

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ім. М. І.
ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БАРТЮК РОМАН СЕРГІЙОВИЧ

УДК: 616.831-005:612.824.4

ДИСЕРТАЦІЯ

**ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ
МІЛКИХ СУДИН МОЗКУ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ МОЗКОВОГО
ІНСУЛЬТУ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Р.С. Бартюк

__(підписано ЕП)_ Р.С. Бартюк

Науковий керівник: Московко Сергій Петрович, доктор медичних наук,
професор

Вінниця – 2023

АНОТАЦІЯ

Бартюк Р.С. Діагностика та прогностичне значення захворювання мілких судин мозку в гострому періоді мозкового інсульту. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». - Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2023.

У дисертації наведені нові дані щодо впливу захворювання мілких судин мозку (ЗМСМ) на безпосередні та віддалені (до 5 років) наслідки мозкового інсульту з аналізом виживаності, а також вплив ЗМСМ на безпосередні та віддалені результати тромболітичної терапії (ТЛТ). Показано багатогранну основу ЗМСМ у перспективі біохімічних змін, артеріального тиску та його варіабельності, змін крупних прецеребральних артерій, ряду супутніх захворювань, що мають кумулятивний вплив на розвиток та прогресування хвороби мілких судин.

Проведено деталізований аналіз окремих показників ЗМСМ, як лейкоараіозу (ЛА), лакун, мозкової атрофії та окремих морфометричних параметрів мозку, розширених периваскулярних просторів, їх “реципроктний” вплив один на одного та внесок у “прогностичний кошик” щодо наслідків мозкового інсульту. Наведені дані щодо поширеності ЗМСМ у хворих з мозковим інсультом, а також порівняння можливостей МРТ та СКТ у виявленні ознак ЗМСМ.

У проспективному обсерваційному дослідженні прийняли участь 294 хворих, що були госпіталізовані у неврологічне відділення для хворих з порушенням мозкового кровообігу (інсультне) інтенсивної терапії №22 Вінницької обласної клінічної психоневрологічної лікарні ім. акад. О.І. Ющенко протягом 2016 –2019 рр.

У госпітальному періоді усім хворим проводилась динамічна клініко-неврологічна оцінка: тяжкість неврологічного дефіциту за шкалою інсульту національного інституту здоров'я США (NIHSS), рівень свідомості за шкалою ком Глазго (ШКГ), ступінь інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS),

рівень повсякденної активності за індексом Бартел (BI), рівень когнітивних функцій за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE).

Був використаний ряд показників зі стандартного набору лабораторних досліджень, які проводили усім хворим при вступі: цурок крові, фібриноген, протромбіновий час, креатинін, сечовина, білірубін, холестерин, бета-ліпопротеїди, тимолова проба, загальні ліпіди, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), гемоглобін, лейкоцити.

Інструментальні методи включали МРТ та КТ головного мозку, які оцінювали згідно міжнародних критеріїв нейровізуалізаційного дослідження ЗМСМ “STRIVE”; оцінку рівня стенозу магістральних артерій шиї, вимірювання артеріального тиску та його варіабельності.

Усі хворі були розподілені на дві групи: група із ЗМСМ, яке фіксувалось за наявності хоча б одного із наступного: ступеня тяжкості лейкоараіозу 3 за шкалою Fazekas, однієї або більше лакуни, 3 – 4 ступеню тяжкості розширення периваскулярних просторів (РПВП), тяжкого ступеню атрофії (а також без неї) та групи порівняння (без вищезгаданих нейровізуалізаційних ознак, проте сюди могли входити пацієнти із ступенем тяжкості ЛА 0 - 2, легкою та помірною атрофією, РПВП 0 - 2 ступеню тяжкості). Для детальнішого аналізу ми використовували показник загальної тяжкості ЗМСМ (для цього нараховували 1 бал за ЛА 3 ступеню тяжкості, наявності хоча б однієї лакуни, РПВП 3 - 4 ступеню тяжкості та атрофії тяжкого ступеню, тобто даний показник міг становити від 0 до 4) та окремих його компонентів та їх характеристик у номінальному, порядковому та кількісному форматі даних.

До кінця 2021 року з метою дослідження впливу ЗМСМ на віддалені наслідки інсульту у родичів хворих в режимі телефонного інтерв'ю були отримані дані щодо стану хворого - ступеню інвалідизації згідно mRS та рівня повсякденної активності за BI. Дані оцінювання проводились у різні проміжки часу після інсульту: 90-й день, 1 рік, 2 роки, 3 роки, 4 - 5 років. Середній час спостереження (від початку захворювання до останнього контакту або смерті хворого) становив 775 ± 500 днів, максимум - 1755 днів.

У хворих з гострим інсультом за даними СКТ наявність ЗМСМ відмічали у 44 % випадків, за даними МРТ (з урахуванням розширених периваскулярних просторів) - 67 %. І це при тому, що наявність ЗМСМ фіксували при ступені тяжкості лейкоараіозу за шкалою Fazekas 3, наявності однієї або більше лакун та (у випадку МРТ) - розширення периваскулярних просторів 3 - 4 ступеню тяжкості. Той чи інший ступінь тяжкості ЛА прослідковували у 96,6 % хворих, з яких 37 % мали третій, наявність лакун - у 40 %, недавніх лакунарних інсультів - у 31 %, розширених периваскулярних просторів - майже в усіх хворих, мозкової атрофії - у 70 % хворих.

Можливості СКТ у порівнянні з МРТ для аналізу ЗМСМ та його окремих ознак характеризувались високою та вкрай високою відповідністю: каппа-коефіцієнти $> 0,9$ (окрім типу лейкоараіозу та діаметру лакун), що робить СКТ допустимою альтернативою МРТ, проте для більш детального аналізу краще керуватись саме МРТ.

У госпітальному періоді хворі із ЗМСМ проводили більшу кількість ліжко-днів ($10,11 \pm 4,62$ проти $8,88 \pm 3,65$, $p = 0,027$), частіше потребували зондового харчування (44,6 % проти 22,1 %, $p < 0,001$), та довше з ним перебували ($11,1 \pm 4,5$ проти $6,8 \pm 4,0$ ліжкоднів, $p < 0,001$), демонстрували нижчі показники відновлення неврологічних функцій та стабілізації стану. Так, на момент вступу, при однакових рівнях свідомості за шкалою ком Глазго та ступеню інвалідизації за mRS, уже в проміжному періоді госпіталізації ми прослідковували тенденцію щодо гіршого відновлення рівня свідомості за ШКГ, підвищеної варіативності АТ та його неконтрольованості, нестабільності динаміки лейкоцитозу та температури тіла. А на момент виписки рівень свідомості ($13,7 \pm 1,6$ проти $14,4 \pm 2,9$, $p = 0,006$), неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS: медіана з інтерквартильним розмахом (ІКР) 4 (2 – 8) проти 8 (3 – 13), $p < 0,001$, ступінь інвалідизації за mRS: 2 (1 – 4) проти 3 (2 – 4), $p < 0,001$ та рівень повсякденної активності за ВІ: 90 (55 – 100) проти 50 (25 – 90), $p < 0,001$ були достовірно гіршими у групі ЗМСМ, що свідчить про зниження можливостей мозку та його ургентних відновних механізмів справлятися з мозковою катастрофою у вигляді інсульту (так, ЗМСМ незалежно від нестабільної

динаміки температури тіла, лейкоцитозу та АТ, а також віку, статі та розміру вогнища впливало на ступінь неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на момент виписки (коефіцієнт регресії b 1,42; 95 % ДІ 0,30 – 2,54, $p = 0,013$). Рівень когнітивних функцій на момент виписки за шкалою MMSE був достовірно нижчим у групі ЗМСМ: 25 (16 – 28) проти 20 (4 – 26), $p < 0,001$.

В-коефіцієнт - основний показник лінійної регресії, який вказує, на скільки у числовому значенні зміниться залежна змінна при зміні незалежної на одиницю. На основі b -коефіцієнта розраховуються відношення шансів та відношення ризиків, але у випадку біноміальної, мультиноміальної та порядкової регресії. Тобто, згідно попереднього результату, при підвищенні ступеню тяжкості ЗМСМ на 1, тяжкість неврологічного дефіциту за NIHSS на момент виписки збільшуватиметься на 1,42 бали.

У пацієнтів, яким проводили ТЛТ у межах “терапевтичного вікна” 0 – 4,5 годин від початку розвитку симптомів, ми спостерігали більш швидкий розвиток ішемічних змін у зоні пенумбри у групі ЗМСМ за даними шкали ASPECTS: медіана (ІКР) 9; (7 – 10) проти 10; (8 – 10), середнє значення $8,4 \pm 1,3$ проти $9,1 \pm 1,1$, $p = 0,002$ та більш виражений набряк мозку. До того ж, ми відмічали достовірно більшу кількість негативного результату ТЛТ у хворих із ЗМСМ (10,8 % проти 2,0 %, $p < 0,001$) безпосередньо після процедури, зазвичай внаслідок симптоматичної геморагічної трансформації. Проте у довготривалій перспективі (3 – 5 років) при застосуванні ТЛТ достовірних відмінностей між групами не було знайдено. Окрім ЗМСМ, на негативний наслідок ТЛТ впливали рівень неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS, рівень фібриногену та креатиніну.

Досить показовою виявилась динаміка відновлення хворих із ЗМСМ у перспективі до 5 років. Уже на 90 добу відмінності між групами за mRS склали: медіана групи ЗМСМ 2,5; ІКР (1 – 4) проти медіани групи порівняння - 1; ІКР (0 – 2), $p = 0,009$. А відсоток функціонально незалежних хворих (mRS 0 – 2) у групі ЗМСМ склав 50 % (58 хворих) проти 80 % (130 хворих) у групі порівняння, $p = 0,016$.

Через рік різниця між групами виявилась досить суттєвою: медіана групи ЗМСМ склала 2; ІКР (1 – 6) проти медіани групи порівняння - 1; ІКР (0 – 1), $p < 0,001$. А відсоток функціонально незалежних хворих (mRS 0 – 2) у групі ЗМСМ через рік склав 51 % (54 хворих) проти 88 % (118 хворих) у групі порівняння, $p = 0,005$.

Через 2 – 3 роки відмінності між групами теж дещо наростали з наступними результатами: медіана групи ЗМСМ 3; ІКР (1 – 6) проти медіани групи порівняння - 1; ІКР (0 – 1), $p < 0,001$. А відсоток функціонально незалежних хворих (mRS 0 – 2) у групі ЗМСМ склав 48 % (50 хворих) проти 84 % (110 хворих) у групі порівняння, $p = 0,008$.

Через 4 – 5 років тенденція зберігалась: медіана групи ЗМСМ склала 3; ІКР (1 – 6) проти медіана групи порівняння - 1; ІКР (0 – 1,25), $p < 0,001$. А відсоток функціонально незалежних хворих (mRS 0 – 2) у групі ЗМСМ склав 42 % (14 хворих) проти 81 % (42 хворих) у групі порівняння, але через малу кількість пацієнтів даній різниці дещо не вистачило достовірності, $p = 0,074$.

За ВІ картина була схожою: результати на 90 добу (медіана з ІКР): 80 (43,75 – 100) проти 100 (90 – 100), $p < 0,001$, на 1 рік - 80 (0 – 100) проти 100 (95 – 100), $p < 0,001$, на 2 – 3 роки - 80 (0 – 100) проти 100 (95 – 100), $p < 0,001$, на 4 – 5 років - 55 (0 – 100) проти 100 (95 – 100), $p < 0,001$.

У групі ЗМСМ позитивна динаміка прослідковувалась лише у проміжку до одного року, далі навіть дещо знижувалась, а на п'ятий рік не відрізнялась від рівня на момент виписки: 3 (1 – 6) проти 3 (2 – 4), $p = 0,725$ балів за mRS, та 55 (0 – 100) проти 50 (25 – 90), $p = 0,871$ балів за ВІ. У групі порівняння позитивна динаміка відновлення спостерігалась протягом 2-3 років, далі залишалась без змін, та в цілому на п'ятий рік виявилась позитивною у порівнянні із рівнем на момент виписки: 1 (0 – 1,25) проти 2 (1 – 4), $p < 0,001$ балів за mRS, та 100 (95 – 100) проти 90 (55 – 100), $p = 0,018$ балів за ВІ. Отримані дані свідчать про зниження можливостей нейропластичності мозку та неонейрогенезу у хворих із ЗМСМ.

При аналізі виживаності до 5 років відношення ризиків при ЗМСМ за однофакторним критерієм склало 5,13, 95 % ДІ 2,61 – 10,07, $p < 0,001$, за

багатофакторним - 3,35, 95 % ДІ 1,64 – 6,85, $p = 0,001$. Тобто, вірогідність смерті у 5-ти річній перспективі після інсульту за наявності ЗМСМ збільшувалась більш ніж у три рази, незалежно від віку, статі, розміру інсультного вогнища та коморбідної патології.

Окремо, наявність лакун, розширених периваскулярних просторів (РПВП) на рівні базальних ядер, 3 ступінь тяжкості ЛА та його неправильна форма відносно гладкої достовірно асоціювались зі смертністю.

У довготривалій перспективі, призначення антидепресантів позитивно корелювало із наслідками інсульту та виживаністю хворих.

Було виявлено, що зміни характеристик АТ та його варіабельності відіграють суттєву роль у розвитку ЗМСМ, особливо лейкоараіозу та РПВП на рівні базальних ядер. Окрім прямого впливу варіабельності АТ на розвиток ЗМСМ, вірогідно існує і зворотний, реципрокний вплив ЗМСМ на підвищену варіабельність АТ - згідно гіпотези нейро-васкулярної взаємодії.

У багатофакторному аналізі було встановлено, що рівень стенозу екстракраніальних судин асоціювався із наявністю ЗМСМ: (ВШ 1,014; 95 % ДІ 1,003 – 1,026, $p = 0,015$), тяжким ступенем ЛА (ВШ 1,015; 95 % ДІ 1,003 – 1,027, $p = 0,015$), ВШ розраховані на 1 % стенозу. При розподілі пацієнтів за рівнем стенозу з біномінальним результатом - до 50 % та більше 50 % стенозу, скоректовані ВШ за віком та статтю, де залежна змінна - наявність ЗМСМ, а незалежна - рівень стенозу екстракраніальних судин, склали (ВШ 2,2; 95 % ДІ 1,2 – 4,1, $p = 0,013$).

Також у даній моделі достовірні асоціації із рівнем стенозу екстракраніальних судин були знайдені для тяжкого ступеню ЛА відносно легкого-середнього (ВШ 2,4; 95 % ДІ 1,3 – 4,6, $p = 0,006$), та ступеню тяжкості глобальної кортикальної атрофії (ВШ 2,2; 95 % ДІ 1,3 – 4,0, $p = 0,007$) та загальної атрофії (ВШ 2,0; 95 % ДІ 1,2 – 3,6, $p = 0,013$). Наявність лакун та розширені периваскулярні простори не мали достовірних асоціацій із рівнем стенозу екстракраніальних судин.

Згідно отриманих даних, серед лабораторних показників фібриноген незалежно від віку та статі асоціювався з наявністю ЗМСМ (ВШ 1,00039 (на 1 мг/л);

95 % ДІ 1,00012 – 1,00066, $p = 0,005$). У групі ЗМСМ рівень фібриногену був достовірно вищим (3752 ± 1025 мг/л проти 3440 ± 956 мг/л, $p = 0,007$).

Також були знайдені взаємозв'язки між рівнями креатиніну та сечовини та ЗМСМ: (ВШ 1,014; 95 % ДІ 1,005 – 1,024, $p = 0,002$) та (ВШ 1,15; 95 % ДІ 1,02 – 1,23, $p = 0,019$) відповідно. У групі ЗМСМ рівень креатиніну та сечовини був достовірно вищим ($96,2 \pm 51,7$ мкмоль/л проти $76,5 \pm 25,3$ мкмоль/л, $p < 0,001$) та ($7,1 \pm 2,9$ ммоль/л проти $6,3 \pm 1,7$ ммоль/л, $p = 0,028$) відповідно. Тому можна говорити про певний зв'язок цих маркерів (у прямому чи зворотному порядку): це може вказувати на спільні механізми ураження судин мозку та нирок, та/або ураження судин мозку внаслідок надмірного накопичення ниркових метаболітів.

Основні нейровізуалізаційні критерії діагнозу ЗМСМ - лакуни, ЛА, розширені периваскулярні простори можуть розвиватися незалежно, мати спільне підґрунтя, або ж сприяти формуванню один одного. Згідно отриманих нами даних, за наявності лакун у хворих частіше відмічався ЛА неправильної форми відносно гладкої (63,3 % проти 36,8 %, $p < 0,001$), так як вони можуть відображають більш тяжкі підтипи ЗМСМ. До того ж, ЛА може призвести до формування лакун через вторинну гіперперфузію та ішемію навколишньої паренхіми мозку, а лакуни можуть сприяти прогресуванню ЛА через порушення цілісності трактів білої речовини.

Розширення периваскулярних просторів на рівні БЯ характеризувалось вищим рівнем кореляції відносно субкортикального регіону, як і з ЛА в цілому ($r = 0,5$ проти $0,3$, $p < 0,001$), так і з глибоким ЛА ($r = 0,5$ проти $0,3$, $p < 0,001$), наявністю лакун ($r = 0,3$ проти $0,2$, $p < 0,05$), глибокою атрофією ($r = 0,4$ проти $0,2$, $p < 0,05$), неправильною формою ЛА ($r = 0,3$ проти $0,1$, $p < 0,001$). Але розширення ПВП на рівні субкортикального регіону в дещо більшій мірі корелювало із атрофією передкліну ($r = 0,3$ проти $0,2$, $p < 0,001$).

Виходячи з отриманих результатів, РПВП на рівні БЯ може бути пов'язаним із АТ-асоційованими ЗМСМ, в той час як РПВП СК регіону - з бета-амілоїдною ангіопатією. Комбінація РПВП на рівні БЯ з глибокою атрофією підвищує вірогідність наявності ЗМСМ, пов'язаного з гіпертензивним артеріосклерозом, в

той час як РПВП СК регіону разом з атрофією передкліну - з бета-амілоїдним ураженням мозку. Наявність лейкоараіозу та РПВП разом на рівні базальних ядер може бути патогномонічною комбінацією гіпертензивного артеріосклерозу.

Отримані дані дозволяють підвищити якість діагностики, прогнозувати безпосередні та віддалені наслідки церебро-васкулярних захворювань. Визначення ступеня тяжкості та особливостей нейровізуалізаційного портрету ЗМСМ дозволить якісніше стратифікувати хворих щодо вибору тактики лікування, превентивних та реабілітаційних заходів.

Ключові слова: захворювання мілких судин мозку, мозковий інсульт, тромболітична терапія, лейкоараіоз, лакуни, розширені периваскулярні простори, мозкова атрофія, гіпертензивний артеріосклероз, варіабельність артеріального тиску, гіпертонічна хвороба, бета-амілоїдна ангіопатія, магнітно-резонансна томографія головного мозку, комп'ютерна томографія головноо мозку, стеноз екстракраніальних судин.

SUMMARY

Bartiuk R.S. Diagnosis and predictive value of cerebral small vessel disease in the acute phase of cerebral stroke. Qualifying scientific work in form of a manuscript.

Thesis for conferring the academic degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the specialty 222 – "Medicine" (22 – "Public Healthcare") – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, 2023.

The Thesis provides new data on the impact of cerebral small vessel disease (CSVD) and its individual components on the short and long-term (up to 5 years) consequences of stroke with survival analysis, as well as the impact of CSVD on the short and long-term results of thrombolytic therapy (TLT). The versatile basis of CSVD in the perspective of biochemical changes, blood pressure and its variability, changes in the large precerebral arteries, a number of concomitant diseases, which have a cumulative effect on the development and progression of the CSVD, is shown.

A detailed analysis of individual markers of CSVD, such as leukoaraiosis (LA), lacunes, brain atrophy and individual morphometric parameters of the brain, enlarged perivascular spaces (EPVS), as well as their "reciprocal" influence on each other and contribution to the "prognostic basket" regarding the consequences of stroke was carried out. The data on the prevalence of CSVD in patients with cerebral stroke are given, as well as a comparison of the agreement between MRI and CT scan in detecting signs of CSVD.

In the prospective observational study, 294 patients were enrolled – those who were hospitalized in the specialized stroke unit of the Vinnytsia Regional Clinical Psychoneurological Hospital named after Acad. O.I. Yushchenko during 2016-2019.

During the hospitalization time, all patients underwent a dynamic clinical and neurological assessment: the severity of neurological deficit according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), the level of consciousness according to the Glasgow coma scale (GCS), the degree of disability according to the modified Rankin scale (mRS), the activities of daily living according to the Barthel index (BI), the level of cognitive functions according to the Mini Mental State Examination scale (MMSE).

We used a number of indicators from the standard set of laboratory tests performed on all patients upon admission: blood glucose, fibrinogen, prothrombin time, creatinine, urea, bilirubin, cholesterol, beta-lipoproteins, thymol test, total lipids, erythrocyte sedimentation rate (ESR), hemoglobin, leukocytes.

Instrumental methods included brain MRI and CT, which were assessed according to the international criteria of the neuroimaging study of CSVD "STRIVE", assessment of the level of stenosis of the main arteries of the neck, measurement of blood pressure and its variability.

All patients were divided into two groups: CSVD group, which was determined by the presence of at least one of the following: LA grade 3 according to the Fazekas scale, the presence of at least one lacune, 3-4 degree of EPVS, severe degree of brain atrophy (also without brain atrophy) and a comparison group (without the above-mentioned neuroimaging features, but this group could include patients with LA grade 0-2, mild and moderate brain atrophy, EPVS grade 0-2). For a more detailed analysis, we used the

indicator of the total CSVD burden (for this, 1 point was awarded for grade 3 LA, the presence of at least one lacune, grade 3-4 EPVS, and severe brain atrophy, so, this indicator could range from 0 to 4) and its individual components and their characteristics in nominal, ordinal and linear data formats.

Until the end of 2021, for studying the impact of the CSVD on the long-term outcomes of stroke, data on the patient's condition - the degree of disability according to the mRS and the level of daily activity according to the BI - were obtained from the patient's relatives in the form of a telephone interview. Data were assessed at different time points after stroke: 90th day, 1 year, 2 years, 3 years, 4 years, 5 years. The average time of observation (from the stroke onset to the last contact or the death of the patient) was 775 ± 500 days, the maximum was 1755 days.

In patients with an acute stroke, according to CT, the presence of CSVD was noted in 44% of patients, according to MRI (including EPVS) - 67%. And this despite the fact that the presence of CSVD was recorded at the degree of LA according to the Fazekas scale - 3, the presence of one or more lacunes and (in MRI) - EPVS of 3-4 degrees. Moreover, 96.6% of patients had at least the first degree of LA, of which 37% had the third, the presence of lacunes – was up to 40%, recent lacunar infarcts – up to 31%, EPVS - in almost all patients, brain atrophy - up to 70% of the patients.

The CT - MRI agreements of CSVD markers were near perfect: kappa coefficients > 0.9 (except for the type of leukoaraiosis and the diameter of lacunae), which makes CT an acceptable alternative to MRI, but for a more detailed analysis it is better to use MRI.

During the hospitalization time, patients with CSVD spent more days (10.11 ± 4.62 vs. 8.88 ± 3.65 , $p = 0.027$), more often required tube feeding (44.6% vs. 22.1%, $p < 0.001$), and were with it longer (11.1 ± 4.5 vs. 6.8 ± 4.0 , $p < 0.001$), showed lower rates of neurological functions recovery and stabilization of their condition. Thus, at admission, with the same level of consciousness according to the Glasgow coma scale, neurological deficit according to the NIHSS scale, and the degree of disability according to the mRS, in the intermediate period of treatment we observed a tendency towards a lower level of consciousness recovery according to the GCS, higher BP variability and its uncontrollability, higher leukocytosis and body temperature. At discharge, the level of

consciousness (13.7 ± 1.6 vs. 14.4 ± 2.9 , $p = 0.006$), neurological deficit according to the NIHSS scale (5.9 ± 5.8 vs. 9.2 ± 7.6 , $p < 0.001$) and the degree of disability according to the mRS (2.3 ± 1.3 vs. 3.1 ± 1.4 , $p < 0.001$) were significantly worse in the CSVD group, which indicates a decrease in the ability of the brain and its urgent recovery mechanisms to cope with cerebral ischemia and stroke (also according to multivariable analysis, adjusted for hyperthermia, leukocytosis, and blood pressure, as well as age, sex, and stroke volume, CSVD independently impair the degree of neurological deficit according to the NIHSS scale at discharge, (regression coefficient beta 1.418, 95% CI 0.298 - 2.537, $p = 0.013$). The level of cognitive functions at discharge according to the MMSE scale was significantly lower in the CSVD group: (16.3 ± 10.7 vs. 20.6 ± 10.1 , $p < 0.001$).

In patients undergoing TLT within the therapeutic time window of 0 - 4.5 hours after symptom onset, we observed a faster development of ischemic penumbra in CSVD group according to the ASPECTS scale (8.4 ± 1.3 vs. 9.1 ± 1.1 , $p = 0.002$) and more pronounced edema. In addition, we found a significantly higher number of negative TLT results in patients with CSVD (10.8% vs. 2.0%, $p < 0.001$) right after the procedure, usually due to symptomatic hemorrhagic transformation. However, in the long-term outcome (3 – 5 years), no significant differences between groups were found. In addition to CSVD, the negative outcome of TLT was influenced by the level of neurological deficit according to the NIHSS scale, the level of fibrinogen and creatinine.

The dynamics of recovery of patients with CSVD in the long-term perspective up to 5 years turned out to be quite indicative. At the 90th day, the difference between groups according to mRS was the next: median of the CSVD group 2.5; (IQR 1 – 4) vs the median of the comparison group - 1; (IQR 0 – 2), $p = 0.009$. And the percentage of functionally independent patients (mRS 0-2) in the CSVD group was 50% (58 patients) against 80% (130 patients) in the comparison group, $p=0.016$.

After a year the difference between the groups turned out to be quite significant: the median of CSVD group - 2; (IQR 1 – 6) vs the median of the comparison group - 1; (IQR 0 – 1), $p < 0.001$. The percentage of functionally independent patients (mRS 0-2)

in the CSVD group after a year was 51% (54 patients) vs 88% (118 patients) in the comparison group, $p = 0.005$.

After 2 - 3 years, the differences between the groups also increased with the following results: the median of CSVD group was 3; (IQR 1 – 6) vs the median of the comparison group - 1; (IQR 0 – 1), $p < 0.001$. The percentage of functionally independent patients (mRS 0-2) in the CSVD group after a year was 48% (50 patients) against 84% (110 patients) in the comparison group, $p = 0.008$.

After 4-5 years, the tendency continued: the median of CSVD group was 3; (IQR 1 – 6) vs the median of the comparison group - 1; (IQR 0 - 1.25), $p < 0.001$. And the percentage of functionally independent patients (mRS 0-2) in the CSVD group after 4-5 years was 42% (14 patients) against 81% (42 patients) in the comparison group, but due to the small number of the patients, this difference was nearly significant, $p = 0.074$.

According to BI, the results were similar: ($62,1 \pm 34,6$ against $88,3 \pm 19,7$, mean difference 26,2; 95 % CI 17,4 – 34,9, $p < 0,001$) at 90 days, $32,1$ ($59,7 \pm 40,5$ against $91,7 \pm 20,8$, mean difference 32,1; 95 % CI 21,3 – 42,7, $p < 0,001$) at 1 year, ($51,8 \pm 43,6$ against $88,4 \pm 27,5$, mean difference 36,6; 95 % CI 24,4 – 48,9, $p < 0,001$) at 2-3 years, $46,5$ ($p < 0.001$), ($37,1 \pm 40,9$ against $83,5 \pm 33,7$, mean difference 46,5; 95 % CI 20,5 – 72,5, $p < 0,001$) at 4-5 years (in the aforementioned analysis, the groups were equal in lesion size and age).

In the CSVD group, positive dynamic was observed only up to 1 year, then it slightly decreased, and by the fifth year there was no significant difference in comparison to the level at discharge ($3,35 \pm 2,56$ against $3,18 \pm 1,45$, mean difference -0,18; 95 % CI -0,94 – 0,59, $p = 0,642$) scores on the mRS, and ($48,6 \pm 46,7$ against $52,6 \pm 37,7$, mean difference 3,9; 95 % CI -10,9 – 18,7, $p = 0,591$) BI scores. In the comparison group positive recovery dynamic was observed during first 2-3 years, then remained unchanged, and in general, by the fifth year, it was significantly greater in comparison with the level at discharge ($2,35 \pm 1,47$ against $1,39 \pm 2,04$, mean difference 0,96; 95 % CI 0,48 – 1,45, $p < 0,001$) mRS scores, and ($73,5 \pm 33,1$ against $84,0 \pm 34,0$, mean difference 10,5; 95 % CI 0,5 – 20,5, $p < 0,001$) BI scores. The obtained data indicate deterioration brain neuroplasticity and neurogenesis in patients with CSVD.

In the survival analysis up to 5 years, the hazard ratio for CSVD according to the univariate analysis was 5.13, 95% CI 2.61 - 10.07, $p < 0.001$, according to the multivariate analysis, adjusted of age, sex, stroke volume and comorbid pathologies - 3.35, 95% CI 1.64 - 6.85, $p = 0.001$. So, the probability of death in a 5-year perspective in the presence of CSVD increased by more than three times. Separately, the presence of lacunes, enlarged perivascular spaces (EPVS) at the level of the basal ganglia and grade 3 LA had a significant impact on mortality, as well as the irregular shape of LA (in contrary to smooth shape).

For the long-term perspective, antidepressants showed positive correlation with stroke outcome and patient survival.

We found that changes of blood pressure and its variability have a significant role in the CSVD progression, especially for leukoaraiosis and EPVS at the level of the basal ganglia. Moreover, the impact of blood pressure variability on CSVD, can have a reverse, reciprocal effect - CSVD may cause increased blood pressure variability - according to the hypothesis of neuro-vascular coupling.

According to our multivariable analysis, fibrinogen, adjusted for age and sex, could play a role in the development of CSVD (OR 1.00039 (per 1 mg.); 95% CI 1.00012 – 1.00066, $p = 0.005$). The level of fibrinogen was significantly higher in the CSVD group (3752 ± 1025 vs. 3440 ± 956 , $p = 0.007$).

Our study demonstrated that creatinine and urea levels were associated with the presence of CSVD. Thus, creatinine, adjusted for age and sex, associated with the presence the disease (OR 1.014; 95% CI 1.005 – 1.024, $p = 0.002$), as well as urea (OR 1.15; 95% CI 1.02 – 1, 23, $p = 0.019$). Creatinine and urea levels were significantly higher in CSVD group (96.2 ± 51.7 vs. 76.5 ± 25.3 , $p < 0.001$) and (7.1 ± 2.9 vs. 6.3 ± 1.7 , $p = 0.028$) respectively. Therefore, we can admit certain relationship between these markers (in a direct or inverse order): this may indicate common mechanisms of damage to the brains and kidneys vessels, and/or damage to brain vasculature due to excessive accumulation of renal metabolites.

We found that the level of extracranial vessels stenosis was also associated with the presence of CSVD. According to the data of multivariate logistic regression, its

association with the CSVD presence was (OR 1.014; 95% CI 1.003 – 1.026, $p = 0.015$), and on severe degree of LA (OR 1.015; 95% CI 1.003 – 1.027, $p = 0.015$), OR calculated for 1% of stenosis. We also divided patients according to the level of stenosis with a binomial result - up to 50% and more than 50% stenosis, OR, adjusted for age and sex, with the dependent variable - presence of CSVD, and the independent - level of extracranial vessels stenosis was (OR 2.2; 95 % CI 1.2 – 4.1, $p = 0.013$).

No associations was found for presence of lacunes and enlarged perivascular spaces. For the dependent variable "severe degree of LA relative to mild-moderate" (OR 2.4; 95% CI 1.3 - 4.6, $p = 0.006$). For the dependent variable "degree of global cortical atrophy" (OR 2.2; 95% CI 1.3 - 4.0, $p = 0.007$). For the dependent variable "degree of the total atrophy" (OR 2.0; 95% CI 1.2 - 3.6, $p = 0.013$).

The main neuroimaging markers of CSVD - lacunes, LA, enlarged perivascular spaces can developed independently, also can have a common background, or contribute to the progression of each other. According to our data, presence of lacunes associated with LA of irregular shape than smooth one (63.3% vs. 36.8%, $p < 0.001$), as they together may reflect more severe subtypes of CSVD. In addition, LA can lead to the formation of lacunes due to secondary hypoperfusion and ischemia of the surrounding brain parenchyma, and lacunes can contribute to the progression of LA due to impaired white matter tracts integrity.

The enlargement of perivascular spaces at the level of the basal ganglia were characterized by a higher level of correlation comparatively to the subcortical area, as well as with LA in general ($r = 0.5$ vs. 0.3 , $p < 0.001$), with deep LA ($r = 0.5$ vs. 0.3 , $p < 0.001$), with the presence of lacunes ($r = 0.3$ vs. 0.2 , $p < 0.05$), with deep atrophy ($r = 0.4$ vs. 0.2 , $p < 0.05$) and irregular shape of LA ($r = 0.3$ vs. 0.1 , $p < 0.001$). But enlargement of PVS at the level of the centrum semiovale was more correlated with the precuneus atrophy ($r = 0.3$ vs. 0.2 , $p < 0.001$).

Based on the obtained data, EPVS at the level of basal ganglia can be associated with hypertension-related CSVD (hypertensive arteriosclerosis) and be an early marker of its progression, while EPVS of the centrum semiovale region is associated with beta-amyloid angiopathy. The combination of EPVS at the level of the basal ganglia along

with deep atrophy increases the likelihood of hypertensive CSVD, while EPVS of the centrum semiovale region along with precuneus atrophy - with beta-amyloid brain damage. The presence of leukoaraiosis and EPVS at the level of the basal ganglia can be a pathognomonic combination of hypertensive arteriosclerosis.

Our data can help to improve the quality of diagnostics, predict short and long-term consequences of cerebrovascular diseases. Determining the severity and neuroimaging features of CSVD can contribute to better stratification of patients, decision making of treatment, preventive and rehabilitation measures.

