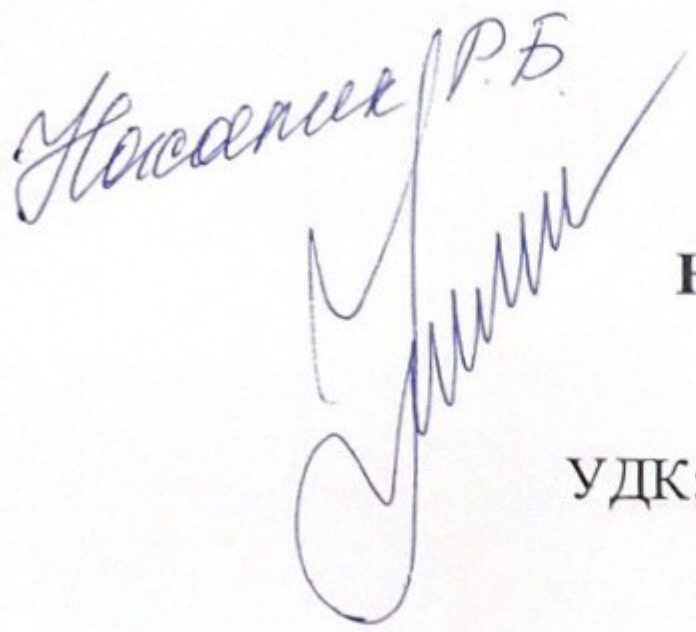
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА



НАСАЛИК РОКСОЛАНА БОГДАНІВНА

УДК: 616.831.38-008.811.1:616.831-005.4-036.1:[616.8+612.3]-036-07

«КЛІНІЧНІ, НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ, ГЕМОДИНАМІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ У ПАЦІЄНТІВ З ГІДРОЦЕФАЛІЄЮ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЇ МОЗКУ»

14.01.15 – нервові хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Шкробот Світлана Іванівна**, кафедра неврології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор Паєнок Анжеліка Володимирівна, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, завідувач кафедри невропатології та нейрохірургії;

доктор медичних наук, професор Пашковський Валерій Мелетійович, Буковинський державний медичний університет, завідувач кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології імені С.М. Савенка.

Захист відбудеться "____" _____ 2021 р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д. 26.613.01 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Автореферат розісланий "___" _____ 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
к. мед. н. Горева Г. В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність Профілактика, рання діагностика та лікування судинних захворювань головного мозку є однією з найактуальніших проблем в сучасній неврології (Поліщук М.Є., та інші, 2011; Насонова Т.І., 2016).

За останні 10 років кількість хворих на цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) в нашій країні зросла вдвічі. У 2009 році, згідно з офіційною статистикою МОЗ України, поширеність ЦВЗ серед дорослих становила 8432,9 на 100 тис. населення. Третина з цих пацієнтів — особи працездатного віку. В структурі поширеності всіх форм ЦВЗ 96 % становлять хронічні повільно прогресуючі форми (хронічна ішемія мозку (ХІМ)) [Міщенко Т.С., 2018].

Одним з менш вивчених патологічних процесів при ХІМ є гідроцефалія (ГЦ), попри те, що поєднання ГЦ та ХІМ є досить поширеним [Евтушенко С.К., 2010].

Когнітивні й емоційні порушення є закономірною складовою клінічної картини ХІМ. Актуальним залишається питання прогресування судинної деменції у хворих на ХІМ [Свиридова Н.К., 2018; Шкробот С.І., 2019]. Потребують подальшого уточнення фактори, які сприяють поширеності цих проявів [Тріщинська М.А., 2017; Бачинська Н.Ю., 2018]. Вираженість когнітивних порушень при судинному ураженні головного мозку варіює від легких розладів до деменції і визначається цілою низкою чинників [Горева Г.В. та інші 2016; Слободін Т.М., 2020]. Результати досліджень подекуди виявлялись суперечливими, а достовірний зв'язок між рівнем АТ, біохімічними показниками, віком хворих, фоновими захворюваннями не завжди прослідковувався. При ХІМ на прогресування когнітивного дефекту може впливати гідроцефалія (ГЦ) [Паєнок А.В., 2015; Карабань І.М., 2016].

Встановлено, що судинна деменція може виникати внаслідок гіпоксії, ішемії, екзайтотоксичних мозкових подразників і церебральної гіпоперфузії [Тріщинська М.А., Глоба М.В., 2019, Пашковський В.М., 2019]. Посилення апоптозу та судинного опору при цьому виникає внаслідок епендимального просякання, порушення потоку інтерстиціальної рідини, вазогенного набряку та ураження перивенулярної білої речовини. Продемонстровано сильну кореляцію між апоптозом та загибеллю пірамідних нейронів, а також з втратою пам'яті і деменцією [X-X Wang, 2020].

Окислювальний стрес також відіграє одну з ключових ролей у розвитку ХІМ, а взамодія eNOS та активних форм кисню (АФК) спричиняє відкладення токсичних продуктів у судинній стінці та апоптозу. Індукція нейронального апоптозу веде до втрати синаптичної пластичності, і як наслідок – зменшення здатності до навчання і запам'ятовування [Coultrap SJ, Vest RS, 2017].

Проте, попри велику кількість робіт, які присвячені вивченню ХІМ та ролі ГЦ у розвитку провідних клінічних, психоемоційних, когнітивних порушень при ХІМ, багато аспектів потребують подальшого дослідження [Ткаченко О.В., 2014, Головченко Ю.І., 2018, Насонова Т.І., 2020]. Зокрема, це стосується клініко–патогенетичних особливостей перебігу ХІМ в залежності від форми та ступеня тяжкості ГЦ, морфометричних змін та гемодинамічних порушень, процесів раннього

та пізнього апоптозу, мітохондріальної дисфункції, оксидативного стресу, а також їх комплексної оцінки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» «Дослідження клініко-патогенетичних співвідношень при захворюваннях центральної та периферичної нервової системи для розробки нових методів діагностики, лікування та реабілітації» за № державної реєстрації 0110U001821 та кафедри неврології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського «Клініко-параклінічна характеристика і патогенетичні співставлення у хворих з хворобами нервової системи; оптимізація методів діагностики та лікування» № держреєстрації – 0118U000364 (співвиконавець науково-дослідної роботи).

Мета дослідження. Удосконалення діагностики та уточнення патогенетичних механізмів, перебігу хронічної ішемії мозку при наявності гідроцефалії на підставі вивчення клінічних, нейропсихологічних, нейровізуальних, гемодинамічних, метаболічних чинників.

Задачі дослідження:

1. Проаналізувати особливості клініко-неврологічних синдромів у пацієнтів з ГЦ при ХІМ залежно від виду та ступеня тяжкості ГЦ.
2. Дослідити нейропсихологічні аспекти у пацієнтів з ГЦ при ХІМ залежно від стадії ХІМ, виду та ступеня тяжкості ГЦ.
3. Оцінити якість життя у пацієнтів з ГЦ при ХІМ, визначити фактори, які впливають на окремі рубрики SF-36.
4. Дослідити нейровізуалізаційні характеристики у пацієнтів з ГЦ при ХІМ та їх взаємозв'язки з нейропсихологічними показниками.
5. Оцінити функціональні показники екстра– та інтракраніального кровотоку за даними транскраніального дуплексного сканування (ТКДС) у пацієнтів з ГЦ при ХІМ, їх взаємозв'язки з морфометричними характеристиками та рівнем когнітивного функціонування.
6. Оцінити рівень маркерів клітинного апоптозу, окисного стресу та мітохондріальної дисфункції у пацієнтів з ГЦ при ХІМ, та встановити наявні клініко-лабораторні співвідношення.
7. Провести аналіз і комплексну оцінку чинників впливу ГЦ на розвиток когнітивного дефіциту при ХІМ.

Об’єкт дослідження: хронічна ішемія мозку з гідроцефалією.

Предмет дослідження: клініко-неврологічні, нейропсихологічні, нейровізуальні, гемодинамічні характеристики, показники клітинного апоптозу, окисного стресу, мітохондріальної дисфункції.

Методи дослідження: клініко-неврологічне обстеження з виділенням провідного синдрому, нейропсихологічне обстеження: (Монреальська шкала оцінки

когнітивних функцій (MoCA, Montreal Cognitive Assessment), коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE), батарея лобних тестів (FAB (Frontal Assessment Battery)), тест заучування 10 слів, шкала депресії Бека, таблиці Шульте, опитувальник якості життя SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form), госпітальна шкала тривожності і депресії (HADS)); інструментальне обстеження: ультразвукове дослідження показників церебральної гемодинаміки методом транскраніального дуплексного сканування (у загальних сонних (ЗагСА), зовнішніх сонних (ЗовнСА), внутрішніх сонних (ВСА), хребетних (ХА) – в сегментах V1 та V2, в передніх мозкових (ПМА), середньо-мозкових (СМА), задніх мозкових (ЗМА), основній (ОА) та інтракраніальному відділі хребетної артерії (ХА) з визначенням внутрішнього діаметру судин, лінійної швидкості кровотоку (ЛШК), периферичного опору (IR); нейровізуальне дослідження методом комп'ютерної томографії головного мозку з морфометричним аналізом та визначенням морфометричних параметрів; лабораторне дослідження з використанням цитофлуориметричного методу, визначенням кількості лейкоцитів крові у стадії апоптозу та некрозу, з підвищеним внутрішньоклітинним вмістом АФК та зниженим мітохондріальним потенціалом. Для визначення достовірності результатів дослідження проведено статистичну обробку даних з використанням програм «Excel» і «Statistica» (Version 6.0) застосуванням U-критерія Wilcoxon-Mann-Whitney (для незалежних вибірок), t-критерію Wilcoxon (для залежних). При розподілі близькому до нормального достовірність даних розраховували із застосуванням двовибіркового t-критерію Student для незалежних вибірок, чи парного – для залежних, кількох ступенів математичних розрахунків варіаційної і непараметричної статистики при розподілі близькому до нормального, визначення біваріантної рангової кореляції (r) за Спірменом, параметричної – за Пірсоном.

