

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ
ТА НАРКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»

МЄДВЄДКОВА СВІТЛАНА ОЛЕКСАНДРІВНА



УДК 616.831-005.1-07-08-036.82-085.8

**РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ МОЗКОВИЙ
ІШЕМІЧНИЙ ПІВКУЛЬОВИЙ ІНСУЛЬТ
(ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ, ПРОГНОЗ)**

14.01.15 – нервові хвороби

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Харків – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Міщенко Тамара Сергіївна**, ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», головний науковий співробітник

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Морозова Ольга Григорівна**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри рефлексотерапії

член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор **Кузнєцова Світлана Михайлівна**, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», завідувач відділом судинної патології головного мозку

доктор медичних наук, професор **Шкробот Світлана Іванівна**, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», завідувач кафедри неврології

Захист відбудеться «13» червня 2018 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.566.01 при ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» за адресою: 61068, м. Харків, вул. Академіка Павлова, 46.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» за адресою: 61068, м. Харків, вул. Академіка Павлова, 46.

Автореферат розіслано «10» травня 2018р.

Вчений секретар
Спеціалізованої Вченої ради Д 64.566.01
кандидат медичних наук, ст.н.с.



Байбарак Н. А.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Мозкові інсульти (МІ) є основною проблемою сучасної ангіоневрології. Це обумовлено високими показниками поширеності, захворюваності, інвалідизації та смертності. У всьому світі ця проблема є актуальною та становить пріоритетний напрямок наукових досліджень [Мищенко Т. С. та інш., 2015; Морозова О. Г. та інш., 2015; Соколова Л. І. та інш., 2015; Волошин П. В., Марута Н. О., 2017; Shkrobot S. I. et al., 2018].

У сучасному світі щороку реєструють 16,8 млн. випадків МІ та, за прогнозами експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, якщо ситуація не зміниться, то у 2030 році прогнозують 23 млн. випадків інсультів та 7,8 млн. смертей мешканців землі [Кузнецова С. М., Кузнецов В. В., 2016; Зозуля І. С. та інш., 2017].

В Україні у 2015 році зареєстровано 96319 випадків МІ, що на 100 тис. населення становить 274,0 випадків, це значно перевищує Європейські показники (200,0 на 100 тис. населення) [Мищенко Т. С., 2017].

Інсульт – основна причина інвалідизації пацієнтів, які вижили. Післяінсультна інвалідизація займає перше місце серед причин інвалідизації та складає 3,2 на 10000 населення [Полищук Н. Е., Московко С. П., 2015; Товажнянская Е. Л. и др., 2017]. До роботи повертаються тільки 10-15% осіб, які перенесли інсульт, а 85% залишаються інвалідами [Westerlind E. et al., 2017]. Біля 25% осіб залишаються з глибокою інвалідністю та потребують стороннього догляду [Бучакчийская Н. М. и др., 2014; Зозуля І. С., Головченко Ю. І. та інш., 2015; Григорова И. А. и др. 2016].

Одним з пріоритетних напрямків у боротьбі з мозковими катастрофами є реабілітація, котра може впливати на зниження інвалідизації пацієнтів, які перенесли інсульт [Winstein C. J. et al., 2016]. Основною метою реабілітації після інсульту є досягнення незалежності у повсякденному житті у 70% хворих через 3 міс. після інсульту [Мищенко Т. С., Мищенко В. Н., Здесенко И. В., 2016; Хатькова С.Е. и др., 2016].

Швидкість та ступінь відновлення після інсульту залежать від ряду факторів: часу від початку гострого порушення мозкового кровообігу, розмірів, локалізації пошкодження, важкості первинного неврологічного дефіциту, початку реабілітаційних заходів, наявності супутніх захворювань [Литвиненко Н. В. и др., 2014; Дзяк Л. А. и др., 2015; Паєнок А. В., 2016; Tara D. Klassen et al., 2017].

Дані про вплив осередку ураження суперечливі. Ряд дослідників вважає, що відновлення краще відбувається після інсульту в доміантній (частіше лівій) гемісфері, інші дотримуються протилежної точки зору [Stinear C. M., Ward N. S., 2013]. В деяких роботах не відмічений зв'язок характеру відновлення зі стороною ураження [Lee K. V. et al., 2017]. Слід відзначити, що незалежно від сторони локалізації осередку, чим більше виражений руховий дефект, тим більш тривалий період займає відновлення [Stinear C. M., Byblow W. D., 2014; Wei N. et al., 2015].

Численними дослідженнями було підтверджено високу діагностичну та прогностичну цінність змін біоелектричної активності головного мозку у хворих в гострому періоді мозкового ішемічного півкульового інсульту (МПП), проте

зазначені аспекти недостатньо вивчені у хворих у ранньому відновному періоді захворювання [Погорелов О. В., 2012; Кузнецов А. А., 2013; Козьолкін О. А. та інш., 2014; Schleiger E. et al., 2014].

Деякі клінічні дослідження підтверджують нейропротективну й антиоксидантну роль мелатоніну [Juan W.S., et al 2014; Andrabi S. S. et al., 2015; Paterniti I. et al., 2016; Sanchez-Barcelo E. J. et al., 2017] та серотоніну, але дані дослідження нечисленні, свідчать про неоднозначність поглядів на стан оксидантної, антиоксидантної систем й гормональних параметрів [Shin D. et al., 2014; Mortensen J. K., Andersen G., 2015]. Численні дослідження підтверджують роль мелатоніну та серотоніну в патогенезі мозкового ішемічного інсульту [Andrabi S. S. et al., 2015], проте дані щодо їх змін у хворих на МПП у ранньому відновному періоді захворювання в літературі відсутні. Також потребує уточнення прогностичне значення зазначених показників [Bhattacharya P. et al., 2014; Rohweder G. et al., 2015; Reiter R. J. et al., 2016; Rachael L. MacIsaac et al., 2017].

За станом сучасної літератури існує обмаль вітчизняних даних щодо прогностично значущих показників виживання хворих та відновлення їх функцій після перенесеного МПП [Московко С. П., Смотрицька Т.В., 2017; Шкробот С. И. и др., 2017]. Незважаючи на дослідження, якими доведено діагностичне значення гуморальних біологічних маркерів прозапальної активації (високочутливий С-реактивний протеїн – вч-СРП), ремоделювання судинної стінки (матриксна металопротеїназа-9 – ММП-9), неоваскуляризації (васкулярний ендотеліальний фактор росту-1 – ВЕФР-1), ступеня ушкодження мозкової тканини (нейрон-специфічна енолаза – НСЕ) та активності атерогенезу (секретуюча фосфоліпаза А2 – sPLA2) у пацієнтів з гострими судинними подіями, їх предикторна цінність у хворих на мозковий ішемічний півкульовий інсульт в ранньому відновному періоді захворювання залишається невивченою [Aparna Pandey, 2014; Van Gilder R. L. et al., 2014; Machida T. et al., 2015; Li D. et al., 2017; Xue L. et al., 2017].

Також є актуальним визначення біологічних маркерів (ММП-9, ВЕФР-1, sPLA2, НСЕ, вч-СРП) як предикторів виходу для подальшого підбору програм реабілітації у даних пацієнтів [Soliman S. et al., 2014; Li D. et al., 2017]. Поєднане визначення біологічних маркерів васкулярного ремоделювання може суттєво підвищити чутливість, специфічність та прогностичну цінність загальної оцінки перебігу МПП у ранньому відновному періоді та сприяти модифікації стратегії лікування [Ueshima H. et al., 2016].

У реабілітаційному періоді після МІ на перший план виступають аспекти впливу захворювання на життя хворого, на його психічний та соціальний статус щодо, як самої хвороби, так й результатів її лікування [de Lima M. L. et al., 2014; Paolucci S., Smania N., 2015].

На даний момент не виникає сумнівів щодо значимості медикаментозної реабілітації для поліпшення процесів відновлення втрачених функцій. Лікарські препарати можуть істотно поліпшувати процес нейропластичності [Кузнецова С. М. и др., 2016; Бурчинский С. Г., 2016; Григорова И. А., 2016].

Все вище наведене свідчить про актуальність теми дисертаційної роботи, що присвячена важливому вирішенню актуальної проблеми сучасної неврології –

підвищенню ефективності лікувально-реабілітаційних заходів у хворих в ранньому відновному періоді МПП.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб за темою: «Оптимізація діагностичних та лікувально-реабілітаційних заходів у хворих з гострими і хронічними порушеннями мозкового кровообігу» (№ державної реєстрації 0113U000798). Автор є відповідальним виконавцем роботи. У рамках зазначеної теми автором проведено підбір, комплексне обстеження, лікування та динамічне спостереження за пацієнтами.

Мета дослідження – підвищити ефективність реабілітації хворих у ранньому відновному періоді мозкового ішемічного півкульового інсульту шляхом удосконалення діагностики, розробки критеріїв прогнозування його перебігу та оптимізації лікувальних заходів.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості клініко-неврологічних розладів та їх динаміку у хворих в ранньому відновному періоді МПП.
2. Проаналізувати нейровізуалізаційні дані у порівнянні з неврологічними розладами у хворих на МПП та з'ясувати їх вплив на перебіг раннього відновного періоду захворювання.
3. Оцінити стан церебральної гемодинаміки у хворих в ранньому відновному періоді МПП.
4. Визначити стан біоелектричної активності головного мозку у хворих в ранньому відновному періоді МПП.
5. Вивчити показники якості життя та їх динаміку у хворих в ранньому відновному періоді МПП під впливом комплексних реабілітаційних заходів.
6. З'ясувати особливості васкулярного ремоделювання та інтенсивності неоангіогенезу у хворих на МПП шляхом вивчення біологічних маркерів та встановити їх роль в прогнозуванні перебігу раннього відновного періоду.
7. Визначити особливості нейрогормональних порушень та їх динаміку за даними досліджень рівня мелатоніну та серотоніну у хворих в ранньому відновному періоді МПП.
8. Розробити інтегральні критерії прогнозування перебігу та виходу раннього відновного періоду МПП шляхом порівняльного аналізу клініко-параклінічних показників.
9. Оптимізувати лікування хворих в ранньому відновному періоді МПП шляхом застосування в комплексній терапії сучасних нейрометаболічних препаратів (цитиколін, актовегін, ентроп) для підвищення ефективності реабілітації.

Об'єкт дослідження: мозковий ішемічний півкульовий інсульт.

Предмет дослідження: клініко-неврологічні, нейрофізіологічні, гемодинамічні зміни у хворих в ранньому відновному періоді МПП, особливості васкулярного ремоделювання, інтенсивності неоангіогенезу, прозапальної

активації, активності атерогенезу, ступеня ушкодження мозкової тканини; нейрогормональні порушення, показники якості життя, інтегральні критерії прогнозування перебігу раннього відновного періоду, методи реабілітаційного лікування.

Методи дослідження: клініко-неврологічні - для оцінки рівня неврологічного дефіциту, інвалідизації та ступеня самообслуговування; інструментальні – комп'ютерна томографія головного мозку – для оцінки структурних змін головного мозку, дуплексне сканування екстракраніальних артерій – для визначення структурних змін брахіоцефальних судин та показників церебрального кровообігу, комп'ютерна електроенцефалографія – для оцінки функціонального стану головного мозку; лабораторні – імуноферментні – для визначення сироваткових рівнів ВЕФР-1, ММП-9, НСЕ, sPLA2, вч-СРП та мелатоніну, флюорометричні – для визначення плазмового рівня серотоніну, біохімічні – для визначення ліпідного спектру крові; статистичні – для обробки отриманих даних.

Наукова новизна отриманих результатів. Удосконалена система етапної реабілітації хворих на МПП в різні періоди захворювання з урахуванням клініко-реабілітаційної групи, що позитивно відбилось на результатах лікування.

Вперше досліджено стан васкулярного ремоделювання та неоангіогенезу за сироватковими рівнями ММП-9 та ВЕФР-1 у хворих на 10, 30 та 180 добу захворювання на тлі комплексних лікувально-реабілітаційних заходів.

Вперше встановлена предикторна цінність динаміки сироваткового рівня ВЕФР-1 на 10-30 добу МПП для прогнозування рівня неврологічного дефіциту на 180 добу захворювання.

Вперше розроблені математичні моделі для прогнозування вираженості інвалідизації та ступеня самообслуговування на 180 добу МПП на підставі оцінки рівня неврологічного дефіциту та сироваткової концентрації НСЕ на 10 добу МПП.

Вперше визначена предикторна цінність сироваткового рівня sPLA2 на 10 добу МПП, яка полягає у наявності асоціативного зв'язку з ризиком гострих цереброваскулярних подій (ГЦВП) в ранньому відновному періоді захворювання.

Вперше розроблена математична модель для прогнозування ГЦВП в ранньому відновному періоді МПП, яка враховує сироваткові рівні sPLA2 та ЛПНЩ на 10 добу захворювання.

Вперше визначені взаємозв'язки між сироватковою концентрацією мелатоніну, вмістом серотоніну у плазмі, їх співвідношенням на 10-30 добу МПП та рівнем неврологічного дефіциту, вираженістю інвалідизації, ступенем самообслуговування у ранньому відновному періоді захворювання.

Визначена інформативність сироваткової концентрації мелатоніну, плазмового рівня серотоніну та їх співвідношення на 10-30 добу МПП для прогнозування функціонального виходу раннього відновного періоду захворювання.

Уточнені критерії формування клініко-реабілітаційних груп з застосуванням сучасних шкал (NIHSS, BI, mRS) для хворих на МПП у ранньому відновному

періоді, що сприяло диференційованому застосуванню лікувально-реабілітаційних заходів і, як наслідок, підвищенню їх ефективності.

Досліджена динаміка когнітивних порушень, вираженість астеничного та депресивного синдромів і стан біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів в ранньому відновному періоді МПП на тлі комплексних лікувально-реабілітаційних заходів із застосуванням препарату ентроп.

Визначено вплив комплексної нейрометаболічної терапії з використанням препаратів цитиколін та актовегін на динаміку рівнів неврологічного дефіциту, вираженості інвалідизації, ступеня самообслуговування та показників якості життя (ЯЖ) у пацієнтів з МПП в ранньому відновному періоді захворювання.

Деталізовані взаємозв'язки між станом біоелектричної активності головного мозку та рівнем неврологічного дефіциту, вираженістю інвалідизації і ступенем самообслуговування у пацієнтів з МПП в ранньому відновному періоді захворювання.

Уточнено відомості щодо стану церебральної гемодинаміки у хворих на 10 добу мозкового ішемічного півкульового інсульту, зокрема встановлена наявність міжпівкульової асиметрії за рахунок підвищення рівнів лінійної швидкості кровообігу, індексів RI, PI й DP у басейні внутрішньої сонної артерії на боці ураження.

Встановлено, що фізичний компонент ЯЖ та залежність від сторонньої допомоги хворих на МПП у ранньому відновному періоді у значній мірі залежать від вираженості неврологічного дефіциту у гострому періоді захворювання.

Визначено достовірну динаміку поліпшення ЯЖ у хворих на МПП за фізичним (PCS) та психологічним (MCS) компонентами здоров'я, найбільш виражену на 30-ту добу захворювання.

Деталізовані взаємозв'язки між рівнем неврологічного дефіциту на 10 добу МПП та вираженістю інвалідизації і ступенем самообслуговування в ранньому відновному періоді захворювання.

Уточнені взаємозв'язки між обсягом інфаркту мозку в перші 72 години МПП та рівнем неврологічного дефіциту, вираженістю інвалідизації та ступенем самообслуговування в ранньому відновному періоді захворювання.

Дістало подальший розвиток положення щодо прогностичної цінності сироваткового рівня НСЕ у хворих, які перенесли МПП.

Дістало подальший розвиток положення щодо впливу обсягу інфаркту мозку та рівня неврологічного дефіциту на функціональний вихід раннього відновного періоду захворювання.

Практичне значення. Розроблені інформативні критерії прогнозування вираженості інвалідизації та ступеня самообслуговування на 180 добу МПП, які враховують сукупність значень обсягу осередку ураження в перші 72 години МПП та рівня неврологічного дефіциту на 10 добу захворювання.

Визначені найбільш інформативні параметри спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку для оцінки вираженості функціональних порушень на 10 добу МПП.

Розроблені інформативні критерії прогнозування відносно сприятливого виходу раннього відновного періоду МПП, які враховують вираженість нейрогормональних порушень та ґрунтуються на визначенні сироваткової концентрації мелатоніну, рівня серотоніну в плазмі крові та їх співвідношення на 10, 30 добу захворювання.