Key words: cerebral small vessel disease, stroke, thrombolysis, leukoaraiosis, lacunes, enlarged perivascular spaces, brain atrophy, hypertensive arteriolosclerosis, blood pressure variability, hypertensive disease, beta-amyloid angiopathy, magnetic resonance imaging of the brain, computed tomography of the brain, extracranial vessels stenosis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дослідження:

1. Височанська, Т. Г., Бартюк, Р. С., Бородій, О. О., Височанський, О. В., Карпенко, Н. В., Костенко, Т. В., Коробчук, Н. І. Кривенко, Г. О., Матіюк, С. І., Сініцька, Л. В., Смотрицька, Т. В. (2017). Аналіз результатів тромболітичної терапії за період 2014–2016р.р. в умовах спеціалізованого обласного інсультного відділення. Прикарпатський вісник НТШ. Пульс, 7 (43), 79-81. (Фахове видання України)
2. Bartiuk, R.S. (2019). Cerebral small vessel disease and its impact on the course and outcome of stroke. Biomedical and Biosocial Anthropology, 36, 58-63. (Фахове видання України)
3. Бартюк, Р. С. (2022). Захворювання мілких судин мозку та варіабельність артеріального тиску. Вісник Вінницького національного медичного університету, 26 (1), 53-58. (Фахове видання України)

4. Бартюк, Р.С., Московко, С.П. (2022). Brain morphometry and its relevance in cerebral small vessel disease. Вісник морфології, 28 (4), 11-17. (Фахове видання України)

Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації

5. Bartiuk, R.S., Moskovko, S. P. (2020). Cerebral perivascular spaces as an important diagnostic marker of cerebral small vessel disease and brain pathology. Journal of Education, Health and Sport, 10 (5), 190-206. (Фахове видання Польщі)
6. Бартюк, Р. С., Московко, С.П. (2020). Захворювання мілких судин мозку: клініко-патогенетичні та нейровізуалізаційні аспекти. Вісник Вінницького національного медичного університету, 24 (2), 325-331. (Огляд літератури)

Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації

7. Височанська, Т. Г., Бартюк, Р. С., Бородій, О. О., Височанський, О. В., Карпенко, Н. В., Костенко, Т. В., Коробчук, Н. І. Кривенко, Г. О., Матіюк, С. І., Сініцька, Л. В., Смотрицька, Т. В., Фікс, Д.О., Шмигельська, Ю.А., Щербанюк, Ю.А., Чирка, Ю.В. Вплив організаційних заходів на імплементацію тромболітичної терапії при інсульті. Тези доповідей V-го Національного конгресу неврологів, психіатрів та наркологів України з міжнародною участю «неврологічна, психіатрична та наркологічна допомога в Україні: тенденції розвитку та сучасні виклики» Україна, Харків, 16—17 березня 2017 року, Український вісник психоневрології, 25, (1 (90)), 72.
8. Moskovko, S., Vysochanska, T., Bartiuk, R., Vysochanskiy, O., Kostenko, T., Karpenko, N., Korobchuk, N., Matiyuk, S., Sinitska, I., Smotritska, T., Fix, D., Soroka, N., Moskovko, G. Cerebrolysin after Thrombolysis: Is the Positive Sustainable? Materials for the 5-th European Stroke Organization Conference. <https://doi.org/10.26226morressier.5cb58cecc668520010b5616e>

9. Московко, С.П., Бартюк, Р.С., Височанська, Т.Г., Фікс, Д.О., Смотрицька, Т.В. Предиктори перебігу госпітального періоду, безпосередніх та віддалених наслідків при ішемічному інсульті. Інсульт та судинно-мозкові захворювання: матеріали IV Національного конгресу, Київ, 1-3 листопада 2018, 32-34.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1 ЗАХВОРЮВАННЯ МІЛКИХ СУДИН МОЗКУ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНІ ТА НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ ОСИБЛИВОСТІ ХВОРОБИ ТА ЇЇ ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ ТА ПРОГНОЗ МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	29
1.1 Історичні аспекти формування концепції захворювання мілких судин мозку	29
1.2 Етіологія, класифікація та патогенез захворювання мілких судин мозку	30
1.3 Нейровізуалізаційні особливості діагностики захворювання мілких судин мозку	36
1.4 Клінічна картина захворювання мілких судин мозку	38
1.5 Вплив захворювання мілких судин мозку на безпосередні та віддалені наслідки інсульту	38
1.6 Терапевтичні аспекти захворювання мілких судин мозку	42
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	45
2.1 Загальна характеристика хворих	45
2.2 Клініко-неврологічні методи дослідження.....	48
2.3 Інструментальні методи дослідження.....	49
2.4 Статистичний аналіз даних	54
РОЗДІЛ 3 ПОШИРЕНІСТЬ ОЗНАК ЗАХВОРЮВАННЯ МІЛКИХ СУДИН МОЗКУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІНСУЛЬТОМ.....	56
3.1. Поширеність ознак захворювання мілких судин мозку у хворих з гострим інсультом.....	56
3.2 Можливість виявлення ознак ЗМСМ при первинній спіральній комп'ютерній томографії та достовірність діагностики у порівнянні з магнітно-резонансною томографією.....	63
3.3. Взаємозв'язок ознак захворювання мілких судин мозку між собою та лікворними просторами.....	65
РОЗДІЛ 4 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ПЕРІОДУ ІНСУЛЬТУ У ХВОРИХ З НАЯВНИМИ ОЗНАКАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ МІЛКИХ СУДИН МОЗКУ	77

4.1. Захворювання мілких судин мозку та клініко-неврологічні наслідки інсульту в госпітальному періоді	77
4.2. Захворювання мілких судин мозку та ішемічна пенумбра.....	86
4.3. Вплив захворювання мілких судин мозку на результати тромболітичної терапії та прогноз лікування	88
4.4. Захворювання мілких судин мозку та варіабельність артеріального тиску у гострому періоді інсульту	92
4.5. Захворювання мілких судин мозку та стеноз прецеребральних артерій	97
4.6. Захворювання мілких судин мозку та біохімічні зміни у гострому періоді інсульту	99
РОЗДІЛ 5 ВПЛИВ НАЯВНИХ ОЗНАК ЗМСМ НА НАСЛІДКИ ІНСУЛЬТУ У СЕРЕДНЬОСТРОКОВІЙ ПЕРСПЕКТИВІ З АНАЛІЗОМ ВИЖИВАНOSTІ ДО 5 РОКІВ	106
5.1. Захворювання мілких судин мозку та наслідки інсульту у перспективі до 5 років	106
5.2. Вплив морфометричних показників мозку на віддалені наслідки мозкового інсульту	117
5.3. Аналіз виживаності до 5-ти років у хворих з інсультом при наявності захворювання мілких судин мозку.....	119
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	138
ВИСНОВКИ.....	170
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	172
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	174
ДОДАТКИ.....	208

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ - артеріальний тиск

БЯ - базальні ядра

ВР (HR) - відношення ризиків

ВШ (OR) - відношення шансів

ГКА - глобальна кортикальна атрофія

ГХ - гіпертонічна хвороба

ДАТ - діастолічний артеріальний тиск

ДІ - довірчий інтервал

ЗМСМ - захворювання мілких судин мозку

ІХС - ішемічна хвороба серця

ЛА - лейкоараіоз

МРТ - магнітно-резонансна томографія

ПВП - периваскулярні простори

РПВП - розширені периваскулярні простори

САТ - систолічний артеріальний тиск

СК - субкортикально

СКТ - спіральна комп'ютерна томографія

ТЛТ - тромболітична терапія

ЦАА - церебральна амілоїдна ангіопатія

ЦАДАСІЛ (CADASIL) - церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією

ЦД - цукровий діабет

ЧМТ - черепно-мозкова травма

ШКГ - шкала ком Глазго

ШКТ - шлунково-кишковий тракт

ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів

ASPECTS - програма Alberta для оцінки ранніх КТ змін при інсульті

ВІ - індекс Бартел

CV - коефіцієнт варіації

DWI - дифузно-зважений режим

MMSE - коротка шкала оцінки психічного статусу

mRS - модифікована шкала Ренкіна

NIHSS - шкала інсульту національного інституту здоров'я США

SD - стандартне відхилення

b - коефіцієнт регресії b

ВСТУП

Актуальність проблеми. Захворювання мілких судин мозку (ЗМСМ) - найбільш поширене хронічне прогресуюче судинне захворювання головного мозку, що часто розвивається безсимптомно, характеризується наявністю «німих» інсультних вогнищ, та зустрічається у 10 разів частіше ніж симптоматичний інсульт [104]. У віці 45-50 років поширеність ЗМСМ складає біля 5 %, у 90 років - усі 100 % [27]. Наявність безсимптомних ішемічних вражень мозку незалежно підвищує ризик симптоматичного інсульту більш ніж у два рази [193]. Вважають, що ЗМСМ спричинює до 25 % усіх інсультів, до 45 % усіх випадків деменції та знижує функціональну активність [41, 203].

Більшість досліджень ЗМСМ було присвячено безпосередньо клінічним наслідкам основної хвороби, проте, як стало зрозумілим, поширеність ЗМСМ значно зростає після 50 років [130], та може бути коморбідним іншим захворюванням і впливати на їх перебіг та наслідки [138]. Особливо важливим може бути роль коморбідного ЗМСМ у випадку інсульту. Так, інсульт є важким тягарем суспільства з високою поширеністю та впливом на функціональне обмеження, інвалідність, втрату працездатності тощо. Відомо, що інсульт являється другою причиною смертності на планеті та першою за значимістю причиною розвитку інвалідності [95].

А нашарування коморбідного ЗМСМ, вірогідно, може вплинути як на перебіг, так і на наслідки інсульту. До того ж, єдиними методами лікування ішемічного інсульту є тромболітична терапія (ТЛТ) та механічна тромбекстракція, а за наявності ЗМСМ їх результат може бути непередбачуваним. Найбільш серйозне ускладнення ТЛТ - симптоматична геморагічна трансформація, що загрожує життю, а розуміння ролі ЗМСМ у цьому може сприяти більш точному відбору хворих та зниженню її ризиків.

ЗМСМ та його ознаки незалежно підвищують смертність. Так, вищий перивентрикулярний або зливний об'єм ЛА асоціюється з вищим рівнем смертності від судинних подій, а зливний тип ЛА, як і неправильна його форма - з

усіма причинами смерті та ризиками ішемічного інсульту [70]. Наявність безсимптомних лакун, навіть однієї, асоціюється із підвищеною захворюваністю на інсульт [5], а також із когнітивним зниженням, швидкістю психо-моторних реакцій та погіршенням виконавчих функцій [92]. Розширення периваскулярних просторів теж незалежно корелює із підвищеними ризиками судинної смерті, будь яких судинних подій, в тому числі інфарктом міокарда [79], а також і з ризиками геморагічного інсульту у хворих, які приймають антикоагулянти [17].

У госпітальному періоді ЗМСМ теж може впливати на клініко-неврологічні наслідки інсульту, проте ці дані є контрверсійними [84, 124, 59, 96, 75].

На сьогодні існують ряд досліджень, що торкаються проблеми коморбідності ЗМСМ при мозковому інсульті та його віддалених наслідків, як і наслідків ТЛТ. Більшість із них оцінюють наслідок інсульту на 90 добу, проте більш цікаво прослідкувати їх протягом хоча б декількох років [7, 21, 46, 60, 126, 214].

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами

Робота виконується згідно плану науково-дослідних робіт Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб «Клініко-епідеміологічна характеристика основних захворювань нервової системи в Подільському регіоні України», номер держреєстрації 0196U004916.

Мета роботи: Підвищення якості діагностики та покращення прогнозу перебігу інсульту та його наслідків на основі аналізу клініко-нейровізуалізаційних даних коморбідного захворювання мілких судин мозку в гострому періоді.

Завдання дослідження:

1. Визначити поширеність ознак захворювання мілких судин мозку у послідовній когорті хворих, що поступають на лікування до спеціалізованого інсультного відділення з гострим порушенням мозкового кровообігу.
2. Встановити клінічні особливості перебігу гострого періоду інсульту у хворих з наявними ознаками захворювань мілких судин мозку.
3. Дослідити можливість виявлення ознак захворювання мілких судин мозку при первинній безконтрастній спіральній комп'ютерній томографії та

достовірність діагностики в порівнянні з магнітно-резонансною томографією.

4. Визначити вплив наявних ознак захворювання мілких судин мозку на перебіг госпітального періоду та наслідки інсульту у середньостроковій перспективі та прогноз в залежності від типу лікування.
5. Розробити алгоритм прийняття рішень для визначення тактики лікування (системний тромболізис) в залежності від наявних ознак захворювання мілких судин мозку.

Об'єкт дослідження:

Захворювання мілких судин мозку при гострому мозковому інсульті

Предмет дослідження:

Особливості перебігу інсульту при наявності ознак захворювання мілких судин мозку, нейровізуалізаційні ознаки захворювання мілких судин мозку та їх вплив на прогноз наслідків гострої мозкової катастрофи.

Методи дослідження:

Клініко-епідеміологічний, клініко-неврологічний з використанням оціночних шкал (ШКГ, NIHSS, mRS, BI, MMSE), інструментальний (магнітно-резонансна та комп'ютерна томографія головного мозку, ультразвукове дуплексне сканування судин шиї, вимірювання параметрів АТ та його варіабельності), лабораторний, математичний (статистичний аналіз даних).

Наукова новизна:

Отримано нові дані та доповнено існуючі щодо впливу ЗМСМ на безпосередні та віддалені наслідки мозкового інсульту. Встановлено вплив ЗМСМ на швидкість наростання ішемічної пенумбри при проведенні ТЛТ. Вперше досліджено довгострокові (до 5 років) наслідки інсульту за наявності ЗМСМ а також його окремих компонентів.

Вперше отримано дані щодо поширеності ЗМСМ у хворих з гострим мозковим інсультом в Українській популяції населення за даними як МРТ так і СКТ. Встановлено, що динаміка відновлення у госпітальному періоді (за даними ШКГ, NIHSS, mRS) у хворих із ЗМСМ була достовірно гіршою, що свідчить про

знижені можливості мозку та його ургентних відновних механізмів справлятися з мозковою катастрофою у формі інсульту. До того ж, досліджено узгодженість даних МРТ та СКТ щодо виявлення ознак ЗМСМ та встановлено достатньо високий її рівень.

Вперше показано динаміку відновлення втрачених функцій у довготривалій перспективі (до 5-ти років), яка виявилась у більшій мірі не лінійною для групи ЗМСМ: на кінець періоду спостереження ступінь інвалідизації за mRS та рівень повсякденної активності за ВІ не відрізнялись від рівня на момент виписки, на відміну від позитивної динаміки у групі порівняння (без нейровізуалізаційних ознак ЗМСМ), що свідчить про зниження можливостей нейропластичності мозку та неонейрогенезу у хворих із ЗМСМ (що підтверджується і більш розповсюдженою атрофією гіпокампу – зоною неонейрогенезу у пацієнтів з ознаками ЗМСМ).

У багатофакторному аналізі виживаності до 5-ти років виявлено асоціації як наявності ЗМСМ, так і окремих його складових (ступінь тяжкості лейкоараіозу та його форма, лакуни, розширені периваскулярні простори) та смертності пацієнтів.

Підтверджено, що артеріальний тиск та його варіабельність асоціюються із ознаками ЗМСМ, в особливості з ЛА та РПВП на рівні базальних ядер. Зв'язок між ними може розглядатись як двосторонній: підвищена варіабельність АТ збільшує вірогідність формування лакун та ЛА, і, навпаки, наявність лакунарних уражень мозкової речовини та ЛА змінює механізми церебральної авторегуляції, зумовлюючи більший розмах та варіабельність артеріального тиску, що забезпечує потреби належної перфузії мозкової речовини.

Виявлено, що рівень стенозу екстракраніальних артерій асоціюється із ЗМСМ.

Встановлено взаємозв'язки між рівнем фібриногену, креатиніну та сечовини із ЗМСМ, а також і з результатами ТЛТ в гострому періоді інсульту.

Показано, що лакуни, ЛА, розширені периваскулярні простори можуть розвиватися незалежно, мати спільне підґрунтя, або ж сприяти формуванню один одного.

Продемонстровано, що швидкість наростання ішемічної пенумбри (ішемізації мозкової тканини) за шкалою ASPECTS, як і ступінь тяжкості набряку, у терапевтичному вікні ТЛТ були вищими у групі ЗМСМ. До того ж, кількість негативних наслідків ТЛТ через симптоматичну геморагічну трансформацію виявилась достовірно вищою у групі ЗМСМ, проте при оцінці смертності та наслідку інсульту у довготривалій перспективі (від 90-ї доби до 5 років) у випадку проведення ТЛТ, не виявлено достовірного впливу ЗМСМ та окремих його ознак. Встановлено позитивний вплив призначення антидепресантів на віддалені наслідки інсульту та виживаність пацієнтів у довготривалій перспективі.

Практичне значення отриманих результатів

Отримані результати дозволять краще стратифікувати хворих щодо вибору тактики лікування пацієнтів з мозковим інсультом, а також прогнозувати безпосередні та віддалені його наслідки, в тому числі тромболітичної терапії. Встановлені комбінації нейровізуалізаційних патернів дадуть змогу диференціювати різні типи ЗМСМ, як гіпертензивний артеріосклероз та бета-амілоїдна ангіопатія, що є ключовим у виборі терапевтичних підходів, які кардинально відрізняються, та уникнути небажаних ускладнень лікування.

Проведений детальний нейровізуалізаційний аналіз дозволить відбирати пацієнтів з більш “злоякісними” формами ЗМСМ та акцентувати на засобах їх профілактики та лікування.

Виявлені фактори ризику ускладнень тромболітичної терапії разом із ЗМСМ дозволять зменшити кількість небажаних наслідків ТЛТ, як геморагічна трансформація.

Виявлені лабораторні кофактори ЗМСМ дадуть підказки щодо пошуку інших супутніх системних захворювань, які мають значення у його розвитку, що дасть змогу якісніше профілакувати прогресування хвороби у перспективі системних факторів.

Встановлені достовірні значення ролі варіабельності АТ та стенозу екстракраніальних судин сприятимуть акцентуації на їх моніторингу та корекції, що дозволить вплинути на неминуче прогресування хвороби.

Доведена вкрай висока відповідність основних нейровізуалізаційних ознак між МРТ та СКТ дозволяє керуватись ними майже в однаковій мірі при діагностиці та лікуванні ЗМСМ, проте для більш деталізованого аналізу МРТ має перевагу.

Отримані наукові та практичні результати використовуються у практичній роботі інсультного відділення Вінницької обласної психоневрологічної лікарні ім. О.І. Ющенко та Вінницької міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги. А також у педагогічних лекційних курсах та практичних заняттях на кафедрі нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача:

Здобувачем особисто проведений набір хворих, клінічний огляд, набір усіх необхідних клініко-неврологічних, інструментальних та лабораторних даних з детальним нейровізуалізаційним аналізом. Автором особисто проведений статистичний аналіз даних з інтерпретацією результатів. Самостійно написані усі розділи дисертації, сформульовані аналіз та узагальнення результатів, висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації.

Результати дисертаційних досліджень оприлюднено у матеріалах наступних форумів:

1. На міжнародному рівні: міжнародна конференція Європейської організації інсульту (ESO), Мілан, 22-24 травня 2019 року: Moskovko, S., Vysochanska, T., Bartiuk, R., Vysochanskiy, O., Kostenko, T., Karpenko, N., Korobchuk, N., Matiyuk, S., Sinitska, I., Smotritska, T., Fix, D., Soroka, N., Moskovko, G. Cerebrolysin after Thrombolysis: Is the Positive Sustainable? Materials for the 5-th European Stroke Organization Conference. (Тези)

<https://doi.org/10.26226morressier.5cb58cecc668520010b5616e>

2. На національному рівні: V-й Національний конгрес неврологів, психіатрів та наркологів України з міжнародною участю «Неврологічна, психіатрична та наркологічна допомога в Україні: тенденції розвитку та сучасні виклики» Україна,

Харків, 16—17 березня 2017 року; IV Національний конгрес «Інсульт та судинно-мозкові захворювання», Київ, 1-3 листопада 2018р.

Публікації:

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, в тому числі 6 статей, з яких 5 надруковано у спеціалізованих фахових виданнях України (одна з них оглядова) та 1 надрукована у виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз; 3 тези з'їздів, конгресів та конференцій (з яких 1 на міжнародному рівні).

Структура та обсяг дисертації:

Дисертація викладена на 231 сторінці друкованого тексту, ілюстрована 53 таблицями та 13 рисунками (не враховуючи додатків). Складається із титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку 223 літературних джерел (з них 1 кирилицею та 222 латиницею).

РОЗДІЛ 1

ЗАХВОРЮВАННЯ МІЛКИХ СУДИН МОЗКУ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНІ ТА НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ ОСИБЛИВОСТІ ХВОРОБИ ТА ЇЇ ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ ТА ПРОГНОЗ МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Історичні аспекти формування концепції захворювання мілких судин мозку

Захворювання мілких судин мозку (ЗМСМ) - найбільш поширене хронічне прогресуюче судинне захворювання мозку, що часто розвивається безсимптомно, асоціюється з розвитком «німих» інсультів та зустрічається у 10 разів частіше ніж симптоматичний інсульт [104]. У віці 45-50 років поширеність ЗМСМ складає біля 5 %, у 90 років - усі 100 % [27, 110, 182]. Наявність «німих» ішемічних вражень мозку незалежно підвищує ризик симптоматичного інсульту та деменції більш ніж у два рази [78, 193]. Вважають, що ЗМСМ спричинює до 25 % усіх інсультів та має відношення до 45 % усіх випадків деменції та знижує функціональну активність [41, 117, 203]. Термін «мілкі судини» включає усі судинні структури діаметром від 5 мкм. до 2 мм., що локалізуються у паренхімі мозку та субарахноїдальному просторі (лептоменінгеальні) [48, 211].

У формуванні концепції ЗМСМ ключовими моментами були поява апаратів спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) у 1970-х [145] та магнітно-резонансної томографії (МРТ) (так, перші МРТ-апарати з'явилися у 1984 році [168, 222], проте реально доступними у клінічній практиці стали у 1990-х) а також відкриття мутації гену NOTCH3 (як причина розвитку церебральної аутосомно-домінантної артеріопатії з субкортикальними інфарктами та лейкоенцефалопатією - ЦАДАСІЛ) [30, 93], що дозволило відібрати велику когорту хворих з ідентичним захворюванням та всебічно описати клінічні та радіологічні особливості і краще

зрозуміти природну історію та патофізіологію найпоширеніших форм ЗМСМ [23, 131, 140, 209, 223].

1.2 Етіологія, класифікація та патогенез захворювання мілких судин мозку

На сьогодні в етіологічній класифікації ЗМСМ виділяють 6 підгруп:

- гіпертензивна артеріопатія (артеріосклероз або ЗМСМ, що розвиваються внаслідок судинних факторів ризику, спорадична неамілоїдна мікроангіопатія)
- церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА) (спорадична або генетична)
- спадкові ЗМСМ (ЦАДАСІЛ, хвороба Фабрі, синдром MELAS та ін.)
- запальні та імуноопосередковані ЗМСМ (церебральний та системний васкуліт, вторинний інфекційний васкуліт центральної нервової системи)
- венозний колагеноз
- інші ЗМСМ (як пострадіаційна ангіопатія, неамілоїдна мікросудинна дегенерація при хворобі Альцгеймера) [113].

Найбільш суттєвий фактор ризику для ЗМСМ, що піддається модифікації - артеріальна гіпертензія, інші, не менш важливі - куріння, цукровий діабет (ЦД), обструктивні сонні апное, хронічні захворювання нирок, гіперліпідемія [27]. Окрім традиційних факторів ризику, все більше знаходять генетичні передумови (окремі локуси, як 16q24.2, генетичні варіанти, що раніше вважались асоційованими із сімейними формами ЗМСМ - COL4A2, гетерогенні мутації при рецесивних формах моногенних варіантів ЗМСМ - HTRA1 [120]). До того ж, знайдені ролі здоров'я періодонту та мікробіому ротової порожнини у розвитку ЗМСМ [2].

Гіпертензивний артеріосклероз - найчастіша форма ЗМСМ, що розвивається з віком під впливом гіпертензії, атеросклерозу, діабету, куріння, надмірного вживання солі та інших судинних факторів ризику. До того ж, даний тип ЗМСМ пов'язаний з патологією нирок [180].

У патогенезі гіпертензивного артеріосклерозу, під дією підвищеного артеріального тиску (АТ) пошкоджується ендотелій та судинна стінка за рахунок як механічного, так і гуморального факторів - розвивається гіаліноз (накопичення різних білків плазми в субендотеліальному просторі з протяжністю то медії), гіперпластичний артеріосклероз (потовщення судинної стінки внаслідок концентричної проліферації гладком'язових клітин), сегментарна артеріальна дезорганізація, формуються мікроаневризми [136].

Потовщення медії відносно просвіту судини призводить до зниження церебрального кровотоку, гіпоксії, що, в свою чергу, викликає дисфункцію нейро-васкулярного юніту, порушення цілісності гемато-енцефалічного бар'єру, запалення, набряк та дисфункцію олігодендроцитів [68]. Як результат - втрата мієліну з розвитком гліозу, що відображається на МРТ як лейкоараіоз (ЛА) [4].

Більш тяжка ішемія навколо оклюзованої термінальної артеріоли проявляється лакунарним інфарктом, витік крові та її компонентів через мікроаневризму - до мікрокрововиливу, а її розрив - до церебрального геморажу (зазвичай в ділянках субкортикального регіону (СК) та базальних ядер (БЯ)) [72].

Основні нейровізуалізаційні маркери гіпертензивного артеріосклерозу - лакуни, недавні лакунарні інфаркти, ЛА, розширені периваскулярні простори (РПВП), внутрішньомозкові крововиливи та церебральні мікрокрововиливи переважно в ділянці базальних ядер, інколи стовбурі мозку, церебральні мікроінфаркти [19].

Лакунарні інфаркти при гіпертензивному артеріосклерозі слід відрізнити від стріокапсулярних інфарктів (> 20 мм.), пов'язаних з емболією або тромбозом середньої мозкової артерії [149], атеромою в гирлі кількох перфорууючих артерій, ураженням передньої ворсинчастої артерії, а також від лакун на тлі атероматозу інтракраніальної магістральної артерії або проксимальної перфорууючої артеріоли. Оскільки більшість лакун є безсимптомними, у пацієнта з лакунарним інфарктом у гострій стадії на тлі гіпертензивного артеріосклерозу обов'язково повинні визначатися лакуни з типовою локалізацією на межі ЛА.

Встановлення діагнозу у пацієнтів без ідентифікованого на дифузно-зваженому режимі (DWI) МРТ клінічно актуального вогнища сумнівно, як і верифікація даного типу інсульту лише на підставі наявності «лакунарного синдрому» (так, 16 – 23 % пацієнтів мають місце клініко-нейровізуалізаційні дисоціації) [144].

Церебральні мікроінфаркти вважаються найбільш поширеною формою мозкових інфарктів, їх ідентифікація можлива за допомогою DWI МРТ та високопольних МРТ [178]. DWI дозволяє візуалізувати мікроінфаркти діаметром до 1–2 мм. лише у гострому періоді. Випадкове виявлення на DWI одного-двох мікроінфарктів може відображати їх виникнення протягом року у кількості декількох сотень [12]. Малі клінічно явні вогнища на DWI визначаються у 23 – 41 % пацієнтів протягом 3 місяців після внутрішньомозкового крововиливу, у 15 % пацієнтів з ЦАА та нещодавнім внутрішньомозковим крововиливом, у 6 % пацієнтів з ішемічним інсультом та у 1 – 4 % пацієнтів з когнітивними порушеннями та деменцією [189]. Одиначні мікроінфаркти до 0,5 мм. можуть порушувати нейрональну функцію в кіркових зонах, які в 12 разів перевищують розмір самого вогнища [144], що вказує на роль мікроінфарктів у розвитку когнітивних порушень [153].

При гіпертензивному артеріосклерозі мікрокрововиливи локалізуються у глибоких підкіркових або інфратенторіальних зонах [105]. У популяційних дослідженнях показано, що частота виявлення мікрокрововиливів збільшується з віком: з 6 % у 45 – 50 років до 36 % у 80 років. У осіб без судинних факторів ризику поширеність мікрокрововиливів становить лише 2,3 %. Їх частота у осіб без інсульту сягає 5 %. При ішемічному інсульті мікрокрововиливи виявляються у 15 – 35 % пацієнтів, при геморагічному – у 19 – 83 % хворих. Серед пацієнтів з ішемічним інсультом мікрокрововиливи найчастіше виявляються при його лакунарному варіанті (26 – 62 %) [218].

У пацієнтів похилого віку без інсульту наявність мікрокрововиливів асоціюється з підвищенням 5-річного ризику як ішемічного (2,6 %), так і геморагічного інсультів (0,7 %). Найбільша клінічна значимість мікрокрововиливів

пов'язана з тим, що їх наявність підвищує ризик розвитку внутрішньомозкового крововиливу, особливо на тлі антитромботичної терапії. Наявність мікрокрововиливів підвищує ризики ішемічного інсульту у 2 рази, а геморагічного - у 6 разів. У пацієнтів із п'ятьма і більше церебральними мікрокрововиливами ризик внутрішньомозкового крововиливу підвищений у 14 разів, тоді як ризик ішемічного інсульту – у 2,7 рази [210].

Частота мікрокрововиливів у пацієнтів після внутрішньовенного тромболізу становить 24 %, і їх присутність пов'язана з підвищеним ризиком клінічно значимої геморагічної трансформації та негативного функціонального наслідку, особливо при наявності понад 10 мікрокрововиливів [36].

Хвороба Бінсвангера - запальний варіант гіпертензивного артеріосклерозу, що встановлюється за наявності клінічного синдрому з гіперрефлексією, порушенням ходьби та когнітивних порушень. Дані зміни розвиваються на тлі АГ та/або ЦД та супроводжуються наявністю нейровізуалізаційних та лікворних біомаркерів демієлінізації, запалення та пошкодження гемато-енцефалічного бар'єру [155].

Другою за частотою формою ЗМСМ є церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА). За даними аутопсії, у віці 61 - 70 років поширеність ЦАА складає 21 %, у віці 71 - 80 років - 42 %, у віці 81 - 90 років - 57 %, 91-100 років - більше 69 % [1].

ЦАА розвивається внаслідок депонування амілоїду у середній стінці судини з втратою гладком'язових елементів внаслідок хронічного дегенеративного процесу, переважно в лептоменінгеальних та кортикальних артеріях [89]. Вважається, що за кліренс та елімінацію бета-амілоїду (та інших продуктів метаболізму нейронів) відповідають периваскулярні простори (ПВП), а при їх дисфункції виникне патологічне накопичення амілоїду з розширенням периваскулярних просторів у підкірковому регіоні [42, 141]. Депонування амілоїду викликає ендотеліальну дисфункцію, порушення цілісності гемато-енцефалічного бар'єру та порушення церебральної ауторегуляції [195].

На сьогодні виділено сім підтипів амілоїдних протеїнів, що можуть викликати ЦАА, проте у 90 % випадків причиною є саме бета-амілоїд [159]. При

бета-амілоїдній ангіопатії зазвичай вражаються кіркові та лептоменінгеальні артерії бета-амілоїдом, який накопичується переважно в периваскулярній базальній мембрані, що оточує гладком'язові клітини у середній оболонці судини. Як наслідок - втрата еластичності судини та зниження її реактивності, що сприяє розвитку мікрокрововиливів, кортикального сидерозу, прогресуванню ЛА, переважно задніх відділів мозку та кортикальної атрофії [129].

Нейровізуалізаційні маркери ЦАА включають лобарні гематоми, церебральні мікрокрововиливи, поверхневий кортикальний сидероз, лейкоараіоз (переважно мультиточковий, підкірковий), церебральні мікроінфаркти та розширені ПВП у підкірковому регіоні [39]. У 2022 році були прийняті нові Бостонські критерії 2.0 для діагностики ЦАА: присутність щонайменше двох виключно лобарних геморагічних пошкоджень мозку (а саме, внутрішньомозкові крововиливи, церебральні мікрокрововиливи або точки кортикального поверхневого сидерозу) або щонайменше одне геморагічне пошкодження плюс наявність щонайменше однієї із наступних характеристик білої речовини: тяжкий ступінь розширених ПВП у підкірковому регіоні (півмісяцевому центрі) або ЛА у вигляді мультиточкового патерну) [32].

До СКТ-ознак ЦАА відносять наявність субарахноїдальної крові у мозкових борознах та лобарні геморажі з “пальцевидними” проекціями, проте її чутливість складає 29,6 % (чутливість МРТ у виявленні ЦАА - 74,5 %) [122]. У клінічній картині ЦАА присутні спонтанні внутрішньомозкові крововиливи, когнітивні порушення та транзиторні фокальні неврологічні епізоди [99]. Останні представляють собою рецидивуючі стереотипні транзиторні (декілька хвилин - години) епізоди парезів, порушень чутливості, парестезій, мовних, зорових порушень, у патогенезі яких відіграють роль кіркова нейрональна депресія, епілептична активність, вазоспазм. До того ж, вони підвищують ризики лобарних гематом [169].

У хворих з ЦАА АГ та прийом антитромботиків провокують розвиток внутрішньомозкових крововиливів [74]. Пацієнти з ЦАА-асоційованими внутрішньомозковими крововиливами у порівнянні з хворими на гіпертензивні

крововиливи старші, частіше мають крововиливи в анамнезі, мають нижчий артеріальний тиск при вступі, більший розмір гематом і у них рідко відьувається прорив крові у шлуночки. У пацієнтів із ЦАА-асоційованими крововиливами у 5 разів вищий ризик рецидиву геморагічного інсульту, ніж у пацієнтів із гіпертензивними крововиливами [55, 154].

