A. V. Trailin, A. L. Kvitka, O. V. Stolbinskaia // *Lik. Sprava.* – 2014. – № 1–2. – P. 60–66.

413. Pagola J. Stroke prevention: diet and lifestyle / J. Pagola, C. A. Molina // *Stroke Management and Recovery.* – London : Future Medicine Ltd, 2013. – P. 114–122.

414. Pantoni L. Leukoaraiosis: from an ancient term to an actual marker of poor prognosis / L. Pantoni // *Stroke.* – 2008. – N 39. – P. 1401–1403.

415. Pearson T. A. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations / T. A. Pearson // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105 (7). – P. 886–892.

416. Pedelty L. Stroke risk factors: impact and management / Pedelty L. // *The Stroke Book* / L. Pedelty, P. Gorelick. – 2nd ed. – Cambridge : University Press, 2013. – P. 332–346.

417. Periventricular white matter hyperintensities and the risk of dementia: a CREDOS study / S. Kim, S. H. Choi, Y. M. Lee [et al.] // *Int. Psychogeriatr.* – 2015. – Vol. 27, № 12. – P. 2069–2077.

418. Phillips C. M. Depressive symptoms, anxiety and well–being among metabolic health obese subtypes / C. M. Phillips, I. J. Perry // *Psychoneuroendocrinology.* – 2015. – Vol. 62. – P. 47–53.

419. Polich J. Cognitive and biological determinants of P300 an integrative review / Polich J., Kok A. // *Biol. Psychol.* – 1995. – Vol. 41. – P. 103–146.

420. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a P3b / Polich J. // *Clin. neurophysiol.* – 2007. – Vol. 118 (10). – P. 2128–2148.

421. Prabhakaran S. Risk factor management for stroke prevention / Prabhakaran S., Chong J. Y. // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. – 2014. – № 20 (2). – P. 296–308.

422. Practice Standards for Transcranial Doppler (TCD) Ultrasound. Pt II. Clinical Indications and Expected Outcomes / A. V. Alexandrov, M. A. Sloan, C. H. Tegeler [et al.] ; American Society of Neuroimaging Practice Guidelines Committee // *J. Neuroimaging*. – 2012. – Vol. 2 (3). – P. 215–241.

423. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population / P. Prati, D. Vanuzzo, M. Casaroli [et al.] // *Stroke*. – 1992. – Vol. 23 (12). – P. 1705–1711.

424. Prevalence and risk factors of cerebral white matter changes and silent infarcts on brain computed tomography scans among community-dwelling healthy adults: The PRESENT project Hyunyoung / H. Park, J. H. Jo, J. S. Cheong [et al.] // *Neurology Asia*. – 2014. – Vol. 19, № 4. – P. 351–356.

425. Protein measurement with the folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr, R. J. Randall // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193. – P. 265–275.

426. Quantitative EEG in progressing vs stable mild cognitive impairment (MCI): results of a 1-year follow-up study / C. Luckhaus, B. Grass-Kapanke, I. Blaeser [et al.] // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 23(11). – P. 1148–1155.

427. Relation of Dysglycemia to Structural Brain Changes in a Multiethnic Elderly Cohort [Электронный ресурс] / C. Reitz, V. A. Guzman, A. Narkhede [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2016. – Режим доступа : DOI: 10.1111/jgs.14551.

428. Reproducibility and clinical relevance of quantitative EEG parameters in cerebral ischemia: a basic approach / R. V. Sheoajpanday, G. Nagels, A. J. Weeren [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* – 2009. – Vol. 120 (5). – P. 845–855.

429. Rincon F. Vascular cognitive impairment / F. Rincon, C. B. Wright // *Curr. Opin. Neurol.* – 2013. – Vol. 26 (1). – P. 29–36.

430. Risk factors. Oxford textbook of stroke and cerebrovascular disease / eds B. Norrving. – Oxford : University Press, 2014. – 320 p.

431. Ritter M. Silent brain infarcts / M. Ritter, R. Dittrich, E. Ringelstein // *Nervenarzt*. – 2011. – Vol. 82, № 8. – P. 1043–1052.

432. Rosuvastatin improves endothelial function in patients with inflammatory joint diseases, longitudinal associations with atherosclerosis and arteriosclerosis: results from the RORA–AS statin intervention study / E. Ikdahl, J. Hisdal, S. Rollefstad [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2015. – № 8 (17). – P. 279.

433. Rothwell P. M. Population–based study of event–rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study) / P. M. Rothwell, A. J. Coull, L. E. Silver // *Lancet*. 2005. – Vol. 366 (9499). – P. 1773–1783.

434. Rouchier N. The role of glutathione in photosynthetic organisms: emerging functions for glutaredoxins and glutathionylation / N. Rouchier, S. D. Lemaire, J.–P. Jasquot // *Ann. Rev. Plant Biol.* – 2008. – Vol. 59. – P. 143–166.

435. Ruszkiewicz J. Changes in the mitochondrial antioxidant systems in neurodegenerative diseases and acute brain disorders / J. Ruszkiewicz, J. Albrecht // *Neurochem. Int.* – 2015. – Vol. 88. – P. 66–72.

436. S100B and ADMA in cerebral small vessel disease and cognitive dysfunction / Q. Gao, Y. Fan, L. Y. Mu [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2015. – Vol. 354 (1–2). – P. 27–32.

437. Saver J. L. Citicoline: Update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepaer / J. L. Saver // *Rev. Neuro. Dis.* – 2008. – Vol. 5, № 4. – P. 167–177.

438. Schmieder R. E. Optimizing blood pressure control in hypertension: the need to use ABPM / R. E. Schmieder, M.V. Lehmann, S. Schmidt // *Blood Press.* – 2013. – Vol. 22(2). – P. 65–72.

439. Schulz E. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension / E. Schulz, T. Gori, T. Münzel // *Hypertens. Res.* — 2011 — Vol. 34, N 6. — P. 665—673.

440. Schwartz M. *Biofeedback: a practitioners Guide* / M. Schwartz. — N. Y. : The Guilford Press, 1995. — P. 288–290.

441. Seals D. R. Aging and vascular endothelial function in humans / D. R. Seals, K. L. Jablonski, A. J. Donato // *Clin. Sci.* — 2011. — Vol. 120 (9). — P. 357–375.

442. Secades J. J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update / J. J. Secades // *Revista de Neurología.* — 2011. — Vol. 52, suppl. 2. — 63 p.

443. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack / S. Bangalore, L. Schwamm, E. E. Smith [et al.] // *Am. J. Med.* — 2014. — № 127 (8). — P. 728–738.

444. Serum levels of astroglial S100-beta and neuron-specific enolase in hepatic encephalopathy patients / A. Saleh, L. Kamel, A. Ghali [et al.] // *East Mediterr. Health J.* — 2007. — Vol. 13. — P. 1114–1123.

445. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients / M. L. Chaves, A. L. Camozzato, E. D. Ferreira [et al.] // *J. Neuroinflammation.* — 2010. — Vol. 27 (7). — P. 6.

446. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke / H. D. Abraha, J. Butterworth, P. M. W. Bath [et al.] // *Ann. Clin. Biochem.* — 1997. — Vol. 34. — P. 546–550.

447. Serum S100B levels may be associated with cerebral infarction: a meta-analysis / H. Ye, L. Wang, X. K. Yang [et al.] // *J. Neurol. Sci.* — 2015. — Vol. 348 (1–2). — P. 81–88.

448. Shortterm effects of cognitive training program for individuals with amnesic mild cognitive impairment: a pilot study / S. Boripuntakul, S. Kothan, P. Methapatara [et al.] // *Phys. Occup. Ther. Geriatr.* — 2012. — Vol. 30, № 2. — P. 138–149.

449. Silent brainin farcts: a systematic review / S. Tsutsui, S. E. Vermeer, W. T. Longstreth, P. J. Koudstaal // *Lancet Neurology*. – 2007. – Vol. 6, N 7. – P. 611–619.

450. Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multicenter study / C. Babiloni, G. Binetti, E. Cassetta [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* – 2006. – Vol. 117 (2). – P. 252–268.

451. Srikrishna R. Biochemical Study of Antioxidant Profile in Acute Ischemic Stroke / R. Srikrishna, D. R. Suresh // *BJMP*. – 2009. – Vol. 2 (1). – P. 35–37.

452. Staessen J. A. Editorial Comment – Blood Pressure Lowering for the Secondary Prevention of Stroke: One Size Fits All? / J. A. Staessen, J. Wang // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 2590–2599.

453. Stamler J. S. Oxidative modifications in nitrosative stress / J. S. Stamler, A. Hausladen // *Nat. Struct. Biol.* – 1998. – N 4. – P. 267–271.

454. Statins and cognitive decline in older adults with normal cognition or mild cognitive impairment / K. Steenland, L. Zhao, F.C. Goldstein, A. I. Levey // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2013. – Vol. 61 (9). – P. 1449–1455.

455. Stoiva J. M. Autogenic training and biofeedback combined a reliable method for the induction of general relaxation / J. M. Stoiva // Basmajian J. V. *Biofeedback: principles and practice for clinicians* / J. V. Basmajian. – 3rd. ed. – Baltimore : Williams and Wilkins. 1989. – P. 169–185.

456. Survival in Subcortical Vascular Dementia: Predictors and Comparison to Probable Alzheimer's Disease in a Tertiary Memory Clinic Population / J. H. Kim, S. M. Go, S. W. Seo [et al.] // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2015. – Vol. 40 (3–4). – P. 210–221.

457. The effects of age on late components of the ERP and reaction time / H. Bahramali, E. Gordon, J. Lagopoulos [et al.] // *Exp. Aging Res.* – 1999. – Vol. 25 (1). – P. 69–80.

458. The finnish geriatric intervention study to prevent cognitive impairment and disability (FINGER): study design and progress / M. Kivipelto, A. Solomon, S. Ahtiluoto [et al.] // *Alzheimers Dement.* – 2013. – Vol. 9, № 6. – P. 657–665.

459. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. Nasreddine, N. Phillips, V Bedirian [et al.] // *J. Am. Geriatrics Soc.* – 2005. – Vol. 53. – P. 695–699.

460. The relationship between carotid intima–media thickness and carotid plaque in the Northern Manhattan Study / T. Rundek, H. Gardener, D. Della–Morte [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 241 (2). – P. 364–370.

461. Total serum homocysteine levels do not identify cognitive dysfunction in multimorbid elderly patients / S. Hengstermann, G. Laemmler, A. Hanemann [et al.] // *J. Nutr. Health Aging.* – 2009. – Vol. 13 (2). – P. 121–126.

462. UDP galactosyl transferase as a potential biomarker for breast carcinoma / J. F. Paone, T. P. Waalkes, R. R. Baker [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 1980. – Vol. 15. – P. 59–66.

463. Using event–related potential P300 as an electrophysiological marker for differential diagnosis and to predict the progression of mild cognitive impairment: a meta–analysis / S. Jiang, C. Qu, F. Wang [et al.] // *Neurol Sci.* – 2015. – Vol. 36 (7). – P. 1105–1112.

464. Vascular risk factors and cognitive impairment in a stroke–free cohort / F. W. Unverzagt, L. A. McClure, V. G. Wadley [et al.] // *Neurology.* – 2011. – Vol. 77 (19). – P. 1729–1736.

465. Vermeer S. E. Silent brain infarcts: a systematic review / S. E. Vermeer, W. T. Longstreth, P. J. Koudstaal // *Lancet Neurology.* – 2007. – Vol. 6, N 7. – P. 611–619.

466. Vollmar J. Surgical treatment of kinked internal carotid arteries / J. Vollmar, A. S. Nadjafi, C. G. Stalker // *Brit. J. Surg.* – 1976. – Vol. 63. – P. 847–850.

467. Wayne J. Katon Panic Disorder / J. Wayne // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2360–2367.
468. Weisberg P. L. Atherogenesis: current understanding of the cause of atheroma / P. L. Weisberg // *Heart.* – 2000. – Vol. 83. – P. 247–252.
469. Williams K. T. Homocysteine metabolism and its relation to health and disease / K. T. Williams, K. L. Schalinske // *Biofactors.* – 2010. – № 36. – P. 19–24.
470. Williams L. S. Prevalence and impact of depression and pain in neurology outpatients / L. S. Williams, W. J. Jones, J. Shen // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 74. – P. 1587–1589.
471. Witcher M. R. Plasticity of perisynaptic astroglia during synaptogenesis in the mature rat hippocampus / M. R. Witcher, S. A. Kirov, K. M. Harris // *Glia.* – 2006. – Vol. 55. – P. 13–23.
472. Wittrock D. A. Thermal biofeedback treatment of mild hypertension— A comparison of effects on conventional and ambulatory blood pressure measures / D. A. Wittrock, E. B. Blanchard // *Behav. Modif.* – 1992. – Vol. 16, № 3. – P. 283–304.
473. Wu B. Human cytosolic glutathione transferases: structure, function, and drug discovery / B. Wu, D. Dong // *Trends in Pharmacol. Sci.* – 2012. – N 33. – P. 656–668.
474. Zhu S. CADASIL: Imaging Characteristics and Clinical Correlation / S. Zhu, S. J. Nahas // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2016. – № 20 (10). – P. 57.
475. Zweig M. H. Receiver–operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine / M. H. Zweig, G. Campbell // *Clin. Chem.* – 1993. – Vol. 39 (4). – P. 561–577.

Додаток А
Результати нейрофізіологічного дослідження (ЕЕГ та КВП Р300)

Таблиця А.1

Показники когерентності ритмів δ -діапазону у хворих при різних стадіях ДЕ

Відведення	ДЕ I ст. (n=83)	ДЕ II ст. (n=117)	ДЕ III ст. (n=71)	p	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
FP1–F3	0,77 (0,53 – 0,86)	0,64 (0,53 – 0,83)	0,58 (0,48 – 0,74)	0,008	>0,05	0,002	0,040
F3–C3	0,84 (0,67 – 0,91)	0,73 (0,60 – 0,90)	0,70 (0,58 – 0,83)	0,008	>0,05	0,001	>0,05
C3–P3	0,82 (0,66 – 0,92)	0,73 (0,61 – 0,89)	0,71 (0,57 – 0,86)	0,019	>0,05	0,004	>0,05
P3–O1	0,82 (0,64 – 0,90)	0,73 (0,59 – 0,88)	0,72 (0,59 – 0,86)	0,039	0,045	0,016	>0,05
F7–T3	0,71 (0,59 – 0,85)	0,67 (0,57 – 0,81)	0,61 (0,52 – 0,77)	0,014	>0,05	0,003	>0,05
T3–T5	0,76 (0,56 – 0,86)	0,67 (0,54 – 0,81)	0,67 (0,52 – 0,82)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP2–F4	0,70 (0,55 – 0,85)	0,62 (0,49 – 0,76)	0,58 (0,45 – 0,71)	0,010	0,049	0,003	>0,05
F4–C4	0,77 (0,65 – 0,90)	0,67 (0,57 – 0,84)	0,67 (0,59 – 0,80)	0,004	0,006	0,002	>0,05
C4–P4	0,80 (0,67 – 0,91)	0,68 (0,60 – 0,87)	0,70 (0,59 – 0,83)	0,006	0,005	0,006	>0,05
P4–O2	0,80 (0,64 – 0,90)	0,75 (0,61 – 0,88)	0,71 (0,61 – 0,82)	0,048	>0,05	0,013	>0,05
F8–T4	0,71 (0,57 – 0,83)	0,64 (0,48 – 0,77)	0,61 (0,53 – 0,73)	0,013	0,011	0,008	>0,05
T4–T6	0,76 (0,59 – 0,86)	0,63 (0,52 – 0,80)	0,63 (0,52 – 0,74)	0,004	0,006	0,002	>0,05
FP1–FP2	0,54 (0,48 – 0,67)	0,50 (0,44 – 0,57)	0,49 (0,40 – 0,56)	0,001	0,002	0,001	>0,05
F3–F4	0,59 (0,48 – 0,70)	0,51 (0,46 – 0,62)	0,49 (0,41 – 0,59)	0,002	0,008	0,001	>0,05
F7–F8	0,49 (0,41 – 0,57)	0,46 (0,41 – 0,54)	0,44 (0,37 – 0,53)	0,041	>0,05	0,012	>0,05
C3–C4	0,61 (0,49 – 0,69)	0,55 (0,46 – 0,63)	0,50 (0,39 – 0,58)	<0,001	0,009	0,000	0,011
T3–T4	0,51 (0,44 – 0,59)	0,46 (0,39 – 0,54)	0,44 (0,37 – 0,52)	<0,001	0,003	<0,001	>0,05
P3–P4	0,55 (0,48 – 0,65)	0,51 (0,44 – 0,61)	0,48 (0,39 – 0,58)	0,004	0,033	0,001	>0,05
T5–T6	0,49 (0,43 – 0,55)	0,45 (0,40 – 0,51)	0,43 (0,36 – 0,49)	0,004	0,026	0,001	>0,05
O1–O2	0,53 (0,46 – 0,62)	0,50 (0,42 – 0,57)	0,48 (0,39 – 0,56)	0,013	>0,05	0,004	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p^{1-2} , p^{1-3} , p^{2-3} – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця А.2

Показники когерентності ритмів θ -діапазону у хворих при різних стадіях ДЕ

Відведення	ДЕ I ст. (n=83)	ДЕ II ст. (n=117)	ДЕ III ст. (n=71)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
FP1–F3	0,82 (0,63 – 0,89)	0,69 (0,58 – 0,89)	0,64 (0,56 – 0,87)	>0,05	>0,05	0,017	>0,05
F3–C3	0,86 (0,66 – 0,91)	0,73 (0,62 – 0,91)	0,72 (0,62 – 0,87)	0,016	>0,05	0,003	>0,05
C3–P3	0,88 (0,68 – 0,93)	0,73 (0,63 – 0,90)	0,70 (0,61 – 0,89)	0,005	0,011	0,002	>0,05
P3–O1	0,83 (0,65 – 0,90)	0,73 (0,62 – 0,89)	0,70 (0,58 – 0,86)	>0,05	>0,05	0,022	>0,05
F7–T3	0,74 (0,62 – 0,86)	0,70 (0,55 – 0,85)	0,66 (0,54 – 0,82)	0,046	>0,05	0,014	>0,05
T3–T5	0,72 (0,61 – 0,88)	0,70 (0,59 – 0,85)	0,66 (0,54 – 0,84)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP2–F4	0,79 (0,58 – 0,89)	0,66 (0,58 – 0,83)	0,63 (0,53 – 0,85)	>0,05	>0,05	0,020	>0,05
F4–C4	0,81 (0,65 – 0,90)	0,72 (0,62 – 0,88)	0,70 (0,60 – 0,86)	0,011	0,053	0,003	>0,05
C4–P4	0,81 (0,64 – 0,91)	0,72 (0,62 – 0,89)	0,71 (0,58 – 0,88)	0,035	>0,05	0,010	>0,05
P4–O2	0,83 (0,62 – 0,89)	0,73 (0,60 – 0,88)	0,74 (0,61– 0,86)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F8–T4	0,74 (0,59 – 0,85)	0,64 (0,53 – 0,81)	0,65 (0,52 – 0,80)	0,006	0,004	0,007	>0,05
T4–T6	0,76 (0,59 – 0,86)	0,66 (0,52 – 0,84)	0,67 (0,52 – 0,78)	>0,05	0,066	0,020	>0,05
FP1–FP2	0,54 (0,46 – 0,68)	0,51 (0,44 – 0,58)	0,52 (0,42 – 0,57)	0,059	0,017	0,007	>0,05
F3–F4	0,59 (0,51 – 0,72)	0,54 (0,47 – 0,63)	0,52 (0,45 – 0,60)	0,013	0,007	<0,001	>0,05
F7–F8	0,50 (0,43 – 0,56)	0,46 (0,41 – 0,52)	0,45 (0,38 – 0,50)	0,001	0,022	0,001	>0,05
C3–C4	0,59 (0,51 – 0,72)	0,53 (0,47 – 0,62)	0,52 (0,45 – 0,59)	0,003	0,009	0,001	>0,05
T3–T4	0,51 (0,42 – 0,59)	0,45 (0,40 – 0,52)	0,45 (0,38 – 0,50)	0,002	0,007	0,001	>0,05
P3–P4	0,55 (0,47 – 0,65)	0,51 (0,44 – 0,59)	0,49 (0,42 – 0,57)	0,007	0,030	0,003	>0,05
T5–T6	0,46 (0,41 – 0,52)	0,45 (0,39 – 0,50)	0,42 (0,36 – 0,48)	0,026	>0,05	0,009	>0,05
O1–O2	0,51 (0,44– 0,58)	0,50 (0,42– 0,57)	0,49 (0,43– 0,55)	>0,05	>0,05	0,090	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця А.3

