МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МІЩЕНКО ВАЛЕРІЯ КОСТЯНТИНІВНА

УДК:616.831-005.1[615/854]

ДИСЕРТАЦІЯ

КРИТЕРІЇ ПРОГНОЗУ (БІОМАРКЕРИ) ВІДНОВЛЕННЯ У ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ

за спеціальністю 222 «Медицина»
спеціалізація «Нервові хвороби»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.
________________________ В. К. Міщенко

Науковий керівник: Малахов Володимир Олександрович,
доктор медичних наук, професор

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Міщенко В.К. Критерії прогнозу (біомаркери) відновлення у хворих, що перенесли ішемічний інсульт. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Нервові хвороби». – Харківська медична академія післядипломної освіти; Харківський національний медичний університет, Харків, 2023.

Дисертація присвячена проблемі підвищення ефективності реабілітації пацієнтів, які перенесли мозковий півкульовий ішемічний інсульт.

Проблема мозкового інсульту (МІ) є однією з найбільш значущих у сучасній клінічній медицині. Що пов'язано з невпинним зростанням нових випадків МІ та високим показником смертності внаслідок нього. Також МІ є соціально значимою проблемою з причини високої інвалідизації хворих. Аналіз літературних джерел свідчить, що дослідження останніх років дозволили виявити раніше невідомі фактори ризику розвитку МІ, встановити нові ланки його патогенезу та розробити сучасні стратегії профілактики. Але ще багато питань стосовно відновлення пацієнтів, що перенесли МІ залишаються дискусійними та потребують додаткового вивчення. Одним із них є визначення біомаркерів відновлення після інсульту (БВІ). На сьогодні достовірно відомі тільки деякі нейровізуалізаційні маркери відновлення моторних функцій, а інші потребують подальшого вивчення. БВІ зможуть допомогти фахівцям прогнозувати процеси відновлення хворих та з урахуванням цього більш детально підходити до постановки мети та складання реабілітаційних програми. Пошук та визначення БВІ є актуальним напрямком у неврології та реабілітаційні медицині.

З огляду на зазначене вище метою дослідження стало підвищення ефективності реабілітації пацієнтів, що перенесли мозковий ішемічний інсульт шляхом визначення критеріїв прогнозу (біомаркерів) відновлення. Для вирішення поставлених завдань у дослідження було включено 116 пацієнтів у ранньому відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту (МПІІ). Середній вік хворих становив 61,4 ± 0,53 років. В процесі дослідження усі пацієнти були розподілені на дві групи залежно від виду лікування. Першу групу (група 1) склали 66 осіб, які отримували стандартну медикаментозну терапію в межах вторинної профілактики а також проходили курс реабілітації. Другу групу (група 2) склали 50 пацієнтів, які отримували лише стандартну медикаментозну терапію в межах вторинної профілактики. До контрольної групи увійшло 30 клінічно здорових осіб відповідного віку і статті.

В досліджені були використані клініконеврологічні, психодіагностичні, нейровізуалізаційні, біохімічні та статистичні методи. Оцінка стану пацієнтів проводилась перед початком курсу лікування (візит 1), на 22 день дослідження (візит 2) та через 3 місяця після закінчення курсу лікування (візит 3).

З метою вивчення клініконеврологічних особливостей рухових порушень і розладів функціональної незалежності пацієнтів було проведено оцінку м’язової сили та тонусу. Виявлено, що переважна більшість пацієнтів мали спастичний парез помірного ступеню вираженості (середній бал м’язової сили - 2,27±0,06, середній бал за mAS -1,38±0,05) та помірний ступінь інвалідизації (середній бал за Bartel ADL Index - 56,39±1,23). Результати оцінки за mRS показали, що тільки 10,3% пацієнтів мали легке порушення функціональної спроможності, а у більшості хворих було діагностовано помірне та помірно-тяжке порушення (середній бал за mRS - 3,28±0,05). Для визначення факторів, які впливають на вираженість функціональних порушень було проведено аналіз взаємозв’язку між показником післяінсультних розладів і ступенем важкості інсульту. Встановлено, що між бальною оцінкою за NIHSS та оцінкою за mRS існує сильний позитивний зв'язок ($p<0,001$). Встановлено наявність асоціативного зв’язку ($p=0,006$), що вказує на вищу тяжкість за mRS серед осіб чоловічої статі.

Дослідження когнітивних порушень і визначення факторів, які впливають на їх вираженість у пацієнтів показало, що в обох групах переважали особи з когнітивними розлади помірного ступеня враженості (середній бал за MMSE -

25,1±0,10). В структурі порушень когнітивних функцій (КФ) у пацієнтів були наявні вербально-мнестичні розлади, порушення лічильних операцій та порушення перцептивно–гностичної сфери. Кореляційний аналіз показав наявність сильного позитивного зв'язок між показниками MMSE та кількісним вмістом нейротрофічного фактору Beta-NGF у сироватці крові ($p<0,001$). Отримані дані свідчать, що стан КФ у пацієнтів на пряму залежав від рівня кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові.

Для вирішення наступного завдання пацієнтам було проведено оцінку психоемоційного стану. Встановлено, що на початку дослідження 90,5% осіб мали легкі депресивні порушення, а у 9,5% була депресивна симптоматика середнього ступеню тяжкості (середній бал за HDRS - 11,69±0,26). Виявлено позитивну кореляцію між вираженістю депресивного синдрому та показником порушення мобільності і самостійного функціонування ($p<0,001$), а також між вираженістю депресивного синдрому та показником спастичності ($p<0,001$), що вказує на більш виражені ознаки депресії у пацієнтів із вищим ступенем порушення мобільності і самостійного функціонування та спастичності. Позитивну кореляцію також виявлено між вираженістю депресії з наступними показниками: ступінь тяжкості парезу ($p=0,038$), вік хворого ($p<0,001$), розмір вогнища інсульту ($p<0,001$), кількістю факторів ризику ($p<0,001$), ступінь лейкоареозу ($p=0,016$).

Оцінка рівня тривоги у пацієнтів показала, що у більшості осіб було діагностовано середній рівень реактивної та особистісної тривоги (95,7% та 93,1% відповідно). Середній бал за STAI SA становив 36,84±0,43, за STAI TA - 35,2±0,49. Кореляційний аналіз показав, що між показниками депресії за HDRS та реактивної тривоги є сильний позитивний зв'язок ($p<0,001$), а також середньої сили між показниками депресивних розладів та особистісної тривоги ($p<0,001$).

З метою визначення впливу реабілітації на динаміку відновлення порушених внаслідок МІ функцій у пацієнтів було проведено аналіз результатів дослідження групи 1 та 2. Встановлено, що в групі 1 відновлення рухових функцій відбувалась достовірно швидше за усіма досліджуваними показниками.

Порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників м'язової сили показало, що за час дослідження в середньому бал в групі 1 збільшився на 0,76±0,07, в групі 2 - на 0,24±0,06 ($p<0,001$). Зменшення проявів спастичності спостерігалось у осіб обох груп. В середньому показник за mAS в групі 1 знизився на 0,98±0,09, в групі 2 -на 0,23±0,07 бали ($p=0,002$). Результати оцінки за Barthel ADL Index показали, що в середньому бал в групі 1 збільшився на 9,21±2,34 балів, в групі 2 - на 6,31±1,86 ($p=0,002$).

Встановлено, що достовірне покращення стану КФ спостерігалось лише в групі 1. Результати динамічних змін (Δ) середніх значень MMSE показали, що за час дослідження в середньому бал в групі 1 збільшився на 1,62±0,13, в групі 2 - на 1,14±0,29 ($p<0,001$).

Покращення психоемоційного стану пацієнтів відбувалось переважно за рахунок зменшення проявів депресії та тривоги. Достовірне зменшення проявів депресії та тривоги спостерігалось лише в групі 1. За весь період дослідження показник депресивних порушень в середньому знизився на 2,85±0,21 бали в групі 1 та на 1,17±0,10 бали в групі 2 ($p<0,001$). Порівняння змін (Δ) середніх значень показників тривоги показало, що в групі 1 бал за STAI SA зменшився на 6,97±1,12, в групі 2 – на 2,13±0,84 ($p<0,001$), а за STAI TA на 5,72±2,14 в групі 1 та на 1,39±0,71 в групі 2 ($p<0,001$).

Отримані результати регресійного аналізу дозволили виявити найбільш впливові біомаркери, що визначають відновлення порушених функцій у хворих із МПІІ. Встановлено, що в якості біомаркера відновлення моторних функцій і функціональної незалежності можуть виступати наступні показники: бал за NIHSS (з підвищенням балу знижується рівень відновлення за Barthel ADL Index, в середньому на 4,31±1,23 бали на кожен бал за NIHSS ($p=0,006$)); розмір вогнища інсульту (зниження динаміки відновлення за Barthel ADL Index на 3,25±0,27 бали при збільшенні розмірів вогнища на кожну ступінь ($p=0,018$)); вік пацієнта (зниження динаміки відновлення за Barthel ADL Index на 1,13±0,18 бали на кожен додатковий рік життя після 52 років($p=0,002$)); рівень Beta-NGF (зростання динаміки відновлення за Barthel ADL Index на 0,71±0,09 бали на кожен пг/мл Beta-NGF (p=0,029)); кількість факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (зниження динаміки відновлення за Barthel ADL Index на 2,72±0,41 бали на кожен додатковий фактор, якщо їх кількість становить ≥3 (p=0,029)); показник депресивних порушень за HDRS та показник реактивної тривоги за STAI SA (зниження динаміки відновлення за Barthel ADL Index на 1,79±0,33 бали на кожен додатковий бал який не відповідає нормі за HDRS (p=0,038), а також на 0,98±0,24 бали на кожен додатковий бал, який не відповідає нормі за STAI SA (p=0,008)).

Встановлено, що біомаркерами відновлення КФ у пацієнтів у відновному періоді МПІІ є наступні показники: кількісний вміст нейротрофічного фактору Beta-NGF у сироватці крові (зростання динаміки відновлення за MMSE на 0,42±0,07 бали на кожен пг/мл Beta-NGF(p=0,013)); ступінь лейкоареозу за шкалою Фазекас (зменшення динаміка відновлення за MMSE на 1,24±0,85 бали на кожну ступінь лейкоареозу (p=0,009)); сторона локалізації інсульту (зростання динаміка відновлення за MMSE на 1,13±0,46 бали при локалізації інсульту у правій гемісфері (p=0,034)); показник депресивних порушень за HDRS (зменшення динаміка відновлення за MMSE на 0,06±0,02 бали на кожен додатковий бал, який не відповідає нормі за HDRS (p=0,024)), бал за Barthel ADL Index (зростання динаміка відновлення за MMSE на 0,68±0,36 бали на кожен додатковий бал Barthel ADL Index (p=0,017)); вік пацієнта (зниження динаміки відновлення на 0,10±0,02 бали за MMSE на кожен додатковий рік життя (p<0,001)).

Встановлено, що біомаркерами, які прогнозують зміни вираженості депресивних порушень у пацієнтів у відновному періоді МПІІ є наступні показники: бал за Barthel ADL Index (зростання динаміки регресії депресії на 1,44±0,48 бали за HDRS на кожен додатковий бал Barthel ADL Index (p=0,003)); бал за NIHSS (зниження динаміки регресії депресивних порушеньза HDRS на 0,84±0,29 бали на кожен додатковий бал NIHSS (p=0,014)); вік пацієнта (зниження динаміки регресії депресивних порушень за HDRS на 0,86±0,12 бали на кожен додатковий рік життя пацієнта після 52 років (p=0,005)); оцінка функціональної спроможності за mRS (зменшення динаміки регресії симптомів депресії за HDRS на 2,33±0,71 бали на кожен бал за mRS (p=0,021)); сторона локалізації інсульту (правобічна локалізація вогнища обумовлює зменшення динаміки регресії депресивних порушень за HDRS на 3,72±1,82 балів (p=0,035)).

Біомаркерами, що прогнозують зменшення вираженості реактивної тривоги за STAI SA є: оцінка функціональної спроможності за mRS (зменшення динаміки регресії реактивної тривоги на 4,83±1,21 бали на кожен бал mRS (p=0,003)); бал за NIHSS (зменшення динаміки регресії реактивної тривоги на 0,78±0,34 бали на кожен додатковий бал NIHSS (p=0,011)).

Для вирішення восьмого завдання проаналізована роль нейротрофічного фактору Beta-NGF у прогнозуванні відновлення порушених функцій у пацієнтів у відновному періоді МПІІ. Встановлено, що у пацієнтів із МПІІ було достовірне зниження вмісту Beta-NGF в крові порівняно з особами контрольної групи (p<0,01). Виявлено, що рівень Beta-NGF достовірно нижчій (p=0,011) у осіб, які страждали цукровим діабетом 2 типу. Також встановлено позитивний зв'язок між показниками MMSE та кількісним вмістом Beta-NGF (p<0,001). Отримані дані свідчать, що стан КФ у пацієнтів на пряму залежав від кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові. Також визначено, що Beta-NGF може виступати в якості біомаркера прогнозу відновлення когнітивних, моторних функцій і функціональної незалежності пацієнтів у відновному періоді МПІІ. Достовірні динамічних змін показників кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові були лише серед осіб, які пройшли курс реабілітації (p<0,001). Показник кількісного вмісту Beta-NGF в групі 1 в середньому збільшувався на 19,84±0,33 пг/мл, в групі 2 – на 1,04±0,11 пг/мл.

Таким чином на основі отриманих даних були запропоновані біомаркери для прогнозування відновлення рухових функцій та функціональної спроможності, когнітивних функцій та психоемоційного стану у пацієнтів у відновному періоді МПІІ. Визначено роль нейротрофічного фактору Beta-NGF у прогнозуванні відновлення пацієнтів із наслідками МПІІ. Доповнені наукові дані щодо ефективності застосування реабілітації у пацієнтів із МПІІ.

Ключові слова: ішемічний інсульт, порушення мозкового кровообігу, цереброваскулярні захворювання, фактори ризику інсульту, наслідки інсульту, рухові розлади, спастичність, когнітивні порушення, психоемоційні порушення, нейротрофічний фактор, реабілітація.

ANNOTATION

Mishchenko V.K. Prediction criteria (biomarkers) of recovery of patients with ischemic stroke. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 «Medicine», specialization "Nervous diseases". – Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2023.

The problem of cerebral stroke (CS) is one of the most significant in modern clinical medicine. This is explained by the steady increase in new cases of CS and the high mortality rate resulting from it. CS is also a socially significant problem due to the high disability of these patients. The analysis of literary sources shows that the researches of recent years have made it possible to identify previously unknown risk factors for the development of CS, to establish new links in its pathogenesis, and to develop modern prevention strategies. However, many issues regarding the recovery of patients who have undergone CS remain debatable and require additional study. One of them is the determination of biomarkers of stroke recovery (BSR). Currently, only some neuroimaging markers of motor function recovery are reliably known, while others require further study. BSR will be able to help specialists predict the recovery processes of patients and, taking this into account, approach the setting of goals and drawing up rehabilitation programs in more detail. The search and definition of BSR is an actual direction in neurology and rehabilitation medicine.

Therefore, the aim of the study was to increase the effectiveness of rehabilitation of patients who suffered a cerebral ischemic stroke by determining the prediction criteria (biomarkers) of recovery. To solve the set tasks, 116 patients in the early recovery period of cerebral hemispheric ischemic stroke (CHIS) were included in the study. The average age of the patients was 61.4 ± 0.53 years. During the study, all patients were divided into two groups depending on the type of treatment. The first group (group 1) included 66 people who received standard drug therapy as part of secondary prevention and also underwent a rehabilitation course. The second group (group 2) included 50 patients who received only standard drug therapy as part of

secondary prevention. The control group consisted of 30 practically healthy people of the appropriate age and sex.

Clinical and neurological, psychodiagnostic, neuroimaging, biochemical and statistical methods were used in the study. The patients' condition was assessed before the start of the treatment course (visit 1), on the 22nd day of the study (visit 2) and 3 months after the end of the treatment course (visit 3).

In order to study the clinical and neurological features of motor disorders and disorders of functional independence of patients, an assessment of muscle strength and tone was carried out. It was found that the vast majority of patients had spastic paresis of a moderate degree of severity (average muscle score - 2.27±0.06, average score according to mAS -1.38±0.05) and a moderate degree of disability (average score according to BartelADLIndex- 56.39±1.23). The results of the mRS assessment showed that only 10.3% of patients had a mild impairment of functional capacity, and the majority of patients were diagnosed with moderate and moderate-severe impairment (mean mRS score - 3.28±0.05). An analysis of the relationship between the degree of post-stroke disorders and the degree of stroke severity was conducted to determine the factors that affect the severity of functional impairment. It was established that there is a strong positive relationship between the NIHSS score and the degree of disability according to the mRS ($p<0.001$). An association, indicating a higher mRS severity among males was found ($p=0.006$).

The study of cognitive disorders and defining factors which affect their severity in patients showed that in both groups there was a predominance of individuals with cognitive disorders of a moderate degree of severity (average MMSE score - 25.1±0.10). In the structure of disorders of cognitive functions (CF), the patients presented verbal-mnestic disorders, violations of calculational operations, and disorders of the perceptual-gnostic sphere. Correlation analysis showed the presence of a strong positive relationship between the MMSE indicators and the quantitative content of Beta-NGF in the blood serum ($p< 0.001$). The obtained data indicate that the condition of CF in patients directly depended on the level of quantitative content of Beta-NGF in the blood serum of these individuals.

In order to solve the next task, patients were assessed for their psycho-emotional state. It was established that at the beginning of the study, 90.5% had a mild depressive disorder, and 9.5% had a depressive disorder of moderate severity (average HDRS score - 11.69±0.26). A positive correlation was found between the severity of the depressive syndrome and the degree of impaired independent functioning ($p<0.001$), as well as between the severity of the depressive syndrome and the degree of spasticity ($p<0.001$), which indicates more pronounced depression in patients with a higher degree of impaired mobility and spasticity. A positive correlation between the severity of depression with the following indicators was also found: the degree of severity of paresis ($p=0.038$), the age of the patient ($p<0.001$), the size of the stroke focus ($p<0.001$), the number of risk factors ($p<0.001$), the degree of leukoaraiosis ($p =0.016$).

The assessment of the level of anxiety in patients showed that the majority of individuals were diagnosed with a moderate level of reactive and personal anxiety (95.7% and 93.1%, respectively). The average score according to STAI SA was 36.84±0.43, according to STAI TA - 35.2±0.49. Correlation analysis showed that there was a strong positive relationship between HDRS depression scores and reactive anxiety ($p<0.001$), as well as a medium strength relationship between depressive disorders and personality anxiety scores ($p<0.001$).

In order to determine the influence of rehabilitation on the dynamics of recovery of functions impaired due to CS, there was carried out the analysis of the study results of the group 1 and 2. It was established that in group 1, the recovery of motor functions occurred much faster and better according to all the studied indicators. A comparison of the dynamics of changes (Δ) of the average values of muscle strength indicators showed that during the study, on average, the score in group 1 increased by 0.76±0.07, in group 2 - by 0.24±0.06 ($p< 0.001$). A decrease in spasticity was observed in both groups. On average, the mAS indicator in group 1 decreased by 0.98±0.09 points, in group 2 - by 0.23±0.07 points ($p=0.002$). The results of assessment according to the Barthel ADL Index showed that the average score in group 1 increased by 9.21±2.34 points, in group 2 - by 6.31±1.86 ($p=0.002$).

It was established that a significant improvement in the condition of CF was observed only in group 1. The results of dynamic changes (Δ) of the average MMSE values showed that during the study, the average score in group 1 increased by 1.62±0.13, in group 2 - by 1 ,14±0.29 ($p<0.001$).

The improvement of the psycho-emotional state of patients occurred mainly due to the decrease in depression and anxiety manifestations. A significant decrease in the manifestations of depression and anxiety was observed only in group 1. Over the entire period of the study, the depression index decreased on average by 2.85±0.21 points in group 1 and by 1.17±0.10 points - in group 2 ($p<0.001$). Comparison of the changes (Δ) of the average values of anxiety indicators showed that in group 1 the STAI SA score decreased by 6.97±1.12, in group 2 - by 2.13±0.84 ($p<0.001$), and by STAI TA it was 5.72±2.14 in group 1 and 1.39±0.71 in group 2 ($p<0.001$).

The obtained results of the regression analysis made it possible to identify the most influential biomarkers which determine the recovery of impaired functions in patients with CHIS. It was established that the following indicators can act as a biomarker of recovery of motor functions and functional independence: the NIHSS score (with an increase in the score, the level of recovery according to the Barthel ADL Index decreases, on average by 4.31±1.23 points for each NIHSS score ($p=0.006$)); the size of the stroke focus (decrease in recovery dynamics according to the Barthel ADL Index by 3.25±0.27 points when the size of the focus increases for each degree ($p=0.018$)); age of the patient (decrease in recovery dynamics according to the Barthel ADL Index by 1.13±0.18 points for each additional year of life ($p=0.002$)); the level of Beta-NGF (an increase in the recovery dynamics according to the Barthel ADL Index by 0.71±0.09 points for each pg/ml of Beta-NGF ($p=0.029$)); the number of risk factors for the development of cardiovascular diseases (a decrease in the dynamics of recovery according to the Barthel ADL Index by 2.72±0.41 points for each additional factor, if their number is ≥3 ($p=0.029$)); depression score according to HDRS and reactive anxiety score according to STAI SA (decrease in dynamics of recovery according to Barthel ADL Index by 1.79±0.33 points for each additional score that does not correspond to the norm according to HDRS, as well as by 0.98±0.24 points for each additional point that does not meet the STAI SA norm).

It was established that the biomarkers of CF recovery in patients in the recovery period of CHIS are the following indicators: the quantitative content of Beta-NGF in blood serum (an increase in the dynamics of recovery according to MMSE by 0.42±0.07 points for each pg/ml of Beta-NGF ($p = 0.013$)); degree of leukoaraiosis (decrease in dynamics of recovery according to MMSE by 1.24±0.85 points for each degree of leukoaraiosis ($p=0.009$)); side of stroke localization (increase in dynamics of recovery by 1.13±0.46 points according to MMSE when the stroke is localized in the right hemisphere ($p=0.034$)); HDRS depression score (decrease in dynamics of recovery according to MMSE by 0.06±0.02 points for each additional HRSD score that does not meet the HDRS norm ($p=0.024$)), Barthel ADL Index score (increase in dynamics of recovery according to MMSE by 0, 68±0.36 points for each additional Barthel ADL Index point ($p=0.017$)); age of the patient (decrease in dynamics of recovery according to MMSE by 0.10±0.02 points for each additional year of life ($p <0.001$)).

It was established that the biomarkers that predict changes in the severity of depression in patients during the recovery period after CHIS are the following indicators: point according to Barthel ADL Index (increase in the dynamics of regression of depression by 1.44±0.48 points according to HRDS for each additional Barthel ADL Index point ($p =0.003$)); point according to NIHSS (decrease in dynamics of regression of depression according to HDRS by 0.84±0.29 points for each additional point NIHSS ($p=0.014$)); age of the patient (decrease in the dynamics of regression of depression according to the HDRS by 0.86±0.12 points for each additional year of the patient's life ($p=0.005$)); degree of disability according to mRS (decrease in the dynamics of regression of depression according to HRDS by 2.33±0.71 points for each degree according to mRS ($p=0.021$)); the side of stroke localization (right-sided localization of the focus causes a decrease in the dynamics of regression of depression according to the HDRS by 3.72±1.82 points ($p=0.035$)).

Biomarkers that predict a decrease in the severity of reactive anxiety according to STAI SA are: degree of disability according to mRS (decrease in dynamics of regression of reactive anxiety by 4.83±1.21 points for each degree of mRS ($p=0.003$)); NIHSS score (decrease in reactive anxiety regression dynamics by 0.78±0.34 points for each additional NIHSS score ($p=0.011$)).

To solve the last task, the role of the neurotrophic factor Beta-NGF in predicting the recovery of impaired functions in patients in the recovery period after CHIS was analyzed. It was found that the patients with CHIS had a significant decrease in the content of Beta-NGF in the blood compared to the individuals of the control group ($p<0.01$). It was also found that the level of Beta-NGF was significantly lower ($p=0.011$) in people with type 2 diabetes. A positive relationship between the MMSE indicators and the quantitative content of Beta-NGF was revealed ($p<0.001$). The obtained data indicate that the condition of CF in patients directly depended on the quantitative content of Beta-NGF in blood serum. It was also determined that Beta-NGF can act as a biomarker for predicting recovery of cognitive, motor functions and functional independence of patients in the recovery period after CHIS. Significant dynamic changes in the quantitative content of Beta-NGF in blood serum were only among patients who underwent a rehabilitation course ($p<0.001$). The quantitative indicator of Beta-NGF in group 1 increased on average by 19.84±0.33 pg/ml, in group 2 - by 1.04±0.11 pg/ml.

Thus, based on the obtained data, biomarkers for predicting the recovery of motor, cognitive and psychoemotional functions in patients in the recovery period after CHIS were proposed. The role of the neurotrophic factor Beta-NGF in predicting the recovery of patients with the consequences of CHIS was determined. Scientific data on the effectiveness of the use of rehabilitation in patients with CHIS are added.

Key words: ischemic stroke, disorders of cerebral circulation, cerebrovascular disease, factors of stroke risk, consequences of stroke, motor disorders, spasticity, cognitive disorders, psychoemotional disorders, neurotrophic factor, rehabilitation

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Міщенко ВК. Вплив комплексної фізичної реабілітації на відновлення рухового дефіциту у хворих, що перенесли мозковий ішемічний інсульт. Психіатрія, неврологія та медична психологія. 2021;17:28-33. DOI:10.26565/2312-5675-2021-17-04
2. Міщенко ВК. Вплив комплексної фізичної реабілітації на динаміку відновлення когнітивних функцій у хворих, які перенесли мозковий ішемічний інсульт. Український вісник психоневрології. 2021; 3 (108): 32-6. DOI :10.36927/2079-0325-V29-is3-2021-6
3. Mishchenko VK, Mishchenko VM. Influence of physical rehabilitation on the restoration of psychoemotional and cognitive impairment in patients suffered cerebral ischemic stroke. Acta Balneologica. 2022;2 (168);128-132. DOI: 10.36740/ABAL202202105 *(Автором проведено відбір і обстеження груп пацієнтів, проведено статистичний аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).*

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

4. Міщенко ВК. Вплив комплексної фізичної реабілітації на відновлення рухового дефіциту у хворих, що перенесли мозковий ішемічний інсульт. Theory, practice and science. Abstracts of V international scientific and practical conference; Oct. 18 – 20, 2021; Tokyo, Japan:180-183.

5. Міщенко ВК. Оцінка впливу психоемоційних розладів на відновлення у хворих, що перенесли ішемічний мозковий інсульт. XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю „Актуальні питання клінічної медицини” 19 листопада 2021; Запоріжжя. с. 179-180.

Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації

6. Міщенко ВМ, Здесенко ІВ, Дмитрієва ОВ, Міщенко ВК. Роль психоемоційних розладів в реабілітації постінсультних хворих. Український вісник психоневрології. 2021; 3 (108):12-17. DOI: 10.36927/2079-0325-v29-is3-2021-2 (Автором проведено відбір і обстеження груп пацієнтів, проведено статистичний аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).
7. Малахов ВО, Земляна ОВ, Міщенко ВК, Федоренко НО, Волох ФО, Петренко ВЮ, Тягнирядко АК, Гапонов ПК. Навчальний план та програма циклу спеціалізації «Фізична та реабілітаційна медицина»: свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір №96805 Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України від 19.03.2020.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ……………………………………………..20
ВСТУП ………………………………………………………………………...22
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ МОЗКОВОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ ТА ЙОГО НАСЛІДКІВ. ПРИНЦИПИ ТА ПРЕДИКТОРИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ВІДНОВЛЕННЯ ПІСЛЯІНСУЛЬТНИХ ПАЦІЄНТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)……………………………………………………31
1.1 Актуальність проблеми мозкових інсультів та їх наслідків………………...31
1.2 Сучасний погляд на фактори ризику та патогенез мозкового ішемічного інсульту……………………………………………………………………..34
1.3 Роль нейропластичності у відновлені порушених внаслідок інсульту функцій ……………………………………………………………………38
1.4 Роль біомаркерів у відновлені порушених функцій у пацієнтів, що перенесли мозковий інсульт……………………………………………….44
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ………………………53
2.1 Дизайн та загальна характеристика обстежених пацієнтів………………53
2.2 Методи дослідження…………………………………………………...57
2.2.1 Клініконеврологічні методи…………………………………..........57
2.2.2 Психодіагностичні методи…………………………………..........59
2.2.3 Нейровізуалізаційні методи……………………………………62
2.2.4 Біохімічні методи…………………………………………………63
2.2.5 Статистичні методи……………………………………………….63
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ РУХОВИХ, КОГНІТИВНИХ, ПСИХОЕМОЦІЙНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ МОЗКОВОГО ПІВКУЛЬОВОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ……...65
3.1 Загальна клінічна характеристика пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту……………………………………….65

3.2 Характеристика рухових порушень і функціональної спроможності у пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту……………………………………………………………………………..73
3.3 Характеристика когнітивних і психоемоційних порушень у пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту………………………………………………………………………..............78
3.4 Кількісний вміст нейротрофічного фактору Beta-NGF у сироватці крові пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту……………………………………………………………………………..93
3.5. Висновки до розділу 3……………………………………………..............95
РОЗДІЛ 4 ОЦІНКА ВПЛИВУ РЕАБІЛІТАЦІЇ НА ДИНАМІКУ ВІДНОВЛЕННЯ ПОРУШЕНИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ МОЗКОВОГО ПІВКУЛЬОВОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ……....................98
4.1 Оцінка впливу реабілітації на відновлення рухових функцій та функціональної спроможності у пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту……………………………………………..98
4.2 Оцінка впливу реабілітації на відновлення когнітивних функцій і психоемоційного стану у пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту……………………………………………110
4.3 Оцінка впливу реабілітації на динаміку змін кількісного вмісту нейротрофічного фактору Beta-NGF у сироватці крові пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту…………………………129
4.4 Висновки до розділу 4……………………………………………………...130
РОЗДІЛ 5 БІОМАРКЕРИ ПРОГНОЗУ ВІДНОВЛЕННЯ ПОРУШЕНИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ МОЗКОВОГО ПІВКУЛЬОВОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ…………………………………133
5.1 Біомаркери прогнозу відновлення рухових функцій та функціональної спроможності у пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту…………………………………………………………133

5.2 Біомаркери прогнозу відновлення когнітивних функцій і психоемоційного стану у пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту……………………………………………………………………….138
5.3 Висновки до розділу 5……………………………………………………...151
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ……………………………………………………………..153
ВИСНОВКИ……………………………………………………………….165
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ…………………………………………….168
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ……………………………………169
ДОДАТКИ…………………………………………………………………189

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ - артеріальна гіпертензія

БВІ - біомаркер відновлення після інсульту

ГАМК - гамма-аміномасляна кислота

ДТ-МРТ - дифузно-транзиторна магнітно-резонансна томографія

КТ - комп’ютерна томографія

КСТ - кортикоспинальний тракт

МАГ - магістральна артерія головного мозку

МІ - мозковий інсульт

МПІІ - мозковий півкульовий ішемічний інсульт

МРТ - магнітно-резонансна томографія

НТФ - нейротрофічний фактор

СМА - середня мозкова артерія

фМРТ - функціональна магнітно-резонансна томографія

ЦНС - центральна нервова система

фМРТ - функціональна магнітно-резонансна томографія

Barthel ADL Index - Barthel Activities of Daily Living Index - індекс активності у щоденному житті Бартел

Beta-NGF - бета субодиниця людського фактору росту нейронів

FAB - Fontal Assessment Battery - батарея лобної дисфункції

HDRS - Hamilton Rating Scale for Depression - шкала Гамільтона для оцінки депресії

mAS - Modified Ashworth Scale- модіфікованої шкали Ашворта

MMSE - Mini Mental State Examination - короткий тест для оцінки когнітивних функцій

mRS - Modified Rankin Scale- модифікована шкала Ренкіна

NGF - нейротрофічний фактор

NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale – шкала тяжкості інсульту Національного інституту здоров’я США

STAI SA/TA - State-Trait Anxiety Inventory - шкала реактивної/особистісної тривоги Спілбергера-Ханіна

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Інсульт – є однією з найбільш значущих проблем сучасної клінічної медицини. Кожні дві секунди у однієї людини в світі трапляється інсульт та щорічно реєструється біля 15,3 млн. нових випадків. Порівняно з 1990 роком кількість нових випадків інсульту зросла на 68%. Найвища захворюваність відзначається у країнах, що розвиваються [1 - 2]. Так в Європі кожного року відбувається біля 1,7 млн. випадків інсультів і понад 800 тис. випадків у США [3].

Дані ВООЗ свідчать, що інсульт займає друге місце в структурі смертності населення планети. На його долю припадає близько 12% від загальної кількості смертей [4 - 7]. Експерти прогнозують, що до 2035 року абсолютна кількість випадків інсульту в Європі може збільшитись на 34% та на 45% може зрости смертність внаслідок них [8; 60].

Указана проблема є актуальною і для України. За даними Національної служби здоров’я біля 130 тис. мешканців країни щороку вперше захворюють на інсульт, а помирає внаслідок нього біля 30-35 тис. людей, що становить 13% від усіх смертей у країні. Встановлено, що сумарний тягар інсульту згідно показника DALY (показник, що оцінює сумарний «тягар хвороби») становить 1,85 млн. втрачених років життя [9 - 10].

Найбільш поширеним серед усіх типів інсульту є ішемічний. В Україні співвідношення ішемічних інсультів до геморагічних становить 4:1, а у розвинених країнах світу цей показник складає від 7:1 до 4:1 [13].

Інсульт є соціально значимою проблемою. Це пов’язано не тільки із високим показником смертності внаслідок нього, але і також з причини високої інвалідизації даної групи пацієнтів.

Результати багаточисленних досліджень свідчать, що третина осіб, які перенесли інсульт, мають інвалідність та потребують сторонньої допомоги.

Сьогодні в світі проживає біля 62 млн. людей з наслідками інсульту, з них – 6 млн. мають стійку інвалідність. До праці та свого звичного способу життя після інсульту здатні повернутися лише 10-20% хворих, а серед осіб працездатного віку тільки 8% людей зберігають свою професійну придатність. Інвалідизація внаслідок інсульту займає перше місце серед усіх причин первинної інвалідизації дорослого населення світу [19 - 21].

Ступінь інвалідизації осіб із наслідками інсульт напряму залежить від ступеня порушення функції та здатності людини до самообслуговування [22 - 23]. Близько 60% післяінсультних хворих страждають від моторних порушень, 18-20% - мають розлади мови, у багатьох хворих спостерігаються порушення ковтання, зору тощо [24]. Також однією з основних причин інвалідизації цих хворих є когнітивні та психоемоційні розлади [6; 25 - 29].

Відомо, що відновлення порушених функцій при уражені головного мозку відбувається в більшості випадків за рахунок компенсації непорушених функціональних систем. Цей процес здійснюється завдяки пластичності нервових центрів та наявності багатосторонніх анатомічних зв’язків між різними відділами нервової системи [64 - 65].

Нейропластичні механізми відновлення порушених функцій внаслідок мозкової катастрофи мають дуже складний процес організації. Відновлення завдяки пластичності мозку не характеризується стабільною динамікою та залежать від багатьох факторів як внутрішнього, так і зовнішнього середовища, а також часу з моменту початку судинної катастрофи. Нейрореабілітаційні заходи здатні значно підвищувати пластичні функції мозку, що клінічно відображається у вигляді зменшення рухових, чутливих, когнітивних та інших розладів [85].

При проведені реабілітаційних заходів, головним завданням як для самого пацієнта так і для лікаря є отримання якомога кращих результатів відновлення. Однак, у багатьох післяінсультних пацієнтів спостерігається відсутність позитивної динаміки в ході проведення реабілітації. Однією з головних причин такої резистентності є відсутність точно визначених і патофізіологічно обумовлених факторів (біомаркерів), які дозволяють встановити прогноз відновлення та з урахуванням нього розробити найбільш ефективну реабілітаційну програму для кожного окремого пацієнта.

З розвитком нейрореабілітаційної медицини в клінічну практику увійшов такий термін як біомаркер відновлення після інсульту (БВІ). Згідно дефініції БВІ це індикатор фізичного стану, який прогнозує результат захворювання та/або результат відновлювання після інсульту [99].

Відомо що, на процес відновлення після інсульту впливають багато факторів та їх комбінації. Більшість вчених вважають, що основними предикторами відновлення порушених функцій після інсульту є показники, які характеризують тяжкість і виразність неврологічного дефіциту, порушення функцій когнітивної та психоемоційної сфер [104]. Однак, на думку інших авторів існують більш вагомі прогностичні критерії, наприклад: локалізація вогнища ураження, наявність супутньої патології, вік хворих та ін. [111 - 115]. Тому сьогодні ці питання ще потребують додаткового вивчення.

В 2017 році в журналі International Journal of Stroke вперше були опубліковані узагальнені дані багатьох досліджень стосовно БВІ, які основані на консенсусі Круглого столу по відновленню та реабілітації після інсульту. Встановлено, що лише деякі нейровізуалізаційні маркери можуть використовуватись в якості критеріїв прогнозу відновлення моторних функцій, а інші показники потребують подальшого вивчення. Пріоритетним вважається визначення біомаркерів найбільш розповсюджених наслідків інсульту: рухових, чутливих, мовних, когнітивних і психоемоційних порушень [99].

Таким чином, аналіз інформації останніх років дозволив зробити висновок, що попри значну кількість проведених досліджень, присвячених вивченню біомаркерів відновлення після інсульту, ця проблема залишається актуальною до нині.

На сьогодні пошук БВІ є пріоритетним напрямком у сучасній неврології та реабілітаційній медицині. З практичної точки зору визначення чітких біомаркерів прогнозу відновлення після інсульту дозволить значно покращити розробку індивідуальних реабілітаційних програм, що сприятиме покращенню результатів відновлення у даної групи пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими планами та темами

Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради Харківської медичної академії післядипломної освіти (протокол № 4 від 26.04.2019). Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом наукових досліджень Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України за темою «Шляхи оптимізації нейрореабілітації з урахуванням функціонального стану імунонейроендокринної системи» (номер державної реєстрації 0120U002114).

Мета дослідження

Підвищити ефективності реабілітації пацієнтів, які перенесли мозковий ішемічний інсульт шляхом визначення критеріїв прогнозу (біомаркерів) відновлення.

Завдання дослідження

1. Вивчити клініконеврологічні особливості порушень рухових функцій і функціональної незалежності та визначити фактори, що впливають на їх вираженість у пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту (МПІІ).

2. Визначити особливості когнітивних порушень і визначити фактори, що впливають на їх вираженість у пацієнтів у відновному періоді МПІІ.

3. Вивчити особливості психоемоційних порушень і визначити фактори, що впливають на їх вираженість у пацієнтів у відновному періоді МПІІ.

4. Оцінити вплив реабілітації на динаміку відновлення рухових функцій і функціональної незалежності, когнітивних функцій і психоемоційного стану у пацієнтів у відновному періоді МПІІ.

5. Визначити критерії прогнозу (біомаркери) відновлення рухових функцій та функціональної незалежності у пацієнтів у відновному періоді МПІІ.

6. Визначити критерії прогнозу (біомаркери) відновлення когнітивних функцій у пацієнтів у відновному періоді МПІІ.

7. Визначити критерії прогнозу (біомаркери) відновлення психоемоційного стану у пацієнтів у відновному періоді МПІІ.

8. Визначити роль нейротрофічного фактору Beta-NGF у прогнозуванні відновлення рухових функцій і функціональної незалежності, когнітивних функцій та психоемоційного стану у пацієнтів у відновному періоді МПІІ.

Об'єкт дослідження: мозковий півкульовий ішемічний інсульт у відновному періоді.

Предмет дослідження: рухові, когнітивні, психоемоційні післяінсультні порушення, кількісний вміст нейротрофічного фактору Beta-NGF, комплексний метод реабілітаційного лікування.

Методи дослідження

Аналіз медичної документації та даних анамнезу захворювання; клініконеврологічна оцінка - шкала тяжкості інсульту Національного інституту здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale), індекс активності у щоденному житті Бартел (Barthel Activities of Daily Living Index), модифікована шкала Ренкіна (Modified Rankin Scale), шестибальна шкала оцінки сили м'язів (за L.McPeak (1996) та M.Вейсс (1986)), модіфікована шкала Ашворта (Modified Ashworth Scale)); оцінка стану когнітивних функцій - короткий тест для оцінки когнітивних функцій (Mini Mental State Examination), батарея лобної дисфункції (Fontal Assessment Battery), тест запам'ятовування 10 слів; оцінка психоемоційного стану - шкала оцінки депресії Гамільтона (Hamilton Rating Scale for Depression), шкала тривоги Спілбергера - Ханіна (State - Trait Anxiety Inventory)); нейровізуалізаційні – за даними магнітно-резонансної томографії оцінка розміру і локалізації вогнища інсульту та лейкоарезу за шкалою Фазекас; біохімічні - визначення бета субодиниці людського фактору росту нейронів імуноферментним методом із використанням спеціалізованого набору реактивів (Beta-NGF; каталожний номер ELH-BNGF-001); статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів

В дисертаційній роботі представлено поглиблене уявлення про особливості клінічних проявів рухових, когнітивних і психоемоційних порушень у осіб у відновному періоді МПІІ.

Доповнені наукові дані щодо факторів, які впливають на ступінь порушення функціональної спроможності, а також на ступінь вираженості когнітивних і психоемоційних розладів у пацієнтів у відновному МПІІ.

Вперше показано достовірне зниження кількісного вмісту нейротрофічного фактору Beta-NGF у сироватці крові пацієнтів у відновному періоді МПІІ, а також встановлено, що його рівень є достовірно нижчий у осіб, які страждають цукровим діабетом 2 типу.

Доповнені наукові дані щодо залежності між вираженістю когнітивних порушень і кількісним вмістом Beta-NGF у сироватці крові у пацієнтів у відновному періоді МПІІ.

Доповнені наукові дані щодо ефективності застосування реабілітації у пацієнтів у відновному періоді МПІ.

Вперше виявлені прогностичні біомаркери відновлення рухових функцій і функціональної спроможності у осіб у відновному періоді МПІІ, а саме: бал за NIHSS, вік пацієнта, кількість факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, розмір вогнища інсульту, показник кількісного вмісту Beta-NGF, бал за шкалою депресії HDRS і бал за шкалою реактивної тривоги STAI SA.

Вперше виявлені прогностичні біомаркери відновлення когнітивних функцій у пацієнтів у відновному періоді МПІІ, а саме: показник кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові, вік пацієнта, бал за шкалою депресії HDRS , бал за шкалою Barthel ADL Index, показник вираженості лейкоареозу за шкалою Фазекас, сторона локалізації вогнища ураження.

Вперше визначені прогностичні біомаркери, що впливають на зменшення вираженості депресії, а саме: вік пацієнта, бал за шкалою Barthel ADL Index, оцінка за mRS, бал за NIHSS, сторона локалізації вогнища інсульту.

Вперше показано, що прогностичними біомаркерами по відношенню до зменшення вираженості реактивної тривоги є наступні показники: оцінка за mRS, бал за NIHSS.

Практичне значення отриманих результатів

На основі отриманих даних запропоновані критерії (біомаркери) для прогнозування відновлення рухових функцій і функціональної незалежності, когнітивних функцій та психоемоційного стану у пацієнтів у відновному періоді МПІІ. Визначені біомаркери можуть використовуватись у практичній діяльності членів мультидисциплінарної реабілітаційної бригади.

Дослідження кількісного вмісту нейротрофічного фактору Beta-NGF у сироватці крові допомагає об'єктивізувати стан порушення когнітивних функцій у пацієнтів із наслідками МПІІ.

Із метою підвищення ефективності та темпів відновлення рухових функцій та функціональної незалежності, когнітивних функцій і психоемоційного стану, а також із метою збільшення кількісного рівня нейротрофічного фактору Beta-NGF рекомендовано застосування реабілітації пацієнтам у відновному періоді МПІІ.

Впровадження результатів дослідження в практику

Результати роботи впроваджені в науковий та навчальний процеси кафедри неврології Львівського Національного медичного університету ім. Данила Галицького (м. Львів), а також у лікувально-діагностичний процес КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечнікова» (м. Дніпро), навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка Харківського Національного медичного університету» (м. Харків), ТОВ «Єврейський медичний центр Джей Ем СІ» (м. Дніпро), ізраїльсько-український медичний центр «Дельта Мед» (м. Львів), реабілітаційний центр «Легкий рух» (м. Львів).