Запалення, пов'язане з церебральною амілоїдною ангіопатією (Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation) є рідкісним, але все більш визнаним варіантом ЦАА. Даний синдром складається з двох підтипів: запальної церебральної амілоїдної ангіопатії та бета-амілоїдного ангіїту [160]. Гострий або підгострий початок когнітивного зниження або зміни поведінки є найпоширенішим його симптомом. Швидко прогресуюча деменція, головний біль, судоми або вогнищевий неврологічний дефіцит із частковою або зливою гіперінтенсивністю на T2 або FLAIR (послідовність "інверсія-відновлення" з ослабленим сигналом від рідини) та наявність чітко лобарних мікрокрововиливів або кортикального поверхневого сидерозу на SWI-MPT (зображення, зважені за магнітною сприйнятливістю) свідчать про запалення, пов'язане з церебральною амілоїдною ангіопатією. Більшість клінічно діагностованих випадків ґрунтуються на клінічних та радіологічних даних. Інші діагностичні показники включають алель аполіпопротеїну E ε4, бета-амілоїд і анти-бета-амілоїдні антитіла в спинномозковій рідині [31] та дані позитронно-емісійної томографії [212].

Церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія з підкірковими інфарктами та лейкоенцефалопатією (ЦАДАСІЛ) - спадкове захворювання мілких судин головного мозку, спричинене мутаціями в гені NOTCH3, характеризується повторними інсультами без судинних факторів ризику, мігренню, розладами настрою та деменцією [66].

На МРТ виявляється гіперінтенсивність білої речовини головного мозку, особливо у зовнішній капсулі та скроневих полюсах (патогномонічно для захворювання) [161]. ЦАДАСІЛ є причиною 2 % лакунарних інсультів до 65 років [98], а наявність АГ та куріння пришвидшує настання інсульту та деменції. Лейкоараіоз поступово прогресує з віку 20 - 30 років, а у віці 35 років практично

присутній у кожного хворого. Церебральні мікрокрововиливи розвиваються у 31 – 69 % хворих [10]. Транзиторна ішемічна атака та інсульты зазвичай маніфестуються у віці 45 - 50 років. Періодично може розвиватись гостра енцефалопатія, що настає після мігренозного приступу та характеризується сплутаністю, зниженням рівня свідомості, судомами та розрішується спонтанно [1].

1.3 Нейровізуалізаційні особливості діагностики захворювання мілких судин мозку

Діагностика ЗМСМ базується на даних нейровізуалізації (МРТ та КТ). Основними його маркерами є ЛА, лакуни, недавні лакунарні інфаркти, мікрокрововиливи, розширення ПВП, мозкова атрофія [63].

Згідно МРТ-характеристик маркерів ЗМСМ, недавні лакунарні інфаркти виникають у зоні кровопостачання однієї перфорууючої артеріоли з відповідними неврологічними симптомами, діаметром до 20 мм., що виникли не більше трьох тижнів тому [196].

Лакуна - кругле або овальне вогнище з інтенсивністю сигналу, що відповідає спинно-мозковій рідині, має діаметр від 3 до 20 мм., в режимі FLAIR оточене кільцем гіперінтенсивності, та утворилось внаслідок попереднього інфаркту або крововиливу в ділянці однієї перфорууючої артерії [220].

Лейкоараіоз (гіперінтенсивність білої речовини судинного походження) - зміни сигналу від білої речовини різних розмірів, гіперінтенсивні в режимі FLAIR та без кавітації (інтенсивність сигналу відрізняється від спинно-мозкової рідини) [153].

Розширені периваскулярні простори - заповнені рідиною простори, що розташовані навколо дрібних перфорууючих судин у білій та сірій речовині з інтенсивністю сигналу, що відповідає спинно-мозковій рідині, діаметром до 3 мм., можуть розташовуватись паралельно або перпендикулярно площині зрізу [171].

Церебральні мікрокрововиливи - вогнища до 10 мм. у діаметрі, що візуалізуються на T2* або інших послідовностях градієнтного відображення (SWI) [194].

Поверхневий кірковий сидероз - кіркові чітко окреслені криволінійні гомогенні зони пониженого сигналу, що візуалізуються на T2* або інших послідовностях градієнтного відображення (SWI) [33]. Якщо у відповідній зоні відзначається також гіперінтенсивність сигналу від субарахноїдального простору на FLAIR (або зниження щільності на КТ), рекомендується термін «гострі конвекситальні субарахноїдальні крововиливи».

Гострий мікроінфаркт - характеризується гіперінтенсивним сигналом на DWI, розміром до 5 мм., будь якої локалізації, ізо- або гіпоінтенсивним сигналом вимірюваного коефіцієнта дифузії (ADC) (для виключення ефекту T2 просвічування на T2-послідовностях), ізо- або гіперінтенсивним сигналом на T2* або інших послідовностях градієнтного відображення [206]. Негострий кірковий мікроінфаркт - характеризується гіперінтенсивним сигналом на T2 та FLAIR послідовностях, гіпоінтенсивним сигналом на T1 послідовностях, ізоінтенсивним сигналом на T2* послідовностях або інших послідовностях градієнтного відображення. Локалізуються в межах кори головного мозку з розміром до 4 мм. Відрізняються від видимих периваскулярних просторів. Видимі принаймні у двох площинах (сагітальній, аксіальній, коронарній). Для діагностики останніх двох маркерів краще використовувати високопольні МРТ (від 3 Т (тесла)) та додаткові послідовності.

Мозкова атрофія - зменшення об'єму головного мозку, що не пов'язано із макроструктурним фокальним його пошкодженням. Існують і ряд нових ознак ЗМСМ, але вони потребують значно ширших можливостей МРТ, що не доступно у рутинній клінічній практиці [29].

1.4 Клінічна картина захворювання мілких судин мозку

Клінічна картина ЗМСМ досить багатогранна. Основні її прояви - когнітивне зниження та судинна деменція (ЗМСМ - найчастіша причина судинної деменції), постуральні та тазові розлади, судинна депресія, поступова втрата функціональної незалежності [51, 182]. ЗМСМ є безпосередньою причиною до 25 % усіх інсультів [117].

При лікуванні антитромботиками ЗМСМ підвищує ризик геморагічних ускладнень у два рази [27]. Будучи коморбідним іншим патологіям, ЗМСМ погіршує їх перебіг та наслідки (наприклад, при хворобі Альцгеймера та Паркінсона) [9, 162].

Виникають психомоторні порушення, як складнощі фокусування уваги, забудькуватість, зниження короткотривалої пам'яті, порушення мислення, порушення ходи та рівноваги зі схильністю до падінь. А дисфункція ходи є предиктором судинної деменції. ЛА лобної долі асоціюється із падіннями та дисбалансом [174]. У осіб похилого віку знайдено асоціації ЗМСМ та obsesивно-компульсивного розладу [180].

Нейропсихіатричні синдроми за даними метааналізу (2021) [44] включають апатію, слабкість, делірій. Тривожність, емоційна лабільність, психоз теж асоціюються із ЗМСМ, але відповідних досліджень було досить мало.

1.5 Вплив захворювання мілких судин мозку на безпосередні та віддалені наслідки інсульту

Більшість досліджень ЗМСМ було присвячено безпосередньо клінічним наслідкам основної хвороби, проте, як стало зрозумілим, поширеність ЗМСМ значно зростає після 50 років [130], та може бути коморбідним іншим захворюванням і впливати на його перебіг та наслідки [138]. Особливо важливим може бути роль коморбідного ЗМСМ у випадку інсульту. Так, інсульт є важким

тягарем суспільства з високою поширеністю та впливом на функціональне обмеження, інвалідність, втрату працездатності тощо. Відомо, що інсульт являється другою причиною смертності на планеті та першою за значимістю причиною розвитку інвалідності [95]. А нашарування коморбідного ЗМСМ, вірогідно, може вплинути як на перебіг, так і на наслідки інсульту. До того ж, єдиними методами лікування ішемічного інсульту є тромболітична терапія (ТЛТ) та механічна тромбекстракція, а за наявності ЗМСМ їх результат може бути непередбачуваним. Найбільш серйозне ускладнення ТЛТ - симптоматична геморагічна трансформація, що загрожує життю, а розуміння ролі ЗМСМ у цьому може сприяти більш точному відбору хворих та зниженню її ризиків.

На сьогодні виділено досить багато факторів ризику інсульту, серед яких вік, гіпертензія, аритмія та інші захворювання серця, діабет, дисліпідемія, куріння, зловживання алкоголем, надмірна вага, гіподинамія, генетичні фактори, підвищений рівень фібриногену, гомоцистеїну, хронічні інфекції (в тому числі порожнини роту), біомаркери запалення тощо [157]. Збільшується кількість даних щодо впливу ЗМСМ на ризики інсульту будь-якого типу, а також смертності, деменції, функціональних обмежень [219].

ЗМСМ та його ознаки незалежно підвищують смертність. Так, вищий перивентрикулярний або зливний об'єм ЛА асоціюється з вищим рівнем смертності від судинних подій, а зливний тип ЛА і неправильна його форма - з усіма причинами смерті та ризиками ішемічного інсульту [70]. Наявність «німих», безсимптомних лакун, навіть однієї, асоціюється із підвищеною захворюваністю на інсульт [5], а також із когнітивним зниженням та погіршенням виконавчих функцій і швидкість психо-моторних реакцій [92]. Розширення периваскулярних просторів теж незалежно корелює із підвищеними ризиками судинної смерті, будь яких судинних подій, в тому числі інфарктом міокарда [79], а також і з ризиками геморагічного інсульту у хворих, які приймають антикоагулянти [17].

У госпітальному періоді ЗМСМ теж впливало на клініко-неврологічні наслідки, проте дані тут були не однозначні. Так, ступінь тяжкості ЛА асоціювався із більшим розміром основного інсультного вогнища та неблагоприятними

функціональними наслідками [84], а також із уповільненим відновленням протягом 24 годин після інсульту [124] а мікрокрововиливи - з геморагічною трансформацією після тромболітичної терапії [47, 96]. Проте інші дослідження не підтвердили вищезгадані знахідки [75].

На сьогодні існують ряд досліджень, що торкаються проблеми коморбідності ЗМСМ при мозковому інсульті та його віддалених наслідків, як і наслідків ТЛТ. Більшість із них його оцінюють на 90 добу, проте більш цікаво прослідкувати їх протягом хоча б декількох років. Так, у дослідженні J. P. Appleton et al (2020) [7] показано негативний наслідок інсульту за даними модифікованої шкали Ренкіна (mRS) на 90 добу у хворих із ЗМСМ за даними КТ, до того ж, показано вплив показника ламкості мозку (brain frailty), що характеризує вразливість мозку до ішемії та, по суті, кількісно відображає ЗМСМ, на когнітивне зниження на 90 добу. У дослідженні M. Xu (2021) [214] було показано вплив ЗМСМ на наслідки геморагічного інсульту у перспективі до 6 років. Так, кумулятивний ефект ЗМСМ асоціювався із гіршим функціональним відновленням, підвищеною частотою повторних інсультів та підвищеною смертністю. Окремо ЛА асоціювався із гіршим відновленням, а наявність мікрокрововиливів - із повторними інсультами.

У дослідженні A.K. Vonkhoff et al (2022) [21] показано вплив ЛА різної локалізації на тяжкість інсульту у госпітальному періоді, в цілому, несприятливі наслідки ішемічного інсульту через 3-6 місяців частіше зустрічались у хворих із тяжчим ступенем лейкоараіозу незалежно від локалізації основного інсультного вогнища. У дослідженні U. Clancy (2022) [46] показано негативний вплив тяжкості ЛА на когнітивні функції після перенесеного інсульту у перспективі 1 року.

У іншому дослідженні [60] високий рівень РПВП у базальних гангліях і гіпокампі, але не в білій речовині чи стовбурі мозку, асоціювався з підвищеним ризиком будь-якого інсульту, включаючи внутрішньомозкові крововиливи. У дослідженні Melkas, S. et al. (2011) показано, що протягом 12 років після інсульту, асоційованого із ЗМСМ (лакунарного), виживаність була достовірно нижчою, ніж при інших підтипів ішемічного інсульту [126].

У метааналізі за авторством А. Charidimou et al (2016) [35] автори прийшли до висновку, що ступінь тяжкості лейкоараіозу за даними СКТ підвищував шанси на симптоматичний внутрішньомозковий крововилив під час проведення ТЛТ, як при тяжкому ЛА відносно помірному, так і за присутності ЛА в цілому. До того ж, ЛА асоціювався із неблагоприємним наслідком інсульту на 3 на 6 місяць після захворювання, хоча і з достовірною статистичною гетерогенністю (I^2 : 75,7%).

У дослідженні Y. Huo et al (2019) [88] при проведенні ТЛТ ЛА та лакуни негативно асоціювались із відмінним та хорошим наслідком інсульту. До того ж, сумарний вплив ознак ЗМСМ негативно корелював із відмінним наслідком інсульту після ТЛТ.

У метааналізі А. Charidimou et al (2017) [37] мікрокрововиливи підвищували вірогідність асимптомної геморагічної трансформації, а більша їх кількість - симптоматичних внутрішньомозкових крововиливів. До того ж, більша кількість мікрокрововиливів асоціювалась із неблагоприємним наслідком інсульту на 3-тій та 6-тий місяць. У роботі M.L. Caruana et al (2021) [28] виявили, що незалежним предиктором будь якого паренхіматозного геморажу були наявність церебральних мікрокрововиливів, проте ні наявність мікрокрововиливів, ні їх кількість, ні ЛА не корелювали із симптоматичним внутрішньомозковим крововиливом після ТЛТ, а також із функціональною залежністю та смертністю на 90 добу.

У роботі H. Du et al (2022) [58] автори прийшли до висновків, що наявність ЗМСМ та його тяжкість пропорційно підвищують ризики будь яких внутрішньомозкових крововиливів у хворих, яким проводилась ТЛТ. У дослідженні L. Pantoni et al (2014) [137] виявлено, що ступінь тяжкості ЛА підвищує ризики внутрішньомозкового крововиливу під час ТЛТ, але в цілому її проведення позитивно відображається на наслідках лакунарного інсульту. Автори зазначають, що ЛА не слід розглядати як абсолютний протипоказ до ТЛТ, його внесок та ризики ускладнень слід оцінювати у кожному випадку ТЛТ індивідуально.

У дослідженні W.K. Diprose (2019) [56] було показано негативний вплив мозкової атрофії на функціональний наслідок інсульту через 3 місяці при

проведенні ендovasкулярного втручання. I. Laulsio et al (2021) [103] продемонстрували вплив мозкової атрофії на смертність після механічної тромбекстракції. А от негативний вплив мікрокрововиливів на наслідки інсульту при проведенні ендovasкулярного втручання не було виявлено [54, 166]. Вплив ЛА на наслідки ендovasкулярного втручання залишається контрoверсійним [11, 22]. У дослідженні Н. Huang (2022) [87] було показано негативний вплив сумарного показника тяжкості ЗМСМ на ранні та віддалені наслідки на 90 добу у хворих з ішемічним інсультом, яким проводилось ендovasкулярне втручання.

Аналіз виживаності за авторством Lee, W. J. et al (2021) показав достовірний вплив бета-амілоїдної ангіопатії на смертність від усіх причин у безсимптомних носіїв ЗМСМ [106]. У дослідженні Hazany, S. et al (2019) показано, що показник регіонарної шкали ЗМСМ 2 є достовірним предиктором смертності від усіх причин [82]. У дослідженні Suzuyama, K. et al (2019) наведені докази впливу загальної тяжкості ЗМСМ на розвиток послідуєчих судинних подій навіть у безсимптомних хворих [177].

ЗМСМ може бути частиною мультисистемної патології, що вражає окрім мікросудин мозку, інші судинні ложе, як нирок та сітківки. Так, у метааналізі S.D. Makin (2015) [119] було показано зв'язок між ознаками ЗМСМ та погіршенням ренальної функції. Проте специфічних асоціацій між лакунарним інсультом та нирковою дисфункцією не було знайдено. У хворих після перенесеного інсульту розширені ПВП асоціювались із зниженою мобільністю, продуктивністю, настроєм, здатністю до самообслуговування та якістю життя [111].

1.6 Терапевтичні аспекти захворювання мілких судин мозку

У лікуванні ЗМСМ на сьогодні не розроблено специфічних терапевтичних підходів, проте існують рекомендації щодо корекції факторів ризику та профілактики ускладнень. Так, при наявності більше 10 мікрокрововиливів, американською асоціацією кардіологів та інсультологів допускається відмовитись

від проведення ТЛТ [146], а при їх кількості до 10 можливе зниження дози тромболітика або ж проведення тромбекстракції.

За гайдлайнами Європейської асоціації інсульту (ESO) 2021 року [205] у осіб із виявленими ознаками ЗМСМ, проте без клінічних маніфестацій, не рекомендується використання антитромботиків (окрім випадків перенесеного інфаркту міокарда або інсульту). АГ слід лікувати згідно існуючих стандартів, як і цукровий діабет, дозволяється використання статинів, навіть якщо окрім ЗМСМ для них немає інших показів.

Рекомендовані загальноприйняті зміни стилю життя, як уникання куріння, фізичні навантаження, корекція надмірної ваги та здорова дієта.

Використання холінергічних препаратів та мемантину теж не рекомендовано, окрім випадків щодо прямих їх показів [203]. Для лікування САА-RI застосовують глюкокортикоїди та імуносупресанти [151]. У випадку транзиторних фокальних неврологічних епізодів можна також використовувати антиконвульсанти або препарати для профілактики мігрени [212].

Досить складним є рішення щодо проведення антитромботичної терапії за наявності ЗМСМ. Необхідно враховувати баланс між зниженням ризиків ішемічного інсульту та підвищенням ризику геморагічних подій [172, 88]. У пацієнтів з церебральними мікрокрововиливами використання антиагрегантів підвищує ризики внутрішньомозкових крововиливів [147]. За необхідності їх використання краще надавати перевагу цилостазолу [139].

У хворих з необхідністю призначати антикоагулянти за наявності ЗМСМ рішення ще складніше [85]. У дослідженні D.J. Seiffge et al (2021) у хворих з ішемічним інсультом при призначенні антикоагулянтів вірогідність настання внутрішньомозкового крововиливу була у 10 разів вищою за наявності ЗМСМ - 0,56 %/рік проти 0,06 %/рік (де сумарно враховувались ЛА, РПВП, лакуни та мікрокрововиливи), шанси зростали пропорційно ступеню тяжкості [164]. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації інсульту по лікуванню фібриляції передсердь, можлива відмова від прийому оральних антикоагулянтів після розвитку внутрішньомозкового крововиливу, зокрема, при наявності кіркового

крововиливу та/або більше 10 мікрокрововиливів. У цьому випадку може бути розглянутий варіант оклюзії вушка лівого передсердя або хоча б призначення нових оральних антикоагулянтів [1, 208].

На сьогодні ведуться пошуки щодо специфічного лікування ЦАА, в тому числі шляхом елімінації бета-амілоїду [159], але за відсутності таргетної терапії можливе лише використання неспецифічних лікувальних підходів [15, 198].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика хворих

Дослідження проводилось на базі спеціалізованого неврологічного відділення для хворих з порушенням мозкового кровообігу (інсультного) інтенсивної терапії № 22 Вінницької обласної клінічної психоневрологічної лікарні ім. акад. О.І. Ющенка. Відділення організоване по типу «Stroke Unit» з акцентом на хворих-кандидатів до тромболітичної терапії з доступом до СКТ в режимі «24/7», з відпрацьованою тактикою дій, націлених на максимальне скорочення часу терапевтичного вікна. Набір пацієнтів проводили з грудня 2016 по грудень 2019 року. У дослідження були набрані пацієнти з гострим мозковим інсультом. Критеріями виключення були погана якість МРТ або СКТ досліджень, відсутність підтвердження діагнозу гострого мозкового інсульту, відсутність згоди на участь у дослідженні. У кожного хворого або його родичів була отримана письмова згода на участь у дослідженні. Комітетом біоетики Вінницького національного медичного університету (протокол № 9 від 14.11.2016 р.) встановлено, що дане дослідження не суперечить базовим біоетичним принципам Хельсинської декларації, конвенції ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним нормативним актам ВООЗ та законам України. У дослідженні прийняли участь 294 хворих, середній вік склав $61,94 \pm 10,11$ років, медіана - 63,5 років, мінімум - 24, максимум - 86 років. Жінок було 115 (39,1 %), чоловіків - 179 (60,9 %). Середній вік жінок - $62,83 \pm 9,97$, чоловіків - $61,36 \pm 10,19$ років. В середньому, хворі проводили $9,43 \pm 4,17$ ліжко-днів (медіана - 9).

Доля ішемічних інсультів становила 95,5 % (279 хворих), геморагічних - 4,5 % (13 хворих). Певний дисбаланс у порівнянні з популяційними даними утворився внаслідок відбору хворих з акцентуванням на тромболітичну терапію та відносно пропорційну за кількістю хворих групу порівняння. Так, ми включили 185 хворих, яким проводилась тромболітична терапія (62,9 % від усіх).

Міських жителів було 207 (70,4 %), сільських - 87 (29,5 %). У 39 хворих (13,7 %) інсульт розвинувся у проміжку 00:00 - 06:00 годин, у 113 (39,8 %) - 06:00 - 12:00 годин, у 78 (27,5 %) - 12:00 - 18:00 годин, у 54 (19 %) - 18:00 - 00:00 годин. 84 пацієнти (28,7 %) мали ускладнення у госпітальному періоді. За індексом маси тіла хворі розподілені наступним чином: нормальна маса тіла - 32 (11,5 %) хворих, надмірна вага - 118 (42,5 %) хворих, ожиріння 1-го ступеню - 87 (31,3 %) хворих, ожиріння 2-го ступеню - 29 (10,4 %) хворих, ожиріння 3-го ступеню - 11 (4 %) хворих, дефіцит ваги - 1 (0,3 %) хворий. У 71 пацієнта (24,4 %) були інсульти в анамнезі. 86 (41 %) хворих мали обтяжений сімейний анамнез щодо інсультів. 100 (44,4 %) хворих були працюючими на момент захворювання. 147 (61,1 %) хворих мали середню освіту, 51 (23,3 %) - вищу.

У таблиці нижче наведені демографічні та клінічні особливості хворих залежно від статі (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Клініко-демографічні характеристики хворих з розподілом за статтю, n = 294

Показник	Чоловіки, 61 %	Жінки, 39 %	Разом
Кількість проведених ліжко-днів	9,36 ± 4,45	9,53 ± 3,71	9,43 ± 4,17
Локалізація інсульту			
права півкуля	71 (39,7 %)	54 (47 %)	125 (42,5 %)
ліва півкуля	92 (51,4 %)	50 (43,5 %)	142 (48,3 %)
вертебро-базиллярний басейн	16 (8,9 %)	11 (9,5 %)	27 (9,2 %)
TOAST класифікація ішемічного інсульту			
атеротромботичний	86 (50,6 %)	48 (44 %)	134 (48 %)
кардіоеMBOLічний	37 (21,2 %)	34 (31,2 %)	71 (25,5 %)
лакунарний	26 (15,3 %)	16 (14,7 %)	42 (15 %)
інша відома причина	2 (1,2 %)	1 (1 %)	3 (1,1 %)
криптогенний	19 (11,2 %)	10 (9,2 %)	29 (10,4 %)

продовження таблиці 2.1

Історія гіпертонічної хвороби (ГХ)	161 (91 %)	106 (94 %)	267 (92 %)
Історія ЦД	21 (11,9 %)	26 (22,8 %)	47 (16,2 %)
Історія аритмії	51 (28,5 %)	45 (39,5 %)	96 (32,8 %)
Дуплексне сканування судин ший			
стеноз до 50%	102 (67,6%)	82 (83,6 %)**	184 (73,9 %)
стеноз 50-75%	34 (22,5 %)	10 (10,2 %)*	44 (17,7 %)
стеноз 75-99%	7 (4,6 %)	3 (3,1 %)	10 (4 %)
оклюзія (100%)	8 (5,3 %)	3 (3,1 %)	11 (4,4 %)
Куріння	63 (45,7 %)	3 (3,4 %)***	66 (29,3 %)
Зловживання алкоголем	20 (14,7 %)	3 (3,4 %)**	23 (10,3 %)
Працюючий до захворювання	70 (51,5 %)	30 (33,7 %)*	100 (44,4 %)
Проживання***			
сім'я (>2 осіб)	53 (39,9 %)	33 (39,3 %)	86 (39,6 %)
партнер (2 особи)	69 (51,9 %)	29 (34,5 %)***	98 (45,2 %)
один	11 (8,3 %)	22 (26,2 %)***	33 (15,2 %)
Порушення когнітивних функцій до захворювання (зі слів родичів)	6 (4,3 %)	5 (5,9 %)	11 (4,8 %)
Обтяжений сімейний анамнез щодо інсультів	51 (40,2 %)	35 (43,2 %)	86 (41,4 %)
Неконтрольованість АТ до захворювання	86 (64,2 %)	74 (82,2 %)	160 (71,4 %)
Профілактика інсульту до захворювання	40 (29,4 %)	26 (30,6 %)	66 (29,9 %)

Примітки (тут і далі): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Супутні захворювання фіксувались за заключенням лікарів відповідного профілю у нашому відділенні (кардіолога, ендокринолога, терапевта) або ж зі слів хворих за наявності документованих доказів. Анамнестично отримані дані від

родичів хворих щодо сімейного анамнезу інсульту, порушення когнітивних функцій до захворювання, історії головного болю, історії ЧМТ.

2.2 Клініко-неврологічні методи дослідження

Підтип ішемічного інсульту визначали за критеріями TOAST [221]. Клініко-неврологічну оцінку хворих проводили за прийнятими шкалами: рівень свідомості - за шкалою ком Глазго (ШКГ) [20], з відповідною градацією - ясна свідомість, оглушення, сопор, кома. Тяжкість неврологічного дефіциту - за шкалою інсульту національного інституту здоров'я США NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) [25], де рівень 1 - 5 відповідає легкому ступеню тяжкості інсульту, 6 - 13 - середньому, 14 - 20 - тяжкому, > 20 - вкрай тяжкому. У дослідженні використовували їх дані на момент вступу, у проміжному періоді госпіталізації та на момент виписки, проте у клінічній практиці дані оцінювання могли проводитись частіше - в залежності від клінічної ситуації.

Ступінь інвалідизації оцінювали за модифікованою шкалою Ренкіна [24] з градацією від 0 до 6: 0 - немає симптомів та ознак неврологічного дефіциту, 1 - немає явних ознак інвалідності, 2 - легкі ознаки інвалідності, 3 - помірно виражені ознаки інвалідності, 4 - виражені ознаки інвалідності, 5 - значно виражені ознаки інвалідності, 6 - смерть. mRS оцінювали на момент вступу та виписки, а також (враховуючи простоту оцінювання) на 90 добу, рік, два-три та чотири-п'ять років після виписки у режимі телефонного інтерв'ю з родичами хворого.

Для оцінки рівня повсякденної активності застосовували шкалу Бартел (індекс Бартел, BI) [108], що містить 10 пунктів з бальною оцінкою виконання повсякденних побутових навичок: прийом їжі, вставання з ліжка, персональна гігієна, користування туалетом, можливість прийняти душ або ванну, ходи, сходження та підйом по сходинках, вдягання та роздягання, контроль випорожнення кишечника, контроль сечовипускання з максимально можливим

балом - 100 (повна незалежність). < 70 балів вважається межею суттєвої функціональної залежності від сторонньої допомоги. ВІ оцінювали на момент вступу та виписки, а також (враховуючи доступність та простоту оцінювання) на 90 добу, рік, три та чотири-п'ять років після виписки у режимі телефонного інтерв'ю з родичами хворого.

Рівень когнітивних функцій оцінювали на момент виписки за допомогою короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini Mental State Examination, MMSE) [67], згідно якої 28 - 30 балів вважається нормою, 24 - 27 балів - легким когнітивним дефіцитом, < 24 балів - деменцією.

Для оцінки наслідку інсульту у різні часові проміжки від 90-ї доби до 5-ти років ми застосовували формулу з біномінальним результатом - хороший або поганий. Враховували ступінь інвалідизації за mRS на момент вступу та у кінцевій часовій точці оцінювання. Якщо при вступі mRS сягав 1-3, хорошим наслідком інсульту вважали рівень mRS у віддаленому періоді оцінювання 0 – 1, якщо ж при вступі mRS був 4 – 5, хорошим вважали mRS 0 – 2 на момент віддаленого оцінювання, що відображає функціональну незалежність.

При проведенні ТЛТ ми додатково брали до уваги NIHSS, ШКГ та mRS та зміни даних параметрів після процедури для оцінки її безпосереднього наслідку. Якщо рівень неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS знижувався на 2 бали чи більше, результат вважали позитивним, якщо ж збільшувався на 2 бали чи більше, тобто при наростанні неврологічного дефіциту (до того ж, при цьому враховували наявність геморагічної трансформації на повторній СКТ через 24 год.) - негативним. А також окремо оцінювали пропорції симптоматичної геморагічної трансформації у групах.

2.3 Інструментальні методи дослідження

КТ дослідження головного мозку проводили на апараті General Electric CT/e (Італія) з товщиною томографічного зрізу 3 - 7 мм. МРТ виконували на апараті

Philips Achieva 1.5 Тесла. Стандартний протокол включав наступні режими: T1-зважений, T2-зважений, FLAIR (послідовність "інверсія-відновлення" з ослабленим сигналом від рідини), дифузно-зважений режим (DWI) в аксіальній, фронтальній і сагітальній площинах, товщина зрізу складала 3,5 - 5 мм.

При аналізі МРТ та СКТ ми оцінювали розмір основного інсультного вогнища за формулою $(ABC/2)$ [167], наявність старих інсультних вогнищ та їх об'єм, ступінь тяжкості набряку мозку [202], судинну локалізацію інсульту (ліва середньомозкова артерія, ліва передньомозкова артерія, ліва задньомозкова артерія, права середньомозкова артерія, права передньомозкова артерія, права задньомозкова артерія, стовбур мозку).

Лакуни визначали як круглі або овоїдні вогнища від 3 до 20 мм. у діаметрі, що за інтенсивністю сигналу відповідали спинно-мозковій рідині та були оточені кільцем гіперінтенсивності у режимі FLAIR. Щоб відрізнити лакуни від недавніх лакунарних інфарктів на МРТ, застосовували режим DWI. Оцінювали наявність лакун та їх кількість, діаметр, локалізацію (біла речовина, базальні ядра, таламус, стовбур, кора, мозочок, змішана).

Ступінь тяжкості ЛА розраховували за шкалою Fazekas наступним чином: 0 - відсутній, 1 - точковий лейкоараіоз, 2 - початковий зливний лейкоараіоз, 3 - виражений зливний лейкоараіоз [64]. Дані характеристики аналізувалися на перивентрикулярному, глибокому та стовбуровому рівнях. Також оцінювали тип ЛА: перивентрикулярний без глибокого (якщо його протяжність від шлуночків становила до 10 мм.), зливний (якщо його протяжність складала більше 10 мм.), глибокий (що не прилягає до шлуночків), перивентрикулярний з глибоким, зливний з глибоким, форму ЛА (гладка або ж неправильна), форму глибокого ЛА (точковий чи еліпсоїдний) [70].

Мозкову атрофію оцінювали за візуальними шкалами та підтипами, а також за підрахунком шлуночкових індексів, товщини звивин та борозн. Кортикальну атрофію оцінювали за візуальною шкалою глобальної кортикальної атрофії (ГКА) (0-3), медіотемпоральну гіпокаммальну атрофію - за шкалою Шелтенс (0-4), тім'яну атрофію передкліну - за шкалою Коедам (0-3), глибоку атрофію - за одноіменною

візуальною шкалою (0-2) [123]. Також оцінювали загальний ступінь тяжкості атрофії, що включав кортикальну та глибоку (0 - 4). Визначали переважаючий тип атрофії (кіркова, підкіркова, змішана).

Розширені периваскулярні простори визначали як точки круглої або овоїдної форми (якщо вони розташовувались перпендикулярно до зрізу площини) або лінійної форми (якщо розташовувались вздовж зрізу площини) діаметром 1 - 3 мм., що за інтенсивністю сигналу відповідали спинно-мозковій рідині, переважно у режимі T2. Кількість РПВП (лише на МРТ) розраховували на рівні базальних ядер та субкортикальному рівні. Для оцінки ступеню тяжкості РПВП ми застосовували валідовану 4-х бальну рейтингову шкалу: 0 - немає РПВП, 1 - від 1 до 10 РПВП, 2 – 11 - 20 РПВП, 3 – 21 - 40 РПВП, 4 - > 40 РПВП. Для даного підрахунку ми аналізували зріз із найбільшою кількістю РПВП та рахували в одній півкулі. Також оцінювали загальну тяжкість РПВП шляхом сумачії РПВП БЯ та РПВП СК, що могло становити від 0 до 8 [156].

Наявність недавніх (до 3 тижнів) лакунарних інфарктів, їх об'єм, локалізацію оцінювали за даними DWI послідовностей на МРТ.

Ми не оцінювали мікрокрововиливи, так як використовували рутинні МРТ протоколи центру, де відповідні послідовності не передбачувались.

Загальну тяжкість ЗМСМ розраховували за формулою Кларенбека та ін. [199], згідно з якою нараховували один бал при наявності кожної ознаки ЗМСМ вище певного ступеню. 1 бал нараховували, якщо ступінь тяжкості перивентрикулярного ЛА становив 3 або глибокого - 2 - 3, якщо фіксували одну лакуну або більше, якщо рівень РПВП становив 2 або більше на будь-якому рівні, якщо ступінь тяжкості кіркової або глибокої атрофії був максимальним. Тобто, загальна тяжкість ЗМСМ могла становити від 0 до 3. Враховуючи, що мозкова атрофія може бути не лише ознакою ЗМСМ, а і нейродегенеративних захворювань, ми проводили розрахунок загальної тяжкості ЗМСМ з атрофією та без.

На спіральній комп'ютерній томографії оцінити РПВП не можливо, тому окремі характеристики ЗМСМ та загальну його тяжкість за даними СКТ розраховували без ПВП (0 - 2).

До того ж, ми розраховували показник ламкості мозку (brain frailty), що характеризує його вразливість до ішемії та визначали шляхом сумачії ступеню тяжкості ЛА, кількості лакун та ступеню тяжкості атрофії [7]. Даний показник схожий до показника загальної тяжкості ЗМСМ, але більш детально відображає кількісне навантаження патологічних змін мозку за даними нейровізуалізації.