Наукова новизна одержаних результатів. На основі комплексу досліджень, який включав клініко-неврологічне, нейропсихологічне, нейровізуальне з морфометрією, маркерів клітинного апоптозу, окисного стресу, уточнено патогенетичні механізми ХІМ при наявності ГЦ в залежності від форми та ступеня тяжкості ГЦ. Вперше доведений взаємозв'язок між ступенем вираженості ГЦ та стадію ХІМ. Вивчено і проаналізовано провідні синдроми при внутрішній, зовнішній та змішаній формах ГЦ при ХІМ.

Вперше досліджено стан когнітивних функцій, психоемоційного стану та якості життя у пацієнтів з ХІМ в залежності від форми, локалізації та ступеня вираженості ГЦ. Зокрема, було показано, що наявність ГЦ у пацієнтів із ХІМ поглиблює вираженість когнітивного дефіциту. У хворих на ХІМ з ГЦ деменція була виявлена в 4,6 разів частіше ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з ХІМ без ГЦ. Встановлено зв'язок доменів когнітивного функціонування та депресивних розладів з видом та ступенем вираженості ГЦ при ХІМ. Встановлено, що найбільш прогностично несприятливою для когнітивної сфери є внутрішня форма ГЦ. Вперше проаналізовано показники якості життя у хворих на ХІМ з ГЦ та з'ясовано, що якість життя цих пацієнтів достовірно знижувалася переважно за станом психічного компоненту здоров'я.

Встановлено вплив на якість життя хворих на ХІМ з ГЦ форми та ступеня тяжкості ГЦ, рівня депресії та тривоги.

Підтверджено провідну роль окисного стресу, раннього та пізнього апоптозу, мітохондріальної дисфункції в механізмах пошкодження головного мозку. Вперше встановлено, що прогресування неврологічного та когнітивного дефіциту при ХІМ з ГЦ супроводжувалося зростанням продукції ANV^+-, АФК+ та $Mito^+$-клітин, що свідчить про важливу роль окисного стресу та мітохондріальної дисфункції у розвитку розладів пам'яті.

Доповнено наукові дані про роль гемодинамічних чинників у прогресуванні когнітивних порушень у хворих з ХІМ при наявності гідроцефалії. Зокрема, зафіксовано достовірну залежність між показниками кровоплину та значеннями шкали МОСА.

Здійснено аналіз і комплексну оцінку значення клініко-неврологічних, нейропсихологічних, нейровізуальних, гемодинамічних та лабораторних характеристик ГЦ в перебігу ХІМ.

Теоретичне значення одержаних результатів. У дисертації здійснено теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуальної наукової проблеми, що полягає у вдосконаленні діагностики та уточненні патогенетичних механізмів при ХІМ з наявністю ГЦ, базуючись на результатах комплексного дослідження клініко-неврологічних, нейропсихологічних, нейровізуальних, гемодинамічних та лабораторних показників.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано комплексний підхід до обстеження пацієнтів з ГЦ при ХІМ з урахуванням неврологічного, когнітивного та нейро-поведінкового статусу.

Обґрунтовано необхідність оцінки якості життя та психоемоційного стану при різних формах ГЦ у хворих з ХІМ.

Виділено морфометричні характеристики головного мозку при різних формах ГЦ, які в найбільшій мірі впливають на рівень когнітивного функціонування.

Доведено важливу роль процесів апоптозу та окисного стресу в якості одного з патогенетичних механізмів прогресування неврологічного та когнітивного дефіциту у пацієнтів з ГЦ при ХІМ, що може бути підґрунтям для подальшої розробки диференційованих підходів до оптимізації лікування.

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертації було впроваджено в практичну діяльність у I, II, III, IV та IX неврологічних відділень КНП “Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня” ТОР, КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», КНП “Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради”. Також результати дослідження було впроваджено у навчальний процес кафедри неврології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою роботою дослідника. Дисертантом особисто проведено патентний пошук з наступним аналізом наукової літератури, сформульовано мету та завдання, розроблено дизайн дослідження. Автором особисто проведено клініко-неврологічне, нейропсихологічне обстеження пацієнтів з ХІМ. Проведено оцінку результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження. Дисертант оволоділа методом морфометрії головного мозку (за результатами МСКТ), провела обчислення основних морфометричних індексів. Самостійно провела статистичне дослідження з наступним аналізом та інтерпретацією отриманих результатів, написала всі розділи дисертації, сформулювала висновки, практичні рекомендації. Спільно з науковим керівником сформульовано висновки та практичні рекомендації. Провідною була роль автора у підготовці наукових праць та доповідей за результатами дослідження.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на підсумковій науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2012), XVI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2012), IV національному конгресі неврологів, психіатрів та наркологів України «Доказова медицина в неврології, психіатрії та наркології. Сьогодення й майбутнє» (Харків, 2012), XVII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2013), Всеукраїнській науково-практичній конференції за міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (Івано-Франківськ, 2014); XVIII міжнародному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2014), науково-практичній конференції «Здобутки і перспективи внутрішньої медицини: кардіоваскулярний ризик при коморбідній патології» (Тернопіль, 2014), науково-практичній конференції «Карпатські читання» (Ужгород, 2015), XIX міжнародному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології» (Івано-Франківськ, 2016), науково-практичній конференції «Карпатські читання» (Ужгород, 2016), XX міжнародному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2016), підсумковій LIX науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2016), підсумковій LX науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2017), XXI міжнародному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2017), підсумковій LXI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2018), Всеукраїнській науково–практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання неврології, психіатрії, наркології та медичної психології» (Тернопіль, 2018), XXII міжнародному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2018), підсумковій LXII науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2019).

Публікації. За темою дисертації Насалик Р.Б. опубліковано 20 робіт, з яких: 4 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України для

публікації результатів дисертаційних досліджень, 1 стаття – у іноземному виданні (Польща), 15 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів.

Структура дисертації. Дисертація викладена на 250 сторінках друкованого тексту (з них 192 сторінок основного тексту) та складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріал та методи дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Роботу ілюстровано 33 таблицею та 12 рисунками. Бібліографічний список включає 406 джерел (140 кирилицею та 266 латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. В основу роботи покладено результати комплексного обстеження 170 хворих з ХІМ, які знаходилися на обстеженні та лікуванні у неврологічних відділеннях Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні. Усіх хворих було поділено на дві групи: 1 групу (основну) склали 140 хворих з ХІМ, у яких були ознаки внутрішньої, зовнішньої чи змішаної ГЦ, віком від 49 до 82 років, середній вік склав – (64,89±8,74) років; 2 групу (групу порівняння) - 30 пацієнтів з ХІМ без проявів ГЦ, віком від 45 до 76 років, середній вік яких склав – (63,56±9,49) років. Контрольну групу склали 20 осіб репрезентативних за віком та статтю.

В залежності від форми ГЦ, групу 1 було поділено на три підгрупи: 1А підгрупа – 50 (35,7 %) хворих з внутрішньою ГЦ, 1Б – 30 (21,4 %) з зовнішньою ГЦ, 1В – 60 (42,9 %) хворих зі змішаною ГЦ. За результатами оцінки розмірів ІІІ шлуночка та субарахноїдальних просторів у групі 1 встановлено: легку ГЦ у 26,4 %, помірну ГЦ – у 45,7 % та виражену ГЦ – у 27,9 % пацієнтів (I. Mees., 1980, В.Г.Черкасова., 2004).

Критеріями включення пацієнтів в дослідження були: встановлений діагноз ХІМ; відсутність прийому медикаментів, які впливають на когнітивні та мнестичні функції, як мінімум за 2 тижні до включення в дослідження; верифіковану за допомогою шкали ішемії Хачинського судинну етіологію когнітивних порушень, добровільна інформована згода пацієнта.

Критерії виключення: в дослідження не входили пацієнти з підозрою на хворобу Альцгеймера; пацієнти, що мали в анамнезі інсульт (окрім лакунарного підтипу), крововилив, перенесену черепно-мозкову травму; субкомпенсовану та декомпенсовану соматичну патологію.

Фоновим захворюванням у всіх хворих була гіпертонічна хвороба, яка поєднувалася з церебральним атеросклерозом у 65,7 %, з ІХС – у 22,1 %, зі стенокардією напруги – у 3,6 %, з цукровим діабетом – у 10,7 %, з фібриляцією передсердь - у 3,6 % хворих. ХІМ І ст. діагностовано у 20,6 %, ХІМ ІІ ст. – 55,9 %, ХІМ ІІІ ст. – у 23,5 % пацієнтів.

Усі пацієнти пройшли стандартне клініко-неврологічне обстеження.

Нейропсихологічне обстеження включало дослідження когнітивних функцій (МоСА-тест, MMSE, FAB, таблиці Шульте, тест «10 слів», визначення рівня

тривожності та депресії (шкала HADS, Бека), оцінку якості життя (опитувальник SF-36).

Стан церебральної гемодинаміки оцінювали за допомогою ультразвукової допплерографії судин головного мозку (Logidop – 4, Kranzburgler). Методом комп'ютерної томографії головного мозку (Astelon 4, Toshiba) досліджувались нейровізуальні характеристики, зокрема атрофія та вогнищеві зміни, проведено морфометричний аналіз комп'ютерних томограм з вимірюванням основних розмірів черепа та головного мозку і наступним обчисленням морфометричних індексів (біфронтальний індекс (БФІ), бікаудатний індекс (БКІ), індекс центральної частини бічного шлуночка (ІЦЧБШ), шлуночковий індекс (ШІ), індекс фронтальних рогів (ІФР), індекс Шлатенбрандта-Нюрнберга (ІШН), індекс Хакмана (ІХ), співвідношення Еванса).