Показники когерентності ритмів α -діапазону у хворих при різних стадіях ДЕ

Відведення	ДЕ I ст. (n=83)	ДЕ II ст. (n=117)	ДЕ III ст. (n=71)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
FP1–F3	0,84 (0,63 – 0,93)	0,73 (0,65 – 0,91)	0,70 (0,61 – 0,91)	>0,05	>0,05	0,046	>0,05
F3–C3	0,81 (0,65 – 0,91)	0,75 (0,62 – 0,89)	0,69 (0,61 – 0,86)	0,042	>0,05	0,012	>0,05
C3–P3	0,82 (0,64 – 0,91)	0,73 (0,60 – 0,89)	0,68 (0,60 – 0,88)	0,033	>0,05	0,009	>0,05
P3–O1	0,83 (0,63 – 0,89)	0,74 (0,60 – 0,89)	0,64 (0,57 – 0,86)	0,041	>0,05	0,011	>0,05
F7–T3	0,75 (0,57 – 0,83)	0,65 (0,54 – 0,82)	0,63 (0,54 – 0,78)	0,031	>0,05	0,009	>0,05
T3–T5	0,74 (0,58 – 0,86)	0,67 (0,55 – 0,82)	0,62 (0,55 – 0,83)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP2–F4	0,82 (0,64 – 0,92)	0,70 (0,62 – 0,88)	0,69 (0,58 – 0,89)	0,047	0,043	0,030	>0,05
F4–C4	0,78 (0,64 – 0,90)	0,73 (0,60 – 0,87)	0,67 (0,59 – 0,86)	0,046	>0,05	0,013	>0,05
C4–P4	0,82 (0,63 – 0,89)	0,71 (0,61 – 0,88)	0,65 (0,56 – 0,86)	0,046	>0,05	0,014	>0,05
P4–O2	0,82 (0,61 – 0,88)	0,71 (0,58 – 0,88)	0,69 (0,59 – 0,87)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F8–T4	0,70 (0,59 – 0,84)	0,64 (0,52 – 0,77)	0,60 (0,52 – 0,78)	0,018	0,012	0,015	>0,05
T4–T6	0,72 (0,56 – 0,80)	0,63 (0,51 – 0,82)	0,60 (0,51 – 0,76)	>0,05	>0,05	0,046	>0,05
FP1–FP2	0,58 (0,48 – 0,71)	0,53 (0,47 – 0,62)	0,51 (0,44 – 0,59)	0,008	0,037	0,003	>0,05
F3–F4	0,63 (0,52 – 0,74)	0,55 (0,49 – 0,67)	0,53 (0,47 – 0,62)	<0,001	0,007	<0,001	>0,05
F7–F8	0,52 (0,45 – 0,62)	0,50 (0,42 – 0,57)	0,46 (0,40 – 0,54)	0,002	0,048	<0,001	>0,05
C3–C4	0,60 (0,50 – 0,68)	0,54 (0,49 – 0,63)	0,52 (0,46 – 0,59)	0,007	>0,05	0,002	>0,05
T3–T4	0,48 (0,42 – 0,55)	0,46 (0,41 – 0,51)	0,43 (0,38 – 0,48)	0,005	>0,05	0,002	>0,05
P3–P4	0,57 (0,50 – 0,68)	0,53 (0,46 – 0,61)	0,52 (0,45 – 0,59)	0,003	0,012	0,001	>0,05
T5–T6	0,46 (0,41 – 0,52)	0,45 (0,38 – 0,51)	0,43 (0,38 – 0,48)	0,036	>0,05	0,011	>0,05
O1–O2	0,55 (0,46 – 0,65)	0,52 (0,46 – 0,60)	0,51 (0,44 – 0,57)	>0,05	>0,05	0,021	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця А.4

Показники когерентності ритмів β 1-піддіапазону у хворих при різних стадіях ДЕ

Відведення	ДЕ I ст. (n=83)	ДЕ II ст. (n=117)	ДЕ III ст. (n=71)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
FP1–F3	0,76 (0,56 – 0,91)	0,69 (0,57 – 0,87)	0,66 (0,53 – 0,84)	>0,05	>0,05	0,050	>0,05
F3–C3	0,82 (0,66 – 0,90)	0,73 (0,61 – 0,86)	0,69 (0,57 – 0,83)	0,002	0,016	0,000	>0,05
C3–P3	0,83 (0,65 – 0,90)	0,72 (0,63 – 0,87)	0,70 (0,60 – 0,87)	0,033	0,042	0,014	>0,05
P3–O1	0,80 (0,66 – 0,88)	0,72 (0,61 – 0,88)	0,67 (0,57 – 0,87)	>0,05	>0,05	0,026	>0,05
F7–T3	0,70 (0,58 – 0,83)	0,65 (0,54 – 0,78)	0,62 (0,51 – 0,78)	0,036	0,046	0,015	>0,05
T3–T5	0,72 (0,59 – 0,84)	0,65 (0,56 – 0,83)	0,65 (0,55 – 0,82)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP2–F4	0,74 (0,57 – 0,89)	0,66 (0,55 – 0,83)	0,62 (0,53 – 0,86)	>0,05	0,039	0,065	>0,05
F4–C4	0,79 (0,61 – 0,88)	0,69 (0,59 – 0,85)	0,67 (0,56 – 0,81)	0,012	0,035	0,005	>0,05
C4–P4	0,81 (0,66 – 0,90)	0,72 (0,62 – 0,87)	0,68 (0,57 – 0,87)	0,038	0,057	0,018	>0,05
P4–O2	0,79 (0,62 – 0,87)	0,72 (0,61 – 0,87)	0,70 (0,61 – 0,86)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F8–T4	0,68 (0,55 – 0,82)	0,61 (0,54 – 0,73)	0,59 (0,52 – 0,76)	>0,05	0,017	>0,05	>0,05
T4–T6	0,68 (0,55 – 0,83)	0,63 (0,51 – 0,82)	0,63 (0,51 – 0,78)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP1–FP2	0,48 (0,41 – 0,54)	0,45 (0,40 – 0,53)	0,43 (0,37 – 0,49)	0,005	>0,05	0,001	0,027
F3–F4	0,52 (0,44 – 0,59)	0,50 (0,44 – 0,56)	0,45 (0,40 – 0,52)	0,001	>0,05	<0,001	0,010
F7–F8	0,42 (0,37 – 0,48)	0,42 (0,36 – 0,48)	0,39 (0,32 – 0,46)	>0,05	>0,05	0,038	0,073
C3–C4	0,52 (0,45 – 0,57)	0,48 (0,43 – 0,55)	0,44 (0,38 – 0,49)	<0,001	0,062	<0,001	0,001
T3–T4	0,39 (0,32 – 0,44)	0,41 (0,31 – 0,46)	0,37 (0,30 – 0,45)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P3–P4	0,49 (0,44 – 0,55)	0,46 (0,41 – 0,52)	0,45 (0,39 – 0,50)	0,006	0,018	0,002	>0,05
T5–T6	0,39 (0,32 – 0,43)	0,38 (0,31 – 0,45)	0,38 (0,32 – 0,46)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
O1–O2	0,48 (0,44 – 0,54)	0,48 (0,40 – 0,52)	0,44 (0,39 – 0,50)	0,011	>0,05	0,003	0,064

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця А.5

Показники когерентності ритмів β 2-піддіапазону у хворих при різних стадіях ДЕ

Відведення	ДЕ I ст. (n=83)	ДЕ II ст. (n=117)	ДЕ III ст. (n=71)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
FP1–F3	0,70 (0,53 – 0,86)	0,62 (0,53 – 0,81)	0,61 (0,54 – 0,81)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F3–C3	0,79 (0,63 – 0,87)	0,70 (0,59 – 0,86)	0,66 (0,58 – 0,84)	0,026	0,066	0,009	>0,05
C3–P3	0,83 (0,67 – 0,90)	0,73 (0,64 – 0,87)	0,71 (0,62 – 0,88)	0,022	0,014	0,019	>0,05
P3–O1	0,82 (0,68 – 0,89)	0,75 (0,62 – 0,90)	0,71 (0,60 – 0,89)	>0,05	>0,05	0,038	>0,05
F7–T3	0,68 (0,58 – 0,81)	0,62 (0,52 – 0,73)	0,60 (0,49 – 0,76)	0,024	0,028	0,013	>0,05
T3–T5	0,71 (0,57 – 0,86)	0,67 (0,52 – 0,82)	0,63 (0,51– 0,82)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP2–F4	0,65 (0,55 – 0,85)	0,61 (0,52 – 0,77)	0,59 (0,49 – 0,79)	>0,05	>0,05	0,058	>0,05
F4–C4	0,75 (0,61 – 0,88)	0,68 (0,57 – 0,83)	0,65 (0,58 – 0,81)	0,014	0,019	0,008	>0,05
C4–P4	0,83 (0,65 – 0,90)	0,73 (0,62 – 0,86)	0,72 (0,60 – 0,87)	0,013	0,012	0,009	>0,05
P4–O2	0,82 (0,64 – 0,90)	0,76 (0,63 – 0,88)	0,71 (0,61 – 0,87)	>0,05	>0,05	0,063	>0,05
F8–T4	0,67 (0,54 – 0,80)	0,60 (0,49 – 0,71)	0,61 (0,49 – 0,76)	0,005	0,002	0,016	>0,05
T4–T6	0,70 (0,55 – 0,85)	0,62 (0,53 – 0,82)	0,64 (0,52 – 0,77)	>0,05	>0,05	0,048	>0,05
FP1–FP2	0,41 (0,34 – 0,47)	0,41 (0,34 – 0,47)	0,42 (0,34 – 0,45)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F3–F4	0,43 (0,37 – 0,48)	0,42 (0,37 – 0,48)	0,42 (0,36 – 0,47)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F7–F8	0,33 (0,29 – 0,42)	0,37 (0,29 – 0,44)	0,37 (0,28 – 0,43)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
C3–C4	0,42 (0,37 – 0,46)	0,43 (0,36 – 0,48)	0,41 (0,34 – 0,46)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T4	0,32 (0,28 – 0,44)	0,38 (0,29 – 0,44)	0,35 (0,27 – 0,42)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P3–P4	0,43 (0,37 – 0,47)	0,43 (0,35 – 0,47)	0,42 (0,36 – 0,46)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T5–T6	0,34 (0,29 – 0,43)	0,37 (0,29 – 0,45)	0,36 (0,29 – 0,43)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
O1–O2	0,42 (0,37 – 0,47)	0,42 (0,36 – 0,47)	0,42 (0,38 – 0,46)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця А.6

Показники когерентності ритмів δ -діапазону у хворих на ДЕ залежно від віку

Відведення	До 45 років (n=24)	45–59 років (n=168)	60–74 років (n=79)	p	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
FP1–F3	0,76 (0,57 – 0,86)	0,63 (0,50 – 0,84)	0,62 (0,51 – 0,76)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F3–C3	0,80 (0,64 – 0,90)	0,77 (0,59 – 0,91)	0,73 (0,61 – 0,85)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
C3–P3	0,80 (0,59 – 0,90)	0,77 (0,61 – 0,90)	0,75 (0,62 – 0,87)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P3–O1	0,81 (0,64 – 0,89)	0,74 (0,59 – 0,89)	0,74 (0,62 – 0,84)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F7–T3	0,72 (0,58 – 0,84)	0,67 (0,56 – 0,83)	0,65 (0,55 – 0,77)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T5	0,72 (0,59 – 0,84)	0,68 (0,54 – 0,85)	0,67 (0,54 – 0,80)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP2–F4	0,66 (0,43 – 0,86)	0,62 (0,50 – 0,78)	0,63 (0,48 – 0,75)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F4–C4	0,78 (0,53 – 0,89)	0,71 (0,57 – 0,86)	0,70 (0,61 – 0,80)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
C4–P4	0,81 (0,63 – 0,87)	0,73 (0,59 – 0,89)	0,72 (0,63 – 0,85)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P4–O2	0,86 (0,65 – 0,90)	0,76 (0,61 – 0,89)	0,72 (0,64 – 0,84)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F8–T4	0,66 (0,56 – 0,81)	0,65 (0,51 – 0,81)	0,65 (0,54 – 0,76)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T4–T6	0,69 (0,56 – 0,82)	0,65 (0,52 – 0,84)	0,65 (0,55 – 0,76)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP1–FP2	0,56 (0,49 – 0,70)	0,51 (0,44 – 0,64)	0,49 (0,43 – 0,55)	0,043	>0,05	0,014	>0,05
F3–F4	0,53 (0,40 – 0,73)	0,53 (0,46 – 0,65)	0,50 (0,45 – 0,58)	>0,05	>0,05	>0,05	0,046
F7–F8	0,51 (0,41 – 0,60)	0,46 (0,40 – 0,54)	0,46 (0,39 – 0,53)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
C3–C4	0,54 (0,46 – 0,72)	0,57 (0,47 – 0,66)	0,52 (0,44 – 0,62)	0,045	>0,05	>0,05	0,016
T3–T4	0,52 (0,46 – 0,59)	0,46 (0,39 – 0,57)	0,45 (0,40 – 0,53)	>0,05	>0,05	0,048	>0,05
P3–P4	0,54 (0,48 – 0,69)	0,52 (0,45 – 0,62)	0,51 (0,43 – 0,61)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T5–T6	0,50 (0,41 – 0,57)	0,46 (0,39 – 0,52)	0,45 (0,40 – 0,49)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
O1–O2	0,50 (0,41 – 0,62)	0,51 (0,43 – 0,60)	0,49 (0,40 – 0,55)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p^{1-2} , p^{1-3} , p^{2-3} – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця А.7

Показники когерентності ритмів θ -діапазону у хворих на ДЕ залежно від віку

Відведення	До 45 років (n=24)	45–59 років (n=168)	60–74 років (n=79)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
FP1–F3	0,87 (0,60 – 0,91)	0,70 (0,59 – 0,89)	0,72 (0,59 – 0,86)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F3–C3	0,86 (0,64 – 0,91)	0,74 (0,62 – 0,90)	0,73 (0,63 – 0,88)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
C3–P3	0,88 (0,71 – 0,92)	0,74 (0,61 – 0,91)	0,73 (0,63 – 0,88)	>0,05	>0,05	0,048	>0,05
P3–O1	0,84 (0,71 – 0,87)	0,73 (0,60 – 0,90)	0,72 (0,65 – 0,86)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F7–T3	0,76 (0,60 – 0,87)	0,71 (0,57 – 0,85)	0,67 (0,57 – 0,83)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T5	0,79 (0,59 – 0,86)	0,71 (0,59 – 0,86)	0,67 (0,56 – 0,82)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP2–F4	0,81 (0,61 – 0,88)	0,66 (0,57 – 0,87)	0,65 (0,58 – 0,84)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F4–C4	0,84 (0,66 – 0,90)	0,74 (0,61 – 0,89)	0,71 (0,62 – 0,86)	>0,05	>0,05	0,031	>0,05
C4–P4	0,79 (0,61 – 0,90)	0,75 (0,61 – 0,90)	0,71 (0,62 – 0,88)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P4–O2	0,85 (0,68 – 0,89)	0,75 (0,60 – 0,88)	0,73 (0,62 – 0,85)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F8–T4	0,76 (0,59 – 0,85)	0,65 (0,54 – 0,83)	0,67 (0,54 – 0,79)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T4–T6	0,75 (0,62 – 0,83)	0,71 (0,53 – 0,85)	0,68 (0,54 – 0,77)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP1–FP2	0,58 (0,47 – 0,70)	0,51 (0,44 – 0,61)	0,52 (0,44 – 0,57)	>0,05	>0,05	0,039	>0,05
F3–F4	0,60 (0,49 – 0,75)	0,55 (0,47 – 0,65)	0,54 (0,47 – 0,60)	>0,05	>0,05	0,029	>0,05
F7–F8	0,53 (0,47 – 0,57)	0,47 (0,38 – 0,53)	0,46 (0,41 – 0,51)	0,036	0,022	0,007	>0,05
C3–C4	0,59 (0,51 – 0,72)	0,55 (0,47 – 0,64)	0,53 (0,45 – 0,60)	0,039	>0,05	0,013	>0,05
T3–T4	0,55 (0,48 – 0,60)	0,46 (0,40 – 0,53)	0,45 (0,40 – 0,51)	0,007	0,005	0,002	>0,05
P3–P4	0,56 (0,50 – 0,67)	0,53 (0,43 – 0,60)	0,50 (0,44 – 0,58)	>0,05	>0,05	0,006	>0,05
T5–T6	0,48 (0,41 – 0,53)	0,45 (0,37 – 0,51)	0,43 (0,38 – 0,47)	>0,05	>0,05	0,033	>0,05
O1–O2	0,52 (0,46 – 0,63)	0,51 (0,43 – 0,57)	0,48 (0,41 – 0,55)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця А.8

Показники когерентності ритмів α -діапазону у хворих на ДЕ залежно від віку

Відведення	До 45 років (n=24)	45–59 років (n=168)	60–74 років (n=79)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
FP1–F3	0,89 (0,65 – 0,92)	0,75 (0,62 – 0,92)	0,73 (0,65 – 0,90)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F3–C3	0,83 (0,66 – 0,91)	0,76 (0,62 – 0,89)	0,73 (0,62 – 0,89)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
C3–P3	0,87 (0,65 – 0,92)	0,73 (0,60 – 0,89)	0,72 (0,62 – 0,88)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P3–O1	0,84 (0,67 – 0,89)	0,74 (0,59 – 0,89)	0,72 (0,62 – 0,86)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F7–T3	0,78 (0,60 – 0,83)	0,66 (0,55 – 0,82)	0,66 (0,56 – 0,79)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T5	0,81 (0,54 – 0,86)	0,67 (0,55 – 0,84)	0,67 (0,57 – 0,83)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP2–F4	0,87 (0,67 – 0,92)	0,70 (0,60 – 0,90)	0,69 (0,60 – 0,89)	>0,05	0,030	0,021	>0,05
F4–C4	0,79 (0,67 – 0,91)	0,74 (0,61 – 0,88)	0,68 (0,60 – 0,87)	>0,05	>0,05	0,049	>0,05
C4–P4	0,79 (0,62 – 0,91)	0,71 (0,60 – 0,89)	0,69 (0,60 – 0,86)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P4–O2	0,84 (0,62 – 0,88)	0,72 (0,58 – 0,88)	0,71 (0,61 – 0,86)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F8–T4	0,76 (0,61 – 0,83)	0,64 (0,54 – 0,79)	0,65 (0,53 – 0,75)	>0,05	>0,05	0,031	>0,05
T4–T6	0,67 (0,52 – 0,78)	0,63 (0,52 – 0,82)	0,63 (0,52 – 0,76)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP1–FP2	0,58 (0,53 – 0,74)	0,54 (0,47 – 0,64)	0,53 (0,46 – 0,61)	>0,05	>0,05	0,046	>0,05
F3–F4	0,64 (0,51 – 0,78)	0,56 (0,50 – 0,68)	0,54 (0,48 – 0,64)	0,037	>0,05	0,015	>0,05
F7–F8	0,57 (0,48 – 0,66)	0,49 (0,42 – 0,57)	0,47 (0,42 – 0,55)	0,012	0,011	0,003	>0,05
C3–C4	0,57 (0,51 – 0,73)	0,56 (0,49 – 0,65)	0,52 (0,46 – 0,60)	0,007	>0,05	0,024	0,004
T3–T4	0,48 (0,44 – 0,60)	0,46 (0,41 – 0,51)	0,43 (0,39 – 0,50)	0,027	>0,05	0,008	>0,05
P3–P4	0,59 (0,52 – 0,73)	0,55 (0,47 – 0,63)	0,53 (0,45 – 0,59)	0,026	>0,05	0,012	>0,05
T5–T6	0,46 (0,40 – 0,53)	0,45 (0,40 – 0,50)	0,41 (0,36 – 0,48)	>0,05	>0,05	>0,05	0,023
O1–O2	0,58 (0,45 – 0,67)	0,52 (0,45 – 0,62)	0,51 (0,46 – 0,57)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця А.9