Для оцінки внутрішніх лікворних просторів ми вимірювали наступні показники: індекс передніх рогів бічних шлуночків Еванса (відношення максимальної відстані між зовнішніми краями передніх рогів до максимального внутрішнього поперечного діаметру черепа на рівні передніх рогів), індекс третього шлуночка (відношення ширини третього шлуночка до максимального внутрішнього поперечного діаметру черепа на рівні оцінки третього шлуночка), індекс Шлатенбрандта-Нюренбергера (відношення максимального внутрішнього поперечного діаметру черепа на рівні оцінки третього шлуночка до ширини третього шлуночка), індекс четвертого шлуночка (відношення максимальної ширини четвертого шлуночка до максимального внутрішнього поперечного діаметру задньої черепної ямки на тому ж рівні), бікаудальний індекс (відношення середньої частини лобних рогів на рівні хвостатого ядра до діаметру мозку на тому ж рівні), шлуночковий індекс (відношення відстані між судинними сплетеннями бокових шлуночків до максимальної відстані між зовнішніми краями передніх рогів), індекс Шеєрсмана (відношення максимального зовнішнього діаметру скроневих кісток до максимального розміру між тілами бічних шлуночків), число Хакмана (сумачія максимальної відстані між зовнішніми краями передніх рогів та ширини лобних рогів (їх середньої частини) на рівні хвостатого ядра) [207]. До того ж, ми вимірювали ширину поздовжньої мозкової щілини в передньому відділі лобних часток, ширину правої та лівої острівкових цистерн та їх суму, максимальну ширину мозкової щілини в ділянці склепіння черепа та максимальну ширину мозочкової щілини.

На спіральній комп'ютерній томографії у хворих, яким проводили тромболітичну терапію, аналізували преішемічні зміни: ступінь набряку, порушення диференціації сірої та білої речовини, згладженість звивин та борозн,

острівкової зони, гіперденсивність тромбованої артерії. Також для оцінки ранніх ішемічних змін перед ТЛТ застосовували шкалу ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT score - програма Alberta для оцінки ранніх КТ змін при інсульті) [143]. Це 10-бальна шкала якісної топографічної оцінки змін, що виявляються при комп'ютерній томографії, що розроблялася як стандартний метод оцінки ранніх змін на СКТ зображеннях у пацієнтів з інсультом в передньому циркуляторному басейні. Для заднього циркуляторного басейну застосовували аналогічну шкалу - Pc-SPECTS [135].

Рівень стенозу магістральних артерій шиї визначали за допомогою ультразвукового дуплексного сканування апаратом Philips HDI 5000 Sono CT. Брали до уваги рівень найбільшого стенозу, який встановлювали за заключенням профільного спеціаліста. Ступінь стенозу враховували у каротидному та вертебральному басейнах, досліджували загальну сонну артерію, внутрішню сонну артерію та вертебральні артерії. При атеросклеротичному ураженні артерій шиї, саме каротидний басейн завжди характеризувався тяжчим рівнем стенозу. Ми враховували ступінь стенозу як у відносній відсотковій величині (0-100 %), а також розділили на 4 порядкові рівні: стеноз до 50 %, 50 – 75 %, 75 - 99%, 100 % (оклюзія), та на 2 рівні з біномінальним розподілом - до 50 % та більше 50 %.

Артеріальний тиск (АТ) вимірювали одним механічним тонометром BP AG1-10 Microlife на непаретичній руці у стані спокою. Пацієнтам, що знаходились у блоці інтенсивної терапії, АТ вимірювали кожні 2 - 3 години, що знаходились у палаті - 3 рази на добу протягом госпітального періоду. Для аналізу варіабельності АТ застосовували наступні індекси: середній систолічний АТ (САТ), середній діастолічний АТ (ДАТ), стандартне відхилення для систолічного (SD САТ) та діастолічного АТ (SD ДАТ), коефіцієнт варіабельності для систолічного (CV САТ) та діастолічного АТ (CV ДАТ) (розраховували методом співвідношення стандартної девіації до середнього АТ) [52].

Ми використали ряд показників зі стандартного набору лабораторних досліджень, які проводили усім хворим при вступі: цурок крові, фібриноген, протромбіновий час, креатинін, сечовина, білірубін, холестерин, бета-

ліпопротеїди, тимолова проба, загальні ліпіди, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), гемоглобін, лейкоцити.

2.4 Статистичний аналіз даних

При статистичному аналізі застосовували наступні критерії: для встановлення взаємозв'язків між показниками - однофакторний та багатофакторний регресійний аналіз: якщо залежна змінна була лінійною (відносною), застосовували лінійну регресію, (де ключовий показник - коефіцієнт регресії b , що кількісно відображає зміну залежної змінної при зміні незалежної на одиницю) якщо номінальною або порядковою дихотомічного характеру - біноміальну логістичну регресію, якщо номінальною з трьома або більше варіаціями - мультиноміальну логістичну регресію, якщо ж порядковою з трьома або більше варіаціями - порядкову логістичну регресію. Для аналізу виживаності (в тому числі багатофакторного) застосовували регресію Кокса з кривими Каплан-Мейєра. Для кількісних безперервних змінних вираховували середнє значення, стандартне відхилення, 95% довірчий інтервал. Для встановлення кореляцій між показниками застосовували кореляційний аналіз Пірсона або Спірмена (в залежності від типу розподілу даних та кількості спостережень). Для порівняння двох груп з кількісними даними застосовували критерій Стюдента в модифікації Уелша або критерій Манна-Уїтні. Для порівняння 3 і більше груп кількісних ознак застосовували дисперсійний аналіз (ANOVA) та критерій Краскела-Уолліса. Для порівняння категоріальних даних визначалися частоти (%) ознак за критерієм χ^2 або точним критерієм Фішера (якщо кількість спостережень була < 5). Достовірність встановлювали на рівні $p < 0,05$. Для встановлення відповідностей між МРТ та СКТ даними ми застосовували каппа-статистику (із каппа-коефіцієнтом узгодження та відсотком узгодження) та тест МакНемара. Значення каппа-коефіцієнта 0,81 – 0,99 означає узгодження, наближене до відмінного (near perfect agreement), 0,61 – 0,80 - суттєве узгодження (substantial agreement), 0,41 –

0,60 - помірне узгодження (moderate agreement), 0,21 – 0,40 - прийнятне, допустиме узгодження (fair agreement), 0 – 0,2 - незначне узгодження (slight agreement). Тест МакНемара менш інформативний та використовується лише для порівняння двох груп. Відсутність достовірності ($p > 0,05$) та низький χ^2 означає досить високе, наближене до відмінного, узгодження. Статистичний аналіз проводили у програмі The jamovi project (2022). Jamovi (Version 2.2.5) [Computer Software]. Sydney, Australia та Microsoft Excel.

РОЗДІЛ 3

ПОШИРЕНІСТЬ ОЗНАК ЗАХВОРЮВАННЯ МІЛКИХ СУДИН МОЗКУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІНСУЛЬТОМ.

3.1. Поширеність ознак захворювання мілких судин мозку у хворих з гострим інсультом

Поширеність ознак захворювання мілких судин мозку у хворих з гострим мозковим інсультом оцінювали як за даними МРТ, так і СКТ. У базовий розрахунок включали ЛА та наявність лакун, додатково враховували мозкову атрофію та розширені периваскулярні простори (детальну методологію розрахунків наведено у другому розділі), що представлено у таблицях 3.1 - 3.5 та рисунку 3.1. Ряд показників ЗМСМ за допомогою СКТ неможливо оцінити або ж достеменно дослідити через товщину зрізу, якість зображення, необхідність певних технологічних можливостей тощо, тому ми це вказували у відповідних клітинках даних таблиць.

Таблиця 3.1

Виявляємість (поширеність) ЗМСМ з градацією за ступенем тяжкості з урахуванням різних нейровізуалізаційних ознак за даними МРТ та КТ у загальній групі хворих, n = 293

Показник	МРТ, n = 120	КТ, n = 241
Наявність ЗМСМ без атрофії та РПВП	61 (50,1 %)	99 (41,1 %)
Наявність ЗМСМ з атрофією та РПВП	86 (72,3 %)	не оцінюється

продовження таблиці 3.1

Загальна тяжкість ЗМСМ з РПВП без атрофії		
0	33 (27,5 %)	не оцінюється
1	43 (35,8 %)	
2	20 (16,7 %)	
3	24 (20 %)	
4	-	
Загальна тяжкість ЗМСМ без атрофії та РПВП		
0	59 (49,2 %)	142 (58,9 %)
1	33 (27,5 %)	73 (30,3 %)
2	28 (23,3 %)	26 (10,8 %)**
3	-	-
4	-	-
Загальна тяжкість ЗМСМ з атрофією та РПВП		
0	32 (26,7 %)	не оцінюється
1	39 (32,5 %)	
2	20 (16,7 %)	
3	19 (15,8 %)	
4	10 (8,3 %)	
Загальна тяжкість ЗМСМ з атрофією, без РПВП		
0	59 (49,2 %)	136 (56,4 %)*
1	28 (23,3 %)	67 (27,8 %)
2	23 (19,2 %)	31 (12,9 %)
3	10 (8,3 %)	7 (2,9 %)*
4	-	-

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Згідно отриманих нами даних, враховуючи лише ЛА та лакуни, за результатами МРТ 50,1 % хворих, за даними СКТ - 41,1 % ($p = 0,079$) хворих з гострим мозковим інсультом мали коморбідну патологію мілких судин мозку, а за даними МРТ із включенням додатково розширених периваскулярних просторів -

72,5 %. І це при тому, що наявність ЗМСМ фіксували при ступені тяжкості лейкоараіозу за шкалою Fazekas 3, наявності однієї або більше лакун та (у випадку МРТ) - розширення периваскулярних просторів 3 - 4 ступеню тяжкості.

Таблиця 3.2

Виявляємість (поширеність) та характеристики лакун за даними МРТ та КТ у загальній групі хворих, n = 293

Показник	МРТ, n = 120	КТ, n = 241
Кількість лакун		
0	74 (61,7 %)	197 (81,7 %) ^{***}
1	29 (24,2 %)	27 (11,2 %) ^{**}
2 або більше (множинні)	17 (14,3 %)	15 (7 %) [*]
Наявність лакун	46 (38,3 %)	44 (18,4 %) ^{***}
Розмір лакун		
малий	29 (61,7 %)	23 (52,3 %)
середній	14 (29,9 %)	17 (38,6 %)
великий	4 (8,5 %)	4 (9,1 %)
Локалізація лакун		
біла речовина	22 (47,8 %)	24 (54,5 %)
базальні ядра	8 (17,4 %)	8 (18,2 %)
таламус	1 (2,2 %)	0 (0 %)
стовбур	3 (6,5 %)	2 (4,5 %)
кора	2 (4,3 %)	3 (6,8 %)
мозочок	2 (4,3 %)	1 (2,3 %)
змішана	8 (17,4 %)	6 (13,6 %)

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

Наявність лакун спостерігали у 38,3 % пацієнтів за даними МРТ та у 18,4 % за даними КТ. Така відмінність, вірогідно, пов'язана з тим, що МРТ частіше застосовували для діагностики лакунарних інсультів, що виникали внаслідок ЗМСМ, тому лакун, як його наслідку, у цій групі було більше. Більшість лакун локалізувались у білій речовині та у базальних ядрах. У стовбурі мозку, корі та мозочку лакуни відмічали значно рідше.

Таблиця 3.3

Виявляємість (поширеність) та характеристики лейкоараіозу за даними МРТ та КТ у загальній групі хворих, n = 293

Показник	МРТ, n = 120	КТ, n = 241
Ступінь тяжкості лейкоараіозу за шкалою Fazekas		
0	5 (4,2 %)	8 (3,3 %)
1	20 (16,7 %)	46 (19,1 %)
2	53 (44,2 %)	104 (43,2 %)
3	42 (35 %)	83 (34,4 %)
Ступінь ЛА легкий-середній виражений	78 (65 %) 42 (35 %)	158 (65,6 %) 83 (34,4 %)
Локалізація ЛА півкулі стовбур змішана	98 (83,5 %) 2 (1,7 %) 17 (14,8 %)	не оцінюється
Тип ЛА перивентрикулярний без глибокого перивентрикулярний з глибоким зливний з глибоким глибокий зливний	29 (25,2 %) 58 (50,4 %) 27 (23,5 %) 1 (0,9 %) 0 (0 %)	143 (61,4 %)*** 35 (15 %)*** 17 (7,3 %)*** 3 (1,3 %) 35 (15 %)***
Форма ЛА гладка неправильна	54 (47 %) 61 (53 %)	186 (80,2 %)** 46 (19,8 %)***
Форма глибокого ЛА точкова еліпсоїдна	55 (58,5 %) 39 (41,5 %)	17 (44,7 %)*** 21 (55,3 %)***

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

Той чи інший ступінь тяжкості ЛА прослідковували у 96 - 97 % хворих, з яких біля 80 % мали другий-третій, 35 % - найтяжчий. Неправильну форму лейкоараіозу фіксували у 53 % осіб за даними МРТ та у 19,8 % за даними КТ. В основному ЛА локалізувався у півкулях мозку, проте у частини хворих (16,5 %)

його відмічали у стовбурі. Окремо глибокий чи зливний ЛА за даними МРТ майже не зустрічався.

Таблиця 3.4

Виявляємість (поширеність) розширених периваскулярних просторів за даними МРТ у загальній групі хворих, n = 120

Показник	
РПВП на рівні базальних ядер	
0 ступінь тяжкості	0 (0 %)
1 ступінь тяжкості (1 – 10)	42 (35 %)
2 ступінь тяжкості (11 – 21)	63 (52,5 %)
3 ступінь тяжкості (21 – 40)	15 (12,5 %)
4 ступінь тяжкості (> 40)	0 (0 %)
РПВП субкортикально	
0 ступінь тяжкості	1 (0,8 %)
1 ступінь тяжкості (1 – 10)	12 (10 %)
2 ступінь тяжкості (11 – 21)	44 (36,7 %)
3 ступінь тяжкості (21 – 40)	57 (47,5 %)
4 ступінь тяжкості (> 40)	6 (5 %)

Розширені периваскулярні простори оцінювали на рівні базальних ядер та субкортикальному рівні, рахували їх кількість у межах півкулі та брали ту, де було їх більше. На рівні БЯ більшість РПВП сягали 1 – 2 ступеню тяжкості, проте на субкортикальному рівні - 2 – 3 ступеню тяжкості. 4 ступінь відмічали лише для РПВП СК регіону.

Недавні лакунарні інсульти відмічали у 31 % хворих, частина з яких утворилась напередодні (в межах декількох тижнів) та незалежно від основного територіального інсульту та була безсимптомною.

Таблиця 3.5

Виявляємість (поширеність) та характеристики різних типів мозкової атрофії за даними МРТ та КТ у загальній групі хворих, n = 293

Показник	МРТ, n = 120	КТ, n = 241
Атрофія гіпокампа (медіотемпоральна)		не оцінюється
0	60 (50 %)	
1	45 (37,5 %)	
2	7 (5,8 %)	
3	8 (6,7 %)	
Глобальна кортикальна атрофія		
0	21 (17,5 %)	81 (33,6 %)**
1	55 (45,8 %)	104 (43,2 %)
2	26 (21,7 %)	35 (14,5 %)
3	18 (15 %)	21 (8,7 %)
Атрофія передкліну		не оцінюється
0	58 (48,3 %)	
1	41 (34,2 %)	
2	18 (15 %)	
3	3 (2,5 %)	
Глибока атрофія		
0	72 (60 %)	148 (61,4 %)
1	41 (34,2 %)	83 (34,4 %)
2	7 (5,8 %)	10 (4,1 %)
Загальна атрофія		
0	21 (17,5 %)	68 (28,2 %)*
1	42 (35 %)	81 (33,6 %)
2	33 (27,5 %)	64 (26,6 %)
3	20 (16,7 %)	24 (10 %)
4	4 (3,3 %)	4 (1,7 %)
Тип атрофії		
кіркова	71 (71,7 %)	123 (69,4 %)
підкіркова	1 (1 %)	16 (9,2 %)*
змішана	27 (27,3 %)	37 (21,4 %)

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

Ми оцінювали різні типи мозкової атрофії, що може бути корисним у діагностиці різних патологічних станів. Медіотемпоральну гіпокампульну атрофію

та атрофію передклинку реєстрували у половини хворих. Глобальну кортикальну атрофію фіксували достовірно частіше на МРТ - у 82,5 %, на КТ - у 66,4 % хворих. Виявляємість глибокої атрофії була однаковою як за МРТ так і за КТ - у 40 % пацієнтів. У більшості хворих переважала кіркова атрофія - 67,9 % (тобто при цьому у хворого могла бути і глибока, проте менш виражена ніж кіркова).

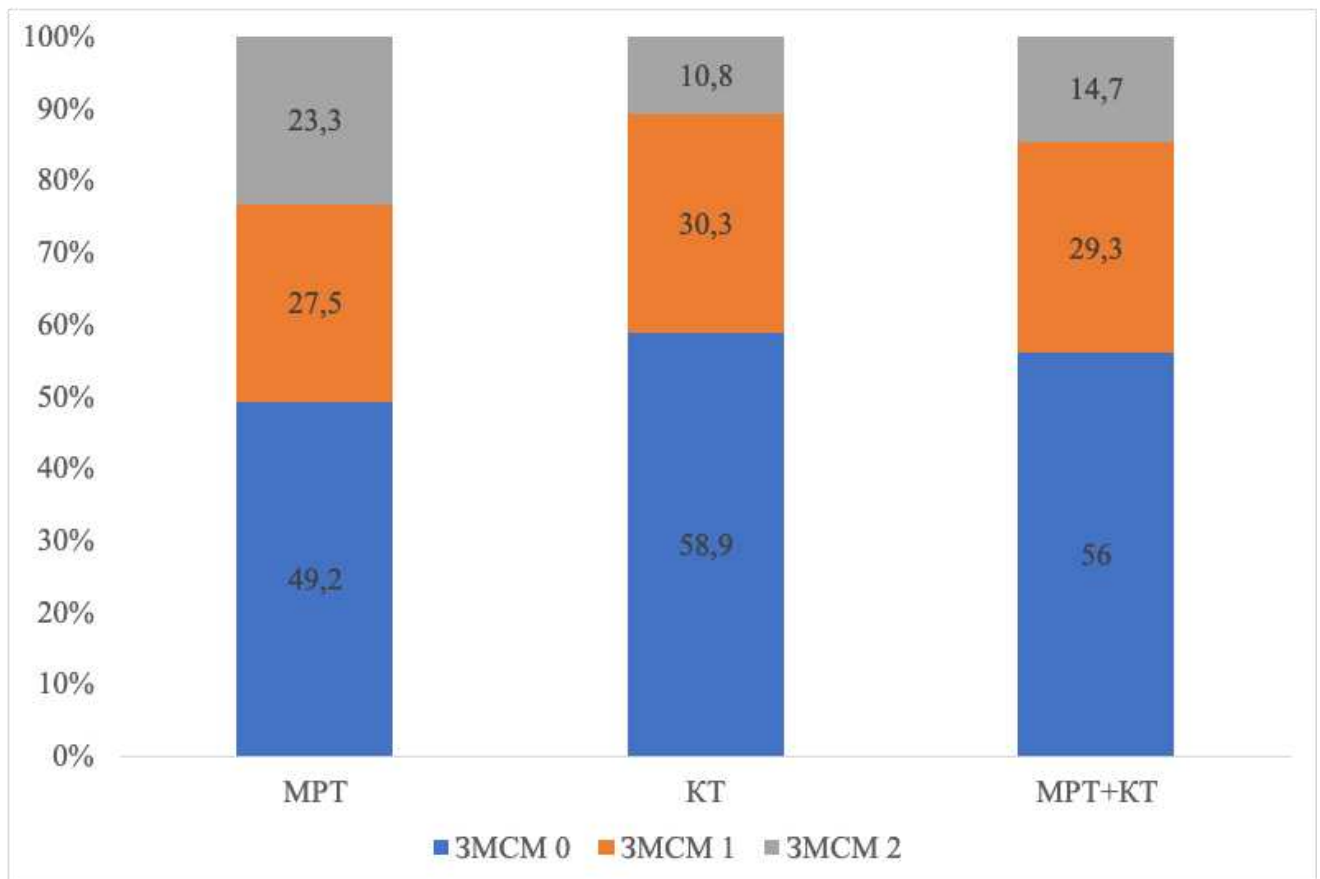


Рис. 3.1. Розподіл хворих з різним ступенем тяжкості ЗМСМ за даними МРТ, СКТ та сумарно МРТ та КТ.

Як видно із наведених результатів, поширеність ЗМСМ за даними МРТ відрізнялась від даних СКТ (72,3 % проти 41,1 %). Така відмінність пояснюється наступним фактором - у розрахунку загальної тяжкості ЗМСМ на основі МРТ враховували розширені периваскулярні простори, які не можливо оцінити на КТ. При розрахунку ЗМСМ без урахування ПВП дані були більш збалансовані - 50,8 %

проти 40,9 %. Наявність лакун за даними МРТ вдвічі перевищувала результати СКТ (38,3 % - 18,4 %).

При порівнянні результатів аналізу атрофії, більша її виявляемість була на МРТ. Такі відмінності, вірогідно, обумовлені порівнянням незалежних груп, так, МРТ частіше застосовували для діагностики лакунарних інсультів і, відповідно, хворих із вищою поширеністю ЗМСМ. При порівнянні ступеню тяжкості лейкоараіозу дані були відносно пропорційними між МРТ та КТ.

3.2 Можливість виявлення ознак ЗМСМ при первинній спіральній комп'ютерній томографії та достовірність діагностики у порівнянні з магнітно-резонансною томографією

Узгодженість між МРТ та СКТ ознаками ЗМСМ розраховувалась за двома статистичними критеріями - каппа-коефіцієнт Коена та тест МакНемара. Статистичні результати представлені нижче в табл. 3.6. Каппа-коефіцієнт завжди знаходиться у діапазоні від 0 до 1, де 0 означає відсутність узгодження, а 1 - повну, відмінну узгодженість (perfect agreement). Значення 0,81 – 0,99 означає узгодження, наближене до відмінного (near perfect agreement), 0,61 – 0,80 - суттєве узгодження (substantial agreement), 0,41 – 0,60 - помірне узгодження (moderate agreement), 0,21 – 0,40 - прийнятне, допустиме узгодження (fair agreement), 0 – 0,2 - незначне узгодження (slight agreement).

Тест МакНемара менш інформативний та використовується лише для порівняння двох груп. Відсутність достовірності ($p > 0,05$) та низький χ^2 означає досить високе, наближене до відмінного, узгодження. Згідно даного тесту, узгодженість у показників “наявність ЗМСМ”, “наявність лакун” та “ступінь тяжкості ЛА легкий-середній проти тяжкий” характеризувались наближеним до відмінного узгодженням ($p = 0,317, 0,316$ та $0,157, \chi^2 = 1,0, 1,0$ та $2,0$ відповідно). А от форма ЛА - досить помірним ($p = 0,005, \chi^2 = 8,0$).

Таблиця 3.6

Узгодженість МРТ - СКТ характеристик ЗМСМ за методом Каппа-статистики, n = 68

Показник	Каппа-коефіцієнт	% узгодження	p
Наявність ЗМСМ	0,969	99 %	< 0,001
Ступінь тяжкості ЗМСМ	0,922	96 %	< 0,001
Наявність лакун	0,964	99 %	< 0,001
Кількість лакун	0,873	94 %	< 0,001
Діаметр лакун	0,373	44 %	< 0,001
Розмір лакун	0,648	79 %	< 0,001
Ступінь тяжкості ЛА (легкий - тяжкий)	0,933	97 %	< 0,001
ЛА - Fazekas(0-3)	0,910	94 %	< 0,001
Форма ЛА	0,748	88 %	< 0,001
Тип ЛА	0,228	39 %	< 0,001
ГКА	0,790	85 %	< 0,001
Загальна атрофія	0,712	78 %	< 0,001
Внутрішня атрофія	0,918	96 %	< 0,001
Ламкість мозку	0,681	72 %	< 0,001

Отже, як видно із таблиці 3.6, узгодженість МРТ-КТ характеристик більшості ключових показників ЗМСМ характеризувалась вкрай високим або високим рівнем, окрім діаметру лакун (0,373) та типу лейкоараіозу (0,228). Так як діаметр лакун розраховується у міліметрах (що досить чутливо до незначної похибки), будь яке його відхилення відобразиться як невідповідність. Тому такі відмінності не мають клінічного значення. Визначення типу лейкоараіозу (перивентрикулярний, глибокий, зливний, перивентрикулярний з глибоким та зливний з глибоким) потребує деталізованого аналізу знімків, а, наприклад, глибокий лейкоараіоз може бути досить обмеженим та малим за розміром, що важко визначити за КТ. Тому для більш точної деталізації типу ЛА краще керуватись даними МРТ.

Форма лейкоараіозу за тестом МакНемара також характеризувалась певною невідповідністю між МРТ та КТ. Знову ж таки, це можна пояснити необхідністю більш деталізованих та чітких зображень мозку для визначення характеристик країв гіперінтенсивності білої речовини, тому для даного аналізу необхідно надавати перевагу МРТ.

3.3. Взаємозв'язок ознак захворювання мілких судин мозку між собою та лікворними просторами

Взаємозв'язки ознак ЗМСМ між собою представлено у таблицях 3.7 - 3.9.

Таблиця 3.7

Кореляція РПВП з іншими нейровізуалізаційними ознаками ЗМСМ, n = 120

Показник	РПВП БЯ	РПВП СК	Загальне РПВП
Наявність лакун	0,3***	0,2*	0,3***
Кількість лакун	0,4***	0,2**	0,4***
Діаметр лакун	0,2	0,3*	0,3*
Розмір лакун	0,1	0,33*	0,3
Fazekas ЛА	0,5***	0,3**	0,4***
Fazekas глибокий ЛА	0,5***	0,3***	0,4***
von_Swieten	0,5***	0,3***	0,4***
Ступінь тяжкості ЛА	0,4***	0,2**	0,4***
Об'єм недавніх лакунарних інсультів	0,2*	0,1	0,2
Глобальна кортикальна атрофія	0,4***	0,4***	0,5***

продовження таблиці 3.7

Атрофія гіпокампа	0,2*	0,1	0,1
Атрофія передклинку	0,2*	0,3***	0,3***
Глибока атрофія	0,4***	0,2*	0,3***
Загальна атрофія	0,5***	0,4***	0,5***
Загальна тяжкість ЗМСМ	0,5***	0,6***	0,7***
Загальна тяжкість ЗМСМ з атрофією	0,5***	0,6***	0,7***
Ламкість мозку	0,5***	0,4***	0,5***
Форма ЛА (неправильна)	0,3***	0,1	0,3**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Як видно з таблиці вище, розширення периваскулярних просторів на рівні БЯ характеризувалось вищим рівнем кореляції відносно субкортикального регіону як і з ЛА в цілому ($r = 0,5$ проти $0,3$, $p < 0,001$), так і з глибоким ЛА ($r = 0,5$ проти $0,3$, $p < 0,001$), наявністю лакун ($r = 0,3$ проти $0,2$, $p < 0,05$), глибокою атрофією ($r = 0,4$ проти $0,2$, $p < 0,05$), неправильною формою ЛА ($r = 0,3$ проти $0,1$, $p < 0,001$). Але розширення ПВП на рівні субкортикального регіону в дещо більшій мірі корелювало із атрофією передклинку ($r = 0,3$ проти $0,2$, $p < 0,001$).

Лейкоараіоз характеризувався достовірними кореляційними зв'язками середньої сили з загальною атрофією ($r = 0,6$, $p < 0,001$), глобальною кортикальною атрофією ($r = 0,6$, $p < 0,001$), глибокою атрофією ($r = 0,5$, $p < 0,001$), помірної сили з атрофією гіпокампа ($r = 0,4$, $p < 0,001$), атрофією передклинку ($r = 0,3$, $p < 0,01$), наявністю та кількістю лакун ($r = 0,4$, $p < 0,001$), але не з їх розмірами.

Таблиця 3.8

Поширеність лакун за наявності інших нейровізуалізаційних ознак ЗМСМ,

n = 293

Показник	Наявність лакун	Відсутність лакун
Ступінь тяжкості ЛА легкий-середній (0 - 2) тяжкий (3)	25 (36,8 %) 43 (63,2 %)	163 (72,4 %)** 62 (27,6 %)**
Форма ЛА гладка неправильна	25 (36,8 %) 43 (63,2 %)	181 (84,6 %)** 33 (15,4 %)**
Тип ЛА перивентрикулярний глибокий зливний перивентрикулярний з глибоким зливний з глибоким	15 (22 %) 1 (1,5 %) 12 (17,7 %) 23 (33,8 %) 17 (25 %)	141 (45,6 %)** 2 (1 %) 23 (10,7 %) 38 (17,7 %)** 11 (5,1 %)**
ЛА Fazekas 0 1 2 3	0 (0 %) 0 (0 %) 25 (38,8 %) 43 (63,3 %)	10 (4,4 %)** 56 (25 %)** 97 (43 %) 62 (27,6 %)**
ГКА 0 1 2 3	8 (11,8 %) 25 (36,8 %) 23 (33,7 %) 12 (17,7 %)	82 (36,4 %)** 102 (45,4 %) 25 (11,1 %)** 16 (7,1 %)*
Загальна атрофія 0 1 2 3 4	7 (10,3 %) 18 (26,5 %) 25 (36,8 %) 17 (25 %) 1 (1,5 %)	71 (36,7 %)** 81 (36,2 %) 53 (23,7 %)* 16 (7,1 %) 3 (1,4 %)
Внутрішня атрофія 0 1 2	33 (48,5 %) 32 (47 %) 3 (4,5 %)	149 (66,2 %)* 68 (30,2 %)* 8 (3,6 %)

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001. ЛА - лейкоараіоз. ГКА - глобальна кортикальна атрофія

Як видно із попередньої таблиці 4.23, за наявності лакун достовірно вищий ступінь тяжкості ЛА, атрофії. Форма ЛА за наявності лакун у більшості пацієнтів неправильна.

Використовуючи багатофакторний регресійний аналіз, ми теж виявили залежність тяжкого ступеню ЛА (ВШ 4,3; 95 % ДІ 2,3 – 8,0, $p < 0,001$) та його неправильної форми (ВШ 9,3; 95 % ДІ 5,0 – 17,4, $p < 0,001$) від наявності лакун, і навпаки - тяжкий ступінь ЛА підвищував шанси утворення лакун (ВШ 2,2; 95 % ДІ 1,1 – 4,4, $p = 0,025$). До того ж, наявність лакун асоціювалась із більш тяжкими типами ЛА (рис. Б.7, Б.8, Б.9, Б.10 у додатку).

Вірогідно, більш тяжкий ступінь ЛА сприяє розвитку лакунарних інсультів та формування лакун, а при наявності лакун прискорюється формування ЛА.

Вплив розширених ПВП на ступінь тяжкості ЛА та на наявність лакун виявився достовірним для ПВП на рівні базальних ядер (ВШ 3,4; 95 % ДІ 1,6 – 7,3, $p = 0,002$) та (ВШ 2,5; 95 % ДІ 1,3 – 5,0, $p = 0,009$) відповідно, проте не субкортикального регіону (рис. Б.11, Б.12 у додатку).

У хворих за наявності лакун їх кількість не впливали ні на ступінь тяжкості ЛА ні на його форму (рис. Б.13, Б.14 у додатку).

Хоча при частотному аналізі зберігалась певна відповідність між наявністю множинних лакун та тяжкого ступеню ЛА, а також більш тяжкого ступеню загальної атрофії (табл. 3.9, 3,10).

Таблиця. 3.9.

Частотний аналіз кількості лакун та ступеню тяжкості ЛА, n = 68

Кількість лакун	Легкий-середній ЛА	Тяжкий ЛА (Fazekas 3)
Одна лакуна	19 (44,2 %)	24 (55,8 %)
Множинні лакуни	6 (24 %)	19 (76 %)

$p = 0,096$

Таблиця 3.10.

Частотний аналіз кількості лакун та ступеню тяжкості загальної атрофії,**n = 68**

Кількість лакун	Загальна атрофія 0	Загальна атрофія 1	Загальна атрофія 2	Загальна атрофія 3	Загальна атрофія 4
Одна	6 (14 %)	11 (25,6 %)	19 (44,2 %)	7 (16,2 %)	0 (0 %)
Множинні	1 (4 %)	7 (28 %)	6 (24 %)	10 (40 %)	1 (4 %)

p = 0,065

Асоціацій між множинними лакунами та підтипами атрофії чи РПВП не було знайдено.

Нижче у таблицях 3.11 - 3.15 представлено статистичні дані щодо ЗМСМ та морфометричних показників головного мозку.