Особистий внесок здобувача

Здобувачкою спільно з науковим керівником визначено актуальність і напрямок роботи за темою дисертації, сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи. Здобувачкою самостійно проведено огляд сучасної літератури за вибраною тематикою дослідження та патентно-інформаційний пошук, розроблено дизайн дослідження. Також здобувачкою самостійно проведено підбір пацієнтів, клініконеврологічне та психодіагностичне обстеження всіх хворих і здорових осіб. Здійснено статистичну обробку отриманих даних і проведено їх аналіз. Сформульовані основні наукові положення дисертаційної роботи, висновки і практичні рекомендації, оформлена дисертаційна робота, підготовлені наукові праці, що відображають основні положення дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати дисертаційної роботи були представлені на всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференціях, симпозіумах, конгресах, а саме: науково-практичному симпозіумі «Профілактика і чиники ризику неврологічних, психічних та наркологічних розладів» (3-4 жовтня 2019 р., м. Тернопіль); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної неврології» (12-13 березня 2020 р., м. Харків); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна парадигма раціональної терапії неврологічних захворювань» (18-19 березня 2021 р., м. Харків); науково-практичному симпозіумі «Персоніфіковані підходи щодо неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги» (7-8 жовтня 2021 р., м. Харків); V international scientific and practical conference «Theory, practice and science» (18 – 20 October, 2021, Tokyo, Japan); XV Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (19 листопада 2021 р., м. Запоріжжя); VI Національному конгресі неврологів, психіатрів та наркологів України (в on-line режимі) «Неврологія, психіатрія та наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку» (6-8 жовтня 2022 р., м. Харків); Національній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Особливості діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів з неврологічною патологією в умовах воєнного часу» (17-18 березня 2023 р., м. Харків); 9th European Stroke Organization Conference (24-26 may 2023, Munich, Germany).

Публікації

За результатами роботи опубліковано 7 наукових праць, з яких: 3 статті опубліковані в наукових фахових виданнях, затверджених МОН України; 1

стаття опублікована у виданні, що рецензовано науково-метричною базою Web of Science; 2 публікації у збірках матеріалів науково-практичних заходів; 1 свідоцтво на науковий твір

Обсяг і структура дисертації

Дисертація викладена на 197 сторінках друкованого тексту, в тому числі 146 сторінок основного тексту, ілюстрована 61 таблицією та 15 рисунками. Складається із вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, що містить 183 посилання (28 - кирилицею, 155 - латиницею), 2 додатків.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ МОЗКОВОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ ТА ЙОГО НАСЛІДКІВ. ПРИНЦИПИ ТА ПРЕДИКТОРИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ВІДНОВЛЕННЯ ПІСЛЯІНСУЛЬТНИХ ПАЦІЄНТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Актуальність проблеми мозкових інсультів та їх наслідків

Мозковий інсульт (МІ) – є однією з найбільш значущих проблем сучасної клінічної медицини. На сьогодні щорічно інсульт вражає біля 15,3 млн. людей вперше в житті. Це на 68% більше, ніж у 1990 році. Найвища захворюваність на МІ відзначається у країнах, що розвиваються. Кожні дві секунди у однієї людини в світі трапляється інсульт [1 - 2]. Найбільша кількість МІ реєструється в європейських країнах та США. Так в Європі кожного року відбувається біля 1,7 млн. випадків інсультів і понад 800 тис. випадків у США [3].

Внаслідок МІ щорічно в світі помирає біля 6,7 млн. людей[4 - 6]. Дані ВООЗ свідчать, що МІ займає друге місце в структурі смертності населення планети. На його долю припадає приблизно 12% від загальної кількості смертей [7]. Експерти прогнозують, що до 2035 року абсолютна кількість випадків МІ в Європі може збільшитись на 34% та на 45% може зрости смертність внаслідок них [8; 60].

Ця проблема є актуальною і для України. За даними Національної служби здоров'я біля 130 тис. мешканців країни щороку вперше захворюють на МІ, а помирає внаслідок нього біля 30-35 тис. людей, що становить 13% від усіх смертей у країні. Сумарний тягар МІ згідно показника DALY становить 1,85 млн. втрачених років життя [9 - 10].

Невпинне зростання кількості нових випадків МІ в усьому світі значною мірою пов'язано із старінням населення та зростанням розповсюдженості факторів ризику інсульту [11]. У зв'язку з цим, Європейська організація інсульту (European stroke organization, ESO) постановила мету перед країнами Європи: до

2030 року знизити рівень захворюваності на МІ на 10%. Даний план дій передбачає, що 90% осіб із МІ повинні лікуватись у спеціалізованих інсультних відділеннях. Терапевтичне вікно для тромболізісу повинно складати не більше 120 хвилин та до 200 хвилин для ендоваскулярного лікування. Також, згідно даного плану дій необхідно досягти того, щоб не менше 15% хворих із ішемічним інсультом одержували тромболітичну терапію та не менше 5% була проведена механічна тромбектомія. Також одним із головних завдань плану є зниження рівня смертність від геморагічного інсульту на 25%. Із метою зниження рівня інвалідазації населення від МІ, доступ до ранньої реабілітації повинні мати 90% людей із гострим МІ. Таким чином, даний план дій передбачає виконання чіткої дорожньої карти та визначає рекомендації та цілі, що спрямовані на покращення якості надання медичної допомоги пацієнтам із МІ [12].

Найбільш поширеним серед усіх типів МІ є ішемічний інсульт. В Україні співвідношення ішемічних інсультів до геморагічних становить 4:1, а у розвинених країнах світу цей показник складає від 7:1 до 4:1 [13].

Найбільш висока захворюваність на МІ спостерігається серед осіб у віці від 60 до 75 років. Однак статистика останніх років свідчить про те, що інсульт сильно "помолодшав". На користь цього свідчать дані епідеміологічних досліджень проведених в різних країнах світу. Так в 2000 році у загальній структурі інсультів питома вага хворих у віці до 60 років становила біля 15-20%, а в 2015 році цей показник склав вже 35% [13 - 14].

МІ є соціально значимою проблемою не тільки із-за високого показника смертності внаслідок нього, але і також із причини високої інвалідизації даної групи пацієнтів. Останнє лягає значним економічним тягарем для суспільства усього світу. Щорічно в США прямі та непрямі витрати пов'язані з інсультом, становлять більше 65 млрд доларів. Значна частина цих витрат пов'язана саме з доглядом за пацієнтами, які перенесли МІ [15 - 16]. За даними Європейського Союзу прямі та непрямі витрати, обумовлені МІ становлять більше 62 млрд євро на рік [17 - 18].

Данні багатьох досліджень свідчать, що третина хворих, які перенесли МІ, мають інвалідність і потребують сторонньої допомоги. Наразі в світі проживає 62 млн. людей, які перенесли МІ, з них – 6 млн. мають стійку інвалідність. Так до праці та свого звичного способу життя після МІ здатні повернутися лише 10-20% хворих, а серед осіб працездатного віку тільки 8% людей зберігають свою професійну придатність. Інвалідизація внаслідок інсульту займає перше місце серед усіх причин первинної інвалідизації дорослого населення світу [19 - 21].

Ступінь інвалідизації хворих із наслідками МІ напряму залежить від ступеня порушених функцій і здатності людини до самообслуговування [22 - 23]. Літературні дані свідчать про те, що близько 60% післяінсультних хворих страждають від рухових порушень, 18-20% - мають розлади мови, у багатьох хворих спостерігаються порушення ковтання, зору тощо [24]. Також однією з основних причин інвалідизації цих хворих є когнітивні та психоемоційні порушення [6; 25 - 29]. За даними проведеного дослідження, що включало 220 осіб у віці старше 65 років, які перенесли МІ було показано, що через 6 місяців після інсульту у хворих спостерігались наступні функціональні порушення: геміпарез – у 50%, когнітивні розлади - у 40%, соціальна дезадаптація – у 30%, депресія - у 35%, неможливість самостійно пересуватись – у 31%, нетримання сечі – у 22%, геміанопсія – у 20%, афазія – у 19%, сенсорний дефіцит – у 15% [30].

На думку більшості дослідників, найбільш вирішальними факторами, що визначають ступень інвалідизації та порушують життєдіяльність хворого і його родини є нейромоторні, мовні та психічні розлади. До найбільш розповсюджених рухових порушень відносяться парез верхніх і нижніх кінцівок (геміпарез, тетрапарез), атаксія, порушення праксису тіла тощо [23; 28; 59]. В побуті такі нейромоторні розлади в першу чергу призводять до повної або часткової неможливості самообслуговування та пересування пацієнта. [23]. Порушення мови та когнітивних функцій у хворих, що перенесли МІ можуть призвести до складнощів з комунікацією, сприйняттям інформації, орієнтуванням у просторі. Такі психічні розлади як, деменція, депресія та делірій можуть суттєво впливати на ефективність реабілітаційних заходів, що в свою чергу призводить до збільшення інвалідизації [31].

1.2 Сучасний погляд на фактори ризику та патогенез мозкового ішемічного інсульту

На сучасному етапі розвитку неврологічної науки дефініція «ішемічного інсульту» має декілька визначень. Так під загальноприйнятим клінічним визначенням «ішемічний інсульт» прийнято вважати синдром, який характеризується швидко виникаючими скаргами та/або симптомами порушення вогнищевих мозкових та в деяких випадках загальномозкових функцій, що зберігаються понад 24 години, або призводять до смерті без іншої виявленої причини, окрім судинної патології [32 - 33]. Друге визначення ішемічного інсульту базується на патогенезі його розвитку. Згідно даного визначення ішемічний інсульт - це гіпоксичне ураження паренхіми мозку, що виникає в результаті погіршення кровотоку з подальшим зменшенням перфузії, порушенням метаболічних процесів і функціональної активності мозку [34].

Одразу після розвитку судинної катастрофи в головному мозку відбуваються зниження метаболічних процесів, які обумовлені гострою церебральною ішемією [61]. Так в результаті ішемії та порушення енергозалежних процесів формується вогнище в центрі якого спостерігається гибель нейронів - зона некрозу (ядро інфаркту). Зниження інтенсивності мозкового кровотоку в тканинах навколо ядра інфаркту призводить до формування зони з оборотними змінами – «пенумбри» або «ішемічної півтіні». За умов вчасного надання медичної допомоги (в період «терапевтичного вікна») та відновлення реперфузії, функції нейронів у зоні пенумбри можуть відновитися [61 - 62]. При відсутності адекватного відновлення кровотоку в даній зоні відбуваються незворотні зміни у вигляді некрозу [63].

Перебіг ішемічного інсульту прийнято умовно поділяти на періоди: найгостріший (період терапевтичного вікна) - 0-3 години від початку судинної катастрофи, гострий період – до 21 доби, ранній відновний період - до 6 місяців, пізній відновний період- після 1 року від початку захворювання [32]. Більшість дослідників вважають, що перші п’ять діб із моменту судинної катастрофи є найбільш важкі з точки зору перебігу захворювання та характеризуються найвищим рівнем летальності. Статистичні данні свідчать, що від 68% до 74% усіх смертельних випадків внаслідок інсульту припадають на першу добу захворювання [35].

Відомо що, серед факторів ризику розвитку МІ виділяють модифіковані та немодифіковані [36 - 37]. Традиційно немодифікованими факторами ризику вважають: стать, вік, етнічну приналежність, спадковість. До модифікованих факторів ризику відносять: артеріальну гіпертензію (АГ), надмірну вагу, паління, малорухливий спосіб життя, зловживання алкоголем, порушення ліпідного обміну, патологію магістральних артерій головного мозку (МАГ), патологію серця тощо [36-40]. На основі результатів дослідження «Interstroke» були встановлені найбільш значущі фактори ризику виникнення МІ. Так за наявності такого фактору ризику як, АГ у людини підвищується ризик виникнення МІ на 35%, гіподинамії - на 28%, абдомінального ожиріння – на 26%, дисліпідемії – на 25%, паління – на 19%, нездорової дієти - на 19%, хвороби серця – на 7%, цукрового діабету - на 5%, депресії – на 5%, психосоціального стресу – на 5%, зловживання алкоголем - на 4% [11]. Сьогодні більшість дослідників в різних країнах світу вважають, що перенесений COVID-19 є новим фактором ризику розвитку МІ [41]. Ризик розвитку МІ у таких пацієнтів складає від 2,8% до 12%. Термін розвитку МІ після перших проявів симптомів COVID- 19 становить від 1 до 19 днів, в середньому 10 днів. Існують дані котрі свідчать, що МІ може розвиватися і значно пізніше, уже в післяковідному періоді [33; 42]. Розвиток МІ у хворих із COVID-19 значно підвищує ризик їх летальності. У дослідженні, яке було проведено американськими лікарями, показано, що близько 40% пацієнтів із МІ та COVID-19 померли в лікарнях [43 - 44].

Крім факторів ризику розвитку МІ, на сьогодні вже відомі і фактори що, сприяють розвитку інвалідизації у післяінсультних хворих. До найбільший вагомих факторів відносяться: вік хворих, наявність супутньої патології, термін початку реабілітації, час та проведення реканалізаційної терапії (тромболізис, механічна тромбоектамія), лікування в інсульнтних відділеннях тощо [45 - 46]. Так пізня госпіталізація та безсистемність терапії в гострому періоді, тривала відсутність рухів, пізній початок реабілітації, пізня корекція гіпоксії не тільки сприяють розвитку післяінсультної інвалідизації пацієнтів, але і здатні значно посилити її [46 - 47]. Деякі автори стверджують, що наявність двох і більше факторів ризику розвитку МІ у хворих значно підвищують вірогідність появи у них післяінсультної інвалідизації [40].

На вихід МІ крім вищеперерахованих факторів ризику також суттєво впливають і патогенетичні механізми його розвитку. В залежності від механізму розвитку МІ виділяють декілька його підтипів. На сьогодні загальноприйнятою класифікацією патогенетичних підтипів ішемічного інсульту є класифікація TOAST (Adams H.P. et al., 1993). Згідно даної класифікації існують наступні патогенетичні підтипи ішемічного інсульту: атеротромботичний, кардіоемболічний, лакунарний, криптогенний (інсульт іншої невстановленної етіології) [32].

Найбільш часто у хворих спостерігається атеротромботичний підтип ішемічного інсульту. За різними даними, на його долю припадає від 30% до 40% випадків від загальної кількості всіх інфарктів мозку [49].

Приблизно у 25% хворих на МІ за ішемічним типом спостерігається кардіоемболічний патогенетичний підтип. Даний підтип інсульту виникає у осіб із оклюзією церебральних артерій внаслідок кардіогенної емболії. Найчастішими причинами розвитку кардіоемболічного інсульту стають наявність неревматичної пароксизмальної або постійної форми фібриляції передсердь, післяінфарктний кардіосклероз, ревматичні вади, пролапс мітрального клапана, інфекційний ендокардит, гострий інфаркт міокарда, протезовані клапани, аневризма міжпередсердної перегородки, кальциноз мітрального клапана, асептичний ендокардит, міокардит, дилятаційна кардіоміопатія, відкрите овальне вікно тощо [9; 50].

У 20 - 25% хворих на ішемічний МІ спостерігається лакунарний підтип, який виникає внаслідок оклюзії дрібної перфорантної артерії. Характерною ознакою даного підтипу інсульту є розмір вогнища ураження (вважається, що за даними нейровізуалізації розмір лакунарного інфаркту повинен становити не більше 1,5 см у діаметрі) [9; 51].

Приблизно 20 - 25% випадків ішемічного інсульту відносяться до криптогенного підтипу. В даному випадку причину розвитку інсульту не вдається встановити. Однак вже відомо, що криптогенний підтип МІ може виникати у осіб із такими рідкісними захворюваннями, як: гіпергомоцистенемія, тромбофілія, дисекція церебральних артерій, синдром CADASIL, хвороба Фабрі тощо [52 - 53].

Сьогодні багатьма вченими світу ведуться дослідження з приводу вивчення причин і механізмів виникнення порушень мозкового кровообігу у хворих з COVID-19. За попередніми даними, частота виникнення гострого ішемічного інсульту у хворих із COVID-19 вища, ніж геморагічного інсульту та становить від 2,5% до 5% [44; 54]. Під керівництвом Mai N. був проведений ретроспективний аналіз 32 випадків МІ у хворих на COVID-19. В ході дослідження було встановлено, що у 65,6% хворих спостерігався криптогенний МІ, у 22% – кардіоемболічний, у 6,4% – лакунарний та у 6% хворих був геморагічний МІ [55]. За даними другого спостереження, яке також було проведено в Китаї встановлено, що із 221 хворого на COVID-19 у 11 (5%) розвився гострий ішемічний інсульт, у 1 (0,5%) – тромбоз венозного синусу головного мозку та у 1 (0,5%) – геморагічний інсульт [56]. Ряд авторів описують випадки множинних ішемічних інсультів за даними нейровізуалізації без наявності в неврологічному статусі хворого вогнищевої симптоматики. Вже встановлено, що факторами ризику розвитку МІ у хворих на COVID-19 є: похилий вік, артеріальна гіпертензія (АГ), ожиріння, ниркова недостатність, захворювання печінки, онкологічні захворювання, фібриляція передсердь, високий рівень D-димерів, тяжкий перебіг гострого періоду COVID-19 [59]. В ході досліджень, присвячених вивченню проблеми МІ у хворих на COVID-19, вчені прийшли до висновку, що важливу роль у патогенезі відіграють саме гіперактивація запальних факторів, аномалії D–димера тромбоцитів, порушення системи коагуляції, цитокіновий шторм тощо [57]. На сьогодні лікування МІ у пацієнтів із COVID-19 не відрізняється від протоколів лікування звичних випадків МІ за винятком дотримання заходів пов’язаних із інфекційним контролем та ізоляції [58].

З появою сучасних підходів до тактики ведення пацієнтів із МІ відбувся патоморфоз клінічної картини ішемічного інсульту. Класичними проявами ішемічного інсульту є розвиток вогнищевих неврологічних, загальномозкових симптомів і симптомів ураження різних органів та систем, а тяжкість неврологічного дефіциту переважно залежить від локалізації та розміру вогнища ураження, наявності супутньої патології [15]. “Time is brain” (час – це мозок) – цей вираз дуже часто використовується у літературі та яскраво передає ефективність вчасного початку лікування. Розпочате лікування в перші години захворювання (в період терапевтичного вікна) - є найбільш ефективним, оскільки воно впливає на збереження життя хворого та збільшує його шанси на регрес неврологічного дефіциту. Своєчасне розпочате лікування дає змогу стабілізувати розмір вогнища ураження та зменшити прояви вторинних дифузних нейрофункціональних і морфологічних розладів [31].

1.3. Роль нейропластичності у відновлені порушених внаслідок інсульту функцій

Відновлення порушених функцій при уражені головного мозку відбувається в більшості за рахунок компенсаторної можливості непорушених функціональних систем. Цей процес здійснюється завдяки пластичності нервових центрів і наявності багатосторонніх анатомічних зав’язків між різними відділами нервової системи [64 - 65].

Нейропластичність або пластичність головного мозку – це процес, який адаптує нервову систему до нових функціональних умов [66]. Нейропластичність визначає всі (морфологічні та функціональні) зміни нейрональних зв'язків і гліальних комплексів центральної нервової системи (ЦНС) під час усього періоду життя людини. Даний процес тісно пов'язаний із механізмами навчання, розвитку та старіння. При наявності патології, нейропластичність забезпечує відновну функцію мозку як для окремих клітин (потенціація, захист від ураження, компенсація функцій), так і на рівні інтегративної діяльності мозку (адаптація, домінанта, навчання тощо). Ішемічне ураження мозку викликає активацію нейропластичного процесу в ділянці пенумбри, корі головного мозку, субкортикальних і спиномозкових областях ураженої та неураженої півкуль [67 - 69].

Процес нейропластичності на анатомічному рівні здійснюється завдяки наявності множинних зав'язків між різними відділами ЦНС, формуванню раніше неактивних зав'язків і наявності ділянок, які відповідають за схожі функції. В основі концепції нейропластичності лежить поліфункціональність нейронів і вертикально організована ієрархія конвергенції [70]. В ході експериментальних робіт, на клітинному рівні були визначені основні структурно-функціональні механізми нейропластичності, що приймають участь в процесі відновлення порушених функцій. До них відносять: реорганізацію функціональної системи, спраутінг (розростання відростків нейронів), формування нових синапсів, ремієлінизація нервових волокон, нейрогенез [66; 71].

На сьогодні вже доведено, що мозок людини здатний реорганізовувати та виробляти нові нейрони впродовж життя. Ще до недавніх часів вважалось, що людина народжується з певною кількістю нейронів, які вподовж життя відмирають, а нові не створюються. Ця концепція була заснована на даних цитологічних досліджень іспанського вченого Сантьяго Романа Кохаль. Так у 1913 році, на підставі власних досліджень, Кохаль зробив висновок про постійність морфологічної структури вже сформованого мозку [72]. Впродовж багатьох десятиліть вчені дотримувались цієї гіпотези. У 1998 році групі дослідників під керівництвом Eriksson P.E. вдалось продемонструвати створення нових нейронів в гіпокампі людини [73]. В 1999 році, в журналі "Science" опубліковано дослідження під керівництвом Елізабет Гоулд, в якому було продемонстровано, що мозок вищих приматів створює від 20 до 40 тис. нових нейронів на добу впродовж усього життя [74]. В 2013 році були представлені дані ще одного дослідження, котрі свідчали на користь процесу нейрогенеза в мозку людини. В ході даного дослідження було встановлено, що в гіпокампі щоденно з’являється біля 700 нових клітин, що дорівнює приблизно 1,75% від загальної кількості клітин гіпокампа [75].

Сьогодні багато вчених приділяють особливу увагу вивченню процесів нейрогенеза. Ведуться пошуки факторів, як фізичних так і фармакологічних, які здатні його активувати. Вже достовірно відомо, що позитивний вплив на стимуляцію нейрогенеза і тим самим на нейропластичність чинять регулярна фізична активність, здорове та збалансоване харчування, та деякі біологічноактивні речовини (гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), глутамат, нейротрофічний фактор росту нейронів (NGF)) [76; 145; 146]. Також вже відомі фактори, які чинять негативний вплив і здатні інгібувати процес нейрогенеза. В першу чергу до них відносять старіння та стрес [76].

З появою та розвитком новітніх технологій стало можливим встановлювати та слідкувати в динаміці за механізмами компенсації порушених функцій головного мозку внаслідок інсульту. До основних компенсаторних механізмів відносять: реорганізацію пошкодженого функціонального центру, перебудову взаємовідношень між різними рівнями однієї системи, реорганізацію структур і функцій непошкоджених системи та взяття ними на себе функцій пошкодженої системи [77 - 78]. За допомогою функціональної магнітно-резонансної томографії (фМРТ) стало можливо віртуально спостерігати за процесом реорганізації рухових, мовних, когнітивних та інших порушених функціональних систем внаслідок МІ. Так, наприклад, при уражені рухових функцій спостерігається реорганізація у вигляді розширення та збільшення активації периінфарктних ділянок враженої півкулі мозку (премоторна зона, ніжньотім’яна ділянка, передній відділ мозолистого тіла, лобний полюс). Також після МІ відбувається збільшення та розширення ділянок активації обох півкуль мозочка та збільшення активації моторної кори неураженої півкулі [79].

Активація нейропластичності спостерігається майже одночасно з початком реакцій ішемічного каскаду, який в свою чергу призводить до некрозу й аптозу нервових клітин [80]. Впродовж декількох діб кортикальні нейрональні зв'язки, як на стороні ураженої півкулі, так і неураженої, знаходяться в стані значної дисфункції. В подальшому, за рахунок залучення горизонтальних міжкульових зав'язків починають відбуватися нейропластичні процеси. Під час відновного періоду МІ спостерігаються зміни зональної активності мозку. В цей час відбувається процес розгальмування. Зони мозку, котрі раніше знаходились під впливом гальмування, починають збільшувати свою активність і тим самим впливають на інші структури мозку. На клітинному рівні відбуваються зміни синаптичної передачі нервового імпульсу та збудливості мембран клітини. В багатьох літературних джерелах цей процес носить назву «феномен розгальмування». Процес розгальмування в першу чергу починається в зоні вогнища ураження та в навколишніх кіркових ділянках. В подальшому даний процес відбувається і в неураженій півкулі. Деякі автори відносять феномен розгальмування враженої півкулі до адаптаційних компенсаторних механізмів відновлення [81]. Динамічні зміни гальмування та збудження в головному мозку спостерігаються впродовж усіх періодів відновлення після інсульту. Так для відновлення моторних функцій необхідні залучення й активація додаткових зв'язків, які до моменту катастрофи знаходились у неактивному стані. Ключова роль у даному процесі належить моторній і премоторній ділянкам кори мозку. Процеси розгальмування в даних ділянках відбуваються як у підгострому, так і в резидуальному періоді МІ. Враховуючи цей факт, слід зазначити, що ураження даних ділянок мозку є прогностично несприятливим фактором у відновленні рухової функції. Також для відновлення моторної функції має значення активація зон префронтальної кори, острівкової зони та задньої парієтальної. Ці ділянки безпосередньо не відносяться до моторних зон мозку. Але існують дані, котрі свідчать про їх участь у процесах компенсації когнітивних та адаптивних реакцій під час рухового відновлення [82 - 83].

Відомо, що процес активації нейропластичності при уражені головного мозку може чинити не тільки позитивний вплив на відновлення уражених функцій, але і може спровокувати виникнення неврологічних порушень у вигляді епілептичних нападів, дистонії та проявів спастичності. Деякі автори пов'язують виникнення спастичності паретичної кінцівки з пресинаптичним розгальмуванням ГАМК-ергічних терміналей, що в свою чергу призводить до зменшення гліцин-ергічного реципторного гальмування, гіперзбудливості альфа-мотонейронів та дезорганізації післясинаптичного інгібірування [84].

Однією з головних стратегій нейрореабілітаційних заходів є покращення пластичності головного мозку, що клінічно відображається у вигляді відновлення утрачених функцій. В цьому процесі велике значення має структурне та функціональне ремодулювання нейрональних зв'язків за участю нейронів із зони пенумбри. Даний процес можливий лише за умови збереження аферентного зв'язку [85].

Реабілітаційні заходи для відновлення порушених рухових функцій після інсульту в першу чергу спрямовані на модуляцію іпсилатеральної моторної кори, контрлатеральної моторної кори та сенсорної афферентації [86]. Так за даними фМРТ, при активації ділянки сенсомоторної кори спостерігається збільшення кількості горизонтальних зв'язків шляхом спраутінга аксонів [87]. Окрім процесів, які відбуваються в ураженій внаслідок ішемії зоні, також має місце активація раніше незадіяних ділянок мозку та реорганізація функціональної системи, яка забезпечує порушену функцію. Великий вплив на динаміку й якість відновлення порушених функцій чинить виразність феномену діашиза, що проявляється втратою збудливості нервової тканини в дистальних від вогнища ураження ділянках головного мозку. За різними даними, цей феном триває від кількох днів до кількох тижнів. Відомо, що при односторонній локалізації вогнища ураження в зоні мозочка відбувається зниження активації в лобній, тім'яній і скроневих ділянках головного мозку [95]. Такі зміни можуть супроводжуватися розвитком когнітивних порушень, а при наявності вогнища зліва ще і розвитком дисфазії. При локалізації вогнища ураження в лівому таламусі - відбувається зниження мозкового кровотоку у фронтальній корі та при цьому розвивається так звана «таламічна афазія». Сприятливим є той факт, що всі порушення, котрі викликані феноменом діашизу с часом повністю регресують [87].

При невеликих вогнищах, які вражають від 5 до 15% площі півкулі мозку, відбувається активація збереженої тканини, яка має таку саму «спеціалізацію» в зоні пенумбри. У цьому випадку є більш сприятливий прогноз у відновленні порушених функцій. При великих вогнищах ураження спостерігається активація віддалених ділянок кори мозку. Так при наявності вогнища, котре вражає більше 15% площі півкулі мозку з локалізацією в зоні первинної моторної кори, необхідна активація не тільки тканини зони пенумбри, але й аналогічних відділів протилежної півкулі мозку. Наявність активації премоторної кори має дуже велике значення у процесі відновлення, так як саме вона має зв’язки з первинною моторною корою, спинним мозком. Також даний відділ кори пов’язаний із контрлатеральною півкулею, що забезпечує координацію рухів [85 - 88].

Результати досліджень свідчать, що у хворих із незначним відновленням рухових і мовних функцій спостерігається активація переважно контрлатеральної півкулі і навпаки, серед хворих у яких переважає активація іпсилатеральної півкулі, відмічаються більш значні покращення у відновлені [87]. Схожі дані були отримані і при дослідженні чутливих порушень. Такі результати вчені пояснюють тим фактом, що не дивлячись на початкову позитивну динаміку відновлення, в певний період часу після активації контрлатеральної півкулі настає дезадаптивний процес внаслідок розвитку міжпівкульового гальмування який і приводить до зниження активації іпсилатеральної півкулі [94].

В ході спостереження за динамікою активації функціональних систем, дослідниками були визначені умовні стадії нейропластичності у осіб після МІ. На першій стадії, яка наступає відразу після інсульту, відбувається зниження активація обох півкуль, що пояснюється розвитком діашиза. На другій стадії спостерігається зростання активації відповідних функціональних систем в ділянках як ураженої, так і неураженої півкулі. На третій стадії відбувається деяке зниження активації нейропластичності, спочатку в контрлатеральній півкулі, а потім і в іпсілатеральній [87; 90].

Достовірно невідомі часові проміжки стадій активації функціональних систем. Вчені припускають, що часові параметри їх активації залежать у першу чергу від локалізації вогнища ураження. Результати більшості досліджень свідчать, що рання реабілітація, котра була розпочата в перші 14 днів від початку МІ, приводить до кращих показників відновлення втрачених функцій [85]. В літературі існують і інші дані, які свідчать про гарні показники відновлення і при більш пізньому початку реабілітаційних заходів - до 90 днів [91].

Таким чином, безумовно можна стверджувати, що чим раніше були розпочаті реабілітаційні заходи, тим більше шансів на краще відновлення у пацієнта. Однак, у більшості пацієнтів покращення після інсульту відбувається на протязі значно довшого періоду, ніж 90 днів. Спостерігається покращення стану починаючи від спонтанного відновлення та триває на протязі всього періоду реабілітаційних заходів. Достовірно відомо, що з часом процеси нейропластичності зменшуються, тому пошуки оптимального «реабілітаційного вікна» тривають [91 - 93].

Потенціал відновлення після інсульту напряму залежить від пластичності мозку. Нейропластичні механізми відновлення порушених функцій внаслідок МІ мають дуже складний процес організації. Відновлення завдяки пластичності мозку не характеризується стабільною динамікою та залежать від багатьох факторів як внутрішнього, так і зовнішнього середовища, а також часу з моменту початку судинної катастрофи. Для отримання якомога найкращих показників у відновлені після МІ необхідно стимулювати нейропластичність за допомогою методів реабілітації.

1.4 Роль біомаркерів у відновлені порушених функцій у пацієнтів, що перенесли мозковий інсульт

Головним завданням як для самого пацієнта так і для лікаря - є отримання якомога кращих результатів відновлення при проведенні реабілітації. У багатьох післяінсультних пацієнтів спостерігається відсутність позитивної динаміки після реабілітації. Однією з головних причин такої резистентності до реабілітаційних заходів є відсутність точно визначених і патофізіологічно обумовлених факторів (біомаркерів), які б дозволили прогнозувати відновлення та з урахуванням останнього розробляти найбільш ефективні реабілітаційні програми для кожного окремого пацієнта. На сьогодні пошук критерії прогнозу відновлення після МІ є пріоритетним напрямком у сучасній неврології та реабілітаційній медицині.

Згідно визначення вчених Метью Б. Масс і співавторів, біомаркер – це будь яка фізіологічна величина або субстанція, котру можна вимірювати й яка дозволяє спрогнозувати прояв або результат захворювання [96].

Вже сьогодні можна оцінити значимість біомаркерів як у практичній медицині, так і науково-дослідницькій діяльності. Широке впровадження біомаркерів у клінічну практику дало змогу не тільки значно полегшити процес встановлення наявності або відсутності патологічних змін в організмі, але і збільшити точність визначення ефективності методів лікування, прогнозування розвитку та наслідків захворювання, зменшити вірогідність встановлення помилкових діагнозів і призначення неефективних методів лікування [100]. Перші біомаркери, що використовувались у медичній практиці переважно мали фізіологічний характер (температура тіла, артеріальний тиск, частота серцевих скорочень тощо) та служили індикаторами наявних порушень у роботі організму. В подальшому з розвитком діагностичних технологій в якості біомаркерів стали використовувати різноманітні біологічні речовини, котрі вимірюються кількісними параметрами (молекули, клітини, тканини, та органи). Нині в практичній і науковій діяльності все частіше в якості біомаркерів використовують білки плазми крові. Свою широку популярність вони здобули саме завдяки їх доступності та значному діагностичному потенціалу [101].

В залежності від сфери застосування біомаркери прийнято поділяти на: клінічні, сурогатні, діагностичні, прогностичні та біомаркери - предиктори [100]. Клінічні біомаркери дозволяють оцінити самопочуття та якість життя пацієнта.

За допомогою даних біомаркерів можливо об'єктивно оцінити стан здоров'я людини, охарактеризувати перебіг і результат захворювання й оцінити відповідь на лікування [100]. Сурогатні біомаркери допомагають оцінити ефективність лікування шляхом визначення зміни фізичних і біологічних показників організму. Виявити наявність або відсутність патологічного процесу, встановити період захворювання можливо за допомогою діагностичних біомаркерів. Прогностичні біомаркери використовують для прогнозування розвитку та виходів захворювання, а також впливу того чи іншого методу лікування на перебіг хвороби [102]. Біомаркери - предиктори застосовуються переважно для аналізу користі або шкоди від конкретного методу лікування[97 - 98; 102].

З розвитком нейрореабілітаційної медицини в клінічну практику увійшов такий термін як «біомаркер відновлення після інсульту». Згідно дефініції біомаркер відновлення після інсульту (БВІ) це - індикатор фізичного стану, котрий прогнозує результат захворювання та/або результат відновлювання після МІ [99]. З практичної точки зору визначення чітких БВІ дозволяє значно покращити розробку індивідуальних реабілітаційних програм і тим самим підвищити результати відновлення у даної групи хворих. Тому визначення БВІ буде корисним не тільки лікарям і членам мультидисциплінарної бригади, що займається з хворим, але і самим хворим та його родичам [99; 103].

Прогнозування відновлення є важливим елементом у розвитку сучасної неврології і реабілітаційної медицини. Так у 2017 році в журналі International Journal of Stroke було вперше опубліковано узагальнені дані багатьох досліджень стосовно БВІ, котрі засновані на консенсусі Круглого столу по відновленню та реабілітації після інсульту. Аналіз даної інформації дозволив зробити висновок, що попри значну кількість проведених досліджень присвячених вивченню БВІ, ця проблема залишається актуальною до нині [5]. На думку вчених першочерговою задачею є визначення БВІ найбільш розповсюджених наслідків МІ, а саме: рухових, чутливих, мовних, когнітивних і психоемоційних порушень [99].

Відомо, що на процес відновлення після МІ впливають багато факторів.

Більшість вчених вважають, що основними предикторами відновлення порушених функцій після МІ є показники, котрі характеризують тяжкість і виразність неврологічного дефіциту, порушення функцій когнітивної та психоемоційної сфер [104]. Так в якості прогностичних критеріїв пропонують використовувати наступні показники: локалізація та розмір вогнища ураження, стан мозкового кровотоку, зміни біоелектричної активності мозку, вік хворого, наявність супутньої патології, наявність факторів ризику і їх поєднання тощо [104].

Сьогодні досить складно уявити повноцінну діагностику хворих із порушенням мозкового кровообігу без застосування методів нейровізуалізації, а саме комп’ютерної томографії (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ). За їх допомогою можливо не тільки підтвердити або спростувати діагноз, але і отримати значну кількість показників, які характеризують патологічні зміни в речовині мозку. Саме тому значна частина досліджень, присвячених вивченню БВІ, базується на даних нейровізуалізації [105 - 107]. Даний діагностичний метод дозволяє найбільш точно оцінити розміри та локалізацію вогнища ураження в головному мозку. На думку багатьох вчених, розмір вогнища інсульту є головним показником, який напряму пов’язаний із тяжкістю клінічних проявів МІ, а також зі ступенем функціонального відновлення післяінсультних хворих [108 - 110]. Однак інші автори вважають, що існують більш вагомі прогностичні критерії, які впливають на дані процеси, наприклад: локалізація вогнища ураження, наявність супутньої патології, вік хворих та ін.[111 - 115]. Тому сьогодні ці питання ще потребують додаткового вивчення.

Також залишаться не до кінця вивченим питання стосовно латералізації вогнища ураження та стратегічних ділянок мозку, що мають найбільший вплив на процеси відновлення порушених функцій. Так деякі вчені припускають, що існує залежність неврологічних порушень і процесів функціонального відновлення не тільки від локалізації вогнища ураження, але і від його латералізації. В ході досліджень присвячених даному питанню було встановлено що, при локалізації вогнища в лівій гемісфері у пацієнтів спостерігались більш тяжкі порушення за шкалою тяжкості інсульту Національного інституту здоров’я США порівняно з пацієнтами зіставними за локалізацією та розміром вогнища у правій гемісфері [109]. В дослідженнях із застосуванням модифікованої шкали функціональної незалежності Ренкін було встановлено, що при кірковому ураженні найгірші показники відновлення спостерігались у пацієнтів із локалізацією інфаркту в зоні острівка [111]. Також значні прояви рухових порушень були виявлені у хворих з розташуванням інфаркту в місці задньої ніжки внутрішньої капсули та в зоні променистого вінця [112]. Дані факти можуть свідчити на користь того, що саме ці ділянки мозку є одними з найбільш стратегічно значущих зон у відновленні моторних порушень і в подальшому можуть бути використані в якості БВІ [111; 116]. Локалізація МІ в зоні острівця переважно спостерігається при оклюзії середньої мозкової артерії (СМА) та, як правило, супроводжується великою зоною ішемії із залученням підкіркових структур. Мозковий інфаркт у даній ділянці майже завжди призводить до виражених рухових порушень, які дуже важко піддаються відновлюванню. Однак донині залишається не відомим той факт, як саме зона острівця кори впливає на несприятливий результат відновлення [116]. Аналізуючи роботу правої гемісфери, можна припустити, що інфаркт в ділянці острівця призводить до ігнорування порушення й інколи лівого простору. Лобна та скронева долі головного мозку досить тісно пов’язані з правою нижньою тім’яною часткою внаслідок чого створюється перисільвієва нейронна мережа, котра в свою чергу є анатомічною основою функцій, які пов’язані з зорово-просторовою орієнтацією [117]. Процеси ігнорування протилежної сторони тіла в більшій мірі пов’язані з порушенням обробки зовнішніх подразників, що значно погіршує функціональний результат захворювання [118 - 120]. Локалізація вогнища ураження в лівій гемісфері середньої та верхньої звивин супроводжуються розвитком сенсорної афазії. Деякі дослідники вважають наявність сенсорної афазії однією з головних причин поганого відновлення пацієнтів. Припускають, що низький рівень функціонального відновлення у таких хворих пов’язаний із комунікаційними складнощами, котрі виникають у фахівців при проведені реабілітаційних заходів [121].

Вченими вже доведена значимість ділянок головного мозку через які проходить кортикоспінальний тракт (КСТ) у процесі розвитку рухових порушень. В 2009 році командою дослідників під керівництвом R. Lo було встановлено, що однією з головних умов для доброго відновлення моторних порушень є збереженість ділянок променистого вінця [112]. Zhu L.L. і співавтори в своєму досліджені за допомогою магнітно-резонансної дифузно-транзиторної методики візуалізації (ДТ-МРТ) головного мозку встановили, що об’єм ураження ділянок КСТ значно більше впливає на стан моторних функцій, ніж загальний об’єм вогнища ураження [122]. Схожі дані були отримані дослідником I.D. Rily та співавторами. Було встановлено, що об’єм ішемічного вогнища, який вражає конкретні моторні волокна, є більш значущим прогностичним біомаркером відновлення рухових порушень на фоні проведення реабілітаційних заходів порівняно з показником загального об’єму ішемічного вогнища [113]. Враховуючи результати багатьох досліджень присвячених значимості КСТ в процесі розвитку рухових порушень, експертами Круглого столу по відновленню після інсульту було доведено, що стан КСТ, оцінений за допомогою ДТ-МРТ в найгостріший, гострий, підгострий і хронічний період МІ може використовуватися в клінічних дослідженнях в якості БВІ, так як має значний взаємозв’язок із моторними порушеннями та їх відновленням [99].

Вважається, що «німі» інфаркти мозку, лейкоареоз та мікрокрововиливи досить часто є предикторами розвитку МІ [129]. Однак на думку деяких вчених вказані показники також можуть бути і потенційними БВІ [123 - 125]. Більшість авторів стверджують, що «німі» інфаркти мозку значною мірою пов’язані з розвитком когнітивних і психоемоційних порушень та майже зовсім не впливають на появу вогнищевої неврологічної симптоматики [125 - 127]. Однак, у поодиноких дослідженнях, які присвячені вивченню впливу церебральної мікроангіопатії на розвиток МІ, було встановлено чіткий взаємозв’язок між наявністю німих інфарктів головного мозку та симптомних лакунарних інфарктів [128;129;130]. За літературними даними, майже 94% німих інфарктів мозку відноситься до глибинних лакунарних інфарктів [129]. По результатам дослідження Y.S.Kim та співавторів встановлено що, наявність німих інфарктів у осіб із МІ пов'язано з легким ступенем вираженості неврологічного дефіциту. Це дозволило зробити висновок, що наявність німих інфарктів є предиктором кращого функціонального відновлення післяінсультних хворих [131]. Дослідники припускають що, гарне відновлення у таких пацієнтів пов'язане з запуском процесів нейропластичності й ішемічної «толерантності», так як німі інфаркти можуть розвиватися ще задовго до самого МІ [132].

Існують зовсім протилежні дані, відносно наявності лейкоареозу у осіб, що перенесли МІ. Більшість вчених схиляються до думки, що наявність лейкоареозу вкрай негативно впливає на результат функціонального відновлення післяінсультних хворих[133-134]. Тому, сьогодні залишається ще багато питань, які потребують подальшого вивчення стосовно впливу «німих» інфарктів, церебральної мікроангіопатії та лейкоареозу на відновлення порушених функцій у пацієнтів, які перенесли МІ.

АГ, порушення серцевого ритму, цукровий діабет, ожиріння є найбільш розповсюдженими коморбідними захворюваннями у післяінсультних хворих [36 - 40]. Існують данні, що наявність супутньої патології чинить значний негативний вплив на функціональне відновлення таких пацієнтів [135 - 136; 165]. В поодиноких дослідженнях пов'язують низький рівень функціонального відновлення післяінсультних хворих із супутньою серцево-судинної патологією. Даний взаємозв'язок пояснюють зниженням процесів нейропластичності, та в окремих випадках необхідністю обмеження фізичної активності при проведенні реабілітаційних заходів у цих хворих[137 - 139;166]. Ще однією перепоною для гарного функціонального відновлення може бути надмірна вага тіла. Пацієнти з ожирінням часто мають значні труднощі при виконанні реабілітаційних вправ і більш схильні до появи депресії [167]. У низці досліджень було встановлено, що гіперглікемія і тривалість цукрового діабету асоціюються з когнітивними розладами [140 -148]. Враховуючи ці факти, наявність супутніх захворювань та їх поєднання можуть бути використані в якості БВІ.

Ще одним з вагомих факторів, який може виступати в якості БВІ є вік пацієнта. Більшість дослідників пов'язують молодий вік післяінсультних хворих традиційно з кращими прогностичними показниками відновлення порівняно з хворими похилого віку. Вчені пояснюють це тим, що з віком відбувається погіршення пластичної функції мозку [141 - 143].

Якість функціонального відновлення порушених функцій внаслідок МІ багато в чому залежить від активності нейротрофічних факторів (НТФ), які регулюють виживання, розвиток і функціонування нейронів [144]. Нейротрофіни представлені великою та неоднорядною групою пептидів, які утворюють нейрональні структури (нейрони та глія). НТФ приймають активну участь у регуляції росту, розвитку, диференціації клітин та в процесах їх адаптації до зовнішніх впливів [145 - 146]. Так під впливом дії оксидативного стресу й апоптозу НТФ здатні регулювати процеси нейрогенезу шляхом утворювання нових клітин із стовбурових нейрональних попередників і тим самим відіграють ключову роль у розвитку та збереженні структур центральної та периферичної нервової системи [147;155].

Найбільше значення для прогнозування функціонального відновлення мають показники таких сироваткових маркерів як: нейротропіни (фактор росту нейронів (NGF), нейротрофічний фактор головного мозку (BDNF)), нейрональні біомаркери (нейрональна енолаза, тау-протеїн), гліальні біомаркери (S 100-ß, гліальний фібрилярний кислий протеїн (GFAP), основний білок мієліну), протеїнів пов'язуючих жирні кислоти, маркерів гемостазу (фібріноген, D-дімер, b-тромбоглобулін, протромбін тощо), С-реактивний білок, цитокіни та інші [149 - 154;156 - 162].

Особливу увагу вчені приділяють вивченню фактору росту нейронів. NGF був відкритий ще у 60-х роках минулого століття, а за його відкриття професору Ріті Леві-Монтальчіні була присуджена Нобелівська премія.