Показники когерентності ритмів β 1-піддіапазону у хворих на ДЕ залежно від віку

Відведення	До 45 років (n=24)	45–59 років (n=168)	60–74 років (n=79)	p	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
FP1–F3	0,86 (0,56 – 0,91)	0,67 (0,55 – 0,89)	0,69 (0,57 – 0,83)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F3–C3	0,87 (0,68 – 0,89)	0,76 (0,61 – 0,88)	0,71 (0,61 – 0,84)	>0,05	>0,05	0,017	>0,05
C3–P3	0,85 (0,67 – 0,89)	0,74 (0,62 – 0,89)	0,72 (0,66 – 0,87)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P3–O1	0,80 (0,66 – 0,87)	0,72 (0,59 – 0,88)	0,71 (0,62 – 0,87)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F7–T3	0,74 (0,57 – 0,84)	0,67 (0,53 – 0,79)	0,63 (0,55 – 0,77)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T5	0,74 (0,54 – 0,82)	0,66 (0,56 – 0,83)	0,67 (0,59 – 0,83)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP2–F4	0,81 (0,60 – 0,90)	0,66 (0,55 – 0,85)	0,68 (0,54 – 0,87)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F4–C4	0,80 (0,65 – 0,88)	0,73 (0,60 – 0,86)	0,67 (0,57 – 0,82)	0,012	>0,05	0,008	0,027
C4–P4	0,80 (0,66 – 0,89)	0,74 (0,61 – 0,89)	0,72 (0,63 – 0,86)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P4–O2	0,81 (0,65 – 0,89)	0,73 (0,61 – 0,86)	0,71 (0,61 – 0,88)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F8–T4	0,72 (0,56 – 0,82)	0,63 (0,53 – 0,77)	0,61 (0,53 – 0,72)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T4–T6	0,67 (0,52 – 0,81)	0,64 (0,51 – 0,83)	0,67 (0,55 – 0,78)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP1–FP2	0,49 (0,42 – 0,56)	0,45 (0,40 – 0,53)	0,47 (0,38 – 0,53)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F3–F4	0,52 (0,43 – 0,58)	0,50 (0,43 – 0,56)	0,48 (0,41 – 0,55)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F7–F8	0,42 (0,41 – 0,46)	0,41 (0,36 – 0,48)	0,42 (0,34 – 0,48)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
C3–C4	0,49 (0,46 – 0,59)	0,49 (0,42 – 0,54)	0,45 (0,40 – 0,53)	0,014	>0,05	0,012	0,019
T3–T4	0,41 (0,36 – 0,43)	0,38 (0,31 – 0,45)	0,40 (0,29 – 0,47)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P3–P4	0,53 (0,43 – 0,56)	0,47 (0,42 – 0,53)	0,45 (0,39 – 0,52)	>0,05	>0,05	0,021	>0,05
T5–T6	0,41 (0,34 – 0,45)	0,37 (0,32 – 0,43)	0,38 (0,30 – 0,47)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
O1–O2	0,48 (0,44 – 0,54)	0,46 (0,41 – 0,52)	0,46 (0,39 – 0,53)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p^{1-2} , p^{1-3} , p^{2-3} – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця А.10

Показники когерентності ритмів β 2-піддіапазону у хворих на ДЕ залежно від віку

Відведення	До 45 років (n=24)	45–59 років (n=168)	60–74 років (n=79)	p	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
FP1–F3	0,74 (0,53 – 0,85)	0,62 (0,53 – 0,82)	0,62 (0,55 – 0,80)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F3–C3	0,82 (0,64 – 0,86)	0,72 (0,60 – 0,86)	0,71 (0,60 – 0,84)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
C3–P3	0,85 (0,68 – 0,90)	0,74 (0,64 – 0,89)	0,73 (0,65 – 0,87)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P3–O1	0,82 (0,67 – 0,89)	0,76 (0,62 – 0,89)	0,73 (0,64 – 0,89)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F7–T3	0,67 (0,59 – 0,79)	0,64 (0,50 – 0,76)	0,62 (0,55 – 0,78)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T5	0,72 (0,56 – 0,84)	0,68 (0,52 – 0,82)	0,67 (0,57 – 0,84)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP2–F4	0,71 (0,57 – 0,86)	0,61 (0,51 – 0,78)	0,63 (0,52 – 0,83)	>0,05	0,049	>0,05	>0,05
F4–C4	0,79 (0,63 – 0,90)	0,69 (0,58 – 0,84)	0,65 (0,60 – 0,82)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
C4–P4	0,82 (0,69 – 0,88)	0,75 (0,62 – 0,88)	0,74 (0,62 – 0,86)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P4–O2	0,83 (0,66 – 0,90)	0,78 (0,62 – 0,89)	0,75 (0,63 – 0,88)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F8–T4	0,73 (0,52 – 0,80)	0,62 (0,50 – 0,74)	0,60 (0,51 – 0,73)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T4–T6	0,61 (0,51 – 0,82)	0,64 (0,52 – 0,83)	0,65 (0,54 – 0,80)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP1–FP2	0,41 (0,36 – 0,47)	0,41 (0,35 – 0,46)	0,41 (0,32 – 0,47)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F3–F4	0,44 (0,39 – 0,47)	0,42 (0,37 – 0,48)	0,42 (0,36 – 0,49)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F7–F8	0,33 (0,29 – 0,39)	0,36 (0,29 – 0,43)	0,37 (0,29 – 0,45)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
C3–C4	0,45 (0,37 – 0,47)	0,42 (0,36 – 0,47)	0,42 (0,35 – 0,49)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T4	0,34 (0,29 – 0,41)	0,34 (0,28 – 0,43)	0,39 (0,27 – 0,44)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P3–P4	0,44 (0,37 – 0,51)	0,43 (0,36 – 0,47)	0,42 (0,35 – 0,46)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T5–T6	0,37 (0,31 – 0,40)	0,35 (0,29 – 0,44)	0,39 (0,28 – 0,44)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
O1–O2	0,45 (0,40 – 0,49)	0,42 (0,36 – 0,47)	0,42 (0,37 – 0,47)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p^{1-2} , p^{1-3} , p^{2-3} – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця А.11

Показники когерентності ритмів δ -діапазону у хворих на ДЕ залежно від наявності та вираженості КР

Відведення	Без КР (n=27)	ЛКР (n=108)	ПКР (n=136)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
FP1–F3	0,70 (0,56 – 0,84)	0,69 (0,50 – 0,86)	0,61 (0,50 – 0,78)	>0,05	>0,05	0,067	>0,05
F3–C3	0,85 (0,70 – 0,91)	0,78 (0,62 – 0,91)	0,72 (0,58 – 0,88)	0,048	>0,05	0,041	0,060
C3–P3	0,81 (0,69 – 0,92)	0,77 (0,64 – 0,91)	0,71 (0,59 – 0,89)	0,049	>0,05	0,049	0,055
P3–O1	0,80 (0,70 – 0,91)	0,78 (0,61 – 0,89)	0,70 (0,59 – 0,87)	0,047	>0,05	0,034	0,069
F7–T3	0,70 (0,62 – 0,86)	0,69 (0,56 – 0,84)	0,65 (0,55 – 0,80)	>0,05	>0,05	0,059	>0,05
T3–T5	0,79 (0,65 – 0,85)	0,71 (0,52 – 0,84)	0,66 (0,54 – 0,83)	>0,05	0,074	0,025	>0,05
FP2–F4	0,73 (0,57 – 0,83)	0,64 (0,48 – 0,78)	0,59 (0,48 – 0,75)	>0,05	>0,05	0,026	>0,05
F4–C4	0,82 (0,65 – 0,88)	0,71 (0,60 – 0,86)	0,68 (0,57 – 0,82)	0,032	>0,05	0,017	0,075
C4–P4	0,76 (0,69 – 0,88)	0,76 (0,62 – 0,90)	0,68 (0,59 – 0,86)	>0,05	>0,05	0,049	>0,05
P4–O2	0,78 (0,66 – 0,88)	0,76 (0,64 – 0,89)	0,72 (0,60 – 0,84)	>0,05	>0,05	>0,05	0,026
F8–T4	0,69 (0,58 – 0,81)	0,69 (0,54 – 0,81)	0,61 (0,51 – 0,76)	>0,05	>0,05	>0,05	0,051
T4–T6	0,76 (0,62 – 0,85)	0,67 (0,54 – 0,84)	0,63 (0,51 – 0,77)	0,044	>0,05	0,016	>0,05
FP1–FP2	0,53 (0,49 – 0,67)	0,51 (0,44 – 0,63)	0,50 (0,43 – 0,59)	>0,05	>0,05	0,029	>0,05
F3–F4	0,60 (0,49 – 0,71)	0,53 (0,46 – 0,67)	0,51 (0,44 – 0,61)	0,040	>0,05	0,021	>0,05
F7–F8	0,53 (0,45 – 0,58)	0,46 (0,40 – 0,54)	0,46 (0,38 – 0,53)	0,027	0,028	0,008	>0,05
C3–C4	0,62 (0,52 – 0,68)	0,54 (0,46 – 0,66)	0,53 (0,44 – 0,63)	0,048	0,075	0,014	>0,05
T3–T4	0,52 (0,46 – 0,58)	0,46 (0,40 – 0,57)	0,45 (0,39 – 0,56)	0,043	0,041	0,016	>0,05
P3–P4	0,55 (0,48 – 0,64)	0,51 (0,44 – 0,62)	0,50 (0,44 – 0,61)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T5–T6	0,47 (0,40 – 0,55)	0,46 (0,40 – 0,52)	0,45 (0,38 – 0,51)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
O1–O2	0,51 (0,44 – 0,60)	0,51 (0,44 – 0,60)	0,49 (0,41 – 0,56)	>0,05	>0,05	>0,05	0,057

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця А.12

Показники когерентності ритмів θ -діапазону у хворих на ДЕ залежно від наявності та вираженості КР

Відведення	Без КР (n=27)	ЛКР (n=108)	ПКР (n=136)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
FP1–F3	0,81 (0,67 – 0,88)	0,76 (0,57 – 0,91)	0,67 (0,59 – 0,87)	0,032	>0,05	0,020	0,053
F3–C3	0,82 (0,65 – 0,90)	0,83 (0,65 – 0,91)	0,73 (0,62 – 0,89)	>0,05	>0,05	>0,05	0,090
C3–P3	0,83 (0,70 – 0,92)	0,76 (0,64 – 0,91)	0,71 (0,61 – 0,90)	0,029	>0,05	0,024	0,047
P3–O1	0,78 (0,66 – 0,91)	0,74 (0,64 – 0,89)	0,70 (0,60 – 0,88)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F7–T3	0,70 (0,63 – 0,84)	0,74 (0,57 – 0,85)	0,69 (0,56 – 0,84)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T5	0,72 (0,64 – 0,85)	0,72 (0,58 – 0,86)	0,66 (0,56 – 0,84)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP2–F4	0,67 (0,58 – 0,89)	0,70 (0,60 – 0,87)	0,65 (0,54 – 0,83)	>0,05	>0,05	>0,05	0,044
F4–C4	0,78 (0,65 – 0,90)	0,77 (0,64 – 0,90)	0,70 (0,61 – 0,86)	0,037	>0,05	0,061	0,028
C4–P4	0,81 (0,67 – 0,90)	0,75 (0,61 – 0,90)	0,73 (0,61 – 0,89)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P4–O2	0,85 (0,62 – 0,88)	0,81 (0,62 – 0,89)	0,74 (0,60 – 0,87)	>0,05	>0,05	>0,05	0,077
F8–T4	0,65 (0,55 – 0,82)	0,72 (0,57 – 0,83)	0,65 (0,53 – 0,82)	>0,05	>0,05	>0,05	0,059
T4–T6	0,76 (0,60 – 0,85)	0,72 (0,57 – 0,86)	0,65 (0,52 – 0,79)	>0,05	>0,05	>0,05	0,058
FP1–FP2	0,55 (0,47 – 0,65)	0,51 (0,43 – 0,60)	0,52 (0,44 – 0,58)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F3–F4	0,62 (0,56 – 0,67)	0,54 (0,48 – 0,66)	0,54 (0,47 – 0,62)	0,036	>0,05	0,012	>0,05
F7–F8	0,49 (0,44 – 0,53)	0,48 (0,41 – 0,54)	0,46 (0,39 – 0,52)	>0,05	>0,05	>0,05	0,092
C3–C4	0,60 (0,55 – 0,69)	0,55 (0,46 – 0,64)	0,54 (0,47 – 0,60)	0,036	>0,05	0,010	0,205
T3–T4	0,50 (0,46 – 0,55)	0,46 (0,39 – 0,54)	0,46 (0,40 – 0,52)	>0,05	>0,05	0,027	>0,05
P3–P4	0,58 (0,51 – 0,61)	0,53 (0,46 – 0,60)	0,51 (0,42 – 0,58)	0,021	>0,05	0,016	0,046
T5–T6	0,45 (0,42 – 0,49)	0,45 (0,38 – 0,51)	0,43 (0,37 – 0,50)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
O1–O2	0,53 (0,49 – 0,57)	0,50 (0,42 – 0,57)	0,50 (0,42 – 0,56)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця А.13

Показники когерентності ритмів α -діапазону у хворих на ДЕ залежно від наявності та вираженості КР

Відведення	Без КР (n=27)	ЛКР (n=108)	ПКР (n=136)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
FP1–F3	0,87 (0,64 – 0,94)	0,79 (0,62 – 0,92)	0,73 (0,63 – 0,91)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F3–C3	0,78 (0,65 – 0,89)	0,77 (0,65 – 0,90)	0,73 (0,62 – 0,88)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
C3–P3	0,82 (0,67 – 0,89)	0,78 (0,62 – 0,91)	0,71 (0,60 – 0,88)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P3–O1	0,75 (0,62 – 0,90)	0,75 (0,60 – 0,89)	0,71 (0,57 – 0,87)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F7–T3	0,71 (0,57 – 0,82)	0,69 (0,55 – 0,83)	0,65 (0,56 – 0,80)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T5	0,73 (0,63 – 0,84)	0,73 (0,56 – 0,85)	0,64 (0,55 – 0,82)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP2–F4	0,82 (0,66 – 0,91)	0,72 (0,60 – 0,92)	0,69 (0,61 – 0,89)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F4–C4	0,71 (0,67 – 0,88)	0,77 (0,62 – 0,89)	0,68 (0,59 – 0,86)	>0,05	>0,05	>0,05	0,047
C4–P4	0,76 (0,63 – 0,87)	0,76 (0,60 – 0,90)	0,68 (0,58 – 0,87)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P4–O2	0,79 (0,63 – 0,86)	0,74 (0,61 – 0,89)	0,71 (0,58 – 0,87)	>0,05	>0,05	>0,05	0,086
F8–T4	0,63 (0,57 – 0,78)	0,67 (0,55 – 0,81)	0,63 (0,52 – 0,78)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T4–T6	0,67 (0,55 – 0,80)	0,67 (0,55 – 0,82)	0,61 (0,50 – 0,79)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP1–FP2	0,58 (0,46 – 0,69)	0,54 (0,47 – 0,64)	0,54 (0,47 – 0,61)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F3–F4	0,56 (0,52 – 0,71)	0,57 (0,50 – 0,68)	0,56 (0,48 – 0,66)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F7–F8	0,50 (0,44 – 0,63)	0,49 (0,43 – 0,57)	0,48 (0,41 – 0,57)	>0,05	>0,05	0,090	>0,05
C3–C4	0,56 (0,50 – 0,66)	0,54 (0,48 – 0,65)	0,55 (0,49 – 0,62)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T4	0,47 (0,43 – 0,53)	0,47 (0,41 – 0,51)	0,45 (0,40 – 0,51)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P3–P4	0,56 (0,50– 0,62)	0,54 (0,47 – 0,64)	0,53 (0,46 – 0,60)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T5–T6	0,46 (0,40 – 0,50)	0,46 (0,40 – 0,51)	0,44 (0,38 – 0,49)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
O1–O2	0,57 (0,47 – 0,61)	0,52 (0,45 – 0,62)	0,52 (0,45 – 0,59)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця А.14

Показники когерентності ритмів β 1-піддіапазону у хворих на ДЕ залежно від наявності та вираженості КР

Відведення	Без КР (n=27)	ЛКР (n=108)	ПКР (n=136)	p	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{2-3}
FP1–F3	0,76 (0,56– 0,91)	0,72 (0,57– 0,90)	0,67 (0,55– 0,84)	>0,05	>0,05	>0,05	0,089
F3–C3	0,79 (0,65– 0,87)	0,79 (0,61– 0,89)	0,71 (0,60– 0,86)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
C3–P3	0,80 (0,64– 0,89)	0,76 (0,63– 0,89)	0,72 (0,63– 0,87)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P3–O1	0,80 (0,67– 0,88)	0,76 (0,61– 0,89)	0,71 (0,59– 0,87)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F7–T3	0,70 (0,59– 0,78)	0,68 (0,52– 0,79)	0,64 (0,54– 0,78)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T5	0,71 (0,63– 0,84)	0,69 (0,57– 0,83)	0,65 (0,54– 0,83)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP2–F4	0,67 (0,54– 0,87)	0,69 (0,58– 0,88)	0,66 (0,52– 0,84)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F4–C4	0,75 (0,61– 0,85)	0,79 (0,61– 0,88)	0,68 (0,57– 0,83)	0,030	>0,05	>0,05	0,011
C4–P4	0,79 (0,66– 0,89)	0,77 (0,62– 0,90)	0,69 (0,60– 0,87)	>0,05	>0,05	>0,05	0,046
P4–O2	0,77 (0,61– 0,87)	0,77 (0,61– 0,89)	0,70 (0,61– 0,85)	>0,05	>0,05	>0,05	0,097
F8–T4	0,65 (0,52– 0,77)	0,66 (0,56– 0,80)	0,60 (0,50– 0,73)	>0,05	>0,05	>0,05	0,024
T4–T6	0,68 (0,57– 0,82)	0,68 (0,52– 0,83)	0,63 (0,49– 0,78)	>0,05	>0,05	>0,05	0,076
FP1–FP2	0,49 (0,40– 0,55)	0,45 (0,40– 0,53)	0,45 (0,40– 0,53)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F3–F4	0,50 (0,46– 0,59)	0,49 (0,43– 0,56)	0,50 (0,42– 0,55)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F7–F8	0,43 (0,39– 0,48)	0,42 (0,36– 0,47)	0,41 (0,35– 0,48)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
C3–C4	0,48 (0,42– 0,54)	0,49 (0,43– 0,55)	0,47 (0,41– 0,53)	>0,05	>0,05	>0,05	0,061
T3–T4	0,40 (0,32– 0,43)	0,38 (0,32– 0,45)	0,39 (0,30– 0,46)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P3–P4	0,44 (0,42– 0,50)	0,49 (0,42– 0,55)	0,47 (0,39– 0,52)	>0,05	>0,05	>0,05	0,099
T5–T6	0,35 (0,32– 0,42)	0,38 (0,32– 0,46)	0,38 (0,30– 0,43)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
O1–O2	0,45 (0,42– 0,53)	0,48 (0,41– 0,53)	0,47 (0,40– 0,52)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p^{1-2} , p^{1-3} , p^{2-3} – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця А.15

Показники когерентності ритмів $\beta 2$ -піддіапазону у хворих на ДЕ залежно від наявності та вираженості КР

