## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ**

**ім. П. Л. ШУПИКА**

**ДОРОШЕНКО ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК 616-071+616.831-005+616-092+616-08+616.151.5

**Клініко-генетичні співвідношення геморагічних інсультів та патогенетично-гемодинамічне обґрунтування лікувальної тактики при субарахноїдальних крововиливах**

14. 01. 15 – нервові хвороби

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

**Київ, 2008**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Івано-Франківському державному медичному університеті МОЗ України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Герасимчук Роман Дмитрович**, Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри нервових хвороб

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Шкробот Світлана Іванівна,** Тернопільський державний медичний університет ім. Горбачевського І.Я., МОЗ України, завідувач кафедри неврологiї, психiатрiї, наркологiї та медичної психології;

доктор медичних наук, професор **Пашковський Валерій Мелетійович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології.

Захист дисертації відбудеться « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р. о \_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

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

Автореферат розісланий « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук Каліщук-Слободін Т. М.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Цереброваскулярні захворювання є однією з актуальних медико-соціальних проблем сучасної неврології, що обумовлено їх значною долею в структурі захворюваності, інвалідності та смертності населення (Виленский Б. С., 2002; Зозуля І. С., Бобро-ва В. І., Зозуля А. І, 2004; Шкробот С.І., Салій З.В., Гара І.І., Стоян С.Б., Заверуха Г.В., 2004;
Фогт Н. А., 2002). В Україні в 2005 році показник захворюваності на мозковий інсульт становив 255,4 на 100 тис. населення (Волошин П. В., Міщенко Т. С., 2006).

Смертність від інсульту в розвинених країнах займає третє місце, поступаючись лише ішемічній хворобі серця і раку всіх локалізацій (Kurtzke J.F., 1985; Фейгин В.Л., 1996; Пашковський В.М., 1997). Частота субарахноїдальних крововиливів (САК) складає, за даними різних авторів, від 12 до 19 (Акимов Г. А., Одинак М. М., 2000) випадків на 100 тис. населення в рік. Незважаючи на сучасні технології діагностики та лікування, наслідки захворю­вання залишаються незадовільними.

Аналіз змін мозкової гемодинаміки, коагуляційних та нейромедіаторних механізмів при субарахноїдальному крововиливі показав, що на 1-3 доби захворюван­ня відмічається погіршення як реологічних, так і коагуляційних показників крові, що проявляється гіперагрегацією, гіперв’язкістю і гіперкоагуляцією (Токарчук О.А., 2001).

Особливий інтерес представляє оцінка динаміки наростання і зворотного розвитку церебрального ангіоспазму методом транскраніальної допплерографії (Шахнович А.Р., Шахно-
вич В.А., 1996). Ангіоспазм підтримується гематином|, який каталізує перекисне| окислення ліпідів з|із| утворенням перекису арахідонової| кислоти, і оксигемоглобіном, при відновленні якого утворюються вільнорадикальні форми кисню, що каталізують синтез простагландину| F2a,тромбоксану| А2 та інгібують Са-АТФ-азу, що сприяє інфлюксу| іонів кальцію в міофібрили| артерій. Виникає замкнуте|хибний| коло|коло|, наслідком|наслідком| чого за певних умов є|з'являється,являється| тромбоутворення (Виленский Б.С, Семенова Г.М., Широкова Е.А., 1992; Голік В.А., 2003). Порушення метаболізму Са2+ займає цент­ральне місце при відстроченому спазмі (Dyatlov V.A., Makovetskaia V.V., et al., 1998). Як ми бачимо, патологічний процес, який розвивається при САК, є дуже складний і потребує всестороннього вивчення. Нами було запропоновано вивчити мозкову гемодинаміку, гемостаз, процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), оскільки вони є взаємопов’язані і можуть підвищувати інтенсивність один одного.

Молекули середньої маси (МСМ) є продуктами розпаду білків та їх комплексів (Галактионов С.Г., Цейтин М.М., 1984) і найчастіше грають роль ендотоксинів (Парфенова Г.А., Чернядыва И.Ф., 1987). МСМ|, порушуючи фізико-хімічні|фізико-хімічні| властивості клітинних|кліткових| мембран, роблять|чинять| їх доступнішими для різного роду пошкоджувальних дій, включаючи процеси перекисного| окислення ліпідів. При різних формах гострих розладів мозкового кровообігу| незалежно від характеру|вдачі| інсульту вже в першу добу захворювання відбувається|походить| значне підвищення вмісту|вмісту,утримання| проміжних і кінцевих|скінченних| продуктів ПОЛ та продуктів розпаду білків у порівнянні з контролем (Міщенко І. В., 2002).

Цим пояснюється увага до поглибленого дослідження ролі судинних, метаболічних, біохімічних, автоімунних механізмів пошкодження тканини мозку при САК та вивчення впливу комбінацій різних препаратів на розвиток артеріального спазму та його пошкоджуючого впливу (Герасимова М.М., Актипина Ю.В., 2003, Hoylaerts M.F., Thys C. et al. 1998).

У роботах, присвячених огляду літератури останніх років (Крылов В. В., Куликов В. В. и др., 1995), для лікування вазоспазму був запропонований німодипін. Він характеризується як васкулярний дилятатор, дезагрегант, нейропротектор і антиоксидант, проходить через ГЄБ, покращує церебральний кровотік і має проти ішемічну дію, що було підтверджено плацебо-контрольованими дослідженнями (Лубнин А.Ю., Шмиглевский А.В., Сазонова О.Б. 1997;
Forconi S., Turchetti V., Cappelli R., 1999). Чинники|фактори|, за допомогою яких німодипін| проявляє|виявляє| сприятливу дію, залишаються до кінця не зрозумілими. І хоча, за даними деяких літературних джерел (Лобас А.В., 1990), блокада потенціалзалежних кальцієвих каналів не забезпечує значного захисту від ішемії, нейропротекторні властивості блокаторів кальцієвих каналів потребують подальшого вивчення. Тому детальне вивчення дії німотопу має важливе значення для удосконалення терапевтичного впливу на стан систем коагуляції та фібринолізу при САК.

Враховуючи те, що в літературі недостатньо широко висвітлено можливість покращення ноотропного, антигіпоксичного, вазотропного та реологічного ефекту у хворих із субарахноїдальним крововиливом, нами було запропоновано використання фезаму, який у деяких роботах (Савченко Л.В., Дзубан Е.М., Лукьянчук В.Д., 1996; Посохова К.А., Ніколаєва В.В., 2003; Dikova M., Nikolova M., Nikolov R., 1998) представлений як препарат, що володіє|посилює| антигіпоксичною, помірною антиагрегантною| активністю |, зменшує тонус гладкої мускулатури судин|посудин| головного мозку, стимулює обмінні|змінні| процеси в ЦНС|, покращує інтеграційну функцію головного мозку.

Здатність німотопу та фезаму впливати на активність оксидантних процесів в організмі при субарахноїдальному крововиливі залишається маловивченою.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Івано-Франківського державного медичного університету „Клініко-патогенетичне обґрунтування лікувальної тактики при цереброваскулярних захворюваннях на Прикарпатті” (№ державної реєстрації 0105U005061).

**Мета дослідження.** Оптимізація діагностичної і лікувальної тактики у хворих із субарахноїдальними крововиливами на підставі вивчення особливостей церебральної гемодинаміки, систем коагуляції, фібринолізу та оксидантного гомеостазу.