NGF представляє димер, який складається з двох ідентичних субодиниць із 118 амінокислотними залишками. У головному мозку він утворюється в структурах, які іннервуються холінергічними нейронами базальних ядер переднього мозку. NGF має значний вплив на процеси нейровідновлення. Його основна нейротрофічна дія полягає у стимуляції росту, диференціації, розвитку та виживанні нейронів [145 - 146]. Велике значення фактор росту нейронів відіграє в процесах пластичної перебудови. NGF сприяє трофічній підтримці холінергічних нейронів, що забезпечує збереження їх достатньої кількості, стабілізації рівня активності ключових ферментів синтезу ацетилхоліну та впливає на об’єм і якість кірково-підкіркових зв’язків [163]. За даними дослідження, що присвячено оцінці його прогностичної ролі було встановлено, що висока концентрація NGF має зв'язок із гарним виходом із МІ (клінічний аналіз проводився на 3-й місяць від початку МІ) [164].

Таким чином проблема МІ залишається однією з найбільш значущих у сучасній клінічній медицині. Це пов’язано з невпинним зростанням нових випадків МІ та високим показником смертності внаслідок нього. Також МІ є соціально значимою проблемою з причини високої інвалідизації хворих. Аналіз літературних джерел свідчить, що дослідження останніх років дозволили виявити раніше невідомі фактори ризику розвитку МІ, встановити нові ланки його патогенезу та розробити сучасні стратегії профілактики. Але, ще багато питань стосовно відновлення пацієнтів, що перенесли МІ залишаються дискусійними та потребують додаткового вивчення. Одним із таких питань є визначення БВІ. Пріоритетним є визначення саме біомаркерів найбільш розповсюджених наслідків МІ: рухових, чутливих, мовних, когнітивних і психоемоційних порушень. На сьогодні достовірно відомі тільки деякі нейровізуалізаційні маркери відновлення моторних функцій, а інші потребують подальшого вивчення. Тому визначення БВІ є актуальним напрямком у неврології та реабілітаційній медицині. Такі БВІ зможуть допомогти фахівцям прогнозувати процеси відновлення хворих та з урахуванням останнього більш детально підходити до постановки мети та складання реабілітаційних програми.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн та загальна характеристика обстежених пацієнтів

Дослідження було проведено на базі відділення судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (м. Харків).

Робота проводилась із дотриманням основних біоетичних норм і вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини в якості суб'єкта дослідження (1964-2013 рр.), Конвенції Ради Європи «Про права людини та біомедицину» (1977 р.), відповідного положення Всесвітньої організації охорони здоров'я, діючого в Україні законодавства, закону України «Про лікарські засоби» (1996 р., ст. 7,8, 12), принципів ICH GCP (2008 р.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 «Про затвердження Правил проведення клінічних випробувань та експертизи матеріалів клінічних випробувань» і «Типового положення про комісію з питань етики», зі змінами і доповненнями. Дотримання морально-біоетичних норм при проведенні дослідження засвідчила комісія з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 8 від 03.05.2023). Пацієнти були повністю інформовані про мету та методи дослідження, про потенційні користь і ризик, а також можливий дискомфорт при проведені діагностики та лікування. Також пацієнти були інформовані про користь реабілітації після інсульту. Відмова від проходження реабілітації було власним рішенням самого пацієнта. Перед початком проведення дослідження усі пацієнти надали добровільну письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

У дослідженні взяли участь 116 пацієнтів (65 чоловіків та 51 жінка) у віці від 52 до 75 років у відновному періоді МПІІ. Середній вік хворих становив 61,4±0,53 років.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

1. Наявність одного ішемічного вогнища з локалізацією в лівій або правій півкулі головного мозку, що підтверджений даними клінічного та нейровізуалізаційного дослідження;
2. Ранній відновній період мозкового ішемічного інсульту (від 3 до 6 місяців з моменту судинної катастрофи);
3. Наявність особисто підписаної інформованої згоди на участь у клінічному дослідженні.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були:

1. Вік менше 50 років та старше 75 років;
2. За даними анамнезу та нейровізуалізації наявність раніше перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу, черепно-мозкової травми, інфекційних захворювань центральної нервової системи;
3. Наявність нейровізуалізаційно підтвердженної внутрішньомозкової геморагії;
4. Показник за шкалою MMSE < 24 балів;
5. Наявність істотних проявів тривоги за шкалою State-Trait Anxiety Inventory (реактивна тривога - ≥ 46 балів, особистісна тривога - ≥ 46 балів);
6. Наявність істотних проявів депресії за шкалою Hamilton Rating Scale for Depression (≥ 28 балів);
7. Наявність тотальної афазії;
8. Бал за школою NIHSS в гострому періоді МІ (при первинному огляді) >20 балів;
9. Проходження пацієнтом курсу реабілітаційного лікування до початку проведення дослідження.

В процесі дослідження усі пацієнти з МПІІ були розподілені на дві групи залежно від виду лікування. Першу групу (група 1) склали 66 пацієнтів (56,1% чоловіків та 43,9% жінок), середній вік становив 60,8±0,63 роки. Пацієнти даної групи отримували стандартну медикаментозну терапію в межах вторинної профілактики відповідно до Уніфікованих протоколів надання медичної допомоги хворим на мозковий інсульт (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 602 від 03.08.2012 року), а також проходили курс реабілітаційного лікування [33]. Останнє включало сесії з кінезіотерапії, ерготерапії, логопедичні заняття та за необхідністю хворі проходили психокорекційне та психотерапевтичне лікування. Реабілітаційні сесії відбувались п'ять разів на тиждень. Загальна тривалість курсу реабілітації становила двадцять один день. Ступінь і вид фізичного навантаження для кожного пацієнта визначався індивідуально з урахуванням його соматичного стану та виразності неврологічного дефіциту. Другу групу (група 2) склали 50 пацієнтів (56 % чоловіків та 44 % жінок), середній вік станови 61,98±0,48 років. Хворі даної групи під час усього періоду дослідження отримували лише стандартну медикаментозну терапію в межах вторинної профілактики відповідно до Уніфікованих протоколів надання медичної допомоги хворим на мозковий інсульт (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 602 від 03.08.2012 року) [33].

При порівнянні груп за віком і статтю статистично значимих відмінностей не виявлено (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Демографічна характеристика пацієнтів відібраних у дослідження

Віковий діапазон (роки)	Група 1				Група 2			
	чоловіки		жінки		чоловіки		жінки	
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%
52 - 63	23	62,2	21	72,4	19	67,8	18	81,8
64 -75	14	37,8	8	27,6	9	32,2	4	18,2
Всього	37	100	29	100	28	100	22	100

Контрольну групу склали 30 клінічно здорових осіб (18 (60%) чоловіків та 12 (40%) жінок) відповідного віку та статті у яких за даними анамнезу та даними нейровізуалізації не було виявлено ознак перенесеного порушення мозкового кровообігу. Середній вік осіб контрольної групи становив 61,07±0,75 роки. Данна група була сформована з метою порівняння результатів оцінки когнітивних функцій, психоемоційного стану, а також результатів дослідження Beta-NGF у клінічно здорових осіб з результатами обстежених пацієнтів.

Тестування й оцінка стану пацієнтів проводилась перед початком курсу стаціонарного лікування (візит 1), на 22 день дослідження (візит 2) та через три місяця після закінчення курсу стаціонарного лікування (візит 3). Дизайн дослідження представлено в табл. 2.2

Таблиця 2.2

Дизайн дослідження

Оцінка	Візит 1	Візит2	Візит 3
Оцінка соматичного стану	+	+	+
Оцінка даних анамнезу	+		
Оцінка даних нейровізуалілізації	+		
Оцінка за шестибальною шкалою сили м’язів (за L.McPeak та M.Вейсс)	+	+	+
Оцінка за шкалою Ашворта	+	+	+
Оцінка за індексом Бартел	+	+	+
Оцінка за шкалою Ренкіна	+	+	+
Оцінка за шкалою MMSE	+	+	+
Оцінка за тестом запам’ятовування 10 слів	+	+	+
Оцінка за шкалою FAB	+	+	+
Оцінка за шкалою Гамільтона	+	+	+
Оцінка за шкалою тривожності Спілбергера - Ханіна	+	+	+
Лабораторне клінічне дослідження Beta-NGF	+	+	

2.2 Методи дослідження

Для досягнення поставленої мети в досліджені були використані клініконеврологічні, психодіагностичні, нейровізуалізаційні, біохімічні та статистичні методи.

2.2.1 Клініконеврологічні методи

Для оцінки функціонального стану пацієнтів були використані міжнародні стандартизовані шкали: шкала тяжкості інсульту Національних інститутів здоров’я США (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)), індекс активності у щоденному житті Бартел (Barthel Activities of Daily Living Index (Barthel ADL Index)), модифікована шкала Ренкіна (Modified Rankin Scale (mRS)). Оцінка рухових порушень проводилась за допомогою шестибальної шкали оцінки сили м’язів (за L.McPeak (1996) та M.Вейсс (1986)) та модіфікованої шкали Ашворта (Modified Ashworth Scale (mAS)) [33; 168 - 174].

Шкала NIHSS призначена для оцінки неврологічних результатів і ступеня тяжкості стану у пацієнтів, що перенесли МІ. Дана шкала допомагає оцінити рівень свідомості, рухи очних яблук, поля зору, функції лицьових м’язів, силу кінцівок, сенсорні функції, координацію, мову (афазія), мовлення (дизартрія), одностороннє просторове ігнорування. За цією шкалою сумарний бал клінічних проявів від 1 до 4 свідчить про легкий ступінь інсульту, від 5 до 15 – про інсульт середнього ступеня важкості, від 16 до 20 – про тяжкий інсульт, від 21 до 42 балів – про надто тяжкий інсульт.

Шестибальна шкала оцінки сили м’язів за L. McPeak (1996) та M. Вейсс (1986) дозволяє провести оцінку з визначенням глибини парезу уражених кінцівок (табл. 2.3.)

Шкала mAS допомагає оцінити спастичність у пацієнтів із ураженнями центральної нервової системи. Згідно даної шкали стан м’язового тонусу оцінюється наступним чином: 0 балів відповідає відсутності підвищення м’язового тонусу; 1 бал - легке підвищення м’язового тонусу, що проявляється короткотривалим опором на початку пасивного руху з подальшим вільним рухом, або мінімальним опором в кінці амплітуди руху, при згинанні або розгинанні враженого сегменту; 2 бали - легке підвищення м'язового тонусу, що проявляється короткотривалим опором на початку пасивного руху, з подальшим мінімальним опором протягом менш ніж половини амплітуди руху; 3 бали - більш значне підвищення м'язового тонусу протягом більшої частини амплітуди руху, але рухи враженого сегменту відносно вільні; 4 бали – виражене підвищення м'язового тонусу, пасивні рухи ускладнені; 5 балів – уражений сегмент нерухомий у положенні згинання чи розгинання.

За допомогою Barthel ADL Index проводилась оцінка самостійного функціонування та мобільності пацієнта у повсякденній діяльності (пересування, прийом їжі, прийом ванни, гігієнічні процедури, одягання, контроль дефекації та сечовипускання). Максимальний бал за даною шкалою дорівнює 100. Оцінка за Barthel ADL Index від 75 до 100 балів свідчить про мінімальне обмеження або відновлення порушених неврологічних функцій, від 50 до 74 балів - про помірну інвалідність, 49 і менше балів – про тяжку інвалідність і залежність від оточення.

Шкала mRS використовувалась для оцінки функціональних результатів захворювання та класифікації рівнів функціональної незалежності. Дана шкала дозволяє оцінити нездатність або залежність в повсякденній діяльності людини, що перенесла інсульт. Результат оцінки за шкалою mRS відповідає: 0 балів – відсутність симптомів; 1 бал – відсутність суттєвої функціональної неспроможності, незважаючи на наявність симптомів, здатність до виконання повсякденних обов'язків і буденної активності; 2 бали - легке порушення функціональної спроможності (нездатність до минулої активності, але збережена здатність до обслуговування власних потреб без сторонньої допомоги); 3 бали – помірне порушення функціональної спроможності (необхідність деякої сторонньої допомоги, збережена здатність ходити без сторонньої допомоги); 4 бали - помірно-тяжке порушення функціональної спроможності (нездатність ходити без сторонньої допомоги та самостійно задовольняти фізіологічні потреби); 5 балів – важка функціональна неспроможність («прикутість» до ліжка, нетримання сечі та калу, потреба в постійному нагляді та увазі).

Таблиця 2.3

Шестібальна шкала оцінки сили м’язів
(за L.McPeak(1996)та М.Вейсс (1986))

Бал	Характеристика м’язової сили	Співвідношення сили ураженого та здорового м’язів, %	Ступінь парезу
5	Рухи у повному об’ємі при дії сили тяжіння та з максимальною зовнішньою протидією	100	Немає
4	Рухи у повному об’ємі при дії сили тяжіння та за незначної зовнішньої протидії	75	Легкий
3	Рухи у повному об’ємі при дії сили тяжіння	50	Помірний
2	Рухи у повному об’ємі в умовах розвантаження (виключення гравітаційних сил на кінцівку, а також виключення тиску на працюючі групи м’язів маси тіла)	25	Виражений
1	Відчуття напруження при спробі довільного руху	10	Грубий
0	Відсутність ознак напруження при спробі довільного руху	0	Параліч

2.2.2 Психодіагностичні методи

Оцінка стану когнітивних функцій проводилась із застосуванням міжнародних стандартизованих шкал і тестів: короткий тест для оцінки когнітивних функцій (Mini Mental State Examination (MMSE)), батарея лобної дисфункції (Fontal Assessment Battery (FAB)), тест запам’ятовування 10 слів [1; 7; 11].

Тест MMSE призначен для вивчення психічного статусу пацієнта й оцінки таких характеристик як орієнтування, сприйняття, увага, пам'ять, рахункові операції, основні рухові і перцептивно-гностичні функції. Дана методика складається з 6 пунктів. Перший пункт - орієнтування в часі, другий - орієнтування в місці, третій пункт - моментальна пам’ять (запам’ятовування), четвертий пункт - концентрація уваги та рахунок, п'ятий пункти - сприйняття та пам'ять (відтворювання слів), шостий – мова та праксис. Результати тесту оцінюються шляхом підсумовування результатів по кожному з пунктів. Інтерпретація результатів: 28-30 балів - відсутність порушень когнітивних функцій, 27-26 балів – легкі когнітивні порушення, 25-24 бали - помірні когнітивні порушення, 23-20 балів - деменція легкого ступеня, 11-19 балів - деменція помірного ступеня, 0-10 балів - важка деменція.

Батарея лобної дисфункції використовувалась для оцінки виконавчих функцій. Основними перевагами даної шкали є простота застосування та невеликий час, необхідний для проведення. FAB використовується для обстеження пацієнтів із ураженням лобних часток, їх зв’язків і підкіркових гангліїв, тобто із судинними когнітивними порушеннями. Шкала FAB містить 6 розділів: абстрактне мислення (концептуалізація), фонетична швидкість мови, динамічний праксис, проста реакція вибору, ускладнена реакція вибору, дослідження хапального рефлексу, кожний із яких оцінюється у балах від 0 до 3, максимальна сума балів 18. Сума балів від 16 до 18 оцінювалась як норма, 12 – 15 балів відповідали помірним когнітивним розладам, 11 балів і менше – деменції.

Тест запам’ятовування 10 слів використовувався для дослідження короткочасної пам’яті – безпосереднього та відстроченого відтворення. Дослідження проводилось за стандартною методикою, але нами оцінювався як загальний бал (можливі значення від 0 до 24), так і окремо враховувались бали (за одне згадане слово зараховувався один бал) за самостійно згадані слова та слова, згадані після категоріальної підказки.

Для оцінки психоемоційних порушень були використанні – шкала Гамільтона для оцінки депресії (Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS)), шкала тривоги Спілбергера-Ханіна (State-Trait Anxiety Inventory (STAI SA, STAI TA)) [11-12].

HDRS призначена для оцінки депресії та складається з 21 пунктів, 2 із яких (16-й і 18-й) містять 2 частини - А і Б, що заповнюються альтернативно. Оцінка за HDRS проводилась на основі даних клінічного інтерв'ю. На кожне питання пропонувались варіанти відповідей. Інтерпретація результатів: 0-7 балів – норма, 8-13 балів - легкий депресивний епізод, 14-18 - помірний депресивний епізод, 28 і більше балів - важкий депресивний епізод.

STAI SA та STAI TA використовувались для оцінки рівня тривоги. Дана методика дала змогу провести диференціацію факторів реактивної й особистісної тривоги. Шкала складається з двох частин по 20 завдань у кожній. За результатами першої частини опитувальника (STAI SA) визначалось, як людина відчуває себе зараз в даний момент та відтворювала актуальний стан пацієнта. За результатами другої частини (STAI TA) встановлено, як пацієнт відчуває себе зазвичай, тобто діагностувалась тривога як властивість особистості. Кожне висловлювання, яке включено в опитувальник, оцінювалось за чотирьох-бальною шкалою. Вербальна інтерпретація позицій в першій і другій частинах опитувальника різна. Для першої частини опитувальника – «абсолютно вірно» (4 бали), «вірно» (3 бали), «мабуть, вірно» (2 бали), «абсолютно невірно» (1 бал). Для другої частини опитувальника – «майже ніколи» (1 бал), «іноді» (2 бали), «часто» (3 бали), «майже завжди» (4 бали).

Рівень реактивної тривоги обчислювався за формулою:

Тр = Ерп – Еро + 50, де Тр - показник реактивної тривоги; ЕРП - сума балів за прямими питаннями (3, 4, 6, 7, 9, 12, 14, 15, 17, 18); Еро - сума балів за зворотними питаннями (1, 2, 5, 8, 10, 11, 13, 16, 19, 20).

Для обчислення рівня особистісної тривожності застосовувалася формула:

Тл = Елп – Ело + 35, де Тл - показник особистісної тривожності; ЕЛП - сума балів за прямими питаннями (22, 23,24, 25, 28,29, 31,32,34,35, 37, 38, 40); Ело - сума балів по зворотними питаннями (21, 26, 27, 30, 33, 36, 39).

Інтерпретація результатів: до 30 балів - низький рівень тривоги, від 31 до 45 балів - середній рівень, вище 46 балів - високий рівень тривоги.

2.2.3 Нейровізуалізаційні методи

Усім пацієнтам у гострому періоді МІ було проведено нейровізуалізаційне дослідження (МРТ) головного мозку в стандартних режимах для візуалізації інфарктів мозку. При аналізі результатів дослідження було здійснено оцінку розміру і локалізації вогнища ураження і лейкоарезу. Оцінку розміру вогнища інсульту проводили за класифікацією відповідно до якої виділяють: малі вогнища, що утворюються при уражені внутрішньомозкових артерій, які відходять від передньої, середньої або задньої мозкової артерії (від 5 до 15 мм); середні вогнища, які утворюються при уражені кіркових або глибоких гілок однієї із мозкових артерій каротидного басейну (від 16 до 30 мм); великі вогнища утворюються при уражені основних гілок передньої, середньої або задньої мозкової артерії (від 31 до 70 мм); обширні вогнища утворюються при уражені інтракраніального відділу внутрішньої сонної артерії (від 71 до 100 мм) [3].

Оцінка виразності лейкоареозу головного мозку була здійснена за шкалою Фазекас [2]. Відповідно даної шкали виділяють наступні ступені ураження білої речовини головного мозку: ступінь 0 - відсутні вогнищеві ураження, ступінь 1 – одиничні точкові вогнища ураження, ступінь 2 – одиничні вогнища ураження з тенденцією до поєднання один із одним, ступінь 3 – крупні поєднані вогнища ураження.

2.2.4 Біохімічні методи

До початку курсу стаціонарного лікування та після його завершення 22 пацієнтам першої та другої групи було проведено визначення бета субодиниці людського фактору росту нейронів (Beta-NGF). Також дане дослідження одноразово було проведено 10 особам контрольної групи. Визначення бета субодиниці людського фактору росту нейронів проводили імуноферментним методом із використанням спеціалізованого набору реактивів (Beta-NGF; каталожний номер ELH-BNGF-001 – 96 проб, фірма виробник RayBiotech, Inc. (США)). Чутливість методики – мінімально встановлювана доза Beta-NGF менше 14 пг/мл. У пацієнтів першої та другої групи кров для дослідження брали натще, двічі: до початку курсу стаціонарного лікування (перший день дослідження) та після його завершення (двадцять другий день дослідження). У осіб контрольної групи кров для дослідження брали одноразово на початку дослідження. Сироватку крові отримували шляхом центрифугування зразків крові при 3 тис. обертів на хвилину протягом 15 хвилин. Зразки сироватки крові зберігали при температурі -20^{o}С до вимірювання біохімічних показників імуноферментним методом. Визначені референтні значення Beta-NGF у сироватці крові: 110-134 пг/мл.

2.2.5 Статистичні методи

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програмного забезпечення MS Excel 2016 та SPSS Statistics 23.0. Описова статистика представлена у вигляді середнього арифметичного (M) та середньоквадратичної похибки (m) для кількісних показників та у форматі абсолютного (абс.) і відносного (%) значень для категоріальних змінних.

Порівняння кількісних показників між 2 групами проводили з використанням Т-тесту для незв'язаних груп, а між 3 групами – за однофакторним дисперсійним аналізом (ANOVA) з поправкою Бонферроні. Повторні вимірювання кількісних параметрів оцінювали шляхом застосування

Т-тесту для зв'язаних груп при 2 часових точках або однофакторного дисперсійного аналізу для повторних вимірювань (r-ANOVA) з поправкою Бонферроні при 3 повторних вимірах.

Категоріальні показники проаналізовано за критерієм χ^2-Пірсона з поправкою Йєйтса. Динаміку категоріальних змінних оцінювали за критерієм Фрідмана з Post Hoc аналізом за критерієм Вілкоксона з поправкою Бонферроні. Для кореляційного аналізу було використано критерії Пірсона (R) та Тау-b-Кендала (τ).

Ступінь впливу факторних ознак на вихідну змінну проводили шляхом моделювання рівняння множинної лінійної регресії й оцінки значень коефіцієнтів моделі. Відбір значимих факторних ознак проводили з використанням інформаційного критерію Акаіке. Для оцінки побудованої регресії проводили аналіз залишків факторної моделі, їх середньоквадратичне значення (RSE) і

визначення скоригованого коефіцієнту детермінації (R^2_{adj}). Для всіх методів отриманий результат вважали статистично значущим при $p<0,05$.

РОЗДІЛ 3
ОСОБЛИВОСТІ РУХОВИХ, КОГНІТИВНИХ, ПСИХОЕМОЦІЙНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ МОЗКОВОГО ПІВКУЛЬОВОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

3.1 Загальна клінічна характеристика пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту

Клінічні прояви наслідків перенесеного МІ в обстежених пацієнтів відрізнялися поліморфізмом і різною виразністю того чи іншого функціонального дефіциту, що багато в чому визначалося локалізацією та розміром вогнища ураження головного мозку.

На основі клінічних і нейровізуалізаційних досліджень було встановлено локалізацію вогнища інсульту. Локалізація вогнища в лівій гемісфері була у 38 (32,8%) пацієнтів групи 1 і у 31 (26,7%) пацієнта групи 2. У 28 (24,1%) пацієнтів першої групи і у 19 (16,4%) пацієнтів другої групи вогнище ураження локалізувалось у правій гемісфері мозку. Розподіл пацієнтів у групах в залежності від сторони ураженої півкулі головного мозку представлено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл пацієнтів із МПІІ в залежності від сторони ураженої півкулі головного мозку

Гемісфера	Група 1 (n=66)		Група 2 (n=50)		p
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	p=0,631
Ліва	38	57,6	31	62,0	
Права	28	42,4	19	38,0	

Базуючись на даних нейровізуалізаційних досліджень було встановлено, що із 69 пацієнтів у яких вогнище інфаркту розташовувалось у лівій півкулі головного мозку, 29 (42%) пацієнтів мали вогнище в білій речовині (субконвекситальний інфаркт), 20 (29%) пацієнтів - в області базальних гангліїв, у 13 (18,8%) пацієнтів було виявлено поєднане ураження білої речовини та підкіркових ядер, а пошкодження базальних ядер і внутрішньої капсули спостерігалося у 7 (10,2%) осіб.

При локалізації вогнища інсульту в правій гемісфері головного мозку ураження білої речовини (субконвекситальний інфаркт) було виявлено у 18 (38,3 %) пацієнтів. Інфаркт в області базальних гангліїв розташовувався у 15 (31,9%) пацієнтів. У 8 (17%) осіб спостерігалось поєднане ураження білої речовини і підкіркових ядер. Пошкодження базальних ядер і внутрішньої капсули було виявлено у 6 (12,8 %) осіб із локалізацією вогнища в правій півкулі головного мозку.

У разі пошкодження білої речовини півкуль ішемічне вогнище локалізувалося в лобно-тім'яній або тім'яно-скроневій ділянках.

Вчені вважають, що розмір вогнища інсульту є одним із головних показників, який здатний впливати на тяжкість клінічних проявів МІ, а також на ступінь функціонального відновлення післяінсультних хворих [108 - 110]. Тому нами було проведено нейровізуалізаційну оцінку розміру вогнища ураження. Аналіз отриманих даних показав, що серед пацієнтів обох груп переважали особи зі середнім розміром вогнища інсульту – 94 (81%) особи. Великий та обширний розмір вогнища ураження було виявлено у 3 (11,2%) і 9 (7,8%) пацієнтів відповідно (рис. 3.1).

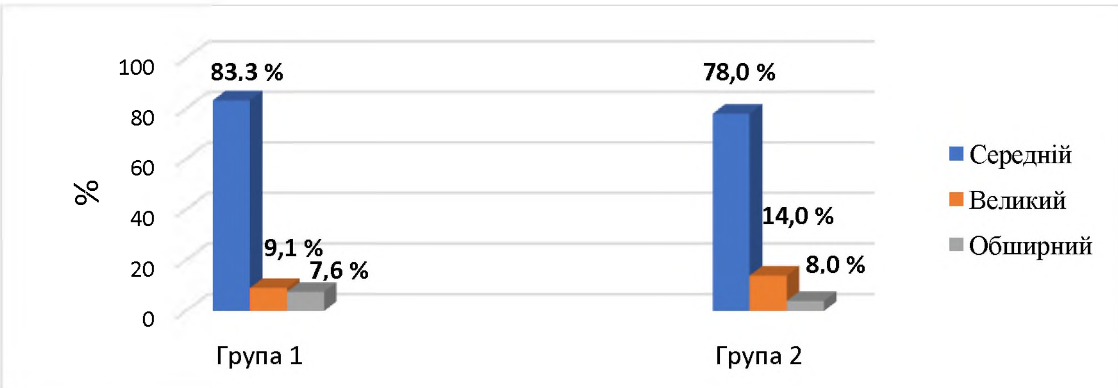

Рис.3.1. Розподіл пацієнтів із МПІІ у відновному періоді в залежності від розміру вогнища ураження.

При оцінці даних нейровізуалізацій було виявлено, що у 102 (87,9%) пацієнтів спостерігались ознаки наявності лейкоареозу різного ступеня вираженості за шкалою Фазекас. Так у 58 (50,0%) пацієнтів були наявні вогнища лейкоареозу третього ступеня, у 24 (20,7%) – другого та у 20 (17,2%) – першого ступеня. Серед пацієнтів обох груп тільки у 14 (12,1%) були відсутні ознаки лейкоареозу. Відповідні данні наведено на рис. 3.2 та табл. 3.2.

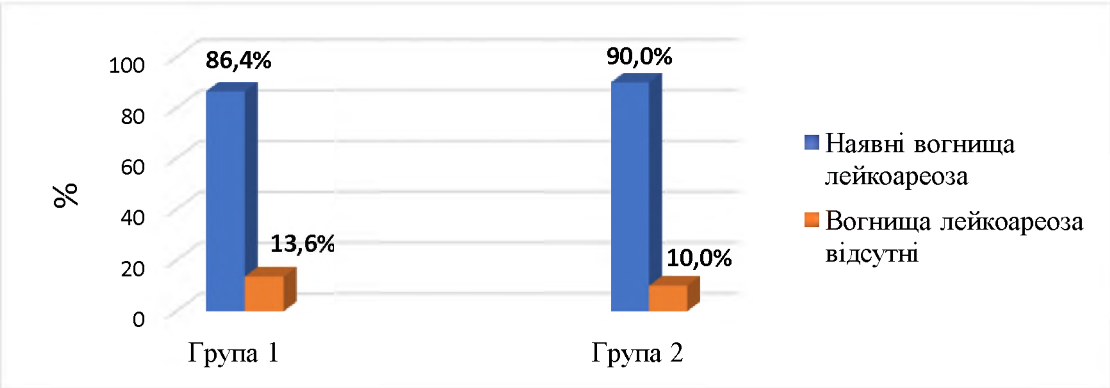

Рис.3.2. Розподіл пацієнтів із МПІІ в залежності від наявності вогнищ лекоареозу.

Таблиця 3.2

Розподіл пацієнтів із МПІІ в залежності від ступеня вираженості лейкоареоза за шкалою Фазекас.

Ступінь лейкоареоза	Група 1 (n=66)		Група 2 (n=50)		p
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	
0 (відсутній)	9	13,6	5	10,0	p=0,934
1	11	16,7	9	18,0	
2	14	21,2	10	20,0	
3	32	48,5	26	52,0	

В гострому періоді МІ усім пацієнтам було проведено оцінку стану тяжкості інсульту за шкалою NIHSS, яка поєднує дослідження як загальномозкових, так і вогнищевих симптомів. За результатами аналізу отриманих даних встановлено, що в обох групах переважали пацієнти з середньотяжким ступенем тяжкості МПІІ (табл. 3.3). Середній бал за NIHSS серед пацієнтів першої та другої групи становив 14,24±0,49 та 13,88±0,59 відповідно (p=0,638)

Таблиця 3.3

Розподіл пацієнтів із МПІІ в залежності від ступеня тяжкості за шкалою NIHSS в гострому періоді

Ступінь тяжкості (бали)	Група 1 (n=66)		Група 2 (n=50)		p
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	
середня (від 5 до 15)	29	43,9	23	46,0	p=0,825
середньотяжка (від 16 до 20)	37	56,1	27	54,0	

Одним із завдань досліджень було вивчити особливості клініконеврологічних порушень у пацієнтів у відновному періоді МПІІ. Було проведено оцінку суб'єктивних та об'єктивних проявів захворювання (табл.3.4).

Основними скаргами, що пред'являли пацієнти були: слабкість у контрлатеральних кінцівках (116 осіб (100%)), оніміння та порушення чутливості (74 особи (63,8%)); головний біль (77 осіб (66,4%)), що часто був пов'язаний із коливаннями АТ; важкість у голові (75 осіб (64,6%)); різноманітні фотопсії, переважно точки, стрічки перед очима (63 особи (54,3%)); запаморочення несистемного характеру (90 осіб (77,6%)); хиткість при ходьбі (67 осіб (57,8%)); шум у голові та вухах (44 осіб (37,9%)); підвищення артеріального тиску (116 осіб (100%)); ослаблення пам'яті, уваги (100 осіб (86,2%)), порушення сну (67 осіб (57,8%)), підвищена стомлюваність (99 осіб (85,3%)), нестійкість настрою, переважно пригнічений настрій, дратівливість (104 особи (89,7%)).

При об’єктивному дослідженні у пацієнтів виявлялися окорухові порушення (79 осіб (68,1%), ністагм (96 осіб (82,8%)), порушення статики, координації (67 осіб (57,8%), анізорефлексія (115 осіб (99,1%)), симптоми орального автоматизму (63 особи (54,3%)), різного ступеня рухові порушення у вигляді парезу (116 осіб (100%)), порушення чутливості (74 особи(63,8%)), вегетативні розлади (75 осіб (64,7%)). У хворих у відновному періоді лівопівкульового каротидного інсульту відзначалися розлади мови у вигляді моторної, сенсорної, амнестичної афазії у 39 осіб (33,6%).

Результати проведеного неврологічного огляду показали, що у всіх хворих вогнищева неврологічна симптоматика відповідала ураженому судинному басейну. Враховуючи той факт, що в дослідженні приймали участь виключно пацієнти з півкульовою локалізацію інфаркту мозку, у хворих була відсутня стовбурова симптоматика у вигляді бульбарних порушень, альтернуючих синдромів, а наявні вестибуломозочкові порушення були обумовлені хронічною ішемією головного мозку.

Таким чином, провідними клінічними синдромами, виявленими при дослідженні, були рухові розлади, порушення вищих мозкових функцій, ураження черепних нервів та чутливі порушення.

Таблиця 3.4

Суб’єктивна і об’єктивна неврологічна симптоматика у хворих, що перенесли МПІІ

Симптом	Група 1 (n=66)		Група 2 (n=50)	
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%
Головний біль	43	65,2	34	68,0
Запаморочення	52	78,8	38	76,0
Підвищення АТ	63	95,5	50	100,0
Хиткість при ходінні (порушення статики і координації)	44	66,7	23	46,0

Продовження таблиці 3.4

Шум у голові	26	39,4	18	36,0
Фотопсії	41	62,1	22	44,0
Утруднення при ковтанні	9	13,6	6	12,0
Порушення функцій тазових органів	31	47,0	19	38,0
Порушення пам'яті, уваги, мислення	56	84,8	44	88,0
Порушення сну	38	57,6	29	58,0
Втома	56	84,8	43	86,0
Астено-невротичні порушення, (нестійкість настрою, неспокій, страх)	61	92,4	43	86,0
Окорухові порушення	47	71,2	32	64,0
Ністагм	56	84,8	40	80,0
Слабкість в кінцівках	66	100,0	50	100,0
Анізорефлексія	65	98,5	50	100,0
Розлади мови (афазії)	22	33,3	17	34,0
Симптоми орального автоматизму	36	54,5	27	55,0
Чутливі порушення (гіпестезія, парестезії)	41	62,1	33	66,0
Вегетативні розлади	42	63,6	33	66,0

В ході дослідження у пацієнтів були встановлені фактори ризику серцево-судинних захворювань, які обумовлювали розвиток порушення мозкового кровообігу. Так АГ було діагностовано у 115 (99,1%) осіб, дисліпідемія – у 105 (90,5%) осіб, надмірна маса тіла – у 22 (19,0%) осіб, цукровий діабет 2-го типу - у 12 (10,3%) осіб, 20 (17,2%) пацієнтів мали в анамнезі раніше перенесений інфаркт міокарда та 38 (32,8%) страждали від фібриляції передсердь. До розвитку МІ малорухомий спосіб життя вели 94 (81,0%) пацієнта та 52 (44,8%) хворих мали пагубну звичку- тютюнопаління (табл. 3.5).

Аналіз отриманих даних показав, що 57 (49,1%) пацієнтів мали три і більше фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань, 36 (31,0%) хворих - два та у 23 (19,9%) осіб був наявний один фактор ризику (табл. 3.6).

Таблиця 3.5

Структура факторів ризику серцево–судинних захворювань
у пацієнтів, що перенесли МПІІ

Фактор ризику	Група 1 (n=66)		Група 2 (n=50)	
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%
Артеріальна гіпертензія	63	95,5	49	98,0
Дисліпідемія	59	89,4	46	92,0
Надмірна вага	12	18,2	10	20,0
Цукровий діабет 2-го типу	8	12,1	4	8,0
Фібриляція передсердь	23	34,8	15	30,0
Перенесений інфаркт міокарда	12	18,2	8	16,0
Паління	28	42,4	24	48,0
Малорухомий спосіб життя	53	80,3	41	82,0

Таблиця 3.6

Розподіл пацієнтів із МПІІ в залежності від кількості
факторів ризику серцево-судинних захворювань

<table>
<tr><th rowspan="2">Кількість факторів ризику</th><th colspan="2">Група 1(n=66)</th><th colspan="2">Група 2(n=50)</th><th>р</th></tr>
<tr><th>абс. к-сть</th><th>%</th><th>абс. к-сть</th><th>%</th><td rowspan="4">р=0,106</td></tr>
<tr><td>1</td><td>10</td><td>15,2</td><td>13</td><td>26,0</td></tr>
<tr><td>2</td><td>20</td><td>30,3</td><td>16</td><td>32,0</td></tr>
<tr><td>3 і більше</td><td>36</td><td>54,5</td><td>21</td><td>42,0</td></tr>
</table>

Згідно класифікації TOAST у обстежених пацієнтів після проведеного комплексного клінічного, лабораторного й інструментального дослідження були встановлені наступні патогенетичні підтипи МІ (рис. 3.3). Так у 75 (65%) пацієнтів було верифіковано атеротромботичний підтип МІ, у 38 (33%) пацієнтів - кардіоемболічний підтип та у 3 (2%) пацієнтів - криптогенний МІ. У всіх хворих із атеротромботичним підтипом МІ було виявлено стенози екстра- та інтракраніальних судин різного ступеня. Хворі з кардіоемболічним підтипом МІ страждали на фібриляцію передсердь та інші форми порушень серцевого ритму, стенози або недостатність клапанів, мали в анамнезі раніше перенесений інфаркт міокарда. Розподіл пацієнтів у залежності від патогенетичного підтипу інсульту в групах представлено в табл. 3.7

Таблиця 3.7

Розподіл пацієнтів із МПІІ у залежності від патогенетичного підтипу інсульту

Підтип мозкового ішемічного інсульту	Група 1 (n=66)		Група 2 (n=50)		p
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	
Атеротромботичний	43	65,2	32	64	p=0,921
Кардіоемболічний	21	31,8	17	34	
Криптогений	2	3,0	1	2,0	

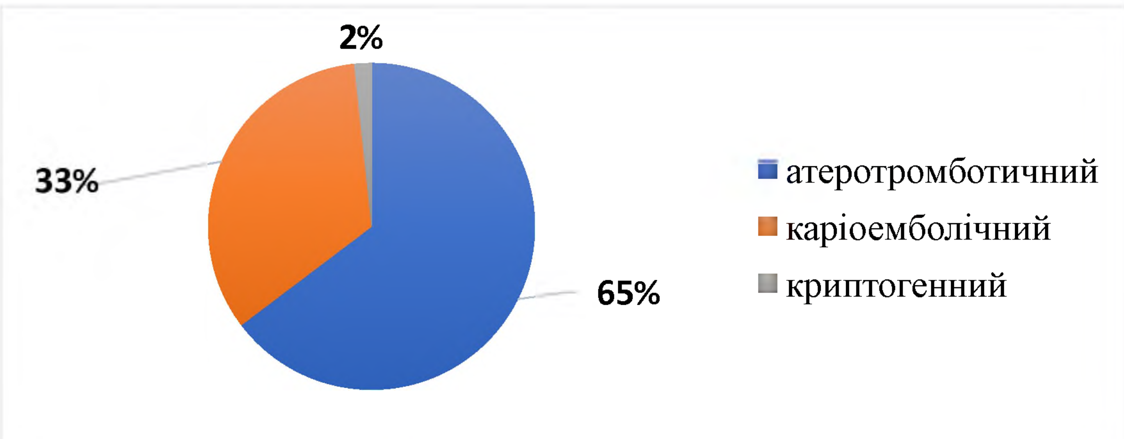

Рис 3.3. Розподіл пацієнтів із МПІІ в залежності від патогенетичного підтипу МІ

3.2 Характеристика рухових порушень і функціональної спроможності у пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту

Моторні розлади у обстежених пацієнтів були одними з провідних синдромів, що впливали на ступінь їх інвалідизації.

Оцінка рухових порушень проводилась за допомогою шкали оцінки сили м’язів (L. McPeak(1996) та M. Вейсс (1986)) та модифікованої шкали Ашворта. Функціональний стан хворих визначали за допомогою шкали активності у щоденному житті Barthel ADL Index та модифікованої шкали Ренкіна.

При оцінці неврологічного статусу у всіх пацієнтів були виявлені рухові розлади у вигляді парезу різного ступеня виразності. Легкий парез спостерігався у 11 (9,5%) осіб, помірний – у 65 (56,0%) осіб, виражений та грубий парез було виявлено у 37 (31,9%) і 3 (2,6%) осіб відповідно. Середній бал м’язової сили серед пацієнтів становив 2,27±0,06. Розподіл пацієнтів у залежності від ступеня виразності рухових порушень у групах представлено в табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Розподіл пацієнтів із МПІІ в залежності від ступення тяжкості парезу за шкалою оцінки сили м’язів (L.McPeak(1996) та M.Вейсс (1986))

Показник	Група 1 (n=66)		Група 2 (n=50)		p
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	
Легкий парез	6	9,1	5	10,0	p=0,955
Помірний парез	38	57,6	27	54,0	
Виражений парез	20	30,3	17	34,0	
Грубий парез	2	3,0	1	2,0	
Середній бал	2,27±0,08		2,28±0,09		p=0,954

В ході дослідження моторних функцій у пацієнтів було виявлено, що всі особи мали спастичний парез різного ступеню вираженості. Результати оцінки спастичності за mAS показали, що переважна більшість хворих (81 (69,8%)

особа) мали легке підвищення м'язового тонусу, що проявлялось короткотривалим опором на початку пасивного руху з подальшим вільним рухом, або мінімальним опором у кінці амплітуди руху, при згинанні або розгинанні паретичної кінцівки. У 32 (27,6%) пацієнтів було діагностовано легке підвищення м'язового тонусу, що проявлялось короткотривалим опором на початку пасивного руху, з подальшим мінімальним опором протягом менше ніж половини решти амплітуди руху. У 3 (2,6%) пацієнтів спостерігалось більш значне підвищення м'язового тонусу протягом більшої частини амплітуди руху, але рухи паретичної кінцівки були відносно вільні. Середній бал за mAS серед пацієнтів становив 1,38±0,05. Розподіл пацієнтів у групах у залежності від вираженості спастичності за mAS представлено в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Розподіл пацієнтів із МПІІ у залежності від вираженості спастичності за mAS

Оцінка (бали)	Група 1 (n=66)		Група 2 (n=50)		p
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	
1	50	75,8	31	62,0	p=0,251
2	15	22,7	17	34,0	
3	1	1,5	2	4,0	
Середній бал	1,26±0,06		1,42±0,08		p= 0,108

Результати дослідження функціонального стану хворих за шкалою Barthel ADL Index показали, що мінімальні обмеження активності у щоденному житті мали лише 13 (11,2%) пацієнтів. Помірний рівень інвалідизації було виявлено у 66 (56,9%) пацієнтів, а тяжку інвалідність і залежність від оточення мали 37 (31,9%) хворих. Середній бал за Barthel ADL Index серед пацієнтів становив 56,39±1,23. Розподіл пацієнтів у залежності від рівня інвалідизації представлено в табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Розподіл пацієнтів із МПІІ в залежності від ступенню інвалідизації за шкалою Barthel ADL Index

Ступінь інвалідизації (бали)	Група 1 (n=66)		Група 2 (n=50)		p
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	
Легкий (100-75)	8	12,1	5	10,0	p=0,936
Помірний (74-50)	37	56,1	29	58,0	
Тяжкий (< 49)	21	31,8	16	32,0	
Середній бал	57,58±1,28		55,90±1,56		p= 0,404

Результати проведеної оцінки недієздатності або залежності в повсякденній діяльності за модифікованою шкалою Ренкіна показали, що 43 (37,1%) пацієнта мали помірно-тяжкі порушення, 61 (52,6%) хворий - помірні порушення та лише у 12 (10,3%) обстежених осіб була легка недієздатність. Середній бал за модифікованою шкалою Ренкіна серед склав 3,28±0,05. Розподіл пацієнтів у групах у залежності від ступеня недієздатності представлено в табл. 3.11.

Таблиця 3.11

Розподіл пацієнтів із МПІІ в залежності від ступеня недієздатності за mRS

Порушення функціональної спроможності (бали)	Група 1 (n=66)		Група 2 (n=50)		p
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	
Легке (2)	6	9,1	6	12,0	p=0,385
Помірне (3)	32	48,5	29	58,0	
Помірно-тяжке (4)	28	42,4	15	30,0	
Середній бал	3,33±0,08		3,18±0,09		p= 0,201

Таким чином, дослідження моторних функцій показало, що в обох групах переважали пацієнти з помірним та вираженим парезом та з легкими проявами підвищення м’язового тонусу, що в свою чергу стало причиною порушення їх мобільності і самостійного функціонування.

З метою більш глибшого аналізу і виявлення факторів, які впливають на ступінь функціональних розладів у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді було проведено кореляційний аналіз.

Дослідження взаємозв’язку між ступеням післяінсультних функціональних розладів та ступеням важкості інсульту за шкалою NIHSS показало, що між бальною оцінкою за шкалою NIHSS та оцінкою недієздатності за шкалою Ренкіна існує сильний позитивний зв'язок. Коефіцієнт кореляції склав $\tau=+0{,}751$ ($p<0{,}001$). Графічне зображення даного взаємозв’язку представлено на рис. 3.4.