Обґрунтована доцільність оцінки динаміки сироваткового рівня ВЕФР-1 на 10, 30 добу МПП для прогнозування рівня неврологічного дефіциту на 180 добу захворювання та подальшого визначення оптимальної лікувально-реабілітаційної тактики.

Розроблені інформативні критерії прогнозування вираженості інвалідизації та ступеня самообслуговування на 180 добу МПП, які враховують сукупність значень сироваткової концентрації НСЕ й рівня неврологічного дефіциту на 10 добу МПП.

Обґрунтована доцільність визначення сироваткового рівня sPLA2 та ЛПНЩ на 10 добу МПП для оцінки ризику гострих цереброваскулярних подій в ранньому відновному періоді захворювання з метою оптимізації лікувально-реабілітаційних та профілактичних заходів.

Обґрунтовано використання сучасних шкал (NIHSS, BI, mRS) для формування клініко-реабілітаційних груп у ранньому відновному періоді МПП для диференційного застосування різних методів та способів реабілітації.

Розроблена схема реабілітації для хворих на МПП чотирьох клініко-реабілітаційних груп дозволяє зберегти етапність, послідовність та наступність лікувально-реабілітаційних заходів та підвищує їх ефективність.

Доведена доцільність динамічного дослідження хворих на МПП у ранньому відновному періоді з застосуванням сучасних шкал NIHSS, BI, mRS, SF-36v2 для оцінки стану хворих та прогнозування ефективності реабілітаційних заходів.

Удосконалено клініко-діагностичну та лікувально-реабілітаційну тактику у хворих на МПП на підставі комплексного клініко-параклінічного та нейропсихологічного дослідження а також розподілення хворих на клініко-реабілітаційні групи.

Доведено доцільність використання ентропу у хворих на МПП у ранньому відновному періоді з метою покращення когнітивних функцій а також редукції афективних порушень та астеничного синдрому.

Обґрунтовано комплексне застосування нейрометаболічних препаратів цитиколін та актовегін у хворих на МПП у ранньому відновному періоді з метою відновлення порушених неврологічних функцій та покращення ЯЖ.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в практику та використовуються у роботі неврологічних відділень КЗ «Вінницька обласна психоневрологічна лікарня ім. акад. О.І. Ющенка» (акти впровадження від 12.12.2017), Обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова, м. Дніпро (акти впровадження від 20.12.2017), УНМК «Університетська клініка» ХНМУ (акти впровадження від 20.11.2017), Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні (акти впровадження від 11.12.2017), Запорізької

обласної клінічної лікарні (акт впровадження від 30.11.2017), КУ «6-а міська клінічна лікарня» (акти впровадження від 12.12.2017), КУ «Міська клінічна лікарня № 2», м. Запоріжжя (акт впровадження від 05.12.2017), КУ «Мелітопольська лікарня № 2», ММР ЗО (акт впровадження від 29.11.2017), КУ БМР «Бердянське медичне об'єднання» (акт впровадження від 01.11.2017), а також впроваджені в навчальний процес кафедри нервових хвороб Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 09.11.2017), кафедри нервових хвороб ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (акт впровадження від 15.11.2017), кафедри неврології № 2 Харківського національного медичного університету (акт впровадження від 23.11.2017), кафедри рефлексотерапії Харківської медичної академії післядипломної освіти (акт впровадження від 20.12.2017), кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (акт впровадження від 13.12.2017), кафедри неврології і офтальмології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (акт впровадження від 20.12.2017), кафедри неврології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (акт впровадження від 11.12.2017).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою роботою здобувача. Автором особисто проведені аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи, сформульовані мета, завдання дослідження та методичні підходи, відповідно до яких виконані всі заплановані дослідження. Самостійно проведено детальне клініко-неврологічне обстеження хворих на мозковий ішемічний півкульовий інсульт в динаміці раннього відновного періоду на базі відділення гострих порушень мозкового кровообігу, а потім відділення нейрореабілітації КУ «6-а міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя. За безпосередньої участі автора проведено інструментальні методи дослідження (ультразвукова доплерографія судин голови та шиї, комп'ютерна електроенцефалографія, аксіальна комп'ютерна томографія головного мозку) та їх інтерпретація. Автор безпосередньо брав участь у проведенні імуноферментного визначення рівня біологічних маркерів, що досліджувалися, самостійно проводив призначення нейрометаболічної терапії і здійснював контроль її ефективності. Дисертантом особисто проаналізовано результати дослідження, проведено їх статистичну обробку, власноруч написані всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані висновки та практичні рекомендації, опубліковані основні положення дисертації, оформлена дисертаційна робота та написаний автореферат.

Матеріали, висновки та положення кандидатської дисертації Медведкової С.О. не використовувались в її докторській дисертації.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на V Національному конгресі геронтологів і геріатрів України (м. Київ, 2010), II Національному конгресі «Інсульт та судинно-мозкові захворювання» (м. Київ, 2010), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю

«Сучасні аспекти медицини та фармації» (Запоріжжя, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017), 15th Congress of the European Federation of Neurological Societies (м. Будапешт, Угорщина, 2011), II Міжнародній науково-практичній конференції «Серце и мозг», (м. Севастополь, АР Крим, 2012), 16th Congress of the European Federation of Neurological Societies (м. Стокгольм, Швеція, 2012), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (м. Івано-Франківськ, 2013), Міжрегіональній науково-практичній конференції «Фундаментальные и прикладные аспекты геронтологии» (м. Запоріжжя, 2013), XV Міжнародній конференції «Основные направления фармакотерапии в неврологии» (м. Судак, АР Крим, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Когнітивні порушення в психіатрії» (м. Алушта, АР Крим, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи» (м. Київ, 2013), III Міжнародній конференції «Клиническая кардионеврология» (м. Севастополь, АР Крим, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні досягнення нейрохірургії та неврології» (м. Запоріжжя, 2013), XVI Міжнародній конференції «Современные стратегии и тактика в неврологии» (м. Трускавець, 2014), Міжнародній конференції «European Stroke Conference» (м. Ніцца, Франція, 2014), II Міжнародній конференції «Heart & Brain» (м. Париж, Франція, 2014), IV Міжнародно-практичній конференції «Кардионеврология: Теперішнє та майбутнє» (м. Одеса, 2014), науковому симпозиумі з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід до надання неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги в Україні» (м. Одеса, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (м. Івано-Франківськ, 2015), XVII Міжнародній конференції «Від патофізіології до раціональної терапії в неврології» (м. Трускавець, 2015), науковому симпозиумі з міжнародною участю «Мозок та стрес» (м. Дніпропетровськ, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мозок та серце» (м. Одеса, 2015), науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання сучасної психіатрії, наркології та неврології» (м. Харків, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (м. Івано-Франківськ, 2016), 2nd Congress of the European academy of neurology (м. Копенгаген, Данія, 2016), VI Міжнародній науково-практичній конференції «Кардионеврология – сучасні аспекти міждисциплінарних проблем» (м. Одеса, 2016), VI Національному конгресі геронтологів і геріатрів України з міжнародною участю (м. Київ, 2016), V Національному конгресі неврологів, психіатрів та наркологів України «Неврологічна, психіатрична та наркологічна допомога в Україні: тенденції розвитку та сучасні виклики» (м. Харків, 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я» (м. Запоріжжя, 2017).

Апробація дисертаційної роботи проведена на спільному засіданні кафедр нервових хвороб, кафедри психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології Запорізького державного медичного університету МОЗ України, кафедри нервових хвороб Державного закладу "Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України" 27 грудня 2017 року.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 42 наукові праці, в тому числі 24 статті, з яких 20 статей – у фахових наукових виданнях України (15 статей – у наукових журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз, з них 2 Web of Science та 4 статті – в іноземних наукових виданнях), 18 тез доповідей на конференціях, з'їздах, конгресах, 18 робіт – без співавторів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 386 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 84 таблицями, 35 рисунками та складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 493 джерела (з них 137 кирилицею, 356 латиною) і займає 54 сторінки, додатків. Обсяг основного тексту – 301 сторінка.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження.

Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 375 хворих (270 чоловіків й 105 жінок, середній вік $58,36 \pm 0,42$ років) в ранньому відновному періоді мозкового ішемічного півкульового інсульту, які на момент включення в дослідження перебували на стаціонарному лікуванні в ангіоневрологічному центрі КУ «6-та міська клінічна лікарня», м. Запоріжжя. Контрольну групу склали 25 хворих (8 чоловіків та 17 жінок, середній вік $57,88 \pm 1,36$ років) на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії, які знаходилися на амбулаторному спостереженні у поліклінічному відділенні комунальної установи «6-та міська клінічна лікарня», м. Запоріжжя, та 25 практично здорових осіб, з них 13 – чоловіків, 12 – жінок, у середньому віці – $59,24 \pm 1,6$ років.

Аналіз етіологічних чинників захворювання свідчив про те, що у осіб, які страждають МПП, провідною причиною захворювання стало поєднання артеріальної гіпертензії (АГ) з церебральним атеросклерозом – в 347 (92,5%) випадках, що було обумовлено превалюванням пацієнтів у віці старше 55 років. Тільки АГ була у 10 (2,7%) пацієнтів, а церебральний атеросклероз – у 28 (7,5%). Також у 12 (3,2%) хворих був поставлений діагноз патологія магістральних артерій голови. У переважної частини пацієнтів був атеротромботичний підтип МПП – 229 (61,0%), тоді як 105 (28,0%) хворих мали лакунарний, 28 (7,5%) – нез'ясованої етіології і лише 13 (3,5%) – кардіоемболічний, що пояснюється відносним протипоказанням до активної нейрореабілітації даної когорти пацієнтів.

Клініко-неврологічне дослідження проводилося на 10, 30, 90 та 180 добу захворювання і включало об'єктивізацію рівня неврологічного дефіциту за шкалою інсульту Національного Інституту здоров'я США (National Institute of Health Stroke Scale – NIHSS), ступеня функціонального відновлення та інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна (modified Rankin Scale – mRS), можливостей побутових навичок і самообслуговування досліджували за допомогою індекса Бартела (Barthel Index – BI). Також проводилася оцінка м'язової сили у кінцівках за шестибальною шкалою, рівня спастичності за модифікованою шкалою Ашфорт (Modified Ashworth Scale of Muscle Spasticity). Афатичні розлади досліджувалися за опитувальником мови і методикою Д.К. Луньова (1974).

Нейропсихологічне дослідження проводили у 70 (18,7%) пацієнтів з загальної когорти хворих (375 чоловік) з включенням до реабілітаційних заходів препарату ентроп та у групі порівняння, що отримувала пірацетам з верифікацією наявності та структури когнітивних порушень на 10 добу захворювання та через 30 діб після лікування за допомогою Mini-Mental State Examination (MMSE), дослідження оперативної пам'яті – за тестом запам'ятовування 10 слів (А. Р. Лурія, 1973), об'єктивізація рівня астенії проводилася за допомогою Глобальної шкали оцінки астенії, визначення ступеня вираженості афективних порушень здійснювалося з використанням Шкали депресії Бека. Для визначення показників якості життя (ЯЖ) хворих використовувався опитувальник SF-36v2.

Для верифікації МПП та оцінки структурних змін речовини головного мозку в дебюті захворювання всім пацієнтам проводили комп'ютерно-томографічне дослідження за допомогою комп'ютерного томографа «Siemens Somatom Spirit» (Німеччина), визначали наявність осередку ураження, його лінійні розміри (мм) та обсяг (за формулою еліпсоїду), локалізацію, ступінь вираженості лейкоареозу та атрофічних змін церебральних структур.

Для оцінки функціонального стану головного мозку на 10 добу МПП проводили комп'ютерну електроенцефалографію (ЕЕГ), використовуючи 16-каналний електроенцефалограф «NeuroCom» виробництва «ХАІ-Медика» (Україна) з визначенням показників абсолютної спектральної потужності (АСП) та відносної спектральної потужності (ВСП) ритмів ЕЕГ-патерну ураженої півкулі (УП) та інтактною півкулі (ІП), а також міжпівкульової асиметрії (МПА). Розраховували інтегральні коефіцієнти $DAR = \text{АСП ритмів } \delta\text{-діапазону} / \text{АСП ритмів } \alpha\text{-діапазону}$, $DTABR = (\text{АСП ритмів } \delta\text{-діапазону} + \text{АСП ритмів } \theta\text{-діапазону}) / (\text{АСП ритмів } \alpha\text{-діапазону} + \text{АСП ритмів } \beta\text{-діапазону})$ та $TAR = \text{АСП ритмів } \theta\text{-діапазону} / \text{АСП ритмів } \alpha\text{-діапазону}$. Для оцінки ефективності реабілітаційних заходів із застосуванням препарату ентроп та осіб контрольної групи через 30 днів проводили повторне дослідження.

Для проведення ультратравильового дуплексного сканування сонних артерій застосовували сканер SSA-660 Xario (Toshiba, Японія) з фазовим датчиком 7,5/10,0 МГц. Визначали структурні зміни брахіоцефальних артерій та показники церебрального кровообігу.

Визначення рівня ВЕФР-1 у сироватці крові проводилося на 10, 30 та 180 добу захворювання імуноферментним методом за допомогою оригінального набору

«BEФP-1 ELISA» (Kit: Bender MedSystem, Австрія). Визначення рівня ММР-9 у сироватці крові проводилося на 10 та 180 добу захворювання імуноферментним методом за допомогою оригінального набору «Human ММР-9 ELISA» (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Вміст високочутливого С-реактивного протеїну (вч-СРП) визначали на 10 та 180 добу захворювання за допомогою планшетного напівавтоматичного аналізатора «Sirios» (Італія) відповідно до інструкції щодо використання комерційних лабораторних наборів (MDSS GmbH, Німеччина). Вміст секретуючої фосфоліпази А2 (secreted phospholipase A2 Type ІІА – sPLA2) у сироватці крові досліджувався на 10 добу захворювання імуноферментним методом за допомогою оригінального набору «sPLA2 (Type ІІА) EIA» (Cayman Chemical's ACE, США). Концентрація нейрон-специфічної енолази (NSE) у сироватці крові визначалася на 10 добу захворювання імуноферментним методом за допомогою оригінального набору «NSE EIA» (CanAg, EIA, США). Вміст мелатоніну у сироватці крові на 10 та 30 добу захворювання визначали імуноферментним методом за допомогою оригінального набору (IBL, Німеччина). Вміст серотоніну в плазмі крові визначали на 10 та 30 добу захворювання методом флуоресцентної спектрофотометрії. Розраховували показник співвідношення мелатоніну до серотоніну (СМС).

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету прикладних програм «SPSS for Windows v. 20.0 (SPSS Inc., Chicago, ІІ, США)» і «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR12D833214FAN5). Розподіл досліджуваних ознак визначали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Описова статистика була представлена у вигляді середнього \pm стандартної помилки середнього ($M \pm m$) при «нормальному» розподілі, а також у вигляді медіани (Me) і міжквартильного діапазону (25-75 процентиль) при розподілі, що відрізнявся від «нормального». Для оцінки міжгрупових відмінностей використовували U-тест за методом Манна-Уїтні (Mann-Withney) для порівняння двох незалежних виборок. Для оцінки динамічних змін у середині груп застосовували непараметричний тест Уїлкоксона (Wilcoxon) для парних величин. Кореляційний зв'язок між кількісними показниками оцінювали за допомогою коефіцієнту рангової кореляції Спірмена. Для оцінки взаємозв'язків між якісними показниками використовували критерій χ^2 за Пірсоном (Pearson) та показник відносного ризику (RR). Для оцінки виду зв'язку та прогнозування значень змінних використовували регресійний аналіз. За допомогою ROC-аналізу (Receiver operating curve characteristic) були встановлені концентрації біомаркерів з найбільш оптимальною прогностичною цінністю щодо варіантів виходу раннього відновного періоду захворювання. Для визначення прогностичної цінності маркерів серцево-судинного ремоделювання у пацієнтів з МПІ використовували багатофакторний покроковий дисперсійний та дискримінантний аналізи. Для розробки мультиваріантних прогностичних моделей використовували покроковий логістичний регресійний аналіз. Нульову гіпотезу відхиляли при рівні статистичної значущості (p) нижче 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення.

У пацієнтів на МПП мали місце рухові, м'язово-дистонічні, сенсорні й мовні порушення, які відповідали осередку ураження, локалізованого у кіркових, підкіркових утвореннях головного мозку.