Таблиця 3.11

Кореляція ЗМСМ, його ознак та морфометричних показників мозку, n = 294

Морфометричний показник	ЛА	ЗМСМ 0-3	Кількість лакун	РПВП БЯ	РПВП СК
Індекс Еванса	0,3***	0,2***	0,1	0,1	0,1
Індекс третього шлуночка	0,5***	0,4***	0,3***	0,3**	0,2*
індекс Шлатенбрандта-Нюренбергера	-0,5***	-0,4***	-0,3***	-0,3**	-0,2*
Індекс четвертого шлуночка	0,2**	0,2***	0,2***	0,2**	0,1
Бікаудальний індекс	0,5*	0,4***	0,2**	0,3**	0,1
Шлуночковий індекс	-0,3***	-0,2***	-0,1	-0,1	0,1
Індекс Шеєрсмана	-0,4***	-0,4***	-0,2***	-0,2**	-0,1
Число Хакмана	0,4***	0,3***	0,1*	0,2**	0,1

продовження таблиці 3.11

Ширина продольної мозкової щілини у передньому відділі	0,3***	0,4***	0,2***	0,3**	0,3***
Ширина правої острівкової цистерни	0,3***	0,4***	0,3***	0,4***	0,2*
Ширина лівої острівкової цистерни	0,4***	0,4***	0,3***	0,4***	0,3*
Сумарна ширина правої та лівої острівкової цистерни	0,4***	0,4***	0,4***	0,5***	0,3**
Максимальна ширина церебральної щілини в ділянці склепіння черепа	0,4***	0,4***	0,3***	0,3***	0,5***
Максимальна ширина мозочкової щілини	0,1*	0,1*	0,2***	0,3**	0,2*

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Таблиця 3.12

Морфометрія мозку в залежності від наявності ЗМСМ, n = 294

Морфометричний показник	ЗМСМ, n = 129	Група порівняння, n = 165	p
Індекс Еванса	28,12 ± 4,23	26,40 ± 3,47	< 0,01
Індекс третього шлуночка	5,80 ± 1,68	4,49 ± 1,67	< 0,01
Індекс Шлатенбрандта-Нюренбергера	18,97 ± 6,64	25,47 ± 9,58	< 0,01
Індекс четвертого шлуночка	12,85 ± 2,24	12,18 ± 1,41	0,014
Бікаудальний індекс	16,86 ± 3,43	14,33 ± 3,17	< 0,01
Шлуночковий індекс	1,60 ± 0,26	1,68 ± 0,25	< 0,01
Індекс Шеєрсмана	4,72 ± 1,03	5,54 ± 1,19	< 0,01
Число Хакмана	60,05 ± 9,55	54,61 ± 8,54	< 0,01

продовження таблиці 3.12

Ширина продольної мозкової щілини у передньому відділі	$6,13 \pm 1,56$	$5,10 \pm 1,38$	$< 0,01$
Ширина правої острівкової цистерни	$8,23 \pm 2,50$	$6,43 \pm 2,38$	$< 0,01$
Ширина лівої острівкової цистерни	$8,70 \pm 2,55$	$6,98 \pm 2,40$	$< 0,01$
Сумарна ширина правої та лівої острівкової цистерни	$16,98 \pm 4,60$	$13,41 \pm 4,16$	$< 0,01$
Максимальна ширина церебральної щілини в ділянці склепіння черепа	$4,89 \pm 1,67$	$3,90 \pm 1,17$	$< 0,01$
Максимальна ширина мозочкової щілини	$2,63 \pm 1,26$	$2,51 \pm 1,06$	0,512

Таблиця 3.13

Морфометрія мозку в залежності від наявності лакун, n = 293

Морфометричний показник	Наявність лакун, 68	Відсутність лакун, 225	p
Індекс Еванса	$27,53 \pm 4,25$	$27,05 \pm 3,81$	0,224
Індекс третього шлуночка	$5,94 \pm 1,78$	$4,80 \pm 1,72$	$< 0,01$
індекс Шлатенбрандта-Нюренбергера	$18,80 \pm 7,20$	$23,78 \pm 9,21$	$< 0,01$
Індекс четвертого шлуночка	$13,01 \pm 2,28$	$12,31 \pm 1,68$	0,034
Бікаудальний індекс	$16,56 \pm 3,41$	$15,10 \pm 3,49$	0,001
Шлуночковий індекс	$1,63 \pm 0,28$	$1,65 \pm 0,25$	0,207
Індекс Шеєрсмана	$4,69 \pm 0,99$	$5,32 \pm 1,21$	$< 0,01$
Число Хакмана	$59,18 \pm 9,80$	$56,33 \pm 9,19$	0,014
Ширина продольної мозкової щілини у передньому відділі	$6,18 \pm 1,64$	$5,37 \pm 1,47$	$< 0,01$

продовження таблиці 3.13

Ширина правої острівкової цистерни	8,69 ± 2,45	6,77 ± 2,47	< 0,01
Ширина лівої острівкової цистерни	9,04 ± 2,50	7,35 ± 2,52	< 0,01
Сумарна ширина правої та лівої острівкової цистерни	17,84 ± 4,40	14,13 ± 4,46	< 0,01
Максимальна ширина церебральної щілини в ділянці склепіння черепа	5,04 ± 1,85	4,12 ± 1,29	< 0,01
Максимальна ширина мозочкової щілини	2,94 ± 1,48	2,45 ± 1,02	0,004

Таблиця 3.14

Морфометрія мозку в залежності від тяжкості ЛА, n = 294

Морфометричний показник	ЛА Fazekas 3, 106	ЛА Fazekas 0- 2, 188	p
Індекс Еванса	28,42 ± 4,08	26,44 ± 3,64	< 0,01
Індекс третього шлуночка	5,95 ± 1,60	4,57 ± 1,71	< 0,01
індекс Шлатенбрандта- Нюренбергера	18,14 ± 5,51	25,15 ± 9,60	< 0,01
Індекс четвертого шлуночка	12,92 ± 2,23	12,22 ± 1,54	0,005
Бікаудальний індекс	17,32 ± 3,44	14,38 ± 3,10	0,001
Шлуночковий індекс	1,58 ± 0,24	1,68 ± 0,26	< 0,01
Індекс Шеєрсмана	4,60 ± 0,98	5,51 ± 1,18	< 0,01
Число Хакмана	61,00 ± 9,22	54,74 ± 8,71	< 0,01
Ширина продольної мозкової щілини у передньому відділі	6,28 ± 1,55	5,14 ± 1,38	< 0,01
Ширина правої острівкової цистерни	8,18 ± 2,55	6,68 ± 2,45	< 0,01

продовження таблиці 3.14

Ширина лівої острівкової цистерни	8,83 ± 2,63	7,12 ± 2,39	< 0,01
Сумарна ширина правої та лівої острівкової цистерни	17,07 ± 4,75	13,80 ± 4,25	< 0,01
Максимальна ширина церебральної щілини в ділянці склепіння черепа	4,95 ± 1,67	3,99 ± 1,26	< 0,01
Максимальна ширина мозочкової щілини	2,65 ± 1,32	2,51 ± 1,06	0,535

Таблиця 3.15

Кореляція підтипів атрофії та лікворних просторів, n = 294

Показник	Атрофія гіпокампу	Атрофія передклинку	ГКА	Внутрішня атрофія	Загальна атрофія
Індекс Еванса	0,5***	0,2*	0,3***	0,6***	0,5***
Індекс 3-го шлуночка	0,6***	0,5***	0,5***	0,7***	0,7***
Індекс Шлатенбрандта-Нюренбергера	-0,6***	-0,5***	-0,5***	-0,7***	-0,7***
Індекс 4-го шлуночка	0,2*	0,2	0,2***	0,2***	0,2***
Бікаудальний індекс	0,6***	0,3***	0,4***	0,7***	0,6***
Шлуночковий індекс	-0,4***	-0,1	-0,3***	-0,4***	-0,4***
Індекс Шеєрсмана	-0,6***	-0,3***	-0,4***	-0,7***	-0,6***
Число Хакмана	0,6***	0,3***	0,4***	0,7***	0,6***

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

Поширеність медіотемпоральної гіпокампальної атрофії у хворих із ЗМСМ, при різному ступеню тяжкості ЛА, за наявності лакун та РПВП теж відрізнялась між групами (N = 120).

За нашими даними, суттєва різниця спостерігалась у поширеності медіотемпоральної гіпокампальної атрофії між стадією 2 (максимальною) ЗМСМ та групою без ЗМСМ: у групі ЗМСМ 2 ступеню тяжкості атрофію гіпокампа спостерігали у 82,1 % хворих проти 42,3 % у групі порівняння ($p = 0,071$), при чому 3 стадію атрофії у групі ЗМСМ 2 ступеню тяжкості відмічали у 17,9 % проти 3,4 % у групі порівняння ($p < 0,001$).

Також атрофію гіпокампа частіше зустрічали у групі ЛА 3 ступеню тяжкості відносно 1-2-го (71,4 % проти 38,5 %, $p = 0,053$).

У хворих з наявністю лакун частота атрофії гіпокампа теж була вищою, але без необхідної достовірності (60,9 % проти 43,2 %, $p = 0,284$).

У хворих із розширеними ПВП на рівні базальних ядер у кількості > 21 поширеність атрофії гіпокампа була достовірно більшою у порівнянні із РПВП БЯ у кількості до 10 (73,3 % проти 38,1 %, $p = 0,009$).

Отже, атрофія гіпокампа спостерігається частіше у групі ЗМСМ, а також за тяжкого ступеню тяжкості лейкоараіозу та розширених периваскулярних просторів на рівні базальних ядер. За наявності лакун пропорція атрофії гіпокампа була теж вищою, проте без належної достовірності.

За допомогою однофакторної лінійної регресії виявлено достовірний вплив деяких морфометричних показників на ВІ у госпітальному періоді: індекс третього шлуночка, індекс Шлатенбрандта-Нюренбергера, бікаудальний індекс, ширина продольної мозкової щілини у передньому відділі, максимальна ширина церебральної щілини в ділянці склепіння черепа (відповідні b коефіцієнти: (-2,46; 95 % ДІ -4,59 – -0,32, $p = 0,024$), (0,50; 95 % ДІ 0,07 – 0,92, $p = 0,022$), (-1,68; 95 % ДІ -2,76 – -0,66), $p = 0,002$), (-3,11; 95 % ДІ -5,58 – -0,63, $p = 0,014$), (-2,94; 95 % ДІ -5,52 – -0,35, $p = 0,026$).

Після корегування за віком і статтю виявлено достовірні асоціації між індексом четвертого шлуночка та шкалою ком Глазго на момент виписки (b 0,15; 95 % ДІ 0,01 - 0,29, $p = 0,033$) та між бікаудальним індексом та ВІ на момент виписки (b -1,26; 95 % ДІ -2,43 - -0,09, $p = 0,035$).

За допомогою однофакторного регресійного аналізу виявили достовірний вплив ширини поздовжньої мозкової щілини в передній частині лобових часток (b -0,83; 95 % ДІ -1,61 - -0,05, $p = 0,037$), ширини мозкової щілини в ділянці склепіння черепа (b -0,94; 95 % ДІ -1,75 - -0,13, $p = 0,023$) на рівень когнітивних функцій за шкалою MMSE. Ширина правої та лівої острівкових цистерн у сумі була близькою до достовірності (b -0,23; 95 % ДІ -0,49 - 0,03, $p = 0,084$). Однак у багатофакторному аналізі достовірність нівелювалась. Шлуночкові індекси не мали суттєвих асоціацій з MMSE, але деякі з них були близькі до достовірності: бікаудальний індекс (b -0,31; 95 % ДІ -0,66 -0,03, $p = 0,073$), індекс Шлатенбрандта-Нюренбергера (b 0,13; 95 % ДІ -0,01 - 0,26, $p = 0,062$).

Різні види атрофії проявляли зв'язки неоднакової сили із РПВП. Так, розширення ПВП на рівні базальних ядер характеризувалось більш сильним зв'язком з внутрішньою атрофією, ніж з кортикальною. В той же час, атрофія передклинку мала більш сильний зв'язок із РПВП субкортикального рівня. Як відомо, атрофія передклинку являється раннім симптомом хвороби Альцгеймера та розвивається навіть раніше ніж атрофія гіпокампа та скроневих долей, а також область передклинку найбільш вразлива до раннього накопичення бета-амілоїду. Тобто, при розвитку бета-амілоїдного ураження мозку, першочергово страждає область передклинку, що може бути додатковим непрямим маркером бета-амілоїдної ангіопатії.

Узагальнення за матеріалами розділу 3.

Отже, за нашими даними, поширеність ЗМСМ у хворих з гострим мозковим інсультом досить висока, і становила до 73 %. І це при тому, що його фіксували за

наявності ЛА 3 ступеню тяжкості, та/або за наявності хоча б однієї лакуни чи розширених периваскулярних просторів 3 – 4 ступеню тяжкості.

Той чи інший ступінь тяжкості ЛА відмічали у 97 % хворих, з яких у 79,2 % (за даними МРТ) був другий-третій, а з них 35 % мали найтяжчий. Інші 65 % були зі ступенем тяжкості 1 та 2.

Неправильну форму лейкоараіозу фіксували у 53 % за даними МРТ та у 19,8 % осіб за даними КТ, що може відображати більш тяжкі підтипи ЗМСМ.

Наявність лакун спостерігали у 38,3 % пацієнтів за даними МРТ та у 18,4 % за даними КТ, із них множинні лакуни (2 та більше) відмічали у 14,3 % хворих за даними МРТ та у 7 % за даними КТ.

Недавні лакунарні інсульти відмічали у 31 % хворих і частина з них утворились незалежно від основного територіального інсульту, передували йому та були безсимптомними.

Мозкова атрофія мала місце у половині обстежуваних, вона є невід'ємною складовою патології мілких судин та кінцевим наслідком кумулятивного прогресуючого враження мозку.

В цілому, ознаки ЗМСМ досить поширені у когорті хворих з мозковим інсультом, що потребує уваги практичних лікарів та дослідників.

Матеріали цього розділу були викладені у наступних публікаціях:

1. Bartiuk, R.S. (2019). Cerebral small vessel disease and its impact on the course and outcome of stroke. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 36, 58-63.
2. Bartiuk, R.S., Moskovko, S. P. (2020). Cerebral perivascular spaces as an important diagnostic marker of cerebral small vessel disease and brain pathology. *Journal of Education, Health and Sport*, 10 (5), 190-206.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ПЕРІОДУ ІНСУЛЬТУ У ХВОРИХ З НАЯВНИМИ ОЗНАКАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ МІЛКИХ СУДИН МОЗКУ

4.1. Захворювання мілких судин мозку та клініко-неврологічні наслідки інсульту в госпітальному періоді

Розподіл підтипів ішемічного інсульту за критеріями TOAST представлений нижче у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Розподіл підтипів гострого ішемічного інсульту за критеріями TOAST у групі ЗМСМ та групі порівняння, n = 279

TOAST - підтип інсульту	ЗМСМ	Група порівняння
Атеротромботичний	59 (50,4 %)	75 (46,3 %)
КардіоеMBOLічний	28 (23,9 %)	43 (26,5 %)
Лакунарний	22 (18,8 %)	20 (12,3 %)
Інша відома причина	0 (0 %)	3 (1,9 %)
Криптогенний	8 (6,8 %)	21 (13,0 %)

Для діагностики лакунарного інсульту (з малим неврологічним дефіцитом) частіше застосовували МРТ без СКТ, тому і його відсоток дещо вище у групі ЗМСМ, проте дана різниця не достовірна ($p = 0,203$), як і при порівнянні інших підтипів гострого інсульту. Тому можна стверджувати про однаковий розподіл між групою ЗМСМ та групою порівняння та можливість подальшого їх порівняння.

Середній вік хворих із ЗМСМ становив ($65,8 \pm 8,3$) років, що достовірно вище, ніж у групі без ЗМСМ ($58,9 \pm 10,4$, $p < 0,001$). Об'єм вогнища у хворих із ЗМСМ був достовірно більшим ($49,8 \pm 85,8$ проти $28,8 \pm 52,1$ мл., $p = 0,041$).

Ступінь тяжкості набряку мозку також ($1,3 \pm 1,4$ проти $0,96 \pm 1,12$, $p = 0,018$), частотний розподіл ступеню тяжкості набряку мозку представлено у табл. 4.2.

Пацієнти із наявним ЗМСМ проводили у стаціонарі достовірно більшу кількість ліжко-днів ($10,1 \pm 4,6$ проти $8,9 \pm 3,7$, $p = 0,027$, середня різниця 1,18; 95 % ДІ 0,198 - 2,151).

Показники ШКГ, NIHSS, mRS, BI, MMSE представлені у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху (ІКР).

Рівень свідомості за шкалою ком Глазго на момент вступу не відрізнявся між групами, проте у проміжному періоді та на момент виписки був достовірно нижчим у групі хворих із наявним ЗМСМ: медіана групи ЗМСМ - 15; (ІКР 14 – 15) проти медіана групи порівняння - 14; ІКР (12 – 15), $p = 0,012$ у проміжному періоді та медіана групи ЗМСМ - 15; (ІКР 14 – 15) проти медіана групи порівняння - 15; ІКР (14 – 15), $p = 0,006$ на момент виписки. У середніх значеннях: ($13,3 \pm 1,8$ проти $14,0 \pm 2,4$, $p = 0,012$, середня різниця 0,676; 95 % ДІ 0,175 - 1,178) та ($13,7 \pm 1,6$ проти $14,4 \pm 2,9$, $p = 0,006$, середня різниця 0,734; 95 % ДІ 0,209 - 1,258) відповідно.

Ступінь неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS достовірно відрізнявся між групами як на момент вступу, так і на момент виписки та був вищим у групі ЗМСМ: 11 (7 – 15) проти 13 (9 – 17), $p = 0,01$ на момент вступу та 4 (2 – 8) проти 8 (3 – 13) на момент виписки, $p < 0,001$. До того ж, як видно із статистичних даних, різниця на момент вступу та виписки збільшувалась у сторону ЗМСМ (2 проти 4).

Ступінь інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна на момент вступу не відрізнявся між групами. Проте на момент виписки був достовірно вищим у групі із ЗМСМ 2 (1 – 4) проти 3 (2 – 4), $p < 0,001$. Рівень повсякденної активності за індексом Бартел на момент виписки був достовірно нижчим у групі ЗМСМ: 90 (55 – 100) проти 50 (25 – 90), $p < 0,001$.

Рівень когнітивних функцій за шкалою MMSE на момент виписки був достовірно нижчим у групі ЗМСМ: 25 (16 – 28) проти 20 (4 – 26), $p < 0,001$. Індекс маси тіла не відрізнявся між групами. Інші дані представлені у наступних таблицях.

Таблиця 4.2

Частотний розподіл ступеню тяжкості набряку мозку у групі ЗМСМ та групі порівняння, n = 291

Наявність ЗМСМ	Ступінь тяжкості набряку на даними МРТ та КТ					
	0	1	2	3	4	5
ні	79 (48%)	42 (25%)	28 (17%)	7 (4%)	1 (1%)	7 (4%)
так	47 (37%)	28 (22%)	38 (30%)**	3 (2%)	1 (1%)	10 (8%)

** $p < 0,01$ (при порівнянні двох груп з однаковим ступенем тяжкості набряку)

Як видно з таблиці 4.2, за наявності ЗМСМ набряк мозку 2-5 ступеню тяжкості зустрічався частіше відносно мінімального ступеню тяжкості 0-1 (40,9 % проти 26,5 %, $p < 0,05$).

Характеристики АТ та його варіабельності для ЗМСМ та групи порівняння наведені у табл. 4.3, проте детальний їх аналіз проведено у розділі 4.4. Ряд клінічних показників перебігу госпітального періоду інсульту наведено у табл. 4.4.

Таблиця 4.3

Показники АТ та його варіабельності у групі ЗМСМ та групі порівняння, n = 161

Показник	група ЗМСМ, n = 77	Група порівняння, n = 84	p
САТ, вступ	167,18 ± 26,54	160,00 ± 27,96	0,015
ДАТ, вступ	94,52 ± 11,30	93,73 ± 12,23	0,625
Середній САТ	136,54 ± 10,97	131,93 ± 12,13	0,014
Середній ДАТ	82,13 ± 5,05	81,04 ± 6,04	0,229
Коефіцієнт варіації САТ	0,12 ± 0,03	0,11 ± 0,03	0,06
Коефіцієнт варіації ДАТ	0,11 ± 0,03	0,10 ± 0,03	0,129
SD САТ	16,04 ± 4,31	14,29 ± 4,95	0,018
SD ДАТ	8,97 ± 2,15	8,26 ± 2,52	0,056

Як видно з табл. 4.3, достовірною була різниця показників САТ при вступі та середній САТ, що передбачувано, так як однією з найчастіших форм ЗМСМ є саме гіпертензивний артеріосклероз. А також реакція параметрів АТ на гостру мозкову катастрофу у хворих із ЗМСМ може бути більш виразною. Достовірною також виявились різниця показника варіабельності АТ, як стандартне відхилення САТ. Різниця коефіцієнту варіації САТ та SD ДАТ щільно наближались до достовірності. Відповідно, додатковим фактором розвитку патологічних змін мілких судин мозку, окрім рівня АТ, може бути і його варіабельність.

При чому неконтрольованість АТ (за необхідності у додатковому призначенні ургентних гіпотензивних препаратів) у госпітальному періоді достовірно частіше спостерігали у групі ЗМСМ (27,6 % проти 17,7 %, $p = 0,047$). До того ж, відсоток пацієнтів з підвищеною варіабельністю АТ протягом госпітального періоду у групі ЗМСМ склав 84,8 % проти 57,6 % у групі порівняння, $p < 0,01$, при чому пацієнти першої групи потребували більш тривалого часу її стабілізації (варіативність АТ у групі ЗМСМ до 24 год., до 72 год. та > 72 год. відмічали у 32,9 %, 21,5 %, 30,4 % відповідно, у групі порівняння - 29,4 %, 10,6 % та 17,6 % відповідно, але різниця між ними без належної достовірності ($p = 0,699$; 0,096; 0,133 відповідно).

З лабораторних показників у групі ЗМСМ достовірно відрізнялись фібриноген, сечовина, креатинін. Більш детальний аналіз взаємозв'язків між біохімічними змінами та ЗМСМ представлений у розділі 4.6.

Із супутніх захворювань, достовірно вищими у групі ЗМСМ були гіпертонічна хвороба (99,2 % проти 86,3 %, $p < 0,001$), облітеруючий атеросклероз судин ніг (6,3 % проти 1,2 %, $p = 0,023$) та хронічні захворювання легень (22,4 % проти 11,7 %, $p = 0,014$). До того ж, у групі ЗМСМ хворі частіше мали інсульт в анамнезі (35,5 % проти 15,9 %, $p < 0,001$). Таким чином, кумулятивне навантаження інших супутніх патологій в групі пацієнтів з наявними ознаками ЗМСМ достовірно вище.

Таблиця 4.4

Клінічні показники у групі ЗМСМ та групі порівняння, n = 293

Показник	Група ЗМСМ, n = 157	Група порівняння, n = 126	p
Зондове харчування	44,6 %	22,1 %	< 0,001
Тривалість зондового харчування	11,1 ± 4,5	6,8 ± 4,0	< 0,001
Наявність афазії	38,6 %	38 %	0,924
Наявність ускладнень	39,8 %	19,5 %	< 0,001
Делірій	6,4 %	5,1 %	0,638
Нестабільна динаміка лейкоцитозу	48,4 %	31,6 %	0,004
Нестабільна динаміка температури тіла	38,3 %	15,5 %	< 0,001
Індекс коморбідності Чарлсона (середнє значення)	2,1 ± 1,1	1,6 ± 1,0	< 0,001

Як видно з таблиці 4.4, хворі із ЗМСМ частіше потребували зондового харчування (і довше на ньому перебували - $11,5 \pm 4,5$ днів проти $6,8 \pm 4,0$, $p < 0,001$). Частіше мали ускладнення та нестабільні показники лейкоцитозу та температури тіла у госпітальному періоді, а також характеризувались підвищеним індексом коморбідності Чарлсона [71].

Вищенаведені дані були отримані при аналізі даних усіх пацієнтів незалежно від розміру вогнища та віку. Але дані змінні також відрізнялись між групами. Тобто, вкрай великі розміри інсультного вогнища були частіше у пацієнтів з наявним ЗМСМ. Можна припустити, що це могло вплинути на клініко-неврологічні наслідки, проте подальший статистичний аналіз (без різниці у розмірі вогнища та віку) показав схожі результати.

При кореляційному аналізі було знайдено зв'язки помірної сили між більшістю нейровізуалізаційних ознак ЗМСМ та клініко-неврологічними наслідками інсульту в гострому періоді ($r = 0,3 - 0,4$, $p < 0,05$), окрім форми

глибокого ЛА, кількості лакун, діаметру лакун та розміру лакун (табл. А.1., А.2. у додатку).

Для аналізу впливу окремих компонентів ЗМСМ на перебіг інсульту в госпітальному періоді ми розподілили хворих по групах в залежності від наявності лакун, ступеню тяжкості ЛА, мозкової атрофії та РПВП. Дані нейровізуалізаційні показники окремо теж мали вплив на наслідки інсульту в гострому періоді (табл. 4.5 - 4.7).

Таблиця 4.5

Порівняння клініко-неврологічних характеристик інсульту в госпітальному періоді в залежності від наявності лакун, n = 294

Показник	Наявність лакун, медіана (ІКР), n = 68	Відсутність лакун, медіана (ІКР), n = 225	p
Кількість ліжко-днів	10 (7,75 – 13)	9 (6 – 11)	0,003
ШКГ при вступі	14 (13 – 15)	14 (13 – 15)	0,846
ШКГ проміжний	15 (13 – 15)	15 (13,75 – 15)	0,557
ШКГ виписки	15 (14 – 15)	15 (14 – 15)	0,293
NIHSS вступ	12 (6,75 – 17)	11 (8 – 16)	0,727
NIHSS виписки	7 (3 – 12,25)	5 (2 – 10)	0,017
mRS вступ	4 (3 – 5)	4 (4 – 5)	0,899
mRS виписки	3 (2 – 4)	3 (1 – 4)	0,01
Індекс Бартел виписки	47,5 (30 – 85)	80 (45 – 100)	< 0,001
MMSE	20,5 (5 – 26)	24 (13,25 – 28)	0,02

Таблиця 4.6

**Порівняння та клініко-неврологічних характеристик інсульту в
госпітальному періоді в залежності ступеню тяжкості ЛА, n = 294**

Показник	ЛА легкий-середній, медіана (ІКР), n = 188	ЛА тяжкий, медіана (ІКР), n = 106	p
Кількість ліжко- днів	9 (6 – 11)	9 (7 – 12)	0,171
ШКГ при вступі	14 (13 – 15)	14 (13 – 15)	0,375
ШКГ проміжний	15 (14 – 15)	14 (12 – 15)	0,015
ШКГ виписки	15 (14 – 15), 14,5 ± 1,1	15 (14 – 15), 13,8 ± 2,4	0,042
NIHSS вступ	11 (7 – 15)	13 (9 – 17,75)	0,006
NIHSS виписки	5 (2 – 9)	8 (3 – 13)	< 0,001
mRS вступ	4 (4 – 5)	4 (4 – 5)	0,166
mRS виписки	2 (1 – 4)	3 (2 – 4)	< 0,001
Індекс Бартел виписки	85 (50 – 100)	50 (21,25 – 90)	< 0,001
MMSE	25 (15 – 29)	21 (4,25 – 26)	< 0,001

Таблиця 4.7

**Порівняння та клініко-неврологічних характеристик інсульту в
госпітальному періоді в залежності від ступеню тяжкості атрофії, n = 291**

Показник	Загальна атрофія ступеню тяжкості 0-2, n = 255	Загальна атрофія ступеню тяжкості 3-4, n = 37	p
Кількість ліжко- днів	9 (6 – 11)	11 (9 – 13)	< 0,001
ШКГ при вступі	14 (13 – 15)	14 (12 – 15)	0,511
ШКГ проміжний	15 (14 – 15)	14 (12 – 15)	0,088
ШКГ виписки	15 (14 – 15)	15 (13 – 15)	0,16
NIHSS вступ	11 (8 – 16)	13 (9 – 17)	0,421
NIHSS виписки	5 (2 – 10)	8 (4 – 12)	0,02
mRS вступ	4 (4 – 5)	4 (4 – 5)	0,377

Продовження таблиці 4.7

mRS виписки	3 (1 – 4)	4 (2 – 4)	0,042
Індекс Бартел виписки	77,5 (45 – 100)	55 (20 – 80)	0,008
MMSE	24 (13 – 28)	20 (4 – 25)	0,016

Як видно з таблиць 4.5 - 4.7, хворі з наявністю лакун, тяжкого ступеню ЛА та більш вираженою загальною атрофією проводили більшу кількість ліжкоднів у стаціонарі та характеризувались гіршими показниками відновлення неврологічних функцій як на момент виписки, так і навіть у проміжному періоді госпіталізації. До того ж, дані пацієнти мали нижчий рівень когнітивних функцій у госпітальному періоді інсульту. При порівнянні РПВП першого та третього-четвертого квартилю, достовірну різницю отримано лише для рівня БЯ-регіону для MMSE: 25,5 (10,75 – 28) проти 16 (7,5 – 22,5), $p = 0,038$. Різниця ВІ на момент виписки вкрай наближалась до достовірності: 72,5 (50 – 100) проти 50 (27,5 – 65), $p = 0,051$.

Кореляційний аналіз показав наявність кореляцій між ступенем тяжкості лейкоараіозу, кількістю лакун та тяжкістю стану хворих із ЗМСМ у госпітальному періоді. Різниця у тяжкості стану прогресивно збільшувалась у групі ЗМСМ залежно від його тяжкості.

Регресійний мультифакторіальний аналіз, скоректований за віком, статтю, об'ємом інсультного вогнища, місцем проживання, історією ГХ, ІХС, ЧМТ, ЦД, варикозу, облітеруючого атеросклерозу, хронічних хвороб нирок, легень, ШКТ, інших ендокринних порушень, анамнезом інсультів, курінням, зловживанням алкоголю показав, що хворі з наявним ЗМСМ мають достовірно тяжчий неврологічний дефіцит на момент виписки за шкалою NIHSS відносно групи порівняння (коефіцієнт регресії b 1,31; 95 % ДІ 0,09 – 2,52, $p = 0,035$). Іншим достовірним фактором, що впливав на тяжкість NIHSS при виписці, очікувано, був розмір основного інсультного вогнища. Інші фактори, як вік, стать, наявність різноманітних хвороб в анамнезі, куріння та ін. не мали достовірної значимості.

Мультифакторіальний аналіз із таким ж коваріатами показав залежність індексу Бартел на момент виписки від розміру інсультного вогнища (b -0,32 (95 % ДІ -0,39 — -0,26, $p < 0,001$), наявності ЗМСМ (b -13,47; 95 % ДІ -20,99 — -5,93, $p < 0,001$) та хронічних захворювань нирок (b -17,03; 95 % ДІ -32,49 — -1,57, $p = 0,031$).

Фактор наявності ЗМСМ не впливав на mRS на момент вступу, проте впливав на mRS на момент виписки (b 0,44; 95 % ДІ 0,05 — 0,82, $p = 0,028$).

Мультифакторіальний статичний аналіз впливу окремих нейровізуалізаційних ознак ЗМСМ, як ступінь тяжкості ЛА, наявність лакун, ступінь тяжкості атрофії на тяжкість неврологічного дефіциту у госпітальному періоді, скоректованих за віком, статтю, об'ємом інсультного вогнища, місцем проживання, історією ГХ, ІХС, ЧМТ, ЦД, варикозу, облітеруючого атеросклерозу, хронічних хвороб нирок, легень, ШКТ, інших ендокринних порушень, анамнезом інсультів, курінням, зловживанням алкоголю показав, що на рівень NIHSS при вступі впливав лише об'єм основного інсультного вогнища (b 0,05; 95 % ДІ 0,03 — 0,06, $p < 0,001$). Проте на момент виписки рівень NIHSS залежав, окрім розміру вогнища, від ступеню тяжкості ЛА за шкалою Fazekas 3 (у порівнянні із ЛА Fazekas 0) (b 3,99; 95 % ДІ 0,52 — 7,48, $p = 0,024$).

Індекс Бартел на момент виписки також залежав від розміру інсультного вогнища (b -0,33; 95 % ДІ -0,39 — -0,26, $p < 0,001$), хронічних захворювань нирок (b -19,81; 95 % ДІ -35,98 — -3,63, $p = 0,017$), ступеню тяжкості ЛА за шкалою Fazekas 3 (у порівнянні із ЛА Fazekas 0) (b -28,66; 95 % ДІ -50,01 — -7,31, $p = 0,009$).

Ступінь інвалідизації за шкалою mRS на момент вступу залежав від об'єму інсультного вогнища (b 0,004; 95 % ДІ 0,002 — 0,006, $p < 0,001$) та зловживання алкоголем (b 0,42; 95 % ДІ 0,02 — 0,81, $p = 0,04$), а на момент виписки - як від об'єму інсультного вогнища (b 0,011; 95 % ДІ 0,008 — 0,014, $p < 0,001$), так і ступеню тяжкості ЛА за шкалою Fazekas 3 (у порівнянні із ЛА Fazekas 0) (b 1,17; 95 % ДІ 0,20 — 2,14, $p = 0,018$), ступеню тяжкості ЛА за шкалою Fazekas 2 (у порівнянні із ЛА Fazekas 0) (b 0,92; 95 % ДІ 0,02 — 1,83, $p = 0,046$).

Лінійна регресія з коваріатами вік, стать, розмір вогнища, нестабільна динаміка температури тіла, лейкоцитозу та АТ виявила незалежний вплив ЗМСМ

на тяжкість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на момент виписки (b 1,42; 95 % ДІ 0,30 – 2,24, p = 0,013). До того ж, з вищезгаданих коваріат достовірні асоціації мали нестабільна динаміка лейкоцитозу, температури та об'єм інсультного вогнища (рис. Б.1 у додатку).

Серед окремих ознак ЗМСМ, тип ЛА впливав на індекс Бартел при виписці, а саме зливний з глибоким (b 53,22; 95 % ДІ 0,51 — 105,93, p = 0,048) та перивентрикулярний з глибоким (b 57,45; 95 % ДІ 9,63 — 105,27, p=0,02) відносно перивентрикулярного. Інші характеристики компонентів ЗМСМ, як локалізація ЛА, форма ЛА, розмір лакун, локалізація лакун, різні підтипи атрофії мозку, розширення ПВП не мали достовірного впливу на тяжкість інсульту в госпітальному періоді.

У підсумку, пацієнти із наявним ЗМСМ характеризувались нижчим потенціалом відновлення неврологічних функцій протягом госпітального періоду.

4.2. Захворювання мілких судин мозку та ішемічна пенумбра

При аналізі впливу ЗМСМ та його ознак на ранні ішемічні зміни мозку у терапевтичному вікні перед тромболітичною терапією, було виявлено достовірну різницю у балах за шкалою ASPECTS (у поєднанні ASPECTS з pc-ASPECTS) з нижчим результатом при наявності ЗМСМ, лакун та тяжкого ступеню лейкоараіозу (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Порівняння пре-ішемічних змін у терапевтичному вікні ТЛТ за шкалою ASPECTS за наявності ЗМСМ, лакун та тяжкого ступеню ЛА, n = 179

Показник	Бали за шкалою ASPECTS	p
Наявність ЗМСМ так, n = 70 ні, n = 109	медіана 9 (7 – 10), середнє 8,4 ± 1,3 медіана 10 (8 – 10), середнє 9,1 ± 1,1	0,002
Наявність лакун так, n = 26 ні, n = 152	медіана 8 (7 – 9,75), середнє 7,9 ± 2,0 медіана 9 (8 – 10), середнє 9,0 ± 1,2	0,004
Ступінь тяжкості ЛА тяжкий, n = 64 легкий-середній, n = 115	медіана 9 (8 – 10), середнє 8,5 ± 1,6 медіана 9 (7,75 – 10), середнє 9,0 ± 1,2	0,031

Отже, за наявності ЗМСМ, включаючи лакуни чи тяжкий ступінь ЛА, швидкість розвитку ранніх ішемічних змін мозкової тканини у межах терапевтичного вікна тромболітичної терапії виявилась більшою.