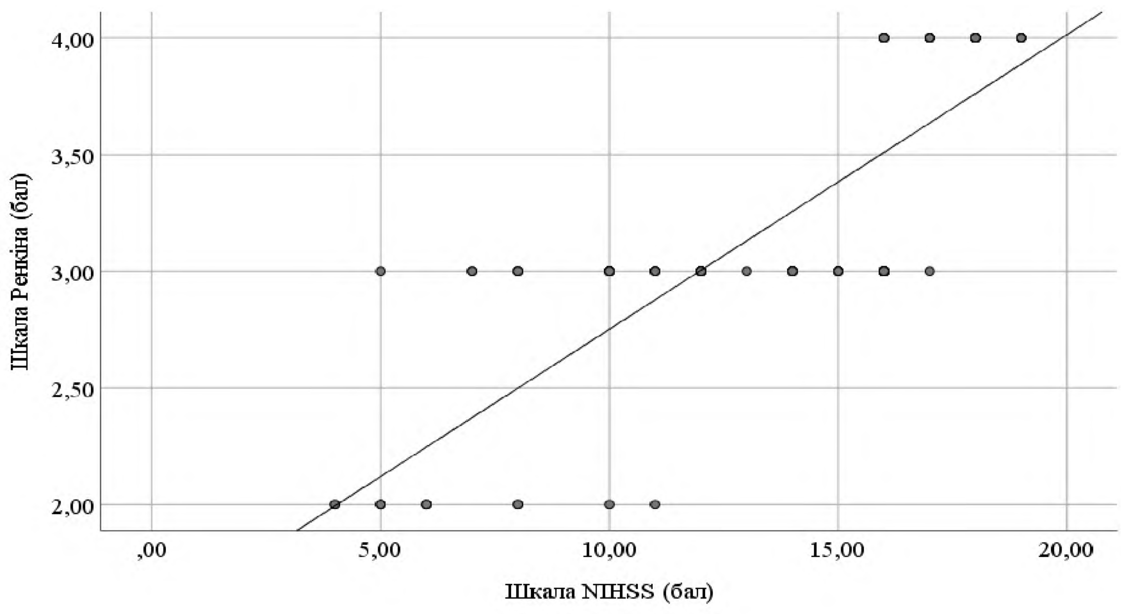

Рис. 3.4. Графічне зображення взаємозв’язку між показниками недієздатності або залежності в повсякденній діяльності обстежених хворих за mRS та ступеням важкості інсульту за шкалою NIHSS.

Також статистичний аналіз результатів проведеного дослідження показав, що серед обстежених чоловіків у відновному періоді МПІІ за mRS 2 бали було встановлено у 4 пацієнтів (6,2%), 3 бали – у 29 пацієнтів (44,6%), а 3 бали – у 32 пацієнтів (49,2%). В той час як серед жінок 2 бали за mRS було виявлено у 8 осіб (15,7%), у 32 осіб (62,7%) – 3 балів та у 11 осіб (21,6%) – 4 балів. Проведений кореляційний аналіз показав наявність асоціативного зв'язок слабкої сили (V Cramer`s =0,296, p=0,006), що вказує на вищу тяжкість інвалідизації за шкалою Ренкіна серед осіб чоловічої статі.

Також нами було проаналізовано залежність показників недієздатності пацієнтів першої та другої групи за mRS від наступних показників: вік пацієнта, розмір вогнища інсульту, наявності вогнищ лейкоареозу та ступінь їх вираженості, кількості факторів ризику серцево-судинних захворювань (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Кореляційний аналіз показників недієздатності за mRS

у пацієнтів першої та другої групи

Фактор	Коефіцієнт кореляції (τ)	p
Вік	+0,309	p=0,014
Розмір вогнища інсульту	+0,487	p=0,007
Ступінь вираженості лейкоареозу	+0,429	p=0,003
Кількість факторів ризику	+0,585	p=0,017

Проведений аналіз показав наявність позитивного кореляційного зв'язку середньої сили, що вказує на зростання ступеня тяжкості за шкалою Ренкіна при збільшенні віку хворого (τ=+0,309, p=0,014), більшому розмірі вогнища інсульту (τ=+0,487, p=0,007), вищому ступені лейкоареозу (τ=+0,429, p=0,003) та зростанні кількості факторів ризику (τ=+0,585, p=0,017).

3.3 Характеристика когнітивних і психоемоційних порушень у пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту

Відомо, що порушені когнітивні функції та психоемоційні розлади у пацієнтів після перенесеного МІ є несприятливим прогностичним фактором для відновлення рухових функцій та можуть бути причинами інвалідизації післяінсультних хворих [24]. Рівень збереження когнітивних функцій і психоемоційний стан у хворих із МІ має незалежний кореляційний зв'язок зі ступенем їх залученості в реабілітаційний процес. Так когнітивний дефіцит, психоемоційні розлади у вигляді тривоги та/або депресії негативно впливають на засвоєння інструкцій, планування до самостійного виконання вправ, а також до вирішення різного роду завдань тощо [24; 181]. Дані розлади можуть виникати в різні періоди від початку мозкової катастрофи, але найчастіше це відбувається в перші 6 місяців [182 - 183]. Тому в цьому контексті є актуальним визначення особливостей порушень когнітивних функцій та психоемоційного стану у обстежених нами пацієнтів. С цією метою був проведений комплекс психодіагностичних досліджень, спрямованих на оцінку когнітивної продуктивності та емоційної сфери у пацієнтів з МПІІ.

Діагностика розладів когнітивних функцій пацієнтів здійснювалась за допомогою короткого тесту для оцінки когнітивних функцій, батареї лобної дисфункції та тесту запам’ятовування 10 слів. Дослідження психоемоційних порушень проводилось за допомогою шкали Гамільтона для оцінки депресії та шкали тривоги Спілбергера-Ханіна.

Результати дослідження за MMSE показали, що у обох груп тільки у 7 (6,0%) пацієнтів був відсутній когнітивний дефіцит, у 30 (25,9%) осіб було діагностовані легкі когнітивні порушення, а у 79 (68,1%) – помірні когнітивні порушення. В групі контролю легкі когнітивні порушення були виявлені у 6 (20,0%) осіб, а у 24 (80,0%) осіб когнітивний дефіцит був відсутній. Розподіл пацієнтів у групах за ступенем вираженості когнітивних порушень представлено на рисунку 3.5.

Середній бал за шкалою MMSE у пацієнтів групи 1 склав 24,99±0,15, у пацієнтів групи 2 - 25,20±0,20 (p=0,734). Серед осіб контрольної групи середній бал за тестом MMSE склав 28,70±0,24, що свідчить про відсутність когнітивного дефіциту та достовірну відмінність від осіб першої (p<0,001) та другої (p<0,001) груп.

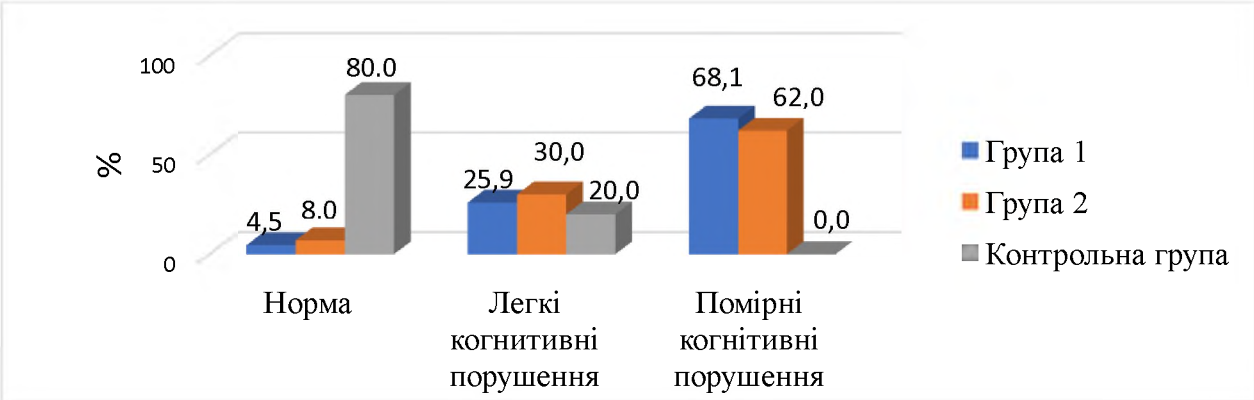

Рис. 3.5. Розподіл пацієнтів за ступенем виразності когнітивних порушень в групах

В структурі порушень когнітивних функцій у хворих у відновному періоді МПІІ переважали порушення вербальної пам’яті. Вербально–мнестичні порушення проявлялись у вигляді звуження об’ємів безпосереднього запам’ятовування (2,94±0,03 балів серед пацієнтів першої груп, 2,90±0,04 балів серед пацієнтів групи 2 (p=0,991)) та відстроченого запам’ятовування (0,99±0,07 балів - серед пацієнтів групи 1 та 0,88±0,10 балів серед пацієнтів групи 2 (p=0,729)), а також у вигляді зниження його міцності та дефектів селективності. Також мали місце порушення уваги й лічильних операцій (2,99±0,09 балів серед пацієнтів групи 1 та 3,08±0,13 балів серед пацієнтів групи 2 (p=0,817)), що проявлялись у вигляді помилок переважно амнестичного типу, інверсій лічильних програм, уповільнення темпу здійснення лічильних операцій наприкінці відліку. Дані помилки свідчать про зниження розумової працездатності, підвищену стомлюваність та виснажливість психічних процесів.

Часткове дезорієнтування у даних хворих також було пов’язане з амнестичними порушеннями. Спостерігались порушення орієнтації як в часі (4,58±0,16 балів серед пацієнтів групи 1 та 4,60±0,17 балів серед пацієнтів групи

2 (p=0,671)), так і в місці (4,82±0,05 балів серед пацієнтів групи 1 та 4,84±0,05 балів серед пацієнтів групи 2 (p=0,886)). Найчастіше пацієнти не могли правильно назвати день тижня та число, рідше – рік та місяць. Також у хворих обох груп мали місце порушення перцептивно–гностичної сфери (8,62±0,06 балів серед пацієнтів групи 1 та 8,76±0,06 балів серед пацієнтів групи 2 (p=0,734)) Порівняння результатів субтестів MMSE у пацієнтів представлено в табл. 3.13

Таблиця 3.13

Порівняння результатів субтестів MMSE

Субтести (max балів)	Група 1 (n=66)	Група 2 (n=50)	Контрольна група (n=30)	p
MMSE 1 (5 балів)	4,58±0,16	4,60±0,17	4,93±0,25	p_1=0,671 p_2=0,014 p_3=0,018
MMSE 2 (5 балів)	4,82±0,05	4,84±0,05	4,80±0,07	p_1=0,886 p_2=0,814 p_3=0,902
MMSE 3 (3 бали)	2,94±0,03	2,90±0,04	3,00±0,00	p_1=0,991 p_2=0,221 p_3=0,762
MMSE 4 (5 балів)	2,99±0,09	3,08±0,13	4,67±0,09	p_1=0,817 p_2<0,001 p_3<0,001
MMSE 5 (3 бали)	0,99±0,07	0,88±0,10	2,10±0,15	p_1=0,729 p_2<0,001 p_3<0,001
MMSE 6 (9 балів)	8,62±0,06	8,76±0,06	9,00±0,00	p_1=0,230 p_2<0,001 p_3=0,040
Загальний середній бал (30 балів)	24,99±0,15	25,20±0,20	28,70±0,24	p_1=0,734 p_2<0,001 p_3<0,001

Примітка: MMSE 1 –орієнтація в часі, MMSE 2 –орієнтація в місці, MMSE 3 - моментальна пам’ять (запам’ятовування), MMSE 4 – концентрація уваги і рахунок, MMSE 5 – сприйняття та пам'ять (відтворювання слів), MMSE 6 – мова та праксис; p_1 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2, p_2 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та контрольною групою, p_3 – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою.

З метою більш детального вивчення вербальної пам'яті у пацієнтів була застосована методика «Запам'ятовування 10 слів». Результати дослідження вербальної пам'яті у хворих показали, що для них характерні помірне звуження обсягів та зниження міцності довільного запам'ятовування. Об'єм безпосереднього запам'ятовування серед пацієнтів обох груп складав 4,07±0,02 слів. Серед осіб контрольної групи даний показник складав 7,01±0,14 слів, що відповідає нормі. Крива запам'ятовування 10 слів у пацієнтів обох груп мала вигляд лінії, що повільно зростає (у осіб групи 1 - (4,11±0,08), (5,35±0,09), (6,00±0,11), (6,81±0,11), (7,41±0,13) слів та у осіб групи 2 - (4,02±0,14) (5,26±0,14), (5,58±0,20), (6,28±0,19), (7,08 ±0,30) слів); об'єм відстроченого відтворення у пацієнтів групи 1 склав 5,18±0,19 слів та 4,96±0,32 слів у пацієнтів групи (p=0,705). Серед осіб контрольної групи крива запам'ятовування 10 слів також мала вигляд лінії, що повільно зростає ((7,01±0,14), (7,12±0,24), (7,65±0,08), (8,32±0,11), (8,64±0,23) слів); об'єм відстроченого запам'ятовування складав 8,02±0,11 слів, що свідчить про достовірну відмінність від осіб першої ($p<0,001$) та другої ($p<0,001$) груп. Порівняння результатів вивчення вербальної пам'яті представлено в таблиці 3.14.

Таблиця 3.14

Порівняння результатів оцінки вербальної пам'яті

Показник	Група 1 (n=66)	Група 2 (n=50)	Контрольна група (n=30)	P
Об'єм безпосереднього запам'ятовування	4,11±0,08	4,02±0,14	7,01±0,14	p_1=0,856 p_2<0,001 p_3<0,001

Продовження таблиці 3.14

Об'єм 2 відтворення	5,35±0,09	5,26±0,14	7,12±0,24	p_1=0,785 p_2=0,002 p_3=0,001
Об'єм 3 відтворення	6,00±0,11	5,58±0,20	7,65±0,08	p_1=0,313 p_2=0,037 p_3=0,031
Об'єм 4 відтворення	6,81±0,11	6,28±0,19	8,32±0,11	p_1=0,071 p_2<0,001 p_3<0,001
Об'єм 5 відтворення	7,41±0,13	7,08±0,30	8,64±0,23	p_1=0,448 p_2=0,096 p_3=0,042
Об'єм відстроченого відтворення	5,18±0,19	4,96±0,32	8,02±0,11	p_1=0,705 p_2<0,001 p_3<0,001

Примітка: p_1 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2; p_2 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та контрольною групою; p_3 – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою.

Таким чином, у структурі порушень вербальної пам'яті у хворих у відновному періоді МПІІ переважали різного ступеня вираженості звуження об'ємів, зниження міцності довільного запам'ятовування в сполученні з дефектами селективності.

З метою уточнення ступеня порушення виконавчих функцій у хворих була використана батарея тестів лобної дисфункції. Середній показник в групі 1 склав 13,05±0,15 балів та 13,24±0,20 балів в групі 2 (p=0,559). Отримані результати свідчать про наявність когнітивних розладів помірного ступеню у пацієнтів першої та другої групи. Середній бал за результатами тестів батареї лобної дисфункції у осіб контрольної групи склав 17,04±0,21, що свідчить про відсутність когнітивного дефіциту та достовірну відмінність від осіб першої ($p<0,001$) та другої ($p<0,001$) груп. Результати проведеного дослідження виконавчих функцій у осіб, що приймали участь в дослідженні представлено у табл. 3.15.

Таблиця 3.15

Порівняння результатів оцінки виконавчих функцій за батареєю тестів лобної дисфункції

Показник	Група 1 (n=66)	Група 2 (n=50)	Контрольна група (n=30)	p
Середній бал FAB	13,05±0,15	13,24±0,20	17,04±0,21	$p_1=0,559$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

Примітка: p_1 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2; p_2 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та контрольною групою; p_3 – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою.

Відомо, що психоемоційні розлади у пацієнтів після перенесеного МІ є одними з несприятливих прогностичних факторів для відновлення неврологічного дефіциту. Дані розлади здатні негативно впливати на ефективність реабілітаційного процесу і значно погіршувати якість життя людини [148]. Тому в дослiджені всім пацієнтам було проведено оцінку характеру психоемоційних порушень.

За результатами проведеного психодіагностичного дослідження встановлено, що практично всі пацієнти мали скарги на прояви астенії: підвищену стомлюваність (116 осіб (100,0%)), загальну слабкість (115 осіб (99,1%)), зниження працездатності та енергетичного потенціалу (114 осіб (98,2 %)), млявість (112 осіб (96,5%)), адинамію (106 осіб (91,3%)). Також значна кількість пацієнтів мали широкий спектр психоемоційних порушень різного ступеня вираженості. На емоційну лабільність та дратівливість скаржились 84 (72,4 %) хворих, стійке зниження настрою відмічали 106 (91,4%) осіб, відчуття тривоги мали 105 (90,5%) осіб, запальність і лакримальні реакції відмічали 43 (37,1%)) та 78 (67,2%) пацієнтів відповідно. Частота проявів астенії та психоемоційних порушень представлена у табл. 3.16.

Таблиця 3.16

Частота проявів основних психопатологічних симптомів

Симптоми	Група 1 (n=66)		Група 2 (n=50)		Контрольна група (n=30)		p
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	
Підвищена стомлюваність і знижена активність	66	100,0	50	100,0	2	6,7	$p_1=0,982$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Загальна слабкість	65	98,4	50	100,0	1	3,3	$p_1=0,961$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Зниження працездатності	65	98,4	49	98,0	2	6,7	$p_1=0,905$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Зниження енергетичного потенціалу	65	98,4	49	98,0	1	3,3	$p_1=0,905$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Млявість	63	95,5	49	98,0	0	0,0	$p_1=0,893$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

Продовження таблиці 3.16

Адинамія	61	92,4	45	90,0	0	0,0	p_1=0,804 p_2<0,001 p_3<0,001
Емоційна лабільність	62	93,9	47	94,0	2	6,7	p_1=0,981 p_2<0,001 p_3<0,001
Безпричинна дратівливість	48	72,7	36	72,0	0	0,0	p_1=0,831 p_2<0,001 p_3<0,001
Немотивована тривога	59	89,4	46	9	0	0,0	p_1=0,618 p_2<0,001 p_3<0,001
Зниження фону настрою	60	90,9	46	92,0	4	13,3	p_1=0,736 p_2<0,001 p_3<0,001
Запальність	24	36,3	19	38,0	0	0,0	p_1=0,719 p_2<0,001 p_3<0,001
Плаксивість	45	68,1	33	66	0	0,0	p_1=0,877 p_2<0,001 p_3<0,001

Примітка: p_1 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2; p_2 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та контрольною групою; p_3 – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою.

Виявлені клінікопсихопатологічні порушення у хворих у відновному періоді МПІІ, особливості їх клінічної структури та динаміки дозволили виділити провідні клінічні синдроми, що представлені в таблиці 3.17.

Таблиця 3.17

Частота проявів основних психопатологічних синдромів

Психопатологічні синдроми	Група 1 (n=66)		Група 2 (n=50)		p
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	
Астенічний	66	100,0	50	100,0	-
Астено-іпохондричний	16	24,2	12	24,0	p=0,976
Астено-депресивний	58	87,9	44	88,0	p=0,985
Астено-тривожний	63	95,5	48	96,0	p=0,887

Як видно з таблиці 3.17, у пацієнтів у відновному періоді МПІІ базисним був астенічний синдром, що набував депресивного, іпохондричного або тривожного забарвлення. У хворих відмічались елементи психастенічно-обсесивного характеру: знижувався інтерес до спілкування з оточуючими, виявлялися раніше не властиві їм недовірливість, тривожність, невпевненість у собі. Зазначався нестійкий із відтінком туги настрій, з'являлися ознаки зниження особистісної стійкості до емоційно-психогенних факторів зовнішнього середовища.

Астенічний синдром було виявлено у 116 (100%) пацієнтів. Даний синдром проявлявся у вигляді підвищеної втомлюваності, дратівливості, загальної слабкості, зниженої працездатності та нестійкості настрою. Астено-іпохондричний синдром спостерігався у 28 (24,1%) хворих. Характерними ознаками даного синдрому було поєднанням астенічних проявів із надмірним зосередженням хворих на своїх відчуттях і їх перебільшенням. У 102 (87,9%) пацієнтів було виявлено астено-депресивний синдром, який виражався у зниженому, пригніченому настрої, загальмованості, зниженні інтелектуальної та загальної активності, погіршенні самопочуття в вечірні години, в порушенні сну.

Велике значення в діагностиці депресивного стану у хворих мали невербальні характеристики: міміка, поза, застиглий, сумний, тривожний вираз обличчя, тихий монотонний голос тощо. Астено-тривожний синдром мали 111 (95,6%) хворих. Даний синдром характеризувався появою непереборних страхів, сумнівів, уявлень зі збереженням критичного до них відношення на тлі виражених клінічних астенічних проявів.

Результати дослідження за шкалою Гамільтона показали, що всі пацієнти першої та другої групи мали різну депресивну симптоматику. Легкі депресивні порушення було діагностовано у 105 (90,5%) хворих, а депресивна симптоматика середнього ступеня важкості – у 11 (9,5%) хворих. У осіб контрольної групи ознаки депресії були відсутні. Середній бал за шкалою Гамільтона у пацієнтів групи 1 та групи 2 склав 11,69±0,26, у осіб контрольної групи - 5,33±0,26. Дані результати свідчать про відсутність депресивних порушень лише у осіб контрольної групи. Розподіл пацієнтів у групах у залежності від ступеня тяжкості депресивного розладу представлено в табл. 3.18.

Таблиця 3.18

Розподіл пацієнтів за ступенем тяжкості депресивних порушень за шкалою Гамільтона

Ступінь тяжкості депресивного розладу	Група 1 (n=66)		Група 2 (n=50)		Контрольна група (n=30)		p
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	
Норма	-	-	-	-	30	100,0	-
Легкі депресивні порушення	59	89,4	46	92,0	-	-	p_1=0,635
Депресивні порушення середнього ступеню	7	10,6	4	8,0	-	-	

Продовження таблиці 3.18

Середній бал	11,74±0,32	11,56±0,33	5,33±0,26	p_1=0,713 p_2<0,001 p_3<0,001

Примітка: p_1 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2; p_2 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та контрольною групою; p_3 – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою.

Таким чином, аналіз результатів проведеного дослідження депресивних розладів у пацієнтів у відновному періоді МПІІ показав, що в групах дослідження переважали особи з депресивним розладом легкого ступеня вираженості.

Для оцінки рівня тривоги у пацієнтів та у осіб контрольної групи була використана шкала Спілбергера - Ханіна. Результати дослідження пацієнтів першої та другої групи показали, що низький рівень реактивної тривоги спостерігався у 5 (4,3%) осіб та 8 (6,9%) осіб мали низький рівень особистісної тривоги. У переважної більшості хворих було діагностовано середній рівень реактивної й особистісної тривоги. Так, середній рівень реактивної тривоги діагностован у 111 осіб (95,7%) та у 108 (93,1%) осіб - особистісної тривоги.

На початку дослідження середній бал реактивної тривоги за шкалою Спілбергера - Ханіна у пацієнтів групи 1 склав 37,18±0,55, у пацієнтів другої групи - 36,54±0,50, що відповідає середньому рівню тривоги у хворих обох груп (p=0,763). У осіб контрольної групи даний показник дорівнював 17,28±0,83 балів, що свідчило про низький рівень тривоги та достовірну відмінність від осіб першої (p<0,001) та другої (p<0,001) груп. Середній бал особистісної тривоги у пацієнтів групи 1 склав 35,76±0,51, у пацієнтів групи 2 - 34,68±0,57. Ці результати відповідають середньому рівню особистісної тривоги у хворих обох груп (p=0,718). У осіб контрольної групи даний показник дорівнював 14,56±0,92, що відповідало низькому рівню тривоги та свідчило про достовірну відмінність від пацієнтів першої ($p<0,001$) та другої ($p<0,001$) груп. Розподіл пацієнтів у групах у залежності від рівня тривоги представлено в таблиці 3.19.

Таблиця 3.19

Розподіл пацієнтів за ступенем тяжкості тривоги
за шкалою Спілбергера - Ханіна

Рівень тривоги (бали)	Група 1 (n=66)		Група 2 (n=50)		Контрольна група (n=30)		p
	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	
Реактивна тривога							
Низький	3	4,5	2	4,0	30	100,0	$p_1=0,691$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Середній	63	95,5	48	96,0	-	-	
Середній бал	37,18±0,55		36,54±0,50		17,28±0,83		$p_1=0,763$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Особистісна тривога							
Низький	5	7,6	3	6,0	28	93,3	$p_1=0,774$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Середній	61	92,4	47	94,0	2	6,7	
Середній бал	35,76±0,51		34,68±0,57		14,56±0,92		$p_1=0,718$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

Примітка: p_1 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2; p_2 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та контрольною групою; p_3 – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою.

Таким чином, аналіз результатів проведеної оцінки стану реактивної та особистісної тривоги показав, що серед пацієнтів із МПІІ у відновному періоді переважали особи із середнім рівнем тривоги.

З метою більш детального вивчення психоемоційних порушень у хворих було проведено визначення взаємозв’язків між післяінсультними психоемоційними розладами та функціональними і моторними порушеннями .

Проаналізована залежність ступеня тяжкості депресивних розладів за шкалою Гамільтона та ступеня недієздатності за шкалою Ренкіна (рис. 3.6). Результати дослідження показали, що між вираженістю депресивних розладів і бальною оцінкою за шкалою Ренкіна існує прямий кореляційний зв’язок середньої сили (R=+0,635, p<0,001), який вказує на збільшення вираженості депресії при збільшенні недієздатності.

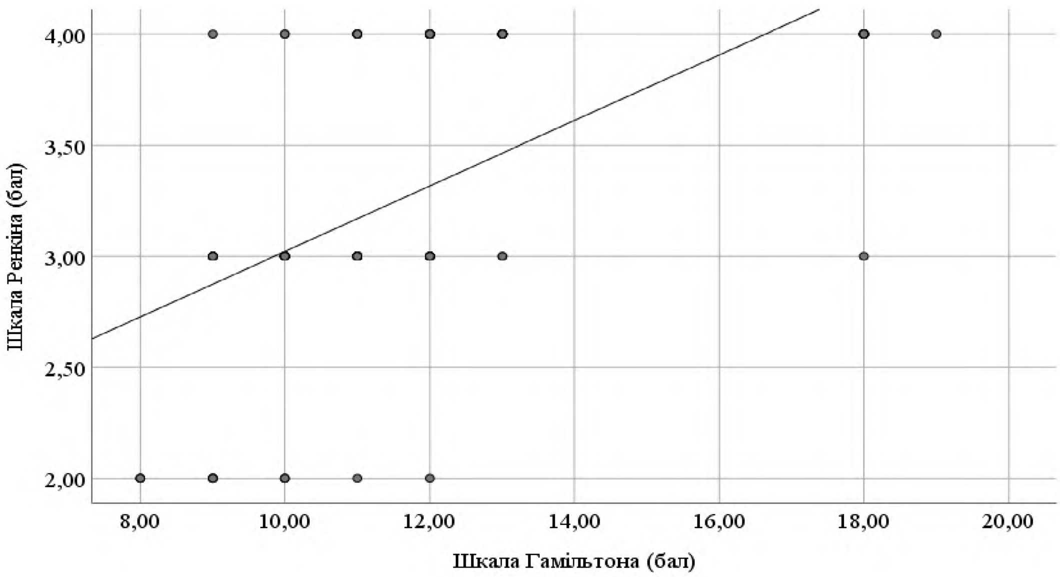

Рис. 3.6. Графічне зображення взаємозв’язку між показниками ступеня тяжкості депресивного розладу за шкалою Гамільтона у хворих групи 1 та групи 2 та ступеням недієздатності за шкалою Ренкіна

Окрім того, нами було проаналізовано залежність вираженості депресивних порушень від: ступеня тяжкості парезу за шкалою оцінки м’язової сили, показника вираженості спастичності за mAS, ступеня порушення мобільності та самостійного функціонування за Barthel ADL Index (табл. 3.20).

Результати статистичного аналізу показали, що у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді існує залежність вираженості депресивних переживань від вказаних показників. Найбільш високий показник кореляції був встановлений між ступенем тяжкості парезу та вираженістю депресивних проявів, а саме зворотня кореляція середньої сили (R=-0,643, p=0,038), що вказує на збільшення вираженості депресії при збільшенні тяжкості парезу. Також було отриману позитивну кореляцію середньої сили між вираженістю депресивного синдрому та ступенем порушення мобільності та самостійного функціонування (R=+0,574, p<0,001), і між вираженістю депресивного синдрому та ступенем спастичності (R=+0,385, p<0,001), що вказує на більш виражену депресію у пацієнтів із вищим ступенем порушення мобільності та спастичністю.

Таблиця 3.20

Результати кореляційного аналізу вираженості депресивної симптоматики у пацієнтів у відновному періоді МПІІ за шкалою Гамільтона

Фактор	Депресивні розлади	
	коефіцієнт кореляції	p
Ступінь тяжкості парезу	-0,643	p=0,038
Ступінь вираженості спастичності	+0,385	p<0,001
Ступінь порушення мобільності і самостійного функціонування	+0,574	p<0,001

Оцінено взаємозв’язок між показниками депресії за шкалою Гамільтона та реактивною й особистісною тривогою за шкалою Спілбергера - Ханіна. Аналіз показав, що у пацієнтів першої та другої групи загалом було виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між показниками депресивних розладів і реактивної тривоги (R=+0,798, p<0,001), а також середньої сили позитивний кореляційний зв'язок між показниками депресивних розладів і особистісної тривоги (R=+0,513, p<0,001).

Також нами було проаналізовано залежність вираженості депресивних розладів у пацієнтів першої та другої групи за шкалою Гамільтона від наступних показників: вік пацієнтів, розмір вогнища інсульту, наявності вогнищ лейкоареозу та ступінь їх вираженості, кількості факторів ризику (табл. 3.21). Результати статистичного аналізу показали, що існує залежність вираженості депресивних розладів після перенесеного МІ від вказаних показників. Було виявлено позитивну кореляцію середньої сили між вираженістю депресивних ознак та віком хворого (R=+0,405, p<0,001), що вказує на погіршення психоемоційного стану при старінні. Також була виявлена середньої сили позитивна кореляція між тяжкістю депресивних ознак та розміром вогнища інсульту (R=+0,463, p<0,001) та кількістю факторів ризику (R=+0,416, p<0,001), а також слабкої сили із ступенем лейкоареозу (R=+0,223, p=0,016), що підтверджує роль МІ у виникненні зазначеного афективного порушення.

Таблиця 3.21

Результати кореляційного аналізу показників недієздатності за mRS у пацієнтів у відновному періоді МПІ

Фактор	Шкала Гамільтона	
	коефіцієнт кореляції (R)	рівень достовірності
Вік	+0,405	p<0,001
Розмір вогнища інсульту	+0,463	p<0,001
Ступінь вираженості лейкоареоза	+0,223	p=0,016
Кількість факторів ризику	+0,416	p<0,001

В ході статистичного аналізу встановлено, що середнє значення балу за шкалою Гамільтона у чоловіків складало 10,96±0,26 балів, а у жінок 12,22±0,34 балів. Отримані данні свідчать на корить того, що депресія більш виражена в осіб жіночої статі (p=0,006).

3.4 Кількісний вміст нейротрофічного фактору Beta-NGF у сироватці крові пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту

Відомо, що фактор росту нейронів приймає участь у синаптогенезі, котрий може сприяти функціональному відновленню хворих із МІ [145 - 146]. Тому в роботі було проведено аналіз кількісного вмісту бета субодиниці людського фактору росту нейронів у сироватці крові й оцінено його вплив на відновлення порушених функції у пацієнтів у відновному періоді МПІІ.

На початку дослідження кількісний вміст Beta-NGF у сироватці крові у пацієнтів першої та другої групи становив 89,82+1,90 пг/мл, у осіб контрольної групи - 114,50±1,94 пг/мл. Аналіз отриманих результатів показав, що у пацієнтів із МПІІ відмічалось достовірне зниження вмісту нейротрофічного фактору в крові на відміну від осіб контрольної групи ($p<0,01$). Результати порівняння вмісту Beta-NGF у сироватці крові до початку лікування представлено в табл. 3.22

Таблиця 3.22

Результати порівняння вмісту Beta-NGF у сироватці крові

Вміст Beta-NGF (норма 110-134 пг/мл)	Група 1 (n=66)	Група 2 (n=50)	Контрольна група (n=30)	p
	87,60±1,95	91,67±3,06	114,50±1,94	$p_1=0,765$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$

Примітка: p_1 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та групою 2; p_2 – показник рівня статистичної значимості між групою 1 та контрольною групою; p_3 – показник рівня статистичної значимості між групою 2 та контрольною групою.

З метою більш детального вивчення ролі Beta-NGF у відновленні хворих із МПІІ нами був поведений кореляційний аналіз. При статистичній обробці результатів аналізу вмісту Beta-NGF у сироватці крові було виявлено, що його рівень достовірно нижчий (p=0,011) у пацієнтів, які страждали цукровим діабетом 2 типу порівняно з особами, котрі не мали даного захворювання. Так вміст Beta-NGF у сироватці крові пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу становив 81,22±3,48 пг/мл, а серед пацієнтів, які не мали даного захворювання - 112,33±6,03 пг/мл. Таким чином, було встановлено зв’язок між зниження рівня Beta-NGF у сироватці крові та наявністю цукрового діабету 2 типу у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді.

Також виявлено сильний позитивний зв'язок між показниками MMSE і кількісним вмістом Beta-NGF у сироватці крові у пацієнтів (R=+0,742, p<0,001), (рис. 3.7). У осіб контрольної групи достовірної кореляції між показними MMSE та кількісним вмістом Beta-NGF у сироватці крові виявлено не було (r=0,347, p=0,512). Отримані дані свідчать, що показник стану когнітивних функцій у пацієнтів на пряму залежав від рівня кількісного вмісту нейротрофічного фактору росту нейронів Beta-NGF у сироватці крові.

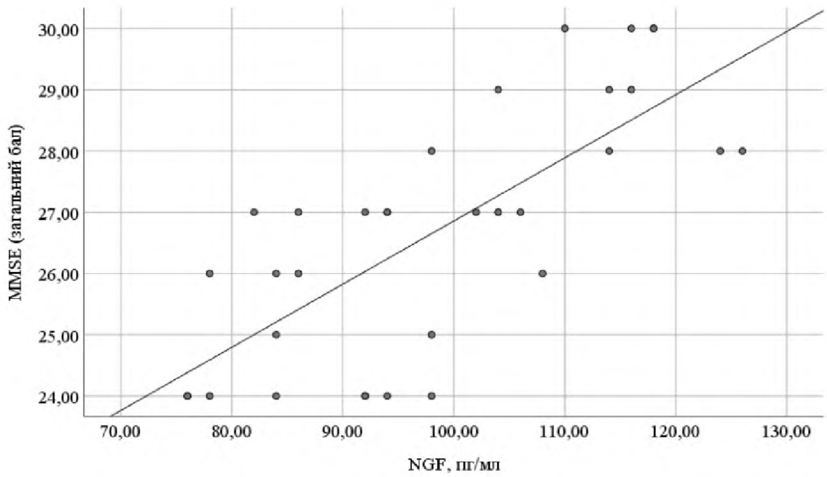

Рис. 3.7. Графічне зображення взаємозв’язку між рівнем вмісту Beta-NGF у сироватці крові та показниками MMSE у пацієнтів у відновному періоді МПІІ.

Таким чином, аналіз результатів дослідження Beta-NGF показав, що його достовірне зниження спостерігалось у хворих у відновному періоді МПІІ. На нашу думку, цей факт може бути напряму пов’язаний із гіпоксичним ураженням тканини головного мозку. На користь цьому можуть також свідчити дані про наявність сильного кореляційного зав’язку між рівнем вмісту Beta-NGF та показників MMSE.

3.5 Висновки до розділу 3

Підсумовуючи отримані результати, можна зробити висновок, що у всіх пацієнтів, які приймали участь у досліджені провідними клінічними синдромами, були: рухові розлади, ураження черепних нервів, чутливі порушення, порушення вищих мозкових функцій і психоемоційні розлади.

В обох групах дослідження переважали пацієнти з помірним та вираженим парезом і з легкими проявами підвищення м’язового тонусу, що в свою чергу стало причиною порушення їх мобільності та самостійного функціонування. Відповідно до оцінки за Barthel ADL Index було встановлено, що у пацієнтів обох груп функціональні розлади дорівнювали помірному рівню інвалідизації (середній бал за Barthel ADL Index - 56,39 ±1,23) та помірному ступеню порушення функціональної спроможності за mRS (середній бал за mRS 3,28±0,05).

За допомогою кореляційного аналізу виявлено фактори, що впливають на ступінь функціональних розладів у пацієнтів. Встановлено, що між бальною оцінкою за NIHSS та оцінкою недієздатності за mRS існує сильний позитивний зв'язок (коефіцієнт кореляції $\tau=+0,751$, $p<0,001$), який вказує на наявність більш виражених функціональних порушень при більш високому балі за NIHSS в гострому періоді МІ. Також аналіз результатів показав, наявність асоціативного зв’язоку слабкої сили (V Cramer`s=0,296, p=0,006), що вказує на вищу тяжкість за mRS серед осіб чоловічої статі.

В ході оцінки когнітивних функції встановлено, що в обох групах переважали пацієнти з когнітивними розладами помірного ступеня враженості (середній бал за MMSE - 25,1±0,10). Вербально-мнестичні порушення проявлялись у вигляді звуження об’ємів безпосереднього та відстроченого запам'ятовування, зниження його міцності та дефектів селективності. У хворих були виявлені порушення лічильних операцій, які проявлялись у вигляді помилок переважно амнестичного типу, інверсій лічильних програм, уповільнення темпу здійснення операцій наприкінці відліку. Дані помилки свідчать про зниження розумової працездатності, підвищену стомлюваність та виснажливість психічних процесів. Часткове дезорієнтування у хворих було пов'язане з амнестичними порушеннями. Також у пацієнтів мали місце порушення перцептивно–гностичної сфери.

Результати оцінки психоемоційного стану пацієнтів показали, що в обох групах переважали особи з середнім рівнем реактивної й особистісної тривоги (середній бал за STAI SA – 36,84±0,43, за STAI TA – 35,21±0,49) та ознаками легкого депресивного розладу (середній бал за HDRS – 11,69±0,26).

Встановлено, що середній бал за HDRS у чоловіків складав 10,96±0,26, а у жінок 12,22±0,34. Отримані данні свідчать на користь того, що депресивні порушення були більш виражені в осіб жіночої статі ($p=0,006$). Кореляційний аналіз показав, що між вираженістю депресивних розладів і бальною оцінкою за mRS існує прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($R=+0,635$, $p<0,001$). Окрім того проведений статистичний аналіз показав залежність вираженості депресивного розладу від наступних чинників: ступеня тяжкості парезу, ступеня вираженості спастичності, ступеня порушення мобільності та самостійного функціонування. Найбільш високий показник кореляції встановлено між ступенем тяжкості парезу та вираженістю депресивних проявів, а саме зворотня кореляція середньої сили ($R=-0,643$, $p=0,038$), що вказує на збільшення вираженості депресивних проявів при збільшенні тяжкості парезу. Також було отримано позитивну кореляцію середньої сили між вираженістю депресивного синдрому та ступенем порушення мобільності і самостійного функціонування ($R=+0,574$, $p<0,001$), та між вираженістю депресивного синдрому та ступенем спастичності ($R=+0,385$, $p<0,001$), що вказує на більш виражену депресивну симптоматику у пацієнтів із вищим ступенем порушення мобільності та спастичності. Оцінка взаємозв'язку між показниками депресивного синдрому та реактивної й особистісної тривоги показала, що в обох групах було виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між показниками депресивних розладів і реактивної тривоги ($R=+0,798$, $p<0,001$) та середньої сили позитивний зв'язок між показниками депресивних розладів та особистісної тривоги ($R=+0,513$, $p<0,001$). Встановлено позитивну кореляцію між вираженістю депресивних ознак і віком хворого ($R=+0,405$, $p<0,001$), що вказує на погіршення психоемоційного стану при старінні. За результатами дослідження виявлено позитивну кореляцію між ступенем тяжкості депресивних ознак із наступними показниками: розміром вогнища інсульту ($R=+0,463$, $p<0,001$), кількістю факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань ($R=+0,416$, $p<0,001$), ступенем лейкоареозу ($R=+0,223$, $p=0,016$). Ці данні підтверджують роль МІ у виникненні зазначеного афективного порушення.

На початку дослідження у пацієнтів із МПІІ відмічалось достовірне зниження кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові на відміну від осіб контрольної групи ($p<0,01$). Також встановлено, що його рівень був достовірно нижчій ($p=0,011$) у пацієнтів, які страждали цукровим діабетом 2 типу порівняно з особами, котрі не мали даного захворювання. Проведений статистичній аналіз показав наявність сильного позитивного зв'язку між показниками MMSE та кількісним вмістом Beta-NGF у сироватці крові ($R=+0,742$, $p<0,001$). У осіб контрольної групи достовірної кореляції між показними MMSE та кількісним вмістом Beta-NGF виявлено не було ($r=0,347$, $p=0,512$). Отримані дані свідчать на користь того, що стан когнітивних функцій у пацієнтів на пряму залежав від рівня кількісного вмісту Beta-NGF в їх крові.

РОЗДІЛ 4
ОЦІНКА ВПЛИВУ РЕАБІЛІТАЦІЇ НА ДИНАМІКУ ВІДНОВЛЕННЯ ПОРУШЕНИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ МОЗКОВОГО ПІВКУЛЬОВОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

З метою оцінки динаміки відновлення функцій у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді було проведено статистичний аналіз результатів лікування. Тестування та оцінка стану хворих проводилась перед початком курсу стаціонарного лікування (візит 1), на 22 день від початку курсу лікування (візит 2) та через три місяця після закінчення курсу лікування (візит 3).

4.1 Оцінка впливу реабілітації на відновлення рухових функцій та функціональної незалежності у пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту

З метою дослідження динаміки відновлення рухових функцій у пацієнтів з МПІІ було проведено статистичний аналіз результатів оцінки м’язової сили (табл. 4.1). Встановлено, що достовірні динамічні зміни ($p=0,010$) у вигляді зменшення ступеню тяжкості парезу спостерігались лише у пацієнтів групи 1. В даній групі на візиті 2 у порівнянні з візитом 1 було зареєстровано зменшення кількості осіб з грубим, вираженим та помірним парезом, а також зростання кількості осіб з легким парезом. На візиті 3 у порівнянні з візитом 1 і 2 також відмічалось зменшення кількості пацієнтів з вираженим та помірним парезом. Однак, достовірні зміни у вигляді зменшення ступеню тяжкості парезу були виявлені тільки в період між візитами 1 і 2 ($p=0,004$), 1 і 3 ($p<0,001$), а в період між візитами 2 і 3 такі зміни були відсутні ($p=0,931$). В групі 2 впродовж усього періоду дослідження спостерігалось зменшення кількості осіб з вираженим парезом та збільшення кількості осіб з легким та помірним парезом, а кількість осіб з грубим парезом була сталою. Однак, у пацієнтів групи 2 достовірні динамічні зміни ступеню тяжкості парезу були відсутні протягом усього періоду спостереження (p=0,739).

Таблиця 4.1

Динаміка показників ступеня тяжкості парезу за шкалою оцінки сили м’язів у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді

Група	Показник	Візит 1		Візит 2		Візит 3		p
		абс. к-ть	%	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%	
Група 1 (n=66)	Легкий парез	6	9,1	22	33,3	32	48,5	p=0,010
	Помірний парез	38	57,6	25	37,9	21	31,8	p_{1-2}=0,004
	Виражений парез	20	30,3	19	28,8	13	19,7	p_{1-3}<0,001 p_{2-3}=0,931
	Грубий парез	2	3,0	0	0,0	0	0,0	
Група 2 (n=50)	Легкий парез	5	10,0	7	14,0	10	20,0	p=0,739
	Помірний парез	27	54,0	28	56,0	29	58,0	p_{1-2}=0,887
	Виражений парез	17	34,0	14	28,0	10	20	p_{1-3}= 0,314 p_{2-3}=0,750
	Грубий парез	1	2,0	1	2,0	1	2,0	

Примітка: p – оцінка наявності динамки протягом дослідження, p_{1-2} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 2, p_{1-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 3, p_{2-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 2 та 3.

В ході аналізу коливань середніх значень показників за шкалою оцінки сили м’язів було встановлено, що у хворих групи 1 спостерігались достовірні зміни у вигляді збільшення середнього балу м’язової сили з 2,72±0,08 до 3,05±0,09 (p=0,009) в період від візиту1 до візиту 2, з 3,05±0,09 до 3,29±0,10 в період від візиту 2 до візиту 3 (p=0,011), а також з 2,72±0,08 до 3,29±0,10 в період від візиту 1 до візиту 3 (p<0,001) (табл.4.2). В групі 2 статистично значимі динамічні зміни середнього балу м’язової сили були відсутні протягом усього періоду дослідження (p=0,138).

Таблиця 4.2

Динаміка змін середніх значень показників за шкалою оцінки сили м'язів у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді

Група	Візит1	Візит 2	Візит 3	p
Група 1 (n=66)	2,72±0,08	3,05±0,09	3,29±0,10	$p<0,001$ $p_{1-2}=0,009$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,011$
Група 2 (n=50)	2,72±0,09	2,82±0,10	2,96±0,10	$p=0,138$ $p_{1-2}=0,485$ $p_{1-3}= 0,134$ $p_{2-3}=0,517$

Примітка: p – оцінка наявності динамки протягом дослідження, p_{1-2} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 2, p_{1-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 3, p_{2-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 2 та 3.