**Завдання дослідження:**

1. З’ясувати вплив генетично обумовлених факторів ризику на розвиток геморагічних інсультів.
2. Дослідити стан церебральної гемодинаміки в гострому періоді субарахноїдального крововиливу та паренхіматозного геморагічного інсульту.
3. Визначити стан систем коагуляції, фібринолізу та оксидантного гомеостазу в гострому періоді субарахноїдального крововиливу.
4. Дослідити зміни церебральної гемодинаміки, особливості систем коагуляції, фібринолізу та оксидантної системи при комплексному лікуванні субарахноїдального крововиливу із застосуванням препарату німотоп.
5. Визначити зміни церебральної гемодинаміки, особливості систем коагуляції, фібринолізу та оксидантної системи при комплексному лікуванні субарахноїдального крововиливу із застосуванням комбінації препаратів німотоп+фезам.
6. Обґрунтувати доцільність впровадження в комплексну терапію субарахноїдального крововиливу комбінації препаратів німотоп+фезам.

**Об’єкт дослідження:** субарахноїдальний крововилив, паренхіматозний геморагічний інсульт.

**Предмет дослідження:** ступінь неврологічного дефіциту, показники церебральної гемодинаміки, систем коагуляції, фібринолізу та оксидантної системи у хворих із субарахноїдальним крововиливом під впливом німотопу та комбінації німотопу з фезамом та у хворих із паренхіматозним геморагічним інсультом.

**Методи дослідження.** Для підтвердження діагнозу інсульту проводили клініко-неврологічне обстеження, рентгенівську комп’ютерну томографію головного мозку, люмбальну пункцію, екстра- та транскраніальну допплерографію та ангіографію судин головного мозку, дослідження згортальної та протизгортальної систем крові, оксидантної системи проводили за загальноприйнятими методиками. Також проводилася статистична обробка отриманих результатів.

**Наукова новизна отриманих результатів.**

Вперше на основі багатофакторного дослідження, використовуючи комплексний підхід до оцінки ролі змін церебральної гемодинаміки, стану оксидантної системи організму та стану систем коагуляції і фібринолізу, патогенетично обґрунтовано застосування комбінації препаратів німотоп+фезам у хворих із субарахноїдальним крововиливом у гострому періоді. Проведено оцінку основних відмінностей за вказаними показниками між субарахноїдальним та геморагічним інсультом.

Встановлено позитивний вплив німотопу на нормалізацію параметрів церебральної гемодинаміки при субарахноїдальному крововиливі, що сприяє попередженню ішемічних ускладнень.

Патогенетично обґрунтовано застосування в комплексному лікуванні хворих із субарахноїдальним крововиливом комбінації препаратів німотоп+фезам під контролем показників коагулограми, встановлено їх ефективний вплив на стан системи коагуляції, оксидантну систему та параметри церебральної гемодинаміки.

**Практичне значення отриманих результатів.**

На підставі даних клінічних, біохімічних та інструментальних методів дослідження удосконалено критерії прогнозування перебігу субарахноїдальних крововиливів у гострому періоді.

На підставі клініко-біохімічного та інструментального методів дослідження доведена доцільність застосування комбінації препаратів німотоп+фезам для корекції параметрів церебральної гемодинаміки, оптимізації реологічних властивостей крові та зменшення проявів оксидантного стресу у хворих на субарахноїдальний крововилив у гострому періоді. Комбінація цих препаратів рекомендована для практичного застосування, що дасть можливість удосконалити лікувальну тактику і скоротити термін перебування хворих у стаціонарі в гострому періоді.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно розроблено програму дослідження, сформульовано мету і завдання дослідження, проведено інформаційний пошук по темі дисертації, сформовано основні групи спостереження та розроблено комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень.

Здобувач особисто провів підбір хворих, опрацював первинну документацію, клініко-неврологічне обстеження хворих, збір даних лабораторних та інструментальних досліджень, спостереження за перебігом захворювання під впливом лікування. Самостійно опрацював отримані в дослідженні результати на основі методів варіаційної статистики.

Дисертантом самостійно написано всі розділи дисертації, проведено аналіз та узагальнення результатів, підготовлено оригінальні статті за результатами дослідження.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дослідження впроваджені в роботу неврологічних відділень Івано-Франківської обласної клінічної лікарні та міської центральної клінічної лікарні, а також представлені та обговорені на Ювілейному VІІІ з’їзді ВУЛТ (Івано-Франківськ, 2005), Міжнародній науково-практичній конференції „Проблеми клінічної неврології: історія, сучасність, перспективи” (Львів, 2005), Другій західноукраїнській конференції невропатологів та нейрохірургів у м. Ужгороді (2004), міжвузівській науковій конференції молодих вчених та студентів (Івано-Франківськ, 2006).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових робіт, з них – 4 одноосібні статті в наукових фахових виданнях ВАК України та 6 тез доповідей.

**Структура й обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 187 сторінках машинописного тексту і містить вступ, огляд літератури, характеристику методів дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список літератури.

Робота ілюстрована 31 малюнком і 23 таблицями.

Список використаних джерел включає 304 наукові праці, з них 189 – кирилицею, 115 – латиницею.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал та методи дослідження.** В основу роботи покладено комплексне обстеження 87 хворих із субарахноїдальним крововиливом (САК) та 84 хворих із паренхіматозним геморагічним інсультом (ПГІ). Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб аналогічного віку, що й хворі на інсульт. Групою порівняння були хворі з ПГІ.

Всі хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні судинної неврології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні та відділенні судинної неврології центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська. Діагноз ґрунтувався на даних анамнезу, оцінці скарг, результатів детального дослідження неврологічного статусу, клініко-інструментальних методів обстеження (комп’ютерна томографія, ТКДГ, люмбальна пункція, ангіографія судин головного мозку), біохімічного аналізу крові, показників згортальної системи крові. За допомогою аксіальної комп’ютерної томографії оціню­валися ступінь тяжкості САК, а при наявності паренхіматозного компоненту – локалізація, об’­єм внутрішньомозкових крововиливів, наявність і ступінь дислокаційного синдрому.Ангіографічне обстеження було проведено у 38 хворих (43,68%) у перші 3 доби від початку захворювання. За результатами УЗДГ визначалися локалізація, поширеність, ступінь вираженості атеросклеротичних змін і артеріального вазоспазму. При обстеженні звертали увагу на спадкову схильність до судинних захворювань (атеросклероз, гіпертонія, цукровий діабет, антигени крові по системі АВО, конституція), вживання алкоголю, куріння, часті емоційні перевантаження, супутні судинні компрометуючі захворювання (ішемічна хвороба серця, ожиріння, хронічні захворювання нирок, печінки, підшлункової залози).

Ультразвукову допплерографію проводили на допплеросонографі “Multigon 500 M” (США). Для аналізу стану гемодинаміки при САК та ПГІ датчиком з частотою 2 МГц у пульсуючому режимі роботи проводили транскраніальну локацію середньомозкової артерії (СМА), біфуркації внутрішньої сонної артерії (ВСА), сифону ВСА, передньомозкової артерії (ПМА), хребетних артерій (ХА) та основної артерії (ОА). Характеристику кровотоку в інтракраніальних артеріях проводили на основі якісної та кількісної оцінки спектрограми. Математична обробка сигналу дозволяла визначити систолічну (максимальну), середню і діастолічну (мінімальну) частоти (швидкості) кровотоку та розрахункові індекси циркуляторного опору – індекс резистентності (RI) Пурсело та пульсаційний індекс (PI) Гослінга.