Дослідження показників раннього та пізнього апоптозу, мітохондрільної дисфункції, внутрішньоклітинного окисного стресу здійснено цитофлуориметричним методом за допомогою проточного цитофлуориметра EpicsXL (Beckman Coulter, США). Кількість лейкоцитів периферичної крові в стадії апоптозу (ANV^+-клітини) і некрозу (PI^+-клітини) визначено за допомогою набору реагентів ANNEXIN V-FITC-kit (Bender Medsystems, Австрія), кількість лейкоцитів периферичної крові з підвищеним рівнем внутрішньоклітинних АФК ($АФК^+$-клітин) – за допомогою дихлорфлюоресцеїну диацетату («SigmaAldrich», USA), кількість лейкоцитів зі зниженим рівнем потенціалу мітохондріальних мембран ($Mito^+$-клітини) – за допомогою набору реагентів Mito Capture TM Mitochondrial Apoptosis Detection Fluorometric Kit («Biovision», США).

Статистичну обробку даних проводили з використанням програм «Excel» і «Statistica» (Version 6.0).

Результати дослідження та їх обговорення. У пацієнтів 1 групи ХІМ І ст. встановлена у 17,86 % хворих, ХІМ ІІ ст. – у 53,57 % хворих, ХІМ ІІІ ст. – у 28,57 % хворих, у пацієнтів 2 групи ХІМ І ст - у 33,33 %, ХІМ ІІ ст. – у 66,67 %. ГЦ поєднувалася з важчим неврологічним дефіцитом, оскільки у групі 1 пацієнтів ХІМ І ст. було в 1,9 рази менше, ніж у групі порівняння, а пацієнтів з ХІМ ІІІ ст. у 2 групі не спостерігалося. ГЦ частіше зустрічалася у чоловіків (62,86 %), ніж у жінок (36,14 %), особливо її ізольована зовнішня і внутрішня форми (зокрема, з переважним розширенням передніх рогів БШ), що зумовлювало більший неврологічний дефіцит. В залежності від переважної локалізації ГЦ було виявлено, що у підгрупі 1А переважали пацієнти з ХІМ ІІІ ст. (50,0 %), у підгрупах 1Б та 1В – пацієнти з ХІМ ІІ ст. У 83,3 % пацієнтів підгрупи 1А з переважним розширенням передніх рогів було встановлено ХІМ ІІІ ст.

Сукупність скарг та дослідження неврологічного статусу дозволило виділити такі основні провідні синдроми у пацієнтів групи 1: екстрапірамідний – у 88,6 %, деменції – у 62,9 %, псевдобульбарний – у 53,6 %. У 2 групі синдром м'яких та помірних когнітивних порушень – у 93,3 %, вестибуло-атактичний синдром – у 70,0 %, екстрапірамідний синдром - у 60,0 % пацієнтів.

За результатами аналізу неврологічних синдромів у хворих основної групи в залежності від локалізації та форми ГЦ, було встановлено, що провідними

синдромами в підгрупі 1А були: ектрапірамідний (у 90,0 %), деменції (у 78,0 %) і цефалгічний (66,0 %). У підгрупі 1Б найчастіше зустрічалися ектрапірамідний синдром (80,0 %) та синдром м'яких та помірних когнітивних порушень (60 %). У підгрупі 1В найчастіше зустрічалися: ектрапірамідний синдром (91,7 %), деменції (56,7 %), мозочкова атаксія (51,7 %). Відмічені синдромологічні особливості у пацієнтів підгрупи 1А, які, за даними КТ, мали переважне розширення передніх рогів бокових шлуночків, а саме: ознаки деменції (100 %), екстрапірамідний синдром (94,1 %), порушення ходи, здебільшого за рахунок кірково-підкіркових дисфункцій, включаючи апраксії (88,2 %), порушення функції тазових органів (88,2 %), що складають класичну тріаду Хакіма-Адамса.

Наявність ГЦ та її ступінь вираженості корелюють з більшою вираженістю ХІМ.

Загальні показники тесту МОСА у всіх підгрупах були знижені. Середній бал шкали МОСА в групі 1 був достовірно нижчим ніж в групі 2 (відповідно (15,65±4,11) бали і (20,64±2,59) бали, ($p<0,01$)). Зафіксовано достовірне зниження в групі 1 (особливо у осіб, які, за даними КТ, мали переважно розширені передні роги) показників за наступними категоріями: «зорово-конструктивні навички», «увага», «абстракція» та «орієнтація».

Відповідно до шкали MMSE когнітивні порушення різного ступеня були присутніми у всіх хворих з ХІМ хворих: м'які та помірні – у 47,1 %, судинна деменція – у 52,9 %. М'які та помірні когнітивні розлади були встановлені у 37,1 % хворих 1 групи та у 93,3 % 2 групи, судинна деменція – у 62,9 % хворих 1 групи та у 6,7 % 2 групи. М'які та помірні когнітивні порушення діагностовано у 22,0 % хворих 1А підгрупи, у 23,3 % 1Б підгрупи та у 56,7 % 1В підгрупи. Ознаки судинної деменції спостерігалися у 78,0 % пацієнтів 1А підгрупи, у 76,7 % 1Б підгрупи та у 43,3 % хворих 1В підгрупи. Деменція виявлена у 66,7 % хворих 1А підгрупи з переважним розширенням тіл бокових шлуночків та у всіх 100 % хворих 1А підгрупи з переважним розширенням передніх рогів бокових шлуночків. Деменція зустрічалася у 11,6 разів частіше в підгрупі 1А, в 11,4 рази частіше в підгрупі 1Б та у 6,5 рази частіше в підгрупі 1В у порівнянні з групою 2 (ХІМ без ГЦ).

Дані, отримані за результатами FAB розподілилися наступним чином. В групі 1 загальний середній показник склав (10,25±3,07) бали, що відповідає рівню деменції лобного типу, у групі 2 – (12,57±3,11) бали – рівень легких когнітивних порушень. У хворих з зовнішньою ГЦ середній бал склав (11,5±2,7), зі змішаною – (9,2±5,4), з внутрішньою – (8,3±4,6) бали; при чому у пацієнтів з переважним розширенням тіл бокових шлуночків він становив (10,3±2,6), з переважним розширенням передніх рогів – (6,9±2,8) бали. Деменція лобного типу діагностована у 46,4 % пацієнтів 1 групи та у 10,0 % пацієнтів 2 групи. Зокрема, деменцію виявлено 64,0 % хворих 1А підгрупи, 20,0 % 1Б підгрупи та у 45,0 % пацієнтів 1В підгрупи. У групі з переважним розширенням передніх рогів найгірші результати були зафіксовані за даними підпунктів швидкості мовлення, динамічного праксису, наявності хапальних рефлексів; хворі групи з переважним розширенням тіл бокових шлуночків гірше справлялися з простою та складною реакцією вибору, концептуалізацією, у групі порівняння – з швидкістю мовлення та простою реакцією вибору.

Тест на запам’ятовування 10 слів зафіксував низькі середні результати в усіх групах. Були встановлені низькі показники слухомовної пам'яті; звужений об’єм пам’яті (крива запам’ятовування платоподібна), об’єму довготривалої пам’яті (був найнижчим в 1А підгрупі з переважним розширенням передніх рогів – (1,25±1,36) слова). Середній час, затрачений на виконання проби Шульте, в 1 групі був найбільшим в 1А підгрупі (196,2±5,92) с, зокрема в підгрупі з переважним розширенням передніх рогів – (245,62±7,92) с. 8 хворих 1 групи, у котрих спостерігалася важка деменція не змогли виконати дане завдання. В усіх групах спостерігалося зниження концентрації, стійкості та підвищене виснаження уваги (час наростав з кожною наступною таблицею), сповільненість темпу мислення. Згідно даних, отриманих за шкалою Бека, було встановлено, що у групі 1 середній бал був достовірно ($p < 0,05$) вищим у порівнянні з хворими 2 групи і відповідав рівню субдепресії. В групі 1 легкі депресивні розлади фіксувалися у 41,43 %, помірні – у 20,71 %, виражені – у 10,71 %, важкі – у 4,29 % пацієнтів. У підгрупі 1А помірна та виражена депресія зустрічалася достовірно частіше у порівнянні з іншими підгрупами 1 групи: у 32,0 % та у 28,0 % відповідно.

Результати обстеження за шкалою депресії та тривоги HADS показали, що у пацієнтів групи 1 субклінічна тривога мала місце у 43,6 %, клінічна тривога – у 16,4 %. Зокрема, клінічна тривога зустрічалася в 1А підгрупі – у 16,0 %, в 1Б підгрупі – у 10,0 %, в 1В підгрупі – у 20,0 % пацієнтів. Середній бал у пацієнтів групи 1 склав (13,08±1,48), у підгрупі 1А – (14,83±2,02), 1Б – (12,73±4,93), 1В – (11,67±4,23) бали і був достовірно ($p < 0,05$) вищим, ніж у групі 2 – (8,25±3,30) бали). За допомогою шкали HADS виявлено, що у пацієнтів з ХІМ виникають депресивні розлади, які мають переважно клінічний перебіг у 62,9 % хворих. У пацієнтів групи 1 середній бал склав (10,27±2,39), у підгрупі 1А – (11,17±3,77), у підгрупі 1Б – (10,18±1,34), у підгрупі 1В – (9,45±1,12) балів і був достовірно ($p < 0,05$) вищим, ніж у групі 2, де він склав (7,25±2,99) бали. Клінічно значуща депресія зустрічалася в 1А підгрупі – у 18,0 %, в 1Б підгрупі – у 10,0 %, в 1В підгрупі – у 21,67 % хворих.

Встановлено прямий зв'язок ступеня когнітивних розладів зі ступенем вираженості ГЦ. За шкалою MMSE у всіх хворих з легкою внутрішньою ГЦ спостерігали легкі когнітивні порушення. У пацієнтів з ГЦ середнього ступеня важкості переважали помірні когнітивні порушення (у 43,7 %); легка деменція була виявлена у 26,6 %, помірна – у 25,0 %, важка – у 4,7 %. При тяжкій ГЦ легка та помірна деменція була встановлена у 38,5 %, важка – у 35,9 % хворих.