Відведення	Без КР (n=27)	ЛКР (n=108)	ПКР (n=136)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
FP1–F3	0,69 (0,57 – 0,86)	0,66 (0,53 – 0,85)	0,61 (0,53 – 0,78)	>0,05	>0,05	0,081	>0,05
F3–C3	0,75 (0,62 – 0,87)	0,78 (0,62 – 0,86)	0,69 (0,58 – 0,84)	>0,05	>0,05	>0,05	0,072
C3–P3	0,77 (0,66 – 0,90)	0,77 (0,65 – 0,90)	0,72 (0,63 – 0,87)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P3–O1	0,81 (0,67 – 0,90)	0,80 (0,64 – 0,89)	0,74 (0,61 – 0,89)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F7–T3	0,64 (0,57 – 0,76)	0,67 (0,53 – 0,80)	0,62 (0,52 – 0,73)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T5	0,72 (0,59 – 0,85)	0,70 (0,56 – 0,84)	0,65 (0,50 – 0,82)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
FP2–F4	0,61 (0,55 – 0,81)	0,65 (0,53 – 0,81)	0,61 (0,49 – 0,78)	>0,05	>0,05	>0,05	0,079
F4–C4	0,68 (0,60 – 0,84)	0,74 (0,60 – 0,86)	0,65 (0,57 – 0,82)	>0,05	>0,05	>0,05	0,016
C4–P4	0,82 (0,66 – 0,88)	0,78 (0,63 – 0,89)	0,72 (0,61 – 0,86)	>0,05	>0,05	>0,05	0,053
P4–O2	0,81 (0,63 – 0,90)	0,81 (0,64 – 0,90)	0,73 (0,62 – 0,87)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F8–T4	0,58 (0,51 – 0,73)	0,68 (0,54 – 0,78)	0,58 (0,49 – 0,73)	0,016	>0,05	>0,05	0,005
T4–T6	0,64 (0,49 – 0,86)	0,71 (0,54 – 0,84)	0,61 (0,52 – 0,78)	>0,05	>0,05	>0,05	0,017
FP1–FP2	0,42 (0,38 – 0,47)	0,41 (0,33 – 0,46)	0,41 (0,34 – 0,46)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F3–F4	0,43 (0,38 – 0,49)	0,43 (0,37 – 0,47)	0,42 (0,36 – 0,48)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
F7–F8	0,34 (0,29 – 0,42)	0,35 (0,29 – 0,43)	0,37 (0,29 – 0,44)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
C3–C4	0,41 (0,36 – 0,47)	0,42 (0,35 – 0,45)	0,43 (0,36 – 0,48)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T4	0,31 (0,28 – 0,44)	0,34 (0,28 – 0,42)	0,35 (0,28 – 0,43)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P3–P4	0,43 (0,35 – 0,47)	0,42 (0,36 – 0,47)	0,43 (0,36 – 0,47)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
T5–T6	0,37 (0,28 – 0,42)	0,35 (0,29 – 0,42)	0,38 (0,29 – 0,45)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
O1–O2	0,41 (0,35 – 0,49)	0,42 (0,36 – 0,46)	0,42 (0,37 – 0,47)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця А.16

Показники КВП Р300 в осіб основної та контрольної груп

Відведення	Основна група (n=263)	Контрольна група (n=49)	p
ЛП N2, мс			
F3	248,5 (226,0 – 272,0)	221,0 (201,0 – 248,5)	<0,001
F4	248,0 (227,0 – 272,0)	217,5 (201,5 – 247,5)	<0,001
C3	248,0 (226,0 – 271,0)	224,0 (202,0 – 248,0)	<0,001
C4	245,0 (222,5 – 266,0)	218,0 (199,0 – 244,0)	<0,001
P3	248,0 (223,5 – 270,5)	218,0 (187,0 – 241,0)	<0,001
P4	248,0 (221,0 – 269,0)	217,5 (198,5 – 244,5)	<0,001
ЛП P300, мс			
F3	364,5 (333,0 – 391,0)	334,5 (308,5 – 353,5)	<0,001
F4	362,0 (335,0 – 388,0)	333,0 (306,0 – 352,5)	<0,001
C3	364,0 (335,0 – 392,0)	330,0 (311,0 – 357,0)	<0,001
C4	364,0 (339,0 – 391,0)	334,0 (309,0 – 360,0)	<0,001
P3	368,0 (340,0 – 393,0)	335,0 (312,0 – 356,0)	<0,001
P4	248,0 (222,0 – 268,0)	339,0 (312,0 – 364,5)	<0,001
Амплітуда N2/P300, мкВ			
F3	7,0 (5,0 – 10,0)	8,0 (5,0 – 10,0)	>0,05
F4	7,0 (5,0 – 10,0)	8,0 (5,5 – 10,0)	>0,05
C3	7,0 (5,0 – 9,0)	8,0 (6,0 – 9,0)	>0,05
C4	7,0 (5,0 – 10,0)	8,0 (5,0 – 10,0)	>0,05
P3	7,0 (5,0 – 9,0)	7,0 (5,0 – 10,0)	>0,05
P4	7,0 (5,0 – 10,0)	8,0 (5,5 – 10,0)	>0,05

Таблиця А.17

Показники КВП Р300 у хворих залежно від стадії ДЕ

Відведення	ДЕ I ст. ¹ (n=82)	ДЕ II ст. ² (n=116)	ДЕ III ст. ³ (n=65)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
ЛП N2, мс							
F3	235,0 (214,0–255,5)	253,0 (231,0–279,0)	257,0 (238,0–280,0)	0,033	<0,001	0,001	>0,05
F4	229,0 (210,5–249,5)	254,0 (234,0–275,5)	256,5 (228,0–275,5)	<0,001	<0,001	0,002	>0,05
C3	233,0 (214,0–256,0)	251,5 (229,0–278,0)	257,0 (236,5–280,5)	0,060	0,003	<0,001	>0,05
C4	230,0 (209,0–252,0)	250,0 (230,0–272,0)	255,0 (227,0–288,5)	0,002	0,0001	<0,001	>0,05
P3	236,0 (217,0–257,0)	252,0 (225,0–275,0)	259,0 (232,0–283,0)	0,051	0,012	0,004	>0,05
P4	234,0 (208,0–256,0)	250,5 (226,5–274,0)	255,5 (227,0–282,0)	<0,001	0,002	0,001	>0,05
ЛП P300, мс							
F3	347,0 (319,0–370,0)	374,0 (343,0–400,0)	376,0 (344,4–407,0)	0,002	<0,001	<0,001	>0,05
F4	344,5 (323,0–362,5)	367,5 (342,5–395,5)	373,0 (342,5–408,5)	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
C3	348,5 (317,5–374,0)	372,0 (343,5–398,0)	375,0 (344,0–422,0)	0,003	<0,001	<0,001	>0,05
C4	347,0 (324,0–371,0)	367,0 (343,0–391,0)	382,0 (349,0–407,0)	0,001	<0,001	<0,001	0,056
P3	353,5 (321,0–378,0)	372,0 (345,5–398,5)	374,5 (348,0–407,0)	0,006	<0,001	<0,001	>0,05
P4	349,5 (318,5–375,0)	369,0 (348,0–394,0)	379,0 (352,0–415,0)	<0,001	<0,001	<0,001	0,049
Амплітуда N2/P300, мкВ							
F3	7,0 (5,5–11,0)	6,0 (4,0–10,0)	6,0 (5,0–9,0)	>0,05	0,056	>0,05	>0,05
F4	8,0 (6,0–11,0)	6,0 (4,0–9,0)	7,0 (4,0–9,0)	>0,05	0,002	0,019	>0,05
C3	7,0 (5,0–10,0)	7,0 (5,0–9,0)	6,5 (4,0–9,0)	>0,05	>0,05	0,049	>0,05
C4	8,0 (5,0–11,0)	7,0 (5,0–9,0)	7,0 (5,0–8,5)	>0,05	>0,05	0,033	>0,05
P3	7,0 (5,0–9,0)	7,0 (5,0–9,0)	6,0 (5,0–9,0)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P4	8,0 (5,0–11,0)	7,0 (5,0–9,0)	7,0 (4,5–8,0)	0,032	>0,05	0,017	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця А.18

Показники КВП у хворих на ХІМ залежно від віку

Відведення	До 45 років ¹ (n=24)	45–59 років ² (n=165)	60–74 років ³ (n=74)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
ЛП N2, мс							
F3	237,5 (218,0–256,0)	246,0 (223,0–268,5)	256,5 (237,5–280,0)	0,003	>0,05	0,011	0,005
F4	232,0 (216,0–250,0)	245,0 (223,5–265,5)	264,0 (237,0–293,0)	0,002	>0,05	<0,001	<0,001
C3	233,0 (214,0–252,0)	246,5 (221,0–265,0)	256,0 (237,0–283,0)	0,002	>0,05	0,001	0,002
C4	236,5 (206,0–252,0)	240,0 (217,0–263,0)	257,0 (241,0–288,0)	0,002	>0,05	<0,001	<0,001
P3	232,5 (216,5–243,5)	245,0 (218,5–263,0)	261,0 (237,5–285,0)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P4	234,0 (208,0–271,0)	240,5 (215,5–261,0)	257,5 (241,0–285,0)	<0,001	<0,001	0,003	<0,001
ЛП P300, мс							
F3	348,0 (312,0–379,0)	356,0 (332,0–384,0)	380,0 (356,5–419,0)	0,0006	>0,05	<0,001	<0,001
F4	346,0 (314,0–362,0)	353,0 (330,5–380,0)	383,0 (361,0–417,0)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
C3	340,5 (311,0–377,5)	354,0 (334,0–382,0)	386,0 (356,0–425,0)	0,002	>0,05	<0,001	<0,001
C4	343,5 (315,0–382,0)	356,0 (336,0–385,0)	386,0 (364,0–422,0)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
P3	354,5 (329,0–378,0)	358,0 (334,5–384,0)	386,0 (360,0–426,0)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
P4	344,0 (317,0–375,0)	358,0 (339,0–387,0)	386,5 (361,5–413,5)	0,003	>0,05	<0,001	<0,001

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця А.19

**Показники КВП Р300 у хворих на ДЕ залежно
від наявності та вираженості КР**

Відведе- дення	Без КР (n=27)	ЛКР. (n=107)	ПКР (n=129)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
ЛП N2, мс							
F3	238,0 (224,0–258,0)	242,5 (215,0–269,0)	253,0 (233,0–274,0)	0,041	>0,05	0,033	0,011
F4	230,5 (214,0–254,0)	236,0 (216,0–264,0)	257,0 (240,0–280,0)	<0,001	>0,05	0,002	<0,001
C3	235,0 (216,0–258,0)	236,5 (212,0–262,0)	256,0 (233,0–282,0)	0,007	>0,05	0,028	<0,001
C4	233,0 (214,0–248,0)	233,0 (212,5–257,0)	255,0 (236,0–281,0)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
P3	237,0 (220,0–256,0)	234,0 (212,0–257,0)	257,0 (234,0–284,0)	<0,001	>0,05	0,028	<0,001
P4	227,5 (212,0–254,0)	236,0 (212,0–257,0)	254,0 (235,0–278,0)	<0,001	>0,05	0,002	<0,001
ЛП Р300, мс							
F3	339 (324,0–367,0)	349,5 (325,0–379,0)	377,0 (351,0–402,0)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
F4	341,5 (325,0–359,0)	348,0 (323,0–379,0)	372,0 (349,0–401,0)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
C3	340,0 (327,0–369,0)	349,0 (326,0–379,0)	379,0 (353,0–406,0)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
C4	348,0 (333,0–371,0)	356,0 (329,0–383,0)	377,0 (348,0–401,0)	0,001	>0,05	0,002	<0,001
P3	350,5 (332,5–367,0)	353,0 (330,0–382,0)	378,0 (351,0–401,0)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
P4	352,0 (342,0–373,0)	358,5 (327,0–387,0)	374,5 (349,0–398,5)	0,041	>0,05	0,009	0,001

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця А.20

**Показники КВП Р300 залежно від структурних змін
головного мозку у хворих на ХІМ**

Зміни	Показники КВП Р300
Середній ЛП N2, мс	
Структурні зміни відсутні (n=47) ¹	237,44 (213,67–259,00)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=40) ²	239,17 (225,22–253,72)
Лейкоареоз (n=49) ³	234,00 (221,78–267,33)
Постішемічні кісти (n=37) ⁴	258,67 (233,33–267,33)
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=90) ⁵	256,44 (236,11–274,00)
р за критерієм Краскела–Уолліса < 0,001	
Середній ЛП Р300, мс	
Структурні зміни відсутні (n=47) ¹	346,89 (318,33–382,56)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=40) ²	360,75 (337,11–390,44)
Лейкоареоз (n=49) ³	361,00 (33,56–383,44)
Постішемічні кісти (n=37) ⁴	373,67 (344,56–415,44)
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=90) ⁵	372,22 (346,22–395,44)
Середня амплітуда N2/P300, мкВ	
Структурні зміни відсутні (n=47) ¹	7,56 (5,22–10,44)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=40) ²	7,00 (5,56–9,28)
Лейкоареоз (n=49) ³	7,11 (5,0–10,11)
Постішемічні кісти (n=37) ⁴	7,33 (5,67–8,44)
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=90) ⁵	7,06 (5,20–9,00)

Примітки:

1. ЛП N2: $p_{1-4}=0,034$, $p_{1-5}=0,001$, $p_{2-4}=0,026$, $p_{2-5}=0,001$, $p_{3-5}=0,003$;
2. ЛП Р300: $p_{1-4}=0,003$, $p_{1-5}=0,002$;
3. амплітуда N2/P300: $p_{1-3}=0,020$, $p_{1-4}=0,002$, $p_{1-5}=0,009$.

Додаток Б

Особливості церебральної гемодинаміки у хворих на ХІМ

Таблиця Б.1

**Порівняльна оцінка клінічних та інструментальних даних
у пацієнтів на ХІМ залежно від наявності АБ**

Показники	Без АБ (n=77)	З АБ (n=155)	p
Вік, роки	51,31±7,85	57,85±7,13	<0,001
Чоловіки	13 (16,9 %)	81 (52,3 %)	<0,001
ДЕ I ст.	39 (50,6 %)	25 (16,1 %)	<0,001
ДЕ II ст.	28 (36,4 %)	69 (44,5 %)	>0,05
ДЕ III ст.	10 (13,0 %)	61 (39,4 %)	<0,001
Ожиріння	28 (36,4 %)	47 (30,3 %)	>0,05
Тютюнопаління	18 (23,4 %)	51 (32,9 %)	>0,05
Психоемоційне перенапруження	56 (72,7 %)	129 (83,2 %)	>0,05
Без КР	10 (13,0 %)	10 (6,5 %)	>0,05
ЛКР	40 (51,9 %)	53 (34,2 %)	0,010
ПКР	27 (35,1 %)	92 (59,3 %)	<0,001
Відсутність нейровізуалізаційних змін	25 (32,4 %)	13 (8,4 %)	<0,001
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи	8 (10,4 %)	20 (12,9 %)	>0,05
Лейкоареоз	18 (23,4 %)	29 (18,7 %)	>0,05
Постішемічні кісти	8 (10,4 %)	30 (19,4 %)	>0,05
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=90) ⁵	18 (23,4 %)	63 (40,6 %)	0,010
ІМТ, кг/м ²	26,94 (24,17–30,74)	27,78 (25,15–30,68)	>0,05
Товщина КІМ ЗСА, см	0,070 (0,060–0,080)	0,085 (0,070–0,100)	<0,001

Таблиця Б.2

**Показники гемодинаміки в екстракраніальних артеріях
осіб основної та контрольної груп**

Артерія	Показники	Основна група (n=355)	Контрольна група (n=50)	p
Права ЗСА	V_{ps} , см/с	70,70 (61,42 – 82,26)	78,86 (66,90 – 91,63)	0,012
	TAMAX, см/с	35,32 (30,67 – 42,79)	39,35 (33,30 – 46,78)	0,009
	PI	1,39 (1,21 – 1,56)	1,33 (1,20 – 1,56)	>0,05
	RI	0,70 (0,65 – 0,74)	0,69 (0,66 – 0,72)	>0,05
Ліва ЗСА	V_{ps} , см/с	72,99 (61,95 – 82,33)	80,69 (65,96 – 91,75)	0,034
	TAMAX, см/с	37,90 (31,22 – 44,30)	40,42 (33,32 – 49,36)	>0,05
	PI	1,29 (1,14 – 1,49)	1,31 (1,15 – 1,48)	>0,05
	RI	0,68 (0,64 – 0,71)	0,68 (0,65 – 0,72)	>0,05
Права ВСА	V_{ps} , см/с	57,00 (50,33 – 67,01)	61,67 (51,28 – 67,59)	>0,05
	TAMAX, см/с	34,39 (29,67 – 40,67)	35,67 (30,89 – 43,36)	>0,05
	PI	1,04 (0,90 – 1,20)	0,99 (0,90 – 1,05)	0,018
	RI	0,62 (0,57 – 0,66)	0,60 (0,56 – 0,62)	0,014
Ліва ВСА	V_{ps} , см/с	59,81 (51,10 – 68,20)	62,19 (52,46 – 68,40)	>0,05
	TAMAX, см/с	36,26 (30,00 – 42,59)	38,47 (31,45 – 43,14)	>0,05
	PI	0,97 (0,86 – 1,11)	0,97 (0,88 – 1,10)	>0,05
	RI	0,60 (0,56 – 0,65)	0,60 (0,56 – 0,64)	>0,05

Таблиця Б.3

**Показники гемодинаміки в інтракраніальних артеріях
осіб основної та контрольної груп**

Артерія	Показники	Основна група (n=355)	Контрольна група (n=50)	p
Права СМА	V _{ps} , см/с	97,56 (85,10 – 112,20)	100,48 (95,10 – 107,63)	>0,05
	TAMAX, см/с	64,41 (54,00 – 75,15)	66,79 (61,29 – 72,55)	>0,05
	PI	0,85 (0,77 – 0,94)	0,84 (0,81 – 0,89)	>0,05
	RI	0,56 (0,53 – 0,60)	0,56 (0,53 – 0,58)	>0,05
Ліва СМА	V _{ps} , см/с	97,03 (85,51 – 111,19)	100,80 (95,58 – 105,27)	>0,05
	TAMAX, см/с	64,17 (55,44 – 74,52)	68,30 (63,39 – 71,32)	0,048
	PI	0,84 (0,77 – 0,92)	0,84 (0,79 – 0,91)	>0,05
	RI	0,56 (0,52 – 0,59)	0,56 (0,52 – 0,58)	>0,05
Права ХА	V _{ps} , см/с	49,71 (40,21 – 63,43)	62,85 (55,37 – 67,40)	<0,001
	TAMAX, см/с	33,78 (27,06 – 43,84)	41,82 (37,82 – 46,20)	<0,001
	PI	0,82 (0,74 – 0,93)	0,78 (0,71 – 0,88)	>0,05
	RI	0,56 (0,52 – 0,60)	0,52 (0,49 – 0,57)	0,005
Ліва ХА	V _{ps} , см/с	50,69 (41,00 – 62,44)	60,04 (51,37 – 66,34)	<0,001
	TAMAX, см/с	33,92 (27,23 – 42,88)	42,05 (35,49 – 45,81)	<0,001
	PI	0,83 (0,74 – 0,93)	0,78 (0,72 – 0,84)	0,008
	RI	0,55 (0,51 – 0,60)	0,53 (0,51 – 0,56)	0,014
ОА	V _{ps} , см/с	57,20 (49,48 – 70,68)	67,03 (61,91 – 72,38)	0,001
	TAMAX, см/с	38,89 (32,11 – 48,45)	45,49 (42,29 – 48,60)	<0,001
	PI	0,84 (0,76 – 0,92)	0,78 (0,71 – 0,88)	0,012
	RI	0,55 (0,52 – 0,59)	0,53 (0,50 – 0,57)	0,014