При порівнянні об'єму (вогнища) непрямих пре-ішемічних змін перед ТЛТ, більший розмір виявився теж у групі ЗМСМ (7,6 ± 24,2 проти (3,6 ± 8,0) мл., p = 0,016).

При регресійному аналізі з коваріатами вік, стать, час від захворювання до проведення ТЛТ та ступеню неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS перед ТЛТ серед ознак ЗМСМ наявність лакун незалежно впливала на бал за шкалою ASPECTS (тобто на ранню ішемізацію) (коефіцієнт регресії b -0,76; 95 % ДІ -1,21 - -0,31, p < 0,001) (разом з рівнем NIHSS) (рис. Б.2 у додатку), 2 ступінь (тобто найтяжчий) ЗМСМ (без урахування атрофії) відносно відсутності ЗМСМ (b -0,78; 95 % ДІ -1,3 - -0,22, p = 0,007), 3 ступінь тяжкості ЗМСМ (з урахуванням атрофії) відносно відсутності ЗМСМ (b -2,05; 95 % ДІ -3,30 - -0,76, p = 0,002), другий ступінь тяжкості внутрішньої атрофії відносно її відсутності (b -1,5; 95 % ДІ -2,6 - -0,5, p = 0,002), 4 ступінь тяжкості загальної атрофії відносно її відсутності (b -6,8; 95% ДІ -8,7 - -4,9, p < 0,001), ступінь тяжкості ЛА за шкалою Fazekas та кортикальна атрофія не мали достовірного впливу у даній регресійній моделі.

Також у хворих із ЗМСМ ми спостерігали достовірно більший ступінь набряку мозку перед проведенням тромболізісу за даними СКТ, що свідчить про обмежену здатність судин регулювати водно-електролітний обмін (табл. 4.9).

Таблиця. 4.9.

**Частотний аналіз ступеню тяжкості набряку до ТЛТ за наявності
ЗМСМ, n = 181**

Ступінь набряку до ТЛТ	Відсутність ЗМСМ	Наявність ЗМСМ
0	72 (64,9 %)	32 (45,7 %)*
1	32 (28,8 %)	29 (41,4 %)
2	7 (6,3 %)	8 (11,4 %)
3	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)

* p < 0,05

Отже, ЗМСМ та його ознаки сприяють більш швидкому прогресуванню ішемічної пенумбри та ішемізації мозкової тканини у зоні мозкового інфаркту.

4.3. Вплив захворювання мілких судин мозку на результати тромболітичної терапії та прогноз лікування

Безпосередній результат ТЛТ у госпітальному періоді виявився залежним від наявності ЗМСМ (табл. 4.10).

**Частотний аналіз результату ТЛТ у госпітальному періоді за наявності
ЗМСМ, n = 185**

Результат ТЛТ	Відсутність ЗМСМ	Наявність ЗМСМ
Позитивний	93 (83,8 %)	39 (52,7 %) ^{***}
Без змін	16 (14,4 %)	27 (36,5 %) ^{***}
Негативний	2 (1,8 %)	8 (10,8 %) [*]

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

За допомогою мультиноміальної логістичної регресії, скоректованої за віком, статтю, тяжкістю неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на момент вступу ми виявили, що у групі ЗМСМ шанси отримати гірший результат від ТЛТ підвищені, а саме - отримати відсутність результату ТЛТ відносно позитивного (ВШ 3,6; 95 % ДІ 1,5 – 8,4, $p = 0,003$), а також негативний відносно позитивного (ВШ 6,4; 95 % ДІ 1,1 – 38,1, $p = 0,042$).

Отже, наявність ЗМСМ знижує вірогідність отримати позитивний результат при ТЛТ у госпітальному періоді, а також підвищує вірогідність отримати негативний.

До того ж, на негативний результат ТЛТ безпосередньо після процедури незалежно від віку, статі, NIHSS при вступі, наявності ЗМСМ впливали фібриноген (ВШ 1,0006; 95 % ДІ 1,0001 – 1,0012, $p = 0,045$) та креатинін (ВШ 1,01881; 95 % ДІ 1,00027 – 1,03770, $p = 0,047$).

Також у групі ЗМСМ ми спостерігали більшу кількість ускладнень, в особливості - геморагічної трансформації (табл. 4.11).

Таблиця. 4.11

Частотний аналіз ускладнень ТЛТ за наявності ЗМСМ, n = 185

Ускладнення ТЛТ	Відсутність ЗМСМ	Наявність ЗМСМ
Немає	107 (96,4 %)	64 (86,5 %)***
Кровотеча ясен	3 (2,7 %)	2 (2,7 %)
Геморагічна трансформація	1 (1 %)	7 (9,5 %)**
Інші кровотечі	0 (0 %)	1 (1,3 %)

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

В цілому, частота геморагічних трансформацій була вищою у групі ЗМСМ, в тому числі симптоматичних (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Частотний аналіз ускладнень ТЛТ у вигляді геморагічної трансформації за наявності ЗМСМ, n = 185

Геморагічна трансформація ТЛТ	Група порівняння	ЗМСМ
Ні	103 (92,8 %)	55 (74,3 %)***
Просякання	6 (5,4 %)	13 (17,6 %)***
Інсульт-гематома	2 (1,8 %)	6 (8,1 %)*

Також у групі ЗМСМ частіше виникала необхідність корекції АТ перед ТЛТ (табл. 4.13).

Таблиця. 4.13

Частотний аналіз необхідності корекції АТ за наявності ЗМСМ, n = 185

Корекція АТ перед ТЛТ	Група порівняння	ЗМСМ
Так	26 (23,4 %)	28 (37,8 %)*
Ні	85 (76,6 %)	46 (62,2 %)*

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Вище ми представили результати, що ішемічна пенумбра у хворих із ЗМСМ нарастає швидше, тому припустили, що вірогідність негативного результату ТЛТ підвищується при більш подовженому терапевтичному вікні (4,5 годин відносно 3), проте ні порівняння груп, ні частотний аналіз, ні регресійний аналіз не підтвердили дане припущення. Тобто, ЗМСМ не впливало на наслідок ТЛТ в аспекті часу терапевтичного вікна, в тому числі у середньостроковій перспективі (рис. Б. 15 у додатку).

Мультифакторіальний аналіз виживаності з урахуванням системного тромболізісу та ЗМСМ не виявив достовірного його впливу на смертність в залежності від ЗМСМ. Результати представлені на рис. 4.1.

Survival: HR (95% CI, p-value)

Наявність ЗМСМ	ні	-	
	так	3.28 (1.58-6.81, p=0.001)	
ТЛТ	ні	-	
	так	0.85 (0.43-1.67, p=0.642)	
Анамнез інсультів	ні	-	
	так	1.18 (0.62-2.23, p=0.621)	
Вік	-	1.47 (1.00-2.16, p=0.052)	
Об'єм вогнища	-	2.71 (2.06-3.56, p<0.001)	
ІМТ	-	1.03 (0.97-1.09, p=0.360)	
Індекс Чарлсона	-	1.27 (0.97-1.66, p=0.078)	

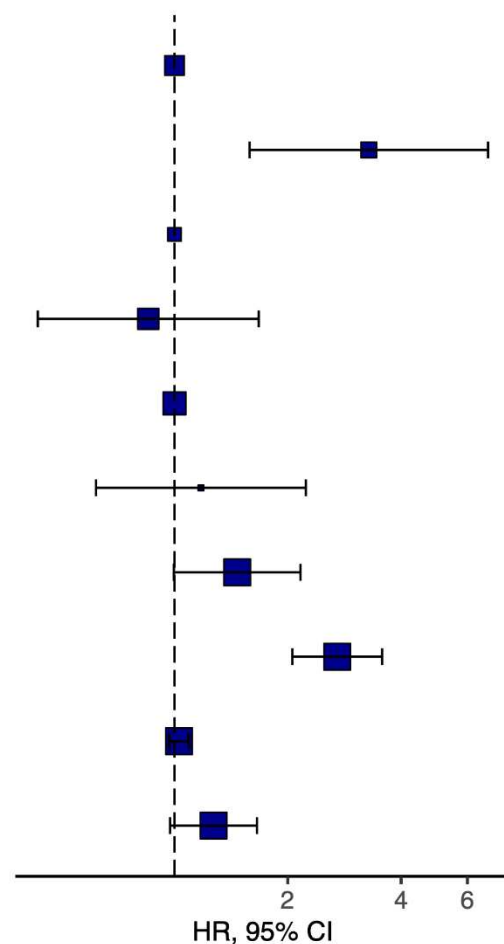


Рис. 4.1. Форест-діаграма багатфакторного аналізу виживаності після тромболітичної терапії (ТЛТ) за наявності ЗМСМ

Тобто, з урахуванням даних змінних, достовірно на виживаність впливали лише наявність ЗМСМ та розмір вогнища. Наближені до достовірних значень вік та індекс коморбідності Чарлсона.

Використання різноманітних препаратів у госпітальному періоді та після виписки (не враховуючи стандартну профілактичну терапію) не мало достовірного впливу на виживаність до 5-ти років (але антидепресанти вкрай наблизились до рівня достовірності та майже в два рази зменшували вірогідність смерті (ВР 0,46; 95 % ДІ 0.20 - 1.03, $p = 0,059$)), окрім ургентних гіпотензивних та вазопресорів, які впливали негативно (що відображає нестабільність стану у госпітальному періоді) (рис. Б.17 у додатку).

Ургентні гіпотензивні та вазопресори в госпітальному періоді (що відображає нестабільність стану) негативно впливали на наслідок, а використання антидепресантів - позитивно: ВШ на 90-й день (0,5; 95 % ДІ 0,26 - 0,98, $p = 0,045$, ВШ на рік (0,38; 95 % ДІ 0,17 - 0,88, $p = 0,024$), ВШ на 3 роки (0,49; 95 % ДІ 0,23 - 1,03, $p = 0,059$). Інші препарати не мали достовірної значимості (рис. Б.18 - Б.20 у додатку).

Вірогідно, досить мала кількість випадків негативного результату ТЛТ у госпітальному періоді нівелює достовірність результатів у довготривалій перспективі. Що потребує набагато більшої вибірки хворих з ТЛТ.

В цілому, системний тромболізис не мав негативного впливу на наслідки інсульту та виживаність у хворих із ЗМСМ.

4.4. Захворювання мілких судин мозку та варіабельність артеріального тиску у гострому періоді інсульту

Кореляційний аналіз показників варіабельності АТ та нейровізуалізаційних ознак ЗМСМ показав наступні зв'язки: загальна тяжкість ЗМСМ та середній САТ ($r = 0,2$, $p = 0,015$), загальна тяжкість ЗМСМ та SD САТ ($r = 0,2$, $p = 0,039$), загальна тяжкість ЗМСМ та САТ при вступі ($r = 0,125$, $p = 0,035$).

Ламкість мозку та середній САТ ($r = 0,2$, $p = 0,011$), ламкість мозку та SD САТ ($r = 0,2$, $p = 0,046$), ламкість мозку та САТ при вступі ($r = 0,152$, $p = 0,035$).

Ступінь тяжкості лейкоараіозу та середній систолічний артеріальний тиск ($r = 0,3$, $p < 0,001$), ступінь тяжкості ЛА та SD САТ ($r = 0,3$, $p < 0,001$), ступінь тяжкості ЛА та коефіцієнт варіації систолічного артеріального тиску ($r = 0,3$, $p = 0,01$), ступінь тяжкості ЛА та середній діастолічний АТ ($r = 0,2$, $p = 0,039$), ступінь тяжкості ЛА та САТ при вступі ($r = 0,2$, $p = 0,011$).

Неправильна форма ЛА та САТ при вступі ($r = 0,2$, $p = 0,02$).

Розширення ПВП на рівні базальний ядер та середній САТ ($r = 0,3$, $p = 0,002$), розширення ПВП на рівні базальний ядер та SD САТ ($r = 0,2$, $p = 0,041$), розширення ПВП на рівні базальний ядер та середній ДАТ ($r = 0,3$, $p = 0,008$).

Загальний ступінь тяжкості розширення ПВП та середній САТ ($r = 0,3$, $p = 0,005$), загальний ступінь тяжкості розширення ПВП та SD САТ ($r = 0,2$, $p = 0,034$), загальний ступінь тяжкості розширення ПВП та середній ДАТ ($r = 0,2$, $p = 0,011$).

Усі інші нейровізуалізаційні характеристики ЗМСМ, як наявність лакун, кількість лакун, тип ЛА, кортикальна, гіпокампальна та внутрішня атрофії, тип атрофії, розширення ПВП субкортикально, недавні лакунарні інсульти не мали асоціацій із параметрами варіабельності АТ.

При порівнянні показників варіабельності АТ між групами отримано наступні результати (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Порівняння показників варіабельності АТ між групою ЗМСМ та групою порівняння, n = 161

Показник	ЗМСМ, n = 77	Група порівняння, n = 84	p
Середній САТ	136,54 ± 10,97	131,93 ± 12,13	0,012
SD САТ	16,04 ± 4,31	14,29 ± 4,95	0,017

продовження таблиці 4.15

Коефіцієнт варіації САТ	0,12 ± 0,03	0,11 ± 0,03	0,059 (U-test 0,035)
Середній ДАТ	82,13 ± 5,05	81,04 ± 6,04	0,216
SD ДАТ	8,97 ± 2,15	8,26 ± 2,52	0,046
Коефіцієнт варіації ДАТ	0,10 ± 0,03	0,11 ± 0,03	0,11

При дисперсійному аналізі (ANOVA) з апостеріорними тестами Тьюке (Post-Hoc Tukey Test) було виявлено наступні достовірні відмінності параметрів АТ та його варіабельності (представлені середні значення ± SD та їх середня різниця) (табл. 4.15 - 4.18).

Таблиця 4.15

**Різниця середнього САТ (мм. рт. ст.) в залежності від ступеню тяжкості ЛА,
n = 161**

Показник	Fazekas 0 123,7 ± 15,4	Fazekas 1 127,2 ± 11,1	Fazekas 2 136,1 ± 10,5	Fazekas 3 136,4 ± 10,6
Fazekas 0 123,7 ± 15,4	x	3,50	12,41	12,71
Fazekas 1 127,2 ± 11,1		x	8,90**	9,20**
Fazekas 2 136,1 ± 10,5			x	0,30
Fazekas 3 136,4 ± 10,6				x

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

Як видно з таблиці 4.15, достовірні відмінності у рівні середнього САТ були між Fazekas 2 та Fazekas 1, Fazekas 3 та Fazekas 1. Так як пацієнтів із Fazekas 0 було лише декілька, достовірних даних тут не отримано.

Таблиця 4.16

Різниця SD САТ (мм. рт. ст.) в залежності від ступеню тяжкості ЛА,

n = 161

Показник	Fazekas 0	Fazekas 1	Fazekas 2	Fazekas 3
	9,8 ± 3,8	13,0 ± 3,7	15,8 ± 4,9	15,9 ± 4,5
Fazekas 0 9,8 ± 3,8	x	3,23	6,09*	6,13*
Fazekas 1 13,0 ± 3,7		x	2,86*	2,92*
Fazekas 2 15,8 ± 4,9			x	0,06
Fazekas 3 15,9 ± 4,5				x

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

Як видно з таблиці 4.16, достовірні відмінності у рівні середнього ДАТ були між Fazekas 2 та Fazekas 0-1, Fazekas 3 та Fazekas 0-1.

Таблиця 4.17

Різниця середнього систолічного артеріального тиску (мм. рт. ст.) в залежності від ступеню тяжкості РПВП БЯ, n = 112

Показник	РПВП БЯ 1 – 10 129,9 ±14,1	РПВП БЯ 11 – 20 135,1 ± 11,0	РПВП БЯ 21 – 40 141,5 ± 9,4
РПВП БЯ 1 – 10 129,9 ±14,1	x	5,25	11,57*
РПВП БЯ 11 – 20 135,1 ± 11,0		x	6,32
РПВП БЯ 21 – 40 141,5 ± 9,4			x

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

Як видно з таблиці 4.17, достовірні відмінності у рівні середнього САТ були зафіксовані між РПВП БЯ у кількості 21 - 40 та РПВП БЯ у кількості 1 - 10.

Таблиця 4.18

Різниця середнього ДАТ (мм. рт. ст.) в залежності від ступеню тяжкості РПВП БЯ, n = 112

Показник	РПВП БЯ 1 – 10 80,1 ± 7,0	РПВП БЯ 11 – 20 82,1 ± 5,1	РПВП БЯ 21 – 40 85,0 ± 3,6
РПВП БЯ 1 – 10 80,1 ± 7,0	x	2,02	4,88*
РПВП БЯ 11 – 20 82,1 ± 5,1		x	2,86
РПВП БЯ 21 – 40 85,0 ± 3,6			x

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

Як видно з таблиці 4.18, достовірні відмінності у рівні середнього ДАТ були зафіксовані між РПВП БЯ у кількості 21 - 40 та РПВП БЯ у кількості 1 - 10.

Отже, зміни характеристик АТ відіграють ключову роль у формуванні ЗМСМ, особливо лейкоараіозу та РПВП на рівні базальних ядер, що може бути патогномонічною комбінацією гіпертензивного артеріолосклерозу. Проте лакуни та мозкова атрофія мають більш ширше поле причин розвитку, пов'язане не тільки з параметрами АТ.

4.5. Захворювання мілких судин мозку та стеноз прецеребральних артерій

При біноміальній мультифакторіальній логістичній регресії ми виявили зв'язок рівня стенозу прецеребральних артерій та наявності ЗМСМ, відношення шансів, скоректоване за віком та статтю (на 1 % стенозу) (ВШ 1,014; 95 % ДІ 1,003 – 1,022, $p = 0,015$) (Рис. Б.3 у додатку).

Тобто, скоректоване ВШ становить 1,014 на 1 %. А, наприклад, при різниці стенозу у 50 %, відношення шансів становитиме 2,01, тобто у 2 рази збільшиться вірогідність розвитку ЗМСМ.

Достовірних асоціацій між наявністю лакун та стенозом прецеребральних артерій не було знайдено (скоректоване відношення шансів 1,01, 95 % ДІ 0,99 – 1,02, $p = 0,156$).

Тяжкий ступінь лейкоараіозу (Fazekas 3) характеризувався достовірним взаємозв'язком із стенозом прецеребральних артерій у порівнянні з легким-середнім ЛА (Fazekas 1 та 2) (скоректоване відношення шансів 1,015, 95 % ДІ 1,003 – 1,027, $p = 0,015$).

У порядковому логістичному регресійному аналізі з коваріатами вік та стать, ми виявили достовірну асоціацію між рівнем стенозу та наявністю ЗМСМ та деяких

його компонентів, представлені скоректовані відношення шансів (на 1 %) (табл. 4.19).

Таблиця 4.19

Асоціації стенозу екстракраніальних артерій із ЗМСМ та його компонентами, скоректовані відношення шансів розраховані на 1 % стенозу, n = 247

Показник	Відношення шансів	95 % ДІ		p
Ступінь тяжкості ЗМСМ	1,014	1,004	1,025	0,009
Ступінь тяжкості ЛА	1,014	1,003	1,025	0,011
Глобальна кортикальна атрофія	1,015	1,005	1,026	0,004
Внутрішня атрофія	0,998	0,987	1,010	0,858
Загальна атрофія	1,011	1,001	1,021	0,03
ПВП БЯ	1,012	0,990	1,030	0,218
ПВП СК	1,014	0,995	1,033	0,129

Як видно із таблиці 4.19, рівень стенозу екстракраніальних судин (ВШ з розрахунку на 1 % стенозу) достовірно асоціювався із ступенем тяжкості ЗМСМ, ступенем тяжкості ЛА, ГКА та загальної атрофії.

Додатково ми розділили пацієнтів за рівнем стенозу з біномінальним значенням - до 50 % та більше 50 %. Скоректоване ВШ за віком та статтю, де залежна змінна - наявність ЗМСМ, а незалежна - рівень стенозу екстракраніальних судин, склало (ВШ 2,2; 95 % ДІ 1,2 – 4,1, p = 0,013). Для залежної змінної “наявність лакун” достовірності не знайдено (ВШ 1,2; 95 % ДІ 0,6 – 2,5, p = 0,559).

Для залежної змінної “тяжкий ступінь ЛА відносно легкого-середнього” (ВШ 2,4; 95 % ДІ 1,3 – 4,6, p = 0,006). Для залежної змінної РПВП БЯ та СК достовірних значень не знайдено. Для залежної змінної “ступінь тяжкості глобальної кортикальної атрофії” (ВШ 2,2; 95 % ДІ 1,3 – 4,0, p = 0,007). Для залежної змінної “ступінь тяжкості загальної атрофії” (ВШ 2,0; 95 % ДІ 1,2 – 3,6, p = 0,013).

Використовуючи лінійну регресію, не було виявлено залежності лікворних просторів (що відображають внутрішню атрофію) від стенозу прецеребральних артерій, кофактори - вік та стать (табл. 4.20).

Таблиця 4.20

Багатофакторний аналіз впливу стенозу прецеребральних артерій на розміри лікворних просторів, n = 247

Показник	Коефіцієнт регресії b	p
Індекс Еванса	- 0,00032	0,975
Індекс 3-го шлуночка	0,00796	0,074
Індекс Шлатенбрандта-Нюренбергера	- 0,03540	0,107
Індекс 4-го шлуночка	0,00031	0,95
Бікаудальний індекс	0,00001	0,884
Шлуночковий індекс	- 0,00020	0,765
Індекс Шеєрсмана	0,00152	0,616
Число Хакмана	0,00331	0,885

4.6. Захворювання мілких судин мозку та біохімічні зміни у гострому періоді інсульту

У таблицях вище при порівнянні груп ми виявили більш високі показники фібриногену, креатиніну та сечовини у хворих із ЗМСМ. Ми додатково провели багатофакторний регресійний аналіз з відповідними коваріатами, скоректованими за віком та статтю, де виявили асоціації лабораторних змін з наявністю ЗМСМ: фібриноген (ВШ 1,00039; 95 % ДІ 1,00012 – 1,00066, p = 0,005), креатинін (ВШ 1,01444; 95 % ДІ 1,00539 – 1,02357, p = 0,002), сечовина (ВШ 1,15; 95 % ДІ 1,02 – 1,30, p = 0,019) (Рис. Б.4 - Б.6 у додатку).

На прикладі фібриногену (де скоректоване відношення шансів становить 1,00039), його підвищення на 1 мг/л підвищуватиме ВШ наявності ЗМСМ з пропорцією 1,00039. Враховуючи, що рівень фібриногену вимірювався у тисячах мг., тому при різниці між 4000 мг/л та 6000 мг/л, ВШ складатиме 1,00039 у ступені $2000 = 2,18$, тобто, більше ніж в два рази підвищуватимуться шанси наявності ЗМСМ при рівні фібриногену у 6000 мг/л (верхня норма - 4000 мг/л).

Інші лабораторні показники не мали достовірних асоціацій (таблиця Б.1 у додатку).

Між наявністю лакун та рівнями фібриногену, креатиніну та сечовини теж були знайдені взаємозв'язки при багатофакторному аналізі. Скоректоване відношення шансів за віком та статтю для фібриногену (ВШ 1,00035; 95 % ДІ 1,00008 – 1,00062, $p = 0,012$), для креатиніну (ВШ 1,01580; 95 % ДІ 1,00733 - 1,02433, $p < 0,001$), для сечовини (ВШ 1,19; 95 % ДІ 1,06 - 1,35, $p = 0,004$). Інші лабораторні показники не мали достовірності (табл. Б.2 у додатку).

Схожі зміни були отримані, де залежна змінна - тяжкий ступінь лейкоараіозу (відносно легкого-середнього). Скоректовані ВШ для фібриногену (ВШ 1,00044; 95 % ДІ 1,00016 - 1,00071, $p = 0,002$), для креатиніну (ВШ 1,01252; 95 % ДІ 1,00430 - 1,02082, $p = 0,003$), для сечовини (ВШ 1,14; 95 % ДІ 1,02 - 1,28, $p = 0,028$). Інші лабораторні показники не мали достовірності (табл. Б.3 у додатку).

Проте кортикальна атрофія, внутрішня атрофія та загальна атрофія за даними порядкової логістичної регресії при багатофакторному аналізі, включаючи вік та стать, не мали асоціацій з усіма вищезгаданими біохімічними показниками. Кореляційний аналіз асоціацій між показниками ЗМСМ та біохімічними маркерами, що характеризувались достовірністю, представлені у табл. 4.21.

Таблиця 4.21

Кореляції між ознаками ЗМСМ та біохімічними показниками, n = 294

Показник	Фібриноген	Сечовина	Креатинін	ШОЕ
Ступінь тяжкості ЛА	0,2**	0,2**	0,3***	–
Кількість лакун	0,2**	0,13*	0,2**	–
ГКА	–	0,13*	0,2**	–
Загальна атрофія	–	–	0,2**	–
Загальна тяжкість ЗМСМ	0,2**	0,2*	0,3***	0,1*
Загальна тяжкість ЗМСМ з атрофією	0,2*	0,2*	0,3***	0,1*
Ламкість мозку	0,1*	0,2*	0,3***	–

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Інші окремі характеристики ознак ЗМСМ, як тип ЛА, форма ЛА, діаметр лакун, розширення периваскулярних просторів не мали кореляцій з лабораторними даними.

Співставлення групи ЗМСМ з групою порівняння щодо рівнів фібриногену, сечовини та креатиніну показало наступні відмінності (табл. 4.22).

Таблиця 4.22

Порівняння рівня біохімічних показників між групою ЗМСМ та групою порівняння, n = 294

Показник	ЗМСМ	Група порівняння	p
Фібриноген	3752 ± 1025 мг/л	3440 ± 956 мг/л	0,007
Сечовина	7,1 ± 2,9 ммоль/л	6,3 ± 1,7 ммоль/л	0,028
Креатинін	0,096 ± 0,052 ммоль/л	0,077 ± 0,025 ммоль/л	< 0,001

Мультифакторіальна логістична регресія з залежною змінною - наявність ЗМСМ, скоректована за віком та статтю, що включала різноманітні хронічні захворювання, продемонструвала достовірний вплив на розвиток ЗМСМ лише гіпертонії та віку, представлені скоректовані відношення шансів (табл. 4.23).

Таблиця 4.23

**Скоректовані відношення шансів впливу супутніх захворювань на ЗМСМ,
n = 294**

Показник	Відношення шансів	95 % ДІ		p
Вік	1,09	1,05	1,13	< 0,001
Стать (жіноча)	0,7	0,4	1,3	0,266
Анамнез				
- гіпертонії	11,5	1,4	92,8	0,021
- аритмії	0,5	0,3	0,9	0,016
- ІХС	1,4	0,6	3,4	0,409
- ЦД	1,7	0,8	3,4	0,154
- ЧМТ	1,4	0,4	5,1	0,662
- варикозу	1,2	0,5	2,8	0,659
- облітеруючого атеросклерозу	3,4	0,6	19,5	0,179
Хронічні захворювання				
- нирок	2,0	0,6	7,4	0,279
- легень	1,9	0,9	4,1	0,104
- ШКТ	1,1	0,5	2,5	0,851
- ендокринні	1,4	0,6	3,3	0,418
Індекс коморбідності Чарлсона	1,6	1,3	2,0	< 0,001

Цікаво, що при наявності ЗМСМ в два рази зменшувалась вірогідність аритмії. Це, ймовірно, пояснюється тим, що у багатьох пацієнтів з аритмією (кардіоеMBOLІЧНИМ інсультом) була відсутня гіпертензія, яка є ключовим фактором ризику ЗМСМ, тому її відсутність при аритмії і формувала такі шанси, через що даний результат можна оцінити як «псевдопозитивний». Це можна підтвердити тим, що нескоректовані відношення шансів (однофакторний аналіз), де залежна змінна - ЗМСМ, а фактор лише один - історія аритмії, нівелював її достовірність (відношення шансів 1,1, 95 % ДІ 0,6 - 1,7, $p = 0,854$). А от історія гіпертонії при однофакторному аналізі характеризувалась достовірністю (відношення шансів 20,3, 95 % ДІ 2,7 - 152,4, $p = 0,003$).

Інші коморбідності, що мали достовірний зв'язок із ЗМСМ при однофакторному аналізі - історія облітеруючого атеросклерозу ніг (ВШ 5,5; 95 % ДІ 1,2 – 26,3, $p = 0,033$) та хронічні захворювання легень (ВШ 2,2; 95 % ДІ 1,2 – 4,2, $p = 0,015$).

Дані результати дозволяють припустити, що на розвиток ЗМСМ впливають різноманітні системні захворювання, кумуляція яких діє і на прогресування ЗМСМ.

Узагальнення за матеріалами розділу 4.

Отже, захворювання мілких судин мозку суттєво впливає на перебіг госпітального періоду інсульту, уповільнює стабілізацію стану хворих та раннє відновлення втрачених неврологічних функцій. Так, на момент виписки показники NIHSS, mRS, BI, ШКГ та MMSE були достовірно гіршими у групі ЗМСМ.

До того ж, ЗМСМ та його компоненти, як лейкоараіоз та лакуни сприяють більш швидкому наростанню ішемічної пенумбри (тобто ішемізації мозкової тканини у зоні інсульту). Також ЗМСМ посилює набряк мозку, погіршує безпосередні результати тромболітичної терапії та сприяє розвитку симптоматичної геморагічної трансформації після неї.

Асоціації ЗМСМ із параметрами АТ та його варіабельності, стенозом прецеребральних артерій, рядом біохімічних змін (як підвищений фібриноген, креатинін, сечовина), супутніми захворюваннями вказують на мультифакторіальні, інколи і двосторонні причинно-наслідкові зв'язки, що сприяють прогресуванню патології мілких судин.

Призначення атидепресантів позитивно корелювало із виживаністю хворих до 5-ти років, сприятливими наслідками інсульту та їх функціональною незалежністю.

Матеріали цього розділу були викладені у наступних публікаціях:

1. Височанська, Т. Г., Бартюк, Р. С., Бородій, О. О., Височанський, О. В., Карпенко, Н. В., Костенко, Т. В., Коробчук, Н. І. Кривенко, Г. О., Матіюк, С. І., Сініцька, Л. В., Смотрицька, Т. В. (2017). Аналіз результатів тромболітичної терапії за період 2014–2016р.р. в умовах спеціалізованого обласного інсультного відділення. Прикарпатський вісник НТШ. Пульс, 7 (43), 79-81.
2. Bartiuk, R.S., Moskovko, S. P. (2020). Cerebral perivascular spaces as an important diagnostic marker of cerebral small vessel disease and brain pathology. *Journal of Education, Health and Sport*, 10 (5), 190-206.
3. Бартюк, Р. С. (2022). Захворювання мілких судин мозку та варіабельність артеріального тиску. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 26 (1), 53-58.
4. Бартюк, Р.С., Московко, С.П. (2022). Brain morphometry and its relevance in cerebral small vessel disease. *Вісник морфології*, 28 (4), 11-17.
5. Височанська, Т. Г., Бартюк, Р. С., Бородій, О. О., Височанський, О. В., Карпенко, Н. В., Костенко, Т. В., Коробчук, Н. І. Кривенко, Г. О., Матіюк, С. І., Сініцька, Л. В., Смотрицька, Т. В., Фікс, Д.О., Шмигельська, Ю.А., Щербанюк, Ю.А., Чирка, Ю.В. Вплив організаційних заходів на імплементацію тромболітичної терапії при інсульті. Тези доповідей V-го Національного конгресу неврологів, психіатрів та наркологів України з

міжнародною участю «неврологічна, психіатрична та наркологічна допомога в Україні: тенденції розвитку та сучасні виклики» Україна, Харків, 16—17 березня 2017 року, Український вісник психоневрології, 25, (1 (90)), 72.

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ НАЯВНИХ ОЗНАК ЗМСМ НА НАСЛІДКИ ІНСУЛЬТУ У СЕРЕДНЬОСТРОКОВІЙ ПЕРСПЕКТИВІ З АНАЛІЗОМ ВИЖИВАНOSTI ДО 5 РОКІВ

5.1. Захворювання мілких судин мозку та наслідки інсульту у перспективі до 5 років

Ми проаналізували наслідки інсульту на 90 добу, 1 рік, 3 та 4-5 років. Групи були тотожними за розміром вогнища та віком. Дані за mRS та індексом Бартел представлені у таблиці 5.1 нижче у формі медіани та інтерквартильного розмаху.

Таблиця 5.1

Зміни ВІ від виписки до 5-ти років, n = 294

Показник	ЗМСМ, медіана (ІКР)	Група порівняння, медіана (ІКР)	p
mRS виписка	3 (2 – 4)	2 (1 – 4)	< 0,001
mRS 90-та доба	2,5 (1 – 4)	1 (0 – 2)	< 0,001
mRS 1 рік	2 (1 – 6)	1 (0 – 1)	< 0,001
mRS 2-3 роки	3 (1 – 6)	1 (0 – 1)	< 0,001
mRS 4-5 років	3 (1 – 6)	1 (0 – 1,25)	< 0,001
ВІ виписка	50 (25 – 90)	90 (55 – 100)	< 0,001
ВІ 90-та доба	80 (43,75 – 100)	100 (90 – 100)	< 0,001
ВІ 1 рік	80 (0 – 100)	100 (95 – 100)	< 0,001
ВІ 2-3 роки	80 (0 – 100)	100 (95 – 100)	< 0,001
ВІ 4-5 років	55 (0 – 100)	100 (95 – 100)	< 0,001

Як видно із представлених результатів (таб. 5.1, рис. 5.1), у кожному часовому періоді хворі із наявним ЗМСМ демонстрували достовірно вищий ступінь інвалідизації за mRS та менший рівень повсякденної активності за ВІ. До того ж, з

часом різниця між групами збільшувалась, що свідчить про гірше відновлення неврологічних функцій, в основі чого може лежати зниження резервів нейропластичності мозку.