Для оцінки коагуляційної ланки гемостазу використовували показники активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), протромбінового часу (ПЧ), протромбінового індексу (ПІ), міжнародного нормалізаційного відношення (МНВ), тромбінового часу (ТЧ) та фібриногену (ФГ). Стан фібринолітичної системи крові оцінювали за показником фібринолітичної активності (ФА) по М. А. Котовщиковій і Б. І. Кузнику (1962) та за рівнем плазмін – α2-антиплазмінового комплексу (РАР). Всі вищеперераховані показники визначали за допомогою наборів реактивів фірми „Human” (Німеччина) на 2-канальному коагулометрі HUMACLOT DUO фірми „Human” (Німеччина) і спектрофотометрі PV 1251С ООО ”Солар – Україна” (Харків, Україна). Визначення РАР-комплексу проводили на фотометрі – аналізаторі імуноферментному Stat Fax 303+ (Awareness Technology, INC) при 450 нм.

Для оцінки рівня окислення біомолекул (оксидантного стресу) визначали вміст у плазмі крові ТБК-активних продуктів і окислювальної модифікації білків (ОМБ) із застосуванням спектрофотометра „Specord M40” (Німеччина) при довжині хвилі 535 нм та 370 нм.

Залежно від способу лікування всі хворі на САК (87) були поділені на 3 рівноцінні за складом групи: І група (порівняльно-контрольна) – 31 хворий – отримували традиційне лікування САК,
ІІ група – 29 хворих – отримували комплексну терапію САК, яка включала традиційну терапію із застосуванням антагоніста кальцію німотопу, ІІІ група – 27 хворих – отримували комплексну терапію САК, яка включала традиційну терапію із застосуванням німотопу+фезам.

Традиційне лікування інсультів включало базову й диференційовану терапію САК: нормалізація функції дихання, серцево-судинної системи, підтримання оптимального рівня гемодинаміки, корекцію водно-сольового обміну й кислотно-лужного стану, усунення психо-моторного збудження й вегетативних гіперреакцій; діцинон, пірацетам, церебролізин, контрікал, сульфат магнезії, кетанов, α–токоферол, вітаміни групи В (Метод. Рекоменд. МОЗ України, 2005).

Методика застосування антагоніста кальцію німодіпіну та комплексного препарату фезам в групі обстежуваних була такою: препарат німотоп (Nimotop, німодипін фірми „Bayer”) призначали по 2 таблетки (60 мг) 6 разів на добу per os протягом 21 дня; препарат фезам (Fezam, що містить 400 мг пірацетаму та 25 мг цінаризину фірми „Балканфарма”) призначали по 2 капсули 3 рази на добу per os із 6 дня захворювання протягом 21 дня. Визначення показників церебральної гемодинаміки, згортальної, протизгортальної та оксидантної систем крові проводили перед призначенням німотопу чи німотопу+фезам та після курсу комплексної терапії. Кожен хворий (чи його рідні) давав згоду на застосування методу лікування після ознайомлення
з результатами і можливими ускладненнями.

Отримані в результаті досліджень дані опрацьовували методами варіаційної статистики
з використанням програми „Microsoft Excel”.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При клініко-неврологічному обстеженні виявилося, що середній вік хворих на САК складав 52,9±1,56 років, причому 53% пацієнтів перебували у віковій групі до 55 років (при ПГІ – 52,25±1,25 років, до 55 років – 52% хворих).
У 95,4% хворих САК починався загальномозковою симптоматикою (при ПГІ – у 94,04%),
у 41,38% випадків розвивався після психоемоційного навантаження, що спричиняло підвищення АТ (при ПГІ – у 45,2%). Крім того, субарахноїдальні крововиливи часто розвивалися на фоні фізичного чи розумового перевантаження – 31,03% випадків.

Основними етіологічними факторами САК були: аневризми вілізієвого кола – 54,3% (ПГІ – 15,48%), гіпертонічна хвороба – у 36,3% хворих (ПГІ ­­­­­­­­− 59,6%), атеросклероз – у 9,4% (ПГІ – 21,43%). За конституційними ознаками серед хворих на САК було дещо більше гіперстеніків (41,38%), ніж нормостеніків (36,78%) (при ПГІ переважала гіперстенічна конституція – 55,95%). В родині таких хворих із патології, пов’язаної із захворюванням головного мозку судинного характеру, частіше зустрічалися артеріальна гіпертонія – 35,1% (при ПГІ – 59,09%), раптові смерті – 18,9% (при ПГІ – 20,45%) та дещо рідше атеросклероз – 10,81% (при ПГІ – 20,45%).
У обстежених осіб з геморагічними інсультами розподіл за групами крові пройшов таким чином:
О (І) – 90 (34,1%), А (ІІ) – 84 (31,8%) (p<0,05), В (ІІІ) – 61 (23,1%), АВ (ІV) – 29 (11,0%) (ρ<0,1>0,05). Виявлено статистично вірогідне зменшення частоти геморагічних інсультів у хворих із групою крові А (ІІ) – 31,8% проти 41,6 % у контрольній групі (ρ<0,05), та значне збільшення кількості осіб із групою АВ (IV) – 11,0% проти 7,3% (ρ<0,1) та хворих з групою В(ІІІ) – 23,1% проти 18,8% контрольної групи (р<0,1>0,05). Таким чином, прослідковувалася деяка спадкова схильність до інсультної патології. Виявлена залежність ПГІ від системи АВО потребує глибшого вивчення
і обстеження більшої кількості хворих.

Клініко-анатомічна форма САК оцінювалася згідно з класифікацією Лебедєва В. В. з співавт. (Лебедев В. В., Крылов В. В., Холодов С. А., Шелковский В. Н., 1996.), у зв’язку з чим виділені наступні клінічні групи: гру­па І – неускладнений САК – 56 (64,36%) хворих, група II – субарахноїдально-паренхіматозний крововилив – 17 (19,54%) хворих, група III – субарахноїдально-вентрикулярний крововилив – 9 (10,34%), група IV – субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярний (змішаний) кровови­лив – 4 (4,6%), група V – субарахноїдальний крововилив з оболонковими (ізольованими або спільними з інтрапаренхіматозними) або шлуночковими гематомами – 1 (1,15%) хворих.

Глибина неврологічного дефіциту, яку оцінювали за шкалою Hunt W.C., Hess R.M. (1968), (Н-Н) була такою: І ступінь – 10 (12%) обстежених; II ступінь – 48 (55%) обстежених; III сту­пінь – 22 (25%) обстежених; IV ступінь – 5 (6%) обстежених; V ступінь – 2 (2%) обстежених.

Середній рівень неврологічного дефіциту при САК (згідно зі шкалою Скворцової В.І. та Гусє-
ва Є.І.) становив 32,88±2,7 балів, що недостовірно вище, ніж при ПГІ – 31,32±3,5 балів. Неврологічний дефіцит при САК був важкий (до 29 балів) – 8,05%, середній (30-34 бали) – 80,46%, легкий (35-40 балів) – 11,49%, при ПГІ – у 2,38%, 71,43% і 26,19% відповідно. За клінічною симптоматикою відмінностей у хворих на САК та ПГІ не було виявлено.