Характер рухових розладів у паретичній руці на 10 добу МПП був наступним: парез з обсягом активних рухів (ОАР) 4-4,5 балів (легкий парез) визначався у 133 (35,5%) пацієнтів, з ОАР 2,5-3,5 бали – 119 (31,7%), парез з ОАР 1-2 бали (глибокий парез) – у 74 (19,7%), у 28 пацієнтів (7,5%) – парезу не було і тільки у 21 (5,6%) – плегія. Парез з ОАР 4-4,5 бали у паретичній нижній кінцівки був у 151 (40,3%) хворих, з ОАР 2,5-3,5 бали – 133 (35,5%), з ОАР 1-2 бали (глибокий парез) – 64 (17,0%), парезу не було у 24 (6,4%), плегія у 3 (0,8%).

Контралатеральна м'язова спастичність мала місце у 64 (17,1%), з них за Modified Ashworth Scale of Muscle Spasticity незначне підвищення м'язового тону мали 25 (39,0%) пацієнтів, помірне – 30 (46,9%), легке – 9 (14,1%). У 38 (10,1%) хворих відзначалася м'язова гіпотонія в паретичних кінцівках.

У більшості хворих (84,3%) спостерігалось підвищення сухожильних рефлексів у паретичних кінцівках, зниження їх було у 35 (9,3%) осіб. Збереження сухожильних рефлексів виявлено у 24 (6,4%) пацієнтів.

У 357 (95,2%) хворих патологічні пірамідні знаки виявлялися на контралатеральній осередку стороні (на стороні парезу) і тільки у 18 (4,8%) хворих вони не визначалися.

Сенсорна функція була вивчена у 324 (86,4%) хворих. У решти хворих дослідження чутливої системи було неможливим через порушення мовної функції. У більшості хворих (66,7%) відзначалися негрубі порушення сенсорної функції, за типом гемігіпестезії у паралізованих кінцівках, що є сприятливим для відновлення їх рухової функції. Більш грубі аферентні порушення у вигляді геміанестезії були у 3,7% пацієнтів. Не було виявлено змін сенсорної функції у 96 (29,6%) пацієнтів, що мали легкий ступінь геміпарезу.

У 102 (49,0%) з 208 (55,5%) хворих з лівопівкульовими осередками ураження спостерігалися розлади мови, які у 19 (2,4%) хворих були у вигляді ізольованої сенсорної афазії (імпресивна), у 67 (65,7%) хворих діагностовані явища моторної афазії, з повною відсутністю спонтанної мови (10 – 14,9%) або з частковою її втратою зі збереженням можливості артикуляції окремих слів (57 – 85,0%). Тільки у 16 (15,7%) пацієнтів була тотальна афазія з повною втратою спонтанної мови та розуміння слів.

На 10 добу захворювання 158 (42,1%) пацієнтів з МПП були оцінені на 5-7 балів за NIHSS, що відповідає середній тяжкості неврологічних розладів, 125 (33,3%) – 1-4 бали, 87 (23,2%) – 8-12, 5 (1,3%) пацієнтів – мали важкий неврологічний стан. Середній бал за NIHSS становив – $5,84 \pm 0,12$.

Більшість пацієнтів з МПП (47,2%) були оцінені на 3 бали за mRS, що відповідає помірному рівню інвалідизації пацієнтів, 125 (33,3%) – 2 бали (легкий рівень інвалідизації, але хворий не має можливості виконувати колишні обов'язки), 61 (16,3%) – 4 бали (значна інвалідизація) й лише у 12 (3,2%) пацієнтів – 1 бал

(не мали значних порушень життєдіяльності при наявності деяких неврологічних симптомів). Середній бал за mRS склав $2,74 \pm 0,04$.

У переважній кількості пацієнтів на 10 добу інсульту спостерігалася помірна залежність від сторонньої допомоги за ВІ – 229 (61,1%), виражена залежність у 72 (19,2%), легка – у 63 (16,8%) хворих, тоді як повна незалежність у повсякденній діяльності у 11 (2,9%). Середній бал за ВІ склав $78,96 \pm 0,82$.

Розроблено математичну модель для прогнозування рівня інвалідизації на 180 добу МПП, яка має наступний вигляд:

$$\beta = 0,02 * VAR1 + 0,5 * VAR2 - 4,91, \text{ де}$$

VAR1 – обсяг осередку ураження у перші 72 години МПП (мл).

VAR2 – NIHSS score на 10 добу МПП (бали).

Встановлено, що хворі на МПП, у яких значення за mRS на 180 добу захворювання складали ≥ 3 бали, на 10 добу відрізнялися більш високими значеннями β у порівнянні з пацієнтами, у яких значення за mRS складали < 3 балів (0,14 (-0,67; 1,35) проти -2,24 (-2,91; -1,34), $p < 0,0001$).

На основі ROC-аналізу встановлено, що значення $\beta > -1,35$ виступає предиктором помірної інвалідизації в формі значення за mRS ≥ 3 бали на 180 добу МПП (AUC = 0,89, $p < 0,05$; чутливість – 86,9%, специфічність – 75,0%). Точність прогнозування рівня інвалідизації на 180 добу хворих на МПП за допомогою розробленої математичної моделі складала 81,9%.

Також розроблена математична модель для прогнозування ступеню функціональної залежності на 180 добу МПП, яка має наступний вигляд:

$$\beta = 0,13 * VAR1 + 0,52 * VAR2 - 4,23, \text{ де}$$

VAR1 – обсяг осередку ураження у перші 72 години МПП (мл).

VAR2 – NIHSS score на 10 добу МПП (бали).

На підставі ROC-аналізу встановлено, що значення $\beta > -0,5$ виступає предиктором значення за індексом Бартела менше 100 балів на 180 добу МПП (AUC = 0,91, $p < 0,05$; чутливість – 88,4 %, специфічність – 82,6%). Точність прогнозування рівня активності повсякденної життєдіяльності на 180 добу МПП з використанням розробленої математичної моделі складала 82,6%.

У хворих на МПП при доплерографічному дослідженні церебральної гемодинаміки зареєстрована наявність півкульової асиметрії за рахунок підвищення лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) і значень resistance index (RI) та pulsatility index (PI) на унілатеральному боці на відміну від контрлатерального боку. У осіб на МПП на уні- та контрлатеральному боці показники ЛШК та індекси RI, PI та ΔP вірогідно зростали у порівнянні із такими у здорових осіб та хворих на ГХ II стадії. Міжпівкульова асиметрія з'являлася як наслідок порушень збалансованості у Вілізівому колі.

Проведено дослідження спонтанної біоелектричної активності головного мозку 60 пацієнтів (23 чоловіків і 37 жінок, вік 58 (54; 66) років) на 10 добу МПП в зіставленні з результатами клініко-неврологічного дослідження в ранньому відновному періоді захворювання. Найбільшими були значення АСП ритмів α -діапазону (26,0 (15,0; 37,7) мкВ^2 в УП та 22,9 (13,3; 45,2) мкВ^2 – в ПП), тоді як

ритми θ - (15,2 (10,1; 24,0) мкВ² в УП та 14,8 (8,9; 23,9) мкВ² – в ІІ), β -діапазонів (14,4 (10,1; 22,0) мкВ² в УП та 15,1 (10,9; 21,5) мкВ² – в ІІ) і особливо δ -діапазону (7,0 (4,7; 18,1) мкВ² в УП та 7,5 (4,6; 15,9) мкВ² – в ІІ) поступалися за цим показником ритмам α -діапазону. Виявлено тенденцію до більш низьких значень загальної АСП в ураженій півкулі внаслідок гострої церебральної ішемії (65,2 (49,8; 99,4) мкВ² в УП проти 72,3 (45,4; 101,4) мкВ² – в ІІ, $p=0,877$).

В обох гемісферах великого мозку домінували ритми α -діапазону (41,1 (27,0; 47,7) % в УП та 38,1 (24,7; 51,5) % – в ІІ) за рахунок $\alpha 1$ -піддіапазону (22,5 (14,3; 33,1) % в УП та 21,7 (14,4; 35,4) % – в ІІ), в меншій мірі були представлені ритми θ - (21,5 (16,7; 35,9) % в УП та 21,1 (14,5; 32,3) % – в ІІ), β - (18,5 (12,8; 25,8) % в УП та 21,5 (12,7; 28,2) % – в ІІ), δ -діапазонів (10,7 (7,4; 14,8) % в УП та 10,1 (6,2; 16,6) % – в ІІ).

Виявлені негативні значення показників МПА ритмів δ - (-0,025 (-0,133; 0,080)), α -діапазонів (-0,031 (-0,101; 0,049)), загальної МПА (-0,028 (-0,117; 0,059)) та позитивні значення ритмів θ -діапазону (0,041 (-0,042; 0,143)), які свідчили про більш високі значення останніх в ураженій півкулі в порівнянні з інтактною, в поєднанні з депресією ритмів α -діапазону.

Таким чином, на 10 добу МПП в структурі ЕЕГ-патерну ураженої й інтактної півкуль домінувала швидкохвильова активність переважно α -діапазону за рахунок $\alpha 1$ -піддіапазону, тоді як у структурі повільнохвильової активності домінували ритми θ -діапазону, також відзначалась тенденція до більш низьких значень АСП ураженої півкулі.

Встановлено, що рівень неврологічного дефіциту за NIHSS на 10 добу МПП прямо корелює з АСП ритмів δ -діапазону УП ($R=+0,36$, $p<0,05$), АСП ритмів δ -діапазону ІІ ($R=+0,34$, $p<0,05$), АСП ритмів $\theta 2$ -діапазону УП ($R=+0,28$, $p<0,05$), АСП ритмів θ -діапазону УП ($R=+0,29$, $p<0,05$). Також виявлено негативний кореляційний взаємозв'язок між рівнем неврологічного дефіциту за NIHSS на 10 добу МПП і АСП ритмів $\alpha 2$ -піддіапазону УП ($R= -0,37$, $p<0,05$), АСП ритмів $\alpha 2$ -піддіапазону ІІ ($R= -0,32$, $p<0,05$), АСП ритмів $\beta 1$ -піддіапазону УП ($R= -0,31$, $p<0,05$), АСП ритмів $\beta 1$ -піддіапазону ІІ ($R= -0,34$, $p<0,05$), АСП ритмів β -діапазону УП ($R= -0,29$, $p<0,05$) і АСП ритмів β -діапазону ІІ ($R= -0,33$, $p<0,05$). Вище вказані параметри також корелювали з рівнем неврологічного дефіциту за NIHSS на 30, 90 і 180 добу захворювання.

Рівень неврологічного дефіциту <5 балів за NIHSS на 180 добу МПП зареєстрований у 47 (78,3%) пацієнтів, ≥ 5 балів за NIHSS – у 13 (21,7%) хворих. Встановлено, що хворі МПП з рівнем неврологічного дефіциту за NIHSS <5 балів на 180 добу достовірно відрізнялися на 10 добу захворювання більш високими значеннями АСП ритмів $\alpha 1$ -піддіапазону УП, АСП ритмів $\alpha 2$ -піддіапазону УП, АСП ритмів α -діапазону УП, АСП ритмів $\beta 1$ -піддіапазону УП, АСП ритмів β -діапазону УП, АСП ритмів $\alpha 2$ -піддіапазону ІІ, АСП ритмів $\beta 1$ -піддіапазону ІІ і АСП ритмів β -піддіапазону ІІ.

Показники ВСП й інтегральні коефіцієнти перевершували АСП різних ритмів ЕЕГ-патерну УП та ІІ за силою кореляційних взаємозв'язків з рівнем неврологічного дефіциту на 10, 30, 90 та 180 добу МПП. Найбільш міцні

кореляційні взаємозв'язки з рівнем неврологічного дефіциту за NIHSS на 10 добу МПП виявлені у наступних показників: ВСП ритмів δ -діапазону УП ($R=+0,58$, $p<0,05$), ВСП ритмів δ -діапазону ІП ($R=+0,49$, $p<0,05$), ВСП ритмів $\theta 2$ -піддіапазону ІП ($R=+0,40$, $p<0,05$), ВСП ритмів θ -діапазону ІП ($R=+0,39$, $p<0,05$), DAR УП ($R=+0,56$, $p<0,05$), DAR ІП ($R=+0,48$, $p<0,05$), DTABR УП ($R=+0,52$, $p<0,05$) і DTABR ІП ($R=+0,50$, $p<0,05$). Значення ВСП повільнохвильової активності також корелювали з рівнем неврологічного дефіциту на 30, 90 і 180 добу МПП, тоді як ВСП ритмів α -, β -діапазонів на 10 добу захворювання не були пов'язані з рівнем неврологічного дефіциту на 180 добу МПП.

Встановлено, що хворі на МПП з рівнем неврологічного дефіциту за NIHSS <5 балів на 180 добу достовірно відрізнялися на 10 добу захворювання більш високими значеннями ВСП δ - УП, ВСП $\theta 1$ - УП, ВСП $\theta 2$ - УП, ВСП θ - УП, ВСП α - УП, ВСП δ - ІП, ВСП $\theta 1$ - ІП, ВСП $\theta 2$ - ІП, ВСП θ - ІП, ВСП α - ІП, а також DAR УП, DTABR УП, TAR УП, DAR ІП і DTABR ІП.

Встановлено, що рівень інвалідизації за mRS на 180 добу МПП найбільш тісно взаємопов'язаний з наступними параметрами спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку на 10 добу захворювання: АСП ритмів $\alpha 2$ -піддіапазону УП ($R= -0,39$, $p<0,05$), АСП ритмів $\alpha 2$ -піддіапазону ІП ($R= -0,39$, $p<0,05$), АСП ритмів α -діапазону УП ($R= -0,39$, $p<0,05$), АСП ритмів α -діапазону ІП ($R= -0,36$, $p<0,05$), АСП ритмів $\beta 1$ -піддіапазону УП ($R= -0,47$, $p<0,05$), АСП ритмів $\beta 1$ -піддіапазону ІП ($R= -0,39$, $p<0,05$), АСП ритмів β -діапазону УП ($R= -0,44$, $p<0,05$), АСП ритмів β -діапазону ІП ($R= -0,38$, $p<0,05$).

Хворі на МПП з рівнем інвалідизації за mRS <3 балів на 180 добу достовірно відрізнялися на 10 добу захворювання більш високими значеннями АСП ритмів $\alpha 1$ -піддіапазону УП, АСП ритмів $\alpha 2$ -піддіапазону УП, АСП ритмів α -діапазону УП, АСП ритмів $\beta 1$ -піддіапазону УП, АСП ритмів β -діапазону УП, АСП ритмів $\alpha 2$ -піддіапазону ІП, АСП ритмів α -діапазону ІП, АСП ритмів $\beta 1$ -піддіапазону ІП, АСП ритмів β -діапазону ІП.

Виявлено, що з рівнем інвалідизації на 180 добу МПП найбільш тісно пов'язані значення ВСП ритмів δ -піддіапазону УП ($R=+0,41$, $p<0,05$), ВСП ритмів δ -піддіапазону ІП ($R=+0,43$, $p<0,05$), ВСП ритмів $\theta 1$ -піддіапазону УП ($R=+0,42$, $p<0,05$), ВСП ритмів $\theta 1$ -піддіапазону ІП ($R=+0,46$, $p<0,05$), ВСП ритмів $\theta 2$ -піддіапазону УП ($R=+0,38$, $p<0,05$), ВСП ритмів $\theta 2$ -піддіапазону ІП ($R=+0,42$, $p<0,05$), ВСП ритмів θ -піддіапазону УП ($R=+0,41$, $p<0,05$), ВСП ритмів θ -піддіапазону ІП ($R=+0,43$, $p<0,05$), а також й інтегральні коефіцієнти DAR УП ($R=+0,41$, $p<0,05$), DAR ІП ($R=+0,45$, $p<0,05$), DTABR УП ($R=+0,52$, $p<0,05$), DTABR ІП ($R=+0,51$, $p<0,05$), TAR УП ($R=+0,41$, $p<0,05$) і TAR ІП ($R=+0,41$, $p<0,05$).

Пацієнти з рівнем інвалідизації за mRS <3 балів на 10 добу захворювання достовірно відрізнялися більш високими значеннями ВСП ритмів δ -діапазону УП, ВСП ритмів $\theta 1$ -піддіапазону УП, ВСП ритмів $\theta 2$ -піддіапазону УП, ВСП ритмів θ -діапазону УП, ВСП ритмів α -діапазону УП, ВСП ритмів δ -діапазону ІП, ВСП ритмів $\theta 1$ -піддіапазону ІП, ВСП ритмів $\theta 2$ -піддіапазону ІП,

ВСП ритмів θ -діапазону III, ВСП ритмів α -діапазону III, а також DAR УП, DTABR УП, TAR УП, DAR III і DTABR III.

Проведено дослідження сироваткової концентрації мелатоніну, рівня серотоніну в плазмі крові та їх співвідношення у 77 хворих (55 чоловіків та 22 жінок, середній вік $57,9 \pm 0,9$ років) на 10-30 добу МППІ в ранньому відновному періоді.