За шкалою FAB при тяжкій ГЦ кількість балів була у 1,9 рази менша, ніж у пацієнтів з легкою ГЦ І ст. та у 1,5 рази менша, ніж у пацієнтів з помірною ГЦ ($p < 0,05$).

Відповідно до тесту МОСА кількість балів у пацієнтів з помірною ГЦ була в 1,3 рази меншою, ніж при легкій ГЦ ($p < 0,05$), а середній результат групи з важкою ГЦ був у 2 рази меншим, ніж у групі з легкою ГЦ ($p < 0,01$). Зі збільшенням вираженості ГЦ, зростав час виконання проби Шульте. Час, що витратили пацієнти з помірною та вираженою ГЦ, був у 1,7 рази більший, ніж обстежувані з легкою ГЦ. За середнім балом шкали депресії Бека у пацієнтів з легкою та помірною ГЦ була зафіксована субдепресія, у пацієнтів з важкою ГЦ – виражена депресія ($p < 0,05$).

Депресія частіше виникала у пацієнтів з помірною та важкою ГЦ, проте взаємозв'язку між ступенем вираженості ГЦ та рівнем депресивних розладів за шкалою Бека виявлено не було.

Рівень тривоги за шкалою HADS засвідчив, що у випадку легкої ГЦ спостерігалася тенденція до субклінічної тривоги; в 1/3 пацієнтів з наявністю помірної ГЦ та в 2/3 обстежуваних з вираженою ГЦ виявлена клінічна тривога. За шкалою HADS при легкій ГЦ депресивні розлади не були характерними; при помірній ГЦ переважала субклінічна, а при вираженій ГЦ – клінічна депресія. Підвищений рівень тривоги негативно впливав на концентрацію та стійкість уваги у хворих на ХІМ з помірною ($r=-0,61$, $p<0,01$) та вираженою внутрішньою ГЦ ($r=-0,61$, $p<0,01$). При помірній та вираженій ГЦ депресія негативно впливала на показники проби Шульте ($r=0,64$, $r=0,51$, $p<0,05$).

В залежності від стадії ХІМ встановлено, що з прогресуванням ХІМ знижувалися показники MMSE, MOCA, FAB, тесту «запам'ятовування 10 слів», тесту «малювання годинника»; зростав час, затрачений на виконання таблиць Шульте. Встановлено, що підвищений рівень тривоги та депресії у хворих на ХІМ з ГЦ чинить виражений негативний ефект на результати шкали MOCA ($r=-0,66$, $r=-0,54$, відповідно $p<0,05$). У групі 1 був виявлений сильний зворотній зв'язок між тест Шульте/MOCA ($r=-0,59$, $p<0,01$), у групі 2 – тест Шульте/ MOCA ($r=-0,44$, $p<0,01$), шкала Бека/MOCA ($r=-0,31$, $p<0,01$), шкала Бека/тест Шульте ($r=0,32$, $p<0,01$).

Результати опитувальника SF-36 показали, що у хворих з ГЦ у порівнянні з групою контролю знижувалися усі показники якості життя, за винятком рольового функціонування, обумовленого фізичним станом, що є складовою фізичного компоненту здоров'я. Найбільшою мірою різниця між групою 1 та групою 2 стосувалася наступних показників: «емоційного компоненту рольового функціонування», «фізичного функціонування», а також «психічного компоненту здоров'я» в цілому ($p<0,05$).

Було виявлено, що найгірші загальні показники фізичного ($p<0,05$) компоненту здоров'я, продемонстрували пацієнти підгрупи 1А; рівень психічного здоров'я був достовірно нижчим у хворих 1Б підгрупи ($p<0,05$). Особливістю підгрупи 1В став достовірно ($p<0,05$) нижчий рівень інтенсивностість болю, що є компонентом фізичного стану здоров'я. При зростанні ступеня вираженості ГЦ, було зафіксовано зниження усіх показників ЯЖ. При вираженій ГЦ достовірно погіршувався рівень фізичного функціонування, соціального функціонування, психічне здоров'я та психологічний компонент здоров'я у порівнянні з легкою та помірною ГЦ.

Усім хворим на ХІМ проведено нейровізуальне обстеження (МСКТ) зі здійсненням морфометричної оцінки низки структур головного мозку. У пацієнтів групи 1, незалежно від локалізації, форми та ступеню вираженості ГЦ, були достовірно вищими наступні показники: розмір переднього рогу правого та лівого БШ, розмір правого та лівого БШ, третього шлуночка, БКІ, ІФР, САП (полюс лобної частки), САП (Сільвієва борозна), співвідношення Еванса у порівнянні з пацієнтами групи 2. Достовірно нижчими у пацієнтів групи 1 були наступні величини: індекс Шлатенбрандта-Нюрнберга, індекс Хакмана, ІЦЧБШ (табл. 1).

Таблиця 1 – Морфометричні характеристики головного мозку хворих з ХІМ за даними КТ в залежності від форми ГЦ, (M±m)

Показник	1 А група	1 Б група	1 В група	Контрольна група	1 група	2 група
	n=50	n=30	n=60	n=20	n=140	n=30
Передній ріг правого БШ, см	1,66±0,0*	0,73±0,02	1,30±0,04*	0,58±0,02	1,23±0,02*	0,59±0,02
Передній ріг лівого БШ, см	1,78±0,01*	0,75±0,05	1,34±0,04*	0,59±0,02	1,29±0,03*	0,60±0,02
Правий БШ, см	1,79±0,02*	0,69±0,02	1,39±0,02*	0,56±0,02	1,29±0,02**	0,59±0,02
Лівий БШ, см	1,85±0,02*	0,71±0,04	1,40±0,02**	0,57±0,02	1,32±0,03*	0,60±0,02
3 шлуночок, см	1,13±0,02*	0,59±0,02	0,98±0,06*	0,44±0,01	0,9±0,03*	0,59±0,02
ІЦЧБШ	5,15±0,26*	8,43±0,22	6,76±0,24**	10,58±0,44	6,78±0,24**	9,98±0,44
4 шлуночок, см	2,03±0,02	0,98±0,02	1,22±0,02	0,91±0,02	1,41±0,02*	0,96±0,02
БФІ	0,58±0,00*	0,35±0,01	0,42±0,00*	0,29±0,01	0,45±0,00*	0,34±0,01
БКІ	0,29±0,00*	0,22±0,00	0,27±0,01*	0,12±0,02	0,26±0,00*	0,14±0,02
ШІ	0,55±0,02**	0,49±0,02	0,56±0,02**	0,39±0,01	0,53±0,01**	0,41±0,01
ІФР	0,82±0,01*	0,54±0,00	0,71±0,00**	0,47±0,01	0,69±0,00*	0,50±0,01
Індекс Хакмана	1,81±0,02*	2,1±0,05	2,03±0,05*	2,21±0,08	1,98±0,04*	2,35±0,08
Індекс Шлатенбрандта-Нюрнберга	6,53±0,84*	24,02±1,07	18,43±0,88**	36,27±1,95	16,31±0,93*	30,27±1,95
САП (полюс лобної частки), см	0,54±0,02	0,87±0,01*	0,75±0,01*	0,29±0,02	0,72±0,01*	0,30±0,02
САП (Сільвієва борозна), см	0,63±0,02	1,04±0,02*	0,97±0,01*	0,28±0,02	0,88±0,02*	0,44±0,02
Співвідношення Еванса	0,47±0,00*	0,30±0,01	0,43±0,00*	0,28±0,01	0,40±0,00*	0,30±0,01
Примітки. 1. *- показники достовірні по відношенню до значень групи 2 (p <0,01); 2. **- показники достовірні по відношенню до значень групи 2 (p<0,05.)						

За даними нейровізуалізації в 1 та 2 групах лакунарні кісти були виявлені у 27,2 % і 6,7 % відповідно, множинні судинні вогнища – у 61,4 % і 56,7 %, явища лейкоареозу – у 32,1 % і 10,0 %, асиметрія бокових шлуночків – у 5,7 % і 6,7 % хворих. Діагностовано ознаки як кіркового так і підкіркового атрофічного процесу у пацієнтів групи 1. Найбільш виражені ознаки підкіркової атрофії зафіксовано у підгрупі 1А, кіркової – у підгрупі 1Б.

Встановлено помірні зворотні кореляційні зв'язки між морфометричними показниками та станом когнітивної і психо-емоційної сфери: МоСА/лівий БШ (r=-0,39, p=0,010), МоСА/ПР правого БШ (r=-0,39, p=0,009), МоСА/ПР лівого БШ (r=-0,37, p=0,02), МоСА/БФІ (r=-0,36, p=0,011), МоСА/індекс Шлатенбрандта-Нюрнберга

(r=-0,44, p=0,012), MoCA/3 шлуночок (r=-0,35, p=0,012); MoCA/САП (полюс лобної частки) (r=-0,30, p=0,012), FAB/САП (полюс лобної частки) (r=-0,38, p=0,017), FAB/БФІ (r=-0,41, p=0,008), FAB/ІФР (r=-0,39, p=0,002), HADS/САП (полюс лобної частки) (r=-0,37, p=0,025), депресії/ШІ (r=-0,31, p=0,005). Найгірші показники морфометрії головного мозку виявлено у пацієнтів 1А підгрупи, особливо при наявності переважного розширення передніх рогів. У пацієнтів 1Б підгрупи були достовірно більші розміри САП, ніж у пацієнтів групи 2. У пацієнтів 1В підгрупи всі морфометричні індекси достовірно відрізнялись від таких у пацієнтів групи 2.

Встановлено достовірну різницю у пацієнтів 1Б підгрупи між усіма морфометричними значеннями пацієнтів з підгруп 1А та 1В, за винятком розміру 4 шлуночка. Морфометричні параметри у пацієнтів 1А підгрупи та 1В підгрупи достовірно відрізнялись за наступними показниками: передній ріг правого та лівого БШ, правий БШ, ІЦЧБШ, БФІ, Індекс Шлатенбрандта-Нюрнберга.