З метою більш детального вивчення відновлення м'язової сили у пацієнтів обох групах було проведено порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників за шкалою оцінки сили м'язів (табл.4.3). Встановлено, що зростання середнього балу за темпом переважало в групі 1 в період між візитами 1 і 2 (p=0,003), 2 і 3 (p<0,001), а також між візитами 1 і 3 (p=0,038). Даний показник, за весь час дослідження, в середньому збільшився на 0,76±0,07 балів в групі 1 та на 0,24±0,06 бали в групі 2.

Таблиця 4.3

Порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників оцінки м'язової сили у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді

	Група 1	Група 2	p
Δ_{V2-V1}	Δ 0,32±0,06	Δ 0,10±0,04	p=0,003
Δ_{V3-V1}	Δ 0,76±0,07	Δ 0,24±0,06	p<0,001
Δ_{V3-V2}	Δ 0,24±0,05	Δ 0,14±0,05	p=0,038

Примітка: ΔV_{2-V1} – зміна показника на візиті 2 порівняно з візитом 1, ΔV_{3-V1} – зміна показника на візиті 3 порівняно з візитом 1, ΔV_{3-V2} – зміна показника на візиті 3 порівняно з візитом 2

На початку дослідження було встановлено, що всі пацієнти мали спастичний парез різного ступеню вираженості (табл.4.4) За результатами проведеного аналізу динамічних змін моторних функцій встановлено, що в обох групах відбувались достовірні зміни, у вигляді зменшення показників спастичності за mAS ($p<0,001$). В групі 1 на візитах 2 та 3 у порівнянні з візитом 1 було зареєстровано зменшення кількості осіб, які мали прояви спастичності, що відповідали 1, 2 та 3 балам за mAS, а також збільшення кількості осіб у яких прояви спастичності були відсутні. Отримані результати свідчать про наявність статистично значимих динамічних змін показників спастичності у пацієнтів групи 1 в період між візитами 1 та 2 ($p<0,001$), 2 та 3 ($p<0,009$), 1 та 3 ($p<0,001$). В групі 2 на візиті 2 у порівнянні з візитом 1 було зареєстровано зменшення кількості осіб які мали прояви спастичності, що відповідали 2 балам за mAS та збільшення кількості осіб, у яких прояви спастичності були відсутні. На візиті 3 серед пацієнтів даної групи продовжилось зменшення кількості осіб, які мали прояви спастичності, що відповідали 2 та 3 балам за mAS, а також збільшилась кількість осіб у яких прояви спастичності відповідали 1 балу або були відсутні. Однак, проведений аналіз показав, що достовірні динамічні зміни показників спастичності в групі 2 відбулись лише в період між візитами 1 та 3 ($p=0,027$). В період між візитами 1 та 2 ($p=0,549$), а також в період між візитами 2 та 3 ($p=0,230$) статистично значимі динамічні зміни показників спастичності в групі 2 були відсутні.

В ході дослідження було проведено аналіз динаміки коливань середніх значень показників спастичності за шкалою Ашворта (табл. 4.5). Достовірні зміни середнього балу, у вигляді його зменшення з $1,26\pm0,06$ до $0,33\pm0,06$ ($p<0,001$) відбувались в групі 1 протягом усього періоду дослідження і клінічно відповідали зменшенню проявів спастичності. В групі 2 статистично значимі динамічні зміни середнього балу за mAS були зареєстровані в період між візитами 2 і 3 ($p=0,011$), а також в період між візитами 1 та 3 ($p=0,011$).

Таблиця 4.4

Динаміка показників спастичності за модіфікованою шкалою Ашворта у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді

Група	Оцінка (бали)	Візит 1		Візит 2		Візит 3		p
		абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	
Група (n= 66)	0	-	-	25	37,8	45	68,2	$p<0,001$
	1	50	75,8	37	56,1	20	30,3	$p_{1-2}<0,001$
	2	15	22,7	4	6,1	1	1,5	$p_{1-3}<0,001$
	3	1	1,5	-	-	-	-	$p_{2-3}=0,009$
Група (n= 50)	0	-	-	2	4,0	3	6,0	$p<0,001$
	1	31	62,0	31	62,0	36	72,0	$p_{1-2}=0,549$
	2	17	34,0	15	30,0	10	20,0	$p_{1-3}=0,027$
	3	2	4,0	2	4,0	1	2,0	$p_{2-3}=0,230$

Примітка: p – оцінка наявності динамки протягом дослідження, p_{1-2} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 2, p_{1-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 3, p_{2-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 2 та 3.

Таблиця 4.5

Динаміка змін середніх значень показників спастичності за модифікованою шкалою Ашворта у пацієнтів у відновному періоді МПІІ

Група	Візит1	Візит 2	Візит 3	p
Група 1 (n=66)	1,26±0,06	0,68±0,07	0,33±0,06	$p<0,001$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$

Продовження таблиці 4.5

Група 2 (n=50)	1,42±0,08	1,34±0,09	1,18±0,08	p=0,001 p_{1-2}=0,133 p_{1-3}=0,001 p_{2-3}=0,011

Примітка: р – оцінка наявності динамки протягом дослідження, p_{1-2} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 2, p_{1-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 3, p_{2-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 2 та 3.

Також було проведено аналіз результатів порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників за модифікованою шкалою Ашворта (табл.4.6). Встановлено, що зниження середнього балу за mAS переважало за темпом в групі 1 в період між візитами 1 і 2 (р=0,007), 2 і 3 (р=0,041) та 1 і 3 (р=0,002). Більш значне зниження середнього балу в групі 1 відбувалось в період між візитами 1 і 2. Протягом дослідження даний показник в середньому знизився в групі 1 на 0,98±0,09 балів та на 0,23±0,07 бали в групі 2.

Таблиця 4.6

Порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників спастичності у пацієнтів у відновному періоді МПІІ за модифікованою шкалою Ашворта

	Група 1	Група 2	р
Δ_{V2-V1}	Δ -0,44±0,04	Δ -0,14±0,05	р=0,007
Δ_{V3-V1}	Δ -0,98±0,09	Δ -0,23±0,07	р=0,002
Δ_{V3-V2}	Δ -0,22±0,07	Δ -0,17±0,04	р=0,041

Примітка: Δ V_{2-V1} – зміна показника на візиті 2 порівняно з візитом 1, Δ V_{3-V1} – зміна показника на візиті 3 порівняно з візитом 1, Δ V_{3-V2} – зміна показника на візиті 3 порівняно з візитом 2

З метою вивчення відновлення функціональної незалежності пацієнтів у відновному періоді МПІІ було проведено оцінку динаміки показників активності у щоденному житті за шкалою Barthel ADL Index (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Динаміка показників активності у щоденному житті пацієнтів у відновному періоді МПІІ за шкалою Barthel ADL Index

Група	Ступінь інвалідизації (бали)	Візит 1		Візит 2		Візит 3		p
		абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	
Група 1 (n= 66)	Легкий (100-75)	8	12,1	21	31,8	30	45,5	$p<0,001$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,269$
	Помірний (74-50)	37	56,1	41	62,1	36	54,5	
	Тяжкий (< 49)	21	31,8	4	6,1	0	0,0	
Група 2 (n= 50)	Легкий (100-75)	5	10,0	6	12,0	7	14,0	$p=0,046$ $p_{1-2}=0,089$ $p_{1-3}=0,036$ $p_{2-3}=0,381$
	Помірний (74-50)	29	58,0	30	60,0	32	64,0	
	Тяжкий (< 49)	16	32,0	14	28,0	11	22,0	

Примітка: p – оцінка наявності динамки протягом дослідження, p_{1-2} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 2, p_{1-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 3, p_{2-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 2 та 3.

Аналіз результатів оцінки показав, що динамічні зміни показників ступеню порушення моторних функцій і функціональної незалежності були наявні в групі пацієнтів, які проходили курс реабілітації ($p<0,001$). В групі 1 на візиті 2 у порівнянні з візитом 1 було зареєстровано зменшення кількості осіб, які мали тяжку інвалідність і залежність від оточення і зростання кількості осіб з помірним та легкими ступнем інвалідизації. На візиті 3 в даній групі продовжилось зростання кількості осіб з мінімальними обмеженнями функціонування та зменшення кількості осіб з помірним та тяжким рівнем інвалідизації. Однак, достовірні динамічні зміни у вигляді зменшення ступеня інвалідизації у пацієнтів групи 1 було встановлено лише в період між візитами 1 і 2 ($p<0,001$), а також в період між візитами 1 і 3 ($p<0,001$). Статистично значимі динамічні зміни в період між візитами 2 і 3 в групі 1 були відсутні ($p=0,269$).

В групі 2 на візитах 2 і 3 у порівнянні з візитом 1 спостерігалось незначне зменшення кількості осіб з тяжким проявами інвалідність і залежності від оточення та збільшення кількості осіб з легкими та помірними проявами інвалідизації. Однак, достовірні динамічні зміни показників у вигляді зменшення ступеня інвалідизації за шкалою Barthel ADL Index в групі 2 були зареєстровані лише в період між візитами 1 та 3 ($p=0,036$).

Аналіз динаміки коливань середніх значень показників за шкалою Barthel ADL Index показав, що в групі 1 відбувалось достовірне ($p<0,001$) збільшення середнього балу протягом усього періоду дослідження (табл.4.8).

Таблиця 4.8

Динаміка змін середніх значень показників активності в щоденному житті пацієнтів у відновному періоді МПІІ за шкалою Barthel ADL Index

Група	Візит1	Візит 2	Візит 3	p
Група 1 (n=66)	57,58±1,28	65,83±1,31	69,86±1,24	$p<0,001$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Група 2 (n=50)	55,90±1,56	57,80±1,53	62,10±1,50	$p=0,018$ $p_{1-2}=0,329$ $p_{1-3}=0,029$ $p_{2-3}=0,733$

Примітка: p – оцінка наявності динамки протягом дослідження, p_{1-2} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 2, p_{1-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 3, p_{2-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 2 та 3.

До початку проведення реабілітації середній бал в групі 1 становив 57,58±1,28, та 65,83±1,31 і 69,86±1,24 - на візитах 2 і 3 відповідно. Дана динаміка свідчала про достовірне покращення активності пацієнтів групи 1 у повсякденному житті. В другій групі такі зміни були зареєстровані лише в період між візитами 1 та 3 (p=0,029). Середній бал в даний період часу в групі 2 збільшився з 55,90±1,56 до 62,10±1,50

За результатами порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників за Barthel ADL Index було встановлено, що зростання середнього балу за темпом переважало в групі 1 в період між візитами 1 і 2 (p=0,007), 2 і 3 (p=0,035), 1 і 3 (p=0,002). Найбільш значне збільшення середнього булу за Barthel ADL Index в групі 1 було зареєстровано одразу по завершенню курсу реабілітаційного лікування. В період між візитами 1 і 2 показник активності у щоденному житті в групі 1 в середньому збільшився на 7,35±1,59 балів, а за весь час дослідження на 9,21±2,34 бали. В групі 2 в період між візитом 1 і 3 даний показник в середньому збільшився на 6,31±1,86 балів. Відповідні результати представлені в таблиці 4.9

Таблиця 4.9

Порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників активності в щоденному житті за шкалою Barthel ADL Index у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді

	Група 1	Група 2	p
Δ_{V2-V1}	Δ 7,35±1,59	Δ 1,92±0,21	p=0,007
Δ_{V3-V1}	Δ 9,21±2,34	Δ 6,31±1,86	p=0,002
Δ_{V3-V2}	Δ 4,01±0,22	Δ 3,77±0,26	p=0,035

Примітка: Δ V_{2-V1} – зміна показника на візиті 2 порівняно з візитом 1, Δ V_{3-V1} – зміна показника на візиті 3 порівняно з візитом 1, Δ V_{3-V2} – зміна показника на візиті 3 порівняно з візитом 2

Проведений аналіз динаміки показників недієздатності та залежності в повсякденій діяльності за модифікованою шкалою Ренкіна, показав наявність достовірних ($p<0,001$) динамічних зрім у пацієнтів групи 1 (табл.4.10).

Таблиця 4.10

Динаміка показників функціональної спроможності пацієнтів із МПІІ у відновному періоді за модифікованою шкалою Ренкіна

<table>
<tr><th rowspan="2">Група</th><th rowspan="2">Порушення функціональної спроможності (бали)</th><th colspan="2">Візит 1</th><th colspan="2">Візит 2</th><th colspan="2">Візит 3</th><th rowspan="2">p</th></tr>
<tr><th>абс. к-сть</th><th>%</th><th>абс. к-сть</th><th>%</th><th>абс. к-сть</th><th>%</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Група 1 (n= 66)</td><td>Відсутність суттєвої функціо-нальної неспро-можності (1)</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>2</td><td>3,1</td><td rowspan="4">$p<0,001$
$p_{1-2}=0,002$
$p_{1-3}<0,001$
$p_{2-3}=0,001$</td></tr>
<tr><td>Легке (2)</td><td>6</td><td>9,1</td><td>8</td><td>12,1</td><td>28</td><td>42,4</td></tr>
<tr><td>Помірне (3)</td><td>32</td><td>48,5</td><td>54</td><td>81,8</td><td>36</td><td>54,5</td></tr>
<tr><td>Помірно-тяжке(4)</td><td>28</td><td>42,4</td><td>4</td><td>6,1</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Група 2 (n= 50)</td><td>Відсутність суттєвої функціо-нальної неспро-можності (1)</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td rowspan="4">$p=0,018$
$p_{1-2}=0,549$
$p_{1-3}=0,027$
$p_{2-3}=0,230$</td></tr>
<tr><td>Легке (2)</td><td>6</td><td>12,0</td><td>7</td><td>14,0</td><td>7</td><td>14,0</td></tr>
<tr><td>Помірне (3)</td><td>29</td><td>58,0</td><td>31</td><td>64,0</td><td>33</td><td>66,0</td></tr>
<tr><td>Помірно-тяжке (4)</td><td>15</td><td>30,0</td><td>12</td><td>24,</td><td>10</td><td>20,0</td></tr>
</table>

Примітка: p – оцінка наявності динамки протягом дослідження, p_{1-2} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 2, p_{1-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 3, p_{2-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 2 та 3.

У осіб першої групи на візиті 2 у порівнянні з візитом 1 було зареєстровано значне зменьшення кількості пацієнтів з помірно-тяжкими порушеннями функціональної спроможності, а також збільшення кількості осіб з помірними та легкими порушеннями функціональної спроможності. На візиті 3 у пацієнтів групи 1 у жодного не було зареєстровано помірно-тяжких порушень функціональної спроможності. Також на візиті 3 порівнянно з візитами 2 та 1 було відмічено зменьшення кількості осіб з помірними порушеннями та збільшення кількості осіб з легкими порушеннями. Аналіз результатів дослідження показав, що достовірні динамічні зміни у вигляді зменшення проявів недієздатності і залежності від оточення у пацієнтів групи 1 були в період між візитами 1 і 2 ($p=0,002$), 2 і 3 ($p=0,001$), а також між візитами 1 і 3 ($p<0,001$).

В групі 2 на візитах 2 та 3 у порівнянні з візитом 1 було зареєстровано зменшення кількості осіб з помірно-тяжкими порушеннями функціональної спроможності і збільшення кількості осіб з помірними порушеннями функціональної спроможності. Також на візиті 2 у пацієнтів даної групи відбулось збільшення кількості осіб з легкими порушеннями функціональної спроможності та їх кількість залишалась сталою до настання візиту 3. Однак, проведений аналіз результатів оцінки показав, що достовірні динамічні зміни у вигляді зменшення проявів недієздатності та залежності від оточення у пацієнтів групи 2 були виявлені лише в період між візитами 1 і 3 ($p=0,027$).

При проведені аналізу результатів оцінки функціональної спроможності пацієнтів із МПІІ у відновному періоді було визначено динаміку коливань середніх значень показників за модифікованою шкалою Ренкіна (табл.4.11). Так середній бал за mRS на початку дослідження в групі 1 становив $3,33\pm0,08$ та $2,94\pm0,05$ і $2,52\pm0,07$ балів - на візитах 2 і 3 відповідно. Було встановлено, що достовірні динамічні зміни у вигляді зменшення середнього балу за mRS в групі 1 були зареєстровані в період між візитами 1 і 2 ($p<0,001$), 2 і 3 ($p<0,001$), а також між візитами 1 і 3 ($p<0,001$). Клінічно дані зміни проявлялись у вигляді покращення функціональної спроможності пацієнтів.

В другій групі статистично значимі динамічні зміни за даним показником були зареєстровані лише в період між візитами 1 і 3. Середній бал за mRS в групі 2 протягом дослідження зменшився з 3,18±0,09 до 3,06±0,08 (p=0,038).

Таблиця 4.11

Динаміка змін середніх значень показників функціональної спроможності у пацієнтів у відновному періоді МПІІ за модифікованою шкалою Ренкіна

Група	Візит1	Візит 2	Візит 3	p
Група 1 (n=66)	3,33±0,08	2,94±0,05	2,52±0,07	$p<0,001$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Група 2 (n=50)	3,18±0,09	3,10±0,09	3,06±0,08	$p=0,037$ $p_{1-2}=0,133$ $p_{1-3}=0,038$ $p_{2-3}=0,967$

Примітка: p – оцінка наявності динамки протягом дослідження, p_{1-2} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 2, p_{1-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 3, p_{2-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 2 та 3.

Аналіз порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників за модифікованою шкалою Ренкіна показав, що зниження середнього балу за темпом переважало в групі 1 в період між візитами 1 і 2, (p<0,001), 2 і 3 (p<0,001) та візитами 1 і 3 (p<0,001). Так протягом дослідження в групі 1 середній бал за mRS знизився на 0,73±0,08 та на 0,10±0,06 в групі 2. Відповідні результати представлені в таблиці 4.12.

Таблиця 4.12

Порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників функціональної спроможності у пацієнтів у відновному періоді МПІІ за модифікованою шкалою Ренкіна

	Група 1	Група 2	p
Δ_{V2-V1}	Δ -0,36±0,05	Δ -0,07±0,03	p<0,001
Δ_{V3-V1}	Δ -0,73±0,08	Δ -0,10±0,06	p<0,001
Δ_{V3-V2}	Δ -0,41±0,08	Δ -0,05±0,04	p<0,001

Примітка: ΔV_{2-V1} – зміна показника на візиті 2 порівняно з візитом 1, ΔV_{3-V1} – зміна показника на візиті 3 порівняно з візитом 1, ΔV_{3-V2} – зміна показника на візиті 3 порівняно з візитом 2

4.2. Оцінка вплив реабілітації на відновлення когнітивних функцій і психоемоційного стану у пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту

З метою оцінки динаміки відновлення когнітивних функцій у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді було проведено аналіз показників за шкалою MMSE (табл. 4.13).

За результатами дослідження встановлено наявність динамічних змін показників ступеню тяжкості когнітивних порушень у пацієнтів групи 1 (p<0,001). У хворих даної групи на візиті 2 у порівнянні з візитом 1 було зареєстровано зменшення кількості осіб з когнітивними порушеннями помірного ступеню вираженості та збільшення кількості осіб з легкими когнітивними розладами. Також на візиті 2 в групі 1 спостерігалось збільшення кількості осіб у яких когнітивний дефіцит був відсутній. На візиті 3 у порівнянні з візитами 1 та 2 у пацієнтів групи 1 продовжились динамічні зміни у вигляді зменшення кількості осіб з помірними когнітивними розладами та збільшення кількості осіб з легкими когнітивними розладами.

Таблиця 4.13

Динаміка показників ступеню тяжкості когнітивних порушень за MMSE у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді.

Група	Ступенем виразності когнітивних	Візит 1		Візит 2		Візит 3		p
		абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	
Група 1 (n= 66)	Норма	3	4,6	8	12,1	7	10,6	$p<0{,}001$ $p_{1-2}<0{,}001$ $p_{1-3}<0{,}001$ $p_{2-3}=0{,}695$
	Легкі	15	22,7	38	57,6	43	65,2	
	Помірні	48	72,7	20	30,3	16	24,2	
Група 2 (n= 50)	Норма	4	8,0	4	8,0	3	6,0	$p=0{,}135$ $p_{1-2}=0{,}084$ $p_{1-3}=0{,}229$ $p_{2-3}=0{,}617$
	Легкі	15	30,0	19	38,0	17	34,0	
	Помірні	31	62,0	27	54,0	30	60,0	

Примітка: p – оцінка наявності динамки протягом дослідження, p_{1-2} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 2, p_{1-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 3, p_{2-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 2 та 3.

Однак, аналіз результатів оцінки показав, що статистично значимі динамічні зміни показників ступеню тяжкості когнітивних порушень у пацієнтів групи 1 були зареєстровані лише в період між візитами 1 і 2 ($p<0{,}001$) та в період між візитами 1 і 3 ($p<0{,}001$). В період між візитом 2 та 3 такі зміни були відсутні ($p=0{,}695$). Таким чином, у пацієнтів групи 1 відмічена позитивна динаміка відновлення когнітивних функцій до візиту 2 та сталість отриманого результату до настання 3 візиту. В групі 2 на візиті 2 у порівнянні з візитом 1 спостерігалось зменшення кількості осіб з помірними когнітивними розладами та збільшення кількості осіб з легкими когнітивними розладами, а кількість хворих у яких когнітивний дефіцит був відсутній залишалась сталою. На візиті 3 у порівнянні з візитом 2 в даній групі було зареєстровано збільшення кількості осіб з помірними когнітивними розладами та зменшення кількості осіб з легкими когнітивними розладами, а також зменшення кількості осіб у яких когнітивний дефіцит був відсутній. Аналіз даних показав, що серед пацієнтів групи 2 достовірні динамічні зміни показників ступеня тяжкості когнітивних порушень були відсутні в період між візитом 1 і 2 (p=0,084), 2 і 3 (p=0,617), а також 1 і 3 (p=0,229).

Дослідження динаміки коливань середніх значень за MMSE показало, що в групі 1 були встановлені достовірні динамічні зміни у вигляді збільшення середнього балу в період між візитами 1 і 2 (p=0,008), а також між візитами 1 і 3 (p=0,003). Середній бал за MMSE в групі 1 протягом усього періоду дослідження збільшився з 24,99±0,15 до 26,90±0,13. В групі 2 статистично значимих динамічних змін середнього балу за MMSE не було встановлено на жодному візиті (p=0,692). Відповідні дані наведені в таблиці 4.14.

Таблиця 4.14

Динаміка змін середніх значень показників когнітивних порушень у пацієнтів у відновному періоді МПІІ за MMSE

Група	Візит1	Візит 2	Візит 3	p
Група 1 (n=66)	24,99±0,15	26,05±0,13	26,90±0,13	p=0,009 p_{1-2}=0,008 p_{1-3}=0,003 p_{2-3}=0,902
Група 2 (n=50)	25,20±0,20	26,18±0,16	26,63±0,19	p=0,692 p_{1-2}=0,384 p_{1-3}=0,231 p_{2-3}=0,759

Примітка: p – оцінка наявності динамки протягом дослідження, p_{1-2} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 2, p_{1-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 3, p_{2-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 2 та 3

Порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників за MMSE показало, що зростання середнього балу за темпом переважало в групі 1 в період між візитами 1 і 2 (p<0,001), 2 і 3 (p=0,039), 1 і 3 (p<0,001). Протягом дослідження бал за MMSE в середньому збільшився на 1,62±0,13 та на 1,14±0,29 в групі 2. Результати порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників за MMSE в групах представлено в табл. 4.15

Таблиця 4.15

Порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників когнітивних функцій за MMSE у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді

	Група 1	Група 2	p
Δ MMSE $_{V2-V1}$	Δ1,16±0,11	Δ0,96±0,34	p<0,001
Δ MMSE $_{V3-V1}$	Δ1,62±0,13	Δ1,14±0,29	p<0,001
Δ MMSE $_{V3-V2}$	Δ0,73±0,05	Δ0,57±0,07	p=0,039

Примітка: Примітка: Δ V_{2-V1} – зміна показника на візиті 2 порівняно з візитом 1, Δ V_{3-V1} – зміна показника на візиті 3 порівняно з візитом 1, Δ V_{3-V2} – зміна показника на візиті 3 порівняно з візитом 2

Проведений аналіз динаміки змін показників в структурі когнітивних порушень показав, що у пацієнтів групи 1 на відміну від пацієнтів групи 2 було встановлено наявність достовірних динамічних змін протягом усього періоду дослідження за наступними показниками MMSE: орієнтації в часі (p<0,001) і просторі (p=0,041), безпосереднього запам’ятовування (p=0,048), уваги і лічильних операцій (p<0,001), відстроченого запам’ятовування (p<0,001), перцептивно–гностичної сфери (p=0,033) (табл.4.16).

В групі 1 на візиті 2 у порівнянні з візитом 1 була встановлена позитивна динаміка у вигляді зростання середнього балу за показником «орієнтація в часі» до 5,00±0,00, що відповідає нормі. Статистично значимі динамічні зміни у вигляді відновлення показників «орієнтації в часі» в групі 1 були відмічені в період між візитами 1 і 2 (p<0,001), 1 і 3 (p<0,001). У пацієнтів групи 2 під час усього періоду спостереження достовірні динамічних змін за даним показником MMSE не були встановлені (p=0,689). Середній бал в групі 2 на візитах 2 і 3 склав 4,67±0,16 та 4,63±0,19 відповідно. Отримані дані свідчать про відсутність динамічних змін за показником «орієнтація в часі» у осіб групи 2 в період між візитами 1 і 2 (p=0,412), 2 і 3 (p=0,823).

На візиті 2 в групі 1 спостерігалось збільшення середнього балу до 5,00±0,00 та його сталіть до настання візиту 3 за субтестом «орієнтації в просторі», що відповідає нормативному показнику. Достовірні динамічні зміни у вигляді покращення орієнтації в просторі у осіб групи 1 були встановлені в період між візитами 1 і 2 (p=0,037) та 1 і 3 (p=0,037). В групі 2 достовірні динамічні зміни показника «орієнтація в просторі» були відсутні впродовж усього періоду дослідження (p=0,872).

В групі 1 встановлено збільшення середнього балу за показником «безпосереднього запам’ятовування» до 3,00±0,00 на візиті 2 та подальшу його сталість на візиті 3. Статистично значимі динамічні зміни у вигляді збільшення середнього балу за даним субтестом в групі 1 було зареєстровано в період між візитами 1 і 2 (p=0,021), а також 1 і 3(p=0,021). В групі 2 достовірні динамічні зміни показника «безпосереднього запам’ятовування» були відсутні протягом усього періоду дослідження (p=0,711).

Достовірні динамічні зміни у вигляді покращення показників уваги та лічильних операцій в групі 1 були в період між візитами 1 і 2 (p<0,001), 1 і 3 (p<0,001). В групі 2 статистично значимі динамічні зміни показника «уваги та обчислювальні операції» були відсутні протягом усього періоду дослідження (p=0,603).

Покращення вербальної пам’яті спостерігалось в групі 1 в період між візитами 1 і 2 (p<0,001), 2 і 3 (p<0,001), а також між візитами 1 і 3 (p<0,001). В групі 2 достовірні динамічні зміни показника «відстрочене запам’ятовування» були відсутні впродовж усього дослідження (p=0,557).

Аналіз результатів оцінка перцептивно–гностичної сфери у пацієнтів групи 1 показав, що середній бал за даним показником на візиті 2 становив

9,00±0,00 та був сталим до настання візиту 3. Результати за даним субтестом на візиті 2 і 3 відповідали нормативному показнику. Таким чином, достовірні динамічні зміни досліджуваного показника були в період між візитами 1 і 2 ($p=0{,}026$), 1 і 3 ($p=0{,}026$). В групі 2 статистично значимі динамічні зміни показника перцептивно–гностичної сфери були відсутні впродовж усього періоду дослідження ($p=0{,}408$).

Таблиця 4.16

Динаміка змін показників в структурі когнітивних порушень за MMSE у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді

Група	Субтести (max балів)	Візит 1	Візит 2	Візит 3	p
Група 1(n= 66)	MMSE 1 (5 балів)	4,58±0,16	5,00±0,00	5,00±0,00	$p<0{,}001$ $p_{1-2}<0{,}001$ $p_{1-3}<0{,}001$
	MMSE 2 (5 балів)	4,82±0,05	5,00±0,00	5,00±0,00	$p=0{,}041$ $p_{1-2}=0{,}037$ $p_{1-3}=0{,}037$
	MMSE 3 (3 бали)	2,94±0,03	3,00±0,00	3,00±0,00	$p=0{,}048$ $p_{1-2}=0{,}021$ $p_{1-3}=0{,}021$
	MMSE 4 (5 балів)	2,99±0,09	3,92±0,07	3,96±0,06	$p<0{,}001$ $p_{1-2}<0{,}001$ $p_{1-3}<0{,}001$ $p_{2-3}=0{,}892$
	MMSE 5 (3 бали)	0,99±0,07	1,34±0,08	2,93±0,04	$p<0{,}001$ $p_{1-2}<0{,}001$ $p_{1-3}<0{,}001$ $p_{2-3}<0{,}001$

Продовження таблиці 4.16

	MMSE 6 (9 балів)	8,62±0,06	9,00±0,00	9,00±0,00	p=0,033 p_{1-2}=0,026 p_{1-3}=0,026
Група 2 (n= 50)	MMSE 1 (5 балів)	4,60±0,17	4,67±0,16	4,63±0,19	p=0,689 p_{1-2}=0,412 p_{1-3}=0,534 p_{2-3}=0,823
	MMSE 2 (5 балів)	4,84±0,05	4,89±0,07	4,94±0,04	p=0,872 p_{1-2}=0,334 p_{1-3}=0,429 p_{2-3}=0,573
	MMSE 3 (3 бали)	2,90±0,04	2,93±0,05	2,97±0,04	p=0,711 p_{1-2}=0,559 p_{1-3}=0,437 p_{2-3}=0,872
	MMSE 4 (5 балів)	3,08±0,13	3,12±0,16	3,15±0,14	p=0,603 p_{1-2}=0,412 p_{1-3}=0,368 p_{2-3}=0,457
	MMSE 5 (3 бали)	0,88±0,10	0,91±0,12	0,90±0,09	p=0,557 p_{1-2}=0,723 p_{1-3}=0,674 p_{2-3}=0,691
	MMSE 6 (9 балів)	8,76±0,06	8,79±0,05	8,81±0,06	p=0,408 p_{1-2}=0,391 p_{1-3}=0,322 p_{2-3}=0,738

Примітка: р – оцінка наявності динамки протягом дослідження, p_{1-2} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 2, p_{1-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 3, p_{2-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 2 та 3.

Результати дослідження вербальної пам'яті у осіб із МПІІ у відновному періоді за допомогою методики «запам'ятовування 10 слів» на початку дослідження показали, що для даних хворих характерне помірне звуження обсягів та зниження міцності довільного запам'ятовування (табл. 4.17).

Таблиця 4.17

Динаміка змін середніх значень показників тесту «Запам'ятовування 10 слів» у пацієнтів у відновному періоді МПІІ

Група	Показник	Візит1	Візит 2	Візит 3	p
Група 1 (n=66)	Об'єм безпосереднього запам'ятовування	4,11±0,08	4,94±0,10	4,89±0,09	$p < 0{,}001$ $p_{1-2} < 0{,}001$ $p_{1-3} < 0{,}001$ $p_{2-3} = 0{,}926$
	Об'єм 2 відтворювання	5,35±0,09	6,08±0,09	6,05±0,09	$p < 0{,}001$ $p_{1-2} < 0{,}001$ $p_{1-3} < 0{,}001$ $p_{2-3} = 0{,}978$
	Об'єм 3 відтворювання	6,00±0,11	7,03±0,10	6,89±0,10	$p < 0{,}001$ $p_{1-2} < 0{,}001$ $p_{1-3} < 0{,}001$ $p_{2-3} = 0{,}215$
	Об'єм 4 відтворювання	6,81±0,11	7,88±0,12	7,80±0,10	$p < 0{,}001$ $p_{1-2} < 0{,}001$ $p_{1-3} < 0{,}001$ $p_{2-3} = 0{,}787$
	Об'єм 5 відтворювання	7,41±0,13	7,88±0,19	7,96±0,18	$p < 0{,}001$ $p_{1-2} = 0{,}025$ $p_{1-3} = 0{,}012$ $p_{2-3} = 0{,}831$
	Об'єм відстроченого запам'ятовування	5,18±0,19	6,23±0,15	6,83±0,17	$p < 0{,}001$ $p_{1-2} < 0{,}001$ $p_{1-3} < 0{,}001$ $p_{2-3} = 0{,}034$

Продовження таблиці 4.17

Група 2 (n=50)	Об'єм безпосереднього запам'ятовування	4,02±0,14	4,44±0,14	4,10±0,08	$p_{1\text{-}2}$ <0,001 $p_{1\text{-}3}$ =0,307 $p_{2\text{-}3}$=0,012 p =0,024
	Об'єм 2 відтворювання	5,26±0,14	5,60±0,13	5,32±0,09	p =0,109 $p_{1\text{-}2}$ =0,078 $p_{1\text{-}3}$ =0,452 $p_{2\text{-}3}$=0,091
	Об'єм 3 відтворювання	5,58±0,20	6,22±0,18	5,74±0,13	p =0,008 $p_{1\text{-}2}$ <0,001 $p_{1\text{-}3}$ =0,042 $p_{2\text{-}3}$=0,019
	Об'єм 4 відтворювання	6,28±0,19	6,98±0,19	6,62±0,14	p =0,018 $p_{1\text{-}2}$ =0,007 $p_{1\text{-}3}$ =0,081 $p_{2\text{-}3}$=0,011
	Об'єм 5 відтворювання	7,08±0,30	7,22±0,23	6,56±0,26	p =0,049 $p_{1\text{-}2}$ =0,719 $p_{1\text{-}3}$ =0,052 $p_{2\text{-}3}$=0,046
	Об'єм відстроченого запам'ятовування	4,96±0,32	5,06±0,27	5,12±0,35	p =0,238 $p_{1\text{-}2}$ =0,316 $p_{1\text{-}3}$ =0,193 $p_{2\text{-}3}$=0,635

Примітка: p – оцінка наявності динамки протягом дослідження, $p_{1\text{-}2}$ – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 2, $p_{1\text{-}3}$ – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 3, $p_{2\text{-}3}$ – оцінка наявності динаміки між візитами 2 та 3.

Об'єм безпосереднього запам'ятовування на візиті 1 в групі 1 склав 4,11±0,08 слів та 4,02±0,14 слів серед пацієнтів групи 2 (p=0,856). Об'єм відстроченого відтворення у пацієнтів групи 1 склав 5,18±0,19 слів та 4,96±0,32 слів у пацієнтів групи 2 (p=0,705). Після проходження курсу реабілітації в групі 1 середній показник безпосереднього запам'ятовування на візиті 2 збільшився до 4,94±0,10 слів та дещо знизився до 4,89±0,09 слів на візиті 3, а об'єм відстроченого відтворення збільшився до 6,23±0,15 слів та 6,83±0,17 слів на візитах 2 і 3 відповідно. У пацієнтів групи 2 середній показник безпосереднього запам'ятовування на візиті 2 склав 4,44±0,14 слів та 4,10±0,09 слів на візиті 3, а об'єм відстроченого відтворення склав 5,06±0,27 слів та 5,12±0,35 слів на візиті 2 та 3 відповідно.

Аналіз результатів тесту «запам'ятовування 10 слів» показав, що в групі 1 була зареєстрована наявність динамічних змін показників усіх проб тестування. Достовірні динамічні зміни у вигляді зростання показників безпосереднього запам'ятовування в даній групі були в період між візитами 1 і 2 ($p<0{,}001$) а також між візитами 1 та 3 ($p<0{,}001$), а в період між візитами 2 і 3 – були відсутні ($p=0{,}978$). Результати оцінки об'єму відстроченого відтворювання показали, що достовірні динамічні зміни у вигляді зростання показника були в період між візитами 1 і 2 ($p<0{,}001$), 2 і 3 ($p<0{,}034$), 1 і 3 ($p<0{,}001$). В даній групі на візиті 3 порівняно з початковими даними було встановлено достовірне зростання показників усіх проб тестування.

В групі 2 наявність динамічних змін показників тесту «запам'ятовування 10 слів» була зареєстрована в першій, третій, четвертій та п'ятій пробах. Так в даній групі спостерігались достовірні динамічні зміни у вигляді зростання показника безпосереднього запам'ятовування на візиті 2 ($p<0{,}001$) та подальше його зниження на візиті 3 ($p=0{,}012$). Достовірні динамічні зміни показника об'єму відстроченого запам'ятовування в групі 2 не були зареєстровано на жодному візиті ($p=0{,}238$). На візиті 3 у порівнянні з результатами візиту 2 відмічалось достовірне заниження показників першої ($p=0{,}012$), третьої ($p=0{,}019$), четвертої ($p=0{,}011$), п'ятої ($p=0{,}046$) проб.

Порівняння змін (Δ) середніх значень показників об'єму безпосереднього запам'ятовування показало, що за темпом зростання даного показника переважала група 1 в період між візитом 1 і 2, ($p<0{,}001$), 1 і 3 ($p<0{,}001$) (табл.4.18). В період між візитом 2 і 3 в обох групах спостерігалось зниження середнього значення досліджуваного показника. За весь період дослідження даний показник в середньому збільшився на 0,76±0,07 балів в групі 1 та на 0,22±0,05 бали в групі 2.

Порівняння змін (Δ) середніх значень показників об'єму відстроченого запам'ятовування показало, що за темпом зростання даного показника переважала група 1 в період між візитом 1 і 2, ($p<0,001$), 2 і 3 ($p<0,001$)1 і 3 ($p<0,001$). В середньому показник відстроченого запам'ятовування збільшився на 1,53±0,11 балів в групі 1 та на 0,11±0,07 балів в групі 2.

Таблиця 4.18

Порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників об'єму безпосереднього та відстроченого запам'ятовування за тестом «запам'ятовування 10 слів» у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді

	Група 1	Група 2	p
Об'єм безпосереднього запам'ятовування			
Δ_{V1-V2}	Δ 0,85±0,09	Δ 0,38±0,05	p<0,001
Δ_{V1-V3}	Δ 0,76±0,07	Δ 0,22±0,05	p<0,001
Δ_{V2-V3}	Δ -0,09±0,05	Δ -0,05±0,03	p=0,048
Об'єм відстроченого запам'ятовування			
Δ_{V1-V2}	Δ 1,01±0,08	Δ 0,09±0,04	p<0,001
Δ_{V1-V3}	Δ 1,53±0,11	Δ 0,11±0,07	p<0,001
Δ_{V2-V3}	Δ 0,44±0,07	Δ 0,05±0,03	p<0,001

Примітка: Примітка: Δ V_{2-V1} – зміна показника на візиті 2 порівняно з візитом 1, Δ V_{3-V1} – зміна показника на візиті 3 порівняно з візитом 1, Δ V_{3-V2} – зміна показника на візиті 3 порівняно з візитом 2

За результатами оцінки виконавчих функцій встановлено, що в групі 1 протягом усього періоду дослідження були наявні динамічні зміни ($p<0,001$) показників FAB тесту (табл. 4.19). Так серед пацієнтів, які проходили курс реабілітаційного лікування достовірні динамічні зміни були зареєстровані в період між візитами 1 і 2 ($p<0,001$), 1 і 3 ($p<0,001$), а в період між візитами 2 і 3 дані зміни були відсутні (p=0,059). На відміну від групи 1, в групі 2 статистично значимі динамічні зміни показників FAB тесту були відсутні потягом усього періоду дослідження (p=0,062).

Таблиця 4.19

Динаміка середніх значень показників оцінки виконавчих функцій за батареєю тестів лобної дисфункції у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді

Показник	Візит 1	Візит 2	Візит 3	p
Середній бал FAB	Група 1 (n=66)			
	13,05±0,15	14,53±0,14	14,41±0,13	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,059$
	Група 2 (n=50)			
	13,24±0,20	13,32±0,20	13,22±0,19	$p=0,062$ $p_{1-2}=0,133$ $p_{1-3}=0,879$ $p_{2-3}=0,051$

Примітка: p – оцінка наявності динамки протягом дослідження, p_{1-2} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 2, p_{1-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 3, p_{2-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 2 та 3.

Аналіз порівняння змін (Δ) середніх значень показників оцінки виконавчих функцій показав що, зростання середнього балу за темпом переважало в групі 1 в період між візитами 1 і 2 (p<0,001), 2 і 3 (p<0,001), 1 і 3 (p=0,046). В групі 1 за даним тестом найбільше зростання показника спостерігалось в період між візитами 1 і 2 та в подальшому спостерігалось його зниження в період між візитом 2 і 3. За весь період дослідження показник виконавчих функцій в середньому збільшився на 1,29±0,09 балів в групі 1, а в групі 2 зменшився на 0,03±0,05 балів. Відповідні результати представлені в табл. 4.20.

Таблиця 4.20

Порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників оцінки виконавчих функцій за батареєю тестів лобної дисфункції у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді

	Група 1	Група 2	p
Δ_{V2-V1}	Δ 1,32±0,10	Δ 0,08±0,05	$p<0{,}001$
Δ_{V3-V1}	Δ 1,29±0,09	Δ -0,03±0,05	$p<0{,}001$
Δ_{V3-V2}	Δ -0,07±0,03	Δ -0,11±0,06	$p=0{,}046$

Примітка: ΔV_{2-V1} – зміна показника на візиті 2 порівняно з візитом 1, ΔV_{3-V1} – зміна показника на візиті 3 порівняно з візитом 1, ΔV_{3-V2} – зміна показника на візиті 3 порівняно з візитом 2

На початку проведення дослідження у всіх пацієнтів були виявлені ознаки депресивних порушень різного ступеню вираженості (табл. 4.21).

Таблиця 4.21

Динаміка показників ступеню тяжкості депресивних порушень за шкалою Гамільтона у пацієнтів у відновному періоді МПІІ

Група	Ступень тяжкості депресивних порушень	Візит 1		Візит 2		Візит 3		p
		абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	
Група 1 (n= 66)	Норма	-		11	16,7	14	21,2	$p<0{,}001$ $p_{1-2}<0{,}001$ $p_{1-3}<0{,}001$ $p_{2-3}=0{,}498$
	Легкий	59	89,4	54	81,8	52	78,8	
	Середній	7	10,6	1	1,5	0	0,0	
Група 2 (n= 50)	Норма	-	-	1	2,0	9	18,0	$p=0{,}034$ $p_{1-2}=0{,}565$ $p_{1-3}=0{,}045$ $p_{2-3}=0{,}842$
	Легкий	46	92,0	46		40	80,0	
	Середній	4	8,0	3	6,0	1	2,0	

Примітка: р – оцінка наявності динамки протягом дослідження, p_{1-2} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 2, p_{1-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 3, p_{2-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 2 та 3.

Проведений аналіз результатів оцінка динамічних змін показників ступеню тяжкості депресивних порушень за шкалою Гамільтона показав, що в групі 1 на візитах 2 і 3 спостерігалось зменшення кількості осіб з депресивним порушеннями середнього та легкого ступеню важкості та збільшення кількості осіб у яких депресивні розлади були відсутні. Статистично значимі динамічні зміни у вигляді зниження показника ступеню тяжкості депресивних порушень в групі 1 були зареєстровані в період між візитами 1 і 2 ($p<0,001$), 1 і 3($p<0,001$), а в період між візитом 2 і 3 дані зміни були відсутні ($p=0,498$). В групі 2 достовірні ($p=0,045$) динамічні зміни у вигляді зниження показника ступеню тяжкості депресивних порушень були зареєстровані лише на візиті 3 при порівняні з початковими даними.

Проведений аналіз динаміки коливань середніх значень за шкалою Гамільтона показав, що в групі 1 були встановлені достовірні динамічні зміни у вигляді зменшення середнього балу в період між візитами 1 і 2 ($p<0,001$), 2 і3 ($p=0,030$), 1 і 3($p<0,001$. На відміну від групи 1, в групі 2 такі зміни були зафіксовані лише в період між візитом 1 і 3 ($p=0,023$). Відповідні данні представлені в таблиці 4.22

Таблиця 4.22

Динаміка середніх значень показників депресивних порушень за шкалою Гамільтона у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді

Група	Візит1	Візит 2	Візит 3	p
Група 1 (n=66)	11,74±0,32	9,42±0,27	8,81±0,21	$p<0,001$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,030$

Продовження таблиці 4.22

Група 2 (n=50)	11,56±0,33	11,36±0,31	10,76±0,28	$p=0,027$ $p_{1-2}=0,129$ $p_{1-3}=0,023$ $p_{2-3}=0,337$

Примітка: p – оцінка наявності динамки протягом дослідження, p_{1-2} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 2, p_{1-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 3, p_{2-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 2 та 3

З метою оцінки темпів відновлення психоемоційного стану пацієнтів було проведено порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників депресивних порушень за шкалою Гамільтона. Встановлено, що зниження середнього балу за темпом переважало в групі 1 в період між візитами 1і 2 ($p<0,001$), 2 і 3 ($p=0,039$), 1 і 3 ($p<0,001$). За весь період дослідження показник депресивних порушень в середньому знизився на 2,85±0,21 бала в групі 1 та на 1,17±0,10 бала в групі 2. Відповідні результати представлені в табл. 4.23.