Виявили достовірні взаємозв'язки між наступними показниками: «рівень серотоніну в плазмі крові на 10 добу – динаміка mRS на 30-90 добу» ($R=+0,37$, $p<0,05$), «сироваткова концентрація мелатоніну на 10 добу – динаміка mRS на 30-90 добу» ($R= -0,23$, $p<0,05$), «СМС на 10 добу – динаміка mRS на 30-90 добу» ($R= -0,40$, $p<0,05$). Таким чином, рівень серотоніну в плазмі крові на 10 добу МППІ прямо корелює з динамікою бала за модифікованою шкалою Ренкіна на 30-90 добу, тоді як кореляційний взаємозв'язок сироваткової концентрації мелатоніну та СМС на 10 добу МППІ з вказаною вище динамікою бала за модифікованою шкалою Ренкіна носить зворотній характер.

Також виявлені статистичні кореляційні взаємозв'язки між наступними показниками: «рівень серотоніну в плазмі крові на 30 добу – VI score на 90 добу» ($R=+0,38$, $p<0,05$), «рівень серотоніну в плазмі крові на 30 добу – VI score на 180 добу» ($R=+0,40$, $p<0,05$), «значення СМС на 30 добу – NIHSS score на 180 добу» ($R=+0,29$, $p<0,05$), «значення СМС на 30 добу – mRS score на 90 добу» ($R=+0,29$, $p<0,05$), «значення СМС на 30 добу – mRS score на 180 добу» ($R=+0,32$, $p<0,05$), «значення СМС на 30 добу – VI score на 90 добу» ($R= -0,42$, $p<0,05$), «значення СМС на 30 добу – VI score на 180 добу» ($R= -0,32$, $p<0,05$).

Проведено вивчення взаємозв'язку динаміки рівня серотоніну в плазмі крові (Δ СЕ 10-30), сироваткової концентрації мелатоніну (Δ МЕ 10-30) та співвідношення мелатоніну й серотоніну (Δ СМС 10-30) з 10 по 30 добу МППІ зі значеннями балів за NIHSS, VI, mRS та їх змінами в ранньому відновному періоді захворювання. Виявлені достовірні кореляційні взаємозв'язки між наступними ознаками: « Δ СЕ 10-30 – NIHSS score на 90 добу» ($R= -0,37$, $p<0,05$), « Δ СЕ 10-30 – mRS score на 90 добу» ($R= -0,34$, $p<0,05$), « Δ СЕ 10-30 – mRS score на 180 добу» ($R= -0,32$, $p<0,05$), « Δ СЕ 10-30 – VI score на 90 добу» ($R=+0,49$, $p<0,05$), « Δ СЕ 10-30 – VI score на 180 добу» ($R=+0,37$, $p<0,05$), « Δ СЕ 10-30 – динаміка mRS на 10-90 добу» ($R= -0,35$, $p<0,05$), « Δ СЕ 10-30 – динаміка mRS на 10-180 добу» ($R= -0,32$, $p<0,05$), « Δ СЕ 10-30 – динаміка mRS на 30-90 добу» ($R= -0,39$, $p<0,05$), « Δ СЕ 10-30 – динаміка mRS на 30-180 добу» ($R= -0,38$, $p<0,05$), « Δ МЕ 10-30 – VI score на 180 добу» ($R=+0,24$, $p<0,05$), « Δ МЕ 10-30 – динаміка NIHSS score на 30-180 добу» ($R= -0,29$, $p<0,05$), « Δ СМС 10-30 – NIHSS score на 180 добу» ($R=+0,28$, $p<0,05$), « Δ СМС 10-30 – mRS score на 90 добу» ($R=+0,34$, $p<0,05$), « Δ СМС 10-30 – VI score на 90 добу» ($R= -0,41$, $p<0,05$), « Δ СМС 10-30 – динаміка mRS на 10-90 добу» ($R=+0,29$, $p<0,05$), « Δ СМС 10-30 – динаміка mRS на 30-90 добу» ($R=+0,34$, $p<0,05$).

Таким чином, збільшення рівня серотоніну в плазмі крові з 10 на 30 добу МППІ асоційоване з високим ступенем активності повсякденної життєдіяльності на 90, 180 добу, низькими рівнями неврологічного дефіциту та інвалідизації на

90 добу, а також більш вираженим зниженням балів за mRS на 90, 180 добу захворювання, тоді як збільшення співвідношення мелатоніну та серотоніну з 10 на 30 добу МПП взаємопов'язано з більш низьким ступенем активності повсякденної життєдіяльності на 90, 180 добу, більш високими рівнями неврологічного дефіциту на 180 добу та інвалідизації на 90 добу захворювання, а також менш вираженим зниженням балів за mRS на 90 добу.

На підставі порівняльного ROC-аналізу встановлено, що найбільш інформативними параметрами для прогнозування помірної й вираженої інвалідизації в формі значення за mRS ≥ 3 балів на 90 добу МПП є наступні (в порядку спадання прогностичної значимості): рівень СМС на 30 добу (AUC = 0,81, $p < 0,05$), вміст серотоніну в плазмі крові на 30 добу (AUC = 0,69, $p < 0,05$), динаміка рівня СМС на 30 добу (AUC = 0,67, $p < 0,05$), вміст серотоніну в плазмі крові на 30 добу (AUC = 0,65, $p < 0,05$) та динаміка сироваткової концентрації мелатоніну на 30 добу (AUC = 0,64, $p < 0,05$).

Найбільш інформативними параметрами для прогнозування значення за mRS ≥ 3 балів на 180 добу також є рівень СМС на 30 добу (AUC = 0,78, $p < 0,05$), вміст серотоніну в плазмі крові на 30 добу (AUC = 0,74, $p < 0,05$), динаміка сироваткової концентрації мелатоніну на 30 добу (AUC = 0,67, $p < 0,05$), динаміка рівня серотоніну в плазмі крові на 30 добу (AUC = 0,67, $p < 0,05$), динаміка СМС на 30 добу (AUC = 0,66, $p < 0,05$) та сироваткова концентрація мелатоніну на 30 добу (AUC = 0,66, $p < 0,05$).

Встановлено, що прогностичними критеріями значення mRS ≥ 3 балів на 180 добу МПП виступають: рівень СМС на 30 добу $> 212,0$ (чутливість – 100,0%, специфічність – 73,3%), динаміка СМС на 10-30 добу $> 1,019$ (чутливість – 60,0%, специфічність – 84,1%), сироваткова концентрація мелатоніну на 30 добу $\leq 29,1$ пг/мл (чутливість – 60,0%, специфічність – 79,7%) та динаміка сироваткової концентрації мелатоніну на 10-30 добу $\leq 0,382$ (чутливість – 100,0%, специфічність – 48,4%), тоді як вміст серотоніну в плазмі крові на 30 добу $> 0,15$ мкмоль/л (чутливість – 60,0%, специфічність – 86,7%) та його динаміка на 10-30 добу $\leq -0,318$ (чутливість – 60,0%, специфічність – 84,1%) асоційовані зі значенням mRS ≤ 3 балів на 180 добу захворювання.

Таким чином, прогностично несприятливими для функціонального виходу раннього відновного періоду МПП є зниження сироваткової концентрації мелатоніну на 30 добу або його підвищення не більше, ніж на 38,2% від рівня на 10 добу захворювання, що дозволяє розглядати зазначені варіанти динаміки мелатоніну в якості маркерів недостатності зазначеної системи ендогенного антиоксидантного захисту та підстави для більш інтенсивної нейрометаболическої й антиоксидантної терапії у даного контингенту хворих.

Серед досліджуваних показників найбільш висока інформативність для прогнозування функціонального виходу раннього відновного періоду МПП за результатами даного дослідження встановлена для співвідношення мелатоніну та серотоніну на 30 добу захворювання (AUC = 0,81 проти 0,45 і 0,69 для мелатоніну та серотоніну відповідно, $p < 0,05$), що обґрунтовує доцільність використання зазначеного критерію в якості сурогатного маркера об'єктивізації взаємозв'язку

мелатоніну та його метаболічного попередника – серотоніну у хворих на МПП для прогнозування виходу раннього відновного періоду захворювання.

Встановлено предикторну цінність вч-СРП, ММП-9, ВЕФР-1, НСЕ, sPLA2 у хворих на МПП в ранньому відновному періоді захворювання. Рівень ВЕФР-1 був вірогідно вищим у хворих на МПП ніж у пацієнтів із ГХ II стадії та здорових осіб. Аналогічна тенденція була встановлена для ММП-9 та вч-СРП. Навпроти, рівень НСЕ вірогідно не змінювався у пацієнтів на ГХ II стадії у порівнянні із здоровими особами. Однак, на 10 добу після перенесеного мозкового інсульту відмічалось вірогідне підвищення цього біомаркера у порівнянні як зі здоровими особами, так й з хворими на ГХ II стадії. Щодо вмісту sPLA2 було встановлено негативну динаміку у хворих на МПП у порівнянні із здоровими особами та пацієнтами на ГХ II стадії. Таким чином, рівень sPLA2 був критично нижчим у хворих із мозковим інсультом.

Для визначення найбільш важливих факторів, які вносили вплив на величини біологічних маркерів в когорті хворих на МПП було виконано зіставлення коефіцієнтів регресії β за методом Вальда. Аналіз отриманих даних показав, що найбільший внесок в підвищення циркулюючого рівня ВЕФР-1 мають наступні фактори: ЦД 2 типу ($\beta=5,64$; 95% ДІ = 4,48 – 6,33; $Waldx^2 = 7,20$; $p=0,001$), величина систолічного АТ ($\beta=4,50$; 95% ДІ = 3,12 – 6,28; $Waldx^2 = 4,17$; $p=0,001$), величина діастолічного АТ ($\beta=4,80$; 95% ДІ = 3,90 – 5,40; $Waldx^2 = 4,30$; $p=0,001$), NIHSS score ($\beta=5,80$; 95% ДІ = 3,20 – 7,40; $Waldx^2 = 4,90$; $p=0,001$), mRS score ($\beta=5,60$; 95% ДІ = 4,10 – 7,20; $Waldx^2 = 4,50$; $p=0,001$), BI score ($\beta=-4,11$; 95% ДІ = -6,30 – -1,12; $Waldx^2 = 6,10$; $p<0,05$), ММП-9 ($\beta=2,10$; 95% ДІ = 1,20 – 3,10; $Waldx^2 = 0,80$; $p<0,05$), вч-СРП ($\beta=1,80$; 95% ДІ = 0,70 – 3,10; $Waldx^2 = 0,65$; $p<0,05$), концентрація sPLA2 ($\beta=-0,72$; 95% ДІ = -1,30 – 0,20; $Waldx^2 = 0,05$; $p=0,24$) та НСЕ ($\beta=0,10$; 95% ДІ = -1,00 – 1,10; $Waldx^2 = 0,02$; $p=0,26$), товщина ІМС загальної сонної артерії ($\beta=0,40$; 95% ДІ = 0,10 – 0,70; $Waldx^2 = 0,03$; $p=0,12$), прихильність до паління ($\beta=-0,44$; 95% ДІ = -0,54 – 0,27; $Waldx^2 = 0,12$; $p=0,044$), чоловіча стать ($\beta=0,20$; 95% ДІ = 0,10 – 0,40; $Waldx^2 = 0,06$; $p<0,05$), рівень холестерину ЛПНЩ в крові ($\beta=0,60$; 95% ДІ = 0,30 – 1,00; $Waldx^2 = 0,11$; $p=0,016$).

Для рівня ММП-9 найбільш вагомими факторами впливу були BI ($\beta=-7,25$; 95% ДІ = -5,20 – -9,10; $Waldx^2 = 10,5$; $p=0,001$), NIHSS score ($\beta=6,90$; 95% ДІ = 4,80 – 8,70; $Waldx^2 = 10,3$; $p=0,001$), mRS score ($\beta=5,10$; 95% ДІ = 2,55 – 7,80; $Waldx^2 = 8,6$; $p=0,001$), ЦД 2 типу ($\beta=4,4$; 95% ДІ = 3,24 – 5,60; $Waldx^2 = 7,4$; $p=0,001$), вік хворих ($\beta=2,20$; 95% ДІ = 1,80 – 2,80; $Waldx^2 = 3,6$; $p=0,003$), рівень ВЕФР-1 ($\beta=3,80$; 95% ДІ = 2,40 – 5,30; $Waldx^2 = 6,30$; $p=0,012$), прихильність до паління ($\beta=1,22$; 95% ДІ = 1,05 – 1,39; $Waldx^2 = 3,42$; $p=0,003$), концентрація sPLA2 ($\beta=-1,60$; 95% ДІ = -2,6 – -0,40; $Waldx^2 = 1,5$; $p=0,001$) та НСЕ ($\beta=1,50$; 95% ДІ = 1,22 – -1,90; $Waldx^2 = 1,7$; $p=0,012$), вч-СРП ($\beta=1,44$; 95% ДІ = 1,12 – 1,67; $Waldx^2 = 4,90$; $p=0,003$), величина систолічного АТ ($\beta=1,32$; 95% ДІ = 1,08 – 1,56; $Waldx^2 = 2,50$; $p=0,001$), рівень холестерину ЛПНЩ в крові ($\beta=1,02$; 95% ДІ = 1,00 – 1,05; $Waldx^2 = 1,10$; $p<0,05$).

Найбільш значний вплив на рівень вч-СРП здійснювали NIHSS score ($\beta=10,4$; 95% ДІ = 9,90 – 11,50; $Waldx^2 = 10,10$; $p=0,001$), mRS score ($\beta=9,1$;

95% ДІ = 7,40 – 10,80; $Waldx^2 = 8,9$; $p=0,001$), ВІ ($\beta=-8,80$; 95% ДІ = -10,40 – -6,50; $Waldx^2 = 9,1$; $p=0,001$), ММП-9 ($\beta=5,27$; 95% ДІ = 4,10 – 6,70; $Waldx^2 = 6,50$; $p=0,001$), вміст НСЕ ($\beta=7,15$; 95% ДІ = 4,90 – 9,20; $Waldx^2 = 9,20$; $p=0,001$), концентрація sPLA2 ($\beta=-4,90$; 95% ДІ = 6,10 – -2,10; $Waldx^2 = 5,70$; $p=0,001$), рівень ВЕФР-1 ($\beta=6,20$; 95% ДІ = 5,90 – 6,60; $Waldx^2 = 8,8$; $p=0,001$), товщина ІМС загальної сонної артерії ($\beta=6,02$; 95% ДІ = 5,87 – 6,27; $Waldx^2 = 8,11$; $p=0,001$), ЦД 2 типу ($\beta=3,20$; 95% ДІ = 3,00 – 3,40; $Waldx^2 = 5,1$; $p=0,001$), вік хворих ($\beta=2,30$; 95% ДІ = 2,15 – 2,50; $Waldx^2 = 4,6$; $p=0,01$), прихильність до паління ($\beta=2,24$; 95% ДІ = 2,10 – 2,21; $Waldx^2 = 7,6$; $p=0,001$).

На рівень циркулюючої НСЕ здійснювали вплив NIHSS score ($\beta=9,8$; 95% ДІ = 7,80 – 11,10; $Waldx^2 = 9,3$; $p=0,001$), mRS score ($\beta=9,0$; 95% ДІ = 7,20 – 10,90; $Waldx^2 = 8,7$; $p=0,001$), концентрація sPLA2 ($\beta=-6,7$; 95% ДІ = -9,5 – -3,6; $Waldx^2 = 7,1$; $p=0,001$), ВІ ($\beta=-7,4$; 95% ДІ = -8,50 – -6,10; $Waldx^2 = 6,3$; $p=0,001$), ВЕФР-1 ($\beta=5,2$; 95% ДІ = 3,60 – 6,70; $Waldx^2 = 7,2$; $p=0,001$), ММП-9 ($\beta=3,9$; 95% ДІ = 2,70 – 5,10; $Waldx^2 = 4,5$; $p=0,001$), ЦД 2 типу ($\beta=2,1$; 95% ДІ = 0,90 – 3,50; $Waldx^2 = 3,1$; $p=0,001$) та вч-СРП ($\beta=1,7$; 95% ДІ = 0,80 – 2,60; $Waldx^2 = 3,2$; $p=0,001$).