Встановлено зв'язок показників за шкалою МоСА та морфометричних показників головного мозку у пацієнтів підгруп 1А, 1Б та 1В. Так, у пацієнтів підгрупи 1А були виявлені такі кореляції: зорово-конструктивні навички/ІФР (r =-0,42, p=0,003), підшкала мовлення/БКІ (r=-0,64, p=0,009), орієнтація/БКІ (r=-0,48, p=0,008), МоСА/ ширина лівого БШ (r=-0,51, p=0,022), МоСА/БКІ (r=-0,46, p=0,018), МоСА/ІЦЧБШ (r=0,64, p=0,021), тривога/ширина лівого БШ (r=0,54, p=0,021).

У пацієнтів підгрупи 1Б був виявлені помірні зворотні кореляційні зв’язки: МоСА/БФІ (r=-0,50, p=0,001), МоСА/БКІ (r=-0,65, p=0,001), МоСА/ІЦЧБШ (r=0,66, p=0,002), МоСА/ІПР (r=0,75, p=0,003), МоСА/ширина лівого БШ (r=-0,64, p=0,018), тривожність/БФІ (r=0,51, p=0,006), тривожність/БКІ (r=0,4 6, p=0,011), тривожність/ІПР (r=-0,44, p=0,019), тривожність/ширина САП (полюс лобних часток) (r=-0,55, p=0,012), депресія/ третій шлуночок (r=-0,52, p=0,005).

У пацієнтів підгрупи 1В був виявлені такі кореляції: орієнтація/БКІ (r = –0,55, p=0,011), абстракція/БФІ (r =-0,47, p=0,015), абстракція/БКІ (r=-0,55, p=0,012), МоСА/ІЦЧБШ (r=0,50, p=0,012), МоСА/ІПР (r=0,50, p=0,006), МоСА/лівий боковий шлуночок (r=-0,51, p=0,025), МоСА/ширина третього шлуночка (r=-0,58, p=0,008), МоСА/ширина САП на рівні полюса лобних часток (r=-0,63, p=0,004), МоСА/індекс Шлатенбрандта-Нюрнберга (r=0,45, p=0,048).

Аналізуючи морфометричні показники в залежності від статі, нами було виявлено, що більшість з них були гіршими у чоловіків. Достовірну різницю між показниками чоловіків і жінок групи 1 продемонстрували: розмір ПР БШ, 3 шлуночок, 4 шлуночок, БФІ, ІФР, індекс Хакмана, САП (полюс лобної частки), у групі 2 – САП (полюс лобної частки).

Нами було вивлене достовірне зростання БФІ та САП (Сільвієва борозна) з віком. Розмір передніх рогів правого та лівого БШ, 3-го та 4-го шлуночка, значення ІФР, САП (полюс лобної частки) та співвідношення Еванса у групі хворих старше 74 років були достовірно вищими у порівнянні з іншими віковими групами. У той же час значення більшість шлуночкових індексів (БКІ, ІЦЧБШ, ШІ, число Хакмана, індекс Шлатенбрандта-Нюрнберга) у різних вікових групах пацієнтів достовірно не відрізнялися.

При дослідженні стану кровоплину за допомогою ТКДС встановлено, що у хворих 1 групи спостерігалися достовірно більший діаметр обох ЗСА, товщина КІМ, КДШ, ПСШ, а також ІР лівої артерії ($p < 0,05$) по відношенню до пацієнтів 2 групи. Виявлено достовірно більший діаметр лівої ВСА, ПСШ, КДШ та ІР. У правій ВСА достовірно відрізнялися ПСШ та КДШ по відношенню до хворих 2 групи. В екстракраніальному відділі ХА достовірно нижчою була КДШ у правій артерії ($p < 0,05$). Достовірно відмінними були значення КДШ та ІР по обох САМ та значення ПСШ у правій ПМА ($p < 0,05$).

Встановлено, що у пацієнтів групи 1 достовірно переважала частота гемодинамічно значущих стенозів ВСА та явищ венозного застою у порівнянні з хворими 2 групи. Виявлено помірні кореляції між показниками кровотоку та значеннями шкали МОСА у групі 1: ПСШ СМА/МОСА ($r=0,39$, $p < 0,05$), ПСШ ПМА/МОСА ($r=0,30$, $p < 0,05$), діаметр ЗСА /МОСА ($r = -0,31$, $p < 0,05$). Встановлено залежності між станом церебральних судин та морфометричними показниками головного мозку, а саме: КІМ/БФІ ($r=0,33$, $p < 0,05$), КІМ/правий БШ ($r=0,36$, $p < 0,05$), ІР СМА/БКІ ($r=0,32$, $p < 0,05$), ІР ПМА/ІПР ($r=0,34$, $p < 0,05$). Також, у пацієнтів групи 1 був виявлений зв’язок між структурою сонних артерій та показниками кровотоку по інтракраніальних артеріях: між діаметром ЗСА та ІР ВСА ($r=0,30$, $p < 0,05$) та між діаметром ЗСА та ІР СМА ($r=0,31$, $p < 0,05$), між діаметром ЗСА та ПСШ СМА ($r=-0,34$, $p < 0,05$). Виявлені кореляції засвідчили про вплив на показники шкали МОСА та морфометричні показники зміни судин переднього циркулярного басейну (ВСА, СМА, ПМА) та відсутність такого зв'язку з показниками кровотоку у вертебробазилярному басейні.

Не встановлено достовірної відмінності між більшістю функціональних показників екстра- та інтракраніального кровотоку в залежності від статі пацієнта. Проте, всі вимірювані показники у ЗСА залежали від віку хворих і достовірно відрізнялися у І віковій групі по відношенню до ІІІ вікової групи ($p < 0,01$). Діаметр ЗСА та товщина КІМ, крім того були достовірно відмінними у пацієнтів віком 45-59 р. в порівнянні з хворими віком від 60 до 74 років ($p < 0,05$).

Виявлена залежність між ПСШ по правій СМА і товщиною КІМ ЗСА ($r=0,36$, $p < 0,05$) та ПСШ і віком ($r=-0,30$, $p < 0,05$), віком та ПСШ по лівій СМА ($r=-0,31$, $p < 0,05$). Також спостерігалися кореляції між ІР у ЗМА зі значеннями шкали МОСА ($r=-0,42$, $p < 0,05$). Ймовірно знижений ІР в результаті зменшення розміру ЗМА призводить до погіршення кровопостачання тих ділянок мозку, що відповідають за короткотривалу пам'ять. У пацієнтів з тяжкою та помірною ГЦ достовірно частіше відмічалися оклюзія ВСА, стеноз ВСА 50-70 % та >70 %, явища інтракраніального венозного застою по відношенню до хворих з легкою ГЦ.

При вивченні процесів апоптозу та некрозу у хворих з ХІМ у хворих з ХІМ з ГЦ виявлено достовірно ($p < 0,01$) вищий вміст AnV^+-, PI^+-, АФК+- і Mito+-клітин по відношенню до хворих без ГЦ (табл. 2).

Таблиця 2 – Показники ANV+-, PI+-, АФК+- та Mito+-клітин у хворих 1 та 2 груп

Показник	Контрольна група	Група 1	Група 2
ANV+	12,28±0,92	18,35±1,1*	14,49±0,95
PI+	1,05±0,19	1,4*±0,34	1,14±0,22
АФК+	12,79±0,88	20,5*±0,97	16,94±0,82
Mito+	7,43±0,68	10,16*±0,65	8,63±0,49
Примітка. *- показники достовірні по відношенню до значень групи 2 (p <0,01).			

Виявлена достовірна різниця між значеннями показників у пацієнтів середнього віку та показниками хворих віком від 60 до 74 років та старше 74 років. Встановлено достовірно вищий відсоток клітин у стадії раннього апоптозу, АФК$^+$- та Mito$^+$-клітин при помірному та тяжкому ступеню ГЦ у порівнянні з хворими з легкою ГЦ (p <0,01). Вміст PI$^+$-клітин був достовірно вищим лише при тяжкій ГЦ по відношенню до хворих з легкою ГЦ. Найвищий рівень усіх досліджуваних показників був у хворих старше 74 р. при тяжкому ступені ГЦ.

При всіх формах ГЦ спостерігалися достовірно вищі показники ANV$^+$-клітин у порівнянні з групою порівняння (p <0,01). Встановлено достовірно відмінні значення вмісту ANV$^+$-, АФК$^+$-клітин у хворих 1А та 1В підгруп по відношенню до пацієнтів 1Б підгрупи (p <0,01), особливо у 1А підгрупі хворих з переважним розширенням передніх рогів БШ (20,84±0,54) %. Не діагностовано достовірної різниці у кількості PI$^+$ - та Mito+-клітин у хворих з різними формами ГЦ. Встановлено переважаючу роль у клітинній загибелі при внутрішній та змішаній формах ГЦ при ХІМ апоптичних процесів і меншу активацію процесів некрозу. При зовнішній ГЦ при ХІМ в найбільшій мірі у порівнянні з іншими хворими 1 групи активувалися процеси некрозу. У процесах апоптозу домінуючу роль відігравали АФК і в меншій мірі мітохондріальна дисфункція. У хворих з ознаками зовнішньої ГЦ у процесах некрозу лейкоцитів крові відмічена переважна роль порушення трансмембранного мітохондріального потенціалу і меншій мірі окисного стресу. Встановлено достовірно вищий відсоток клітин у стадії раннього апоптозу при помірному та тяжкому ступеню ГЦ у порівнянні з хворими з легкою ГЦ (p <0,01). Вміст PI$^+$-клітин був достовірно вищим лише при тяжкій ГЦ по відношенню до хворих з лекою ГЦ. Співвідношення PI+/AnV+у даних групах коливалося в межах від 1:12,87 (легка ГЦ) до 1:14,95 (тяжка ГЦ), при значенні у групі порівняння 1:10,51. Даний факт вказує на дисбаланс процесів раннього та пізнього апоптозу при різних ступенях тяжкості ГЦ.