Таблиця Б.4

**Показники гемодинаміки в екстракраніальних артеріях
залежно від стадії ДЕ**

Показники	ДЕ I ст. (n=115)	ДЕ II ст. (n=158)	ДЕ III ст. (n=82)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
ПЗСА							
V _{ps} , см/с	80,95 (69,89–92,30)	68,75 (60,77–77,06)	65,51 (56,89–74,03)	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
TAMAX, см/с	41,03 (33,00–46,78)	34,32 (30,49–39,89)	31,76 (27,33–37,66)	<0,001	<0,001	<0,001	0,043
PI	1,35 (1,16–1,54)	1,40 (1,22–1,56)	1,41 (1,29–1,61)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
RI	0,69 (0,65–0,73)	0,71 (0,66–0,75)	0,70 (0,65–0,74)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ЛЗСА							
V _{ps} , см/с	77,35 (67,39–86,90)	72,12 (62,61–81,19)	65,15 (56,97–79,10)	0,002	0,010	<0,001	0,020
TAMAX, см/с	41,01 (35,83–45,99)	37,40 (32,28–42,90)	34,22 (26,97–42,79)	0,001	0,003	<0,001	0,039
PI	1,29 (1,12–1,49)	1,27 (1,14–1,46)	1,36 (1,15–1,52)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
RI	0,67 (0,63–0,71)	0,68 (0,64–0,71)	0,68 (0,64–0,72)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПВСА							
V _{ps} , см/с	63,33 (54,49–71,41)	56,63 (50,00–64,00)	54,70 (45,80–61,90)	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
TAMAX, см/с	37,94 (33,24–43,83)	33,88 (28,80–38,98)	32,20 (25,74–36,21)	<0,001	<0,001	<0,001	0,045
PI	0,99 (0,88–1,16)	1,05 (0,90–1,22)	1,06 (0,92–1,21)	0,044	>0,05	>0,05	>0,05
RI	0,60 (0,55–0,64)	0,63 (0,58–0,67)	0,62 (0,57–0,66)	0,019	0,005	>0,05	>0,05
ЛВСА							
V _{ps} , см/с	62,15 (54,03–70,50)	59,10 (50,95–66,78)	54,35 (45,70–68,82)	>0,05	>0,05	0,004	>0,05
TAMAX, см/с	38,51 (33,44–43,60)	35,51 (29,78–42,92)	32,70 (27,10–40,10)	0,033	>0,05	0,001	0,039
PI	0,95 (0,82–1,09)	0,97 (0,87–1,11)	1,05 (0,90–1,23)	>0,05	>0,05	0,007	>0,05
RI	0,59 (0,55–0,63)	0,60 (0,56–0,65)	0,60 (0,56–0,66)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця Б.5

Показники гемодинаміки у інтракраніальних артеріях залежно від стадії ДЕ

Показники	ДЕ I ст. ¹ (n=115)	ДЕ II ст. ² (n=158)	ДЕ III ст. ³ (n=82)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
ПСМА							
V _{ps} , см/с	102,59 (93,69–115,11)	95,23 (85,50–108,80)	87,43 (76,85–104,31)	<0,001	0,003	<0,001	0,008
TAMAX, см/с	69,81 (60,81–78,13)	64,10 (54,60–73,60)	54,35 (48,33–70,20)	<0,001	0,003	<0,001	0,001
PI	0,83 (0,76–0,90)	0,85 (0,78–0,96)	0,87 (0,78–0,97)	>0,05	0,025	0,027	>0,05
RI	0,55 (0,52–0,58)	0,57 (0,53–0,60)	0,56 (0,53–0,61)	0,009	0,004	>0,05	>0,05
ЛСМА							
V _{ps} , см/с	103,03 (92,88–114,24)	94,55 (84,19–109,02)	90,16 (77,27–101,13)	<0,001	0,002	<0,001	0,017
TAMAX, см/с	69,36 (62,57–77,80)	62,90 (55,20–73,30)	55,84 (50,30–67,50)	<0,001	0,001	<0,001	0,006
PI	0,81 (0,75–0,87)	0,85 (0,78–0,94)	0,86 (0,78–0,93)	0,042	0,002	0,022	>0,05
RI	0,54 (0,52–0,58)	0,58 (0,53–0,60)	0,56 (0,52–0,60)	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
ПХА							
V _{ps} , см/с	56,70 (44,54–67,09)	49,72 (39,57–61,30)	46,07 (36,44–59,17)	0,031	0,008	<0,001	>0,05
TAMAX, см/с	38,60 (29,77–46,16)	33,78 (26,20–42,04)	30,23 (24,00–41,20)	0,001	0,006	<0,001	>0,05
PI	0,80 (0,74–0,89)	0,83 (0,74–0,94)	0,85 (0,75–0,97)	>0,05	>0,05	0,025	>0,05
RI	0,54 (0,51–0,58)	0,56 (0,52–0,61)	0,56 (0,52–0,60)	>0,05	0,019	>0,05	>0,05
ЛХА							
V _{ps} , см/с	55,96 (46,62–66,10)	50,68 (41,41–62,50)	45,46 (33,60–52,70)	<0,001	0,046	<0,001	0,001
TAMAX, см/с	38,70 (31,98–44,97)	33,40 (27,72–42,53)	28,51 (22,63–35,14)	<0,001	0,008	<0,001	<0,001
PI	0,80 (0,72–0,90)	0,83 (0,73–0,93)	0,87 (0,77–1,01)	0,046	>0,05	0,002	>0,05
RI	0,54 (0,50–0,58)	0,56 (0,52–0,60)	0,57 (0,52–0,61)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ОА							
V _{ps} , см/с	63,28 (54,20–74,97)	56,97 (49,48–70,57)	50,60 (42,50–61,11)	<0,001	0,001	<0,001	0,002
TAMAX, см/с	43,31 (35,80–53,05)	38,48 (31,25–48,18)	34,40 (27,20–42,05)	<0,001	<0,001	<0,001	0,010
PI	0,81 (0,76–0,89)	0,84 (0,76–0,94)	0,86 (0,78–0,96)	>0,05	>0,05	0,019	>0,05
RI	0,55 (0,52–0,58)	0,56 (0,52–0,60)	0,56 (0,52–0,61)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця Б.6

**Показники гемодинаміки в екстракраніальних артеріях хворих
залежно від віку**

Показники	До 45 років ¹ (n=35)	45–59 років ² (n=215)	Старше 60 років ³ (n=105)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
ПЗСА							
V _{ps} , см/с	81,40 (72,66 – 94,20)	72,90 (62,20 – 84,10)	64,69 (53,18 – 73,05)	<0,001	0,007	<0,001	<0,001
TAMAX, см/с	41,34 (33,22 – 47,10)	37,26 (31,60 – 43,54)	31,12 (26,14 – 37,10)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
PI	1,37 (1,14 – 1,53)	1,33 (1,17 – 1,53)	1,47 (1,31 – 1,67)	0,001	>0,05	>0,05	<0,001
RI	0,69 (0,63 – 0,74)	0,69 (0,65 – 0,72)	0,73 (0,69 – 0,78)	<0,001	>0,05	0,004	<0,001
ЛЗСА							
V _{ps} , см/с	80,00 (65,05 – 90,14)	74,56 (64,10 – 82,41)	67,02 (57,10 – 80,60)	<0,001	>0,05	0,002	0,001
TAMAX, см/с	42,33 (34,90 – 46,61)	39,83 (33,69 – 44,81)	34,19 (28,00 – 39,48)	<0,001	>0,05	0,002	<0,001
PI	1,24 (1,12 – 1,44)	1,26 (1,10 – 1,44)	1,39 (1,23 – 1,64)	0,003	>0,05	>0,05	0,001
RI	0,66 (0,63 – 0,71)	0,67 (0,62 – 0,70)	0,70 (0,67 – 0,75)	0,004	>0,05	0,010	<0,001
ПВСА							
V _{ps} , см/с	62,83 (51,80 – 68,17)	58,18 (52,23 – 67,01)	54,58 (45,80 – 61,90)	0,048	>0,05	0,021	0,002
TAMAX, см/с	38,74 (29,90 – 43,78)	35,45 (31,01 – 41,00)	31,81 (24,57 – 38,00)	0,007	>0,05	0,010	<0,001
PI	0,97 (0,90 – 1,21)	1,00 (0,88 – 1,17)	1,10 (0,96 – 1,29)	0,005	>0,05	>0,05	0,001
RI	0,61 (0,55 – 0,64)	0,61 (0,56 – 0,65)	0,64 (0,58 – 0,69)	<0,001	0,005	0,010	0,001
ЛВСА							
V _{ps} , см/с	57,81 (51,28 – 72,24)	60,87 (52,61 – 68,06)	56,55 (46,96 – 68,73)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
TAMAX, см/с	37,59 (29,30 – 46,17)	36,70 (32,52 – 42,28)	34,13 (25,87 – 41,47)	0,033	>0,05	>0,05	0,023
PI	0,95 (0,79 – 1,13)	0,94 (0,85 – 1,07)	1,05 (0,94 – 1,23)	<0,001	>0,05	0,009	<0,001
RI	0,59 (0,54 – 0,63)	0,59 (0,55 – 0,62)	0,63 (0,59 – 0,67)	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001

Примітка. p – за критерієм Краскела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця Б.7

Показники гемодинаміки в інтракраніальних артеріях хворих на ХІМ залежно від віку

Показ- ники	До 45 років ¹ (n=35)	45–59 років ² (n=215)	Старше 60 років ³ (n=105)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
ПСМА							
V _{ps} , см/с	104,77 (97,15–119,82)	100,50 (88,75–113,20)	90,14 (77,64–102,90)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
TАМАХ, см/с	72,71 (65,93–83,10)	67,01 (56,81–75,77)	56,43 (48,86–65,53)	<0,001	0,013	<0,001	<0,001
PI	0,79 (0,75–0,88)	0,83 (0,76–0,91)	0,92 (0,82–1,01)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
RI	0,55 (0,51–0,57)	0,55 (0,52–0,59)	0,59 (0,55–0,63)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
ЛСМА							
V _{ps} , см/с	107,20 (92,92–122,60)	99,86 (90,06–112,16)	88,51 (79,06–98,57)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
TАМАХ, см/с	75,58 (64,82 – 87,60)	66,10 (57,61 – 75,46)	55,80 (49,10 – 64,01)	<0,001	0,003	<0,001	<0,001
PI	0,78 (0,72–0,85)	0,82 (0,76–0,89)	0,91 (0,82–1,00)	<0,001	0,026	<0,001	<0,001
RI	0,54 (0,51–0,58)	0,55 (0,52–0,59)	0,58 (0,55–0,61)	<0,001	>0,05	0,001	<0,001
ПХА							
V _{ps} , см/с	58,97 (40,90–70,23)	51,40 (42,14–65,50)	44,66 (35,82–54,69)	0,010	>0,05	0,002	<0,001
TАМАХ, см/с	37,40 (29,55–46,59)	36,70 (29,07–44,96)	30,24 (21,68–35,81)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
PI	0,78 (0,73–0,83)	0,80 (0,72–0,90)	0,92 (0,79–1,06)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
RI	0,53 (0,49–0,57)	0,55 (0,51–0,58)	0,59 (0,54–0,64)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
ЛХА							
V _{ps} , см/с	53,46 (38,90–66,93)	53,04 (43,60–63,88)	47,45 (36,34–55,45)	0,016	>0,05	0,036	<0,001
TАМАХ, см/с	39,19 (31,72–45,20)	35,13 (28,50–43,80)	30,20 (23,20–37,43)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
PI	0,78 (0,72–0,84)	0,80 (0,72–0,88)	0,91 (0,82–1,04)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
RI	0,53 (0,49–0,58)	0,55 (0,50–0,58)	0,59 (0,54–0,63)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
ОА							
V _{ps} , см/с	59,59 (51,00–78,22)	60,14 (51,33–72,53)	51,59 (43,84–62,53)	<0,001	>0,05	0,004	<0,001
TАМАХ, см/с	41,39 (35,07–53,70)	40,11 (34,22–50,23)	34,20 (27,67–40,80)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
PI	0,77 (0,72–0,90)	0,81 (0,76–0,89)	0,90 (0,81–1,00)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
RI	0,53 (0,50–0,55)	0,55 (0,52–0,59)	0,58 (0,54–0,63)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001

Таблиця Б.8

**Показники гемодинаміки в екстракраніальних артеріях у хворих на ХІМ
залежно від наявності та вираженості КР**

Показ- ники	Без КР ¹ (n=35)	ЛКР ² (n=145)	ПКР ³ (n=175)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
ПЗСА							
V _{ps} , см/с	75,49 (67,59–86,87)	73,60 (62,02–82,61)	68,52 (59,74–77,97)	0,017	>0,05	0,014	0,014
TAMAX, см/с	38,60 (31,20–44,10)	36,00 (30,88–43,81)	34,47 (29,34–41,28)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
PI	1,43 (1,12–1,65)	1,37 (1,23–1,54)	1,38 (1,21–1,58)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
RI	0,71 (0,64–0,74)	0,70 (0,66–0,73)	0,70 (0,65–0,74)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ЛЗСА							
V _{ps} , см/с	73,12 (65,27–84,07)	75,25 (65,00–83,27)	70,74 (59,70–81,41)	>0,05	>0,05	>0,05	0,024
TAMAX, см/с	40,80 (36,50–45,99)	38,88 (33,21–44,38)	36,83 (29,87–43,28)	>0,05	>0,05	0,025	>0,05
PI	1,31 (1,12–1,48)	1,30 (1,14–1,49)	1,29 (1,13–1,50)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
RI	0,67 (0,64–0,73)	0,68 (0,64–0,71)	0,68 (0,62–0,71)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПВСА							
V _{ps} , см/с	58,16 (52,89–69,28)	59,00 (52,00–68,00)	55,98 (49,91–63,38)	>0,05	>0,05	>0,05	0,022
TAMAX, см/с	37,13 (31,04–40,92)	35,08 (30,40–42,40)	33,34 (28,60–39,40)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
PI	1,04 (0,90–1,20)	1,04 (0,89–1,21)	1,05 (0,90–1,19)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
RI	0,62 (0,56–0,67)	0,61 (0,57–0,67)	0,62 (0,57–0,66)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ЛВСА							
V _{ps} , см/с	61,73 (54,50–68,13)	60,30 (51,43–68,17)	57,84 (49,24–68,57)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
TAMAX, см/с	37,08 (34,36–45,47)	37,55 (30,50–42,88)	34,65 (28,62–42,14)	0,030	>0,05	>0,05	>0,05
PI	0,97 (0,87–1,07)	0,97 (0,85–1,11)	0,98 (0,86–1,14)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
RI	0,60 (0,57–0,63)	0,60 (0,55–0,64)	0,60 (0,56–0,65)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Крассела-Уолліса; p¹⁻², p¹⁻³, p²⁻³ – за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця Б.9

**Показники гемодинаміки в інтракраніальних артеріях у хворих на ХІМ
залежно від наявності та вираженості КР**

Показ- ники	Без КР ¹ (n=35)	ЛКР ² (n=145)	ПКР ³ (n=175)	p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
ПСМА							
V _{ps} , см/с	96,52 (86,99–114,86)	101,54 (87,72–113,84)	93,90 (81,82–106,90)	0,050	>0,05	>0,05	0,013
ТАМАХ, см/с	67,37 (57,30–78,05)	75,85 (67,87–75,85)	62,20 (51,62–72,80)	0,003	>0,05	0,031	0,003
PI	0,83 (0,75–0,90)	0,83 (0,77–0,93)	0,88 (0,78–0,96)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
RI	0,55 (0,52–0,58)	0,56 (0,53–0,60)	0,57 (0,53–0,60)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ЛСМА							
V _{ps} , см/с	97,90 (86,83– 112,31)	100,11 (89,61–112,84)	93,62 (82,39–107,69)	0,021	>0,05	>0,05	0,024
ТАМАХ, см/с	64,76 (58,46–74,80)	66,84 (56,13–76,62)	62,11 (52,35–70,82)	0,015	>0,05	>0,05	0,008
PI	0,82 (0,78–0,91)	0,82 (0,75–0,90)	0,86 (0,78–0,94)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
RI	0,55 (0,53–0,58)	0,56 (0,52–0,58)	0,56 (0,52–0,60)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПХА							
V _{ps} , см/с	46,56 (40,08–63,72)	51,10 (41,50–65,38)	49,38 (39,27–62,43)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ТАМАХ, см/с	33,65 (29,03–46,16)	34,68 (28,74–44,93)	33,23 (25,70–43,00)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
PI	0,81 (0,69–0,92)	0,81 (0,74–0,90)	0,85 (0,75–0,96)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
RI	0,56 (0,49–0,58)	0,55 (0,52–0,59)	0,56 (0,53–0,61)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ЛХА							
V _{ps} , см/с	53,83 (44,04–69,71)	51,43 (42,00–61,79)	49,28 (40,06–62,50)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ТАМАХ, см/с	38,95 (29,56–47,29)	34,73 (28,00–43,30)	32,20 (26,04–41,10)	0,025	>0,05	0,014	>0,05
PI	0,78 (0,69–0,91)	0,80 (0,72–0,88)	0,86 (0,77–0,97)	<0,001	>0,05	0,017	>0,05
RI	0,53 (0,49–0,58)	0,54 (0,50–0,59)	0,57 (0,52–0,60)	0,002	>0,05	0,007	>0,05

Продовження таблиці Б.9

ОА							
V _{ps} , см/с	61,11 (51,54–73,30)	59,00 (49,50–71,60)	55,45 (48,50–68,30)	>0,05	>0,05	0,044	>0,05
TAMAX, см/с	44,97 (35,22–52,56)	39,51 (32,99–48,18)	37,04 (31,12–46,60)	>0,05	>0,05	0,013	>0,05
PI	0,78 (0,74–0,87)	0,82 (0,76–0,93)	0,86 (0,76–0,93)	0,003	>0,05	0,020	>0,05
RI	0,54 (0,49–0,56)	0,55 (0,52–0,59)	0,56 (0,52–0,60)	0,048	0,026	0,011	>0,05

Примітка. p – за критерієм Краскела–Уолліса; p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃ – за критерієм Манна–Уїтні.

Додаток В

Показники системи глутатіону та окислювальної модифікації білків залежно від структурних змін головного мозку у хворих на ХІМ

Таблиця В.1

Показники системи глутатіону в плазмі крові у хворих на ХІМ залежно від структурних змін головного мозку

Нейровізуалізаційні зміни	Показники біомаркерів
ВГ, мкмоль/л	
Структурні зміни відсутні (n=50) ¹	24,40 (21,30–28,40)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=34) ²	27,70 (21,20–29,40)
Лейкоареоз (n=51) ³	25,60 (22,70–31,20)
Постішемічні кісти (n=32) ⁴	29,60 (24,05–33,50)
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=91) ⁵	27,80 (23,70–30,70)
ГТ, мкмоль/(хв* г білка)	
Структурні зміни відсутні (n=50) ¹	1,73 (1,36–2,05)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=34) ²	1,77 (1,30–2,50)
Лейкоареоз (n=51) ³	1,82 (1,50–2,41)
Постішемічні кісти (n=32) ⁴	1,74 (1,05–2,29)
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=91) ⁵	1,39 (1,38–2,17)
ГР, мкмоль/(хв* г білка)	
Структурні зміни відсутні (n=50) ¹	0,48 (0,40–0,72)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=34) ²	0,55 (0,41–0,72)

Продовження таблиці В.1

Лейкоареоз (n=51) ³	0,57 (0,39–0,69)
Постішемичні кісти (n=32) ⁴	0,46 (0,34–0,69)
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=91) ⁵	0,54 (0,40–0,74)
ГПО, мкмоль/(хв* г білка)	
Структурні зміни відсутні (n=50) ¹	2,16 (1,95–2,35)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=34) ²	2,12 (1,88–2,34)
Лейкоареоз (n=51) ³	2,08 (1,81–2,25)
Постішемичні кісти (n=32) ⁴	1,80 (1,58–1,95)
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=91) ⁵	1,96 (1,77–2,22)
p<0,001 за критерієм Краскела–Уолліса	
SH–групи тіолів, мкмоль/г білка	
Структурні зміни відсутні (n=50) ¹	17,76 (15,72–21,06)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=34) ²	19,51 (15,69–22,08)
Лейкоареоз (n=51) ³	20,93 (16,44–22,92)
Постішемичні кісти (n=32) ⁴	20,87 (15,76–23,32)
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=91) ⁵	19,83 (15,68–22,10)

Примітка. Відмінності за критерієм Манна-Уїтні вмісту ВГ: $p_{1-4}=0,002$, $p_{1-5}=0,005$; ГПО: $p_{1-4}<0,001$, $p_{1-5}<0,001$, $p_{2-4}<0,001$, $p_{3-4}<0,001$, $p_{4-5}=0,005$.