На рівень sPLA2 впливали NIHSS score ($\beta=9,80$; 95% ДІ = 5,30 – 13,20; $Waldx^2 = 8,7$; $p=0,001$), mRS score ($\beta=9,0$; 95% ДІ = 7,60 – 10,50; $Waldx^2 = 8,3$; $p=0,001$), наявність ЦД 2 типу ($\beta=9,0$; 95% ДІ = 7,60 – 10,50; $Waldx^2 = 8,3$; $p=0,001$), прихильність до паління ($\beta=2,1$; 95% ДІ = 1,30 – 2,9; $Waldx^2 = 1,2$; $P<0,05$), концентрація НСЕ ($\beta=-6,7$; 95% ДІ = -9,5 – -3,6; $Waldx^2 = 7,1$; $p=0,001$), ВІ ($\beta=-7,4$; 95% ДІ = -8,50 – -6,10; $Waldx^2 = 6,3$; $p=0,001$), ВЕФР-1 ($\beta=-0,72$; 95% ДІ = -1,30 – 0,20; $Waldx^2 = 0,05$; $p=0,24$), ММП-9 ($\beta=3,9$; 95% ДІ = 2,70 – 5,10; $Waldx^2 = 4,5$; $p=0,001$), вч-СРП ($\beta=1,7$; 95% ДІ = 0,80 – 2,60; $Waldx^2 = 3,2$; $p=0,001$) та вік ($\beta=1,2$; 95% ДІ = 0,80 – 1,50; $Waldx^2 = 1,1$; $p=0,001$).

Таким чином, у хворих на МПП рівні біологічних маркерів системної запальної реакції, васкулярного ремоделювання, нейронального ушкодження та неоваскулогенезу більшою мірою залежать від важкості інсульту, яка оцінена за допомогою NIHSS, ВІ, mRS, а також залежить від віку хворого, величини системного АТ та коморбідних станів, включаючи ЦД та ожиріння.

Через 180 днів спостереження виявилось, що у загальній когорті хворих на МПП рівень вч-СРП проявляв лише тенденцію до зниження. Навпроти, рівні ВЕФР-1 та ММП-9 знижувалися вірогідно на 49,7% та 37,8% відповідно. Проте, на 180 добу спостереження рівні ВЕФР-1 та ММП-9 були вірогідно вищими за такі, що реєструються у осіб з ГХ II стадії, тоді як концентрація вч-СРП к цьому періоду була відновлена. Необхідно відзначити, що для всіх біомаркерів, що вивчалися протягом 180 днів спостереження, прикінцевий рівень був вищим за такий, що спостерігався у здорових осіб.

Пацієнти зі сприятливим та відносно сприятливим прогнозом були зіставлені друг з другом за демографічними показниками, латералізацією інфаркту мозку, етіологією МІ, важкістю АГ, ІМТ, прихильністю до паління, sPLA2, холестерину ЛПНЩ, глюкози натще та тригліцеридів. Однак, у пацієнтів із відносно сприятливим перебігом інсульту відмічалися більші значення за NIHSS та mRS, а

також нижчий ВІ. Крім того, в когорті пацієнтів із відносно сприятливим перебігом інсульту вірогідно частіше зустрічався ЦД 2 типу, а також рівні вч-СРП, ВЕФР-1, ММП-9, ЗХ та НСЕ були вірогідно вищими за такі, які детектувалися у когорті хворих із сприятливим перебігом мозкового інсульту.

Через 180 діб спостереження було зареєстровано вірогідне зниження рівнів ВЕФР-1 та ММП-9 у когорті хворих на МІПІ із сприятливим перебігом. Навпроти, вч-СРП проявляв тенденцію щодо зниження у хворих двох субкогорт. Таким чином, у хворих із відносно сприятливим перебігом інсульту спостерігається більш виразна негативна динаміка ВЕФР-1 та ММП-9, яка складає 52,3% і 40,1% відповідно.

На підставі цих даних було проведено логістичний регресійний аналіз, у якому в якості залежної змінної було відібрано наявність прогностично сприятливого перебігу мозкового інсульту. Серед найбільш впливових факторів, які обумовлюють прогностично сприятливий перебіг мозкового інсульту є пікова концентрація ВЕФР-1 <350 пг/мл (ВШ=1,12; 95% ДІ= 1,07 – 1,19; $p=0,001$), пікова концентрація ММП-9 <840 ммоль/л (ВШ=1,10; 95% ДІ=1,05 – 1,16; $p=0,001$), зниження сироваткового вмісту ВЕФР-1 на $>50\%$ від вхідного рівня через 180 діб (ВШ=1,14; $p=0,001$), зниження сироваткового вмісту ММП-9 на $>40\%$ від вхідного рівня через 180 діб (ВШ=1,05; $p=0,012$), відсутність ЦД 2 типу в анамнезу (ВШ=1,14; $p=0,001$).

Отримані результати обґрунтовують доцільність визначення предикторної цінності динаміки рівня ВЕФР-1, яке проведено у 75 пацієнтів. На 10 добу МІПІ рівень ВЕФР-1 в сироватці крові обстежуваних хворих складав 463,4 (334,7; 594,1) пг/мл. На 30 добу зареєстровано зниження вказаного показника до 346,4 (223,7; 485,7) пг/мл, значення Δ ВЕФР-1 складало $-0,25$ ($-0,42$; $-0,12$).

Відносно сприятливі варіанти виходу раннього відновного періоду МІПІ у вигляді значення ≥ 3 бали за mRS на 180 добу, індексу ВІ <100 балів і NIHSS ≥ 4 балів на 180 добу захворювання були зареєстровані відповідно у 17 (22,7%), 11 (14,7%) і 16 (21,3%) пацієнтів. Встановлено, що найбільш інформативним параметром для прогнозування функціонального виходу раннього відновного періоду МІПІ є коефіцієнт Δ ВЕФР-1, що відображає інтенсивність неоангіогенезу на підставі оцінки динаміки сироваткової концентрації ВЕФР-1. На підставі ROC-аналізу встановлено, що значення Δ ВЕФР-1 $\leq -0,232$ виступає предиктором оцінки за NIHSS ≥ 4 балів на 180-у добу захворювання (AUC = 0,74, $p<0,05$; чутливість – 92,3%, специфічність – 54,3%). Таким чином, зниження рівня Δ ВЕФР-1 з 10 на 30 добу МІПІ більш, ніж на 23,2%, відображає недостатню інтенсивність неоангіогенезу у хворих МІПІ і обумовлює гірший функціональний результат раннього відновного періоду захворювання.

Визначено, що хворі на МІПІ, у яких значення за NIHSS на 180 добу інсульту складала ≥ 4 балів, на 10 добу захворювання відрізнялися більш низьким значенням коефіцієнту Δ ВЕФР-1 в порівнянні з пацієнтами, у яких значення за NIHSS на 180 добу МІПІ складала <4 балів ($-0,34$ ($-0,51$; $-0,28$) проти $-0,20$ ($-0,39$; $-0,11$), $p=0,009$).

Виявлено достовірний позитивний кореляційний зв'язок між вмістом НСЕ у сироватці крові та рівнем неврологічного дефіциту за NIHSS на 10 добу МПП ($R=+0,29$, $p<0,05$). Отримані результати підтверджують діагностичну значущість НСЕ в гострому періоді МПП й дозволяють розглядати вказаний показник в якості потенційного предиктору виходу раннього відновного періоду захворювання. Встановлено, що для хворих на МПП, у яких значення за NIHSS на 180 добу МПП складало ≥ 5 балів, на 10 добу захворювання був притаманний вищий сироватковий рівень НСЕ у порівнянні з пацієнтами, у яких значення за NIHSS на 180 добу МПП складала < 5 балів (3,86 (3,25; 4,57) мкг/л проти 1,51 (0,56; 2,36) мкг/л, $p=0,029$). На підставі ROC-аналізу встановлено, що рівень НСЕ в сироватці крові $> 2,95$ мкг/л (AUC = 0,81, $p<0,05$; чутливість – 80,0%, специфічність – 82,3%) на 10 добу захворювання виступає предиктором оцінки за NIHSS ≥ 5 балів на 180 добу МПП.

Відносно сприятливі варіанти функціонального виходу раннього відновного періоду МПП у вигляді значень за mRS ≥ 3 бали та за BI < 100 балів на 180 добу МПП були зареєстровані у 10 (13,9%) та 12 (16,7%) пацієнтів відповідно. Встановлено, що хворі на МПП, у яких значення за mRS на 180 добу захворювання склали ≥ 3 бали відрізнялися більш високим сироватковим рівнем НСЕ у порівнянні з пацієнтами зі значеннями за mRS < 3 балів (3,54 (2,29; 4,44) мкг/л проти 1,56 (0,59; 2,58) мкг/л, $p<0,05$). На підставі ROC-аналізу встановлено, що рівень НСЕ $> 1,4$ мкг/л на 10 добу МПП виступає предиктором значення ≥ 3 бали за mRS на 180 добу захворювання (чутливість – 90,0%, специфічність – 45,2%). Показник НСЕ був менш інформативним для прогнозування рівня функціональної незалежності за BI (AUC=0,64, $p<0,05$).

Розроблено математичну модель для прогнозування рівня інвалідизації на 180 добу МПП, вигляд якої наступний:

$$\beta = 0,66 * VAR1 + 0,17 * VAR2 - 6,81, \text{ де}$$

VAR1 – NIHSS score на 10 добу МПП (бали);

VAR2 – сироваткова концентрація НСЕ (мкг/л).

На основі ROC-аналізу встановлено, що значення $\beta > -2,95$ виступає предиктором помірної інвалідизації в формі значення за mRS ≥ 3 бали на 180 добу МПП (AUC = 0,89, $p<0,05$; чутливість – 90,0%, специфічність – 71,0%). Точність прогнозування рівня інвалідизації на 180 добу хворих на МПП за допомогою розробленої математичної моделі складала 91,7%.

Проведено визначення предикторної цінності sPLA2 у 78 хворих на МПП в ранньому відновному періоді захворювання. Відносно сприятливі варіанти функціонального виходу раннього відновного періоду МПП у вигляді за mRS ≥ 3 бали та BI < 100 балів були зареєстровані відповідно у 19 (24,3%) та 15 (19,2%) пацієнтів. ГЦВП були зареєстровані у 6 пацієнтів (7,7%), при цьому у 1 (1,3%) – транзиторна ішемічна атака (ТІА), у 5 (6,4%) – повторний МПП, в т.ч. у 1 – з летальним виходом.

Визначено, що сироваткова концентрація sPLA2 найбільш інформативна для прогнозування ГЦВП (AUC = 0,67) і рівень даного показника > 7500 пг/мл є предиктором ТІА/МПП у ранньому відновному періоді МПП (чутливість 66,7%,

специфічність 73,6%). Частота ГЦВП у групі хворих на МПП та рівнем sPLA2 >7500 пг/мл на 10 добу захворювання (23 пацієнта) складала 17,4%, що перевищувало частоту ГЦВП у групі хворих на МПП та рівнем sPLA2 ≤7500 пг/мл на 10 добу захворювання (55 осіб) в 4,8 рази.

Нами також розроблено математичну модель для оцінки ризику ГЦВП в ранньому відновному періоді МПП:

$\beta = 0,00007 * (\text{сироватковий рівень sPLA2 на 10 добу МПП, пг/мл}) - 0,27 * (\text{сироваткова концентрація ліпопротеїдів низької щільності, г/л}) - 1,76.$

Значення $\beta > -2,72$ виступає предиктором ГЦВП у ранньому відновному періоді МПП (чутливість 83,3%, специфічність 59,7%, точність прогнозування 93,6%, AUC = 0,72). Аналіз отриманої моделі свідчить про те, що зі збільшенням ризику ГЦВП у ранньому відновному періоді МПП спостерігається асоційоване підвищення сироваткового рівня sPLA2 на тлі зниження рівня ЛПНЩ.

На підставі проведеного дослідження доведена предикторна цінність гуморальних біологічних маркерів ремоделювання судинної стінки (ММП-9), неоваскуляризації (ВЕФР-1), ступеня ушкодження мозкової тканини (НСЕ) та активності атерогенезу (sPLA2) у хворих на МПП в ранньому відновному періоді захворювання, що дозволило розробити інформативні прогностичні критерії, необхідні для визначення ефективних лікувально-реабілітаційних та профілактичних заходів.

Нами були розроблені критерії розподілу хворих на клініко-реабілітаційні групи (КРГ) з використанням сучасних шкал (NIHSS; BI, mRS). Розподілення хворих на КРГ дозволяє диференційовано застосовувати лікувально-реабілітаційні заходи, визначати необхідні методики та прогнозувати працездатність, яка залежить від ступеню післяінсультних розладів до моменту надходження хворого в стаціонарне відділення реабілітації, супутньої соматичної патології, характеру та перебігу основного судинного захворювання.

Також нами була розроблена схема організації реабілітаційної допомоги хворим з інсультом на всіх етапах реабілітації, починаючи з гострого періоду захворювання, до резидуального періоду, терміном до трьох років після перенесеного інсульту для хворих чотирьох КРГ.

У цій схемі закладені всі основні принципи реабілітації та розроблені нами програми диференційованого застосування лікувально-реабілітаційних заходів для кожної КРГ хворих, які перенесли МПП.

Крім того, нами були розроблені критерії виходу реабілітаційного лікування хворих, які перенесли МПП: сприятливий вихід при наступних показниках – NIHSS <5 балів; BI – 100 балів, mRS – 0-2 бали; відносно сприятливий вихід – NIHSS ≥5 балів, BI ≤95 балів, mRS ≥3 бали.

Нами було проведено комплексне дослідження та реабілітаційне лікування 375 хворих, які перенесли МПП та знаходилися у ранньому відновному періоді захворювання.

У першу КРГ увійшли – 127 (33,9%) хворих на МПП, у яких ступінь післяінсультних розладів була легка (стан за шкалами: NIHSS \leq 7 балів, BI >75 балів, mRS – 1-2 бали); супутня патологія серця та ЦД відсутні. Результати лікування хворих першої КРГ були наступними: сприятливий вихід – у 113 (89,0%) пацієнтів, відносно сприятливий – тільки у 14 (11,0%).

Друга КРГ складалася з 157 (41,9%) хворих, у яких ступінь післяінсультних розладів була легка (стан за шкалами: NIHSS \leq 7 балів, BI >75 балів, mRS – 1-2 бали); супутня соматична патологія. Результати реабілітації хворих другої КРГ були наступними: сприятливий вихід – у 136 (87,2 %) пацієнтів, відносно сприятливий – у 20 (12,8 %).

У третю КРГ увійшли 47 (12,5%) хворих на МПП, у яких ступінь післяінсультних розладів була помірною та виражена (стан за шкалами: NIHSS >7 балів, BI >45, але <75 балів, mRS – 3-4 бали); супутня патологія серця та ЦД були відсутні. Результати реабілітації хворих третьої КРГ були наступними: сприятливий вихід – у 15 (31,9%) пацієнтів, відносно сприятливий – у 32 (68,1%).

У четверту КРГ увійшли 44 (11,7%) хворих, у яких ступінь післяінсультних розладів була помірною та виражена (стан за шкалами: NIHSS >7 балів, BI >45, але <75 балів, mRS – 3-4 бали); мала місце супутня соматична патологія. Результати реабілітації хворих четвертої КРГ були наступними: сприятливий вихід – у 13 (29,5%) пацієнтів, відносно сприятливий – у 31 (70,5%).

Внаслідок комплексних реабілітаційних заходів з 200 (53,3%) хворих працездатного віку до праці виписали 181 пацієнта, це склало 48,4% від загальної кількості досліджуваних хворих (375), і тільки 19 (5,08%) хворих залишились непрацездатними.

Нами було проведено дослідження показників ЯЖ та їх динаміка за допомогою опитувальника SF-36v2 у 85 хворих на МПП у ранньому відновному періоді, з них: 59 чоловіків та 26 жінок, середній вік – $58,12 \pm 0,79$ років.

Показники ЯЖ у хворих МПП на 10 добу захворювання були знижені за всіма шкалами SF-36v2. Більшість показників знаходиться в діапазоні від 35 до 50 балів, що на 50% нижче норми.

Дуже низькими були показники рольового фізичного та емоційного стану (29-32 бала зі 100), що враховувалося під час планування реабілітаційних заходів.

Низький фізичний компонент ЯЖ ($38,56 \pm 0,89$) свідчив про те, що повсякденна діяльність значно обмежена фізичним станом пацієнта, а емоційний ($39,91 \pm 1,22$) – наявністю депресивних та тривожних переживань.

Середній сумарний бал за 8 шкалами опитувальника SF-36v2 достовірно збільшився на 180 добу ($p < 0,05$).

Найбільш достовірно збільшення середнього сумарного балу до 180 доби спостерігалось за даними шкал: фізичного функціонування (PF), рольового функціонування, що зумовлене фізичним станом (RP), соціальне функціонування (SF), рольове функціонування, що зумовлене емоціональним станом (RE).