Для визначення значення процесів апоптозу та некрозу у розвитку атрофічного процесу у хворих з ХІМ з гідроцефалією нами проведено кореляційний аналіз морфометричних показників з вмістом ANV$^+$-, PI$^+$-, АФК$^+$-та Mito$^+$-клітин. Встановлені наступні кореляції. У хворих 1А та 1В підгруп: ANV$^+$-клітини /БКІ – (r=0,42; p=0,020), ANV$^+$-клітини/БФІ – (r=0,48; p=0,017). У хворих з морфометричними ознаками внутрішньої ГЦ (1 група) встановлено помірний зв'язок кількості АФК$^+$-клітин та числом Еванса (r=0,41; p=0,033 та ANV$^+$- клітин з показниками, які характеризують ширину бічних шлуночків: БКІ (r=0,50; p=0,008) та

БФІ (r=0,53; p=0,005). У хворих з зовнішньою ГЦ встановлено кореляційну залежність між концентрацією PI^+-клітин з шириною САП на рівні полюсів лобних і потиличних часток (r=-0,42; p=0,020 й r=0,37; p=0,006 відповідно). Також виявлена залежність між вмістом лейкоцитів у стадії некрозу з наступними морфометричними індексами: БФІ (r=-0,32; p=0,012); БКІ (r=-0,30; p=0,020). Відсоток AnV^+-клітин слабко корелював з БТІ (r=-0,25; p=0,040) та БКІ (r=-0,29; p=0,035). Таким чином, отримані результати дозволяють констатувати наявність у хворих 1А та 1В підгруп помірної залежності між морфометричними маркерами внутрішньої ГЦ та показниками, які характеризують стан процесів апоптозу та генерації АФК в периферичній крові. У хворих з зовнішньою ГЦ встановлено помірну кореляційну залежність між концентрацією PI^+-клітин з шириною САП та слабку між кількістю клітин у стадії апоптозу і некрозу із значеннями БКІ та БФІ.

Встановлено залежність між деякими показниками когнітивної і психоемоційної сфери з показниками апоптозу та окисного стресу. Так, у хворих 1А та 1В підгруп виявлені наступні кореляції: AnV^+-клітини/МоСА-тест –r=-0,58; p=0,005, AnV^+-клітин та «зорово–конструктивні навички» (r=-0,61; p=0,005), AnV^+-клітини/HADS депресія – r=0,39, p=0,005, $АФК^+$-клітини /депресія (r=0,49; p=0,010), $АФК^+$-клітини / МоСА (r=0,52; p=0,008). З іншими показниками фіксувалися слабкі кореляційні зв'язки. Попередньо діагностовані кореляції між морфометричними показниками (БКІ, БФІ, числом Еванса) та вмістом AnV^+-та $АФК^+$-клітин, між морфометричними показниками (БКІ, ІФР, шириною лівого шлуночка) зі значенням шкали МоСА, підшкалами «мовлення», «зорово–конструктивні навички», «орієнтація» тривогою та депресією можуть свідчити про наростання когнітивних та психоемоційних змін у зв'язку з посиленням окисного стресу, апоптозом клітин, що призводять до атрофічних змін речовини мозку і як наслідок розвитку порушень пам'яті та емоційно–вольових розладів.

У 1Б підгрупі спостерігалася наступна залежність: PI^+-клітини / МоСА (r=0,48; p=0,012), PI^+- клітин / «тривожність» (r=0,53; p=0,008), PI^+-клітин / депресія (r=0,60; p=0,008). Виявлені кореляційні зв'язки між показником мітохондріальної дисфункції ($Mito^+$-клітини) з такими параметрами: МоСА (r=0,55; p=0,006), «тривожність» (r=0,45; p=0,010).

Спостерігалися кореляційні зв'язки між вмістом клітин у стадії апоптозу та деякими параметрами кровотоку у хворих з деменцією. Зокрема, помірна залежність встановлена: ПСШ СМА/ANV^+-клітини (r=-0,42, p <0,05), діаметр ВСА/ANV^+-клітини (r=-0,60, p <0,05), товщина КІМ ЗСА/ANV^+- клітини (r=-0,55, p <0,05) та слабка між кількістю PI^+-клітин з діаметром ВСА (r=-0,25, p <0,05) та діаметром ЗСА (r=-0,29, p <0,05). Нами також встановлено достовірну залежність між наступними показниками кровоплину та значеннями шкали МОСА: ПСШ СМА/МОСА (r=0,45, p <0,05), ПСШ ПМА/МОСА (r = 0,38, p <0,05), діаметр ВСА/МОСА (r =-0,51, p <0,05). Отримані кореляції підтверджують складні механізми формування когнітивного дефіциту при ХІМ за рахунок порушення перфузії та запуску апоптичних механізмів клітинної смерті.

Прогресування неврологічного та когнітивного дефіциту супроводжувалося зростанням продукції ANV^+-, АФК+ та $Mito^+$-клітин, що може свідчити про важливу

роль окисного стресу та мітохондріальної дисфункції у розвитку розладів пам'яті. Пізній апоптоз має менше значення при легших розладах пам'яті, проте його роль зростає при судинній деменції. Посилення процесів раннього апоптозу в результаті гіперпродукції вільних радикалів може бути одним з лабораторних маркерів прогресування когнітивних порушень при ХІМ з ГЦ. Найвища частка ANV^+- та PI^+-клітин виявлена за наявності поєднання деменції, екстрапірамідного синдрому та апраксії ходи у хворих з ХІМ з ГЦ.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та нове вирішення актуальної проблеми, що полягає у вдосконаленні діагностики та уточненні патогенетичних механізмів, перебігу хронічної ішемії головного мозку у поєднанні з гідроцефалією на підставі комплексного вивчення клінічних, нейропсихологічних, нейровізуальних, гемодинамічних, метаболічних чинників.

2. Провідними неврологічними синдромами у хворих на ХІМ в поєднанні з ГЦ є: екстрапірамідний (88,6 %), псевдобульбарний (53,6 %), виражених когнітивних порушень (60,7 %). У пацієнтів з ХІМ без ГЦ найбільш частими синдромами були: вестибуло-координаційний синдром (70,0 %), екстрапірамідний (60,0 %), легких та помірних когнітивних порушень (93,3 %). У пацієнтів з внутрішньою ГЦ з переважним розширенням передніх рогів бокових шлуночків характерними синдромами були: виражених когнітивних розладів (100 %), екстрапірамідний (94,1 %), порушень ходи (88,2 %), тазових розладів (88,2 %).

3. Існує зв'язок стадії ХІМ та вираженості ГЦ. При легкій ГЦ ХІМ Іст. була у 43,2 % обстежених, ХІМ ІІ ст. - у 56,8 %; при помірній ГЦ ХІМ Іст. була в 14,1 % обстежених, ХІМ ІІ ст. - у 67,2 %, ХІМ ІІІ ст. - у 18,7 %; при важкій ГЦ ХІМ ІІ ст. була у 66,7 %, ХІМ ІІІ ст. – у 33,3 % обстежених.

4. Наявність ГЦ при ХІМ повязана з більшою вираженістю когнітивних порушень. Так, при ХІМ з наявністю ГЦ переважали виражені когнітивні порушення (у 62,8 % пацієнтів), які зустрічались достовірно частіше ніж при ХІМ без ГЦ (у 6,7 % пацієнтів); легкі когнітивні порушення при ХІМ з ГЦ були зареєстровані достовірно рідше (у 8,6 % пацієнтів), ніж при ХІМ без ГЦ (у 70 % пацієнтів). При всіх видах ГЦ виявлено ряд кореляційних звязків між маркерами кіркової та підкіркової атрофії та показниками МоСа тесту. Найбільш прогностично несприятливою для когнітивної сфери виявилась внутрішня форма ГЦ.

5. У пацієнтів з ХІМ в поєднанні з ГЦ рівні тривоги та депресії за шкалою HADS були достовірно вищими у порівнянні з рівнями тривоги і депресії у хворих на ХІМ без ГЦ ($p < 0,05$): субклінічна тривога мала місце у 43,6 %, клінічна тривога – у 16,4 %, субклінічна депресія – у 18,6 % та клінічна депресія – у 62,9 %, тоді як у хворих ХІМ без ГЦ субклінічна тривога та депресія мала місце у 50 % хворих.

6. Показники психічного компоненту якості життя, зокрема рольове функціонування, зумовлене емоційним станом та психічним компонентом здоров'я, а також фізичне функціонування, були достовірно нижчими ($p < 0,05$) у пацієнтів з ХІМ, які мали ГЦ, порівняно з пацієнтами з ХІМ без ГЦ.

7. Форма та тяжкість гідроцефалії при ХІМ мали зв’язок з показниками церебрального кровотоку та структурними змінами церебральних судин. У пацієнтів з тяжкою та помірною ГЦ достовірно частіше відмічалися оклюзія ВСА, стеноз ВСА <70 %, явища інтракраніального венозного застою по відношенню до хворих з легкою ГЦ. Встановлено достовірну залежність між параметрами кровоплину (Vps СМА та Vps ПМА) та показниками за шкалою МОСА (r=0,45 та r=0,38, відповідно), діаметром ВСА та шкалою МОСА (r =-0,51) у пацієнтів з ХІМ при наявності ГЦ.

8. У пацієнтів з ХІМ з наявністю ГЦ виявлено достовірно вищий (p <0,05) ніж у пацієнтів ХІМ без ГЦ вміст лейкоцитів у стадії апоптозу та некрозу і лейкоцитів з підвищеним вмістом внутрішньоклітинних АФК та зі зниженим мітохондріальним потенціалом. Встановлено достовірно вищий відсоток клітин у стадії раннього апоптозу, АФК+- та Mito+-клітин при помірному та тяжкому ступеню ГЦ у порівнянні з легким ступенем ГЦ (p <0,01). Прогресування неврологічного та когнітивного дефіциту супроводжувалося зростанням продукції ANV+-, АФК+ та Mito+-клітин. У пацієнтів з деменцією встановлено наявність помірного зв'язку між рівнем когнітивного функціонування та часткою ANV+-клітин (r=-0,50; p=0,026) і (PI+-клітини) (r=-0,30; p=0,041).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою комплексної характеристики клінічної картини ХІМ з супутньою ГЦ доцільно застосовувати скринінгові шкали для оцінки когнітивної (шкала МоСА) та емоційної (шкала HADS) сфер.