Таблиця В.2

**Показники системи глутатіону в гемолізаті еритроцитів ухворих
на ХІМ залежно від структурних змін головного мозку**

Нейровізуалізаційні зміни	Показники
ВГ, ммоль/л	
Структурні зміни відсутні (n=55) ¹	2,30 (1,90 – 2,50)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=40) ²	2,10 (1,85 – 2,50)
Лейкоареоз (n=57) ³	1,90 (1,70 – 2,20)
Постішемічні кісти (n=40) ⁴	1,80 (1,55 – 2,00)
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=91) ⁵	1,90 (1,70 – 2,20)
p<0,001 за критерієм Краскела–Уолліса	
ГТ, мкмоль/(хв* г Hb)	
Структурні зміни відсутні (n=55) ¹	3,34 (1,76 – 4,21)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=39) ²	4,34 (2,62 – 5,36)
Лейкоареоз (n=56) ³	3,08 (2,32 – 4,66)
Постішемічні кісти (n=38) ⁴	4,46 (2,20 – 5,04)
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=91) ⁵	3,52 (2,38 – 5,25)
ГР, мкмоль/(хв* г Hb)	
Структурні зміни відсутні (n=54) ¹	1,76 (1,49 – 2,00)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=36) ²	1,66 (1,38 – 2,02)

Продовження табл. В.2

Лейкоареоз (n=54) ³	1,72 (1,40 – 2,06)
Постішемічні кісти (n=39) ⁴	1,45 (1,05 – 1,80)
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=91) ⁵	1,75 (1,37 – 2,05)
ГПО, мкмоль/(хв* г Hb)	
Структурні зміни відсутні (n=53) ¹	19,79 (16,57 – 24,71)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=38) ²	17,21 (15,65 – 20,38)
Лейкоареоз (n=55) ³	16,31 (14,54 – 18,36)
Постішемічні кісти (n=40) ⁴	15,16 (12,14 – 18,23)
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=91) ⁵	16,67 (13,37 – 20,13)
p=0,011 за критерієм Краскела–Уолліса	

Примітки:

1. ВГ: $p_{1-3}=0,0002$, $p_{1-4}<0,001$, $p_{1-5}<0,001$, $p_{2-3}=0,012$, $p_{2-4}<0,001$, $p_{2-5}=0,005$, $p_{3-4}=0,042$, $p_{4-5}=0,031$;
2. ГР: $p_{1-4}=0,005$, $p_{2-4}=0,033$, $p_{3-4}=0,011$, $p_{4-5}=0,011$;
3. ГПО: $p_{1-2}=0,017$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{1-4}<0,001$, $p_{1-5}<0,001$, $p_{2-4}=0,008$ за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця В.3

**Показники ОМБ у хворих на ХІМ
залежно від структурних змін головного мозку**

Нейровізуалізаційні зміни	АФГ, у.о./г білка	КФГ, у.о./г білка
Спонтанна ОМБ		
Відсутні зміни (n=36) ¹	0,078 (0,073–0,083)	0,055 (0,046–0,061)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=18) ²	0,083 (0,074–0,087)	0,053 (0,043–0,059)
Лейкоареоз (n=25) ³	0,079 (0,070–0,086)	0,054 (0,051–0,060)
Постішемічні кісти (n=16) ⁴	0,093 (0,083–0,101)	0,058 (0,048–0,065)
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширенням субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=43) ⁵	0,079 (0,067–0,090)	0,058 (0,048–0,065)
Стимульована ОМБ		
Відсутні зміни (n=36) ¹	0,137 (0,124–0,146)	0,080 (0,074–0,090)
Розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=18) ²	0,149 (0,127–0,154)	0,085 (0,073–0,092)
Лейкоареоз (n=25) ³	0,158 (0,144–0,166)	0,081 (0,072–0,086)
Постішемічні кісти (n=16) ⁴	0,150 (0,139 – 0,159)	0,074 (0,065–0,078)
Поєднання вогнищевих та дифузних змін білої речовини головного мозку з розширення субарахноїдальних просторів та/або шлуночкової системи (n=43) ⁵	0,158 (0,141–0,170)	0,084 (0,078–0,090)

Примітки:

1. АФГ при спонтанній ОМБ: $p_{1-3} < 0,001$, $p_{1-4} < 0,001$, $p_{3-4} = 0,008$, $p_{4-5} = 0,011$;
2. АФГ при стимульованій ОМБ: $p_{1-5} < 0,001$, $p_{2-5} = 0,024$;
3. КФГ при стимульованій ОМБ – $p_{1-4} = 0,016$, $p_{4-5} = 0,001$.

Додаток Г
Динаміка показників БЕА головного мозку під впливом лікування

Таблиця Г.1

**Динаміка показників когерентності ритмів δ -діапазону
при лікуванні цитиколіном у хворих на ХІМ**

Відведення	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃
FP1–F3	0,61 (0,50–0,81)	0,56 (0,48–0,69)	0,59 (0,5–0,68)	>0,05	>0,05	>0,05
F3–C3	0,83 (0,62–0,91)	0,69 (0,60–0,86)	0,65 (0,60–0,76)	>0,05	>0,05	0,028
C3–P3	0,82 (0,56–0,91)	0,71 (0,65–0,86)	0,68 (0,61–0,81)	>0,05	>0,05	>0,05
P3–O1	0,83 (0,65–0,92)	0,72 (0,62–0,83)	0,68 (0,59–0,75)	0,036	>0,05	0,011
F7–T3	0,72 (0,57–0,81)	0,67 (0,50–0,72)	0,57 (0,51–0,68)	>0,05	>0,05	0,009
T3–T5	0,68 (0,51–0,88)	0,68 (0,53–0,75)	0,63 (0,51–0,72)	>0,05	>0,05	>0,05
FP2–F4	0,72 (0,55–0,79)	0,56 (0,48–0,70)	0,54 (0,49–0,71)	0,012	0,005	0,001
F4–C4	0,74 (0,58–0,84)	0,68 (0,61–0,83)	0,64 (0,54–0,74)	>0,05	>0,05	0,022
C4–P4	0,81 (0,60–0,90)	0,67 (0,60–0,84)	0,66 (0,59–0,77)	>0,05	>0,05	0,016
P4–O2	0,80 (0,61–0,90)	0,68 (0,59–0,83)	0,68 (0,62–0,80)	>0,05	>0,05	>0,05
F8–T4	0,70 (0,54–0,81)	0,55 (0,48–0,68)	0,60 (0,53–0,67)	>0,05	>0,05	0,057
T4–T6	0,66 (0,49–0,84)	0,63 (0,50–0,77)	0,60 (0,53–0,71)	>0,05	>0,05	>0,05
FP1–FP2	0,49 (0,43–0,58)	0,47 (0,39–0,54)	0,50 (0,45–0,56)	>0,05	>0,05	>0,05
F3–F4	0,50 (0,44–0,65)	0,52 (0,44–0,63)	0,53 (0,48–0,58)	>0,05	>0,05	>0,05
F7–F8	0,42 (0,36–0,54)	0,46 (0,40–0,53)	0,44 (0,40–0,53)	>0,05	>0,05	>0,05
C3–C4	0,54 (0,47–0,64)	0,52 (0,45–0,61)	0,51 (0,47–0,57)	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T4	0,45 (0,39–0,53)	0,44 (0,37–0,53)	0,46 (0,42–0,50)	>0,05	>0,05	>0,05
P3–P4	0,51 (0,46–0,62)	0,48 (0,42–0,55)	0,49 (0,42–0,53)	>0,05	>0,05	>0,05
T5–T6	0,46 (0,37–0,49)	0,43 (0,33–0,51)	0,46 (0,40–0,49)	>0,05	>0,05	>0,05
O1–O2	0,52 (0,44–0,60)	0,48 (0,39–0,53)	0,49 (0,40–0,52)	0,046	0,035	0,010

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Таблиця Г.2

Динаміка показників когерентності ритмів θ -діапазону при лікуванні цитиколіном у хворих на ХІМ

Відведення	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃
FP1–F3	0,71 (0,54–0,87)	0,68 (0,56–0,84)	0,62 (0,58–0,76)	>0,05	>0,05	>0,05
F3–C3	0,83 (0,64–0,90)	0,70 (0,59–0,84)	0,68 (0,59–0,75)	0,042	0,047	0,004
C3–P3	0,83 (0,60–0,93)	0,68 (0,61–0,82)	0,68 (0,59–0,81)	>0,05	>0,05	>0,05
P3–O1	0,85 (0,58–0,93)	0,70 (0,61–0,83)	0,66 (0,60–0,79)	>0,05	>0,05	>0,05
F7–T3	0,74 (0,50–0,83)	0,69 (0,56–0,76)	0,63 (0,51–0,74)	0,040	>0,05	0,026
T3–T5	0,77 (0,53–0,88)	0,62 (0,55–0,80)	0,68 (0,55–0,76)	>0,05	>0,05	>0,05
FP2–F4	0,72 (0,61–0,88)	0,65 (0,56–0,74)	0,63 (0,53–0,71)	>0,05	>0,05	0,037
F4–C4	0,79 (0,63–0,91)	0,68 (0,59–0,83)	0,64 (0,58–0,72)	0,052	>0,05	0,005
C4–P4	0,84 (0,59–0,92)	0,70 (0,57–0,83)	0,70 (0,64–0,76)	>0,05	>0,05	>0,05
P4–O2	0,82 (0,59–0,93)	0,71 (0,61–0,79)	0,66 (0,61–0,76)	>0,05	>0,05	0,023
F8–T4	0,70 (0,55–0,84)	0,61 (0,55–0,73)	0,59 (0,49–0,71)	>0,05	>0,05	0,037
T4–T6	0,79 (0,48–0,86)	0,64 (0,54–0,75)	0,60 (0,53–0,71)	>0,05	>0,05	>0,05
FP1–FP2	0,46 (0,42–0,51)	0,51 (0,43–0,54)	0,49 (0,43–0,54)	>0,05	>0,05	>0,05
F3–F4	0,50 (0,47–0,58)	0,52 (0,49–0,57)	0,50 (0,48–0,57)	>0,05	>0,05	>0,05
F7–F8	0,42 (0,36–0,47)	0,46 (0,41–0,51)	0,45 (0,38–0,52)	>0,05	0,005	>0,05
C3–C4	0,51 (0,46–0,58)	0,51 (0,45–0,55)	0,51 (0,45–0,56)	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T4	0,43 (0,38–0,49)	0,45 (0,36–0,53)	0,44 (0,37–0,50)	>0,05	>0,05	>0,05
P3–P4	0,49 (0,42–0,55)	0,51 (0,41–0,54)	0,48 (0,46–0,53)	>0,05	>0,05	>0,05
T5–T6	0,43 (0,36–0,45)	0,46 (0,40–0,50)	0,41 (0,34–0,50)	>0,05	>0,05	>0,05
O1–O2	0,49 (0,42–0,54)	0,51 (0,45–0,55)	0,46 (0,40–0,51)	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Таблиця Г.3

**Динаміка показників когерентності ритмів α -діапазону
при лікуванні цитиколіном у хворих на ХІМ**

Відведення	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃
FP1-F3	0,71 (0,62-0,91)	0,70 (0,61-0,88)	0,67 (0,64-0,82)	>0,05	>0,05	>0,05
F3-C3	0,77 (0,61-0,89)	0,69 (0,60-0,82)	0,63 (0,56-0,82)	0,007	>0,05	0,009
C3-P3	0,79 (0,58-0,91)	0,67 (0,59-0,82)	0,63 (0,56-0,80)	>0,05	>0,05	0,036
P3-O1	0,84 (0,56-0,91)	0,68 (0,55-0,81)	0,68 (0,60-0,77)	>0,05	>0,05	>0,05
F7-T3	0,74 (0,56-0,83)	0,62 (0,54-0,73)	0,65 (0,52-0,73)	>0,05	>0,05	>0,05
T3-T5	0,78 (0,56-0,88)	0,66 (0,56-0,79)	0,64 (0,53-0,73)	>0,05	>0,05	0,023
FP2-F4	0,79 (0,64-0,91)	0,67 (0,58-0,80)	0,65 (0,57-0,78)	>0,05	0,027	>0,05
F4-C4	0,75 (0,57-0,89)	0,64 (0,58-0,82)	0,61 (0,49-0,73)	0,012	>0,05	0,011
C4-P4	0,80 (0,59-0,90)	0,67 (0,60-0,77)	0,64 (0,57-0,75)	>0,05	>0,05	0,027
P4-O2	0,83 (0,64-0,89)	0,66 (0,58-0,78)	0,63 (0,59-0,73)	>0,05	0,030	0,023
F8-T4	0,72 (0,56-0,82)	0,59 (0,52-0,70)	0,59 (0,54-0,68)	>0,05	0,036	>0,05
T4-T6	0,73 (0,51-0,87)	0,59 (0,55-0,74)	0,58 (0,50-0,68)	>0,05	>0,05	>0,05
FP1-FP2	0,54 (0,47-0,59)	0,50 (0,42-0,54)	0,51 (0,46-0,54)	>0,05	>0,05	>0,05
F3-F4	0,54 (0,48-0,65)	0,56 (0,50-0,60)	0,52 (0,48-0,57)	>0,05	>0,05	>0,05
F7-F8	0,46 (0,40-0,51)	0,48 (0,41-0,52)	0,46 (0,41-0,49)	>0,05	>0,05	>0,05
C3-C4	0,54 (0,49-0,60)	0,54 (0,48-0,58)	0,52 (0,46-0,56)	>0,05	>0,05	>0,05
T3-T4	0,44 (0,39-0,48)	0,47 (0,41-0,50)	0,46 (0,40-0,50)	>0,05	>0,05	>0,05
P3-P4	0,55 (0,48-0,61)	0,52 (0,47-0,58)	0,51 (0,43-0,54)	>0,05	>0,05	0,021
T5-T6	0,45 (0,39-0,49)	0,45 (0,39-0,48)	0,43 (0,39-0,49)	>0,05	>0,05	>0,05
O1-O2	0,52 (0,45-0,61)	0,53 (0,47-0,57)	0,50 (0,47-0,56)	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Таблиця Г.4

**Динаміка показників когерентності ритмів β 1-піддіапазону
при лікуванні цитиколіном у хворих на ХІМ**

Відведення	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃
FP1–F3	0,71 (0,54–0,89)	0,63 (0,56–0,85)	0,64 (0,59–0,74)	>0,05	>0,05	>0,05
F3–C3	0,78 (0,63–0,87)	0,69 (0,59–0,81)	0,62 (0,59–0,78)	>0,05	>0,05	0,037
C3–P3	0,80 (0,56–0,89)	0,67 (0,58–0,82)	0,69 (0,62–0,78)	>0,05	>0,05	>0,05
P3–O1	0,81 (0,56–0,91)	0,67 (0,56–0,83)	0,64 (0,58–0,69)	>0,05	>0,05	0,030
F7–T3	0,70 (0,55–0,82)	0,56 (0,47–0,71)	0,59 (0,53–0,65)	>0,05	0,046	>0,05
T3–T5	0,79 (0,56–0,85)	0,62 (0,49–0,76)	0,59 (0,53–0,69)	0,018	0,010	0,019
FP2–F4	0,74 (0,56–0,88)	0,59 (0,54–0,78)	0,64 (0,56–0,73)	>0,05	0,041	>0,05
F4–C4	0,79 (0,58–0,86)	0,68 (0,63–0,81)	0,64 (0,58–0,73)	>0,05	>0,05	>0,05
C4–P4	0,78 (0,57–0,90)	0,69 (0,59–0,82)	0,63 (0,57–0,74)	>0,05	>0,05	0,050
P4–O2	0,76 (0,56–0,88)	0,63 (0,59–0,81)	0,65 (0,57–0,73)	>0,05	>0,05	>0,05
F8–T4	0,68 (0,56–0,82)	0,59 (0,51–0,70)	0,60 (0,54–0,66)	>0,05	0,025	>0,05
T4–T6	0,66 (0,50–0,88)	0,62 (0,55–0,70)	0,59 (0,48–0,70)	>0,05	>0,05	>0,05
FP1–FP2	0,45 (0,39–0,51)	0,46 (0,41–0,48)	0,47 (0,42–0,54)	>0,05	>0,05	>0,05
F3–F4	0,49 (0,44–0,52)	0,48 (0,43–0,52)	0,49 (0,45–0,53)	>0,05	>0,05	>0,05
F7–F8	0,39 (0,34–0,47)	0,41 (0,33–0,45)	0,44 (0,40–0,49)	>0,05	>0,05	0,044
C3–C4	0,46 (0,41–0,51)	0,46 (0,41–0,52)	0,47 (0,40–0,52)	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T4	0,35 (0,30–0,43)	0,41 (0,31–0,47)	0,41 (0,34–0,48)	>0,05	>0,05	>0,05
P3–P4	0,47 (0,41–0,49)	0,48 (0,40–0,52)	0,44 (0,41–0,50)	0,660	>0,05	0,517
T5–T6	0,35 (0,30–0,44)	0,44 (0,32–0,48)	0,43 (0,31–0,48)	>0,05	>0,05	>0,05
O1–O2	0,45 (0,41–0,50)	0,49 (0,40–0,52)	0,45 (0,38–0,47)	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Таблиця Г.5

**Динаміка показників когерентності ритмів β 2-піддіапазону
при лікуванні цитиколіном у хворих на ХІМ**

Відведення	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃
FP1–F3	0,61 (0,52–0,86)	0,60 (0,53–0,85)	0,60 (0,55–0,69)	>0,05	>0,05	>0,05
F3–C3	0,72 (0,58–0,82)	0,63 (0,59–0,77)	0,62 (0,57–0,78)	>0,05	>0,05	>0,05
C3–P3	0,83 (0,60–0,89)	0,66 (0,60–0,85)	0,66 (0,61–0,80)	>0,05	>0,05	>0,05
P3–O1	0,82 (0,59–0,92)	0,71 (0,60–0,86)	0,66 (0,62–0,75)	>0,05	>0,05	>0,05
F7–T3	0,66 (0,52–0,77)	0,55 (0,46–0,75)	0,60 (0,49–0,68)	>0,05	0,047	>0,05
T3–T5	0,77 (0,50–0,87)	0,64 (0,48–0,75)	0,59 (0,50–0,69)	>0,05	0,052	0,033
FP2–F4	0,69 (0,54–0,81)	0,57 (0,51–0,70)	0,56 (0,50–0,66)	>0,05	>0,05	0,041
F4–C4	0,73 (0,57–0,83)	0,60 (0,56–0,75)	0,62 (0,55–0,70)	>0,05	>0,05	0,038
C4–P4	0,77 (0,60–0,87)	0,63 (0,58–0,86)	0,68 (0,61–0,76)	>0,05	>0,05	0,058
P4–O2	0,80 (0,61–0,90)	0,65 (0,61–0,86)	0,66 (0,62–0,81)	>0,05	>0,05	>0,05
F8–T4	0,64 (0,55–0,79)	0,58 (0,50–0,72)	0,57 (0,52–0,63)	>0,05	>0,05	0,013
T4–T6	0,67 (0,53–0,85)	0,61 (0,51–0,73)	0,59 (0,52–0,70)	>0,05	>0,05	0,032
FP1–FP2	0,40 (0,35–0,43)	0,44 (0,38–0,46)	0,43 (0,38–0,47)	>0,05	>0,05	>0,05
F3–F4	0,43 (0,39–0,46)	0,46 (0,37–0,49)	0,45 (0,39–0,48)	>0,05	>0,05	>0,05
F7–F8	0,34 (0,30–0,43)	0,39 (0,28–0,46)	0,42 (0,33–0,48)	>0,05	>0,05	>0,05
C3–C4	0,42 (0,36–0,45)	0,45 (0,37–0,48)	0,44 (0,38–0,48)	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T4	0,31 (0,28–0,42)	0,35 (0,28–0,43)	0,41 (0,30–0,46)	>0,05	>0,05	>0,05
P3–P4	0,43 (0,37–0,46)	0,45 (0,39–0,50)	0,44 (0,39–0,49)	>0,05	>0,05	>0,05
T5–T6	0,32 (0,29–0,42)	0,39 (0,29–0,45)	0,43 (0,30–0,46)	>0,05	>0,05	>0,05
O1–O2	0,41 (0,37–0,45)	0,45 (0,37–0,50)	0,46 (0,39–0,48)	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Таблиця Г.6