У динаміці раннього відновного періоду МПП середній сумарний бал за NIHSS достовірно зменшився з $5,75 \pm 0,29$ до $2,35 \pm 0,24$ балів за рахунок відновлення рухових та афатичних розладів ($p < 0,001$), як і середній

сумарний бал за mRS – з $2,92 \pm 0,09$ до $1,33 \pm 0,12$ балів ($p < 0,001$), тоді як середній сумарний бал за VI достовірно збільшився з $66,18 \pm 2,16$ до $96,41 \pm 0,93$ балів ($p < 0,001$).

Спостерігався високий кореляційний зв'язок між показниками фізичного функціонування (PF), фізичним компонентом здоров'я (PCS) та NIHSS, mRS, VI.

Більшість показників якості життя продемонстрували високий кореляційний зв'язок з NIHSS. Показники життєвої активності (VT) та психічного здоров'я (MH) не мали кореляційного зв'язку з NIHSS, mRS, VI.

Відзначили високий зворотній кореляційний зв'язок між показниками шкал NIHSS, mRS та прямий кореляційний зв'язок – VI й показниками ЯЖ за опитувальником SF-36v2 на 180 добу захворювання ($p < 0,05$).

Під час зменшення неврологічного дефіциту та ступеня залежності від сторонньої допомоги у пацієнтів збільшувався фізичний та емоційний компоненти ЯЖ, його складові – фізичне та соціальне функціонування (PF і SF) за опитувальником SF-36v2. Під час зменшення неврологічного дефіциту спостерігалась тенденція до збільшення таких складових ЯЖ як: загальний стан здоров'я, життєва активність та психічне здоров'я.

Таким чином, у результаті проведеного дослідження виявили, що показники ЯЖ хворих за опитувальником SF-36v2 на 10 добу МПП були низькими як за фізичним (PCS = $38,56 \pm 0,89$ балів), так і за психологічним (MCS = $39,91 \pm 1,22$ балів) компонентами. При цьому, найбільш низькими були показники рольового фізичного (RP) та емоційного (RE) стану (29-32 бали зі 100). Отримані дані необхідно враховувати під час планування комплексних реабілітаційних заходів.

Виявили, що ЯЖ у пацієнтів не залежала від віку ($p > 0,05$). У чоловіків достовірно вищим був показник фізичного функціонування на 10, 30, 90 та 180 добу захворювання у порівнянні з жінками ($p < 0,05$). Також на 30 добу у чоловіків достовірно вищим був показник рольового функціонування, що зумовлене фізичним станом (RP) та фізичним компонентом здоров'я (PHS), а на 90 – інтенсивного болю (BP) ($p < 0,05$). У лівопівкульових пацієнтів, на 10 та 90 добу захворювання, достовірно якість життя була вища за показниками загального стану здоров'я (GH) та фізичного компонента здоров'я (PHS) ($p < 0,05$).

Фізичний компонент якості життя (PCS) та залежність від сторонньої допомоги (mRS, VI) у значній мірі залежать від вираженості неврологічного дефіциту (NIHSS) у пацієнтів, які перебувають у ранньому відновному періоді МПП.

Визначили достовірну динаміку поліпшення ЯЖ хворих у ранньому відновному періоді МПП за фізичним (PCS), психологічним (MCS) компонентами здоров'я та клініко-функціональним статусом ($p < 0,001$). Слід зазначити, що найбільш виражене збільшення даних показників спостерігалось на 30 добу (PCS з $38,56 \pm 0,89$ до $42,17 \pm 0,81$ та MCS з $39,91 \pm 1,22$ до $45,04 \pm 0,99$) захворювання з подальшою їх стабілізацією на 90 (PCS $44,24 \pm 0,84$, MCS $46,07 \pm 0,94$) та 180 (PCS $45,62 \pm 0,76$, MCS $47,89 \pm 0,95$), що ймовірно пов'язано з поверненням пацієнтів до їхнього звичайного соціально-побутового середовища.

Проведено порівняльний аналіз ефективності застосування препаратів ентроп та пірацетам у 70 хворих (44 чоловіки та 26 жінок) у віці від 40 до 73 років (середній вік $58,8 \pm 0,9$ років) у відновному періоді МПП. В першу (основну) клінічну групу увійшли 35 хворих у віці від 40 до 73 років (середній вік $59,7 \pm 1,5$ років). Пацієнти цієї групи – 23 чоловіки (65,7% спостережень) та 12 жінок (34,5% спостережень) в комплексній нейрореабілітаційній терапії отримували ентроп перорально в добовій дозі 200 мг, розділеної на 2 прийоми – вранці та в обід, протягом 30 днів. Комбінація ентропу з іншими ноотропами не використовувалася. Другу (контрольну) групу склали 35 пацієнтів (21 чоловік і 14 жінок) у віці від 46 до 69 років (середній вік $57,9 \pm 1,1$ років), які в якості ноотропного препарату отримували пірацетам парентерально в добовій дозі 3000 мг одноразово вранці протягом 30 днів.

На тлі комплексної терапії із застосуванням ентропу зареєстровано зниження рівня неврологічного дефіциту за NIHSS на 20,0% ($p < 0,01$) і збільшення рівня самообслуговування за VI – на 5,3% ($p < 0,01$). У контрольній групі рівень неврологічного дефіциту за NIHSS зменшився на 16,7% ($p < 0,01$), рівень самообслуговування за VI збільшився на 11,1% ($p < 0,01$). Після проведеної терапії досліджувані групи за рівнями неврологічного дефіциту, самообслуговування та інвалідизації достовірно не відрізнялися.

До лікування досліджувані групи хворих достовірно не відрізнялися за структурою вираженості когнітивних порушень й значенням за MMSE (23 (23; 24) бали в основній групі проти 24 (23; 24,5) балів – в контрольній, $p = 0,788$). В основній групі після проведеної терапії зареєстровано збільшення балів за MMSE на 13,0% ($p < 0,01$) за рахунок поліпшення більшості когнітивних доменів: пам'яті в 2 рази ($p < 0,01$), уваги та рахунку – на 33,3% ($p < 0,01$), орієнтації – на 12,5% ($p < 0,01$). У контрольній групі зареєстровано статистично значуще, але менш виражене, в порівнянні з основною групою, збільшення балів за MMSE ($\Delta\% + 4,2\%$, $p < 0,01$) за рахунок поліпшення таких когнітивних доменів, як пам'ять, увага та рахунок, орієнтація.

Початкове порушення оперативної пам'яті різного ступеня вираженості було верифіковано за даними тесту на запам'ятовування 10 слів (А. Р. Лурія, 1973) у хворих в основній та контрольній групах при відсутності статистично значущих відмінностей (відповідно 30,0 (22,0; 35,0) слів й 28,0 (23,5; 30,0) слів, $p = 0,338$). Після проведення комплексної терапії пацієнти основної групи достовірно відрізнялися більш високим значенням за тестом на запам'ятовування 10 слів (відповідно 35,0 (30,0; 40,0) проти 30,0 (23,5; 30,0), $p < 0,01$). В основній групі зафіксовано достовірне й більш виражене, в порівнянні з групою контролю, поліпшення інтегрального показника оперативної пам'яті ($\Delta\% + 16,7$ проти $\Delta\% + 7,1$, $p < 0,01$ для обох груп).

В основній групі через 30 днів відмічали статистично достовірне зниження ступеня вираженості астеничного синдрому, при цьому середній сумарний бал за Глобальною шкалою оцінки астенії в основній групі знизився на 33,3% ($p < 0,01$), в групі контролю – на 8,3 % ($p < 0,01$). Комплексний вплив ентропу на всі складові астеничного синдрому: зафіксовано достовірне зменшення

середнього сумарного балу за рахунок регресу фізичного ($\Delta\% - 33,3$, $p < 0,01$), інтелектуального ($\Delta\% - 33,3$, $p < 0,01$) та, в меншій мірі, психологічного ($\Delta\% - 33,3$, $p < 0,01$) компонентів астенії. Пацієнти відзначали зменшення стомлюваності та занепокоєння, поліпшення апетиту, пам'яті й уваги, нормалізацію сну. В основній групі відзначалася статистично достовірна редукція афективних порушень, що об'єктивізувалося зменшенням показника шкали Бека на 17,6% ($p < 0,01$) і відповідало даними суб'єктивних самозвітів пацієнтів. Зменшення вираженості депресивного синдрому були значно більш вираженими в основній групі.

В основній групі зареєстровано підвищення рівнів ВСП ритмів α -діапазону ($\Delta\% + 29,8$ в УП, $p < 0,01$; $\Delta\% + 40,8$ в ІІ, $p < 0,01$) на тлі редукції ВСП ритмів δ - ($\Delta\% - 58,7$ в УП, $p < 0,01$; $\Delta\% - 52,1$ в ІІ, $p < 0,01$), θ -діапазонів ($\Delta\% - 23,9$ в УП, $p < 0,01$; $\Delta\% - 38,9$ в ІІ, $p < 0,01$). У контрольній групі позитивна динаміка змін біоелектричної активності головного мозку була менш вираженою – зареєстровано зниження інтегральних коефіцієнтів DAR ($\Delta\% - 8,0$ в УП, $p < 0,01$; $\Delta\% - 4,8$ в ІІ, $p < 0,01$), DTABR ($\Delta\% - 7,4$ в УП, $p < 0,01$) та TAR ($\Delta\% - 6,3$ в УП, $p < 0,01$; $\Delta\% - 16,7$ в ІІ, $p < 0,01$).

Нами також було досліджено динаміку показників ЯЖ на тлі комплексної нейрометаболічної терапії 81 пацієнта з МПП. На 10 добу захворювання виявлено, що середній сумарний бал за NIHSS – $5,44 \pm 0,27$, mRS – $2,81 \pm 0,09$, BI – $69,14 \pm 2,07$. Показники ЯЖ у хворих на МПП на 10 добу захворювання були знижені за всіма шкалами SF-36v2. Більшість показників знаходилися в діапазоні від 35 до 50 балів, що на 50% нижче норми.

Дуже низькими були показники рольового фізичного (RP) та емоційного стану (RE) (29-31 бал з 100), що враховувалося під час планування реабілітаційних заходів. Низький фізичний компонент ЯЖ ($38,61 \pm 0,9$ балів), свідчив про те, що повсякденна діяльність значно обмежена фізичним станом пацієнтів, а емоційний компонент ($39,94 \pm 1,24$ бали) – наявністю депресивних та тривожних переживань.

Хворі були розподілені на 2 клінічні групи, в залежності від комплексу лікарської терапії, яку використовували: до 1-ї групи увійшло 60 пацієнтів, у яких використовувалася комбінація препаратів цитиколін в дозі 1000-2000 мг/добу та актовегін 1000 мг/добу, а до 2-ї групи – 21 пацієнт, у яких використовувався тільки актовегін у дозі 1000 мг/добу протягом 20 днів в поєднанні з іншими препаратами та методами лікування згідно стандартів.

В результаті аналізу динаміки рівня неврологічного дефіциту за NIHSS у хворих на МПП було виявлено, що достовірно у 2-х групах дослідження середній сумарний бал зменшився на 30, 90 на 180 добу захворювання. Однак в 1-й групі, в якій застосовувалася комбінація цитиколіну та актовегіну, відзначений більш виражений регрес неврологічних порушень ($p < 0,05$).

Відзначено, що достовірно краще відновлення було у хворих першої групи, де застосовували цитиколін та актовегін за mRS на 180 добу захворювання ($\Delta\% - 61,2$ – в 1-й групі проти $\Delta\% - 42,8$ – у 2-й групі, $p < 0,01$ для обох груп).

Аналізуючи динаміку рівня функціональної незалежності хворих на МІПІ, не отримали достовірну різницю між групами спостереження, проте в обох групах був високий бал, що прогресивно збільшувався на 30, 90 та 180 добу захворювання.

До 180 доби в 1-й групі достовірно всі 10 показників якості життя збільшувалися, тоді як у другій групі – лише – 7 (PF, RP, BP, SF, RE, MHS, PHS).

У групі хворих, які отримували комбіновану нейрометаболическу терапію, 5 показників якості життя на 180 добу захворювання були достовірно вищими, ніж у групі пацієнтів без застосування цитиколіну ($p < 0,05$).

Відзначено високий зворотній кореляційний зв'язок між показниками шкал NIHSS, mRS та прямий кореляційний зв'язок – між ВІ та показниками ЯЖ за опитувальником SF-36v2 ($p < 0,05$). У пацієнтів, під час зменшення неврологічного дефіциту та ступеня залежності від сторонньої допомоги, збільшувалися фізичний та емоційний компоненти ЯЖ, його складові – фізичне та соціальне функціонування (PF і SF).

Виявлено достовірну динаміку відновлення клініко-неврологічних порушень у хворих в ранньому відновному періоді МІПІ на 30, 90 та 180 добу в двох клінічних групах. При цьому, у групі, де застосовувалася комбінація цитиколіну та актовегіну – ці показники були кращими ($p < 0,05$).

Виявлено позитивну динаміку показників рівня інвалідизації (mRS) та функціональної незалежності (ВІ) у 2-х клінічних групах, при цьому середній сумарний бал (mRS) у 1-ої групи зменшився з $2,83 \pm 0,11$ до $1,07 \pm 0,13$, а у 2-ої групи з $2,76 \pm 0,18$ до $1,62 \pm 0,21$, також відзначено, що на 180 добу в 1-й групі показники були достовірно кращими ($p < 0,05$), а за ВІ вони не відрізнялися ($p > 0,05$).

Визначили достовірну динаміку поліпшення показників ЯЖ хворих у ранньому відновному періоді МІПІ за фізичним (PCS), психологічним (MCS) компонентами здоров'я у 2-х клінічних групах ($p < 0,001$), проте у 1-ої групи з комбінованою терапією такі показники, як: фізичне функціонування (PF), життєва активність (VT), рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE), психічне здоров'я (MH), психологічний компонент здоров'я (MHS) були вищими ($p < 0,05$).

Встановлено, що функціональний вихід раннього відновного періоду МІПІ, ЯЖ хворих, рівень залежності від сторонньої допомоги (mRS, ВІ), у значній мірі залежать від вираженості неврологічного дефіциту (NIHSS) в гострому періоді захворювання. На підставі отриманих даних, для оптимізації та підвищення ефективності комплексних реабілітаційних заходів доцільно застосовувати комбіновану нейрометаболическу терапію.

Таким чином, проведене нами комплексне клініко-параклінічне дослідження хворих на МІПІ у ранньому відновному періоді дозволило: виявити ряд особливостей цього захворювання; поліпшити його діагностику; прогнозувати перебіг та вихід МІПІ та оптимізувати лікувально-реабілітаційні заходи.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено нове вирішення актуальної проблеми сучасної неврології – підвищення ефективності реабілітації хворих у ранньому відновному періоді мозкового ішемічного півкульового інсульту, шляхом удосконалення діагностики, розробки критеріїв прогнозування його перебігу та оптимізації лікувальних заходів на підставі комплексного клініко-комп'ютерного томографічного дослідження, оцінки біоелектричної активності головного мозку та церебральної гемодинаміки, вивчення нейрогормональних порушень, ступеня ушкодження мозкової тканини, прозапальної активації, інтенсивності неоангіогенезу, судинного ремоделювання та атерогенезу.

1. Рівень неврологічного дефіциту за NIHSS на 10 добу МПП корелює з виразністю інвалідизації за mRS на 180 добу захворювання ($R=+0,67$, $p<0,05$), і є незалежним предиктором функціонального виходу раннього відновного періоду МПП. Обсяг вогнища ураження в перші 72 години від дебюту захворювання корелює з рівнем неврологічного дефіциту за NIHSS на 10 добу ($R=+0,36$, $p<0,05$), виразністю інвалідизації за mRS на 180 добу захворювання ($R=+0,61$, $p<0,05$) і є незалежним предиктором функціонального виходу раннього відновного періоду МПП. Одночасне використання значень обсягу осередку ураження в перші 72 години МПП та рівня неврологічного дефіциту на 10 добу захворювання дозволяє прогнозувати функціональний вихід раннього відновного періоду захворювання з точністю 81,9%.

2. Доведено, що стан церебральної гемодинаміки у хворих на 10 добу МПП характеризується наявністю міжпівкульової асиметрії за рахунок підвищення рівнів лінійної швидкості кровообігу, індексів RI, PI й DP у басейні внутрішньої сонної артерії на боці ураження ($p<0,05$).