У хворих на САК та ПГІ виявлено зміни лінійної швидкості кровотоку та циркуляторного опору в усіх судинних басейнах. При САК в басейні СМА лінійна швидкість кровообігу була більшою за показники здорових осіб за максимальною складовою на 17,95% зліва та на 14,35% справа, за середньою – на 12,42% та на 12,27% відповідно (при ПГІ – на боці гематоми за максимальною та середніми складовими на 13,51% і 3,44%, а на контрлатеральній стороні – на 14,11% і 10,66%), показники циркуляторного опору відрізнялися від норми несуттєво (при ПГІ – на боці ураження РІ перевищував показник здорових осіб на 19,31%, RІ – на 14,29%, а на неураженому боці показники опору перевищували показник здорових на 16,04% і 10,71% відповідно). Причому більшість з отриманих даних були достовірні. Зміни в інших судинних басейнах носили схожий характер.

У 8,04% хворих на САК спостерігалося раннє підвищення лінійної швидкості кровотоку в каротидному басейні відносно показників здорових осіб (р<0,05), яке супроводжувалося погіршенням стану хворих. При цьому індекси РІ та RI були дещо нижчими від таких у здорових осіб. Таку картину кровотоку можна було пояснити розвитком вазодилатації на початку захворювання. При подальшому дослідженні у цій групі хворих прослідковувався розвиток стійкого неврологічного дефіциту на фоні вираженого поширеного ангіоспазму (Белкин А.А., Алашеев А.М., Инюшкин С.Н., 2006).

При паренхіматозному геморагічному інсульті допплерографічні зміни у більшості хворих носили ознаки, характерні для гіпертонічного кровотоку, про що свідчили підвищення швидкості та індексів резистентності по всіх судинних басейнах головного мозку.

У хворих на САК, у порівнянні з контрольною групою, на початку захворювання відмічається достовірне підвищення лінійної швидкості кровообігу по всіх басейнах, що кровопостачають головний мозок, підвищення індексу резистентності та незначне підвищення пульсаційного індексу. У хворих з ПГІ такі зміни характерні на контрлатеральному до вогнища гематоми боці, а на боці гематоми відмічалося дещо менше підняття швидкості кровотоку, але більш швидке зростання індексів PI та RI.

Таким чином, церебральна гемодинаміка при САК не має суттєвих відмінностей від гемодинаміки при ПГІ, тому в даному випадку транскраніальну допплерографію слід проводити не з метою диференційної діагностики геморагічних інсультів, а для визначення подальшої тактики лікувального впливу на мозковий кровотік, прогнозу щодо стану хворого та динаміки наростання вазоспазму.

При проведенні дослідження гемостазу при САК та ПГІ виявилося, що отримані дані не розходяться з даними літератури (Токарчук О.А., 2001, Баркаган З.С., Момот А.П., Мамаев А.Н., 2003) і супроводжуються порушенням всіх 3-х етапів коагуляції та пригніченням фібринолітичної системи. Групи хворих на САК та ПГІ за середніми рівнями більшості показників гемостазу не мали достовірних відмінностей.

Середні показники системи коагуляції та фібринолізу у хворих в перші 1-2 доби САК та ПГІ та в осіб такого ж віку без ознак цереброваскулярної патології наведено в табл.

Таблиця

**Середні показники системи коагуляції та фібринолізу при субарахноїдальному і паренхіматозному геморагічному інсульті, M±m**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Здорові (n=15) | САК (n=87) | ПГІ (n=84) |
| АЧТЧ,(с) | 29,64±1,16 с  | 26,59±0,37с\* | 27,18±0,28\* |
| ПЧ, (с) | 17,42±0,18 с  | 16,72±0,18\*\* | 17,073±0,24 |
| ПІ, (%) | 90,847±1,63 | 89,583±0,76 | 87,95±0,67 |
| INR | 1,22±0,04 | 1,13±0,02 | 1,12±0,01\* |
| ТЧ, (с) | 12,41±0,19 | 9,84±0,28\*\* | 9,29±0,23\*\* |
| ФГ, (г/л) | 3,19±0,13  | 4,32±0,06\*\*  | 4,116±0,07\*\* |
| ФА, % | 16,13±0,74 | 12,7±0,6\*\* 00 | 19,34±0,56\*\* |
| РАР, (мкг/л) | 635,44±33,86  | 1019,55±52,98\*\*00 | 1669,97±51,61\*\* |

Примітки:

1) \* - достовірні зміни у порівнянні зі здоровими, р < 0,05.

2) \*\* - достовірні зміни у порівнянні зі здоровими, р < 0,01.

3) 0 - достовірні зміни у порівнянні з ПГІ, р < 0,05.

4) 00 - достовірні зміни у порівнянні з ПГІ, р < 0,01.

Як видно з таблиці, середні показники АЧТЧ, ПЧ та ФГ при САК були дещо більше наближені до гіперкоагуляції, ніж при ПГІ. Суттєвою виявилася і різниця в ФА та РАР. При ПГІ виявлено високий ступінь активації фібринолітичної системи, що є одночасно і сприятливим,
а у випадку надмірного зростання – загрозливим фактором для подальшого перебігу інсульту. Важкий рівень неврологічного дефіциту чи перебіг без регресу неврологічної симптоматики, як правило, поєднувався з гіперкоагуляцією та змінами активності системи фібринолізу в бік її активації чи пригнічення. При САК в перші дні у більшості хворих з неускладненим та субарахноїдально-вентрикулярним крововиливом спостерігалося різке зниження фібринолізу (на що вказувало зниження ФА), але з тенденцією до його незначної активізації в процесі лікування (на що вказувало незначне підвищення РАР) у відповідь на тромбоутворення. Отже, показник РАР виявився високочутливим та швидше вказував навіть на незначні зміни фібринолізу.

Таким чином, при САК порушувалися всі 3 етапи коагуляції, була знижена активність фібринолітичної системи. Констатована картина характерна для гіперкоагуляції на фоні зниженої активності фібринолітичної системи. Найбільш значні зміни виявлено у групі хворих з важким неврологічним дефіцитом у групі хворих з неускладненим САК. Важливим показником активації системи фібринолізу служить рівень плазмін-α2-антиплазмінового комплексу – РАР-комплексу. Наростання плазміну в крові у відповідь на тромбоутворення веде до його швидкого зв’язування та інактивації α2-антиплазміном. Рівень вільного α2-антиплазміну при цьому знижується, а титр РАР-комплексу наростає (Вінничук С. М., 1999).

Активність системи фібринолізу, зокрема рівень ФА та РАР, ву середньому серед хворих
з ПГІ дещо підвищувалися (однак ФА в групі САК була значно нижча, а РАР – утримувався
в межах норми або незначно вище норми та вказував на поступову зміну фібринолізу в бік активації), однак вираженість фібринолізу чи його пригнічення корелювала з важкістю інсульту. Так, при пригніченні фібринолізу до 44,3% (42,53% випадків САК) у хворих переважав повільний регрес неврологічної симптоматики, наявність вираженого та подекуди критичного ангіоспазму,
а активація системи фібринолізу (13,79% хворих), при незначному збільшенні відносно такої у здорових осіб, поєднувалася з легким чи помірним ангіоспазмом та швидшим регресом неврологічної симптоматики. Отримані дані узгоджуються з відомостями про особливу роль гемостазіологічних змін в генезі геморагічного інсульту (Токарчук О.А., 2001).