Таблиця 4.23

Порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників депресивних порушень за шкалою Гамільтона у пацієнтів у відновному періоді МПІІ

	Група 1	Група 2	p
$\Delta\ V_{2-V1}$	Δ -2,24±0,19	Δ -0,20±0,08	$p<0,001$
$\Delta\ V_{3-V1}$	Δ -2,85±0,21	Δ -1,17±0,10	$p<0,001$
$\Delta\ V_{3-V2}$	Δ -0,57±0,09	Δ -0,46±0,04	$p=0,039$

Примітка: $\Delta\ V_{2-V1}$ – зміна показника на візиті 2 порівняно з візитом 1, $\Delta\ V_{3-V1}$ – зміна показника на візиті 3 порівняно з візитом 1, $\Delta\ V_{3-V2}$ – зміна показника на візиті 3 порівняно з візитом 2

З метою більш детального вивчення психоемоційного стану пацієнтів, в досліджені було проведено оцінку рівня реактивної тривоги за шкалою Спілбергера - Ханіна. Проведений аналіз даних показав, що в групі 1 на візитах 2 та 3 відбувалось зменшення кількості осіб з середнім рівням реактивної тривоги та збільшення кількості осіб з низьким рівнем реактивної тривоги (табл.4.24).

Таблиця 4.24

Динаміка показників ступеню тяжкості реактивної тривоги за шкалою Спілбергера - Ханіна у пацієнтів у відновному періоді МПІІ

Група	Рівень тривоги	Візит 1		Візит 2		Візит 3		p
		абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	
Група 1 (n= 66)	Низький	3	4,5	26	39,4	34	51,5	$p<0,001$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,162$
	Середній	63	95,5	40	60,6	32	48,5	
Група 2 (n= 50)	Низький	2	4,0	6	12,0	7	14,0	$p=0,524$ $p_{1-2}=0,141$ $p_{1-3}=0,087$ $p_{2-3}=0,767$
	Середній	48	96,0	44	88,0	43	86,0	

Примітка: p – оцінка наявності динамки протягом дослідження, p_{1-2} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 2, p_{1-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 3, p_{2-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 2 та 3

В ході дослідження встановлено, що достовірні динамічні зміни у вигляді зменшення показників рівня реактивної тривоги в групі 1 відбувались в період між візитами 1 і 2 ($p<0,001$), 1 і 3 ($p<0,001$), а в період між візитами 2 і 3 були відсутні ($p=0,162$). В групі 2 на візитах 2 і 3 також спостерігалось зменшення кількості осіб з середнім рівнем реактивної тривоги, та збільшення кількості осіб з легким рівнем реактивної тривоги. Однак достовірні динамічні зміни показників рівня реактивної тривоги у осіб даної групи були відсутні протягом усього періоду дослідження (р=0,524).

Також в дослідженні було проведено оцінку динамічних змін показників рівня особистісної тривоги у пацієнтів у відновному періоді МПІІ (табл. 4.25).

Таблиця 4.25

Динаміка показників ступеню тяжкості особистісної тривоги за шкалою Спілбергера-Ханіна у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді

Група	Рівень тривоги	Візит 1		Візит 2		Візит 3		p
		абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	абс. к-сть	%	
Група 1 (n= 66)	Низький	5	7,6	28	42,4	34	51,5	$p<0{,}001$ $p_{1-2}<0{,}001$ $p_{1-3}<0{,}001$ $p_{2-3}=0{,}296$
	Середній	61	92,4	38	57,6	32	48,5	
Група 2 (n= 50)	Низький	3	6,0	6	12,0	10	20,0	$p=0{,}397$ $p_{1-2}=0{,}259$ $p_{1-3}=0{,}284$ $p_{2-3}=0{,}191$
	Середній	47	94,0	44	88,0	40	80,0	

Примітка: р – оцінка наявності динамки протягом дослідження, p_{1-2} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 2, p_{1-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 3, p_{2-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 2 та 3

Встановлено, що в групі 1 на візитах 2 і 3 у порівнянні з візитом 1 спостерігалось зменшення кількості осіб з середнім рівнем особистісної тривоги та збільшення кількості осіб з низьким рівнем особистісної тривоги. Достовірні динамічні зміни у вигляді зменшення показників рівня особистісної тривоги були наявні в період між візитами 1 і 2 ($p<0,001$), 1 і 3 ($p<0,001$).

В групі 2 на візитах 2 і 3 також було зареєстровано зменшення кількості осіб з середнім рівнем особистісної тривоги та збільшення кількості осіб з низьким рівнем особистісної тривоги. Однак, достовірні динамічні зміни показників рівня особистісної тривоги в даній групі були відсутні протягом усього дослідження ($p=0,397$).

Аналіз динаміки коливань середніх значень за шкалою реактивної тривоги Спілбергера - Ханіна у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді показав, що в групі 1 були достовірні динамічні зміни у вигляді зменшення середнього балу в період між візитами 1 і 2 ($p<0,001$), 2 і 3 ($p<0,001$), 1 і 3 ($p<0,001$) (табл. 4.26). Також в групі 1 були статистично значимі динамічні зміни у вигляді зменшення середнього балу особистісної тривоги в період між візитами 1 і 2 ($p<0,001$), 2 і 3 ($p<0,001$), 1 і 3 ($p<0,001$). В групі 2 достовірні зміни у вигляді зниження середнього балу реактивної ($p=0,025$) та особистісної ($p=0,038$) тривоги було зареєстровано лише на візиті 3 при порівнянні з початковими даними.

Таблиця 4.26

Динаміка середніх значень показників тривоги за шкалою Спілбергера - Ханіна у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді

Група	Візит1	Візит 2	Візит 3	p
Реактивна тривога				
Група 1 (n=66)	37,18±0,55	33,70±0,38	30,26±0,36	$p<0,001$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Група 2 (n=50)	36,54±0,50	35,84±0,48	33,96±0,49	$p=0,028$ $p_{1-2}=0,198$ $p_{1-3}=0,025$ $p_{2-3}=0,837$

Продовження таблиці 4.26

Особистісна тривога				
Група 1 (n=66)	35,76±0,51	30,61±0,34	29,89±0,30	$p<0,001$ $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Група 2 (n=50)	35,68±0,57	34,88±0,58	34,06±0,60	$p=0,044$ $p_{1-2}=0,295$ $p_{1-3}=0,038$ $p_{2-3}=0,276$

Примітка: p – оцінка наявності динамки протягом дослідження, p_{1-2} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 2, p_{1-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 1 та 3, p_{2-3} – оцінка наявності динаміки між візитами 2 та 3

Порівняння змін (Δ) середніх значень показників реактивної тривоги показало, що зниження середнього балу за темпом переважало в групі 1 в період між візитами 1і 2 ($p<0,001$), 2 і 3 ($p=0,024$), 1 і 3 ($p<0,001$). В групі 1 найбільше зниження показника реактивної тривоги спостерігалось в період між візитами 1 і 2. За весь період дослідження даний показник в середньому знизився на 6,97±1,12 балів в групі 1 та на 2,13±0,84 балів в групі 2. При порівнянні змін (Δ) середніх значень показників особистісної тривоги було встановлено, що зниження середнього балу за темпом переважало в групі 1 в період між візитами 1і 2 ($p<0,001$), 2 і 3 ($p=0,044$), 1 і 3 ($p<0,001$). В групі 1 найбільше зниження показника спостерігалось в період між візитами 1 і 2. За весь період дослідження показник особистісної тривоги в середньому знизився на 5,72±2,14 балів в групі 1 та на 1,39±0,71 балів в групі 2. Відповідні результати представлені в табл. 4.27.

Таблиця 4.27

Порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників тривоги за шкалою Спілбергера - Ханіна у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді

	Група 1	Група 2	p
Реактивна тривога			
Δ_{V2-V1}	Δ -4,05±1,06	Δ -1,09±0,34	p<0,001
Δ_{V3-V1}	Δ -6,97±1,12	Δ -2,13±0,84	p<0,001
Δ_{V3-V2}	Δ -2,58±0,73	Δ -1,87±0,41	p=0,024
Особистісна тривога			
Δ_{V2-V1}	Δ -4,95±1,96	Δ -0,69±0,07	p<0,001
Δ_{V3-V1}	Δ -5,72±2,14	Δ -1,39±0,71	p<0,001
Δ_{V3-V2}	Δ -0,68±0,08	Δ -0,39±0,09	p=0,044

Примітка: Δ V_{2-V1} – зміна показника на візиті 2 порівняно з візитом 1, Δ V_{3-V1} – зміна показника на візиті 3 порівняно з візитом 1, Δ V_{3-V2} – зміна показника на візиті 3 порівняно з візитом 2

4.3 Оцінка впливу реабілітації на динаміку змін кількісного вмісту нейротрофічного фактору Beta-NGF у сироватці крові пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту

До початку та після завершення курсу стаціонарного лікування пацієнтам було проведено визначення рівня Beta-NGF у сироватці крові.

На візиті 1 кількісний вміст Beta-NGF у сироватці крові у пацієнтів групи 1 становив 87,60±1,95 пг/мл та 91,67±3,06 пг/мл у пацієнтів групи 2 (табл. 4.28). Після завершення курсу лікування, на візиті 2 показник кількісного вмісту Beta-NGF збільшився до 105,80±2,16 пг/мл у осіб групи 1 та до 92,08±3,06 пг/мл у осіб групи 2. Проведений аналіз коливань середніх значень кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові пацієнтів показав, що достовірне (p<0,001) збільшення його рівня спостерігалось лише у пацієнтів групи 1 після завершення курсу реабілітації.

Аналіз порівняння змін (Δ) середніх значень показників вмісту Beta-NGF у сироватці крові показав, що його зростання за темпом переважало в групі 1 ($p<0{,}001$). По завершенню лікування рівень Beta-NGF в середньому збільшився на 19,84±0,33 пг/мл в групі 1 та на 1,04±0,11 пг/мл в групі 2 (табл.4.28).

Таблиця 4.28

Динаміка показників кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові пацієнтів із МПІІ у відновному періоді

Візит	Група 1(n=66)	Група 2 (n=50)	p_1
Візит 1	87,60±1,95	91,67±3,06	0,765
Візит 2	105,80±2,16	92,08±3,04	0,002
p_2	<0,001	0,618	-
Δ_{V2-V1}	19,84±0,33	1,04±0,11	<0,001

Примітка: p_1 – порівняння між групою 1 та групою 2; p_2 – порівняння між візитом 1 та візитом 2; $\Delta\ V_{2-V1}$ – зміна показника на візиті 2 порівняно з візитом 1

4.4 Висновки до розділу 4

Отримані результати статистичного аналізу дозволяють зробити висновок, що динамічні зміни показників відновлення моторних функцій та функціональної незалежності пацієнтів із МПІІ у відновному періоді спостерігались впродовж усього часу дослідження. Покращення стану рухових функцій у пацієнтів переважно відбувались за рахунок збільшення м’язової сили та зменшення проявів спастичності.

Встановлено, що наприкінці дослідження в групі 1 відновлення рухових функцій та функціональної спроможності відбувалось достовірно швидше за наступними показниками оцінки: м’язової сили ($p<0,001$), спастичності за mAS ($p=0,002$), активності у щоденному житті за Barthel ADL Index ($p=0,002$), функціональної спроможності за mRS ($p<0,001$).

По завершенню дослідження результати оцінки стану когнітивних функцій пацієнтів показали, що достовірні ($p=0,003$) динамічні зміни у вигляді зменшення показників ступеня тяжкості когнітивних порушень спостерігались лише в групі 1. При порівнянні динаміки змін (Δ) середніх значень показників MMSE було встановлено, що протягом дослідження в середньому бал за MMSE в групі 1 збільшився на 1,62±0,13 та на 1,14±0,29 в групі 2 ($p<0,001$). Отримані дані свідчать на користь того, що відновлення когнітивних функцій в групі 1 відбувалось достовірно швидше та краще.

Покращення психоемоційного стану пацієнтів відбувалось за рахунок зменшення проявів депресивних симптомів та тривоги. По завершенню дослідження порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників депресивних порушень за HDRS показало, що в середньому бал в групі 1 зменшився на 2,85±0,21, а в групі 2 на 1,17±0,10. Таким чином встановлено, що достовірно швидше ($p<0,001$) зменшення проявів депресивних симптомів спостерігалось у пацієнтів, які проходили реабілітацію. Порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників тривоги за шкалою Спілбергера - Ханіна по завершенню дослідження показало, що в групі 1 середній бал за STAI SA зменшився на 6,97±1,12 та 2,13±0,84 в групі 2, STAI TA – на 5,72±2,14 в групі 1 та на 1,39±0,71 в групі 2. Отримані дані свідчать, що достовірне швидше зменшення проявів реактивної ($p<0,001$) та особистісної ($p<0,001$) тривоги було в групі 1.

Аналіз результатів порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові пацієнтів показав, що достовірно ($p<0,001$) швидше збільшення нейротрофічного фактору було зареєстровано лише серед осіб, які пройшли курс реабілітаційного лікування. Так середній показник кількісного вмісту Beta-NGF в групі 1 в період між візитом 1 та 2 в середньому збільшувався на 19,84±0,33 пг/мл, в групі 2 на 1,04±0,11 пг/мл.

РОЗДІЛ 5
БІОМАРКЕРИ ПРОГНОЗУ ВІДНОВЛЕННЯ ПОРУШЕНИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ МОЗКОВОГО ПІВКУЛЬОВОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

5.1 Біомаркери прогнозу відновлення рухових функцій та функціональної спроможності у пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульту

Для визначення зв'язку динаміки відновлення моторних функцій та функціональної незалежності осіб із МПІІ у відновному періоді з досліджуваними показниками було проведено кореляційний аналіз між зміною балу Barthel ADL Index (в період між візитами 3 і 1) та оцінюваними показниками (табл.5.1).

Проведений статистичний аналіз показав пряму сильну кореляцію між значенням Δ Barthel ADL Index $_{V3-V1}$ та кількісним вмістом Beta-NGF на візиті 1 (R=0,784, p=0,036). Зворотній кореляційний зв'язок помірної сили показника Δ Barthel ADL Index $_{V3-V1}$ було визначено з віком (R=-0,432, p=0,002), балом за NIHSS (R=-0,683, p<0,001), балом за шкалою реактивної тривоги STAI SA (R=-0,389, p=0,011), балом депресії за HDRS (R=-0,411, p=0,017), кількістю факторів ризику серцево-судинних захворювань (τ=-0,461, p=0,025) та розміром вогнища інсульту (τ=-0,447, p=0,033).

Таблиця 5.1.

Кореляційний аналіз динаміки відновлення моторних функцій та функціональної незалежності за шкалою Barthel ADL Index та оцінюваних показників у пацієнтів у відновному періоді МПІІ

Показник	Δ індекс Barthel ADL Index $_{V3-V1}$	
	Коефіцієнт кореляції	p
Вік пацієнтів	R=-0,432	0,002*

Продовження таблиці 5.1

Кількісний вміст Beta-NGF $_{V1}$	R=0,784	0,036*
Кількісний вмістBeta-NGF$_{V2}$	R=0,426	0,084
NIHSS	R=-0,683	<0,001*
HDRS$_{V1}$	R=-0,411	0,017*
STAI SA $_{V1}$	R=-0,389	0,011*
STAI TA $_{V1}$	R=-0,302	0,369
Ступінь тяжкості лейкоареозу за шкалою Фазекас	τ=-0,128	0,841
Кількість факторів ризику серцево-судинних захворювань	τ=-0,461	0,025*
Розмір вогнища інсульту	τ=-0,447	0,033*
Сторона локалізації вогнища інсульту	τ=-0,073	0,894

Примітка: * - p<0,05 – статистично достовірний вплив фактору на динаміку відновлення моторних функцій за шкалою Barthel ADL Index.

В ході дослідження було проведено множинний лінійний регресійний аналіз для визначення факторних ознак, що значимо впливають на динаміку змін моторних функцій і функціональної незалежності (Y) протягом X періоду (період між візитом 3 та 1). При аналізі залежність вважали лінійною між результуючою змінною та факторними ознаками, що продемонстрували статистично значущу кореляцію.

З метою оцінки впливу факторів на відновлення моторних функцій і функціональної незалежності у якості незалежних змінних розглядалися наступні показники: кількісний вміст Beta-NGF у сироватці крові на візиті 1 (X1), вік пацієнта (X2), розмір вогнища інсульту (X3), кількість факторів ризику серцево-судинних захворювань (X4), бал за шкалою NIHSS (X5), бал за шкалою депресії HDRS (X6), бал реактивної тривоги за шкалою STAI SA(X7).

Відбір значимих факторних ознак проводили з використанням інформаційного критерію Акаіке. За результатами проведеного аналізу визначено, що всі 7 факторів включених в аналіз продемонстрували статистичну значущість відносно результуючої змінної, що представлено у табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Коефіцієнти семифакторної моделі множинної лінійної регресії залежності динаміки відновлення моторних функцій за шкалою Barthel ADL Index у пацієнтів у відновному періоді МПІІ

Показник	Значення коефіцієнту моделі, b±mb	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, *p*
Const	-29,65±15,18	0,071
X1	0,71±0,09	0,029*
X2	-1,13±0,18	0,002*
X3	-3,25±0,27	0,018*
X4	-2,72±0,41	0,029*
X5	-4,31±1,23	0,006*
X6	-1,79±0,33	0,038*
X7	-0,98±0,24	0,008*

Примітка: * - $p<0,05$ – статистично достовірний вплив фактору на динаміку відновлення моторних функцій та функціональної спроможності за шкалою Barthel ADL Index.

В ході дослідження було встановлено, що відновлення рухових функцій і функціональної незалежності пацієнтів за Barthel ADL Index пов’язано ($p<0,001$) з вихідним значенням кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові, балом за шкалою NIHSS, віком пацієнта, розміром вогнища інсульту, кількістю факторів ризику, вираженістю депресивних порушень та реактивною тривогою.

Було визначено, що одним з прогностичних факторів відновлення моторних функцій виступає кількісний вміст Beta-NGF у сироватці крові на візиті 1 (p=0,029), в середньому динаміка відновлення функцій за Barthel ADL Index зростала на 0,71±0,09 бали на кожен пг/мл Beta-NGF.

Виявлено, що з підвищенням бальної оцінки за NIHSS знижується рівень відновлення моторних функцій за Barthel ADL Index (p=0,006), в середньому на 4,31±1,23 бала на кожен додатковий бал за NIHSS.

Поряд з цим відмічено зниження динаміки відновлення моторних функцій за Barthel ADL Index при зростанні віку (>52 років) пацієнта (p=0,002) в середньому на 1,13±0,18 бала на кожен рік життя пацієнта, при збільшенні розмірів вогнища інсульту (p=0,018) на 3,25±0,27 бала на кожну ступінь, та кількості (≥3) факторів ризику серцево-судинних захворювань (p=0,029) на 2,72±0,41 балів на кожний додатковий фактор, а також при зростанні вираженості депресивних порушень (p=0,038) на 1,79±0,33 балів на кожен додатковий бал який не відповідає нормі за HDRS та реактивної тривоги (p=0,008) на 0,98±0,24 балів на кожен додатковий бал, який не відповідає нормі за STAI SA.

Аналіз залишків множинної лінійної регресії представлено на рис. 5.1.

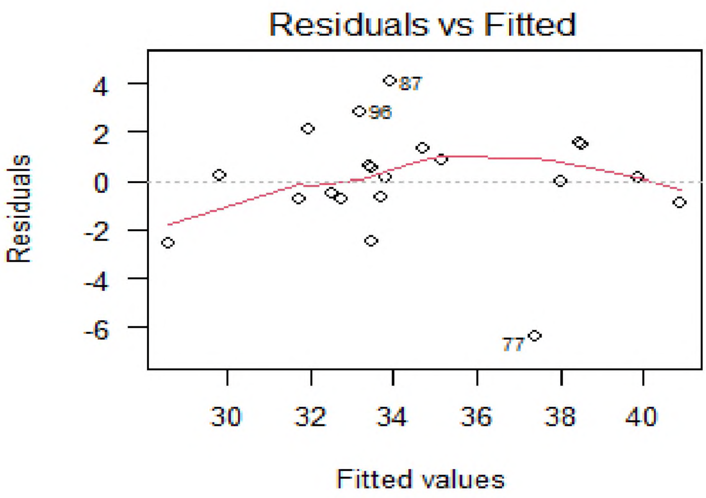

Рис 5.1. Діаграма аналізу залишків для семифакторної лінійної моделі множинної регресії динаміки відновлення моторних функцій та функціональної незалежності за шкалою Barthel ADL Index

Адекватність семифакторної побудованої моделі оцінено за коригованим коефіцієнтом детермінації, що складав $R^2_{adj} = 0,603$, значення $F=8,97$, ($p<0,001$), середньоквадратичні залишки RSE=2,42.

Діаграма розсіювання очікуваних згідно з моделлю множинної лінійної регресії та визначених значень Δ Barthel ADL Index $_{V3-V1}$ зображено на рис. 5.2.

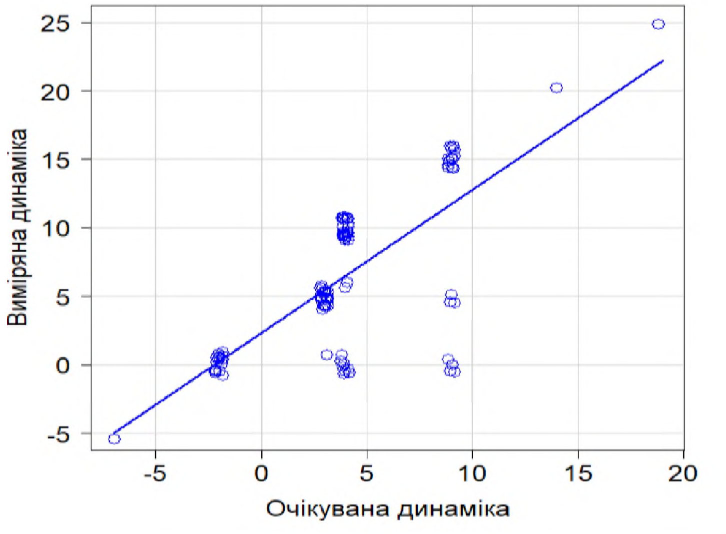

Рис. 5.2 Діаграма розсіювання для семифакторної моделі в координатах Y (визначене у пацієнта Δ Barthel ADL $_{V3-V1}$), X (розраховане значення Δ Barthel ADL $_{V3-V1}$).

Проведений аналіз свідчить про відповідність лінійної семифакторної моделі дослідним даним. Таким чином було визначено, що прогностичне значення по відношенню до відновлення моторних функцій і функціональної незалежності у осіб, що перенесли МПІІ за Barthel ADL Index мають: кількісний вміст Beta-NGF у сироватці крові на візиті 1, вік пацієнта (якщо вік хворого становить більше 52 років), розмір вогнища інсульту, кількість факторів ризику серцево-судинних захворювань (якщо їх кількість становить ≥3), бал за NIHSS, ступінь вираженості депресивних порушень за HDRS та ступінь реактивної тривоги за STAI SA.

5.2 Біомаркери прогнозу відновлення когнітивних функцій і психоемоційного стану пацієнтів у відновному періоді мозкового півкульового ішемічного інсульт

В дослідженні було проведено вивчення взаємозв’язків динамічних змін стану когнітивних функцій у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді та клінічних характеристик пацієнта. Дану оцінку було проведено шляхом визначення кореляційних зв'язків . Відповідні дані представлено в табл.5.3.

Таблиця 5.3

Кореляційний аналіз динаміки відновлення когнітивних функцій за MMSE та оцінюваних показників у пацієнтів у відновному періоді МПІІ

Показник	Δ MMSE $_{V3-V1}$	
	коефіцієнт кореляції	p
Вік пацієнта	R=-0,784	0,008*
Кількісний вміст Beta-NGF$_{V1}$	R=0,653	0,042*
Кількісний вміст Beta-NGF $_{V2}$	R=0,108	0,134
NIHSS	R=-0,539	<0,001*
HDRS$_{V1}$	R=-0,587	0,023*
Barthel ADL Index $_{V1}$	R=-0,472	0,009*
mRS$_{V1}$	R=-0,221	0,043*
Ступінь вираженості лейкоареозу за шкалою Фазекас	τ=-0,237	0,031*
Кількість факторів ризику серцево-судинних захворювань	τ=-0,367	0,019*
Розмір вогнища інсульту	τ=-0,685	0,678
Сторона локалізації вогнища інсульту	τ=-0,313	0,041*

Примітка: * - p<0,05 – статистично достовірний вплив фактору на динаміку відновлення когнітивних функцій за шкалою MMSE.

За результатами кореляційного аналізу було виявлено пряму кореляцію середньої сили між рівнем відновлення когнітивних функцій та кількісним вмістом Beta-NGF у сироватці крові на візиті 1 ($p=0,042$). Сильний обернений кореляційний зв'язок було виявлено між віком пацієнта і динамікою відновлення когнітивних функцій ($p=0,008$). Було встановлено зворотню кореляцію середньої сили між динамічними змінами загального балу за MMSE зі ступенем тяжкості інсульту за NIHSS ($p<0,001$), вираженістю депресивних порушень за шкалою HDRS та показником Barthel ADL Index на візиті 1 ($p=0,023$ та $p=0,009$ відповідно), правою стороною локалізації вогнища інсульту ($p=0,041$) та кількістю факторів ризику серцево-судинних захворювань ($p=0,019$). Разом з цим було встановлено, що слабку зворотню кореляцію з динамікою відновлення когнітинвих функцій має показник ступеню лейкоареозу за шкалою Фазекас ($p=0,031$) та оцінкою функціональної спроможності за mRS ($p=0,043$).

Визначення оцінки зв'язку динаміки відновлення когнітивних функцій з клінічними показниками пацієнтів також було проведено шляхом лінійної множинної регресії.

Для оцінки впливу факторів на відновлення когнітивних функцій у якості незалежних змінних розглядалися кількісний вміст Beta-NGF у сироватці крові на візиті 1 (X1), вік пацієнта (X2), ступінь депресивних порушень за шкалою HDRS на візиті 1 (X3), показник моторних функцій і функціональної незалежності за Barthel ADL Index на візиті 1 (X4), оцінкою функціональної спроможності за mRS на візиті 1 (X5), кількість факторів ризику серцево-судинних захворювань (X6), бал за NIHSS (X7), ступінь вираженості лейкоареозу за шкалою Фазекас (X8), та сторона локалізації вогнища інсульту (X9). Шляхом застосування інформаційного критерію Акаіке було відібрано 6 факторних ознак, що вагомо впливають на залежну змінну. Відповідні дані представлено в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Коефіцієнти шестифакторної моделі множинної лінійної регресії залежності динаміки відновлення когнітивних функцій за MMSE у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді

Показник	Значення коефіцієнту моделі, b±mb	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, *p*
Const	4,95±1,26	<0,001*
X1	0,42±0,07	0,013*
X2	-0,10±0,02	<0,001*
X3	-0,06±0,02	0,024*
X4	0,68±0,36	0,017*
X5	-1,49±0,68	0,083
X6	-2,19±1,23	0,364
X7	-0,21±0,07	0,285
X8	-1,24±0,85	0,009*
X9	1,13±0,46	0,034*

Примітка: * - $p<0,05$ – статистично достовірний вплив фактору на динаміку відновлення когнітивних функцій за шкалою MMSE

За результатами проведеного статистичного аналізу встановлено, що відновлення когнітивних функцій за MMSE пов’язано ($p<0,001$) з вихідним значенням кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові, віком пацієнта, вираженістю депресивних порушень, рівнем функціональної залежності, ступенем вираженості лейкоареозу та стороною локалізації вогнища інсульту.

Визначено, що найбільш вагомими факторами відновлення когнітивних функцій у пацієнтів виступали ступінь лейкоареозу за шкалою Фазекас ($p=0,009$) та сторона локалізації вогнища ураження ($p=0,034$). Було відмічено, що в середньому динаміка відновлення когнітивних функцій за MMSE зменшується на 1,24±0,85 бала на кожну ступінь лейкоареозу та зростає на 1,13±0,46 бали при локалізації вогнища інсульту у правій гемісфері головного мозку.

Не менш важливим фактором відновлення когнітивних функцій виступав показник кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові на візиті 1 ($p=0,013$). Було зареєстровано приріст динаміки відновлення когнітивних функцій за MMSE на 0,42±0,07 бала на кожен пг/мл Beta-NGF.

Також визначено, що відновлення когнітивних функцій пов'язано з вихідним рівнем депресивних порушень ($p=0,024$), та рівнем порушення моторних функцій і функціональної незалежності на візиті 1 ($p=0,017$). В середньому динаміка за шкалою MMSE зменшувалась на 0,06±0,02 бала на кожен додатковий бал, який не відповідає нормі за HDRS та збільшувалась на 0,68±0,36 бали на кожен додатковий бал Barthel ADL Index на візиті 1.

Менш виражений вплив на динаміку відновлення когнітивних функцій відмічено для віку пацієнта ($p<0,001$). Було встановлено, що при зростанні віку (>52 років) на кожен додатковий рік життя динаміка відновлення когнітивних функцій зменшується на 0,10±0,02 бали.

Аналіз залишків регресійного аналізу зображено на рис. 5.3.

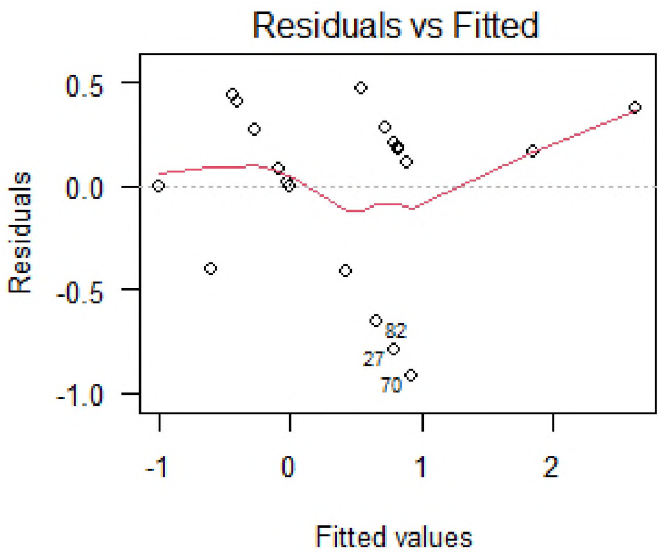

Рис. 5.3. Діаграма аналізу залишків для шестифакторної лінійної моделі множинної регресії динаміки відновлення когнітивних функцій за шкалою MMSE у пацієнтів у відновному періоді МПІ.

Адекватність шестифакторної побудованої моделі оцінено за коригованим коефіцієнтом детермінації, що складав $R^2_{adj} = 0,541$, значення $F=9,68$ ($p<0,001$), середньоквадратичні залишки RSE=0,615.

Діаграма розсіювання очікуваних згідно з моделлю множинної лінійної регресії та визначених значень $\Delta MMSE_{V3-V1}$ зображено на рис.5.4.

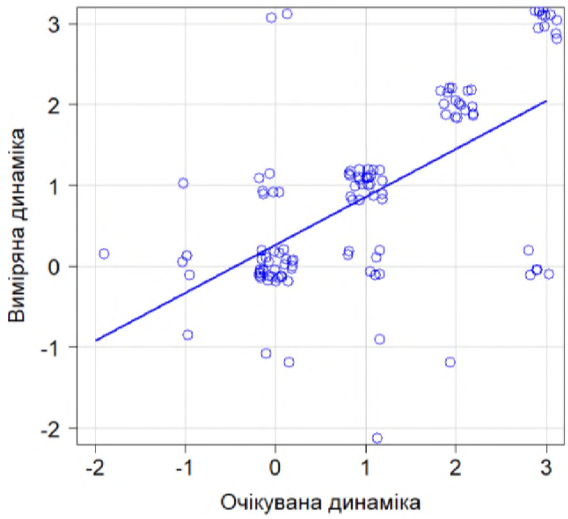

Рис. 5.4. Діаграма розсіювання для семифакторної моделі в координатах Y (визначене у пацієнта $\Delta MMSE_{V3-V1}$), X (розраховане значення $\Delta MMSE_{V3-V1}$)

Проведений аналіз свідчить про відповідність лінійної шестифакторної моделі дослідним даним. Таким чином було визначено, що прогностичне значення по відношенню до відновлення когнітивних функцій за шкалою MMSE мають наступні показники: кількісний вміст Beta-NGF у сироватці крові на візиті 1, вік пацієнта (якщо вік особи становить більше 52 років), ступінь депресивних порушень за шкалою HDRS на візиті 1, ступінь моторних порушень та функціональної залежності за шкалою Barthel ADL Index на візиті 1, ступінь вираженості лейкоареозу за шкалою Фазекас та сторона локалізації вогнища ураження.

Також було проведено кореляційний аналіз визначення факторів впливу на динаміку відновлення психоемоційного стану пацієнтів зокрема, депресивного синдрому (табл.5.5).

Кореляційний аналіз продемонстрував обернений зв’язок помірної сили динаміки зменшення рівня депресивних порушень за шкалою HDRS та віком пацієнта (p=0,003), ступенем тяжкості інсульту за NIHSS (p=0,014), оцінкою функціональної спроможності за mRS (p=0,038) та ступенем порушення моторних функцій і функціональної залежності за шкалою Barthel ADL Index (p=0,029). Поряд з цим визначено асоціативний зв’язок середньої сили між гіршою динамікою зниження вираженості депресивних проявів та локалізацією ішемічного інсульту в правій гемісфері головного мозку (p=0,022) та легкої сили з більш вираженим ступенем лейкоареозу за шкалою Фазекас (p=0,032).

Таблиця 5.5

Кореляційний аналіз динаміки вираженості депресивних порушень за HDRS та оцінюваних показників у пацієнтів у відновному періоді МПІІ

Показник	Δ HDRS $_{V3-V1}$	
	коефіцієнт кореляції	p
Вік	R=-0,543	0,003*
Кількісний вміст Beta-NGF$_{V1}$	R=0,296	0,425
Кількісний вміст Beta-NGF$_{V2}$	R=-0,097	0,763
NIHSS	R=-0,429	0,014*
mRS$_{V1}$	R=-0,693	0,038*
mAS$_{V1}$	R=0,347	0,201
Barthel ADL Index $_{V1}$	R=-0,574	0,029*
Ступінь тяжкості лейкоареозу за шкалою Фазекас	τ=-0,195	0,032*
Кількість факторів ризику	τ=-0,471	0,344
Розмір вогнища	τ=0,326	0,179
Сторона локалізації вогнищ	τ=-0,398	0,022*

Примітка: * - p<0,05 – статистично достовірний вплив фактору на динаміку редукції вираженості депресивних порушень за шкалою HRDS

В дослідженні було проведено множинний лінійний регресійний аналіз для визначення факторних ознак, що значимо впливають на динаміку змін психоемоційного стану (Y) протягом X періодом (період між візитом 3 та 1). При аналізі залежність вважали лінійною між результуючою змінною та факторними ознаками, що продемонстрували статистично значущу кореляцію.

Метод множинної лінійної регресії було використано для проведення оцінки факторів, що впливають на динаміку зменшення проявів депресивного синдрому у пацієнтів.

Для оцінки впливу факторів на зменшення вираженості депресивних порушень у якості незалежних змінних розглядалися: вік пацієнта (X1), рівень моторних порушень та функціональної залежності за Barthel ADL Index на візиті 1 (X2), оцінка функціональної спроможності за mRS на візиті 1 (X3), бал за NIHSS (X4), ступінь вираженості лейкоареозу за шкалою Фазекас (X5) та сторона локалізації вогнища ураження (X6). Відповідні дані представлені у табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Коефіцієнти п'ятифакторної моделі множинної лінійної регресії залежності динаміки редукції депресивної симптоматики у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді

Показник	Значення коефіцієнту моделі, b±mb	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, *p*
Const	6,17±2,11	0,068
X1	-0,86±0,12	0,005*
X2	1,44±0,48	0,003*
X3	-2,33±0,71	0,021*
X4	-0,84±0,29	0,014*
X5	-4,32±1,34	0,173
X6	-3,72±1,82	0,035*

Примітка: * - $p<0,05$ – статистично достовірний вплив фактору на динаміку редукції вираженості депресивних порушень за шкалою HRDS

Шляхом застосування інформаційного критерію Акаіке було відібрано 5 факторних ознак, що вагомо впливають на залежну змінну. Таким чином встановлено, що редукція деперсивних порушень за шкалою HDRS у пацієнтів з МПІІ пов’язана ($p<0,001$) з : віком пацієнта, ступенем моторних порушень та функціональної залежності, ступенем інвалідизації, ступенем тяжкості МІ та стороною локалізації вогнища ураження.

Згідно з отриманими результатами на зменшення рівня депресивних порушень впливає ступінь порушення моторних функцій і функціональної залежності за шкалою Barthel ADL Index на візиті 1 ($p=0,003$), в середньому динаміка змін вираженості депресивних порушень зменшується на 1,44±0,48 на кожен бал шкали Barthel ADL Index.

Було встановлено, що рівень зниження вираженості депресивних порушень у пацієнтів з МПІІ пов’язаний з віком (>52 років) пацієнта ($p=0,005$), при цьому в середньому динаміка змін за HDRS зменшується на 0,86±0,12 бала на кожен рік життя пацієнта, а також зі ступенем тяжкості інсульту за NIHSS ($p=0,014$), що зумовлює зменшення динаміки відновлення психоемоційної сфери в середньому на 0,84±0,29 бала на кожен бал шкали NIHSS.

Показник функціональної спроможності за mRS на першому візиті також продемонстрував статистично значущий вплив на рівень редукції депресивних ознак ($p=0,021$), в середньому відмічалося зменшення на 2,33±0,71 бали на кожний бал за mRS. Найбільш вагомий вплив відмічено для правобічної локалізації гемісферальних інсультів ($p=0,035$), що обумовлювало зменшення динаміки за шкалою HDRS на 3,72±1,82 балів.

В дослідженні було проведено аналіз залишків лінійного множинного регресійного аналізу, який відображено на рис. 5.5.

Адекватність шестифакторної побудованої моделі оцінено за коригованим коефіцієнтом детермінації, що складав $R^2_{adj} = 0,528$, значення $F=33,14$, $p<0,001$), середньоквадратичні залишки RSE=1,31.

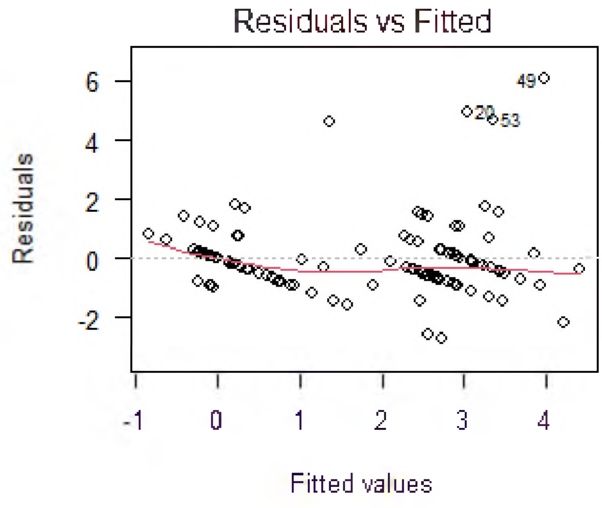

Рис. 5.5. Діаграма аналізу залишків для п’ятифакторної лінійної моделі множинної регресії динаміки зниження вираженості депресивних симптомів за HDRS у пацієнтів у відновному періоді МПІІ

Діаграма розсіювання очікуваних згідно з моделлю множинної лінійної регресії та визначених значень $\Delta HDRS_{V3\text{-}V1}$ зображено на рис.5.6.

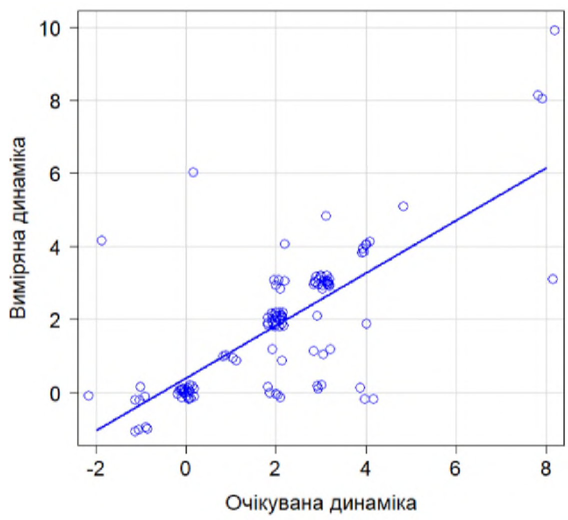

Рис 5.6. Діаграма розсіювання для семифакторної моделі в координатах Y (визначене у пацієнта Δ HRDS $_{V3\text{-}V1}$), X (розраховане значення Δ HRDS $_{V3\text{-}V1}$).

Проведений аналіз свідчить про відповідність лінійної п’ятифакторної моделі експериментально отриманим даним.

Таким чином нами визначено, що прогностичне значення по відношенню до зменшення вираженості депресивних порушень за HDRS мають вік пацієнта (якщо вік хворого становить більше 52 років), оцінка функціональної залежності за шкалою Barthel ADL Index на візиті 1, оцінкою функціональної спроможності за mRS на візиті 1, бал за NIHSS та сторона локалізації вогнища ураження.

В дослідженні не проводилось оцінювання динамічних змін показника особистісної тривоги, оскільки даний показник є характерологічною особливістю пацієнта, а його зміни можуть не бути пояснені клінічними особливостями ураження головного мозку внаслідок ішемічного інсульту.

Кореляційний аналіз визначення факторів впливу на динаміку відновлення емоційної сфери зокрема реактивної тривоги представлено у табл.5.7.

Таблиця 5.7

Кореляційний аналіз динаміки зниження реактивної тривоги за шкалою Спілберга-Ханіна та оцінюваних показників у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді

Показник	Δ STAI $_{V3-V1}$	
	коефіцієнт кореляції	p
Вік	R=-0,325	0,104
Кількісний вміст Beta- NGF$_{V1}$	R=0,197	0,325
Кількісний вміст Beta-NGF$_{V2}$	R=0,233	0,674
NIHSS	R=-0,472	0,038*
mRS$_{V1}$	R=-0,668	0,016*
mAS$_{V1}$	R=-0,327	0,143
Barthel ADL Index $_{V1}$	R=-0,581	0,004*

Продовження таблиці 5.7

Ступінь тяжкості лейкоареозу за шкалою Фазекас	τ=-0,527	0,092
Кількість факторів ризику	τ=0,631	0,118
Розмір вогнища	τ=-0,205	0,443
Сторона локалізації вогнищ	τ=0,359	0,241

Примітка: * - $p<0,05$ – статистично достовірний вплив фактору на динаміку на динаміку редукції вираженості реактивної тривоги за STAI SA

При аналізі взаємозв'язків реактивної тривоги з клінічними характеристиками пацієнтів, що перенесли МПІІ було виявлено помірний зворотній кореляційний зв'язок динаміки зниження вираженості реактивної тривоги за шкалою STAI SA та ступенем тяжкості інсульту за NIHSS ($p=0,038$), оцінкою функціональної спроможності за mRS ($p=0,016$) та ступенем порушення моторних функцій та функціональної залежності за шкалою Barthel ADL Index ($p=0,004$).

При побудові множинної лінійної регресії для визначення впливу факторів динаміки зменшення вираженості реактивної тривоги було включено 3 незалежних змінних, що продемонстрували кореляційний зв'язок на попередньому етапі дослідження з незалежною змінною, а саме рівень моторних функцій та функціональної залежності за шкалою Barthel ADL Index на візиті 1 (X1), оцінкою функціональної спроможності за mRS на візиті 1 (X2) та бал за шкалою NIHSS (X3).

Шляхом застосування інформаційного критерію Акаіке було відібрано 2 факторні ознаки, що вагомо впливають на залежну змінну, що представлено у табл. 5.8.

Таблиця 5.8

Коефіцієнти двофакторної моделі множинної лінійної регресії залежності динаміки зменшення проявів реактивної тривоги за шкалою Спілбергера-Ханіна у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді

Показник	Значення коефіцієнту моделі, b±mb	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, p
Const	3,84±0,94	0,043*
X1	0,99±0,05	0,137
X2	-4,83±1,21	0,003*
X3	-0,78±0,34	0,011*

Примітка: * - p<0,05 – статистично достовірний вплив фактору на динаміку редукції вираженості реактивної тривоги за шкалою Спілберга-Ханіна.

Таким чином встановлено, що зменшення рівня вираженості реактивної тривоги за шкалою STAI SA пов’язано з оцінкою функціональної спроможності за mRS (p=0,003). В середньому спостерігається зменшення динаміки на 4,83±1,21 бала на кожен бал mRS. Також визначено вплив ступеню тяжкості інсульту за NIHSS на рівень відновлення психоемоційного стану пацієнтів, зокрема зменшення рівня реактивної тривоги (p=0,011). В середньому динаміка змін за шкалою STAI SA зменшується на 0,78±0,34 бали на кожен бал шкали NIHSS.

Аналіз залишків множинного лінійного регресійного аналізу зображено на рис. 7.