3. Стан біоелектричної активності головного мозку у хворих на 10 добу МПП характеризується наявністю міжпівкульової асиметрії за рахунок зниження абсолютної спектральної потужності ураженої півкулі й домінуванням ритмів α -діапазону (41,1 (27,0; 47,7)% в ураженій півкулі і 38,1 (24,7; 51,5)% – в інтактній) за рахунок ритмів $\alpha 1$ -піддіапазону (22,5 (14,3; 33,1)% в ураженій півкулі та 21,7 (14,4; 35,4) % – в інтактній). Вираженість неврологічного дефіциту на 10 добу МПП прямо корелює з рівнями повільнохвильової активності: ВСП ритмів δ -діапазону ураженої ($R=+0,58$, $p<0,05$) й неуразеної півкуль ($R=+0,49$, $p<0,05$), тоді як рівень інвалідизації на 180 добу захворювання корелює зі значеннями DTABR ураженої ($R=+0,52$, $p<0,05$) й інтактною півкуль ($R=+0,51$, $p<0,05$).

4. Сироваткова концентрація мелатоніну на 10 добу МПП корелює з динамікою балів за mRS на 90 добу ($R=+0,37$, $p<0,05$); рівень серотоніну в плазмі крові на 30 добу МПП асоційований зі ступенем функціональної незалежності на 90 ($R=+0,38$, $p<0,05$) та 180 добу захворювання ($R=+0,40$, $p<0,05$). Значення співвідношення мелатоніну і серотоніну $>212,0$ на 30 добу МПП є предиктором помірної та глибокої інвалідизації у вигляді значення за mRS ≥ 3 балів на 90 (AUC = 0,81, $p<0,05$; чутливість – 100,0%,

специфічність – 75,0%) й 180 добу захворювання (AUC = 0,78, $p < 0,05$; чутливість – 100,0%, специфічність – 73,3%).

5. На 10 добу у пацієнтів з МПП визначаються підвищені рівні ВЕФР-1, ММП-9 і вч-СРП, при цьому найбільш впливовими факторами, що визначають сприятливий вихід раннього відновного періоду МПП, виступають пікова концентрація ВЕФР-1 < 350 пг/мл (ВШ=1,12; 95% ДІ = 1,07 – 1,19; $p=0,001$) та пікова концентрація ММП-9 < 840 ммоль/л (ВШ=1,10; 95% ДІ = 1,05 – 1,16; $p=0,001$), тоді як зниження сироваткової концентрації ВЕФР-1 на $\geq 23,2\%$ з 10 на 30 добу асоційоване з більш високим рівнем неврологічного дефіциту на 180 добу захворювання (чутливість – 92,3%, специфічність – 54,3%).

6. Сироваткова концентрація НСЕ корелює з рівнем неврологічного дефіциту за NIHSS на 10 добу МПП ($R=+0,29$, $p < 0,05$), при цьому рівень НСЕ в сироватці крові $> 2,95$ мкг/л виступає предиктором оцінки за NIHSS ≥ 5 балів на 180 добу захворювання (AUC = 0,81, $p < 0,05$; чутливість – 80,0%, специфічність – 82,3%). Одночасне використання сироваткової концентрації НСЕ й рівня неврологічного дефіциту на 10 добу МПП дозволяє прогнозувати функціональний вихід раннього відновного періоду захворювання з точністю 91,7%.

7. Сироваткова концентрація sPLA2 > 7500 пг/мл асоційована з підвищенням ризику гострих цереброваскулярних подій у ранньому відновному періоді мозкового ішемічного півкульового інсульту у 4,8 разів, при цьому поєднане використання сироваткових рівнів sPLA2 й ЛПНЩ на 10 добу захворювання дозволяє прогнозувати гострі цереброваскулярні події з точністю 93,6%.

8. Показники ЯЖ у пацієнтів з МПП не залежать від віку ($p > 0,05$). У чоловіків достовірно вищим був показник фізичного функціонування на 10, 30, 90 й 180 добу захворювання у порівнянні з жінками ($p < 0,05$). Також на 30 добу у чоловіків достовірно вищим був показник рольового функціонування, що обумовлено фізичним станом (RP) й фізичним компонентом здоров'я (PHS), а на 90 – інтенсивності болю (BP) ($p < 0,05$). У лівопівкульових пацієнтів, на 10 й 90 добу захворювання, достовірно ЯЖ була вищою за показниками загального стану здоров'я (GH) й фізичного компонента здоров'я (PHS) ($p < 0,05$). Фізичний компонент ЯЖ (PCS) та залежність від сторонньої допомоги (mRS, BI) в значній мірі залежать від вираженості неврологічного дефіциту (NIHSS) у пацієнтів, що знаходяться у ранньому відновному періоді МПП.

9. Комплексні лікувально-реабілітаційні заходи у ранньому відновному періоді МПП сприяють істотному покращанню ЯЖ хворих з фізичним (PCS), психологічним (MCS) компонентами здоров'я та клініко-функціональним статусом ($p < 0,001$). Найбільш виражене збільшення кількості показників спостерігалось на 30 добу (PCS з $38,56 \pm 0,89$ до $42,17 \pm 0,81$ і MCS з $39,91 \pm 1,22$ до $45,04 \pm 0,99$) захворювання з подальшою їх стабілізацією на 90 (PCS $44,24 \pm 0,84$, MCS $46,07 \pm 0,94$) та 180 (PCS $45,62 \pm 0,76$, MCS $47,89 \pm 0,95$). Диференційоване застосування лікувально-реабілітаційних заходів у пацієнтів з МПП у ранньому відновному періоді з урахуванням клініко-реабілітаційних груп, сформованих на основі використання сучасних шкал (NIHSS, BI, mRS), дозволяє значно поліпшити результати лікування й відновити працездатність у 48,4% пацієнтів.

10. Застосування препарату ентроп в комплексній реабілітаційній терапії дозволило зменшити рівень неврологічного дефіциту за NIHSS на 20,0% ($p < 0,01$) та підвищити рівень самообслуговування ВІ – на 5,3% ($p < 0,01$) й збільшити кількість балів за шкалою MMSE на 13,0% ($p < 0,01$) за рахунок поліпшення більшості когнітивних доменів: пам'яті, уваги, лічби, орієнтації ($p < 0,01$). Крім того, відзначалося підвищення рівнів відносної спектральної потужності ритмів α - ($\Delta\% + 29,8$ в ураженій півкулі, $p < 0,01$; $\Delta\% + 40,8$ - в інтактній півкулі, $p < 0,01$) та β -діапазонів ($\Delta\% + 30,2$ в ураженій півкулі, $p < 0,01$; $\Delta\% + 24,3$ – в інтактній півкулі, $p < 0,01$) на тлі зменшення ВСП ритмів δ - ($\Delta\% - 58,7$ в ураженій півкулі, $p < 0,01$; $\Delta\% - 52,1$ – в інтактній півкулі, $p < 0,01$) й θ -діапазонів ($\Delta\% - 23,9$ в ураженій півкулі, $p < 0,01$; $\Delta\% - 38,9$ – в інтактній півкулі, $p < 0,01$).

11. Комплексна нейрометаболічна терапія із застосуванням препаратів цитиколін та актовегін у хворих на МПП у ранньому відновному періоді призводить до більш вираженого регресу неврологічних порушень за NIHSS на 30, 90 та на 180 добу захворювання ($p < 0,05$), і достовірно кращого відновлення за mRS на 180 добу захворювання ($\Delta\% - 61,2$ – проти $\Delta\% - 42,8$, $p < 0,01$). Відзначений високий зворотній кореляційний зв'язок між показниками шкал NIHSS, mRS та прямий кореляційний зв'язок – між ВІ і показниками якості життя за опитувальником SF-36v2 ($p < 0,05$). У пацієнтів, при зменшенні неврологічного дефіциту і ступеня залежності від сторонньої допомоги, збільшувалися фізичний й емоційний компоненти ЯЖ, а саме його складові – фізичне і соціальне функціонування (PF і SF).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування вираженості інвалідизації та ступеня самообслуговування на 180 добу МПП необхідно використовувати розроблені нами інформативні критерії прогнозування, які враховують сукупність значень обсягу осередку ураження в перші 72 години МПП та рівня неврологічного дефіциту на 10 добу захворювання.

2. Для оцінки стану біоелектричної активності головного мозку у хворих МПП в ранньому відновному періоді захворювання рекомендовано проводити комп'ютерно-електроенцефалографічне дослідження зі спектральним аналізом ЕЕГ-патерну.

3. Для прогнозування функціонального виходу раннього відновного періоду МПП доцільно проводити оцінку ступеня нейрогормональних порушень на підставі визначення сироваткової концентрації мелатоніну, рівня серотоніну в плазмі крові та їх співвідношення на 10, 30 добу захворювання.

4. Рекомендовано досліджувати динаміку сироваткового рівня ВЕФР-1 на 10, 30 добу МПП для прогнозування рівня неврологічного дефіциту на 180 добу захворювання.

5. Доцільно враховувати сироватковий рівень НСЕ на 10 добу МПП при визначенні функціонального прогнозу виходу раннього відновного періоду МПП.

6. Для оцінки ризику гострих цереброваскулярних подій в ранньому відновному періоді МПП доцільно проводити визначення сироваткового рівня sPLA2 та ЛПНЩ на 10 добу захворювання.

7. У клінічній практиці необхідно використовувати розроблені нами критерії формування клініко-реабілітаційних груп хворих на МПП з використанням сучасних шкал (NIHSS, BI, mRS), що дозволяє диференційовано застосовувати різноманітні методи та способи лікування, а також поліпшити результати реабілітації.

8. Необхідно використовувати розроблену схему реабілітації для хворих на МПП чотирьох клініко-реабілітаційних груп, у різні періоди захворювання, що дозволяє зберегти етапність, послідовність та наступність лікувально-реабілітаційних заходів та підвищувати їх ефективність.

9. Для оцінки стану хворих та прогнозування ефективності реабілітації у ранньому відновному періоді МПП необхідно динамічне дослідження показників шкал NIHSS, BI, mRS, SF-36v2.

10. Для підвищення ефективності лікувально-реабілітаційних заходів, відновлення порушених неврологічних функцій, покращення когнітивних функцій та покращення якості життя необхідно застосовувати у комплексній терапії сучасні нейрометаболічні препарати ентроп, цитиколін та актовегін.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Medvedkova S. A. Predictive value of melatonin and serotonin levels in early recovery period of cerebral ischemic hemispheric stroke. *Патологія*. 2017. № 2 (40). С. 163–166.

2. Медведкова С. О. Функціональні виходи у хворих в ранньому відновному періоді мозкового ішемічного півкульового інсульту в залежності від вмісту серотоніну та мелатоніну у крові. *Укр. неврологіч. журн.* 2017. № 1 (27). С. 43–46.

3. Медведкова С. А. Нейрогормональные критерии прогнозирования уровня неврологического дефицита в ранний восстановительный период мозгового полушарного ишемического инсульта. *Укр. неврологіч. журн.* 2017. № 2 (43). С. 40–44.

4. Мищенко Т. С., Медведкова С. А. Функциональные исходы у пациентов в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта в зависимости от уровня неврологического дефицита и сывороточной концентрации нейронспецифической энolahзы. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2017. № 3. С. 410–417. (Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

5. Медведкова С. А. Прогнозування функціонального наслідку раннього відновного періоду мозкового півкульового ішемічного інсульту за рівнем

нейронспецифічної енолази у сироватці крові. *Укр. неврологіч. журн.* 2017. № 3 (44). С. 23–26.

6. Мищенко Т. С., Медведкова С. А. Клинико-компьютерно-томографические критерии прогнозирования функционального исхода раннего восстановительного периода мозгового ишемического полушарного инсульта. *Вісник наук. досліджень.* 2017. № 3 (88). С. 105–109. (Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

7. Медведкова С. А. Прогностическое значение сывороточной концентрации васкулярного эндотелиального фактора роста 1 в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта. *Укр. вісник психоневрології.* 2017. Т. 25, вип. 3 (92). С. 96–99.

8. Медведкова С. А. Прогностическое значение уровня ПА-типа секретируемой фосфолипазы А2 в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта. *Международ. неврологич. журн.* 2017. № 7. С. 31–35.

9. Медведкова С. А. Прогностическое значение динамики мелатонина и серотонина в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта. *Запорож. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 3 (102). С. 287–292.

10. Медведкова С. А. Возможности использования определения сывороточного уровня нейронспецифической энолазы для прогнозирования уровня неврологического дефицита в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта. *Укр. вісник психоневрології.* 2017. Т. 25, вип. 2 (91). С. 23–26.

11. Medvedkova S. A. The influence of the vascular remodelling and intensity of the neoangiogenesis on the outcome of the early recovery period by the patients with cerebral hemisphere ischemic stroke. *Biological Markers and Guided Ther.* 2016. Vol. 3, N. 1. P. 9–21.

12. Medvedkova S. A., Berezin A. E. Vascular Endothelial Growth Factor-1 Level and Functional Neurologic Recovery after Ischemic Hemispheric Stroke. *Neurochem. Neuropharmacol.* Open Access 1:102. DOI : 10.4172/2469–9780.1000102. (Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

13. Медведкова С. А. Особенности течения раннего восстановительного периода мозгового ишемического полушарного инсульта на фоне комплексных реабилитационных мероприятий. *Запорож. мед. журн.* 2014. № 6 (87). С. 52–57.

14. Medvedkova S. A., Lisovaya O. A. Circulating Vascular Endothelial Growth Factor-1 in Patients with Arterial Hypertension After Acute Stroke. *Biological Markers and Guided Ther.* 2014. Vol. 1, N 2. P. 59–68. (Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

15. Медведкова С. А. Динамика показателей качества жизни больных в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта. *Международ. неврологич. журн.* 2013. № 4 (58). С. 15–22.

16. Современные аспекты нейрореабилитации постинсультных больных / А. А. Козелкин, А. В. Ревенько, С. А. Медведкова, Л. В. Субботовская, Е. Д. Толстикова. *Международ. неврологич. журн.* 2010. № 8 (38). С. 20–24. (Здобувачем проведено аналіз літератури, систематизація матеріалу, статистична обробка та аналіз результатів, підготовка статті до друку).

17. Этапная реабилитация постинсультных больных с когнитивными расстройствами / А. А. Козелкин, С. А. Медведкова, А. В. Ревенько, А. А. Кузнецов. *Укр. неврологич. журн.* 2008. № 2. С. 4–12. (Здобувачем проведено клінічне та інструментальне обстеження хворих в динаміці лікування, статистична обробка результатів, підготовка статті до друку).

18. Опыт применения энтропа в комплексной терапии больных перенесших мозговой ишемический инсульт / А. А. Козелкин, С. А. Козелкина, А. А. Кузнецов, О. В. Ромалийская. *Укр. вісник психоневрології.* 2007. Т. 15, вип. 4 (53). С. 25–31. (Здобувачем проведено клінічне та інструментальне обстеження хворих в динаміці лікування, статистична обробка результатів, підготовка статті до друку).

19. Современные аспекты этапной помощи больным с мозговыми инсультами / А. А. Козелкин, А. В. Ревенько, С. А. Козелкина, Ю. Н. Нерянова, О. Н. Коханенко, А. В. Лапонов. *Вісник психіатрії та психофармакотерапії.* 2006. № 2 (10). С. 57–60. (Здобувачем проведено аналіз літератури, статистична обробка та аналіз результатів, підготовка статті до друку).

20. Эпидемиология мозгового инсульта и система этапной помощи больным в Запорожском регионе / А. А. Козелкин, А. В. Ревенько, С. А. Козелкина, М. В. Сикорская, И. В. Визир, Л. В. Субботовская, Н. И. Сикорская, Е. Д. Толстикова, Ю. Д. Хохлов, Л. В. Кузьменко, О. Н. Коханенко, А. В. Лапонов. *Запорож. мед. журн.* 2006. № 5 (38), т. 1. С. 71–76. (Здобувачем проведено аналіз літератури, систематизація матеріалу, статистична обробка та аналіз результатів, підготовка статті до друку).

21. Система этапной помощи больным с мозговыми инсультами / А. А. Козелкин, С. А. Козелкина, А. В. Ревенько, М. В. Сикорская, Л. В. Субботовская, Н. И. Сикорская, Е. Д. Толстикова, Ю. Д. Хохлов, Л. В. Кузьменко. *Международ. неврологич. журн.* 2006. № 3 (7). С. 113–123. (Здобувачем проведено аналіз літератури, статистична обробка та аналіз результатів, підготовка статті до друку).

22. Козелкин А. А., Козелкина С. А., Ревенько А. В. Этапная реабилитация больных, перенесших мозговой инсульт. *Терапія.* 2007. № 10. С. 46–49. (Здобувачем проведено аналіз літератури, систематизація матеріалу, статистична обробка та аналіз результатів, підготовка статті до друку).