Зміни системи ліпо- і пероксидації при САК і ПГІ виявилися якісно однорідними, тобто активація оксидантної системи є закономірним результатом розвитку оксидантного стресу в процесі ушкодження головного мозку (Зозуля Ю. А., 2000; Гусев Е. І., 2001; С. М. Віничук, 2003), однак кількісні зміни показників мають деякі відмінності: рівень ТБК-активних продуктів при САК та ПГІ зростав порівняно з нормою на 39,86% і 45,27%, різниця між показниками при САК та ПГІ була достовірна; концентрація МСМ перевищила контрольну величину на 25,8% і 19,35%, при САК виявлені достовірно вищі рівні МСМ. Концентрація МСМ у хворих з неускладненим САК та з субарахноїдально-вентрикулярним крововиливом була значно вищою, ніж у хворих із субарахноїдально-паренхіматозним та змішаним крововиливом. В подальшому у цих хворих реєструвалися значно вищі показники ангіоспазму та вираженого неврологічного дефіциту. Концентрація ПОЛ та МСМ залежить від тяжкості інсульту і тим вища, чим більший неврологічний дефіцит і тяжчий стан хворого (Горбачева Ф.Е., Скоромец А.А., Яхно Н.Н., 1995; Грацианский Я.А., 1998; Елисеев О.М., Ощенкова Е.В., 2002). Отримані результати узгоджуються
з даними інших досліджень, що свідчать про значне зростання вмісту продуктів ПОЛ та МСМ
у крові, еритроцитах і спинномозковій рідині пацієнтів на 1–2 добу після геморагічного інсульту чи САК (Грацианский Я.А., 1998).

Середній рівень неврологічного дефіциту у хворих, в яких до комплексного лікування було додано німотою, змінився в бік покращення з 32,6±2,3 балів до 38,32±3,16 балів.

 У процесі дослідження на 12–14 день лікування виявилося, що німотоп дещо стримує підвищення циркуляторного опору за показниками Гослінга (РІ) і Пурсело (RІ). На 21–22 день лікування у пацієнтів ІІ групи відмічено зниження показників Гослінга і Пурсело відносно зареєстрованих на 12–14 день та значне наближення їх до значень, які реєструвалися до лікування.

Виражений ангіоспазм у хворих І групи на 12–14 день лікування було зафіксовано у 11 хворих (35,48%), що супроводжувалося різким погіршенням загального стану та розвитком важкого неврологічного дефіциту. У 12,9% пацієнтів І групи було зафіксовано легкий ангіоспазм, а у решти (51,62%) були ознаки помірного ангіоспазму. У основної частини хворих ІІ групи (75,86% пацієнтів) на фоні прийому німотопу спостерігалися ознаки легкого ангіоспазму, лише у 17,24% хворих зафіксовано помірний ангіоспазм, а критичний було зафіксовано лише у 6,9% хворих, що супроводжувалося прогресуючою важкістю стану та вираженим неврологічним дефіцитом. Більшість хворих із критичним ангіоспазмом як у першій, так і у другій групі становили хворі з неускладненим САК.

Отримані результати допплерографічного обстеження засвідчують суттєву різницю лінійної швидкості кровотоку та індексів судинного опору на 12–14 день у хворих І і ІІ груп по всіх судинах головного мозку (максимальна зафіксована систолічна лінійна швидкість кровотоку 166,0±5,0 см/с проти 137,4±3,2 см/с відповідно, при р<0,05), а найбільш показовими залишаються СМА та біфуркація СМА.

Отже, застосування німотопу в комплексному лікуванні САК запобігає розвитку ангіоспазму, приводить до суттєвого зниження лінійної швидкості кровотоку в усіх судинних басейнах та до більш значного, ніж у групі традиційного лікування, зниження циркуляторного опору.

Середній рівень неврологічного дефіциту у хворих ІІІ групи до лікування становив 32,94±3,1 балів, а після лікування – 39,8±2,56 балів, у І – до 36,43±2,3 (р<0,05).

Після проведеного лікування з додаванням до основної терапії комбінації препаратів німотоп+фезам у основної частини хворих ІІІ групи (24 пацієнти (88,89%)) на фоні прийому німотопу спостерігалися ознаки легкого ангіоспазму, лише у 11,11% хворих зафіксовано помірний ангіоспазм. Більшість із цих хворих мали неускладнений САК. Розвиток помірного ангіоспазму супроводжувався прогресуючою важкістю стану та помірно вираженим неврологічним дефіцитом. Критичний ангіоспазм у даній групі хворих зафіксовано не було, на відміну від І групи (11 хворих) та ІІ групи (2 хворих).

Отримані результати допплерографічного обстеження засвідчують суттєву різницю лінійної швидкості кровотоку та індексів судинного опору на 12–14 день у хворих І, ІІ і ІІІ груп по всіх судинах головного мозку. Максимальна зафіксована систолічна лінійна швидкість кровотоку VS 166,0±5,0 см/с, РІ 1,32±0,017 та RI 0,74±0,01 (у І групі) проти VS 137,4±3,2 см/с, РІ 1,29±0,2 та RI 0,79±0,01 (у ІІ групі) та VS 114,4±2,8 см/с, РІ 0,95±0,01 та RI 0,71±0,01 (у ІІІ групі) при р<0,05.

Після проведеного лікування показники лінійної швидкості кровотоку пацієнтів ІІІ групи значно покращилися та наближалися до таких як до лікування. У хворих з вираженим неврологічним дефіцитом нормалізація показників мозкового кровообігу відбувалася значно повільніше. У хворих, що отримували базову терапію з додаванням комбінації препаратів німотоп+фезам, значно відрізнялися показники мозкового кровотоку від показників, зафіксованих у пацієнтів І та ІІ групи хворих. У 25,8% хворих І групи на 21 день лікування асиметрія кровотоку по максимальній лінійній швидкості кровотоку у СМА відрізнялася від такої до лікування на 35,4%, а показники судинного опору відрізнялися так: РІ на 15,8% та RI на 16,4%. У цих хворих погіршився загальний стан, поглибився дефіцит свідомості та наросла інша неврологічна симптоматика. У ІІ групі хворих навпаки, в основної частини пацієнтів (75,86% хворих) спостерігалася нормалізація кровотоку, наближення показників лінійної швидкості кровообігу як до лікування, регрес неврологічної симптоматики, покращення загального стану та самопочуття. Відсоток хворих ІІІ групи, в яких відбулася нормалізація показників мозкового кровообігу після лікування, становив 88,89%, що значно переважало І та ІІ групи хворих.

Отже, застосування комбінації препаратів німотоп+фезам на фоні базової терапії
в комплексному лікуванні САК запобігає розвитку ангіоспазму впродовж всього періоду лікування, приводить до суттєвого зниження лінійної швидкості кровотоку та циркуляторного опору в усіх судинних басейнах та є більш ефективним, ніж традиційне лікування та лікування в поєднанні тільки з німотопом.

Після лікування в ІІІ групі АЧТЧ підвищився на 35,79% (р<0,05) (у І групі зріс на 11,72%,
у ІІ групі – 25,38%, при р<0,05), ПЧ зріс на 15,41% (р<0,05) (у І групі зріс на 5,3%, у ІІ групі – 10,02%, при р<0,05), ПІ знизився на 4,88% (р<0,05) (у І групі знизився на 2,8% при р>0,05, у ІІ групі – 1,22%, при р<0,05), INR зросло на 10,9% (р<0,05) (у І групі зріс на 2,63% (р>0,05), у ІІ групі – 25,38%, при р<0,05), ТЧ підвищився на 31,36% (р<0,05) (у І групі зріс на 13,35%, у ІІ групі – 15,48%, при р<0,05), ФГ знизився на 14,6% (р<0,05) (у І групі збільшився на 0,7% при р>0,05,
у ІІ групі зменшився на 2,31%, при р<0,05), ФА зросла на 12,09% (р<0,05) (у І групі зріс на 8,3%, у ІІ групі – 9,29%, при р<0,05), РАР у ІІІ групі знизився на 25,55% (р<0,05), (у І групі знизився на 2,73% при р>0,05, у ІІ групі – на 17,84%, при р<0,05).