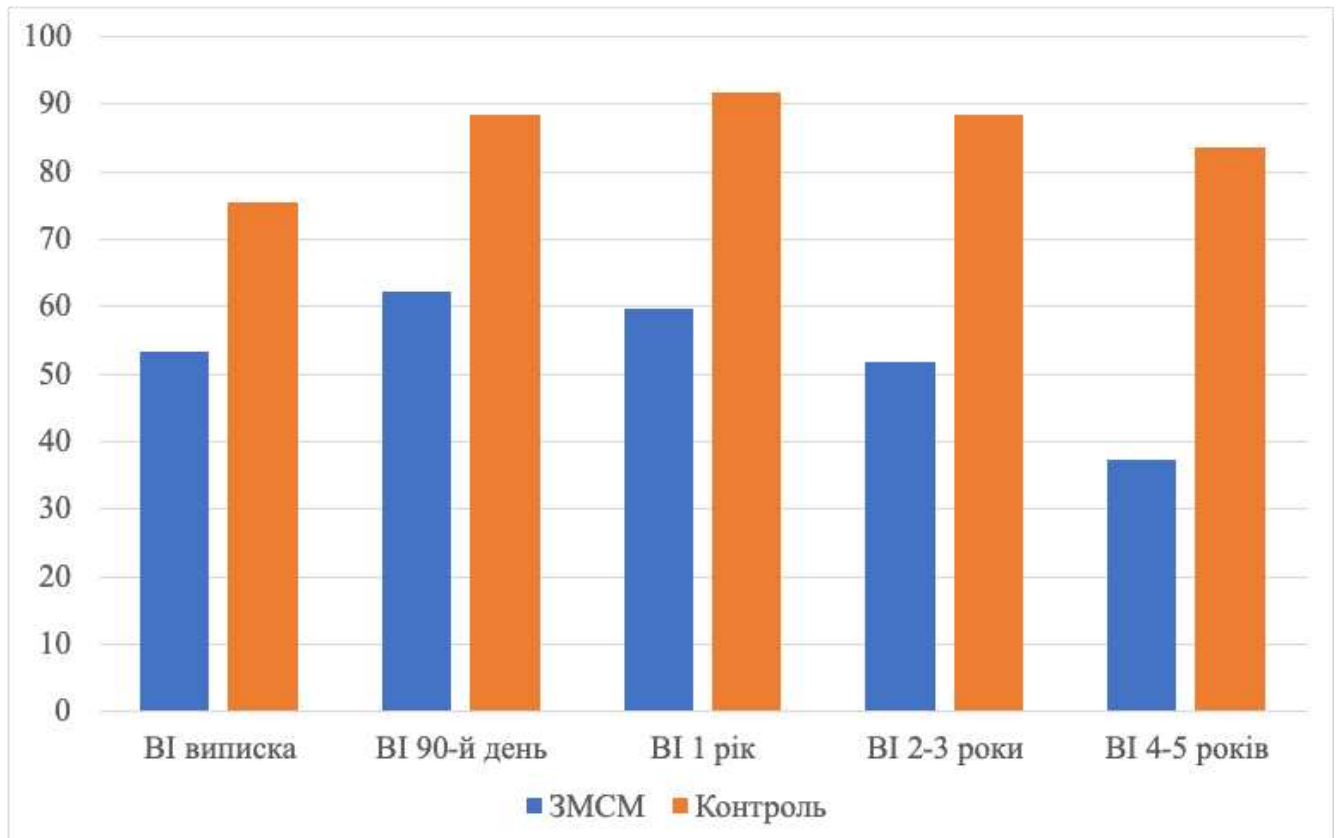


Рис. 5.1. Динаміка ВІ від 90-ї доби до 5-ти років у групі ЗМСМ та групі порівняння

Як зазначалось раніше, на момент вступу достовірних відмінностей між групами за mRS не було - медіана з інтерквартильним розмахом: 4 (4 – 4) та 4 (4 – 5), проте у групі ЗМСМ частка хворих з mRS 5 була дещо більшою: 43 (33 %) проти 39 (24 %).

Проте на момент виписки ми відмітили достовірну різницю за mRS - медіана групи ЗМСМ - 3; (ІКР 2 – 4) проти медіана групи порівняння - 2; ІКР (1 – 4), $p = 0,016$. При цьому у групі ЗМСМ функціонально незалежних хворих (mRS 0 – 2) було 57 % (94 хворих) проти 34 % (44 хворих) у групі порівняння, $p = 0,018$.

Через 90 днів тенденція щодо розбіжностей зберіглась та навіть наросла. Так, медіана групи ЗМСМ склала 2,5; (ІКР 1 – 4) проти медіана групи порівняння - 1; ІКР (0 – 2), $p = 0,009$. А відсоток функціонально незалежних хворих (mRS 0 – 2) у групі ЗМСМ склав 50 % (58 хворих) проти 80 % (130 хворих) у групі порівняння, $p = 0,016$. Дані результати представлені графічно нижче у формі шифт-аналізу (рис. 5.2).

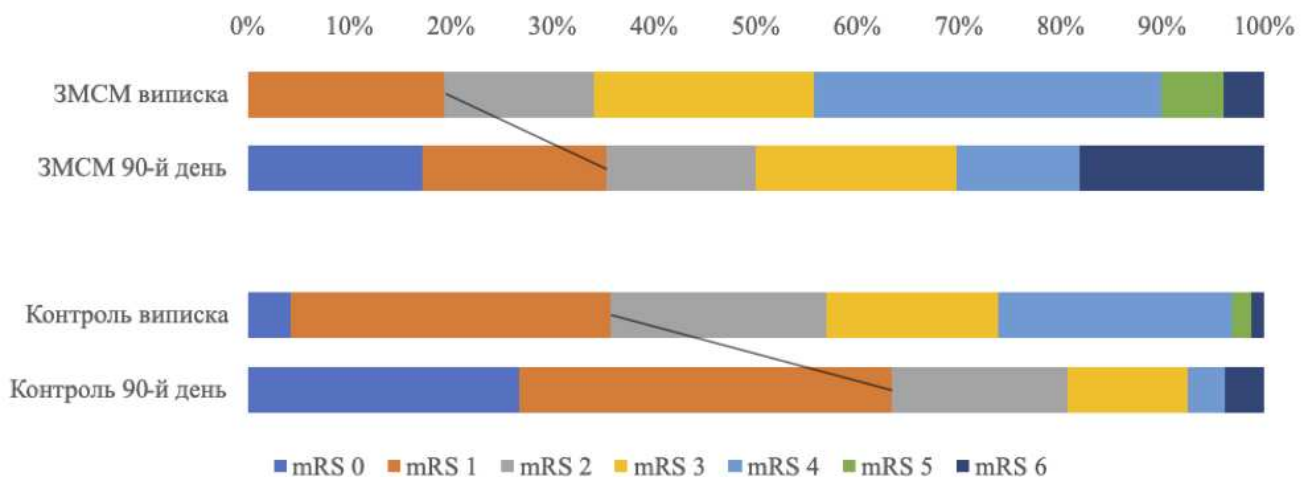


Рис. 5.2. Порівняння динаміки mRS від виписки до 90-го дня у групі ЗМСМ та групі порівняння.

Далі ми дослідили відмінності між групами через 1 рік. І знову ж таки, різниця між ними виявилась досить суттєвою: медіана групи ЗМСМ склала 2; (ІКР 1 – 6) проти медіана групи порівняння - 1; ІКР (0 – 1), $p < 0,001$. А відсоток функціонально незалежних хворих (mRS 0 – 2) у групі ЗМСМ через рік склав 51 % (54 хворих) проти 88 % (118 хворих) у групі порівняння, $p = 0,005$. Дані результати представлені графічно нижче у формі шифт-аналізу (рис. 5.3).

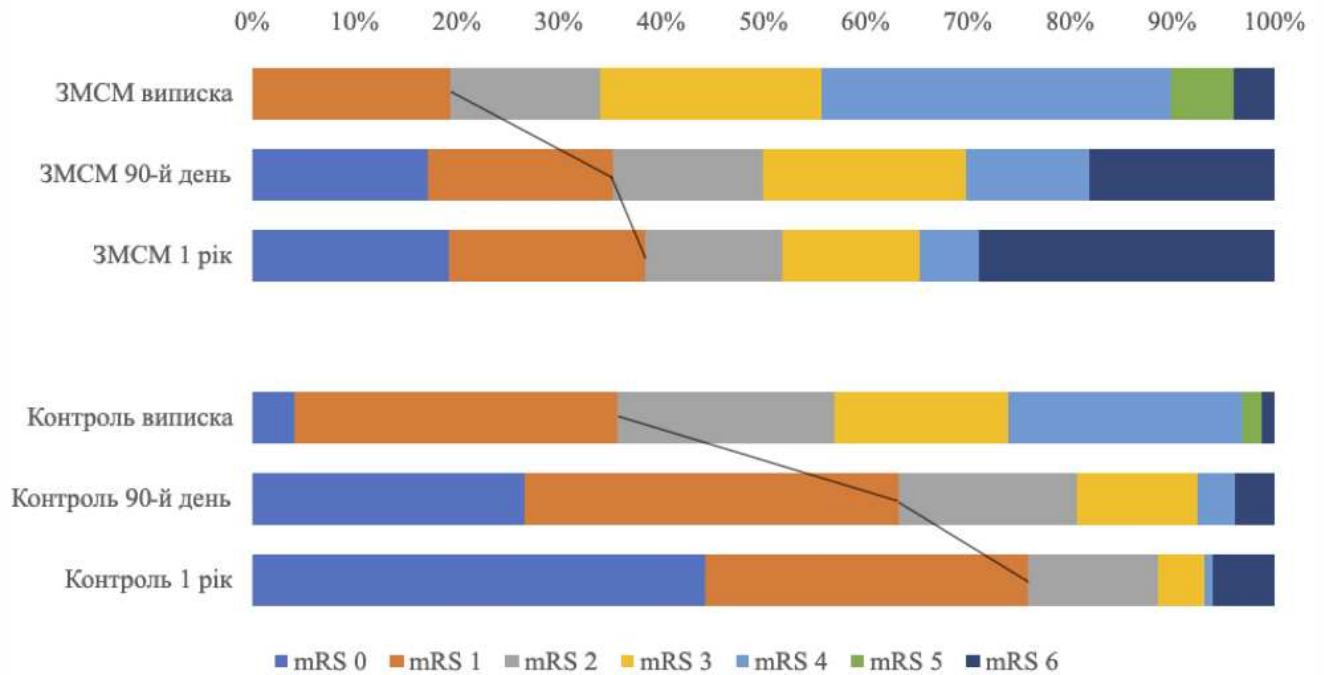


Рис. 5.3. Порівняння динаміки mRS від виписки до 1-го року у групі ЗМСМ та групі порівняння.

Через 2 – 3 роки відмінності між групами теж дещо наростали з наступними результатами: медіана групи ЗМСМ склала 3; (ІКР 1 – 6) проти медіана групи порівняння - 1; ІКР (0 – 1), $p < 0,001$. А відсоток функціонально незалежних хворих (mRS 0 – 2) у групі ЗМСМ склав 48 % (50 хворих) проти 84 % (110 хворих) у групі порівняння, $p = 0,008$.

Через 4 – 5 років тенденція зберігалась: медіана групи ЗМСМ склала 3; (ІКР 1 – 6) проти медіани групи порівняння - 1; ІКР (0 – 1,25), $p < 0,001$. А відсоток функціонально незалежних хворих (mRS 0 – 2) у групі ЗМСМ через 4-5 років склав 42 % (14 хворих) проти 81 % (42 хворих) у групі порівняння, але через малу кількість пацієнтів даній різниці дещо не вистачило достовірності, $p = 0,074$. Дані результати представлені графічно нижче у формі загального шифт-аналізу (рис. 5.4).

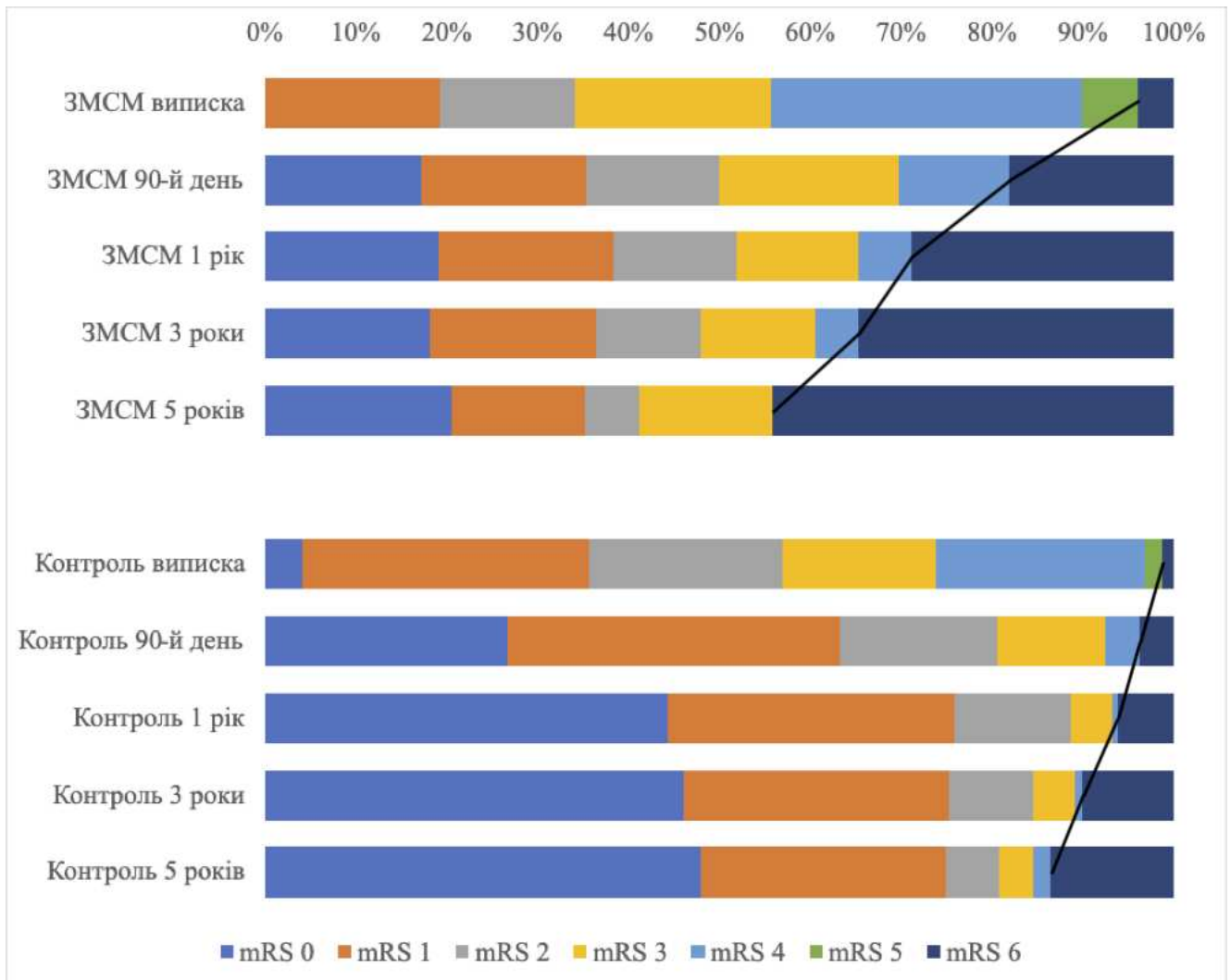


Рис. 5.4. Порівняння динаміки mRS від 90-ї доби до 5-ти років за наявності ЗМСМ у відносних значеннях

На рисунку 5.4, що вище, можна побачити динаміку змін mRS у групі ЗМСМ та групі порівняння від моменту виписки до 5-ти років спостереження. Можна відмітити прогредієнтне наростання кількості хворих з функціональною незалежністю (mRS 0 – 2) у групі порівняння та, одночасно, значно повільнішу динаміку цього показника у групі ЗМСМ. Особливо помітно зміну mRS 0 та mRS 1 (світло-синій та помаранчевий кольори). В той же час, динаміка наростання mRS 6, тобто кількості смертей, у групі ЗМСМ значно пришвидшена, на відміну від групи порівняння.

Також ми проаналізували різницю за ВІ у групі ЗМСМ та групі порівняння окремо для оцінки динаміки відновлення, тобто порівняння залежних груп (табл. 5.2 - 5.3).

Таблиця 5.2

**Середня різниця ВІ з 95 % ДІ від виписки до 5-ти років у групі ЗМСМ,
n = 116**

Показник	ВІ виписка	ВІ 90-та доба	ВІ 1 рік	ВІ 2 - 3 роки
ВІ виписка	х			
ВІ 90-та доба	12,5*** (8,1 – 17,0)	х		
ВІ 1 рік	11,3** (4,2 – 18,4)	-0,67 (-5,6 – 4,3)	х	
ВІ 2-3 роки	7,1 (0,7 – 14,7)	-4,9 (-11,0 – 1,15)	-4,2* (-8,1 – 0,4)	х
ВІ 4-5 років	-3,9 (-18,7 – 10,9)	-13,0* (-25,5 – 0,6)	-9,7 (-19,6 – 0,2)	-5,5 (-13,2 – 2,3)

Примітки: достовірна різниця при порівнянні показника ВІ з попереднім діапазоном оцінки позначається: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Таблиця 5.3

Середня різниця ВІ з 95 % ДІ від виписки до 5-ти років у групі порівняння, n = 165

Показник	ВІ виписка	ВІ 90-та доба	ВІ 1 рік	ВІ 2 - 3 роки
ВІ виписка	x			
ВІ 90-та доба	13,2*** (10,2 – 16,3)	x		
ВІ 1 рік	17,1*** (12,5 – 21,8)	3,1* (0,6 – 5,5)	x	
ВІ 2-3 роки	14,0*** (8,2 – 19,8)	-0,1 (-4,2 – 4,2)	-3,1 (-6,4 – 0,2)	x
ВІ 4-5 років	10,5* (0,5 – 20,5)	-1,5 (-9,6 – 6,6)	-6,9 (-14,2 – 0,4)	-1,6 (-4,8 – 1,6)

Примітки: достовірна різниця при порівнянні показника ВІ з попереднім діапазоном оцінки позначається: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Як видно з таблиць 5.2 - 5.3, у групі ЗМСМ позитивна динаміка відновлення спостерігалась лише у проміжку до одного року, далі залишалась без змін або навіть знижувалась. У групі порівняння позитивна динаміка відновлення спостерігалась до 2 - 3 років, при чому її вираженість була вищою. Далі залишалась без змін. А на 4 - 5 рік у групі ЗМСМ різниця з рівнем виписки нівелювалась, на відміну від групи порівняння.

Для оцінки наслідку інсульту у різні часові проміжки від 90-ї доби до 5-ти років ми застосовували формулу з біномінальним результатом - хороший або поганий. Враховували ступінь інвалідизації за mRS на момент вступу та у кінцевій часовій точці оцінювання. Якщо при вступі mRS сягав 1 – 3, хорошим наслідком інсульту вважали рівень mRS у віддаленому періоді оцінювання 0 – 1, якщо ж при вступі mRS був 4 – 5, хорошим вважали mRS 0 – 2 на момент віддаленого оцінювання, що відображає функціональну незалежність. Результати оцінки наслідку інсульту в залежності від наявного ЗМСМ представлені у таблиці 5.4 нижче:

Таблиця 5.4

Частотне порівняння наслідку інсульту у групі ЗМСМ та групі порівняння, n = 294

Оцінка наслідку інсульту	ЗМСМ		Група порівняння	
	Хороший	Поганий	Хороший	Поганий
90-та доба	41 %	59 %	73,6 %***	24,6 %***
1 рік	44,6 %	55,4 %	89,3 %***	10,7 %***
2 - 3 роки	39,3 %	60,7 %	84,7 %***	15,3 %***
4 - 5 років	23,1 %	76,9 %	82,6 %**	17,4 %**

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

Отже, як видно із даних у таблиці, хороший наслідок інсульту був достовірно нижчим у групі ЗМСМ у кожний проміжок часу. Групи не відрізнялись за розміром вогнища та віком.

Біноміальна логістична регресія, де залежна змінна - негативний наслідок інсульту на 90 добу, показана у табл. 5.5 (приведені скоректовані відношення шансів):

Таблиця 5.5

Скоректовані відношення шансів впливу окремих показників, включаючи ЗМСМ, на негативний наслідок інсульту на 90 добу, n = 277

Показник	Відношення шансів	95 % ДІ		p
		Нижня	Верхня	
Вік	1,04	0,98	1,09	0,203
Стать (жін.)	0,46	0,18	1,23	0,122
Місце проживання (село)	0,92	0,38	2,22	0,856
Куріння	0,52	0,19	1,48	0,224
Зловживання алкоголем	1,28	0,31	5,22	0,733

продовження таблиці 5.5

Індекс маси тіла	0,95	0,86	1,05	0,287
Анамнез інсультів	1,33	0,56	3,19	0,518
Об'єм вогнища (мл.)	1,02	1,01	1,03	< 0,001
Наявність ЗМСМ	3,13	1,32	7,42	0,010
Наявність ускладнень	5,85	2,36	14,49	<0,001
Історія ГХ	1,04	0,21	5,07	0,966
Історія ІХС	0,46	0,13	1,66	0,235
Історія ЦД	1,19	0,38	3,77	0,767
Історія ЧМТ	0,36	0,03	4,08	0,413
Історія варикозу	1,57	0,52	4,76	0,424
Історія облітеруючого атеросклерозу	0,48	0,07	3,16	0,447
Хронічні хвороби нирок	1,91	0,37	9,89	0,441
Хронічні хвороби легень	0,76	0,26	2,21	0,610
Хронічні хвороби ШКТ	1,61	0,58	4,44	0,358
Ендокринні хвороби	0,99	0,29	3,44	0,990
Наявність аритмії	0,78	0,30	2,06	0,619

Тобто, вірогідність негативного наслідку інсульту на 90 достовірно підвищувалась у хворих із більшими вогнищами, наявністю ускладнень в госпітальному періоді та при наявності ЗМСМ.

Вірогідність негативного наслідку інсульту при аналогічних коваріатах через 3 роки достовірно підвищувалась при наявності ЗМСМ (скоректоване відношення шансів 7,95; 95 % ДІ 2,5 — 24,39, $p < 0,001$), більшого об'єму вогнища (ВШ на 1 мл. 1,02; 95 % ДІ 1,01 — 1,03, $p = 0,001$), підвищеного ІМТ (ВШ на 1 1,15; 95 % ДІ 1,01 — 1,29, $p = 0,028$), зловживанні алкоголем (ВШ 5,44; 95 % ДІ 1,15 — 25,74, $p = 0,033$). Через досить велику кількість коваріат та меншу кількість хворих, що

досягли періоду спостереження 4 – 5 років, ми використали регресійну модель з коваріатами вік, стать, об'єм вогнища, наявність ЗМСМ, ІМТ, наявність ускладнень, індекс Чарлсона (який відображає кумулятивний вплив супутніх захворювань). При цьому на негативний наслідок достовірно впливали наявність ЗМСМ (ВШ 7,70; 95 % ДІ 1,87 – 31,77, $p = 0,005$), ІМТ (ВШ 1,18; 95 % ДІ 1,01 – 1,38, $p = 0,036$), для об'єму вогнища ВШ наближались до достовірності (ВШ 1,02; 95 % ДІ 1,00 – 1,04, $p = 0,102$). Отже, шанси отримати негативну оцінку функціонального стану за mRS з плином часу (при порівнянні з діапазоном оцінки 90-й день — 4 – 5 років) за наявності ЗМСМ погіршуються більш ніж вдвічі.

При окремому аналізі з такими ж коваріатами, як у другій моделі, вірогідність негативного наслідку інсульту на 90 добу підвищувалась у хворих з наявністю лакун (скоректоване відношення шансів 3,21, 95 % ДІ 1,44 — 7,13, $p = 0,004$) та тяжкому лейкоараіозі (Fazekas 3) відносно Fazekas 0 - 2 (скоректоване відношення шансів 2,59, 95 % ДІ 1,27 — 5,27, $p = 0,009$). Значення також мали вік, об'єм інсультного вогнища та наявність ускладнень у госпітальному періоді. Через 4 - 5 років наявність лакун значно збільшувала вірогідність негативного наслідку інсульту (скоректоване відношення шансів 28,78, 95 % ДІ 2,16 — 383,02, $p = 0,011$), достовірність зберігалась і для ЛА (Fazekas 3) (ВШ 7,02, 95 % ДІ 1,74 — 28,27, $p = 0,006$). Об'єм вогнища, ІМТ та наявність ускладнень у госпітальному періоді через 4 - 5 років уже не мали статистично достовірного значення.

Ми використали показник вразливості мозку (brain frailty) до ішемії (що, по суті, відображає кількісну характеристику ступеню тяжкості ЗМСМ та визначається шляхом сумації ступеню тяжкості ЛА, кількості лакун та ступеню тяжкості мозкової атрофії). Даний показник характеризувався подібною тенденцією - та теж негативно впливав на наслідки інсульту.

З такими ж коваріатами, як у першій моделі (додатково включили рівень MMSE на момент виписки) на негативний наслідок інсульту через 90 діб впливали ламкість мозку (скоректоване ВШ 1,61; 95 % ДІ 1,21 — 2,16, $p = 0,001$), об'єм вогнища у мл. (ВШ 1,01; 95 % ДІ 1,00 – 1,02, $p = 0,04$), наявність ускладнень у

госпітальному періоді (ВШ 9,01; 95 % ДІ 3,03 — 27,11, $p < 0,001$) та історія варикозу (ВШ 4,03; 95 % ДІ 1,14 — 13,75, $p = 0,03$)

При тих же коваріатах, на негативний наслідок інсульту через 4 - 5 років впливали ламкість мозку (скоректоване відношення шансів 1,90, 95 % ДІ 1,35 — 2,75, $p < 0,001$), нижчий MMSE при виписці (скоректоване відношення шансів 0,93, 95 % ДІ 0,87 — 0,99, $p = 0,043$) та підвищення індексу маси тіла (скоректоване відношення шансів 1,18, 95 % ДІ 1,02 — 1,36, $p = 0,027$). Розмір інсультного вогнища, інсульту в анамнезі та ускладнення у госпітальному періоді при віддалених часових межах не мали статистичної значимості.

Окремі характеристики компонентів ЗМСМ, як кількість лакун, розмір лакун, локалізація лакун, тип ЛА, форма ЛА, різні типи атрофії мозку, розширення ПВП при мультифакторіальному аналізі не показали достовірного впливу на наслідки інсульту.

Порівнюючи рівень смертності через 90 діб, рік, три, чотири - п'ять ми отримали наступні результати (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Динаміка рівня смертності у групі ЗМСМ та групі порівняння у різні часові проміжки оцінювання

Термін оцінювання	ЗМСМ	Група порівняння	p
90 діб, n = 276	21 (18,1 %)	6 (3,8 %)	< 0,001
1 рік, n = 237	30 (28,8 %)	8 (6 %)	< 0,001
2-3 роки, n = 234	36 (34,6 %)	13 (10 %)	< 0,001
4-5 років, n = 86	15 (44,1 %)	7 (13,5 %)	0,003

Отже, рівень смертності у хворих із ЗМСМ достовірно вищий відносно групи порівняння на кожному проміжку часу.

5.2. Вплив морфометричних показників мозку на віддалені наслідки мозкового інсульту

Методика розрахунку шлуночкових індексів представлена у розділі матеріали та методи у підрозділі 2.3.

Із шлуночкових індексів, з негативним наслідком інсульту від 90-ї доби до 5-ти років достовірно корелювали індекс 3-го шлуночка ($r = 0,3$, $p < 0,05$), Індекс Шлатенбрандта-Нюренбергера ($r = 0,3$, $p < 0,05$) та бікаудальний індекс ($r = 0,2$, $p < 0,05$).

В однофакторному аналізі, на негативний наслідок на 90-й день достовірно впливали індекс третього шлуночка (ВШ 1,24; 95 % ДІ 1,07 - 1,43, $p = 0,003$), індекс Шлатенбрандта-Нюренбергера (ВШ 0,95; 95 % ДІ 0,92 - 0,98, $p = 0,002$), бікаудальний індекс (ВШ 1,13; 95 % ДІ 1,05 - 1,2, $p < 0,01$), число Хакмана (ВШ 1,03; 95 % ДІ 1,01 - 1,06, $p = 0,021$), ширина продольної мозкової щілини у передньому відділі (ВШ 1,26; 95 % ДІ 1,07 - 1,49, $p = 0,006$) та максимальна ширина церебральної щілини в ділянці склепіння черепа (ВШ 1,24; 95 % ДІ 1,04 - 1,47, $p = 0,015$).

Через рік достовірним був лише показник ширини продольної мозкової щілини у передньому відділі (ВШ 1,21; 95 % ДІ 1,01 - 1,46, $p = 0,04$) та ширина церебральної щілини в ділянці склепіння черепа (ВШ 1,30; 95 % ДІ 1,07 - 1,57, $p = 0,007$). До 3 років достовірністю характеризувалась лише ширина церебральної щілини в ділянці склепіння черепа (ВШ 1,30; 95 % ДІ 1,07 - 1,56, $p = 0,007$).

У періоді спостереження до 4 – 5 років, достовірні значення були у індексу третього шлуночка (ВШ 1,34; 95 % ДІ 1,01 - 1,79, $p = 0,042$), індексу Шлатенбрандта-Нюренбергера (ВШ 0,93; 95 % ДІ 0,88 - 0,99, $p = 0,032$), бікаудального індексу (ВШ 1,17; 95 % ДІ 1,02 - 1,34, $p = 0,022$), ширини продольної мозкової щілини у передньому відділі (ВШ 1,42; ДІ 1,01 – 2,00, $p = 0,049$), ширини правої острівкової цистерни (ВШ 1,28; 95 % ДІ 1,03 - 1,59, $p = 0,025$) та лівої

острівкової цистерни (ВШ 1,22; 95 % ДІ 1,01 - 1,48, $p = 0,044$), усі результати представлені у Таб. Б.4 у додатку.

Вищеприведені результати були отримані при однофакторному аналізі, тому і результати виявились досить гетерогенними - певні показники характеризувались достовірністю у короткостроковій перспективі і втрачали її при довгостроковій і навпаки. Це може свідчити про наявність досить різноманітного сузір'я ознак, включаючи тяжкість інсульту, вік, особливості госпітального періоду тощо, які впливають на наслідки інсульту. Тому при прогнозуванні наслідків мозкової катастрофи, досить важливим є використання багатфакторної статистики.

При біноміальній регресії, скоректованій за віком та статтю, враховуючи різні лікворні простори, де залежна змінна - негативний наслідок інсульту на 90-й день, достовірно впливали бікаудальний індекс (ВШ 1,30; 95 % ДІ 1,06 - 1,59, $p = 0,012$) та індекс Шеєрсмана (ВШ 1,85; 95 % ДІ 1,27 - 2,68, $p = 0,001$), (рис. Б.16 у додатку). У перспективі до 2-3-5 років, морфометричні показники при багатфакторному аналізі втрачали достовірність.

На рисунку нижче показано багатфакторний вплив шлуночкових індексів на віддалений результат інсульту (1 рік), скоректованих один відносно одного, за віком і статтю (рис. 5.5).

Негативний наслідок 1 рік: OR (95% CI, p-value)

Вік	-	1.07 (1.03-1.11, p=0.002)
Стать	Чол	-
	Жін	0.90 (0.45-1.77, p=0.767)
Індекс Еванса	-	0.91 (0.71-1.17, p=0.468)
Шлуночковий індекс	-	0.88 (0.66-1.14, p=0.344)
Число Хакмана	-	0.93 (0.82-1.06, p=0.290)
Індекс 3 шлуночка	-	0.73 (0.44-1.17, p=0.206)
Індекс Шлатенбрандта	-	0.94 (0.84-1.03, p=0.191)
Індекс 4 шлуночка	-	1.05 (0.88-1.24, p=0.609)
Індекс Шеєрсмана	-	1.36 (0.90-2.05, p=0.133)
Бікаудальний індекс	-	1.33 (1.06-1.67, p=0.013)

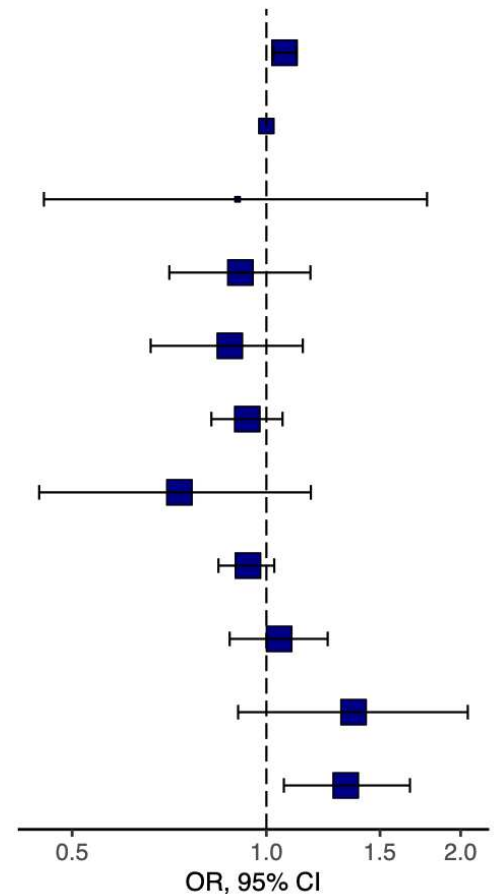


Рис. 5.5. Звіт процедури біноміальної багатofакторної логістичної регресії у формі форест-діаграми стосовно впливу параметрів лікворних просторів на поганий наслідок інсульту через рік (mRS 3 - 6)

5.3. Аналіз виживаності до 5-ти років у хворих з інсультом при наявності захворювання мілких судин мозку

Нижче проілюстровані криві виживаності хворих із ЗМСМ (рис. 5.6 - 5.7), а також за окремими компонентами захворювання. Наведені результати однофакторного та багатofакторного аналізу виживаності. На кривих Каплан-Мейєра “сходінка” вниз означає смерть одного пацієнта (у % від попередньої їх кількості), а вертикальні лінії - 95 % ДІ вірогідності виживання з відносними ризиками (нескорегованими) у відповідні часові проміжки.