23. Современные аспекты нейрореабилитации больных перенесших мозговой инсульт / А. А. Козелкин, С. А. Козелкина, А. В. Ревенько, Е. Д. Толстикова. *Практична ангіологія.* 2007. № 3. С. 19–24. (Здобувачем проведено аналіз літератури, систематизація матеріалу, статистична обробка та аналіз результатів, підготовка статті до друку).

24. Система этапной реабилитации больных с мозговыми инсультами / А. А. Козелкин, А. В. Ревенько, С. А. Козелкина, Л. В. Субботовская, Е. Д. Толстикова,

Т. П. Терновая, Н. В. Березовская. *Журн. сучасного лікаря. Мистецтво лікування*. 2006. № 7 (033). С. 62–65. (Здобувачем проведено аналіз літератури, систематизація матеріалу, статистична обробка та аналіз результатів, підготовка статті до друку).

25. Козелкин А. А., Медведкова С. А. Комплексная терапия больных в восстановительном периоде мозгового ишемического супратенториального инсульта с применением препарата Энтроп. *Вікова стратегія профілактики, терапії та реабілітації в неврології* : матеріали XIX Міжнар. конф. (м. Трускавець, квітень 2017). Трускавець, 2017. С. 50–53. (Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих в динаміці лікування, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

26. Kozyolkin O., Medvedkova S. Life Quality Scores Of The Patients In Early Recovery Period After Cerebral Ischemic Hemispheric Stroke. *Eur. J. Neurol.* 2016. Vol. 23 (supp. 1) : Abstract of the 2nd congress of the european academy of neurology (May 28-31, 2016, Copenhagen). P. 461. (Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

27. Kozyolkin O., Medvedkova S. New Possible Marker Of Severity Of Vascular Remodeling Of The Patients In Early Recovery Period After Cerebral Ischemic Hemispheric Stroke. *Eur. J. Neurol.* 2016. Vol. 23 (supp. 1) : Abstract of the 2nd congress of the european academy of neurology (May 28-31, 2016, Copenhagen). P. 458. (Здобувачем проведено клінічне та лабораторне обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

28. Медведкова С. О. Вплив комплексних нейрореабілітаційних заходів на перебіг раннього відновного періоду у хворих мозковим ішемічним півкульовим інсультом. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2015* : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів. Запоріжжя, 2015. С. 97.

29. Медведкова С. А. Особенности течения раннего восстановительного периода мозгового ишемического полушарного инсульта на фоне комплексных реабилитационных мероприятий. *Запорож. мед. журн.* 2014. № 6 (87). С. 52–57.

30. Medvedkova S. Peculiarities of clinical-neurological disorders and their dynamics of the patients in early recovery period after cerebral ischemic hemispheric stroke. *Materials of 23. Eur. Stroke Conf.* (6-9 May 2014). Nice, 2014. P. 321.

31. Медведкова С. А. Эффективность комбинированной нейрометаболической терапии в ранний восстановительный период мозгового ишемического полушарного инсульта. *Укр. неврологіч. журн.* 2014. № 3-4 : матеріали конф. «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи». С. 105–106.

32. Медведкова С. А. Динамика клиничко-неврологических нарушений у больных в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2014* : збірник тез Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю. Запоріжжя, 2014. С. 109.

33. Медведкова С. А. Динамика клиничко-неврологических проявлений и их влияние на показатели качества жизни больных, перенесших мозговую ишемический полушарный инсульт. *Укр. неврологіч. журн.* 2013. № 3 (28). С. 134.

34. Медведкова С. А. Качество жизни больных перенесших мозговой ишемический полушарный инсульт. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2013. Додаток. С. 123.

35. Козелкин А. А., Медведкова С. А., Кузнецов А. А. Особенности комбинированной нейрометаболической терапии больных мозговым ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах. *Укр. вісник психоневрології*. 2012. Т. 20, вип. 3 (72) : тези IV Нац. конгресу неврологів, психіатрів та наркологів України «Доказова медицина в неврології, психіатрії та наркології. Сьогодні й майбутнє». С. 104–105. (Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих в динаміці лікування, статистична обробка результатів, підготовка тез до друку).

36. Козелкин А. А., Медведкова С. А., Кузнецов А. А. Системная нейрореабилитация больных перенесших мозговой ишемический инсульт. *Актуальные направления в неврологии* : материалы XIII Междунар. конф. Судак, 2011. С. 77–82. (Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовка тез до друку).

37. Козелкин А. А., Медведкова С. А., Кузнецов А. А. Эффективность нейрометаболической терапии в комплексе постинсультных реабилитационных мероприятий. *Сучасні аспекти практичної неврології* : матеріали II Міжнар. інноваційного симп. (16-19 вер. 2010 р.). Ялта, 2010. С. 33–35. (Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих в динаміці лікування, статистична обробка результатів, підготовка тез до друку).

38. Козелкин А. А., Медведкова С. А. Актуальные вопросы нейрореабилитации постинсультных больных. *Актуальні напрямки в неврології: сьогодні та майбутнє* : матеріали XII Міжнар. конф. Судак, 2010. С. 144–150. (Здобувачем проведено аналіз літератури, систематизація матеріалу, статистична обробка та аналіз результатів, підготовка тез до друку).

39. Козелкин А. А., Медведкова С. А., Кузнецов А. А. Клинико-нейрофизиологические аспекты применения энтропа в комплексной терапии больных в восстановительном периоде мозгового ишемического супратенториального инсульта. *Нові стратегії в неврології* : матеріали XI Міжнар. конф. (26-29 квіт. 2009 р.). Судак, 2009. С. 186–195. (Здобувачем проведено клінічне та інструментальне обстеження хворих в динаміці лікування, статистична обробка результатів, підготовка тез до друку).

40. Козелкин А. А., Медведкова С. А., Кузнецов А. А. Состояние когнитивных доменов в динамике лечения энтропом у лиц, перенесших мозговой ишемический инсульт. *Сучасні аспекти діагностики та лікування когнітивних порушень при старінні* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (28-29 січ. 2009 р.). К., 2009. С. 37–38. (Здобувачем проведено клінічне обстеження хворих в динаміці лікування, статистична обробка результатів, підготовка тез до друку).

41. Козелкин А. А., Медведкова С. А., Кузнецов А. А. Динамика ЭЭГ-паттерна на фоне комплексной терапии с использованием энтропа у больных с когнитивной дисфункцией в восстановительном периоде мозгового ишемического инсульта. *Сучасні аспекти діагностики та лікування когнітивних порушень при старінні* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (28-29 січ. 2009 р.). К.,

2009. С. 38–39. *(Здобувачем проведено клінічне та інструментальне обстеження хворих в динаміці лікування, статистична обробка результатів, підготовка тез до друку).*

42. Козелкин А. А., Медведкова С. А., Кузнецов А. А. Оптимизация коррекции когнитивной дисфункции у больных, перенесших мозговой ишемический инсульт. *Актуальні питання неврології* : матеріали X Міжнар. конф. (23-26 квіт. 2008 р.). Судак, 2008. С. 46. *(Здобувачем проведено клінічне та інструментальне обстеження хворих в динаміці лікування, статистична обробка результатів, підготовка тез до друку).*

АНОТАЦІЯ

Медведкова С. О. Реабілітація хворих, які перенесли мозковий ішемічний півкульовий інсульт (діагностика, лікування, прогноз). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. – ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України». – Харків, 2018.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності реабілітації хворих у ранньому відновному періоді мозкового ішемічного півкульового інсульту (МПП) шляхом удосконалення діагностики, розробки критеріїв прогнозування його перебігу та оптимізації лікувальних заходів.

Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 375 хворих в ранньому відновному періоді МПП.

Розроблені інформативні критерії прогнозування вираженості інвалідизації та ступеня самообслуговування на 180 добу МПП, які враховують сукупність значень обсягу осередку ураження в перші 72 години МПП та рівня неврологічного дефіциту на 10 добу захворювання. Визначені найбільш інформативні параметри спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку для оцінки вираженості функціональних порушень на 10 добу МПП. Розроблені інформативні критерії прогнозування відносно сприятливого виходу раннього відновного періоду МПП, які враховують вираженість нейрогормональних порушень та ґрунтуються на визначенні сироваткової концентрації мелатоніну, рівня серотоніну в плазмі крові та їх співвідношення на 10, 30 добу захворювання. Обґрунтована доцільність оцінки динаміки сироваткового рівня ВЕФР-1 на 10, 30 добу МПП для прогнозування рівня неврологічного дефіциту на 180 добу захворювання та подальшого визначення оптимальної лікувально-реабілітаційної тактики. Розроблені інформативні критерії прогнозування вираженості інвалідизації та ступеня самообслуговування на 180 добу МПП, які враховують сукупність значень сироваткової концентрації НСЕ й рівня неврологічного дефіциту на 10 добу МПП. Обґрунтована доцільність визначення сироваткового рівня sPLA2 та ЛПНЩ на 10 добу МПП для оцінки ризику гострих цереброваскулярних подій в ранньому відновному періоді захворювання з метою оптимізації лікувально-реабілітаційних та профілактичних заходів.

Доведено доцільність використання ентропу у хворих на МПП у ранньому відновному періоді з метою покращення когнітивних функцій, а також редукції афективних порушень та астеничного синдрому. Обґрунтовано комплексне застосування нейрометаболічних препаратів цитиколін та актовегін у хворих на МПП у ранньому відновному періоді з метою відновлення порушених неврологічних функцій та покращення якості життя.

Розроблена схема реабілітації для хворих на МПП чотирьох клініко-реабілітаційних груп, яка дозволяє зберегти етапність, послідовність та наступність лікувально-реабілітаційних заходів та підвищує їх ефективність.

Ключові слова: мозковий ішемічний півкульовий інсульт, ранній відновний період, вихід, діагностика, прогноз, лікування, реабілітація.

АННОТАЦІЯ

Медведкова С. А. Реабилитация больных, перенесших мозговой ишемический полушарный инсульт (диагностика, лечение, прогноз). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.15 – нервные болезни. – ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины». – Харьков, 2018.

Диссертация посвящена повышению эффективности реабилитации больных в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта (МИПИ) путем усовершенствования диагностики, разработки критериев прогнозирования его течения и оптимизации лечебных мероприятий.

Проведено комплексное клинико-параклинические обследования 375 больных в раннем восстановительном периоде МИПИ.

Разработаны информативные критерии прогнозирования выраженности инвалидизации и степени самообслуживания на 180 сутки МИПИ, которые учитывают совокупность значений объема очага поражения в первые 72 часа МИПИ и уровня неврологического дефицита на 10 сутки заболевания. Определены наиболее информативные параметры спектрального анализа биоэлектрической активности головного мозга для оценки выраженности функциональных нарушений на 10 сутки МИПИ. Разработаны информативные критерии прогнозирования относительно благоприятного исхода раннего восстановительного периода МИПИ, которые учитывают выраженность нейрогормональных нарушений и основываются на определении концентрации в сыворотке крови мелатонина, уровня серотонина в плазме крови и их соотношение на 10, 30 сутки заболевания. Обоснована целесообразность оценки динамики сывороточного уровня ВЕФР-1 на 10, 30 сутки МИПИ для прогнозирования уровня неврологического дефицита на 180 сутки заболевания и дальнейшего определения оптимальной лечебно-реабилитационной тактики. Разработаны информативные критерии прогнозирования выраженности инвалидизации и степени самообслуживания на 180 сутки МИПИ, которые

учитывают совокупность значений концентрации в сыворотке крови НСЕ и уровня неврологического дефицита на 10-й день МИПИ. Обоснована целесообразность определения сывороточного уровня sPLA2 и липопротеидов низкой плотности на 10-й день МИПИ для оценки риска острых цереброваскулярных событий в раннем восстановительном периоде заболевания с целью оптимизации лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий.

Доказана целесообразность использования энтропа у больных с МИПИ в раннем восстановительном периоде с целью улучшения когнитивных функций, а также редукции аффективных нарушений и астенического синдрома. Обосновано комплексное применение нейрометаболических препаратов цитиколин и актовегин у больных с МИПИ в раннем восстановительном периоде с целью восстановления нарушенных неврологических функций и улучшения качества жизни.

Разработана схема реабилитации для больных МИПИ четырех клинико-реабилитационных групп, которая позволяет сохранить этапность, последовательность и преемственность лечебно-реабилитационных мероприятий и повышает их эффективность.

Ключевые слова: мозговой ишемический полушарный инсульт, ранний восстановительный период, исход, диагностика, прогноз, лечение, реабилитация.

ANNOTATION

Medvedkova S. O. Rehabilitation among the patients after cerebral ischemic hemispheric stroke (diagnostics, treatment, prognosis). – Manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences in speciality 14.01.15 - Nervous diseases. – State-owned enterprise "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine". - Kharkiv, 2018.

The dissertation is devoted to the increasing of efficiency as for rehabilitation of patients in the early recovery period of cerebral ischemic hemispheric stroke (CIHS) by improving diagnostics, developing of criteria as for prediction its course and optimizing therapeutic measures.

Complex clinical and paraclinical research was done in 375 patients in early recovery period of CIHS.

The informative criteria for forecasting the severity of disability and the degree of self-service on the 180 day of CIHS have been developed, taking into account the combination of values of the extent of the lesion's center in the first 72 hours of CIHS and the level of neurological deficiency on the 10th day of the disease. The most informative parameters of the spectral analysis of bioelectric activity of the brain are determined for the evaluation of the severity of functional disorders on the 10th day of the CIHS. Informative criteria as for the prognosis of the relatively favorable output of the early recovery period of CIHS have been proved, which take into consideration the severity of neurohormonal disorders and they are based on the determination of the serum concentration of melatonin, serotonin level in plasma and

their correlation on the 10th, 30th day of the disease. The expediency of evaluating as for the dynamics of serum level of VEGF-1 on the 10, 30 day of CIHS for prediction of the level of neurological deficiency on the 180 day of disease and further determination of optimal therapeutic and rehabilitation tactics are grounded. The informative criteria for forecasting the severity of disability and the degree of self-service on the 180 day of CIHS have been developed, which take into account the combination of values of serum NSE concentration and the level of neurological deficiency on the 10th day of CIHS. The expediency of determining the serum level of sPLA2 and low density lipoprotein for the 10th day of CIHS was evaluated to assess the risk of acute cerebrovascular events in the early recovery period of the disease in order to optimize treatment, rehabilitation and preventive measures.

The expediency of using entrop in patients with CIHS in the early recovery period has been proved to improve cognitive functions as well as to reduce affective disorders and asthenic syndrome. The complex application of the neurometabolic drugs such as citicoline and actovegin in patients with CIHS in the early recovery period has been substantiated in order to restore impaired neurological functions and improve the quality of life.

The scheme of rehabilitation for patients with CIHS of four clinical and rehabilitation groups has been developed, which allows preserving the stages, sequence and continuity of treatment and rehabilitation measures, increases their effectiveness.

Key words: cerebral ischemic hemispheric stroke, early recovery period, output, diagnostics, prognosis, treatment, rehabilitation.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
АСП	– абсолютна спектральна потужність
ВЕФР-1	– васкулярний ендотеліальний фактор росту-1
ВСП	– відносна спектральна потужність
вч-СРП	– високочутливий С-реактивний протеїн
ВШ	– відношення шансів
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ГПМК	– гостре порушення мозкового кровообігу
ГЦВП	– гострі цереброваскулярні порушення / події
ДІ	– довірчий інтервал
ЕЕГ	– електроенцефалографія
ЗХ	– загальний холестерин
ІМС	– інтимо-медіальний сегмент
ІМТ	– індекс маси тіла
ІП	– інтактна півкуля
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КРГ	– клініко-реабілітаційна група
ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
ΔМЕ	– динаміка сироваткового рівня мелатоніну
МІ	– мозковий інсульт
МІПІ	– мозковий ішемічний півкульовий інсульт
ММП-9	– матриксна металопротеїназа-9
МПА	– міжпівкульова асиметрія
НСЕ	– нейрон-специфічна енолаза
ΔСЕ	– динаміка плазмового рівня серотоніну
СМС	– співвідношення мелатоніну та серотоніну
ТІА	– транзиторна ішемічна атака
ТГ	– тригліцериди
УП	– уражена півкуля
ЦД	– цукровий діабет
ЯЖ	– якість життя
AUC	– area under the curve
ВІ	– Barthel Index
MMSE	– Mini–Mental State Examination
mRS	– modified Rankin scale
РІ	– індекс опору
ΔР	– пульсовий АТ
РІ	– індекс периферичного опору
NIHSS	– National Institute of Health Stroke Scale
sPLA2	– secreted phospholipase A2

Підписано до друку 27.04.2018. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 1,7.
Наклад – 100 прим. Замовлення № 7756.
Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.