Таким чином, виявлено, що комбінація препаратів німотоп+фезам впливає на всі етапи коагуляції. Після лікування більшість показників достовірно покращилися та свідчили про менш виражені процеси гіперкоагуляції та врівноваження показників ФА та РАР порівняно з хворими
І та ІІ групи. Зміни показників ФА та РАР свідчили про незначну активізацію фібринолізу в процесі лікування у відповідь на тромбоутворення з його швидким регресом. Отже, показник РАР виявився високочутливим та швидше вказував навіть на незначні зміни фібринолізу.

У випадку лікування хворих комбінацією препаратів німотопом+фезам спостерігався швидший і кращий регрес неврологічної симптоматики без повторних геморагій. На фоні лікування комбінацією препаратів німотоп+фезам загальні показники хворих середньої важкості покращувалися відносно І та ІІ груп хворих і більшою була частка хворих з нормокоагуляцією (55,56% у ІІІ групі, проти 9,68% у І групі та 31,03% у ІІ групі). У тяжких хворих була менша активність фібринолітичної системи та відповідно менший ризик повторних геморагій порівняно з хворими І групи.

Слід зазначити, що у більшості хворих ІІІ групи з неускладненим та субарахноїдально-вентрикулярним крововиливом, у процесі лікування німотопом та фезамом було зафіксовано менш виражені ознаки ангіоспазму, ніж у хворих І та ІІ груп (легкого та подекуди помірного), гіперкоагуляцію та зниження показників ФА. Після лікування у цих хворих відбулося швидше
і ефективніше врегулювання показників гемостазу та покращення загального стану відносно інших варіантів САК, а також, при порівнянні з І та ІІ групами, лікування. У хворих із субарахноїдально-паренхіматозним крововиливом, у яких діагностовано гематоми великих розмірів, на фоні лікування комбінацією німотоп+фезам виявлено мінімальне зменшення кровообігу на стороні гематоми і розвиток легкого ангіоспазму. Після лікування у цих хворих зафіксовано зниження ефективності системи гемостазу, у вигляді гіпокоагуляції та незначного зменшення ФА. При цьому у хворих з неускладненим, субарахноїдально-вентрикулярним та субарахноїдально-паренхіматозним крововиливом, які до базового лікування отримували німотоп+фезам, показники гемостазу та допплерографії були достовірно кращими порівняно з хворими І та ІІ груп. Показники у хворих зі змішаним типом крововиливу І, ІІ та ІІІ груп були практично однаковими і відрізнялись не достовірно (Cohen R. A., Vanhoutte P.M., 1995).

Отже, при додаванні до основного лікування комбінації препаратів німотоп+фезам неускладнений САК та субарахноїдально-вентрикулярний крововилив прогностично більш сприятливий, ніж субарахноїдально-паренхіматозний крововилив, та ефективніше піддається лікуванню порівняно з базовою терапією та при поєднанні з німотопом.

Оцінка стану процесів ПОЛ і МСМ на фоні різних варіантів лікування показала деяку перевагу в цьому плані традиційної терапії, доповненої комбінацією препаратів німотоп+фезам. Так,
у хворих, що отримували таке лікування, на 19–21 добу відмічається більш значне зниження продуктів ПОЛ і МСМ та наближення їх до норми: після лікування ТБК-активні продукти і МСМ в І групі зменшилися на 26,53% і на 10,53%, в ІІ – на 30,65% і 15,38%, в ІІІ – на 33,17% і на 25%.

Виявлено різницю між показниками ПОЛ і МСМ та різними типами САК. Так, концентрація МСМ та ТБКАП у хворих із неускладненим САК та з субарахноїдально-вентрикулярним крововиливом у ІІІ групі лікування найшвидше знизилася та знаходилася в межах норми порівняно з І та ІІ групами та іншими типами САК. У хворих з субарахноїдально-паренхіматозним та зі змішаним крововиливом показники МСМ та ТБКАП при застосуванні базової терапії в поєднанні з німотопом та фезамом залишалися на високому рівні, а при базовій терапії вищезазначені показники практично не відрізнялися від показників до лікування. В процесі спостереження у цих хворих реєструвалися значно вищі показники ангіоспазму та вираженого неврологічного дефіциту.

Найефективніше, практично до показників норми, знижується рівень продуктів ПОЛ і МСМ при легких та середньої важкості інсультах у хворих, які були ліковані із застосуванням комбінації німотоп+фезам (краще відновлення для показників ПОЛ). При важких інсультах зниження показників оксидантного стресу в організмі було досить значним, однак відновлення до рівня норми не наставало.

Тенденція до нормалізації під впливом лікування вираженіша для продуктів ПОЛ порівняно
з рівнем ОМБ. Очевидно, під впливом терапії стимулюються резерви ферментативного
і неферментативного антиоксидантного захисту, що зумовлює зниження інтенсивності процесу ПОЛ і ОМБ (Stadtman E. R., 2000), а ці показники можуть служити чутливими маркерами пошкодження тканини мозку.

Таким чином, на основі даних дослідження можна зробити висновок про ефективний вплив на перебіг оксидантного стресу в організмі при САК комбінації препаратів німотоп+фезам, які виявилися кращими за традиційне лікування та додавання до основної терапії тільки німотопу, та використання показників МСМ і ТБКАП для моніторингу за станом оксидантної системи організму при САК. Найбільш виражений позитивний вплив німотопу та фезаму спостерігався при легкому і середньому рівнях неврологічного дефіциту та у хворих з неускладненими САК та субарахноїдально-вентрикулярним типом САК.