**Динаміка показників когерентності ритмів δ -діапазону
при лікуванні тіоцетамом у хворих на ХІМ**

Відведення	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃
FP1-F3	0,58 (0,49-0,67)	0,54 (0,46-0,65)	0,56 (0,44-0,62)	>0,05	>0,05	0,047
F3-C3	0,68 (0,58-0,76)	0,62 (0,54-0,68)	0,64 (0,54-0,66)	>0,05	0,054	0,008
C3-P3	0,67 (0,60-0,80)	0,63 (0,55-0,71)	0,67 (0,54-0,73)	>0,05	>0,05	>0,05
P3-O1	0,70 (0,60-0,79)	0,62 (0,50-0,66)	0,59 (0,48-0,67)	<0,001	0,004	0,001
F7-T3	0,61 (0,52-0,71)	0,55 (0,44-0,63)	0,56 (0,46-0,61)	0,004	0,007	0,032
T3-T5	0,61 (0,50-0,71)	0,62 (0,53-0,67)	0,60 (0,48-0,64)	0,052	>0,05	>0,05
FP2-F4	0,51 (0,43-0,68)	0,51 (0,40-0,60)	0,49 (0,41-0,54)	>0,05	>0,05	0,049
F4-C4	0,60 (0,54-0,78)	0,57 (0,50-0,67)	0,54 (0,48-0,66)	>0,05	>0,05	0,008
C4-P4	0,65 (0,58-0,77)	0,62 (0,51-0,69)	0,59 (0,53-0,66)	>0,05	>0,05	0,033
P4-O2	0,63 (0,56-0,77)	0,60 (0,53-0,67)	0,60 (0,54-0,69)	>0,05	>0,05	>0,05
F8-T4	0,61 (0,47-0,74)	0,53 (0,45-0,60)	0,51 (0,43-0,56)	0,008	0,035	0,013
T4-T6	0,58 (0,51-0,74)	0,56 (0,47-0,68)	0,56 (0,43-0,62)	0,052	>0,05	0,023
FP1-FP2	0,46 (0,41-0,56)	0,45 (0,39-0,53)	0,45 (0,40-0,52)	>0,05	>0,05	>0,05
F3-F4	0,48 (0,41-0,55)	0,48 (0,42-0,55)	0,48 (0,41-0,54)	>0,05	>0,05	>0,05
F7-F8	0,42 (0,37-0,49)	0,43 (0,37-0,54)	0,43 (0,39-0,51)	>0,05	>0,05	>0,05
C3-C4	0,46 (0,39-0,61)	0,48 (0,43-0,55)	0,53 (0,44-0,55)	>0,05	>0,05	>0,05
T3-T4	0,41 (0,37-0,52)	0,44 (0,39-0,50)	0,45 (0,38-0,50)	>0,05	>0,05	>0,05
P3-P4	0,50 (0,44-0,60)	0,48 (0,41-0,53)	0,47 (0,43-0,53)	>0,05	>0,05	>0,05
T5-T6	0,45 (0,39-0,54)	0,42 (0,39-0,51)	0,44 (0,36-0,51)	>0,05	>0,05	>0,05
O1-O2	0,50 (0,41-0,57)	0,46 (0,40-0,52)	0,45 (0,39-0,51)	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Таблиця Г.7

**Динаміка показників когерентності ритмів θ -діапазону
при лікуванні тіоцетамом у хворих на ХІМ**

Відведення	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃
FP1–F3	0,60 (0,56–0,70)	0,63 (0,53–0,68)	0,58 (0,53–0,63)	>0,05	>0,05	>0,05
F3–C3	0,64 (0,61–0,79)	0,64 (0,59–0,67)	0,63 (0,59–0,71)	>0,05	>0,05	>0,05
C3–P3	0,66 (0,60–0,75)	0,64 (0,56–0,70)	0,64 (0,56–0,69)	0,055	>0,05	>0,05
P3–O1	0,68 (0,58–0,79)	0,62 (0,58–0,65)	0,64 (0,53–0,69)	0,036	0,024	>0,05
F7–T3	0,63 (0,49–0,76)	0,57 (0,53–0,63)	0,57 (0,50–0,65)	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T5	0,67 (0,59–0,73)	0,63 (0,55–0,70)	0,58 (0,55–0,66)	0,048	>0,05	0,045
FP2–F4	0,59 (0,53–0,65)	0,54 (0,51–0,64)	0,56 (0,51–0,62)	>0,05	0,037	0,026
F4–C4	0,67 (0,61–0,77)	0,62 (0,60–0,72)	0,62 (0,56–0,67)	>0,05	>0,05	0,017
C4–P4	0,68 (0,63–0,73)	0,65 (0,56–0,69)	0,65 (0,59–0,70)	>0,05	0,032	>0,05
P4–O2	0,64 (0,60–0,82)	0,63 (0,55–0,68)	0,60 (0,55–0,67)	>0,05	>0,05	0,019
F8–T4	0,59 (0,53–0,74)	0,59 (0,56–0,64)	0,55 (0,50–0,62)	>0,05	>0,05	0,016
T4–T6	0,61 (0,52–0,71)	0,60 (0,50–0,70)	0,59 (0,54–0,64)	>0,05	>0,05	>0,05
FP1–FP2	0,49 (0,44–0,56)	0,47 (0,38–0,52)	0,46 (0,39–0,52)	>0,05	0,046	>0,05
F3–F4	0,51 (0,47–0,57)	0,52 (0,44–0,57)	0,49 (0,43–0,55)	>0,05	>0,05	>0,05
F7–F8	0,46 (0,40–0,54)	0,46 (0,41–0,53)	0,45 (0,39–0,48)	>0,05	>0,05	>0,05
C3–C4	0,54 (0,46–0,59)	0,54 (0,45–0,55)	0,50 (0,43–0,59)	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T4	0,48 (0,41–0,54)	0,47 (0,39–0,50)	0,46 (0,38–0,51)	>0,05	>0,05	>0,05
P3–P4	0,52 (0,43–0,57)	0,54 (0,44–0,57)	0,47 (0,43–0,54)	>0,05	>0,05	>0,05
T5–T6	0,42 (0,39–0,48)	0,46 (0,40–0,53)	0,44 (0,38–0,48)	>0,05	>0,05	>0,05
O1–O2	0,49 (0,43–0,55)	0,49 (0,43–0,55)	0,48 (0,43–0,54)	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Таблиця Г.8

**Динаміка показників когерентності ритмів α -діапазону
при лікуванні тіоцетамом у хворих на ХІМ**

Відведення	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃
FP1–F3	0,66 (0,60–0,81)	0,65 (0,58–0,69)	0,63 (0,61–0,68)	>0,05	>0,05	>0,05
F3–C3	0,64 (0,58–0,74)	0,62 (0,56–0,67)	0,58 (0,54–0,65)	>0,05	>0,05	>0,05
C3–P3	0,66 (0,57–0,75)	0,60 (0,56–0,66)	0,60 (0,56–0,64)	>0,05	>0,05	0,010
P3–O1	0,63 (0,56–0,74)	0,60 (0,55–0,64)	0,60 (0,54–0,66)	>0,05	0,054	0,009
F7–T3	0,56 (0,51–0,67)	0,56 (0,49–0,65)	0,53 (0,49–0,59)	>0,05	>0,05	0,049
T3–T5	0,62 (0,52–0,70)	0,57 (0,51–0,63)	0,58 (0,50–0,62)	>0,05	>0,05	>0,05
FP2–F4	0,63 (0,58–0,77)	0,63 (0,56–0,68)	0,65 (0,57–0,68)	>0,05	>0,05	>0,05
F4–C4	0,63 (0,58–0,73)	0,62 (0,54–0,71)	0,60 (0,53–0,67)	>0,05	>0,05	>0,05
C4–P4	0,64 (0,57–0,72)	0,62 (0,53–0,67)	0,60 (0,53–0,67)	>0,05	0,045	0,026
P4–O2	0,62 (0,57–0,81)	0,60 (0,54–0,69)	0,60 (0,57–0,68)	>0,05	>0,05	>0,05
F8–T4	0,60 (0,51–0,68)	0,53 (0,48–0,59)	0,52 (0,47–0,61)	0,018	0,023	0,003
T4–T6	0,55 (0,49–0,64)	0,59 (0,52–0,68)	0,56 (0,50–0,60)	>0,05	>0,05	>0,05
FP1–FP2	0,53 (0,47–0,58)	0,51 (0,45–0,56)	0,51 (0,48–0,56)	>0,05	>0,05	>0,05
F3–F4	0,54 (0,49–0,60)	0,55 (0,50–0,56)	0,52 (0,46–0,54)	0,023	>0,05	0,020
F7–F8	0,48 (0,44–0,56)	0,50 (0,45–0,52)	0,47 (0,43–0,51)	>0,05	>0,05	>0,05
C3–C4	0,53 (0,46–0,58)	0,51 (0,46–0,58)	0,49 (0,42–0,57)	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T4	0,47 (0,40–0,49)	0,44 (0,39–0,48)	0,47 (0,44–0,50)	>0,05	>0,05	>0,05
P3–P4	0,53 (0,48–0,56)	0,49 (0,43–0,54)	0,51 (0,46–0,56)	>0,05	0,039	>0,05
T5–T6	0,43 (0,39–0,47)	0,44 (0,41–0,46)	0,43 (0,39–0,47)	>0,05	>0,05	>0,05
O1–O2	0,51 (0,46–0,56)	0,52 (0,45–0,56)	0,51 (0,44–0,58)	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Таблиця Г.9

**Динаміка показників когерентності ритмів β_1 -піддіапазону
при лікуванні тіоцетамом у хворих на ХІМ**

Відведення	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃
FP1–F3	0,58 (0,52–0,81)	0,62 (0,54–0,67)	0,62 (0,55–0,68)	>0,05	>0,05	>0,05
F3–C3	0,65 (0,56–0,79)	0,61 (0,58–0,66)	0,62 (0,57–0,67)	>0,05	>0,05	>0,05
C3–P3	0,67 (0,63–0,73)	0,66 (0,61–0,70)	0,65 (0,58–0,69)	>0,05	>0,05	0,030
P3–O1	0,64 (0,58–0,74)	0,60 (0,59–0,65)	0,62 (0,59–0,64)	>0,05	>0,05	>0,05
F7–T3	0,60 (0,51–0,70)	0,59 (0,52–0,63)	0,54 (0,47–0,58)	>0,05	>0,05	0,020
T3–T5	0,58 (0,49–0,69)	0,60 (0,53–0,65)	0,58 (0,54–0,63)	>0,05	>0,05	>0,05
FP2–F4	0,60 (0,48–0,74)	0,60 (0,52–0,64)	0,59 (0,55–0,64)	>0,05	>0,05	>0,05
F4–C4	0,62 (0,56–0,71)	0,63 (0,54–0,70)	0,60 (0,55–0,65)	>0,05	>0,05	>0,05
C4–P4	0,66 (0,61–0,74)	0,64 (0,59–0,68)	0,65 (0,61–0,69)	>0,05	>0,05	>0,05
P4–O2	0,65 (0,57–0,78)	0,62 (0,53–0,67)	0,63 (0,57–0,66)	>0,05	>0,05	>0,05
F8–T4	0,57 (0,50–0,69)	0,55 (0,49–0,58)	0,55 (0,50–0,60)	>0,05	>0,05	>0,05
T4–T6	0,55 (0,48–0,68)	0,60 (0,53–0,64)	0,56 (0,49–0,62)	>0,05	>0,05	>0,05
FP1–FP2	0,46 (0,40–0,53)	0,44 (0,38–0,49)	0,49 (0,45–0,51)	0,055	>0,05	>0,05
F3–F4	0,46 (0,39–0,54)	0,47 (0,41–0,51)	0,49 (0,47–0,54)	0,049	>0,05	>0,05
F7–F8	0,47 (0,38–0,52)	0,46 (0,42–0,48)	0,46 (0,41–0,51)	>0,05	>0,05	>0,05
C3–C4	0,47 (0,39–0,56)	0,47 (0,42–0,53)	0,48 (0,43–0,52)	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T4	0,44 (0,37–0,49)	0,45 (0,43–0,48)	0,44 (0,41–0,49)	>0,05	>0,05	>0,05
P3–P4	0,49 (0,43–0,54)	0,48 (0,41–0,53)	0,49 (0,46–0,54)	>0,05	>0,05	>0,05
T5–T6	0,41 (0,34–0,46)	0,44 (0,42–0,46)	0,43 (0,41–0,48)	>0,05	0,038	0,045
O1–O2	0,48 (0,43–0,53)	0,47 (0,44–0,51)	0,47 (0,43–0,52)	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Таблиця Г.10

**Динаміка показників когерентності ритмів β 2-піддіапазону
при лікуванні тіоцетамом у хворих на ХІМ**

Відведення	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃
FP1-F3	0,58 (0,51-0,76)	0,55 (0,48-0,60)	0,53 (0,48-0,59)	0,003	0,015	0,010
F3-C3	0,62 (0,60-0,73)	0,60 (0,57-0,64)	0,60 (0,55-0,62)	>0,05	0,053	0,012
C3-P3	0,68 (0,62-0,76)	0,63 (0,58-0,67)	0,64 (0,60-0,67)	0,030	0,034	0,010
P3-O1	0,67 (0,58-0,76)	0,63 (0,59-0,67)	0,61 (0,58-0,67)	>0,05	>0,05	0,031
F7-T3	0,58 (0,47-0,64)	0,55 (0,48-0,57)	0,51 (0,47-0,58)	0,011	0,010	0,004
T3-T5	0,61 (0,51-0,69)	0,59 (0,52-0,63)	0,59 (0,53-0,63)	>0,05	>0,05	>0,05
FP2-F4	0,56 (0,49-0,70)	0,54 (0,45-0,59)	0,56 (0,49-0,61)	0,055	0,006	>0,05
F4-C4	0,61 (0,54-0,70)	0,60 (0,54-0,64)	0,60 (0,56-0,64)	>0,05	0,053	>0,05
C4-P4	0,65 (0,61-0,83)	0,62 (0,57-0,67)	0,65 (0,62-0,67)	0,046	0,029	0,043
P4-O2	0,65 (0,60-0,82)	0,61 (0,59-0,65)	0,65 (0,60-0,68)	>0,05	0,053	>0,05
F8-T4	0,51 (0,47-0,65)	0,51 (0,45-0,58)	0,52 (0,49-0,57)	>0,05	0,057	>0,05
T4-T6	0,56 (0,49-0,67)	0,57 (0,50-0,66)	0,59 (0,50-0,63)	>0,05	>0,05	>0,05
FP1-FP2	0,43 (0,40-0,47)	0,43 (0,41-0,47)	0,46 (0,41-0,48)	>0,05	>0,05	>0,05
F3-F4	0,44 (0,39-0,47)	0,46 (0,38-0,51)	0,47 (0,42-0,48)	>0,05	>0,05	>0,05
F7-F8	0,43 (0,30-0,47)	0,41 (0,38-0,45)	0,44 (0,36-0,48)	>0,05	>0,05	>0,05
C3-C4	0,43 (0,36-0,47)	0,45 (0,41-0,49)	0,46 (0,43-0,49)	>0,05	>0,05	>0,05
T3-T4	0,40 (0,29-0,45)	0,41 (0,36-0,44)	0,41 (0,38-0,47)	>0,05	0,049	>0,05
P3-P4	0,45 (0,39-0,48)	0,45 (0,42-0,49)	0,46 (0,43-0,48)	>0,05	0,003	>0,05
T5-T6	0,41 (0,30-0,46)	0,43 (0,38-0,45)	0,43 (0,40-0,45)	>0,05	>0,05	>0,05
O1-O2	0,43 (0,38-0,47)	0,44 (0,42-0,49)	0,47 (0,43-0,49)	>0,05	>0,05	0,038

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Таблиця Г.11

**Динаміка показників когерентності ритмів δ -діапазону
при лікуванні кортексином у хворих на ХІМ**

Відведення	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃
FP1–F3	0,73 (0,62–0,84)	0,68 (0,60–0,86)	0,67 (0,52–0,74)	0,004	>0,05	0,018
F3–C3	0,83 (0,72–0,93)	0,77 (0,64–0,91)	0,75 (0,65–0,84)	>0,05	0,020	0,023
C3–P3	0,87 (0,76–0,91)	0,78 (0,68–0,88)	0,74 (0,63–0,86)	0,032	0,023	0,012
P3–O1	0,84 (0,74–0,92)	0,77 (0,67–0,90)	0,77 (0,66–0,84)	>0,05	>0,05	>0,05
F7–T3	0,78 (0,65–0,85)	0,72 (0,56–0,85)	0,65 (0,58–0,77)	>0,05	>0,05	0,013
T3–T5	0,80 (0,68–0,87)	0,76 (0,62–0,86)	0,64 (0,52–0,76)	>0,05	>0,05	0,002
FP2–F4	0,69 (0,58–0,79)	0,66 (0,56–0,78)	0,59 (0,49–0,73)	0,015	>0,05	0,001
F4–C4	0,82 (0,67–0,88)	0,76 (0,56–0,87)	0,67 (0,59–0,83)	0,022	0,050	0,031
C4–P4	0,84 (0,71–0,91)	0,74 (0,65–0,86)	0,70 (0,58–0,87)	0,025	0,021	0,010
P4–O2	0,84 (0,75–0,92)	0,76 (0,65–0,83)	0,73 (0,62–0,81)	0,007	0,008	0,014
F8–T4	0,73 (0,56–0,82)	0,65 (0,56–0,75)	0,64 (0,52–0,78)	>0,05	>0,05	>0,05
T4–T6	0,77 (0,63–0,85)	0,73 (0,63–0,82)	0,66 (0,55–0,79)	0,016	>0,05	0,030
FP1–FP2	0,54 (0,48–0,64)	0,53 (0,49–0,63)	0,49 (0,42–0,64)	>0,05	>0,05	>0,05
F3–F4	0,58 (0,48–0,64)	0,57 (0,47–0,61)	0,54 (0,48–0,63)	>0,05	>0,05	>0,05
F7–F8	0,44 (0,39–0,54)	0,52 (0,40–0,58)	0,47 (0,40–0,57)	>0,05	>0,05	>0,05
C3–C4	0,57 (0,52–0,66)	0,56 (0,50–0,60)	0,58 (0,50–0,64)	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T4	0,47 (0,43–0,58)	0,51 (0,42–0,58)	0,48 (0,38–0,51)	>0,05	>0,05	>0,05
P3–P4	0,52 (0,47–0,63)	0,57 (0,49–0,60)	0,51 (0,46–0,60)	>0,05	>0,05	>0,05
T5–T6	0,48 (0,42–0,54)	0,50 (0,41–0,57)	0,47 (0,42–0,57)	>0,05	>0,05	>0,05
O1–O2	0,55 (0,43–0,59)	0,55 (0,44–0,61)	0,52 (0,46–0,62)	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Таблиця Г.12