Адекватність шестифакторної побудованої моделі оцінено за коригованим коефіцієнтом детермінації, що складав R^2_{adj} = 0,727, значення F=77,72, (p<0,001), середньоквадратичні залишки RSE=2,196.

Діаграма розсіювання очікуваних згідно з моделлю множинної лінійної регресії та визначених значень Δ SAI $_{V3-V1}$ зображено на рис.8.

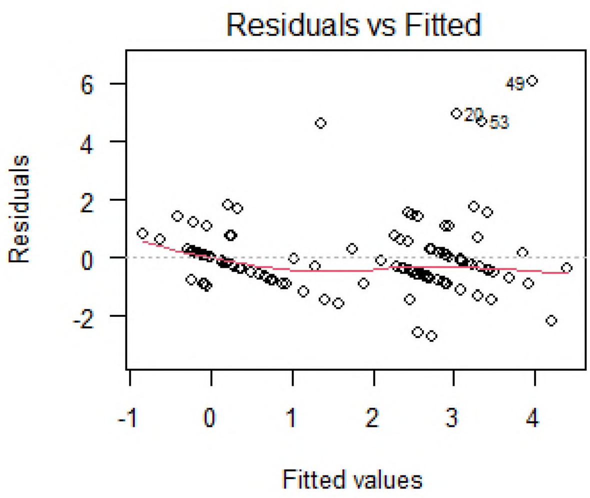

Рис. 7. Діаграма аналізу залишків для двофакторної лінійної моделі множинної регресії залежності динаміки зменшення проявів реактивної тривоги за шкалою STAI SA у обстежених пацієнтів.

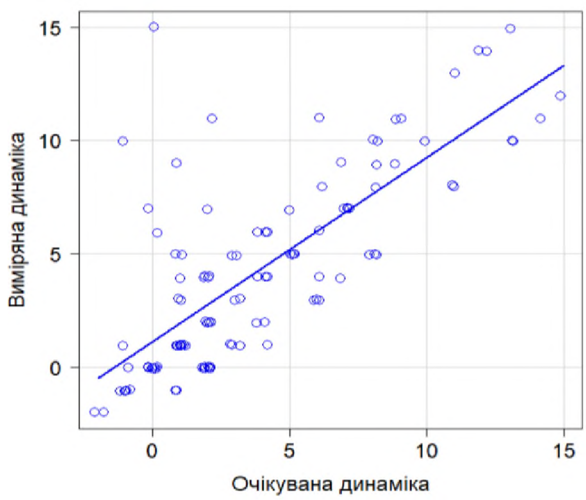

Рис. 8. Діаграма розсіювання для двофакторної моделі в координатах Y (визначене у пацієнта Δ SAI $_{V3-V1}$), X (розраховане значення Δ SAI $_{V3-V1}$).

Проведений аналіз свідчить про відповідність лінійної двофакторної моделі отриманим результатам дослідження. Таким чином було визначено, що прогностичне значення по відношенню до зменшення вираженості реактивної тривоги мають оцінка функціональної спроможності за mRS та бал за NIHSS.

5.3 Висновки до розділу 5

Таким чином, отримані в ході дослідження результати регресійного аналізу дозволили виявити найбільш впливові біомаркери визначаючі відновлення порушених функцій у хворих у відновному періоді МПІІ.

Було встановлено, що в якості біомаркера відновлення моторних функцій і функціональної незалежності у осіб з МПІІ у відновному періоді можуть виступати наступні показники: бал за NIHSS (з підвищенням балу знижується рівень відновлення за Barthel ADL Index, в середньому на 4,31±1,23 бала на кожен бал за NIHSS); розмір вогнища інсульту (зниження динаміки відновлення за Barthel ADL Index на 3,25±0,27 бала при збільшенні розмірів вогнища на кожну ступінь), вік пацієнта (зниження динаміки відновлення за Barthel ADL Index на 1,13±0,18 бала на кожен додатковий рік життя, якщо вік хворого становить більше 52 років); показник кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові (зростання динаміки відновлення за Barthel ADL Index на 0,71±0,09 бала на кожен пг/мл Beta-NGF); кількість факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (зниження динаміки відновлення за Barthel ADL Index на 2,72±0,41 бала на кожен фактор, якщо їх кількість становить ≥ 3); показник тяжкості депресивних порушень за HDRS (зниження динаміки відновлення за Barthel ADL Index на 1,79±0,33 бала на кожен додатковий бал який не відповідає нормі за HDRS); показник ступеню реактивної тривоги за STAI SA (зниження динаміки відновлення за Barthel ADL Index на 0,98±0,24 бала на кожен додатковий бал, який не відповідає нормі за STAI SA).

Встановлено, що в якості біомаркера відновлення когнітивних функцій у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді можуть виступати: кількісний вміст Beta-NGF у сироватці крові (зростання динаміки відновлення за MMSE на 0,42±0,07 бала на кожен пг/мл Beta-NGF), ступінь лейкоареозу за шкалою Фазекас (зменшення динаміка відновлення за MMSE на 1,24±0,85 бала на кожну ступінь лейкоареозу), сторона локалізації вогнища ураження (зростання динаміка відновлення за MMSE на 1,13±0,46 бала при локалізації інсульту у правій гемісфері), показник тяжкості депресивних порушень за HDRS (зменшення динаміка відновлення на 0,06±0,02 бала за MMSE на кожен додатковий бал, який не відповідає нормі за HDRS), бал за Barthel ADL Index (зростання динаміка відновлення на 0,68±0,36 бала за MMSE на кожен додатковий бал за Barthel ADL Index), вік пацієнта (зниження динаміки відновлення на 0,10±0,02 бали за MMSE на кожен додатковий рік життя пацієнта, якщо вік хворого становить більше 52 років).

Встановлено, що в якості біомаркера, який прогнозує зміни вираженості депресивних порушень за HDRS у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді можуть виступати наступні показники: бал за Barthel ADL Index у відновному періоді МІ (ознаки депресії зменшувались на 1,44±0,48 бала на кожен додатковий бал Barthel ADL Index), бал за NIHSS (зниження динаміки регресії депресивних порушень на 0,84±0,29 бала на кожен додатковий бал NIHSS), вік пацієнта (зниження динаміки регресії депресивних порушень на 0,86±0,12 бала на кожен додатковий рік життя пацієнта, якщо вік хворого становить більше 52 років), оцінка функціональної спроможності за mRS (зменшення динаміки регресії депресивних проявів на 2,33±0,71 бала на кожен бал за mRS), сторона локалізації інсульту (правобічна локалізація вогнища обумовлювала зменшення динаміки регресії депресивних порушень на 3,72±1,82 балів).

В якості біомаркера, який прогнозує зменшення вираженості реактивної тривоги за STAI SA можуть виступати: оцінка функціональної спроможності за mRS (зменшення динаміки регресії реактивної тривоги на 4,83±1,21 бала на кожен бал за mRS) та вираженість тяжкості інсульту за NIHSS (зменшення динаміки регресії реактивної тривоги на 0,78±0,34 бала на кожен бал NIHSS).

РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Інсульт є однією з найбільш значущих проблем сучасної клінічної медицини. Щорічно МІ вражає біля 17,3 млн людей вперше в житті [1 - 2]. Найбільша кількість інсультів реєструється в європейських країнах та США [3]. Дані ВООЗ свідчать, що МІ займає друге місце в структурі смертності населення планети. На його долю припадає приблизно 12% від загальної кількості смертей [7]. В Україні за даними Національної служби здоров’я біля 130 тис. осіб щороку вперше захворюють на МІ, а помирає внаслідок цього біля 30-35 тис. людей, що становить 13% від усіх смертей в країні.

Прогресуюче зростання кількості нових випадків МІ в усьому світі значною мірою пов’язано з постарінням населення та зростанням розповсюдженості факторів ризику інсульту [11]. Так найбільш висока захворюваність на МІ спостерігається серед осіб у віці від 60 до 75 років. Однак статистика останніх років свідчить про те, що інсульт сильно “помолодшав”. Дані епідеміологічних досліджень проведених у різних країнах світу свідчать, що в 2000 році у загальній структурі інсультів питома вага хворих у віці до 60 років становила біля 15-20 %, а в 2015 році цей показник склав вже 35% [13 - 14].

Найбільш поширеним серед усіх типів МІ є ішемічний інсульт. В Україні співвідношення ішемічних інсультів до геморагічних становить 4:1, а у розвинених країнах світу цей показник складає від 7:1 до 4:1 [13].

МІ є соціально значимою проблемою не тільки із-за високого показника смертності внаслідок нього, але і також із причини високої інвалідизації даних осіб. Результати багаточисленних досліджень свідчать, що третина хворих, які перенесли МІ, мають інвалідність та потребують сторонньої допомоги. Так до праці та свого звичного способу життя після МІ здатні повернутися лише 10-20% хворих, а серед осіб працездатного віку тільки 8% людей зберігають свою професійну придатність.

Інвалідизація внаслідок інсульту займає перше місце серед усіх причин первинної інвалідизації дорослого населення світу [19 - 21].

Близько 60% післяінсультних хворих страждають від рухових порушень, 18-20% - мають розлади мови, у багатьох хворих спостерігаються порушення ковтання, зору тощо [24]. Також однією з основних причин інвалідизації цих хворих є когнітивні та психоемоційні порушення [6;25 - 29].

Ступінь інвалідизації осіб із наслідками МІ напряму залежить від ступеня порушення їх функції та здатності людини до самообслуговування [22;23]. Тому одним із пріоритетних напрямків у сучасній неврології та реабілітаційній медицині є розробка нових та удосконалення вже існуючих методів, які сприяють відновленню післяінсультних хворих.

З розвитком нейрореабілітаційної медицини в клінічну практику увійшов такий термін як «біомаркер відновлення після інсульту». Згідно дефініції біомаркер відновлення після інсульту це - індикатор фізичного стану, який прогнозує результат захворювання та/або результат відновлення після МІ [99].

В 2017 році в журналі International Journal of Stroke було опубліковано узагальнені дані багатьох досліджень стосовно БВІ, які засновані на консенсусі Круглого столу по відновленню та реабілітації після інсульту [99]. Аналіз даної інформацію дозволив зробити висновок, що попри значну кількість проведених досліджень присвячених вивченню БВІ, ця проблема залишається актуальною донині [5]. На думку вчених першочерговим зааданням є визначення БВІ найбільш розповсюджених наслідків МІ, а саме: рухових, чутливих, мовних, когнітивних та психоемоційних порушень [99].

Визначення БВІ має важливе практичне та прогностичне значення, що дозволить значно покращити розробку індивідуальних реабілітаційних програм і тим самим підвищити результати відновлення у даної групи хворих.

Приймаючи до уваги важливість представлених аспектів, мета роботи полягала в підвищені ефективності реабілітації пацієнтів, що перенесли мозковий ішемічний інсульт шляхом визначення критеріїв прогнозу (біомаркерів) відновлення.

Для вирішення поставлених завдань було обстежено 116 пацієнтів (65 чоловіків та 51 жінка) у віці від 52 до 75 років у відновному періоді МПІІ. Середній вік хворих становив 61,4 ± 0,53 років. Контрольну групу склали 30 клінічно здорових осіб (18 (60%) чоловіків та 12 (40%) жінок) відповідного віку та статті у яких за даними анамнезу та неврологічного огляду не було виявлено ознак перенесеного порушення мозкового кровообігу. Середній вік осіб контрольної групи становив 61,07±0,75 років. При порівнянні груп за віком і статтю статистично значимих відмінностей не було виявлено.

Дослідження було проведено на базі відділення судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (м. Харків).

Відповідно до мети й завдань дослідження усі пацієнти з МПІІ були розподілені на дві групи залежно від виду реабілітаційного лікування. Першу групу (група 1) склали 66 пацієнтів (56,1 % чоловіків та 43,9 % жінок), середній вік становив 60,8 ± 0,63 років. Пацієнти даної групи отримували стандартну медикаментозну терапію в межах вторинної профілактики відповідно до Уніфікованого протоколу надання медичної допомоги хворим на мозковий інсульт (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 602 від 03.08.2012 року), а також проходили курс реабілітаційного лікування [33]. Останнє включало сесії з кінезіотерапії, ерготерапії, логопедичні заняття та за необхідністю хворі проходили психокорекційне та психотерапевтичне лікування. Реабілітаційні сесії відбувались п'ять разів на тиждень. Загальна тривалість курсу реабілітації становила двадцять один день. Ступінь та вид фізичного навантаження для кожного пацієнта визначався індивідуально з урахуванням його соматичного стану та виразності неврологічного дефіциту. Другу групу (група 2) склали 50 пацієнтів (56% чоловіків та 44% жінок), середній вік становив 61,98±0,48 років. Хворі даної групи під час усього періоду дослідження отримували лише стандартну медикаментозну терапію в межах вторинної профілактики відповідно до Уніфікованого протоколу надання медичної допомоги хворим на мозковий інсульт (Наказ Міністерства охорони здоров’я України № 602 від 03.08.2012 року) [33]. Усі пацієнти були проінформовані про важливість проходження фізичної реабілітації після інсульту та надали письмову згоду на участь у дослідженні.

Для оцінки ступеню тяжкості МІ в гострому періоді в дослідженні була використана шкала NIHSS. Середній бал за шкалою NIHSS серед пацієнтів групи 1 та групи 2 становив 14,24±0,49 та 13,88±0,59 відповідно (p=0,638).

Результати проведеного неврологічного огляду показали, що у всіх хворих вогнищева неврологічна симптоматика відповідала ураженому судинному басейну. Провідними клінічними синдромами, виявленими при дослідженні, були рухові розлади, порушення вищих мозкових функцій, ураження черепних нервів та чутливі порушення. Враховуючи той факт, що в дослідженні приймали участь виключно пацієнти з півкульовою локалізацією інфаркту мозку, у хворих була відсутня стовбурова симптоматика у вигляді бульбарних порушень, альтернуючих синдромів, а наявні вестибуло-мозочкові порушення були обумовлені хронічною ішемією головного мозку.

В ході дослідження у пацієнтів були встановлені фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань, які обумовлювали появу порушення мозкового кровообігу. Аналіз отриманих даних показав, що 57 (49,1%) пацієнтів мали 3 і більше фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань, 36 (31,0%) осіб - 2 та у 23 (19,9%) осіб був наявний 1 фактор ризику.

Після проведеного комплексного клінічного, лабораторного та інструментального дослідження у пацієнтів були встановлені патогенетичні підтипи МІ. Так у 75 (65%) пацієнтів було верифіковано атеротромботичний підтип МІ, у 38 (33%) пацієнтів - кардіоемболічний підтип та у 3 (2%) пацієнтів - криптогенний МІ.

На основі клінічних та нейровізуалізаційних досліджень було встановлено локалізацію та розмір вогнища ураження. В лівій гемісфері головного мозку вогнища інсульту спостерігались у 38 (32,8%) пацієнтів групи 1 і 31(26,7%) пацієнта групи 2. У 28 (24,1%) пацієнтів групи 1 і 19 (16,4%) пацієнтів групи 2 вогнище інсульту було локалізовано в правій гемісфері головного мозку. Серед пацієнтів обох груп переважали особи зі середнім розміром вогнища інсульту – 94 (81%) осіб. Великий та обширний розмір вогнища ураження було виявлено у 3 (11,2%) і 9 (7,8%) пацієнтів відповідно.

Оцінка даних нейровізуалізацій показала, що у 102 (87,9%) пацієнтів спостерігались ознаки наявності лейкоареозу різного ступеня вираженості за шкалою Фазекас. Так у 58 (50,0%) пацієнтів були наявні вогнища лейкоареозу третього ступеня, у 24 (20,7%) – другого та у 20 (17,2%) – першого ступеня. Серед пацієнтів обох груп тільки у 14 (12,1%) ознаки лейкоареозу були відсутні.

З метою вивчення клініконеврологічних особливостей рухових порушень і розладів функціональної спроможності пацієнтів та визначення факторів, які впливають на їх вираженість в досліджені було проведено оцінку м'язової сили та м'язового тонусу. Виявлено, що переважна більшість пацієнтів (56,0%) мали спастичний парез помірного ступеню вираженості (середній бал м'язової сили - 2,27±0,06, середній бал за mAS - 1,38±0,05) та помірний ступінь інвалідизації (середній бал за Bartel ADL Index - 56,39±1,23). Результати проведеної оцінки залежності в повсякденній діяльності за mRS показали, що тільки 10,3% пацієнтів мали легке порушення функціональної спроможності, а у 52,6 % хворих було діагностовано помірне та у 37,1% помірно-тяжке порушення функціональної спроможності (середній бал за mRS - 3,28±0,05).

З метою більш глибшого аналізу і виявлення факторів, які впливають на ступінь функціональних розладів було проведено кореляційний аналіз. Аналіз взаємозв'язку між ступенем післяінсультних функціональних розладів та ступенем важкості інсульту за NIHSS показав, що між бальною оцінкою за NIHSS та ступенем недієздатності за mRS існує сильний позитивний зв'язок (коефіцієнт кореляції τ=+0,751, $p<0{,}001$). Також було встановлено наявність асоціативного зв'язку слабкої сили (V Cramer`s =0,296, p=0,006), що вказував на вищу тяжкість за mRS серед осіб чоловічої статі.

Було проаналізовано залежність показників недієздатності пацієнтів першої та другої груп за mRS від наступних показників: вік пацієнтів, розмір вогнища інсульту, наявність вогнищ лейкоареозу та ступінь їх вираженості, кількість факторів ризику. Проведений аналіз показав наявність позитивного кореляційного зв'язку середньої сили, що вказує на зростання ступеня тяжкості за mRS при збільшенні віку хворого ($\tau=+0,309$, $p=0,014$), більшому розмірі вогнища інсульту ($\tau=+0,487$, $p=0,007$), вищому ступені лейкоареозу ($\tau=+0,429$, $p=0,003$) та зростанні кількості факторів ризику ($\tau=+0,585$, $p=0,017$).

Дослідження когнітивних порушень та визначення факторів, які впливають на їх вираженість у пацієнтів показало, що в обох групах переважали особи з когнітивними розладами помірного ступеня вираженості (середній бал за MMSE - 25,1±0,10). Так серед пацієнтів обох групах у 7 (6,0 %) був відсутній когнітивний дефіцит, у 30 (25,9%) було діагностовано легкі когнітивні порушення, а у 79 (68,1%) – помірні когнітивні порушення. Середній бал за MMSE серед пацієнтів групи 1 складав 24,99±0,15, серед пацієнтів групи 2 - 25,20±0,20 ($p=0,734$). В структурі порушень когнітивних функцій у пацієнтів були вербально-мнестичні розлади, які проявлялись у вигляді звуження об'ємів безпосереднього та відстроченого запам'ятовування, зниження його міцності та дефектів селективності. Також були виявлені порушення лічильних операцій, що проявлялись у вигляді помилок переважно амнестичного типу, інверсій лічильних програм, уповільнення темпу здійснення лічильних операцій у кінці відліку. Дані помилки свідчали про зниження розумової працездатності, підвищену стомлюваність та виснажливість психічних процесів у пацієнтів. Часткове дезорієнтування у даних хворих також було пов'язане з амнестичними порушеннями. Також у пацієнтів мали місце порушення перцептивно–гностичної сфери. Більш детальне вивчення вербальної пам'яті з використанням тесту «запам'ятовування 10 слів» показало, що у хворих було помірне звуження обсягів та зниження міцності довільного запам'ятовування. У пацієнтів обох груп на початку дослідження об'єм безпосереднього запам'ятовування становив 4,07±0,02 слів, відстроченого – 5,01±0,26 слів. В контрольній групі дані показники відповідали нормі та становили 7,01±0,14 та 8,02±0,11 слів відповідно. Оцінка порушення виконавчих функцій за FAB тестом показала наявність когнітивних розладів помірного ступеня у пацієнтів обох груп (середній бал -

13,11±0,17). Проведений кореляційний аналіз показав наявність сильного позитивного зв'язоку між показниками MMSE та кількісним вмістом Beta-NGF у сироватці крові ($R=+0,742$, $p<0,001$). Отримані дані свідчать, що показник стану когнітивних функцій у пацієнтів на пряму залежав від рівня кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові даних осіб.

За результатами оцінки психоемоційного стану пацієнтів було встановлено, що на початку дослідження у 105 (90,5%) були легкі депресивні порушення, а у 11 (9,5%) депресивні порушення середнього ступеню тяжкості (середній бал за HDRS - 11,69±0,26). Встановлено позитивну кореляцію середньої сили між вираженістю депресивних порушень та ступенем порушення мобільності і самостійного функціонування ($R=+0,574$, $p<0,001$), а також між вираженістю депресивних порушень та ступенем спастичності ($R=+0,385$, $p<0,001$), що вказує на більш виражені ознаки депресивних порушень у пацієнтів з вищим ступенем порушення мобільності та спастичності. Також найбільш високий показник кореляції встановлено між ступенем тяжкості парезу та вираженістю депресивних проявів, а саме зворотня кореляція середньої сили ($R=-0,643$, $p=0,038$), що вказує на збільшення вираженості депресивних порушень при збільшенні тяжкості парезу. Також було проаналізовано залежність вираженості депресивних порушень у пацієнтів за HDRS від наступних показників: віку пацієнта, розміру вогнища інсульту, наявності вогнищ лейкоареозу та ступеню їх вираженості, кількості факторів ризику серцево-судиних захворювань. Виявлено позитивну кореляцію середньої сили між вираженістю депресивних ознак та віком хворого ($R=+0,405$, $p<0,001$), що вказує на погіршення психоемоційного стану при старінні. Виявлено середньої сили позитивну кореляцію між тяжкістю депресивних ознак із розміром вогнища інсульту ($R=+0,463$, $p<0,001$) та кількістю факторів ризику ($R=+0,416$, $p<0,001$), а також слабкої сили із ступенем лейкоареозу ($R=+0,223$, $p=0,016$), що підтверджує роль МІ у виникненні зазначеного афективного порушення. Встановлено, що середній бал за HDRS у чоловіків становив 10,96±0,26, а у жінок 12,22±0,34 балів. Отримані дані свідчать на корить того, що депресивні порушення були більш виражені в осіб жіночої статі (p=0,006).

Оцінка рівня тривоги у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді показала, що низький рівень реактивної та особистісної тривоги мали 4,3% та 6,9% осіб відповідно. У переважної більшості хворих було діагностовано середній рівень реактивної та особистісної тривоги (95,7% та 93,1% відповідно). Середній бал за STAI SA становив 36,84±0,43, STAI TA - 35,2±0,49. Оцінка взаємозв'язку між показниками депресивних порушень за HDRS та тривоги за STAI SA, STAI TA показала, що у пацієнтів був наявний сильний позитивний кореляційний зв'язок між показниками депресивних розладів та реактивної тривоги (R=+0,798, p<0,001), а також середньої сили позитивний кореляційний зв'язок між показниками депресивних розладів та особистісної тривоги (R=+0,513, p<0,001).

Встановлено, що динамічні зміни показників відновлення моторних функцій та функціональної незалежності осіб у відновному періоді МПІІ спостерігались впродовж усього періоду дослідження. Покращення стану рухових функцій у пацієнтів переважно відбувалось за рахунок збільшення м'язової сили та зменшення проявів спастичності.

Результати аналізу показали, що наприкінці дослідження в групі 1 відновлення рухових функцій та функціональної спроможності відбувалось достовірно швидше за наступними показниками оцінки: м'язової сили (p<0,001), спастичності за mAS (p=0,002), активності у щоденному житті за Barthel ADL Index (p=0,002), функціональної спроможності за mRS (p<0,001).

По завершенню дослідження аналіз результатів оцінки стану когнітивних функцій пацієнтів показав, що достовірні (p=0,003) динамічні зміни у вигляді зменшення показників ступеня тяжкості когнітивних порушень спостерігались лише в групі 1. При порівнянні динаміки змін (Δ) середніх значень показників MMSE було встановлено, що протягом дослідження в середньому бал за MMSE в групі 1 збільшився на 1,62±0,13 та на 1,14±0,29 в групі 2 (p<0,001). Отримані дані свідчать на користь того, що відновлення когнітивних функцій в групі 1 відбувалось достовірно швидше та з покращеннями.

Покращення психоемоційного стану пацієнтів відбувалось за рахунок зменшення проявів депресивних симптомів та тривоги. По завершенню дослідження порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників депресивних порушень за HDRS показало, що в середньому бал в групі 1 зменшився на 2,85±0,21, а в групі 2 - на 1,17±0,10. Таким чином, встановлено, що достовірно швидше ($p<0{,}001$) зменшувалися прояви депресії у пацієнтів, які проходили реабілітацію. Порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників тривоги за шкалою Спілбергера - Ханіна по завершенню дослідження показало, що в групі 1 середній бал за STAI SA зменшився на 6,97±1,12 та 2,13±0,84 в групі 2, STAI TA – на 5,72±2,14 в групі 1 та на 1,39±0,71 – в групі 2. Отримані дані свідчать, що достовірно швидше зменшувалися прояви реактивної ($p<0{,}001$) та особистісної ($p<0{,}001$) тривоги в групі 1.

Аналіз порівняння динаміки змін (Δ) середніх значень показників кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові пацієнтів показав, що достовірно ($p<0{,}001$) швидше збільшення нейротрофічного фактору було зареєстровано лише у осіб, які пройшли курс реабілітаційного лікування. Так середній показник кількісного вмісту Beta-NGF в групі 1 в період між візитом 1 та 2 в середньому збільшувався на 19,84±0,33 пг/мл, в групі 2 – на 1,04±0,11 пг/мл.

Отримані в ході дослідження результати регресійного аналізу дозволили виявити найбільш впливові біомаркери, що визначають відновлення порушених функцій у хворих із МПІІ.

Було встановлено, що в якості біомаркера відновлення моторних функцій та функціональної незалежності у осіб із МПІІ у відновному періоді можуть виступати наступні показники: бал за NIHSS (з підвищенням балу знижується рівень відновлення за Barthel ADL Index, в середньому на 4,31±1,23 бали на кожен бал за NIHSS), розмір вогнища інсульту (зниження динаміки відновлення за Barthel ADL Index на 3,25±0,27 бала при збільшенні розмірів вогнища на кожну ступінь), вік пацієнта (зниження динаміки відновлення за Barthel ADL Index на 1,13±0,18 бала на кожен додатковий рік життя, якщо вік хворого становить більше 52 років), показник кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові (зростання динаміки відновлення за Barthel ADL Index на 0,71±0,09 бала на кожен пг/мл Beta-NGF), кількість факторів ризику серцево-судинних захворювань (зниження динаміки відновлення за Barthel ADL Index на 2,72±0,41 бала на кожен фактор, якщо їх кількість становить ≥ 3), показник ступеню вираженості депресивних порушень за HDRS (зниження динаміки відновлення за Barthel ADL Index на 1,79±0,33 бала на кожен додатковий бал, який не відповідає нормі за HDRS), показник вираженості реактивної тривоги за STAI SA (зниження динаміки відновлення за Barthel ADL Index на 0,98±0,24 бала на кожен додатковий бал, який не відповідає нормі за STAI SA).

Встановлено, що в якості біомаркера відновлення когнітивних функцій у пацієнтів у відновному періоді МПІІ можуть виступати наступні показники: кількісний вміст Beta-NGF у сироватці крові (зростання динаміки відновлення за MMSE на 0,42±0,07 бали на кожен пг/мл Beta-NGF) ступінь лейкоареозу за шкалою Фазекас (зменшення динаміка відновлення за MMSE на 1,24±0,85 бала на кожну ступінь лейкоареозу), сторона локалізації вогнища ураження (зростання динаміка відновлення за MMSE на 1,13±0,46 бала при локалізації інсульту у правій гемісфері), показник депресивних порушень за HDRS (зменшення динаміка відновлення на 0,06±0,02 бала за MMSE на кожен додатковий бал, який не відповідає нормі за HDRS), бал за Barthel ADL Index (зростання динаміка відновлення на 0,68±0,36 бала за MMSE на кожен додатковий бал за Barthel ADL Index), вік пацієнта (зниження динаміки відновлення на 0,10±0,02 бали за MMSE на кожен додатковий рік життя пацієнта, якщо вік хворого становить більше 52 років).

Встановлено, що в якості біомаркера, що прогнозує зміни вираженості депресивних порушень за HDRS у пацієнтів у відновному періоді МПІІ можуть виступати наступні показники: бал за Barthel ADL Index у відновному періоді МІ (ознаки депресивних порушень зменшувались на 1,44±0,48 бала на кожен додатковий бал Barthel ADL Index), бал за NIHSS (зниження динаміки регресії депресивних порушень на 0,84±0,29 бала на кожен додатковий бал NIHSS), вік пацієнта (зниження динаміки регресії депресивних порушень на 0,86±0,12 бала на кожен додатковий рік життя пацієнта, якщо вік хворого становить більше 52 років), оцінка функціональної спроможності за mRS (зменшення динаміки регресії депресивних порушень на 2,33±0,71 бала на кожен бал за mRS), сторона локалізації інсульту (правобічна локалізація вогнища обумовлювала зменшення динаміки регресії депресивних порушень на 3,72±1,82 бала).

В якості біомаркера, що прогнозує зменшення вираженості реактивної тривоги за STAI SA можуть виступати наступні показники: оцінка функціональної спроможності за mRS (зменшення динаміки регресії реактивної тривоги на 4,83±1,21 бала на кожен бал за mRS) та вираженість тяжкості інсульту за NIHSS (зменшення динаміки регресії реактивної тривоги на 0,78±0,34 бали на кожен бал NIHSS).

Проаналізовано роль нейротрофічного фактору Beta-NGF у прогнозуванні відновлення рухових функцій та функціональної спроможності, когнітивних функцій і психоемоційного стану у пацієнтів у відновному періоді МПІІ. На початку дослідження кількісний вміст Beta-NGF у сироватці крові у пацієнтів із МПІІ становив 89,82+1,90 пг/мл, у осіб контрольної групи 114,50±1,94 пг/мл. Аналіз отриманих результатів показав, що у пацієнтів із МПІІ відмічалось достовірне зниження вмісту нейротрофічного фактору росту нейронів у крові на відміну від осіб контрольної групи ($p<0,01$). Також виявлено, що його рівень був достовірно нижчий ($p=0,011$) у пацієнтів, які страждали цукровим діабетом 2 типу. Так вміст Beta-NGF у сироватці крові пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу становив 81,22±3,48 пг/мл, а у пацієнтів, які не мали даного захворювання - 112,33±6,03 пг/мл. Таким чином, було встановлено зв’язок між зниження рівня Beta-NGF у сироватці крові та наявністю цукрового діабету 2 типу у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді. Було виявлено сильний позитивний зв'язок між показниками MMSE та кількісним вмістом Beta-NGF у сироватці крові у пацієнтів ($R=+0,742$, $p<0,001$). Отримані дані свідчать, що показник стану когнітивних функцій у пацієнтів на пряму залежав від рівня кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові даних хворих. Було встановлено приріст динаміки відновлення когнітивних функцій за MMSE на 0,42±0,07 бала на кожен додатковий пг/мл Beta-NGF. Також було визначено, що нейротрофічний фактор Beta-NGF може виступати в якості біомаркера прогнозу відновлення моторних функцій і функціональної незалежності пацієнтів із МПІІ (в середньому динаміка відновлення функцій за Barthel ADL Index зростала на 0,71±0,09 бала на кожен пг/мл Beta-NGF). В ході дослідження достовірні динамічні зміни показників кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові пацієнтів були зареєстровані лише серед осіб, які пройшли курс стаціонарного реабілітаційного лікування ($p<0,001$). Так показник кількісного вмісту Beta-NGF в групі 1 в період між візитом 1 та 2 в середньому збільшився на 19,84±0,33 пг/мл, в групі 2 – на 1,04±0,11 пг/мл.

Таким чином, на основі отриманих даних запропоновані критерії (біомаркери) для прогнозування відновлення рухових функцій та функціональної спроможності, когнітивних функцій і психоемоційного стану у пацієнтів із МПІІ у відновному періоді. Встановлено, що дослідження кількісного вмісту нейротрофічного фактору Beta-NGF у сироватці крові дозволяє пояснити стан порушення когнітивних функцій у пацієнтів із наслідками МПІІ. Застосування реабілітаційної терапії дозволяє підвищити ефективність і темп відновлення порушених функцій внаслідок інсульту, а також сприяє збільшенню кількісного вмісту нейротрофічного фактору Beta-NGF у сироватці крові пацієнтів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретично узагальненні дані актуального напрямку в неврології та реабілітаційній медицині, що полягають у визначені факторів, які впливають на вираженість порушення рухових функцій і функціональної спроможності, когнітивних функцій і психоемоційного стану та визначені біомаркери прогнозу відновлення даних функцій у пацієнтів у відновному періоді МПІІ.

1. Встановлено, що пацієнти із МПІІ у відновному періоді мали рухові порушення у вигляді спастичного парезу помірного ступеню (середній бал м'язової сили - 2,27±0,06, середній бал за mAS -1,38±0,05) та помірний ступінь інвалідизації (середній бал за Bartel ADL Index - 56,39±1,23) і помірні порушення функціональної спроможності за mRS (середній бал за mRS - 3,28±0,05). Виявлено, що на вираженість рухових порушень впливали такі показники як: ступінь тяжкості інсульту за NIHSS ($p<0,001$), чоловіча стать ($p=0,006$).

2. В структурі когнітивних порушень у пацієнтів переважали вербально-мнестичні розлади у вигляді звуження об'ємів безпосереднього і відстроченого запам'ятовування, зниження його міцності та дефектів селективності, порушення лічильних операцій, порушення перцептивно–гностичної сфери. Середній бал за MMSE становив 25,1±0,10, що відповідає когнітивним розладам помірного ступеня враженості. Встановлено, що порушення когнітивних функцій (за MMSE) у пацієнтів напряму залежали від рівня Beta-NGF ($R=+0,742$, $p<0,001$).

3. Встановлено, що 90,5% пацієнтів у відновному періоді МПІІ мали легкі депресивні порушення, 9,5% пацієнтів - середнього ступеню (середній бал за HDRS - 11,69±0,26). Збільшення проявів депресії було пов'язано із зростанням таких показників як: ступеню парезу ($p=0,038$), віку пацієнта ($p<0,001$), розміру вогнища інсульту ($p<0,001$), кількості факторів ризику серцево-судинних захворювань ($p<0,001$), ступеню лейкоареозу ($p=0,016$). Виявлено, що

депресивні порушення були більш виражені в осіб жіночої статі (p=0,006). Тривожні переживання різної інтенсивності та змісту були характерні для хворих у відновному періоді МПІІ. Домінуючими були ознаки реактивної тривоги середнього рівня (95,7% пацієнтів) на тлі особистісної тривожності теж середнього рівня (93,1% хворих). Встановлено, що збільшення проявів тривоги було пов'язано із зростанням проявів депресивних порушень (p<0,001).

4. Доведено, що під впливом реабілітації відновлення рухових функцій, функціональної спроможності, когнітивних функцій і психоемоційного стану відбувалась достовірно швидше за наступними показниками оцінки: м'язової сили (p<0,001), спастичності за mAS (p=0,002), активності у щоденному житті за Barthel ADL Index (p=0,002), функціональної спроможності за mRS (p<0,001), стану когнітивних функцій за MMSE (p<0,001), депресії за HDRS (p<0,001), тривоги за STAI SA (p<0,001) та STAI TA (p<0,001). Встановлено, що реабілітація сприяє достовірному (p<0,001) збільшенню кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові.

5. Встановлено, що біомаркерами прогнозу відновлення рухових функцій і функціональної незалежності у пацієнтів у відновному періоді МПІІ є наступні показники: бал за NIHSS, розмір вогнища інсульту, вік пацієнта, показник кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові, кількість факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, показник рівня депресії за HDRS, показник реактивної тривоги за STAI SA.

6. Встановлено, що біомаркерами прогнозу відновлення когнітивних функцій у пацієнтів у відновному періоді МПІІ є такі показники: кількісний вміст Beta-NGF у сироватці крові, ступінь лейкоареозу за шкалою Фазекас, сторона локалізації вогнища інсульту, показник рівня депресії за HDRS, бал за Barthel ADL Index, вік пацієнта.

7. Встановлено, що біомаркерами прогнозу відновлення психоемоційного стану, а саме зниження проявів депресії, у пацієнтів у відновному періоді МПІІ є: бал за Barthel ADL Index, бал за NIHSS, вік пацієнта, оцінка за mRS, сторона

локалізації інсульту. Біомаркерами, що прогнозують зменшення вираженості реактивної тривоги за STAI SA є: оцінка за mRS, бал за NIHSS.

8. Визначено, що нейротрофічний фактор Beta-NGF може бути прогностичним біомаркером відновлення когнітивних і рухових функцій та функціональної незалежності. Встановлено, що приріст динаміки відновлення когнітивних функцій за MMSE становив 0,42±0,07 бали на кожен додатковий пг/мл Beta-NGF ($p=0{,}013$). Визначено, що в середньому динаміка відновлення за Barthel ADL Index зростала на 0,71±0,09 бали на кожен пг/мл Beta-NGF ($p=0{,}029$). Встановлено, що достовірне ($p<0{,}001$) збільшення кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові було лише у пацієнтів, які пройшли курс реабілітації.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою прогнозування відновлення рухових функцій і функціональної спроможності, когнітивних функцій та психоемоційного стану у пацієнтів у відновному періоді МПІІ рекомендовано визначати наступні біомаркери: бал за NIHSS, розмір і локалізація вогнища інсульту, ступінь лейкоареозу за шкалою Фазекас, вік та стать пацієнта, кількість факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, бал за Barthel ADL Index, оцінка за mRS, показник кількісного вмісту Beta-NGF у сироватці крові, показник депресії за HDRS, показник реактивної тривоги за STAI SA.

2. Запропоновані прогностичні біомаркери рекомендовано використовувати в практичній діяльності членам мультидисциплінарної реабілітаційної бригади при постановці мети та складанні реабілітаційної програми для пацієнтів у відновному періоді МПІІ.

3. У пацієнтів у відновному періоді МПІІ рекомендовано визначати кількісний вміст нейротрофічного фактору Beta-NGF у сироватці крові з метою об'єктивізації стану порушених когнітивних функцій та в якості біомаркеру відновлення рухових функцій і функціональної незалежності.

4. З метою підвищення ефективності та темпів відновлення рухових функцій і функціональної спроможності, когнітивних функцій та психоемоційного стану, а також із метою збільшення кількісного рівня неротрофічного фактору Beta-NGF рекомендовано застосування реабілітації усім пацієнтам у відновному періоді МПІІ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Fartushna OYe, Vinychuk SM. Tranzytorni ishemichni ataky [Transient Ischemic Attacks]. Kyiv: PH «Avitsena»; 2014. 216 p.
2. Fartushna OYe, Vinychuk SM. Brain injury in patients with acute TIA: clinical features in different TIA subtypes. Int Neurol J. 2017;3(89):13-8.
3. Wolfe CD. The impact of stroke. Br Med Bull. 2000;56(2):275-86. DOI: 10.1258/0007142001903120
4. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Internet]. World Health Organization, Geneva, Switzerland; 2016 [cited 2022 Nov 20]. 121 p. Available from: https://mail.google.com/mail/u/0/#inbox/QgrcJHrhxBSKPQRHpvLvgTLzzQXTKWwMNkb?projector=1&messagePartId=0.1
5. Thrift AG, Cadilhac DA, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, et al. Global stroke statistics. Int J Stroke. 2014;9(1):6-18. DOI: 10.1111/ijs.12245
6. Fegin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. Neuroepidemiology. 2015;45(3):161-76. DOI: 10.1159/000441085
7. Купко Н. Інсульт шляхи подолання проблеми світового масштабу. Здоров’я України. 2020;1(52):12-5.
8. Feigin VL. Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: Assessing the past, the present, and envisioning the future. Int J of Stroke. 2019;13(9):20-36. DOI: 10.1177/1747493019832996
9. Міщенко ТС. Вторинна профілактика інсульту в питаннях та відповідях. Здоров’я України. 2018;1:20-1.
10. Wafa HA, Wolfe CD, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of

Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. Stroke. 2020 Aug;51(8):2418-27. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029606

11. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Langet. 2010;376(9735):112-23. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3

12. Lees KR, Caso V, Fischer U, Tatlisumak T; Executive Committee and Board of the European Stroke Organisation. Launching the European Stroke Journal: The European Stroke Organisation perspective. Eur Stroke J. 2016 Mar;1(1):4-5. DOI: 10.1177/2396987316630463

13. Зозуля ІС, Зозуля АІ. Епідеміологія церебральних захворювань в Україні. Укр. часопис. 2011;5:38-41.

14. Krueger H, Lindsay P, Cote R, Kapral MK, Kaczorowski J, Hill MD. Cost avoidance associated with optimal stroke care. Stroke. 2012;43:2198-206. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.646091

15. Міщенко ТС, Зозуля ЮП. Проблеми судинно-церебральної патології та шляхи їх вирішення. Журн. Нац. акад. мед. наук України. 2011;17(1):19-25.

16. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics – 2008 Update: A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2008 Jan 29;117(4):e25-146. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187998

17. Das AS, Regenhardt RW, Feske SK, Gurol ME. Treatment Approaches to Lacunar Stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019 Aug;28(8):2055-78. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.004

18. Kirchhof P, Adamou A, Knight E, Lip GY, Norrving B, Pouvourville G, et. al. How can we avoid a stroke crisis? Working group report: stroke prevention in patients with atrial fibrillation [Internet]. Dec 2009. [cited 2022 Nov 20]. 83 p. Available from: https://www.stopafib.org/downloads/News221.pdf

19. Jönsson AC, Delavaran H, Iwarsson S, Ståhl A, Norrving B, Lindgren A.

Functional status and patient-reported outcome 10 years after stroke. Stroke. 2014 Jun;45(6):1784-90. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005164

20. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Anderson CS. Long-term disability after first-stroke and related prognostic factors in the perth community stoke studu, 1989-1990. Stroke. 2002 Apr;33(4):1034-40. DOI: 10.1161/01.str.0000012515.66889.24

21. Bogouslavsky J, Auri J, Kimura J. Stroke and neurology: a plea from the WFN. Lancet Neurol. 2003;2:212-3. DOI: 10.1016/s1474-4422(03)00347-8

22. Vera R, Lago A, Fuentes B, Gállego J, Tejada J, Casado I, et al. In-hospital stroke: a multi- center prospective registry. Eur J Neurol. 2011 Jan;18(1):170-6. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03105.x

23. Голик ВА, Мороз ЕН, Погорелова СА. Использование международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья в экспертной неврологической практике. Міжнар. невролог. журнал. 2011;5(43):136-42.

24. Bernahard J, English C, Johnson L, Cumming TB. Early mobilizizatoon after stroke. Stroke. 2015;46:1141-6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007434

25. Дубенко АЕ, Коростий ВИ, Литовченко ТА. Диагностика и лечение когнитивных нарушений. Реалии и перспективы. Здоровье Украины. 2011;4(19):24-6.

26. Мищенко ТС, Чемер НМ, Московко СП. Оценка качества оказания инсультной помощи в стационарах по данным реестра RES-Q. Междунар. невролог. журнал. 2020;16(1):10-6.

27. Міщенко ТС, Здесенко ІВ, Нікішкова ІН. Клінічні аспекти постінсультних когнітивних порушень. Міжнар. невролог. журнал. 2015;7:35-41.

28. Стоянов АН, Пулык АР, Храмцов ДН. Возможности реабилитации постинсультных когнитивных нарушений. Укр. вісн. психоневрології. 2017;25(Вип. 3):108-10.

29. Delva M, Lytvynenko N, Delva I. Factor associated the time-based phenomenology of post-stroke fatigue over the first year after stroke occurrence.