Проведеним дослідженням доведено доцільність включення в комплексну терапію субарахноїдальних крововиливів блокатора кальцієвих каналів німотопу та комбінованого препарату фезаму, що в свою чергу не суперечить даним літератури (Forconi S., Turchetti V., Cappelli R., 1999; Савченко Л.В., Дзубан Е.М., Лукьянчук В.Д., 1996). Запропонована терапія сприяла корекції кровотоку шляхом впливу на стан мозкових судин та на реологічні властивості крові, а також сприяла захисту від вазоспазму та запобіганню оксидантного стресу і, як наслідок, ефективнішому регресу неврологічної симптоматики в гострому періоді інсульту. Застосуванням комбінації препаратів німотоп+фезам в якості попередження та лікування вазоспазму та первинної нейропротекції в комплексному лікуванні субарахноїдальних крововиливів дає можливість оптимізувати терапію і терміни перебування хворих у стаціонарі в гострому періоді.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та нове вирішення наукового завдання
з оптимізації діагностики та лікувальної тактики геморагічного інсульту на основі вивчення церебральної гемодинаміки, стану оксидантної системи та систем гемокоагуляції
і фібринолізу в гострому періоді субарахноїдального крововиливу.
2. З генетично обумовлених факторів ризику виявлено статистично вірогідне зменшення частоти геморагічного інсульту у хворих з групою крові А (ІІ) (ρ<0,05) та значне збільшення кількості осіб із групою АВ (IV) та В(ІІІ); переважання гіперстенічного типу конституції над нормостенічним та астенічним; у хворих із паренхіматозним геморагічним інсультом в родині частіше, ніж при субарахноїдальному крововиливі, зустрічаються гіпертонія, раптові смерті та дещо рідше – атеросклероз.
3. Субарахноїдальний крововилив упродовж перших трьох днів захворювання характеризується достовірним підвищенням лінійної швидкості кровотоку та показників циркуляторного опору в усіх досліджуваних судинах. Разом з тим, у 8,04% усіх хворих із субарахноїдальним крововиливом спостерігалося раннє статистично достовірне підвищення лінійної швидкості кровообігу та зниження індексів судинного опору
в каротидному басейні, яке було обумовлене розвитком вазодилатації; у 11,5% пацієнтів спостерігалося підвищення пульсаційного індексу при низькій чи нормальній швидкості кровотоку, що можна пояснити наростанням набряку мозку у даних хворих.
4. Встановлено, що у хворих із паренхіматозним геморагічним інсультом на контрлатеральному до вогнища гематоми боці відмічається достовірне підвищення лінійної швидкості кровообігу по всіх басейнах, що кровопостачають головний мозок, підвищення індексу резистентності та підвищення пульсаційного індексу, а на боці геморагії відмічається пригнічення (13,01%) або незначне підвищення швидкості кровоточу і раннє зростання пульсаційного індексу та індексу резистентності.
5. У хворих із субарахноїдальним крововиливом виявлено порушення всіх етапів коагуляції,
і зміни коагулограми залежать від типу субарахноїдального крововиливу та тяжкості стану хворого. При субарахноїдальному крововиливі, порівняно з паренхіматозним, виявляється більша кількість хворих із пригніченням фібринолізу (42,53% і 13,13% відповідно) та
з гіперкоагуляцією (78,16% і 72,1% відповідно).
6. Геморагічний інсульт незалежно від виду характеризується зростанням активності перекисного окислення ліпідів та окислення білків. Концентрація молекул середньої маси
у хворих з неускладненим субарахноїдальним крововиливом та з субарахноїдально-вентрикулярним крововиливом була значно вищою, ніж у хворих із субарахноїдально-паренхіматозним та змішаним крововиливом.
7. Застосування німотопу в комплексному лікуванні субарахноїдального крововиливу запобігає розвитку ангіоспазму, стримуючи зростання лінійної швидкості кровообігу (11,64% проти 26%, при р<0,05) та циркуляторного опору (37,47% проти 51,53%, при р<0,05) в усіх судинних басейнах, порівняно з групою хворих, які отримували традиційне лікування.
8. Застосування комбінації препаратів німотоп+фезам на фоні базової терапії в комплексному лікуванні субарахноїдального крововиливу запобігає розвитку ангіоспазму, стримуючи зростання лінійної швидкості кровообігу (4,43% проти 26%, при р<0,05) та циркуляторного опору (7% проти 51,53%, при р<0,05) в усіх судинних басейнах, сприяє кращому
і швидшому врегулюванню показників гемостазу, перекисного окислення ліпідів та білків
і є ефективнішим, ніж традиційне лікування чи лікування в поєднанні лише з німотопом.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Доцільно проводити аналіз генетично обумовлених факторів ризику (генеалогічний анамнез, конституційні ознаки, група крові) для встановлення індивідуального ризику інсультної патології як у хворих, так і у здорових осіб.
2. Для діагностики субарахноїдального крововиливу та оцінки подальшого прогнозу перебігу захворювання необхідно всім хворим із субарахноїдальним крововиливом проводити транскраніальну допплерографію для оцінки стану мозкової гемодинаміки, докладно вивчати показники гемостазу, перекисного окислення ліпідів та окислення білків.
3. Хворим із субарахноїдальними крововиливами, в яких методом транскраніальної допплерографії було виявлено підвищення лінійної швидкості кровотоку порівняно з показниками здорових осіб, для корекції церебральної гемодинаміки, попередження вазоспазму та нейропротекції доцільно до базової терапії призначати комбінацію препаратів німотоп та фезам. Препарат німотоп призначати по 2 таблетки (60 мг) 6 разів на добу per oss протягом 21 дня; препарат фезам – по 2 капсули 3 рази на добу per oss із 6 дня захворювання протягом 21 дня. Комплексне лікування із застосуванням комбінації цих препаратів дає можливість обмежити тривалість терапії, підвищити її ефективність і скоротити термін перебування хворих у стаціонарі в гострому періоді.

**ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Дорошенко О.О, Герасимчук Р.Д., Гриб В.А., Купновицька-Сабадош М.Ю. Порівняльна характеристика геморагічних інсультів та обґрунтування лікувальної тактики при субарахноїдальних крововиливах // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2006. – №2 (10). – С. 65-67 (Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз. Співавтори проф. Герасимчук Р. Д., Кобець С. Ф., Гриб В. А., Купновицька-Сабадош М.Ю. відредагували висновки).
2. Дорошенко О.О. Особливості виникнення та перебігу субарахноїдальних крововиливів та лікувальна тактика при них // Галицький лікарський вісник. – 2006. – Т.13. – №3. – С.35-37.
3. Дорошенко О.О. Роль факторів ризику інсультів та обґрунтування лікувальної тактики при субарахноїдальному крововиливі // Архів клінічної медицини. – 2006. – №1. – С. 78–80.
4. Дорошенко О.О. Стан оксидантної системи та гемостазу в гострому періоді субарахноїдального крововиливу та взаємозв’язок із церебральною гемодинамікою // Галицький лікарський вісник. – 2008. – Т.14. – №3. – С.23-26.
5. Дорошенко О.О., Герасимчук Р.Д. Особливості церебральної гемодинаміки та гемостазу в гострому періоді субарахноїдальних крововиливів та геморагічних інсультів // Український неврологічний журнал.−2008. − №2 (3). – С. 38-42 (Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз. Співавтор проф. Герасимчук Р. Д. відредагував висновки).
6. Дорошенко О.О., Герасимчук Р. Д., Гриб В. А. Мозкова гемодинаміка при інсультах та обґрунтування лікувальної тактики при субарахноїдальних крововиливах // Ювілейний (1990–2005 рр.) VIII з’їзд ВУЛТ. – Івано-Франківськ, 2005. – с.166. (Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз. Співавтори проф. Герасимчук Р. Д. та Гриб В. А. відредагували висновки.)
7. Дорошенко О. О., Герасимчук Р. Д. Деякі клініко-генетичні фактори ризику інсультів та патогенетично-гемодинамічне обґрунтування лікувальної тактики при субарахноїдальних крововиливах // Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. „Проблеми клінічної неврології: історія, сучасність, перспективи”. – Львів, 2005. – С. 38–40 (Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз. Співавтор проф. Герасимчук Р. Д. відредагував висновки).
8. Герасимчук Р. Д., Кобець С. Ф., Гриб В. А., Купновицька-Сабадош М.Ю., Гуменюк Ю. М., Дорошенко О. О., Медицький А. Б. Роль деяких генетичних факторів в розвитку церебро-васкулярної патології // Друга західноукраїнська конференція „Актуальні питання неврології і нейрохірургії”. – Ужгород, 2004. – С.36–37(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз. Співавтори проф. Герасимчук Р. Д., Кобець С. Ф., Гриб В. А., Купновицька-Сабадош М.Ю. відредагували висновки. Співавтори Гуменюк Ю. М., Медицький А. Б. брали участь в оформленні тез до друку).
9. Дорошенко О. О., Бобик Л. І. Роль вазоспазму в патогенезі субарахноїдального крововиливу та деяких факторів ризику при інсультах // 75 міжвузівська конференція молодих вчених та студентів. – Івано-Франківськ, 2006 – С.19 (Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз. Співавтор Бобик Л. І брав участь в оформленні тез до друку).
10. Максимчук Л. Т., Герасимчук Р. Д., Дорошенко О. О. Особливості церебральної гемодинаміки при кардіогенних та атеротромботичних ішемічних інсультах // Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. „Проблеми клінічної неврології: історія, сучасність, перспективи ”. – Львів, 2005. – С. 49–50 (Здобувачем та співавтором Максимчук Л. Т. проведено збір матеріалу, його аналіз. Співавтор проф. Герасимчук Р. Д. відредагував висновки).