**Динаміка показників когерентності ритмів θ -діапазону
при лікуванні кортексином у хворих на ХІМ**

Відведення	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃
FP1–F3	0,84 (0,67–0,88)	0,74 (0,64–0,90)	0,73 (0,67–0,85)	0,042	>0,05	>0,05
F3–C3	0,87 (0,76–0,91)	0,83 (0,72–0,90)	0,78 (0,70–0,86)	0,016	0,021	0,006
C3–P3	0,89 (0,78–0,93)	0,79 (0,69–0,91)	0,77 (0,67–0,86)	0,020	0,054	0,015
P3–O1	0,85 (0,71–0,92)	0,80 (0,66–0,90)	0,75 (0,65–0,87)	>0,05	0,038	>0,05
F7–T3	0,79 (0,69–0,87)	0,80 (0,62–0,85)	0,71 (0,65–0,78)	>0,05	>0,05	0,038
T3–T5	0,81 (0,66–0,87)	0,77 (0,67–0,88)	0,73 (0,65–0,79)	>0,05	>0,05	>0,05
FP2–F4	0,74 (0,64–0,87)	0,71 (0,63–0,86)	0,70 (0,62–0,81)	>0,05	>0,05	>0,05
F4–C4	0,82 (0,69–0,89)	0,75 (0,67–0,90)	0,75 (0,56–0,85)	>0,05	>0,05	>0,05
C4–P4	0,87 (0,75–0,92)	0,72 (0,66–0,91)	0,76 (0,62–0,86)	>0,05	0,028	0,052
P4–O2	0,85 (0,73–0,89)	0,76 (0,71–0,89)	0,74 (0,66–0,87)	>0,05	>0,05	>0,05
F8–T4	0,77 (0,62–0,87)	0,78 (0,58–0,81)	0,70 (0,60–0,80)	>0,05	>0,05	>0,05
T4–T6	0,83 (0,72–0,87)	0,73 (0,61–0,85)	0,70 (0,63–0,84)	>0,05	>0,05	0,026
FP1–FP2	0,56 (0,52–0,60)	0,56 (0,50–0,65)	0,59 (0,49–0,64)	>0,05	>0,05	>0,05
F3–F4	0,63 (0,53–0,69)	0,56 (0,51–0,63)	0,60 (0,49–0,67)	>0,05	>0,05	>0,05
F7–F8	0,47 (0,41–0,57)	0,52 (0,41–0,58)	0,50 (0,44–0,59)	>0,05	>0,05	>0,05
C3–C4	0,62 (0,53–0,67)	0,57 (0,51–0,66)	0,58 (0,50–0,65)	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T4	0,49 (0,42–0,56)	0,51 (0,44–0,60)	0,51 (0,39–0,57)	>0,05	>0,05	>0,05
P3–P4	0,58 (0,48–0,66)	0,56 (0,49–0,62)	0,53 (0,45–0,63)	>0,05	>0,05	>0,05
T5–T6	0,50 (0,44–0,55)	0,48 (0,41–0,56)	0,51 (0,41–0,58)	>0,05	>0,05	>0,05
O1–O2	0,56 (0,48–0,58)	0,56 (0,46–0,62)	0,55 (0,46–0,63)	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Таблиця Г.13

**Динаміка показників когерентності ритмів α -діапазону
при лікуванні кортексином у хворих на ХІМ**

Відведення	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃
FP1–F3	0,85 (0,73–0,92)	0,75 (0,69–0,92)	0,75 (0,68–0,88)	>0,05	>0,05	>0,05
F3–C3	0,88 (0,72–0,91)	0,79 (0,72–0,90)	0,74 (0,67–0,83)	0,022	>0,05	0,005
C3–P3	0,87 (0,76–0,91)	0,82 (0,68–0,87)	0,73 (0,65–0,84)	>0,05	>0,05	0,035
P3–O1	0,88 (0,71–0,91)	0,78 (0,66–0,88)	0,74 (0,64–0,87)	0,008	0,048	>0,05
F7–T3	0,80 (0,69–0,87)	0,74 (0,65–0,84)	0,70 (0,63–0,83)	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T5	0,80 (0,60–0,86)	0,76 (0,67–0,84)	0,68 (0,60–0,79)	>0,05	>0,05	>0,05
FP2–F4	0,84 (0,71–0,93)	0,73 (0,64–0,89)	0,75 (0,63–0,82)	>0,05	0,053	0,052
F4–C4	0,85 (0,68–0,90)	0,77 (0,69–0,87)	0,72 (0,65–0,85)	>0,05	>0,05	>0,05
C4–P4	0,86 (0,70–0,91)	0,78 (0,64–0,88)	0,73 (0,63–0,85)	>0,05	0,037	0,054
P4–O2	0,86 (0,63–0,89)	0,76 (0,63–0,89)	0,72 (0,64–0,85)	>0,05	>0,05	>0,05
F8–T4	0,74 (0,61–0,83)	0,70 (0,62–0,82)	0,69 (0,60–0,79)	>0,05	>0,05	>0,05
T4–T6	0,76 (0,61–0,87)	0,72 (0,63–0,85)	0,69 (0,63–0,81)	>0,05	>0,05	>0,05
FP1–FP2	0,60 (0,51–0,71)	0,58 (0,53–0,65)	0,59 (0,53–0,66)	>0,05	>0,05	>0,05
F3–F4	0,65 (0,55–0,70)	0,62 (0,50–0,68)	0,58 (0,51–0,69)	>0,05	>0,05	0,051
F7–F8	0,54 (0,45–0,62)	0,53 (0,45–0,63)	0,52 (0,48–0,60)	>0,05	>0,05	>0,05
C3–C4	0,58 (0,52–0,65)	0,60 (0,51–0,67)	0,60 (0,55–0,67)	>0,05	>0,05	>0,05
T3–T4	0,46 (0,41–0,56)	0,51 (0,44–0,55)	0,53 (0,44–0,56)	>0,05	>0,05	>0,05
P3–P4	0,59 (0,53–0,68)	0,62 (0,52–0,66)	0,57 (0,51–0,63)	>0,05	>0,05	>0,05
T5–T6	0,49 (0,38–0,55)	0,51 (0,41–0,56)	0,53 (0,44–0,58)	>0,05	>0,05	>0,05
O1–O2	0,57 (0,52–0,63)	0,55 (0,48–0,62)	0,57 (0,49–0,60)	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Таблиця Г.14

**Динаміка показників когерентності ритмів β_1 -піддіапазону
при лікуванні кортексином у хворих на ХІМ**

Відведення	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃
FP1-F3	0,78 (0,59-0,90)	0,74 (0,61-0,84)	0,70 (0,61-0,83)	>0,05	>0,05	>0,05
F3-C3	0,88 (0,73-0,91)	0,79 (0,70-0,88)	0,75 (0,64-0,84)	>0,05	0,027	0,008
C3-P3	0,89 (0,80-0,91)	0,80 (0,68-0,88)	0,76 (0,68-0,86)	0,007	0,020	0,005
P3-O1	0,86 (0,74-0,90)	0,80 (0,64-0,88)	0,77 (0,65-0,84)	0,013	0,017	0,032
F7-T3	0,76 (0,65-0,84)	0,73 (0,64-0,84)	0,71 (0,58-0,81)	>0,05	>0,05	>0,05
T3-T5	0,80 (0,65-0,86)	0,78 (0,68-0,86)	0,75 (0,69-0,79)	>0,05	>0,05	>0,05
FP2-F4	0,78 (0,56-0,89)	0,68 (0,59-0,84)	0,69 (0,58-0,80)	>0,05	>0,05	>0,05
F4-C4	0,84 (0,69-0,89)	0,73 (0,62-0,88)	0,74 (0,63-0,84)	>0,05	>0,05	>0,05
C4-P4	0,87 (0,70-0,90)	0,77 (0,68-0,87)	0,78 (0,67-0,87)	>0,05	>0,05	>0,05
P4-O2	0,85 (0,65-0,89)	0,76 (0,63-0,87)	0,77 (0,64-0,84)	>0,05	>0,05	>0,05
F8-T4	0,73 (0,64-0,82)	0,72 (0,62-0,82)	0,68 (0,57-0,76)	>0,05	>0,05	>0,05
T4-T6	0,79 (0,67-0,87)	0,75 (0,64-0,83)	0,69 (0,63-0,80)	>0,05	>0,05	>0,05
FP1-FP2	0,52 (0,35-0,57)	0,54 (0,37-0,62)	0,56 (0,46-0,62)	>0,05	>0,05	>0,05
F3-F4	0,54 (0,37-0,60)	0,55 (0,49-0,61)	0,56 (0,49-0,66)	>0,05	>0,05	>0,05
F7-F8	0,42 (0,31-0,50)	0,48 (0,36-0,57)	0,48 (0,41-0,58)	>0,05	0,047	>0,05
C3-C4	0,50 (0,37-0,56)	0,52 (0,46-0,60)	0,55 (0,45-0,60)	>0,05	>0,05	>0,05
T3-T4	0,35 (0,30-0,51)	0,44 (0,32-0,55)	0,47 (0,35-0,54)	>0,05	>0,05	0,020
P3-P4	0,53 (0,43-0,55)	0,55 (0,47-0,62)	0,53 (0,42-0,61)	>0,05	>0,05	>0,05
T5-T6	0,36 (0,32-0,44)	0,43 (0,31-0,54)	0,48 (0,40-0,59)	>0,05	>0,05	0,009
O1-O2	0,49 (0,40-0,55)	0,53 (0,44-0,61)	0,54 (0,50-0,60)	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Таблиця Г.15

**Динаміка показників когерентності ритмів β 2-піддіапазону
при лікуванні кортексином у хворих на ХІМ**

Відведення	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃
FP1-F3	0,65 (0,54-0,86)	0,71 (0,57-0,82)	0,64 (0,55-0,72)	>0,05	>0,05	>0,05
F3-C3	0,85 (0,67-0,88)	0,75 (0,68-0,86)	0,75 (0,67-0,80)	0,055	>0,05	0,036
C3-P3	0,88 (0,77-0,90)	0,76 (0,68-0,89)	0,77 (0,68-0,84)	0,009	0,011	0,006
P3-O1	0,88 (0,71-0,93)	0,81 (0,71-0,91)	0,77 (0,70-0,86)	>0,05	>0,05	0,043
F7-T3	0,74 (0,62-0,82)	0,71 (0,61-0,79)	0,66 (0,59-0,79)	>0,05	>0,05	>0,05
T3-T5	0,78 (0,68-0,86)	0,75 (0,69-0,85)	0,71 (0,58-0,79)	>0,05	>0,05	0,039
FP2-F4	0,67 (0,54-0,79)	0,67 (0,57-0,75)	0,59 (0,43-0,68)	>0,05	>0,05	>0,05
F4-C4	0,82 (0,63-0,86)	0,72 (0,61-0,83)	0,72 (0,64-0,79)	>0,05	>0,05	>0,05
C4-P4	0,87 (0,68-0,89)	0,77 (0,67-0,88)	0,75 (0,63-0,85)	>0,05	>0,05	>0,05
P4-O2	0,87 (0,69-0,91)	0,77 (0,70-0,90)	0,77 (0,69-0,86)	>0,05	>0,05	>0,05
F8-T4	0,69 (0,55-0,79)	0,69 (0,61-0,75)	0,61 (0,55-0,69)	>0,05	>0,05	>0,05
T4-T6	0,81 (0,59-0,87)	0,73 (0,66-0,80)	0,65 (0,57-0,73)	>0,05	>0,05	0,018
FP1-FP2	0,41 (0,31-0,48)	0,45 (0,32-0,54)	0,47 (0,37-0,57)	>0,05	>0,05	0,042
F3-F4	0,40 (0,34-0,49)	0,47 (0,37-0,53)	0,49 (0,39-0,52)	>0,05	>0,05	>0,05
F7-F8	0,32 (0,26-0,43)	0,43 (0,29-0,50)	0,42 (0,32-0,50)	0,042	0,014	0,002
C3-C4	0,43 (0,34-0,49)	0,48 (0,41-0,56)	0,47 (0,40-0,56)	>0,05	>0,05	>0,05
T3-T4	0,30 (0,26-0,40)	0,40 (0,29-0,54)	0,35 (0,28-0,52)	0,005	0,002	0,006
P3-P4	0,42 (0,35-0,49)	0,48 (0,42-0,55)	0,48 (0,40-0,55)	>0,05	0,045	0,057
T5-T6	0,34 (0,28-0,45)	0,44 (0,30-0,53)	0,44 (0,34-0,55)	>0,05	>0,05	0,008
O1-O2	0,41 (0,35-0,49)	0,49 (0,44-0,54)	0,50 (0,39-0,53)	>0,05	0,039	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Таблиця Г.16

**Динаміка абсолютної та відносної спектральної потужності ритмів ЕЕГ
при БЗЗ-терапії у хворих на ХІМ**

Параметри	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃	
Ліва півкуля							
АСПР	δ	3,05 (2,36–3,86)	2,61 (1,92–3,64)	2,56 (1,99–3,40)	>0,05	>0,05	>0,05
	θ	1,20 (0,86–1,93)	1,13 (0,78–1,60)	1,10 (0,80–1,58)	>0,05	>0,05	>0,05
	α	1,81 (1,09–3,82)	2,30 (1,51–4,60)	2,06 (1,37–3,71)	>0,05	0,043	>0,05
	β_1	0,62 (0,42–0,87)	0,57 (0,42–0,82)	0,58 (0,37–0,82)	>0,05	>0,05	>0,05
	β_2	0,19 (0,13–0,28)	0,17 (0,12–0,25)	0,15 (0,11–0,22)	0,010	>0,05	0,012
ВСПР	δ	31,4 (19,4–39,6)	30,0 (22,3–35,7)	29,5 (20,7–37,6)	>0,05	>0,05	>0,05
	θ	12,9 (11,2–17,1)	13,7 (12,3–16,6)	13,7 (10,3–15,2)	>0,05	>0,05	>0,05
	α	37,4 (23,3–43,4)	40,5 (28,8–45,2)	36,5 (26,0–45,8)	>0,05	>0,05	>0,05
	β_1	9,8 (6,3–12,4)	9,8 (6,9–13,4)	10,6 (7,8–14,1)	>0,05	>0,05	>0,05
	β_2	6,6 (5,4–9,2)	8,0 (5,1–11,0)	6,5 (4,7–10,7)	>0,05	>0,05	>0,05
Права півкуля							
АСПР	δ	2,70 (2,31–3,53)	2,62 (2,05–3,41)	2,18 (1,80–3,37)	>0,05	>0,05	>0,05
	θ	1,11 (0,72–1,76)	1,09 (0,83–1,54)	1,06 (0,81–1,51)	>0,05	>0,05	>0,05
	α	1,75 (1,11–3,98)	2,95 (1,66–4,52)	2,48 (1,23–3,65)	0,004	0,002	0,037
	β_1	0,58 (0,34–0,72)	0,55 (0,37–0,70)	0,56 (0,39–0,77)	>0,05	>0,05	>0,05
	β_2	0,18 (0,14–0,26)	0,14 (0,09–0,23)	0,17 (0,11–0,24)	>0,05	0,038	>0,05
ВСПР	δ	29,5 (19,6–40,7)	31,1 (22,2–41,3)	25,1 (19,4–35,6)	>0,05	>0,05	>0,05
	θ	13,5 (10,7–16,3)	13,0 (11,0–17,1)	13,7 (10,1–16,1)	>0,05	>0,05	>0,05
	α	36,6 (23,4–45,5)	41,4 (26,7–47,8)	37,5 (29,6–47,2)	>0,05	0,041	>0,05
	β_1	9,0 (6,9–11,7)	9,1 (6,8–13,0)	9,1 (6,7–14,8)	>0,05	>0,05	>0,05
	β_2	7,4 (5,5–10,8)	6,9 (4,2–8,9)	6,8 (5,0–11,9)	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Таблиця Г.17

**Динаміка інтегральних коефіцієнтів ЕЕГ
при БЗЗ-терапії у хворих на ХІМ**

Інтегральні коефіцієнти	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃
Ліва півкуля						
$(\delta+\theta)/(\alpha+\beta_1+\beta_2)$	1,65 (0,90–2,37)	1,41 (0,77–2,04)	1,30 (0,92–1,94)	>0,05	>0,05	0,045
$(\delta+\theta)/(\alpha+\beta_1)$	1,74 (1,04–2,57)	1,50 (0,79–2,21)	1,35 (0,96–2,15)	>0,05	>0,05	0,047
$(\delta+\theta+\beta_1)/(\alpha+\beta_2)$	2,44 (1,40–3,91)	1,96 (1,15–2,80)	1,81 (1,34–3,25)	0,012	0,039	0,041
δ/θ	2,75 (1,52–3,29)	2,20 (1,75–3,57)	2,36 (1,52–3,00)	>0,05	>0,05	>0,05
θ/α	0,65 (0,42–1,01)	0,53 (0,37–0,85)	0,56 (0,39–0,81)	>0,05	0,057	>0,05
$\alpha/(\beta_1+\beta_2)$	2,81 (1,61–4,49)	2,92 (1,96–5,91)	3,45 (1,70–5,37)	0,010	0,016	>0,05
α/β_1	3,86 (2,02–5,99)	3,83 (2,50–8,01)	4,32 (2,27–7,12)	0,012	0,017	>0,05
β_1/β_2	3,44 (2,65–4,13)	3,19 (2,39–4,47)	3,62 (3,01–4,66)	0,055	>0,05	0,037
Права півкуля						
$(\delta+\theta)/(\alpha+\beta_1+\beta_2)$	1,36 (0,92–2,52)	1,15 (0,77–1,77)	1,17 (0,81–1,66)	0,007	0,027	0,013
$(\delta+\theta)/(\alpha+\beta_1)$	1,41 (0,95–3,10)	1,20 (0,79–1,96)	1,27 (0,88–1,78)	0,020	0,030	0,012
$(\delta+\theta+\beta_1)/(\alpha+\beta_2)$	2,15 (1,21–3,70)	1,63 (0,96–2,45)	1,71 (1,22–2,37)	0,026	0,028	0,019
δ/θ	2,52 (1,87–3,25)	2,51 (1,85–3,03)	2,09 (1,80–3,00)	>0,05	>0,05	>0,05
θ/α	0,57 (0,38–0,96)	0,45 (0,30–0,70)	0,50 (0,36–0,71)	0,032	0,015	>0,05
$\alpha/(\beta_1+\beta_2)$	3,35 (1,35–5,03)	4,32 (2,06–6,03)	3,53 (1,99–5,69)	0,004	0,009	>0,05
α/β_1	4,39 (2,07–6,47)	5,60 (2,86–7,83)	4,57 (2,35–7,32)	0,025	0,013	>0,05
β_1/β_2	3,15 (1,95–4,57)	3,94 (2,52–5,09)	3,40 (2,76–4,36)	0,001	0,024	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃ – за критерієм Вілкоксона.

Таблиця Г.18

**Динаміка показників ЛПГ ритмів ЕЕГ
при БЗЗ-терапії у хворих на ХІМ**

Параметри	1-й візит	2-й візит	3-й візит	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃
Ліва півкуля						
δ	0,13 (-0,03–0,22)	0,10 (0,01–0,22)	0,06 (0,00–0,22)	>0,05	>0,05	>0,05
θ	0,06 (-0,03–0,19)	0,13 (0,02–0,18)	0,12 (-0,02–0,17)	>0,05	>0,05	>0,05
α	-0,14 (-0,25–(-0,02))	-0,24 (-0,37–(-0,06))	-0,23 (-0,42–(-0,05))	>0,05	>0,05	0,057
β_1	-0,06 (-0,16–0,04)	-0,11 (-0,21–0,02)	-0,09 (-0,18–0,04)	>0,05	>0,05	>0,05
β_2	0,08 (-0,01–0,24)	0,06 (0,00–0,21)	0,08 (0,00–0,15)	>0,05	>0,05	>0,05
Права півкуля						
δ	0,11 (0,04–0,24)	0,09 (0,00–0,29)	0,09 (0,00–0,25)	>0,05	>0,05	>0,05
θ	0,07 (-0,04–0,17)	0,06 (-0,07–0,15)	0,04 (-0,03–0,14)	>0,05	>0,05	>0,05
α	-0,17 (-0,34–(-0,01))	-0,27 (-0,40–(-0,01))	-0,25 (-0,51–(-0,07))	0,079	>0,05	0,030
β_1	-0,07 (-0,15–0,04)	-0,10 (-0,16–(-0,03))	-0,07 (-0,24–0,03)	>0,05	>0,05	>0,05
β_2	0,08 (-0,04–0,17)	0,07 (-0,09–0,19)	0,07 (-0,09–0,16)	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. p – за критерієм Фрідмана; p₁₋₂, p₁₋₃ – за критерієм Вілкоксона.