2. Отримані в дисертаційній роботі дані дали можливість виділити додаткові фактори ризику прогресування когнітивних порушень у хворих з ХІМ з супутньою ГЦ (чоловіча стать, наявність депресії та тривоги, зниження якості життя, морфометричні ознаки внутрішньої або змішаної церебральної атрофії).

3. Запропоновано комплексний підхід до обстеження пацієнтів у пацієнтів з ГЦ при ХІМ з урахуванням неврологічного, когнітивного та нейро-поведінкового статусу, який включає оцінку стану судинної стінки та швидкісних параметрів церебральної гемодинаміки, візуалізацію структурних змін головного мозку для ранньої всебічної діагностики когнітивних розладів, що забезпечує патогенетичну обґрунтованість диференційованого призначення ефективної терапії.

4. Виділено морфометричні характеристики головного мозку при різних формах ГЦ при ХІМ, які в найбільшій мірі впливають на рівень когнітивного функціонування: у пацієнтів із внутрішньою ГЦ - БКІ, ширина лівого БШ, ІЦЧБШ; у пацієнтів із зовнішньою ГЦ – БФІ, БКІ, ІФР, у пацієнтів зі змішаною гідроцефалією – БКІ, БФІ, ширина третього шлуночка, ширина субарахноїдальних просторів на рівні полюса лобних часток, індекс Шлатенбрандта-Нюрнберга.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шкробот С.І. Особливості внутрішньої гідроцефалії у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію / Шкробот С.І., Насалик Р.Б. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені ім. П.Л. Шупика. – 2012. - Випуск 21, книга 2. – С. 595-599. *(Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку).*

2. Насалик Р.Б., Шкробот С.І. Когнітивні порушення в пацієнтів із гідроцефалією при хронічній ішемії мозку // Міжнародний неврологічний журнал. 2015. – №3(73). – С. 140-144 *(Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку).*

3. Р.Б.Насалик Апоптоз лейкоцитів крові при хронічній ішемії головного мозку / Р.Б.Насалик, С.І.Шкробот, Н.Р.Сохор, Х.В.Дуве // Ж. Український вісник психоневрології. -2020. - Том 28, випуск 4 (105). - С. 25-29. *(Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку).*

4. Nasalyk Roksolana B., Shkrobot Svitlana I., Sokhor Natalya R., Milevska-Vovchuk Lyubov S., Duve Khrystyna V., Nasalyk Bohdan H., Zukow Walery, Popovych Igor L. Characteristics of cerebral hemodynamics in patients with chronic brain ischemia. // Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(11):11-20. eISSN 2391-8306. DOI *(Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку).*

5. Насалик Р.Б. Морфометрична характеристика головного мозку у хворих на хронічну ішемію мозку. // Здобутки клінічної та експерементальної медицини.-2020.-№4 *(Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено статтю до друку).*

6. Шкробот С.І. Вплив внутрішньої гідроцефалії на якість життя пацієнтів з дисциркуляторною / Шкробот С.І., Насалик Р.Б. // Український вісник психоневрології. 2012, т. 20, вип. 3(72). – с. 153.

7. Шкробот С.І. Зміни когнітивної сфери у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію / Шкробот С.І., Насалик Р.Б. // Мат. IV національного конгресу неврологів, психіатрів та наркологів України «Доказова медицина в неврології, психіатрії та наркології. Сьогодення й майбутнє», Україна, Харків, 3-5 жовтня 2012 р. (*Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено тези до друку).*

8. Шкробот С.І. Вплив внутрішньої гідроцефалії на якість життя пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією / Шкробот С.І., Насалик Р.Б. // Український вісник психоневрології: науково-практичний журнал. – Х. : Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України, 2012, т.20 N 3. – С. 153. (*Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено тези до друку).*

9. Шкробот С.І. Зміни когнітивної сфери у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію з внутрішньою гідроцефалією / Шкробот С.І., Насалик Р.Б. // Матеріали XV конгресу світової федерації українських лікарських товариств,

жовтень 2013 р., Львів. – с. 328. (*Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено тези до друку).*

10. Шкробот С.І. Деякі особливості стану біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів на дисциркуляторну енцефалопатію з внутрішньою гідроцефалією / Шкробот С.І., Насалик Р.Б. // Збірник тез науково-практичної конференції «Сучасні аспекти клінічної неврології» 13-14 березня 2014 року. Івано-Франківськ, 2014. – С. 84-85 *(Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено тези до друку).*

11. Шкробот С.І. Деякі особливості стану психо-емоційної сфери у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією у поєднанні з внутрішньою гідроцефалією / Шкробот С.І., Насалик Р.Б. // Збірник матеріалів підсумкової науко-практичної конференції. Тернопіль, ТДМУ, Укрмедкнига, 2014. – С.45-46. *(Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено тези до друку).*

12. Р.Б. Насалик Деякі особливості стану процесів пам'яті у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію в поєднанні з гідроцефалією / Р.Б. Насалик, С.І. Шкробот // Мат. Всеукр. наук.—практ. конф. «Медична наука в практику охорони здоров'я» Полтава. 2014. – С. 47-48 (*Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено тези до друку).*

13. Р.Б. Насалик Деякі особливості стану когнітивної сфери у хворих з гідроцефалією при хронічній ішемії мозку / Р.Б. Насалик, С.І. Шкробот // Матеріали п'ятого науково-всесвітнього форуму «Академія інсульту». 2015, Київ. – С. 19. (*Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено тези до друку).*

14. Р.Б. Насалик Стан когнітивної сфери при хронічній ішемії мозку в залежності від ступеня вираженості гідроцефалії / Р.Б. Насалик, С.І. Шкробот // Матеріали підсумкової LIX науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та екпериментальної медицини», Тернопіль: ТДМУ, 2016. – С. – 152 *(Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено тези до друку).*

15. Шкробот С.І. Деякі особливості кровопостачання головного мозку у пацієнтів з гідроцефалією при хронічній ішемії мозку / Шкробот С.І., Насалик Р.Б. // Український вісник психоневрології, 2017. – т. 25, випуск 1(90). – С. 94 *(Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено тези до друку).*

16. Шкробот С.І. Деякі клініко-діагностичні особливості перебігу гідроцефалії при хронічній ішемії мозку у пацієнтів з супутнім цукровим діабетом ІІ-го типу / Шкробот С.І., Насалик Р.Б. // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю «Сучасний мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування хворих на цукровий діабет. Тернопіль, ТДМУ, Укрмедкнига, 2017. – С. 62-63 (*Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено тези до друку).*

17. Насалик Р.Б. Деякі особливості показників стану брахіоцефальних судих у хворих із гідроцефалією при хронічній ішемії мозку. / Р.Б.Насалик, С.І.Шкробот //

Мат. LX підсумк. наук-практ конф., присвяченої 60-річчю ТДМУ «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» – Тернопіль : ТДМУ, 2017. – С. 121-123 (*Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено тези до друку).*

18. Шкробот С.І. Деякі особливості неврологічного статусу пацієнтів з гідроцефалією при хронічній ішемії мозку / Шкробот С.І., Насалик Р.Б. // Деякі особливості неврологічного статусу пацієнтів з гідроцефалією при хронічній ішемії мозку *(Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, підготовлено тези до друку).*

19. Насалик Р.Б. Деякі особливості структурно-морфометричних показників головного мозку у хворих на хронічну ішемію мозку та гідроцефалію / Р.Б.Насалик, С.І.Шкробот // Матеріали підсумкової LXII науково-практичної «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», присвяченої 165-річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського 13 червня 2019 року. - С.20 *(Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено тези до друку).*

20. Насалик Р.Б. Деякі особливості показників стану брахіоцефальних судин у хворих із гідроцефалію при хронічній ішемії мозку. / Р.Б.Насалик, С.І.Шкробот // Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні аспекти клінічної неврології», 13-15 березня 2018р., с. Паляниця, Буковель, Івано-Франківська область. - С.22 *(Здобувачем проведений відбір хворих, аналіз і узагальнення результатів, зроблені висновки, підготовлено тези до друку).*

АНОТАЦІЯ

Насалик Р.Б. Клінічні, нейровізуалізаційні, гемодинамічні та лабораторні характеристики у пацієнтів з гідроцефалією при хронічній ішемії мозку. – На правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15– нервові хвороби (медичні науки). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2021.

Дисертація присвячена удосконаленню діагностики та уточненню патогенетичних механізмів, перебігу хронічної ішемії мозку (ХІМ) при наявності гідроцефалії (ГЦ) на підставі вивчення клінічних, нейропсихологічних, нейровізуальних, гемодинамічних, метаболічних факторів.

Встановлено, що провідними неврологічними синдромами у хворих на ХІМ в поєднанні з ГЦ є: екстрапірамідний (88,6 %), псевдобульбарний (53,6 %), виражених когнітивних порушень (60,7 %). Наявність ГЦ при ХІМ повязана з більшим ступенем когнітивного дефіциту. При всіх видах ГЦ виявлено залежність між маркерами кіркової і підкіркової атрофії з показниками МоСа тесту. Найбільш прогностично несприятливою для когнітивної сфери є внутрішня форма ГЦ. У пацієнтів з ХІМ в поєднанні з ГЦ рівні тривоги та депресії за шкалою HADS були достовірно вищими, а показники психічного компоненту якості життя, зокрема рольове функціонування, зумовлене емоційним станом та психічним компонентом здоров'я, а також фізичне функціонування, були достовірно нижчими у порівнянні з хворими без ГЦ ($p < 0,05$). Субклінічна тривога мала місце у 43,6 %, клінічна тривога – у 16,4 %, субклінічна депресія – у 18,6 % та клінічна депресія – у 62,9 %, тоді як у хворих ХІМ без ГЦ субклінічна тривога та депресія мала місце у 50 % хворих ($p < 0,05$).