Geoggain medical news. 2018;279:92-7.
30. Edwardson M. Ischemic stroke prognosis in adults. UpToDate [Internet]. [cited 2022 Nov 20]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/ischemic-stroke-prognosis-in-adults
31. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. Lancet Neurol. 2010 Jan;9(1):36. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70353-9
32. Мищенко ТС, Мищенко ВН. Неврология в вопросах и ответах: справ. издание. 5-е изд. Киев: Здоров'я України; 2018. 340 с.
33. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація) [Інтернет]. Наказ МОЗ України 03.08.2012 № 602. 2012 [цитовано 2022 Листоп 20]. 120 с. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2019/11/2012_602dod4ykpmd.pdf
34. Schulz UG, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. Stroke. 2003;34(8):2050-9. DOI: 10.1161/01. STR.0000079818.08343.8C
35. Dennis MS, Bamford IM, Sandercock PA, Warlow CP. A comparison of risk factors andprognosis for transient ischemic attacks and minor ischemic strokes. The Oxfordshire Coomunity Stroke Project. Stroke. 1989;20(11):1494-9. DOI: 10.1161/01.str.20.11.1494
36. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017;390(10100):1345-422. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32366-8
37. Stevens E, McKevitt C, Emmett E, Wolfe CD, Wang Y. The burden of stroke in Europe. Report. King`s College London. Stroke Alliance for Europe (SAFE) [Internet]. 2017 [cited 2022 Nov 20]. 131 p. Available from: www.strokeeurope.eu/downloads/TheBurdenOfStrokeInEurope Report.pdf
38. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. Br Med J

(Clin Res Ed). 1981;282(6279):1847-51. DOI: 10.1136/bmj.282.6279.1847

39. World Health Organization. WHO global report on trends in preva lence of tobacco smoking [Internet]. 2015 [cited 2022 Nov 20]. Available from: http://apps.who.int/iris/bit stream/10665/156262/1/978924156 4922_eng.pdf.ua.1

40. Европейская стратегия борьбы против табака. Копенгаген, Европейское региональное бюро ВОЗ [Internet]. 2002 [cited 2022 Nov 20]. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_敶le/0020/68105/e77976r.pdf

41. Kleine-Weber H, Schroeder S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020;181:271-80. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052

42. Qureshi AI, Abd-Allah F, Al-Senani F, Aytac E, Borhani-Haghighi A, Ciccone A, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection Am J Emerg Med. 2020 Jul;38(7):1548.e5-1548.e7. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.018

43. Karabulut AB, Kiran TR, Bolayir A. Complications related to COVID-19 infection in neurological diseases. Cumhuriyet Med J. 2021;43(4):314-22. DOI: 10.7197/cmj.1020857

44. Fridman S, Bres Bullrich M, Jimenez-Ruiz A, Costantini P, Shah P, Just C, et al. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: Systematic review and newly reported cases. Neurology. 2020 Dec 15;95(24):e3373-85. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010851

45. Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. Nat Rev Neurol. 2011 Feb;7(2):76-85. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.200

46. Alawieh A, Zhao J, Feng W. Factors affecting post-stroke motor recovery: Implications on neurotherapy after brain injury. Behav Brain Res. 2018 Mar 15;340:94-101. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.08.029

47. Coutts SB. Preventing unnecessary disability after stroke in Scotland. Lancet. 2019 Oct 5;394(10205):1225-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31394-7

48. Markus HS. Reducing disability after stroke. Int J Stroke. 2022 Mar;17(3):249-

50. DOI: 10.1177/17474930221080904
49. Ay H, Bernner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of stkoke system. Stroke 2007;38(11):2979-84. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.490896
50. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. Circulation Research. 2017 Feb;120(Issue 3):514-26. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407
51. Yaghi S, Raz E, Yang D, Cutting S, Mac Grory B, Elkind MS, et al. Lacunar stroke: mechanisms and therapeutic implications. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021;92:823-30. DOI: 10.1136/jnnp-2021-326308
52. Yaghi S, Elkind MS. Cryptogenic stroke: A diagnostic challenge. Neurol Clin Pract. 2014 Oct;4(5):386-93. DOI: 10.1212%2FCPJ.0000000000000086
53. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. Atrial Septal Aneurysm. Stroke. 2002 Mar;33(3):706-11. DOI: 10.1161/hs0302.104543
54. Helms J, Kremer S, Merdji H. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med. 2020;382(23):2268-70. DOI: 10.1056/NEJMc200859
55. Nguyen-Huynh MN, Tang XN, Vinson DR, Flint AC, Alexander JG, Meighan M, et al. Acute Stroke Presentation, Care, and Outcomes in Community Hospitals in Northern California During the COVID-19 Pandemic. Stroke. 2020 Oct;51(10):2918-24. DOI: 10.1161/strokeaha.120.031099
56. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. Stroke Vasc Neurol. 2020 Sep;5(3):279-84. DOI: 10.1136/svn-2020-000431
57. Niu J, Shen L, Huang B, Ye F, Zhao L, Wang H, et al. Non-invasive bioluminescence imaging of HCoV-OC43 infection and therapy in the central nervous system of live mice. Antiviral Res. 2020 Jan;173:104646. DOI:10.1016/j.antiviral.2019.104646
58. Міщенко ТС, Міщенко ВН. Неврологічні ускладнення у пацієнтів з COVID- 19. Психіатрія, неврологія та мед. психологія. 2021;16:23-33.

59. Герасимчук ВР, Гриб ВА. Півкульні особливості розвитку когнітивних та емоційних порушень у хворих у ранньому відновному періоді ішемічного інсульту. Междунар. невролог. журнал. 2015;3(73):122-7.

60. Stevens E, Emmett E, Wang Y, McKevitt C, Wolfe C. The Burden of Stroke in Europe. Report King's College in London for the SAFE. London: Stroke Association House; 2016. 30 p.

61. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. Nature Rev Neurosci. 2009;10:861-72. DOI:10.1038/nrn2735

62. Del Zoppo GJ. Stroke and endovascular protection. N Engl J Med. 2006;354(6):353-5. DOI: 10.1056/NEJMp058312

63. Donnan GA. The Ischemic Penumbra. NY: Informa Healthcare; 2007. 321 p.

64. Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, O'Brien C, Sanger TD, Trojanowski JQ, et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. Brain. 2011 Jun;134 (Pt 6):1591-609. DOI: 10.1093/brain/awr039

65. Bherer L. Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise. Ann N Y Acad Sci. 2015 Mar;1337:1-6. DOI:10.1111/nyas.12682

66. Johansson BB. Brain plasticity and stroke rehabilitation. Stroke. 2000;20:223-30.

67. Nudo RJ. Postinfarct cortical plasticity and behavioral recovery. Stroke. 2007 Feb;38(2 Suppl):840-5. DOI:10.1161/01.STR.0000247943.12887.d2

68. Stroemer RP, Kent TA, Hulsebosch CE. Acute increase in expression of growth associated protein GAP-43 following cortical ischemia in rat. Neurosci Lett. 1993;162(1-2):51-4. DOI: 10.1016/0304-3940(93)90557-2

69. Li S, Carmichael ST. Growth-associated gene and protein expression in the region of axonal sprouting in the aged brain after stroke. Neurobiol Dis. 2006 Aug;23(2):362-73. DOI:10.1016/j.nbd.2006.03.011

70. Shaffer J. Neuroplasticity and Clinical Practice: Building Brain Power for Health. Front Psychol. 2016 Jul 26;7:1118. DOI:10.3389/fpsyg.2016.01118

71. Pekna M, Pekny M, Nilsson M. Modulation of neural plasticity as a basis for

stroke rehabilitation. Stroke. 2012. Oct; 43(10):2819-28. DOI:10.1161/STROKEAHA.112.654228

72. Черненко МЕ, Вовк ВИ. Нейропластичность: от Сантьяго Рамон-и-Кахаль до наших дней (обзор литературы). Укр. вісн. психоневрології. 2018;26 Вип. 1(94):116-22.

73. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogtnesis in the adult human hippocampus. Nat Med. 1998;4:1313-7. DOI: 10.1038/3305

74. Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neorogenesis in the neocortex of adult primate. Science. 1999;286(5439):548-42. DOI: 10.1126/science.286.5439.548

75. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. Cell. 2013;153(6): 1219-27. DOI:10.1016/j.cell.2013.05.002

76. Poulose SM, Miller MG, Scott T, Shukitt-Hale B. Nutritional Factors Affecting Adult Neurogenesis and Cognitive Function. Adv Nutr. 2017 Nov 15;8(6):804-11. DOI: 10.3945%2Fan.117.016261

77.Weiller C, Coller F, Friston KJ, Wise RJ, Frackowiak RS. Functional reorganization of the brain in recovery from striati capsular infarction in man. Ann Neurol. 1992;31:463-72. DOI: 10.1002/ana.410310502

78.Weder B, Knorr U, Herzog H, Nebeling B, Kleinschmidt A, Huang Y, et al. Tactile explorations of shape after subcortical ishemic infarction studied with PET. Brain. 1994;117:593-605. DOI: 10.1093/brain/117.3.593

79.Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. The Influence of Time after Stroke on Brain Activations during a Motor Task. Ann Neurol. 2004 June;55(6):829-34. DOI: 10.1002/ana.20099

80.Moreau JM, Ciriello J. Chronic intermittent hypoxia induces changes in expression of synaptic proteins in the nucleus of the solitary tract. Brain Res. 2015 Oct 5;1622:300-7. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.07.007

81.Mannella F, Baldassarre G. Selection of cortical dynamics for motor behaviour

by the basal ganglia. Biological Cybernetics. 2015;109:575-95. DOI: 10.1007/s00422-015-0662-6
82. Winnubst J, Cheyne JE, Niculescu D, Lohmann C. Spontaneous Activity Drives Local Synaptic Plasticity In Vivo. Neuron. 2015 Jul 15;87(2):399-410. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.06.029
83. Thakurela S, Sahu SK, Garding A, Tiwari VK. Dynamics and Function of Distal Regulatory Elements during Neurogenesis and Neuroplasticity. Genome Res. 2015 Sep;25(9):1309-24. DOI: 10.1101/gr.190926.115
84. Thickbroom GW, Mastaglia FL. Plasticity in neurological disorders and challenges for noninvasive brain stimulation (NBS). J Neuroeng Rehabil. 2009 Feb 17;6:4. DOI: 10.1186/1743-0003-6-4
85. Su F, Xu W. Enhancing Brain Plasticity to Promote Stroke Recovery. Front Neurol. 2020;11:554089. DOI: 10.3389/fneur.2020.554089
86. Oujamaa L, Relave I, Froger J. Rehabilitation of arm function after stroke. Literature review. Ann Phisical Rehabilit Med. 2009;52:269-93. DOI: 10.1016/j.rehab.2008.10.003
87. Dancause N. Vicarious function of remote cortex following stroke: recent evidence from human and animal studies. Neuroscientist. 2006;12(6):489-99. DOI: 10.1177/ 1073858406292782
88. Onishi H, Sugawara K, Yamashiro K. Neuromagnetic activation following active and passive finger movements. Brain Behav. 2013;3(2):178-92. DOI: 10.1002/brb3.126
89. Гутенбруннер К, Уорд ЭБ, Чемберлен МЭ, редактори. Біла книга з фізичної та реабілітаційної медицини в Європі. Альянс Європейських органів Фізичної та Реабілітаційної Медицини. Укр. журн. фізичної та реабілітаційної медицини. 2018;2(Дод.):5-206.
90. Carey LM, Abbott DF, Egan GF, O'Keefe GJ, Jackson GD, Bernhardt J, et al. Evaluation of brain activation with good and poor motor recovery after stroke. Neurorehabil Neural Repair. 2006;20(1):24-41. DOI: 10.1177/1545968305283053
91. Byl N, Roderick J, Mohamed O, Hanny M, Kotler J, Smith A, et al. Effectiveness

of sensory and motor rehabilitation of the upper limb following the principles of neuroplasticity: patients stable poststroke. Neuroreabil Neural Repair. 2003;17(3):176-91. DOI: 10.1177/ 0888439003257137
92.Korner-Bitensky N. When does stroke rehabilitation end? Int J Stroke. 2013;8(1):8-10. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00963.x
93.Voytek B, Davis M, Yago E, Barceló F, Vogel EK, Knight RT. Dynamic neuroplasticity after human prefrontal cortex damage. Neuron. 2010;68:401-8. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.09.018
94.Darling WG, Pizzimenti MA, Morecraft RJ. Functional recovery following motor cortex lesions in non-human primates: experimental implications for human stroke patients. J Integr Neurosci. 2011;10(3):353-84.
95. Віничук СМ, Фартушна ОЄ. Перехресно-мозочковий діашиз у пацієнтів із гострим інсультом: аналіз та презентація клінічних випадків. Міжнар. невролог. журнал. 2018;6(100):15-20. DOI:10.22141/2224-0713.6.100.2018.146450
96.Mass MB, Furie KL. Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis. Biomark Med. 2009;3(4):363-83. DOI: 10.2217/bmm.09.30
97.Califf RM. Biomarker definitions and their applications. Exp Biol Med. (Maywood). 2018;243:213-21.
98.Spring S, FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools). Food and Drug Administration. Co-published in Bethesda MD, USA by National Institutes of Health; 2016. 54 p.
99. Boyd LA, Hayward KS, Ward NS. Stinear CM, Rosso C, Fisher RJ, et al. Биомаркеры востановления после инсульта: ключевые рекомендации, основанные на консенсусе, Круглого стола по восстановлению и реабилитации после инсульта. Int J Stroke. 2018;2(1):5-20.
100. Biomarkers Denitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001;69(3):89-95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989
101. Задорожна БВ, Сайко ОВ. Роль біохімічних маркерів в патогенезі,

діагностиці та прогнозуванні гострої церебральної ішемії. Медицина неотлож. состояний. 2018;4(91):86-93. DOI: 10.22141/2224-0586.4.91.2018.137863
102. Dancey JE, Dobbin KK, Groshen S, Jessup JM, Hruszkewycz AH, Koehler M, et al. Guidelines for the development and incorporation of biomarker studies in early clinical trials of novel agents. Clin Cancer Res. 2010;16(6):1745-55. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2167
103. Bernhardt J, Borschmann K, Boyd L, Thomas Carmichael S, Corbett D, Cramer SC, et al. Moving rehabilation research forward: developing consensus statements for rehabilitation and recovery research. Int J Stroke. 2016 Jun;11(4):454-8. DOI: 10.1177/1747493016643851
104. de Bruijn MA, Synhaeve NE, van Rijsbergen MW, de Leeuw FE, Mark RE, Jansen BP, et al. Quality of Life after Young Ischemic Stroke of Mild Severity Is Mainly Influenced by Psychological Factors. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015 Oct;24(10):2183-8. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.04.040
105. Bugnicourt JM, Leclercq C, Chillon JM, Diouf M, Dermond H, Canaple S, et al. Presence of intracranial artery calcification is associated with mortality and vascular events in patients with ischemic stroke after hospital discharge:a cohort study. Stroke. 2011 Dec;42(12):3447-53. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.618652
106. van Seeters T, Biessels GJ, van der Schaaf IC, Dankbaar JW, Horsch AD, Luitse MJ, et al. Prediction of outcome in patients with suspected acute ischemic stroke with CT perfusion and CT angiography: the Dutch acute stroke trail (DUST) study protocol. BMC Neurole. 2014 Feb 25;14:37. DOI:10.1186/1471-2377-14-37
107. Weimar C, König IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC; German Stroke Study Collaboration. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onest are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. Stroke. 2004 Jan;35(1):158-62. DOI:10.1161/01.STR.0000106761.94985.8B
108. Barrett KM, Ding YH, Wagner DP, Kallmes DF, Johnston KC; ASAP Investigators. Change in diffusion-weighted imaging infarct volume predicts neurologic outcome at 90 days. Results of the acute stroke accurate prediction

(ASAP) trial serial imaging substudy. Stroke. 2009;40:2422-7. DOI:10.1161/STROKEAHA.109.548933

109. Menezes NM, Ay H, Zhu MW. The real estate factor quantifying the impact of infarct location on stroke severity. Stroke. 2007;38:194-7. DOI:10.1161/01.STR.0000251792.76080.45

110. Vogt G, Laage R, Shuaib A, Schneider A. Initial lesion volume is an independent predictor of clinical stroke outcome at day 90: an analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) database. Stroke. 2012;43(5):1266-72. DOI:10.1161/STROKEAHA.111.646570

111. Cheng B, Forkert ND, Zavaglia M, Hilgetag CC, Golsari A, Siemonsen S, et al. Influence of stroke infarct location on functional outcome measured by the modified Rankin scale. Stroke. 2014;45(6):1695-702. DOI:10.1161/STROKEAHA.114.005152

112. Lo R, Gitelman D, Levy R, Hulvershorn J, Parrish T. Identification of critical areas for motor function recovery in chronic stroke subjects using voxel-based lesion symptom mapping. NeuroImage. 2010;49:9-18. DOI:10.1016/j.neuroimage.2009.08.044

113. Riley JD, Le V, Der-Yeghiaian L, See J, Newton JM, Ward NS, et al. Anatomy of stroke injury predicts gains from therapy. Stroke. 2011;42(2):421-6. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.599340

114. Schiemanck SK, Kwakkel G, Post MW, Kappelle LJ, Prevo AJ. Predicting long-term in- dependency in activities of daily living after middle cerebral artery stroke: does information from MRI have added predictive value comp ared with clinical infor- mation? Stroke. 2006;37(4):1050-4. DOI:10.1161/01.STR.0000206462.09410.6f

115. Zhu LL, Lindenberg R, Alexander MP, Schlaug G. Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke. Stroke. 2010;41(5):910-5. DOI:10.1161/STROKEA- HA.109.577023

116. De Freitas GR, De H Christoph D, Bogousslavsky J. Topographic clas-

sification of ischemic stroke. Handb Clin Neurol. 2009;93:425-52. DOI:10.1016/S0072-9752(08)93022-0

117. Zopf R, Fruhmann Berger M, Klose U, Karnath HO. Perfusion imaging of the right perisylvian neural network in acute spatial neglect. Front Hum Neurosc. 2009;3(3):15. DOI:10.3389/neu- ro.09.015.2009

118. Nijboer TC, Kollen BJ, Kwakkel G. The impact of recovery of visuo-spatial neglect on motor recovery of the upper paretic limb after stroke. PLoS ONE. 2014;9(6):e100584. DOI:10.1371/journal. pone.0100584

119. Maxton C, Dineen RA, Padamsey RC, Munshi SK. Don't neglect "neglect"— an update on post stroke neglect. Int J Clin Pract. 2013;67:369-78. DOI:10.1111/ijcp.12058

120. Punt TD, Riddoch MJ. Motor neglect: implications for movement and rehabilitation following stroke. Disabil Rehabil. 2006;28:857-64. DOI:10.1080/09638280500535025

121. Hope TM, Seghier ML, Leff AP, Price CJ. Predicting outcome and recovery after stroke with lesions extracted from MRI images. Neuroimage Clin. 2013;2:424-33.

122. Zhu LL, Lindenberg R, Alexander MP, Schlaug G. Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke. Stroke. 2010;41(5):910-5. DOI:10.1161/STROKEA- HA.109.577023

123. Roob G, Schmidt R, Kapeller P, Lechner A, Hartung HP, Fazekas F. MRI evidence of past cerebral mi- crobleeds in a healthy elderly population. Neurology. 1999;52:991-4. DOI:10.1212/wnl.52.5.991

124. Pantoni L. Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. Cerebrovasc Dis. 2002;13(2):7-10.

125. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. Lancet Neurol. 2007;6:611-9. DOI:10.1016/S1474-4422(07)70170-9

126. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J

Med. 2003;348:1215-22. DOI: 10.1056/NEJMoa022066

127. Steffens DC, Helms MJ, Krishnan KR, Burke GL. Cerebrovascular disease and depression symptoms in the cardiovascular health study. Stroke. 1999;30:2159-66. DOI:10.1161/01.str.30.10.2159

128. Boon A, Lodder J, Heutsvan Raak L, Kessels F. Silent brain infarcts in 755 consecutive patients with a firstever supratentorial ischemic stroke. Relationship with index-stroke subtype, vascular risk factors, and mortality. Stroke. 1994;25:2384-90. DOI:10.1161/01.str.25.12.2384

129. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. Stroke. 2002;33:21-5. DOI:10.1161/hs0102.101629

130. Adachi T, Kobayashi S, Yamaguchi S. Frequency and pathogenesis of silent subcortical brain infarction in acute first-ever ischemic stroke. Intern Med. 2002;41:103-8. DOI:10.2169/internalmedicine.41.103

131. Kim YS, Park SS, Lee SH. Reduced severity of strokes in patients with silent brain infarctions. Eur J Neurol. 2011;18:962-71. DOI:10.1111/j.1468-1331.2010.03282.x

132. Moncayo J, de Freitas GR, Bogousslavsky J, Altieri M, van Melle G. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? Neurology. 2000;54(11):2089-94. DOI:10.1212/wnl.54.11.2089

133. Briley DP, Haroon S, Sergent SM, Thomas S. Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality? Neurology. 2000;54(1):90-4. DOI:10.1212/wnl.54.1.90

134. Lee SH, Kim BJ, Ryu WS, Kim CK, Kim N, Park BJ, et al. White matter lesions and poor outcome after intracerebral hemorrhage: a nationwide cohort study. Neurology. 2010;74(19):1502-10. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181d- d425a

135. Ablyakimov RE, Anufriev PL, Tanashyan MM. Pathogenic stroke subtypes and their diagnostic criteria in patients with ischemic heart disease and intracranial atherosclerosis: a clinical morphological study. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2016;10(4):5-10.

136. Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic

review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. Stroke. 2005;36(4):891-901. DOI:10.1161/01. STR.0000157949.34986.30

137. Moncayo J, Devuyst G, Van Melle G, Bogousslavsky J. Coexisting causes of ischemic stroke. Arch Neurol. 2000;57(8):1139-44. DOI:10.1001/archneur.57.8.1139

138. Di Tullio MR, Zwas DR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left ventricular mass and geometry and the risk of ischemic stroke. Stroke. 2003;34(10):2380-4. DOI:10.1161/01.STR.0000089680.77236.60

139. Karatas M, Dilek A, Erkan H, Yavuz N, Sözay S, Akman N. Functional outcome in stroke patients with atrial fibrillation. Arch Phys Med Rehabil. 2000;81(8):1025-9. DOI:10.1053/apmr.2000.6981

140. Giaquinto S, Ferrara I, Muschera R, Pagano G, Nolfe G. The effects of atrial fibrillation on functional recovery in post-stroke patients. Disabil Rehabil. 2001;23(5):204-8. DOI:10.1080/09638280151080603

141. Liu M, Domen K, Chino N. Comorbidity measures for stroke outcome research: a preliminary study. Arch Phys Med Rehabil. 1997;78(2):166-72. DOI:10.1016/s0003-9993(97)90259-8

142. Marengoni A, Cossi S, De Martinis M, Ghisla MK, Calabrese PA, Zanolini G, et al. Adverse outcomes in older hospitalized patients: the role of multidimensional geriatric assessment. Aging Clin Exp Res. 2003;15(1):32-7. DOI:10.1007/BF03324477

143. Turhan N, Atalay A, Muderrisoglu H. Predictors of functional outcome in first-ever ischemic stroke: a special interest to ischemic subtypes, comorbidity and age. Neuro Rehabilitation. 2009;24(4):321-6. DOI: 10.3233/NRE-2009-0485

144. Muresanu DF. Neuroprotection and neuroplasticity - a holistic approach and perspective. J Neurol Sci. 2007;257:38-43. DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.041

145. Lai YJ, Hanneman SK, Casarez RL, Wang J, McCullough LD. Blood biomarkers for physical recovery in ischemic stroke: a systematic review. Am J Transl Res. 2019;11(8):4603-13.

146. Pikula A, Beiser AS, Chen TC, Preis SR, Vorgias D, DeCarli C, et al.

Serum brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor levels are associated with risk of stroke and vascular brain injury: Framingham Study. Stroke. 2013;44(10):2768-75. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001447
147. Muresanu DF. Neurotrophic factors — from bed to bench in dementia treatment; a short overview of some original data. In: Second joint congress of GCNN and SSNN. 2009. C. 96.
148. Кожина ГМ, Маркова МВ, Чугунов ВВ, Ткаченко ОВ, Данілевська НВ, Гапонов КД, та ін. Особливості структури та розповсюдженості астенії в структурі цукрового діабету 2-го типу серед хворих різних соціальних групп. Пробл. ендокринної патології. 2020;2(72):89-94. DOI:10.21856/j-PEP.2020.2.11
149. Jauch EC, Lindsell C, Broderick J, Fagan SC, Tilley BC, Levine SR. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study. Stroke. 2006 Oct;37(10):2508-13. DOI:10.1161/01.STR.0000242290.01174.9e
150. Wunderlich MT, Lins H, Skalej M, Wallesch CW, Goertler M. Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke. Clin Neurol Neurosurg. 2006 Sep;108(6):558-63. DOI: 10.1016/j.clineuro.2005.12.006
151. Williams DR. Tauopathies: classification and clinical update on neurodegenerative diseases associated with microtubule-associated protein tau. Intern Med J. 2006 Oct;36(10):652-60. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2006.01153.x
152. Петюніна ОВ, Копустя МП. Мозковий нейротрофічний фактор та його поліморфізм Val66Met (rs6265). Значення для серцево-судинної системи. Укр. терапевт. журнал. 2020;2:52-60. DOI: 1 0.30978/UTJ2020-2-52
153. Maas MB, Furie KL. Molecular biomarkers in stroke diagnosis and prognosis. Biomark Med. 2009 Aug 1;3(4):363-83. DOI: 10.2217/bmm.09.30
154. Holm S, Ueland T, Dahl TB, Michelsen AE, Skjelland M, Russell D, et al. Fatty Acid binding protein 4 is associated with carotid atherosclerosis and

outcome in patients with acute ischemic stroke. PLoS One. 2011;6(12):e28785. DOI: 10.1371/journal.pone.0028785

155. Гавловська Я, Литвиненко Н, Шликова О, Ізмайлова О, Гавловський О, Шкодіна А. Нейротрофічний фактор мозку як маркер відновлення моторних та когнітивних функцій у гострому періоді кардіоемболічного та атеротромботичного ішемічного інсульту . Ukrainian Sci Med Youth J. 2022;1(128):32-41. DOI: 10.32345/USMYJ.1(128).2022.32-41

156. Ay H, Arsava EM, Gungor L, Greer D, Singhal AB, Furie KL, et al. Admission international normalized ratio and acute infarct volume in ischemic stroke. Ann Neurol. 2008;64(5):499-506. DOI: 10.1002/ana.21456

157. Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. Stroke. 2004 Jun;35(6):1421-5. DOI: 10.1161/01.STR.0000126890.63512.41

158. Carter AM, Catto AJ, Mansfield MW, Bamford JM, Grant PJ. Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke. Stroke. 2007 Jun;38(6):1873-80. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.474569

159. Di Napoli M, Singh P. Is plasma fibrinogen useful in evaluating ischemic stroke patients?: why, how, and when. Stroke. 2009 May;40(5):1549-52. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.537084

160. Kang DW, Yoo SH, Chun S, Kwon KY, Kwon SU, Koh JY, et al. Inflammatory and hemostatic biomarkers associated with early recurrent ischemic lesions in acute ischemic stroke. Stroke. 2009 May;40(5):1653-8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.539429

161. Weiss A, Beloosesky Y, Kenett RS, Grossman E. Systolic blood pressure during acute stroke is associated with functional status and long-term mortality in the elderly. Stroke. 2013 Sep;44(9):2434-40. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001894

162. Rosell A, Alvarez-Sabín J, Arenillas JF, Rovira A, Delgado P, Fernández-Cadenas I, et al. A matrix metalloproteinase protein array reveals a strong relation

between MMP-9 and MMP-13 with diffusion- weighted image lesion increase in human stroke. Stroke. 2005 Jul;36(7):1415-20. DOI: 10.1161/01.STR.0000170641.01047.cc

163. Bus BA, Molendijk ML, Penninx BJ, Buitelaar JK, Kenis G, Prickaerts J, et al. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. Psychoneuroendocrinology. 2011;36(2):228-39. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2010.07.013

164. Luan X, Qiu H, Hong X, Wu C, Zhao K, Chen H, et al. High serum nerve growth factor concentrations are associated with good functional outcome at 3 months following acute ischemic stroke. Clin Chim Acta. 2019;488:20-4. DOI: 10.1016/j.cca.2018.10.030

165. Patrick L, Knoefel F, Gaskowski P, Rexroth D. Medical comorbidity and rehabilitation efficiency in geriatric inpatients. J Am Geriatr Soc. 2001;49(11):1471-7. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2001.4911239.x

166. Sharma JC, Fletcher S, Vassallo M, Ross I. Cardiovascular disease and outcome of acute stroke: influence of pre-existing cardiac failure. Eur J Heart Fail. 2000;2(2):145-50. DOI: 10.1016/s1388-9842(00)00067-2

167. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Consoli D, Wolfe CD, et al. Risk factors and outcome of subtypes of ischemic stroke. Data from a multicenter multinational hospital-based registry. J Neurol Sci. 2006;244(1-2):143-50. DOI: 10.1016/j.jns.2006.01.016

168. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: A Cautionary Tale. Stroke. 2017 Feb;48(2):513-9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015434

169. Гуляєва МВ, Піонтківська НІ, Піонтківський МІ. Шкали в нейрореабілітації. Київ: Видавець Д.В. Гуляєв; 2014. 68 с.

170. Грицай НМ, Пінчук ВА, Литвиненко НВ. Об’єктивна оцінка пацієнтів з використанням міжнародних шкал. Полтава: Укрпромторгсервіс; 2014. 108 с.

171. Loewen SC, Anderson BA. Predictors of stroke outcome using objective

measurement scales. Stroke. 1990 Jan;21(1):78-81. DOI: 10.1161/01.str.21.1.78

172. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. Stroke. 2017 July;48(7):2007-12. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017866

173. Мищенко ТС, Шестопалова ЛФ, Трещинская МА. Клинические шкалы и психодиагностические тесты в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга. Новости медицины и фармации. Вып.: Неврология и психиатрия [Интернет]. 2009 [цитировано 2022 Дек 2];Вып. 277. Доступно: http://www.mif-ua.com/archive/article/8234

174. Гук ЮМ, Секер ТМ, Чеверда АІ. Визначення неврологічного стану пацієнтів зі спінальними дизрафіями залежно від нейросегментарного рівня ураження спинного мозку. Семейная медицина. 2017;2(70):103-6.

175. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189-98. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6

176. Гуляев ДВ, Гуляева МВ. Шкалы в клинической неврологии. Киев: Издатель Д.В. Гуляев; 2008. 63 с.

177. Чабан ОО, Хаустова ОО, Асанова АЕ, Трачук ЛЄ, Ассонов ДО. Практична психосоматика: діагностичні шкали. 2-е вид. Київ: Видавничий дім Медкнига; 2019. 112 с.

178. Виберс ДО, Фейгин В, Браун РД. Инсульт = Handbook of Stroke: клин. рук. 2-е изд. Москва: Бином; Санкт-Петербург: Диалект; 2005. 607 с.

179. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. AJR Am J Roentgenol. 1987;149(2):351-6. DOI: 10.214/ajr.149.2.351

180. Julie B, Coralie E, Liam J, Cumming TB. Early mobilization after stroke. Stroke. 2015;46(4):1141-6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007434

181. Міщенко ВК. Вплив комплексної фізичної реабілітації на динаміку відновлення когнітивних функцій у хворих, які перенесли мозковий ішемічний інсульт. Укр. вісн. психоневрології. 2021;29 Вип. 3(108):32-6. DOI:

10.36927/2079-0325-V29-is3-2021-6

182. Pendlebury ST, Chen PJ, Welch SJ, Cuthbertson FC, Wharton RM, Mehta Z, et al. Methodological factors in determining rates of dementia after transient ischemic attack and stroke. Stroke. 2015 Jun;46(6):1494-500. DOI: 10.1007/s10654-016-0125-y

183. Гриб ВА, Герасимчук ВР, Ува-Агбонікхена ІФ, Ткачук НП, Дорошенко ОО, Геник СІ. Динаміка когнітивних функцій у хворих після ішемічного інсульту під впливом комплексу фізичної та медикаментозної реабілітації паретичної руки. Укр. мед. часопис. 2021;2(142):88-91. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.142.204897

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Публікації які відображають основні наукові результати дисертації

1. Міщенко ВК. Вплив комплексної фізичної реабілітації на відновлення рухового дефіциту у хворих, що перенесли мозковий ішемічний інсульт. Психіатрія, неврологія та медична психологія. 2021;17:28-33. DOI:10.26565/2312-5675-2021-17-04
2. Міщенко ВК. Вплив комплексної фізичної реабілітації на динаміку відновлення когнітивних функцій у хворих, які перенесли мозковий ішемічний інсульт. Український вісник психоневрології. 2021; 3 (108): 32-6. DOI:10.36927/2079-0325-V29-is3-2021-6
3. Mishchenko VK, Mishchenko VM. Influence of physical rehabilitation on the restoration of psychoemotional and cognitive impairment in patients suffered cerebral ischemic stroke. Acta Balneologica. 2022;2 (168);128-132. DOI:10.36740/ABAL202202105 (Автором проведено відбір і обстеження груп пацієнтів, проведено статистичний аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

4. Міщенко ВК. Вплив комплексної фізичної реабілітації на відновлення рухового дефіциту у хворих, що перенесли мозковий ішемічний інсульт. Theory, practice and science. Abstracts of V international scientific and practical conference; Oct. 18 – 20, 2021;Tokyo, Japan:180-183.

5. Міщенко ВК. Оцінка впливу психоемоційних розладів на відновлення у хворих, що перенесли ішемічний мозковий інсульт. XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю „Актуальні питання клінічної медицини” 19 листопада 2021; Запоріжжя. с. 179-180.

Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації

6. Міщенко ВМ, Здесенко ІВ, Дмитрієва ОВ, Міщенко ВК. Роль психоемоційних розладів в реабілітації постінсультних хворих. Український вісник психоневрології. 2021; 3 (108):12-17. DOI: 10.36927/2079-0325-v29-is3-2021-2 (Автором проведено відбір і обстеження груп пацієнтів, проведено статистичний аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті).
7. Малахов ВО, Земляна ОВ, Міщенко ВК, Федоренко НО, Волох ФО, Петренко ВЮ, Тягнирядко АК, Гапонов ПК. Навчальний план та програма циклу спеціалізації «Фізична та реабілітаційна медицина»: свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір №96805 Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України від 19.03.2020.

Апробація результатів дисертації

1. Науково-практичний сипозіум «Профілактика і чиники ризику неврологічних, психічних та наркологічних розладів». м. Тернопіль, 3-4 жовтня 2019 р. (постерна доповідь).

2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної неврології». м. Харків, 12-13 березня 2020 р. (постерна доповідь).

3. Науково- практична конференція з міжнародною участю «Сучасна парадигма раціональної терапії неврологічних захворювань». м. Харків, 18-19 березня 2021 р. (постерна доповідь).

4. Науково-практичний сипозіум «Персоніфіковані підходи щодо неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги». м. Харків, 7-8 жовтня 2021 р. (постерна доповідь).

5. V international scientific and practical conference «Theory, practice and science» Tokyo, Japan, 18 – 20 october, 2021. (публікація тез).

6. XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини». м. Запоріжжя 19 листопада 2021р. (публікація тез).

7. VI Національний конгрес неврологів, психіатрів та наркологів України (в on-line режимі) «Неврологія, психіатрія та наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку». м. Харків, 6-8 жовтня 2022 р. (постерна доповідь).

8. Національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Особливості діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів з неврологічною патологією в умовах воєнного часу» м. Харків , 17-18 березня 2023р. (постерна доповідь).

9. 9th European Stroke Organisation Conference. Munich, Germany, 24-26 may 2023 (постерна доповідь).

Додаток Б

ТОВ «Єврейський медичний центр Джей Ем Сі»
і.к.37988045
вул. Генерала Захарченко, 10
тел. 067)2135-63-03

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
ТОВ « Єврейський медичний центр Джей Ем Сі»
д.мед.н., професор О.Г. Родинський

«18» січня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Застосування критеріїв прогнозу (біомаркерів) відновлення у пацієнтів, що перенесли мозковий ішемічний інсульт.

2.Установа-розробник: Харківська медична академія післядипломної освіти, 61176 ,м. Харків, вул. Амосова 58

3.Автор розробки: асистент кафедри фізичної та реабілітаційної медицини, фізіотерапії, спортивної медицини В.К. Міщенко

4.Джерела інформації: 1) Valery K. Mishchenko, Vladislav M. Mishchenko . Influence of physical Rehabilitation on the Restoration of psychoemotional and Cognitive Impairment in patients suffered Cerebral Ischemic stroke. Acta Balneologica. 2022.№2 (168).p. 128-132. DOI: 10.36740/ABAL202202105; 2)В.К. Міщенко. Вплив комплексної фізичної реабілітації на відновлення рухового дефіциту у хворих, що перенесли мозковий ішемічний інсульт. Психіатрія, неврологія та медична психологія.2021№26 (4).С.32-38. DOI:10.26565/2312-5675-2021-17-04

5.Базова установа, яка проводить впровадження: ТОВ «Єврейський медичний центр Джей Ем Сі»

6.Форма впровадження: впроваджено у лікувально-діагностичну роботу

7.Ефективність впровадження: Вдосконалення лікувально-діагностичних та реабілітаційних заходів у пацієнтів з моторними та когнітивними порушеннями у відновному періоді мозкового ішемічного інсульту.

8.Термін впровадження: 2021-2022 рр.

9.Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
заступник генерального директора
ТОВ « Єврейський медичний центр Джей Ем Сі»
з медичних питань В.І. Бєлянушкін

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор
КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня
імені І.І. Мечникова «ДОР»
Заслужений лікар України
д.мед.н С.М. Тимчук
«18» травня 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Застосування критеріїв прогнозу (біомаркерів) відновлення у пацієнтів, що перенесли мозковий ішемічний інсульт.

2.Установа-розробник: Харківська медична академія післядипломної освіти, 61176 ,м. Харків, вул. Амосова 58

3.Автори розробки: асистент кафедри фізичної та реабілітаційної медицини, фізіотерапії, спортивної медицини В.К. Міщенко, завідувач кафедрою фізичної та реабілітаційної медицини, фізіотерапії, спортивної медицини д.м.н., проф. Малахов В.О.

4.Джерела інформації: 1)В.К. Міщенко. Вплив комплексної фізичної реабілітації на динаміку відновлення когнітивних функцій у хворих, які перенесли мозковий ішемічний інсульт. Український вісник психоневрології. 2021. №29 (3).С. 32-36. DOI:10.36927/2079-0325-V29-is3-2021-6 2)В.К. Міщенко. Вплив комплексної фізичної реабілітації на відновлення рухового дефіциту у хворих, що перенесли мозковий ішемічний інсульт. Психіатрія, неврологія та медична психологія .2021.№26 (4). С.32-38. DOI:10.26565/2312-5675-2021-17-04

5.Базова установа, яка проводить впровадження: неврологічне відділення для хворих з порушенням мозкового кровообігу КП «ДОКЛ ім. Мечникова «ДОР».

6.Форма впровадження: впроваджено у лікувально-діагностичну роботу

7.Ефективність впровадження: Вдосконалення лікувально-діагностичних та реабілітаційних заходів у пацієнтів з моторними та когнітивними розладами у відновному періоді мозкового ішемічного інсульту.

8.Термін впровадження: 2021-2022 рр.

9.Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій немає.

Відповідальний за впровадження:
завідуюча неврологічним відділенням для хворих з порушенням мозкового кровообігу
Заслужений лікар України
Т.О. Віхрова

Підпис

18.05.23

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
реабілітаційного центру "Легкий рух"

«26» травня 202 3р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Застосування критеріїв прогнозу (біомаркерів) відновлення у пацієнтів, які перенесли мозковий ішемічний інсульт.

2. Установа-розробник: Харківська медична академія післядипломної освіти, 61176 ,м. Харків, вул. Амосова 58

3.Автор розробки: асистент кафедри фізичної та реабілітаційної медицини, фізіотерапії, спортивної медицини В.К. Міщенко

4.Джерела інформації: Valery K. Mishchenko, Vladislav M. Mishchenko . Influence of physical Rehabilitation on the Restoration of psychoemotional and Cognitive Impairment in patients suffered Cerebral Ischemic stroke. Acta Balneologica. 2022.№ 2 (168).p. 128-132. DOI: 10.36740/ABAL202202105

5.Базова установа, яка проводить впровадження: реабілітаційний центр "Легкий рух"

6.Форма впровадження: впроваджено у лікувально-діагностичну роботу

7.Ефективність впровадження: Вдосконалення лікувально-діагностичних та реабілітаційних заходів у пацієнтів з когнітивними та психоемоційними розладами у відновному періоді мозкового ішемічного інсульту.

8.Термін впровадження: 2021-2023 рр.

9.Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Жашінський М.Б.

Підпис

ДІАМЕД ЦЕНТР № 221*2479

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
ЛНМУ ім. Данила Галицького
Д.м.н.,проф. Наконечний А. Й.

«23» травня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозицій для впровадження: Вивчення та застосування критеріїв прогнозу (біомаркерів) відновлення у пацієнтів, що перенесли мозковий ішемічний інсульт..

2.Установа-розробник: Харківська медична академія післядипломної освіти, 61176 ,м. Харків, вул. Амосова 58

3.Автори розробки: асистент кафедри фізичної та реабілітаційної медицини, фізіотерапії, спортивної медицини В.К. Міщенко.

4.Джерела інформації: 1)Valery K. Mishchenko, Vladislav M. Mishchenko . Influence of physical Rehabilitation on the Restoration of psychoemotional and Cognitive Impairment in patients suffered Cerebral Ischemic stroke. Acta Balneologica. 2022. TOM LXIV. № 2 (168) .p. 128-132. DOI: 10.36740/ABAL202202105; 2)В.К. Міщенко. Вплив комплексної фізичної реабілітації на відновлення рухового дефіциту у хворих, що перенесли мозковий ішемічний інсульт. Психіатрія, неврологія та медична психологія.2021№26 (4).С.32-38. DOI:10.26565/2312-5675-2021-17-04

5.Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра неврології ЛНМУ ім. Данила Галицького

6.Форма впровадження: впровадженно у педагогічну роботу

7.Ефективність впровадження: Впровадження запропонованої інформації у навчальний процес студентів та лікарів-інтернів дозволило підвищити рівень теоретичних знань щодо проведення діагностичних та реабілітаційних заходів у пацієнтів з моторними, когнітивними та психоемоційними розладами у відновному періоді мозкового ішемічного інсульту.

8.Термін впровадження: 2021-2022 рр.

9.Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри неврології
ЛНМУ ім. Данила Галицького
д.мед.наук., професор Негрич Т.І.

Підпис
Засвідчую
Провідний фахівець
відділу кадрів
ЛНМУ ім. Данила Галицького

ВІДДІЛ КАДРІВ

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор
навчально-наукового медичного
центру «Університетська клініка»
Харківського національного
медичного університету
д.м.н. А.В Мальцев
«19» ________ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції для впровадження: Критерії прогнозу (біомаркери) відновлення у хворих, що перенесли мозковий ішемічний інсульт.

Установа-розробник: Харківська медична академія післядипломної освіти. 61176 ,м. Харків, вул. Амосова 58

Автори розробки: асистент кафедри фізичної та реабілітаційної медицини, фізіотерапії, спортивної медицини В.К. Міщенко

Джерела інформації:

1.В.К. Міщенко. Вплив комплексної фізичної реабілітації на динаміку відновлення когнітивних функцій у хворих, які перенесли мозковий ішемічний інсульт. Український вісник психоневрології. 2021. Том 29, В.3 (108): 32-36. DOI:10.36927/2079-0325-V29-is3-2021-6

2. В.К. Міщенко. Вплив комплексної фізичної реабілітації на відновлення рухового дефіциту у хворих, що перенесли мозковий ішемічний інсульт. Психіатрія, неврологія та медична психологія .2021. Том 26, В.4(97):32-38. DOI:10.26565/2312-5675-2021-17-04

Базова установа, яка проводить впровадження: неврологічне відділення навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету.

Форма впровадження: у лікувально-діагностичний процес

Термін впровадження: 2021-2022 рр.

Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій немає.

Зав. неврологічного відділення — к.м.н. І.О. Лапшина

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
ізраїльсько-українського медичного центру "Дельта Мед"
Савченко А.А.
«14» ______ 2023 р.

САВЧЕНКО
Аркадій Андрійович
К.мед.н., хірург-онколог
Медичний директор
МЦ «Дельта Мед»

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Найменування пропозиції для впровадження: Застосування критеріїв прогнозу (біомаркерів) відновлення у пацієнтів, які перенесли мозковий ішемічний інсульт.

2. Установа-розробник: Харківська медична академія післядипломної освіти, 61176 ,м. Харків, вул. Амосова 58

3.Автор розробки: асистент кафедри фізичної та реабілітаційної медицини, фізіотерапії, спортивної медицини В.К. Міщенко

4.Джерела інформації: Valery K. Mishchenko, Vladislav M. Mishchenko . Influence of physical Rehabilitation on the Restoration of psychoemotional and Cognitive Impairment in patients suffered Cerebral Ischemic stroke. Acta Balneologica. 2022.№ 2 (168).p. 128-132. DOI: 10.36740/ABAL202202105

5.Базова установа, яка проводить впровадження: ізраїльсько-український медичного центру "Дельта Мед".

6.Форма впровадження: впроваджено у лікувально-діагностичну роботу

7.Ефективність впровадження: Вдосконалення лікувально-діагностичних та реабілітаційних заходів у пацієнтів з когнітивними та психоемоційними розладами у відновному періоді мозкового ішемічного інсульту.

8.Термін впровадження: 2021-2023 рр.

9.Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Боженко Н.Л. к.м.н., доцент м. Львів

Підпис

БОЖЕНКО
Наталія Леонідівна
доцент кафедри неврології
кандидат медичних наук

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 22:08:49 25.06.2023

Назва файлу з підписом: Дисертація Міщенко В.К.
Розмір файлу з підписом: 2.0 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Дисертація Міщенко В.К.
Розмір файлу без підпису: 2.0 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Міщенко Валерія Костянтинівна
П.І.Б.: Міщенко Валерія Костянтинівна
Країна: Україна
РНОКПП: 3244110004
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 22:08:46 25.06.2023
Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг
Серійний номер: 382367105294AF970400000036842D00AA952801
Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301
Алгоритм підпису: ДСТУ-4145
Тип підпису: Кваліфікований
Тип контейнера: Підпис та дані в CMS-файлі (CAdES)
Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)
Сертифікат: Кваліфікований