**АНОТАЦІЯ**

Дорошенко О. О. Клініко-генетичні співвідношення геморагічних інсультів та патогенетично-гемодинамічне обґрунтування лікувальної тактики при субарахноїдальних крововиливах. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15. – нервові хвороби. – Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2008.

На основі комплексного обстеження 87 хворих із субарахноїдальними та 84 хворих із паренхіматозними геморагічними інсультами встановлено, що субарахноїдальні крововиливи впродовж перших 3 днів захворювання характеризуються достовірним підвищенням лінійної швидкості кровотоку та показників циркуляторного опору порівняно з показниками здорових
осіб в усіх досліджуваних судинах. При субарахноїдальних крововиливах, порівняно
з паренхіматозними геморагіями, виявляється більша кількість хворих із пригніченням фібринолізу (42,53% і 13,13% відповідно) та з гіперкоагуляцією (78,16% і 72,1% відповідно).

Показано зростання активності перекисного окислення ліпідів та білків у хворих
з неускладненим субарахноїдальним крововиливом та з субарахноїдально-вентрикулярним крововиливом порівняно з хворими із субарахноїдально-паренхіматозним та змішаним крововиливами.

Показано, що застосування комбінації препаратів німотоп+фезам на фоні базової терапії в комплексному лікуванні субарахноїдального крововиливу запобігає розвитку ангіоспазму впродовж всього періоду лікування, приводить до суттєвого зниження лінійної швидкості кровообігу та циркуляторного опору в усіх судинних басейнах, сприяє кращому і швидшому врегулюванню показників гемостазу, перекисного окислення ліпідів та білків і є ефективнішим ніж традиційне лікування чи лікування в поєднанні тільки з німотопом.

Ключові слова: субарахноїдальний крововилив, церебральна гемодинаміка, коагуляція, фібриноліз, перекисне окислення ліпідів, окисна модифікація білків, вазоспазм, німотоп, фезам.

**АННОТАЦИЯ**

Дорошенко О. О. Клинико-генетические соотношения геморрагических инсультов
и патогенетически-гемодинамическое обоснование лечебной тактики при субарахноидальных кровоизлияниях. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук за специальностью 14.01.15. – нервные болезни. – Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика МЗО Украины, Киев, 2008.

На основе комплексного обследования 87 больных с субарахноидальными и 84 больных с паренхиматозными геморрагическими инсультами установлено, что субарахноидальное кровоизлияние на протяжении первых 3 дней заболевания характеризуется достоверным повышением линейной скорости кровотока и показателей циркуляторного сопротивления сравнительно с показателями здоровых лиц во всех исследуемых сосудах. При субарахноидальном кровоизлиянии, сравнительно с паренхиматозными геморрагиями, оказывается большее количество больных с угнетением фибринолиза (42,53% и 13,13% соответственно) и с ги-перкоагуляцией (78,16% и 72,1% соответственно).

Показан рост активности перекисного окисления липидов и белков у больных
с осложненным субарахноидальным кровоизлиянием и с субарахноидально-вентрикулярным кровоизлиянием сравнительно с больными с субарахноидально-паренхиматозным и смешанным кровоизлиянием.

Показано, что применение комбинации препаратов нимотоп+фезам на фоне базисной терапии в комплексном лечении субарахноидального кровоизлияния предотвращает развитие ангиоспазма на протяжении всего периода лечения, приводит к существенному снижению линейной скорости кровообращения и циркуляторного сопротивления во всех сосудистых бассейнах, способствует лучшему и быстрому урегулированию показателей гемостаза, перекисного окисления липидов и белков и является более эффективным, чем традиционное лечение или лечение в сочетании только с нимотопом.

Ключевые слова: субарахноидальное кровоизлияние, церебральная гемодинамика, коагуляция, фибринолиз, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белков, вазоспазм, нимотоп, фезам.

**SUMMARY**

Doroshenko O. O. Clinic-Genetic Corresponing of Hemorhage Insults and Patheogenetic and Hemodynamic Reasoning of Treatment Policy Suburuchnoid Hemorhage – Manuscript.

Thesis for a candidate degree of medical sciences on speciality 14.01.15. – nervous diseases. – National medical academy of post-graduate education named after P. Shupyk, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2008.

On the basis of complex inspection 87 patients with subarachnoid hemorrhages and 84 patients it is set with intracerebral hemorrhagic strokes, that subarachnoid hemorrhages during the first 3 days of disease are characterized by the reliable rise of linear speed of blood flow and indexes of circulatory resistance comparatively with the indexes of healthy persons in all explored vessels. At subarachnoid hemorrhages, comparatively with intracerebral hemorrhagic strokes, the greater quantity of patients from oppression of fibrinolysis (42,53% and 13,13% accordingly) and with hypercoagulation turns out (78,16% and 72,1% accordingly).

Growth of activity of lipid peroxidation and protein oxidation is shown at patients with the uncomplicated subarachnoid hemorrhages and with a subarachnoid-ventricular hemorrhage comparatively with patients with subarachnoid-intracerebral stroke and mixed by hemorrhages.

It is shown, that application of combination of preparations of nimotop+fezam on a background base therapy in complex medical treatment of subarachnoid hemorrhage prevents development of vascular constriction during all period of medical treatment, results in the substantial decline of linear speed of circulation of blood and circular resistance in all vascular pools, is instrumental in the best and quick settlement of indexes to haemostasis, lipid peroxidation and protein oxidation, and is more effective than traditional medical treatment or medical treatment in combination only with nimotopom.

Keywords: soubarahnoidalnim hemorrhage, cerebral blood flow, coagulation, fibrinoliz, oxidization of lipid peroxidation, protein oxidation, spasm of cerebral vessels, nimotop, fezam.

**Перелік умовних скорочень**

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

САК – субарахноїдальний крововилив

ПГІ – паренхіматозний геморагічний інсульт

INR – міжнародне нормалізаційне відношення

ОМБ – окисна модифікація білків

ПІ – протромбіновий індекс

ПК – протромбін по Квіку

ПМА – передня мозкова артерія

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

ПЧ – протромбіновий час

СМА – середня мозкова артерія

ТБК – тіобарбітурова кислота

ТКДГ – транскраніальна допплерографія

ТЧ – тромбіновий час

ФА – фібринолітична активність

ФГ – фібриноген

ФП – фібриляція передсердь

ХА – хребтова артерія

РАР – комплекс плазмін–α2-антиплазмін

РІ – пульсаційний індекс

RI – індекс резистентності

VM – середня частота (швидкість)

VS – пікова систолічна (максимальна) частота (швидкість)

Підписано до друку 04.02.2008.

Формат 60х84/16. Гарнітура «Таймс».
Умовн. друк. арк. 0,9. Тираж 100 прим.



76000, м. Івано-Франківськ,

вул. Незалежності, 53,

тел.: (0342) 55-94-93

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>