Форма та тяжкість ГЦ при ХІМ впливали на показники церебрального кровотоку та структурні зміни церебральних судин. У пацієнтів з тяжкою і помірною ГЦ достовірно частіше відмічалися оклюзія ВСА, стеноз ВСА <70 %, явища інтракраніального венозного застою по відношенню до хворих з легкою ГЦ. За наявності ГЦ виявлено достовірно вищі показники мітохондріальної дисфункції, внутрішньоклітинного окисного стресу, апоптозу та некрозу лейкоцитів крові. Встановлено, що прогресування неврологічного та когнітивного дефіциту супроводжувалося зростанням продукції ANV^+-, $АФК^+$- та Mito+-клітин. У пацієнтів з деменцією встановлено наявність помірного зв'язку між рівнем когнітивного функціонування та часткою лейкоцитів у стадії апоптозу.

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, гідроцефалія, когнітивні порушення, морфометрія, депресія, тривога, якість життя, апоптоз, церебральна гемодинаміка.

АННОТАЦИЯ

Насалик Р.Б. Клинические, нейровизуализационные, гемоднамические и лабораторные характеристики у пациентов с гидроцефалией при хронической ишемии мозга. - На правах рукописи. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15- нервные болезни (медицинские науки). - Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, Киев, 2021.

Диссертация посвящена усовершенствованию диагностики и уточнению патогенетических механизмов течения хронической ишемии мозга (ХИМ) при наличии гидроцефалии (ГЦ) на основании изучения клинических, нейропсихологических, нейровизуальных, гемодинамических, метаболических факторов.

Установлено, что ведущими неврологическими синдромами у больных с ХИМ в сочетании с ГЦ являются: экстрапирамидный (88,6 %), псевдобульбарный (53,6 %), выраженных когнитивных нарушений (60,7 %). Наличие ГЦ при ХИМ связана с большей степенью когнитивного деффицита. При всех видах ГЦ выявлена зависимость между маркерами корковой и подкорковой атрофии с показателями МоСа теста. Наиболее прогностически неблагоприятной для когнитивной сферы оказалась внутренняя форма ГЦ. У пациентов с ХИМ в сочетании с ГЦ уровне тревоги и депрессии по шкале HADS были достоверно выше, а показатели психического компонента качества жизни, в частности ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием и психическим компонентом здоровья, а также физическое функционирование, были достоверно ниже по сравнению с больными без ГЦ ($p < 0,05$). Субклиническая тревога имела место в 43,6 %, клиническая тревога - в 16,4 %, субклиническая депрессия - в 18,6 % и клиническая депрессия - в 62,9 %, тогда как у больных ХИМ без ГЦ субклиническая тревога и депрессия имела место у 50 % больных ($p < 0,05$).

Форма и тяжесть гидроцефалии при ХИМ влияли на показатели церебрального кровотока и структурные изменения церебральных сосудов. У пациентов с тяжелой и умеренной ГЦ достоверно чаще отмечались окклюзия ВСА, стеноз ВСА <70 %, явления интракраниального венозного застоя по отношению к больным с легкой ГЦ. При наличии ГЦ обнаружено достоверно более высокие показатели митохондриальной дисфункции, внутриклеточного окислительного стресса, апоптоза и некроза лейкоцитов крови. Установлено, что прогрессирование неврологического и когнитивного дефицита сопровождалось ростом продукции ANV^+-, $АФК^+$- и $Mito^+$-клеток. У пациентов с деменцией установлено наличие умеренной связи между уровнем когнитивного функционирования и количеством ANV^+-клеток.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, гидроцефалия, когнитивные нарушения, морфометрия, депрессия, тривога, качество жизни, апоптоз, церебральная гемодинамика.

SUMMARY

Nasalyk RB Clinical, neuroimaging, hemodynamic and laboratory characteristics in patients with hydrocephalus with chronic cerebral ischemia. - On the rights of the manuscript. The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a specialty 14.01.15 – nervous diseases (medical sciences). - PL Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to improvement of diagnostics and specification of pathogenetic mechanisms of a course of chronic cerebral ischemia (CHCI) in the presence of hydrocephalus (HC) on the basis of studying of clinical, neuropsychological, neuroimaging, hemodynamic, metabolic factors.

170 patients with chronic cerebral ischemia were examined: 140 with signs of internal, external or mixed types of hydrocephalus and 30 patients without manifestations of HC. It was found that the leading neurological syndromes in patients with CHCI in combination with HC are: extrapyramidal (88,6 %), pseudobulbar (53,6 %), severe cognitive disorders (60,7 %). In patients with CHCI without HC the most common syndromes were: vestibulo-coordinative (70,0 %), extrapyramidal (60,0 %), mild and moderate cognitive impairment (93,3 %). The connection between the stages of CHCI and the severity of HC was found. In patients with mild HC I stage of CHCI was present in 43,2 % of cases, II stage - in 56,8 %. With moderate HC I stage of CHCI was observed in 14,1 %, II stage - in 67,2 %, III stage - in 18,7 % of patients; with severe HC II stage of CHCI was found in 66,7 %, III stage - in 33,3 % of cases. The presence of HC and CHCI is associated with a greater severity of cognitive impairment. Thus, in CHCI with concomitant HC, severe cognitive impairment was prevailed (in 62,8 % of patients), and occurred significantly more often than in patients without HC (in 6,7 % of patients); mild cognitive impairment in CHCI with HC was significantly less common (in 6,7 % of patients) than without HC (in 70 % of patients). Correlations between markers of cortical and subcortical atrophy and indicators of the MoCa test were found in all types of HC. The most prognostically unfavorable for the cognitive sphere was the internal form of HC. In patients with CHCI in combination with HC, the levels of anxiety and depression on the HADS scale were significantly higher compared to the levels of anxiety and depression in patients with CHCI without HC ($p < 0,05$): subclinical anxiety occurred in 43,6 %, clinical anxiety - in 16,4 %, subclinical depression - in 18,6 % and clinical depression - in 62,9 %, while in patients with CHCI without HC subclinical anxiety and depression occurred in 50 % of patients. Patients with CHCI who had HC compared to patients with CHCI without HC had significantly lower ($p < 0,05$) indicators of the mental component of quality of life, in particular role functioning due to emotional and mental health component, as well as physical functioning. The connection between the type and severity of HC with indicators of cerebral blood flow and structural changes of cerebral vessels has been established. In patients with severe and moderate HC internal carotid artery occlusion and stenosis more than 70 %, and intracranial venous stasis were significantly more common than in patients with mild HC. A significant relationship between cerebral blood flow parameters (Vps of middle cerebral artery and Vps of posterior cerebral artery) and MoCa scale parameters ($r=0,45$ and $r = 0,38$, respectively),

diameter of internal carotid artery and MoCa scale (r=-0,51) was observed in the presence of HC.

Significantly higher (p <0,05) levels of ANV^+- and PI^+- cells and leukocytes with increased intracellular ROS and reduced mitochondrial potential were found in patients with CHCI with concomitant HC. There was a significantly higher percentage of cells in the stage of early apoptosis, ROS^+- and $Mito^+$-cells in moderate and severe HC compared with mild HC (p <0,01). The progression of neurological and cognitive deficits was accompanied with increased production of ANV $^+$-, ROS^+- and $Mito^+$-cells. In patients with dementia a moderate relationship between the level of cognitive functioning and the number of ANV^+-cells (r=-0,50; p=0,026) and PI^+-cells (r=-0,30; p =0,041) were demonstrated.

The data obtained in the dissertation made it possible to identify additional risk factors for the progression of cognitive impairment in patients with CHCI with concomitant HC (male sex, depression and anxiety, reduced quality of life, morphometric signs of internal or combined cerebral atrophy).

A comprehensive approach to the examination of patients in patients with HC and CHCI is proposed, taking into account neurological, cognitive and neuro-behavioral status, which includes assessment of vascular wall condition and velocity parameters of cerebral hemodynamics, neuroimaging data of structural changes of the brain for early comprehensive diagnosis. It provides pathogenetic validity of differentiated purpose of effective therapy.

Key words: chronic cerebral ischemia, hydrocephalus, cognitive impairment, morphometry, depression, anxiety, quality of life, apoptosis, cerebral hemodynamics.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФК$^+$ – клітини – кількість лейкоцитів периферичної крові з підвищеним рівнем внутрішньоклітинних АФК
АТ – артеріальний тиск
БКІ – бікаудатний індекс
БФІ – індекс фронтальних рогів
БШ – бокові шлуночки
ВСА – внутрішня сонна артерія
ГЦ – гідроцефалія
ЗМА – задня мозкова артерія
ЗСА – загальна сонна артерія
ЗСЗ – загальний стан здоров'я
ІХС – ішемічна хвороба серця
ІБ – інтенсивність болю
ІР – індекс резстентності
ІФР – індекс фронтальних рогів
ІШН – індекс Шлатенбрандта-Нюрнберга
ІЦЧБШ – індекс центральної частини бічного шлуночка
КДШ – кінцева діастолічна швидкість
КІМ – комплекс інтима-медія
МАГ – магістральні артерії голови
МРТ – магнітно-резонансна томографія
МСКТ – мультиспіральний комп’ютерний томограф
НТГ – нормотензивна гідроцефалія
ПМА – передня мозкова артерія
ПСШ – пікова систолічна швидкість
САП – субарахноїдальний простір
СМА – середня мозкова артерія
ТКДС – транскраніальне дуплексне сканування
ШІ – шлуночковий індекс
ЦВЗ – цереброваскулярні захворювання
ЯЖ – якість життя
ANV$^+$ – клітини – кількість лейкоцитів периферичної крові в стадії апоптозу
FAB – Frontal Assessment Battery
HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale
Mito$^+$ – клітини – кількість лейкоцитів зі зниженим рівнем потенціалу мітохондріальних мембран
MMSE – Mini-Mental State Examination
MOCA – Montreal Cognitive Assessment
PI$^+$ – клітини – кількість лейкоцитів периферичної крові в стадії некрозу
SF – 36 – Short-Form health survey