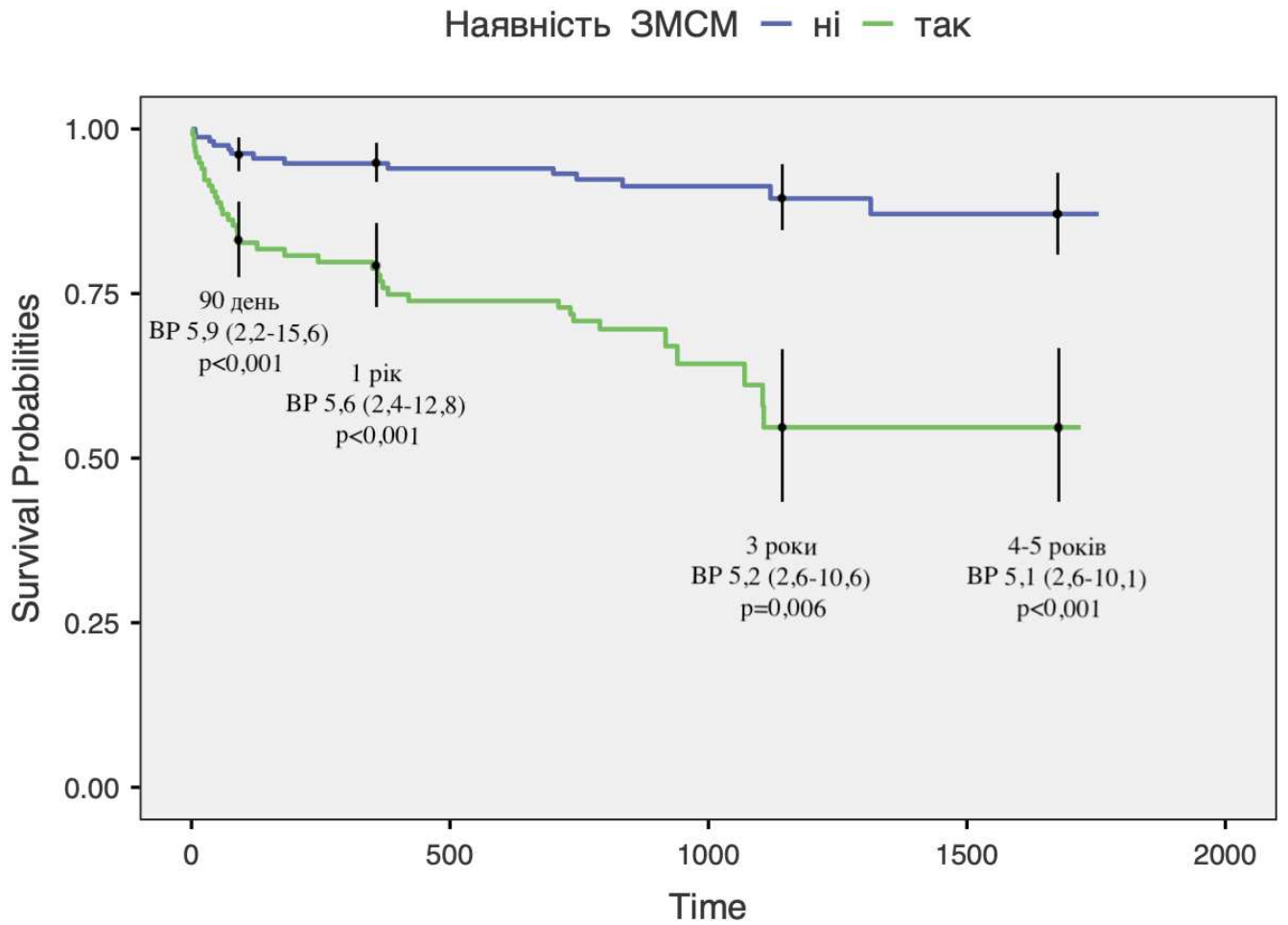


Рис. 5.6. Криві виживаності Каплан-Мейєра за наявності ЗМСМ. Log-rank тест: $X^2 = 27,2$ при $df = 1$, $p < 0,001$

Отже, як видно із кривих Каплан-Мейєра, виживаність пацієнтів із ЗМСМ протягом 5-ти років була достовірно нижчою відносно групи порівняння. Достовірна різниця у виживаності спостерігалась уже на на 90-й день (Log-rank тест: $X^2 = 15,7$ при $df = 1$, $p < 0,001$), а також через 1 рік (Log-rank тест: $X^2 = 21,7$ при $df = 1$, $p < 0,001$) та 3 роки (Log-rank тест: $X^2 = 24,1$ при $df = 1$, $p < 0,001$).

Також ми порівняли виживаність хворих із різним ступенем тяжкості ЗМСМ:

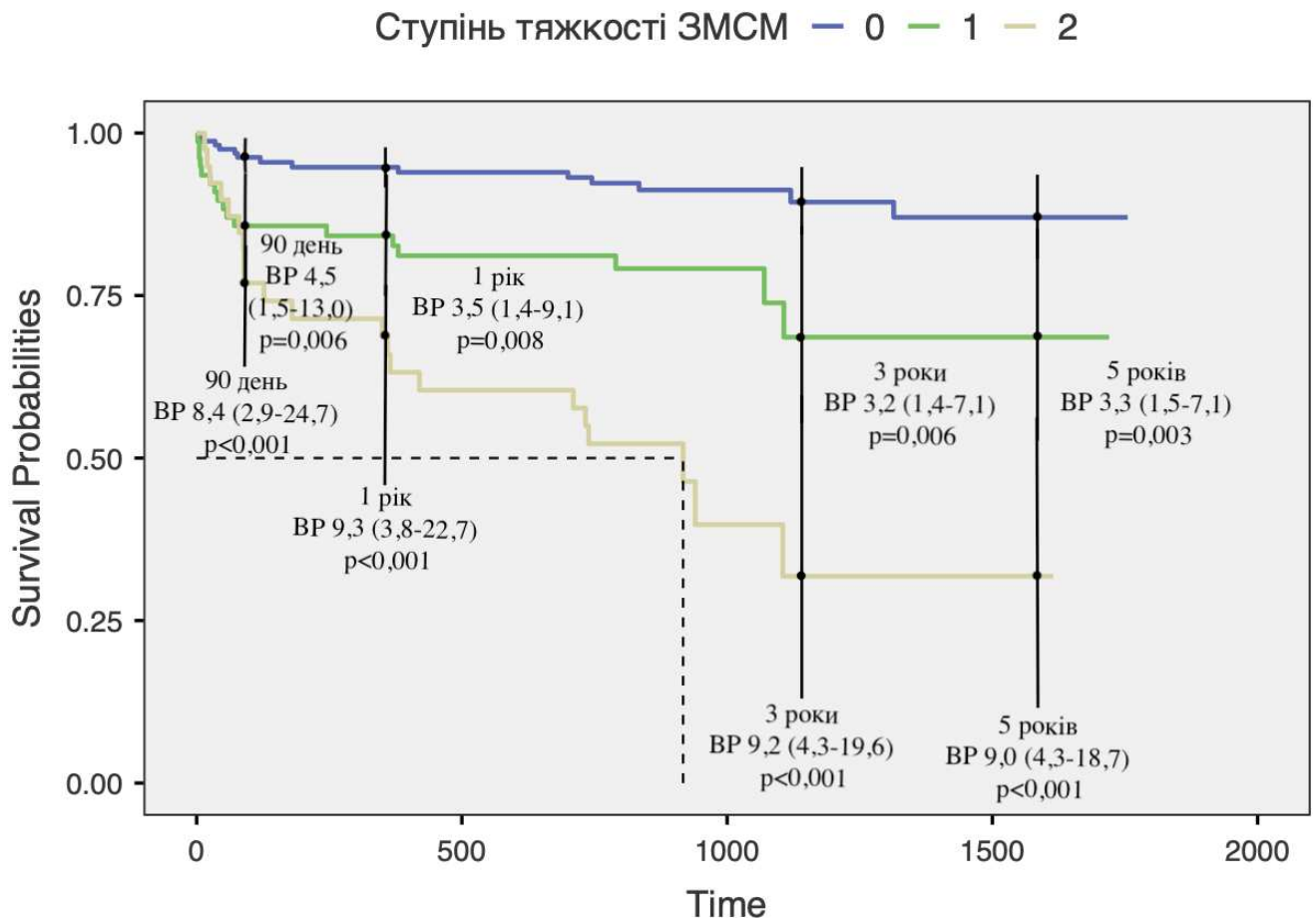


Рис. 5.7. Криві виживаності Каплан-Мейєра при різному ступені тяжкості ЗМСМ. Log-rank тест: $X^2 = 45,2$ при $df = 2$, $p < 0,001$.

Як виявилось, найнижчою була виживаність до 5-ти років у хворих із 2 (максимальним) ступенем тяжкості ЗМСМ, медіана становила 917 діб (час, протягом якого померло 50 % хворих). Тобто за наявності 3 ступеню тяжкості лейкоараіозу разом з лакунами виживаність суттєво зменшувалась у порівнянні з пацієнтами, у яких наявна лише одна з даних ознак окремо. Достовірними були відмінності між групою із ступенем тяжкості ЗМСМ 0 та ЗМСМ 1 (Log-rank тест: $\chi^2 = 7,78$, $p = 0,002$), ЗМСМ 0 та 2 (Log-rank тест: $\chi^2 = 15,26$, $p < 0,001$), ЗМСМ 1 та ЗМСМ 2 (Log-rank тест: $\chi^2 = 8,89$, $p = 0,002$).

Починаючи з 90-го дня, достовірна різниця у виживаності відмічалась між ступенем тяжкості ЗМСМ 1 та групою порівняння: (Log-rank тест: $\chi^2 = 5,67$, $p = 0,003$) а також між ступенем тяжкості ЗМСМ 2 та групою порівняння: (Log-rank тест: $\chi^2 = 7,02$, $p < 0,001$). Достовірної різниці між ступенем тяжкості ЗМСМ 2 та ЗМСМ 1 не було (Log-rank тест: $\chi^2 = 2,87$, $p = 0,185$). Через рік достовірна різниця зберігалась між

ступенем тяжкості ЗМСМ 1 та групою порівняння: (Log-rank тест: v 6,63, $p = 0,003$), між ступенем тяжкості ЗМСМ 2 та групою порівняння: (Log-rank тест: v 11,35, $p < 0,001$), а також з'явилась достовірна різниця між ступенем тяжкості ЗМСМ 2 та ЗМСМ 1 (Log-rank тест: v 6,26, $p = 0,013$). Через 3 роки достовірна різниця зберігалась між ступенем тяжкості ЗМСМ 1 та групою порівняння: (Log-rank тест: v 6,39, $p = 0,008$), між ступенем тяжкості ЗМСМ 2 та групою порівняння: (Log-rank тест: v 15,01, $p < 0,001$), між ступенем тяжкості ЗМСМ 2 та ЗМСМ 1 (Log-rank тест: v 8,93, $p = 0,002$).

Нижче представлені результати регресії Кокса. Даний метод широко застосовується для визначення незалежного впливу потенційних факторів ризику на швидкість настання певної події (наприклад, смерті) за певний проміжок часу. Це дозволяє прогнозувати ризики настання події в залежності від певних факторів протягом певного часу. Для даного аналізу враховуються три параметри - предиктори (потенційні фактори ризику), період спостереження та кінцевий результат (настання або не настання події). Основна відмінність від логістичної регресії полягає в тому, що в останню не враховується період спостереження. Регресія будується за допомогою почергового включення і виключення предикторів в регресійну модель. На відміну від аналізу методом Каплан-Мейєра, регресія Кокса дозволяє включити у модель багато предикторів, тобто провести багатофакторний аналіз виживаності. Основний показник, що розраховується у даній регресійній моделі Кокса - це відношення ризиків (ВР) та його 95% довірчий інтервал. ВР — це співвідношення двох рівнів ризику певної події у пацієнтів, які піддавалися впливу певного фактору, до пацієнтів, які не піддавалися його впливу [208]. У багатофакторному аналізі ми застосовували модель з коваріатами вік, стать, індекс коморбідності Чарлсона та об'єм основного інсультного вогнища.

Таблиця 5.7

Результати одно- та багатофакторного аналізу виживаності при наявності ЗМСМ, N = 260

Змінна	ВР нескоректовані (95 % ДІ)	ВР скоректовані (95 % ДІ)
Стать, жіноча	1,20; (0,68 – 2,13), p = 0,522	1,45; (0,80 – 2,61) p = 0,221
Наявність ЗМСМ	5,13; (2,61 – 10,07), p < 0,001	3,35; (1,64 – 6,85), p = 0,001
Індекс Чарлсона	1,43; (1,12 – 1,81), p = 0,003	1,25; (0,97 – 1,61), p = 0,089
Об'єм вогнища	1,01; (1,01 – 1,01), p < 0,001	1,01; (1,01 – 1,01), p < 0,001
Вік	1,05; (1,01 – 1,08), p = 0,009	1,03; (0,99 – 1,07), p = 0,091

Як видно з таблиці 5.7, відношення ризиків (ВР) становило 5,13 у хворих із ЗМСМ при однофакторному аналізі та 3,35 при багатофакторному. Тобто, ЗМСМ незалежно від віку, статі, об'єму вогнища та коморбідності достовірно впливало на смертність у довгостроковій перспективі до 5-ти років. Окремо відношення ризиків для різного ступеню тяжкості ЗМСМ представлено нижче (таб. 5.8). Так як ми розраховували ВР на 1 мл. об'єму вогнища, тому воно складало досить мале значення, і при скороченні до сотих ми отримували цифру 1,01. Хоча фактичне число після одиниці мало значення до десятитисячних, де і фіксувалась достовірна відмінність.

На 90-й день різниця у виживаності між групами зберігалась як при однофакторному аналізі (ВР 5,86; 95 % ДІ 2,20 – 15,61, p < 0,001) так і багатофакторному (ВР 3,05; 95 % ДІ 1,05 – 8,88, p = 0,041). Через 1 рік також: при однофакторному аналізі (ВР 5,58; 95 % ДІ 2,43 – 12,79, p < 0,001) так і багатофакторному (ВР 3,44; 95 % ДІ 1,42 – 8,34, p = 0,006). Як і через 3 роки : при однофакторному аналізі (ВР 5,23; 95 % ДІ 2,58 – 10,58, p < 0,001) так і багатофакторному (ВР 3,18; 95 % ДІ 1,50 – 6,73, p = 0,002).

Таблиця 5.8

**Результати одно- та багатофакторного аналізу виживаності при
різному ступеню тяжкості ЗМСМ, N = 260**

Змінна	ВР нескоректовані (95 % ДІ)	ВР скоректовані (95 % ДІ)
Стать, жіноча	1,20; (0,68 – 2,12), p = 0,537	1,31; (0,73 – 2,36) p = 0,372
Тяжкість ЗМСМ		
1 ступінь	3,27; (1,51 – 7,05), p = 0,003	2,01; (0,89 – 4,53), p = 0,094
2 ступінь	8,96; (4,30 – 18,65), p < 0,001	6,19; (2,86 – 13,42), p < 0,001
Індекс Чарлсона	1,43; (1,12 – 1,81), p = 0,003	1,13; (0,86 – 1,49), p = 0,373
Об'єм вогнища	1,01; (1,01 – 1,01), p < 0,001	1,01; (1,01 – 1,01), p < 0,001
Вік	1,05; (1,01 – 1,08), p = 0,01	1,04; (1,00 – 1,08), p = 0,047

Як видно з попередньої таблиці 5.8, в однофакторному аналізі відношення ризиків для першого ступеню тяжкості ЗМСМ становило 3,27 (95 % ДІ 1,51 – 7,05, p = 0,003), для другого - 8,96 (95 % ДІ 4,30 – 18,65, p < 0,001). Проте у багатофакторному аналізі достовірність зберігалась лише для другого ступеню тяжкості ЗМСМ (ВР 6,19; 95 % ДІ 2,86 – 13,42, p < 0,001), тобто саме це в значній мірі впливало на виживаність. Отже, наявність одночасно кількох ознак ЗМСМ суттєво збільшує відносний ризик смерті протягом 5 років у порівнянні з наявністю лише однієї ознаки.

Аналізуючи відносні ризики на 90-й день, у однофакторному аналізі отримано достовірні відмінності між ступенем тяжкості ЗМСМ 1 та групою порівняння (ВР 4,45; 95 % ДІ 1,52 – 13,01, p = 0,006), між ступенем тяжкості ЗМСМ 2 та групою порівняння (ВР 8,43; 95 % ДІ 2,88 – 24,67, p < 0,001). У багатофакторному - між ступенем тяжкості ЗМСМ 2 та групою порівняння (ВР 6,28; 95 % ДІ 1,88 – 21,00, p = 0,003). Через рік у однофакторному аналізі отримано достовірні відмінності між ступенем тяжкості ЗМСМ 1 та групою порівняння (ВР 3,54; 95 % ДІ 1,39 - 9,06, p = 0,008), між ступенем тяжкості ЗМСМ 2 та групою порівняння (ВР 9,32; 95 % ДІ 3,83 - 22,69, p < 0,001). У багатофакторному - між ступенем тяжкості ЗМСМ 2 та групою порівняння (ВР 7,33; 95 % ДІ 2,75 - 19,59, p

< 0,001). Через 3 роки у однофакторному аналізі отримано достовірні відмінності між ступенем тяжкості ЗМСМ 1 та групою порівняння (ВР 3,16; 95 % ДІ 1,40 - 7,12, $p = 0,006$), між ступенем тяжкості ЗМСМ 2 та групою порівняння (ВР 9,17; 95 % ДІ 4,30 - 19,55, $p < 0,001$). У багатфакторному - між ступенем тяжкості ЗМСМ 2 та групою порівняння (ВР 6,27; 95 % ДІ 2,80 - 14,02, $p < 0,001$).

При однофакторному аналізі виживаності до 5-ти років для різного ступеню лейкоараіозу, достовірні значення отримані при порівнянні між ступенем тяжкості ЛА Fazekas 3 – Fazekas 2 ($p = 0,043$) та Fazekas 3 – Fazekas 1 ($p = 0,006$). Виживаність пацієнтів у групі зі ступенем тяжкості ЛА за шкалою Fazekas: 2 відносно групи зі ступенем тяжкості ЛА за шкалою Fazekas 0 - 1 нівелювалась. При багатфакторному аналізі достовірна різниця була при порівнянні ЛА ступеню 3 та 1. Розраховуючи відношення ризиків для ступеню тяжкості ЛА, ми виключили ступінь 0, так як таких пацієнтів було лише 10 (таб. 5.9).

Таблиця 5.9

**Результати одно- та багатфакторного аналізу виживаності при
різному ступеню тяжкості ЛА, N = 260**

Змінна	ВР нескоректовані (95 % ДІ)	ВР скоректовані (95 % ДІ)
Стать, жіноча	1,20; (0,68 – 2,13), $p = 0,522$	1,36; (0,76 – 2,46) $p = 0,302$
Тяжкість ЛА		
2 ступінь	3,98; (0,91 – 17,41), $p = 0,066$	2,84; (0,63 – 12,78), $p = 0,174$
3 ступінь	9,69; (2,32 – 40,53), $p = 0,002$	4,71; (1,06 – 20,93), $p = 0,042$
Індекс Чарлсона	1,43; (1,12 – 1,81), $p = 0,003$	1,30; (1,01 – 1,68), $p = 0,04$
Об'єм вогнища	1,01; (1,01 – 1,01), $p < 0,001$	1,01; (1,01 – 1,01), $p < 0,001$
Вік	1,05; (1,01 – 1,08), $p = 0,009$	1,03; (0,99 – 1,07), $p = 0,093$

При порівнянні ступеню тяжкості ЛА 3 та 2, при однофакторному аналізі ризику склали (ВР 2,44; 95 % ДІ 1,32 – 4,53, $p = 0,005$), а от при багатфакторному незалежно від віку, статі, розміру інсультного вогнища та коморбідної патології достовірність нівелювалась (ВР 1,66; 95 % ДІ 0,87 – 3,18, $p = 0,126$).

На 90-й день, 1 та 3 роки достовірна різниця у виживаності спостерігалась при однофакторному аналізі для ступеню ЛА за шкалою Fazekas 3 відносно Fazekas 0-1 (ВР 10,77; 95 % ДІ 1,43 - 81,21, $p = 0,021$), (ВР 8,05; 95 % ДІ 1,90 – 34,09, $p = 0,005$), (ВР 8,35; 95 % ДІ 1,97 – 35,34, $p = 0,004$) відповідно. При порівнянні виживаності через 3 роки між ступенем ЛА Fazekas 3 Fazekas 1 у багатофакторному аналізі результати вкрай наближались до достовірності: (ВР 4,48; 95 % ДІ 0,99 – 20,33, $p = 0,052$).

Ми додатково розділили хворих дихотомічно за ступенем тяжкості ЛА на легкий + середній (за шкалою Fazekas: 0-2) проти тяжкий (за шкалою Fazekas: 3), аналіз виживаності представлено нижче (рис. 5.8). Уже на 90-й день відмічалась достовірна різниця у однофакторному аналізі (ВР 3,16; 95 % ДІ 1,93 - 7,14, $p = 0,006$). Через рік різниця зберігалась при однофакторному аналізі (ВР 3,81; 95 % ДІ 1,87 - 7,78, $p < 0,001$), а при багатофакторному наближалась до достовірності (ВР 2,10; 95 % ДІ 0,96 - 4,59, $p = 0,063$). Через 3 роки результати були подібні, при однофакторному аналізі (ВР 3,26; 95 % ДІ 1,77 - 6,00, $p < 0,001$), при багатофакторному (ВР 1,79; 95 % ДІ 0,93 - 3,47, $p = 0,083$). Через 5 років достовірна різниця фіксувалась як при однофакторному (ВР 3,53; 95 % ДІ 1,95 – 6,38, $p < 0,001$) так і багатофакторному аналізі (ВР 1,97; 95 % ДІ 1,04– 3,74, $p = 0,038$) (таб. 5.10).

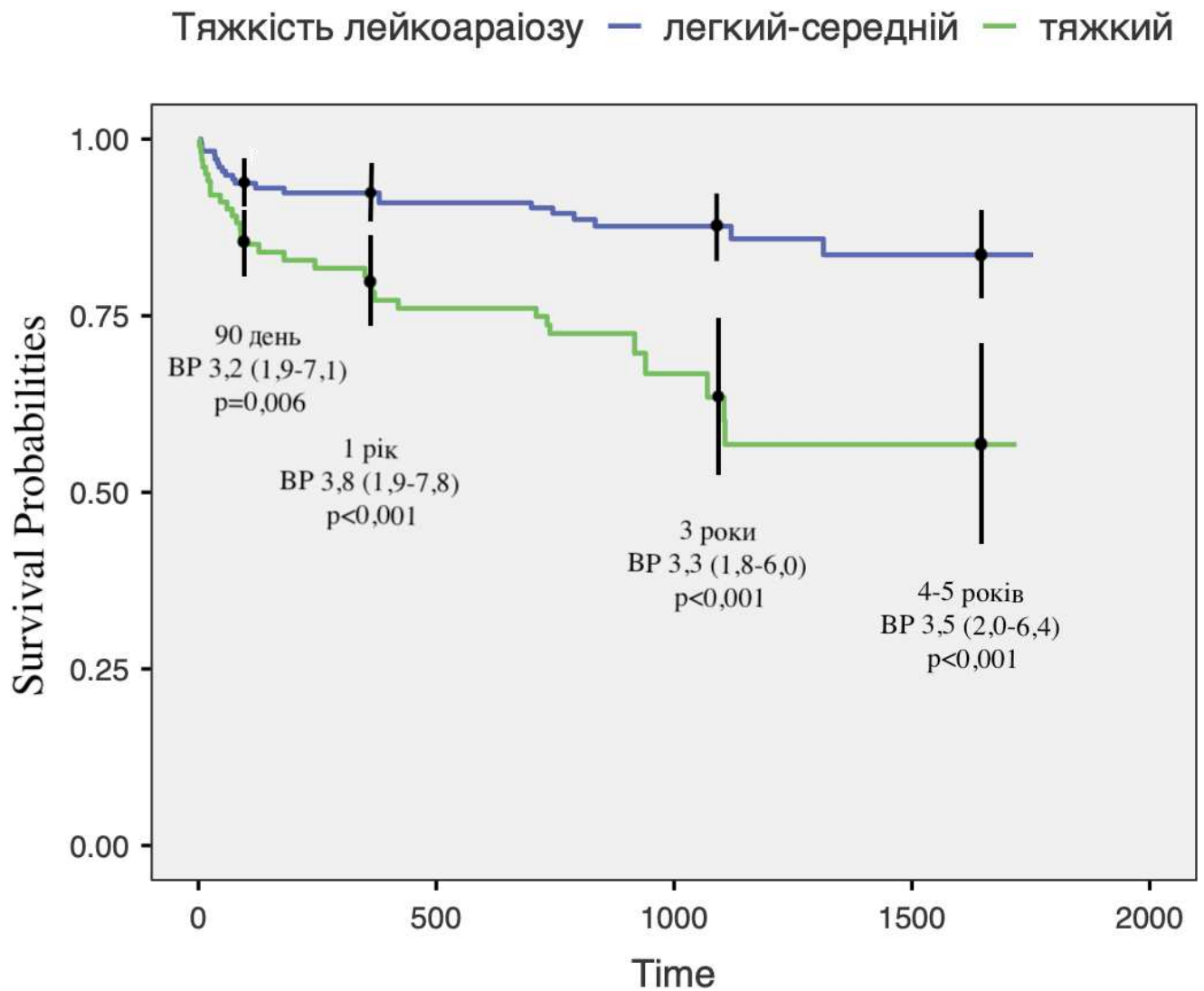


Рис. 5.8. Криві виживаності Каплан-Мейєра при різному ступені тяжкості ЛА. Log-rank тест: $X^2 = 15,1$ при $df = 1$, $p < 0,001$.

Таблиця 5.10

**Результати одно- та багатофакторного аналізу виживаності при
різному ступеню тяжкості ЛА, N = 277**

Змінна	BP нескоректовані (95 % ДІ)	BP скоректовані (95 % ДІ)
Стать, жіноча	1,19; (0,67 – 2,11), p = 0,544	1,40; (0,77 – 2,52) p = 0,266
ЛА Fazekas 3	3,53; (1,95 – 6,38), p < 0,001	1,97; (1,04 – 3,74), p = 0,038
Індекс Чарлсона	1,47; (1,16 – 1,85), p = 0,001	1,31; (1,02 – 1,68), p = 0,036
Об'єм вогнища	1,01; (1,01 – 1,01), p < 0,001	1,01; (1,01 – 1,01), p < 0,001
Вік	1,05; (1,02 – 1,09), p = 0,003	1,04; (1,01 – 1,08), p = 0,024

Додаткові характеристики ЛА, як неправильно його форма, достовірно впливали на виживаність як при однофакторному, так і багатфакторному аналізі, скоректованому за віком, статтю, об'ємом інсультного вогнища та коморбідній патології (індексом Чарлсона). Цікаво, що уже на 90-й день неправильна форма ЛА достовірно асоціювалась з підвищеним відносним ризиком при багатфакторному аналізі (ВР 2,56; 95 % ДІ 1,02 – 6,38, $p = 0,044$). Через рік достовірність нівелювалась, а через три - поверталась як при однофакторному (ВР 2,29; 95 % ДІ 1,26 – 4,14, $p = 0,006$), так і багатфакторному (ВР 2,06; 95 % ДІ 1,08 – 3,93, $p = 0,028$) аналізі. І зберігалась через 5 років і при однофакторному (ВР 2,45; 95 % ДІ 1,37 – 4,39, $p = 0,003$), і багатфакторному аналізі (ВР 2,17; 95 % ДІ 1,16– 4,05, $p = 0,015$).

Тип лейкоараіозу зливний з глибоким відносно перивентрикулярного негативно впливав на виживаність через три роки при однофакторному (ВР 2,92; 95 % ДІ 1,33 – 6,43, $p = 0,008$) та багатфакторному аналізі (ВР 2,54; 95 % ДІ 1,07 – 6,02, $p = 0,035$), а також через 5 років при однофакторному (ВР 3,40; 95 % ДІ 1,59 – 7,27, $p = 0,002$) так і багатфакторному аналізі (ВР 2,92; 95 % ДІ 1,28– 6,65, $p = 0,011$), що логічно, так як він відображає найбільш тяжкий, розповсюджений лейкоараіоз. Зливний тип та зливний з глибоким не мали достовірного впливу на виживаність. Еліпсоїдна форма глибокого ЛА відносно точкової теж не асоціювалась із смертністю.

Криві виживаності до 5-ти років за наявності лакун представлено нижче (рис. 5.9), а результати одно- та багатфакторного аналізу виживаності у таб. 5.11.

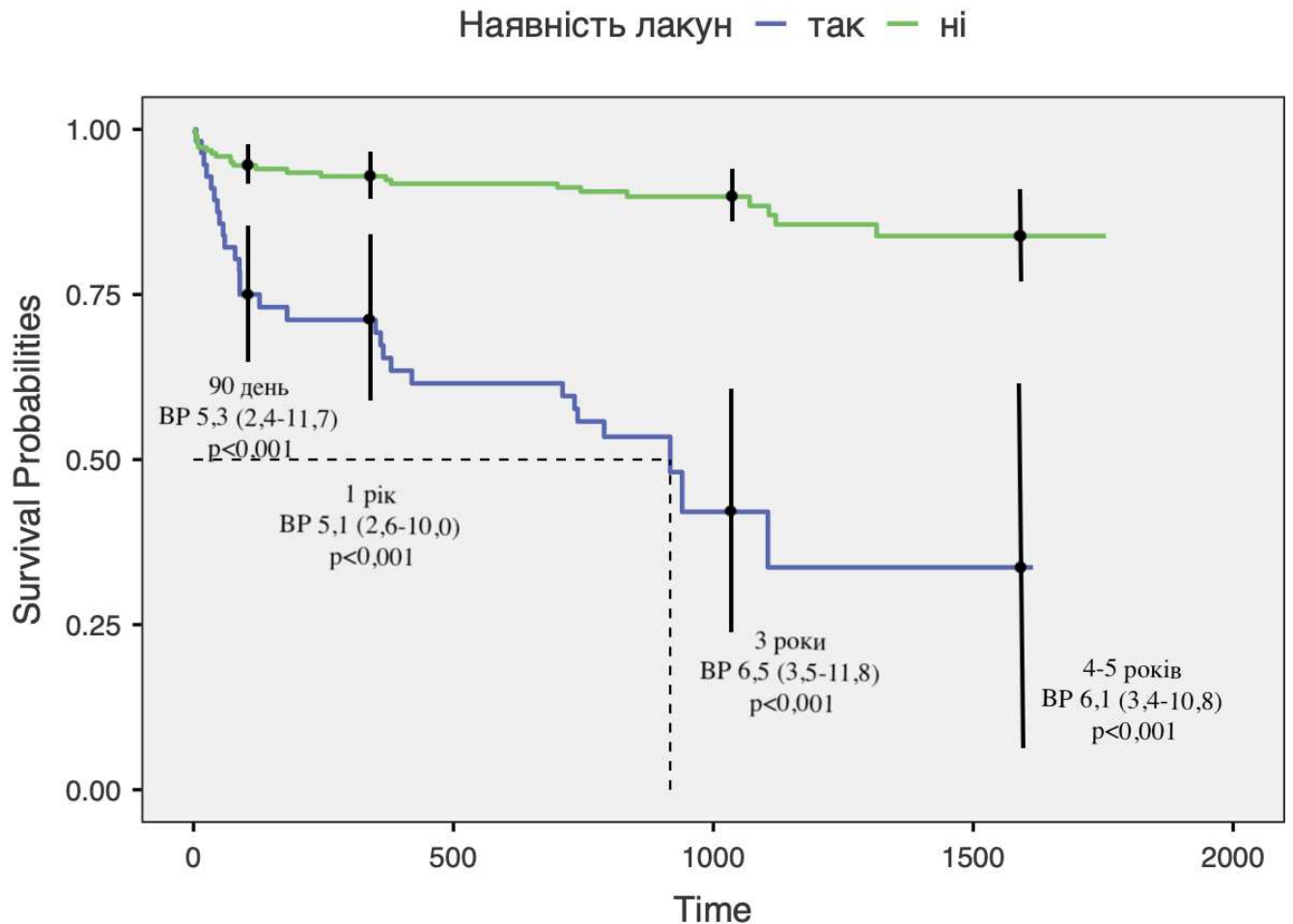


Рис. 5.9. Криві виживаності Каплан-Мейєра при наявності лакун. Log-rank тест: $X^2 = 51,0$ при $df = 1$, $p < 0,001$.

Таблиця 5.11

Результати одно- та багатофакторного аналізу виживаності при наявності лакун, N = 260

Змінна	ВР нескоректовані (95 % ДІ)	ВР скоректовані (95 % ДІ)
Стать, жіноча	1,20; (0,68 – 2,12), $p = 0,535$	1,22; (0,68 – 2,18) $p = 0,509$
Наявність лакун	6,06; (3,40 – 10,81), $p < 0,001$	5,82; (3,16 – 10,73), $p < 0,001$
Індекс Чарлсона	1,42; (1,12 – 1,81), $p = 0,004$	1,10; (0,83 – 1,44), $p = 0,510$
Об'єм вогнища	1,01; (1,01; – 1,01), $p < 0,001$	1,01; (1,01 – 1,01), $p < 0,001$
Вік	1,05; (1,01 – 1,08), $p = 0,008$	1,05; (1,01 – 1,09), $p = 0,02$

Отже, наявність лакун при мультифакторіальному аналізі виживаності незалежно від віку, статі, розміру інсультного вогнища та коморбідної патології

збільшувало ризики смерті протягом 5-ти років у 5,82 разів (ВР 5,82; 95 % ДІ 3,16 – 10,73, $p < 0,001$), медіана виживаності склала 917 діб. При чому, чітка відмінність прослідковувалась уже на 90-й день: при однофакторному аналізі (ВР 5,29; 95 % ДІ 2,40 – 11,65, $p < 0,001$), при багатфакторному (ВР 5,98; 95 % ДІ 2,48 – 14,38, $p < 0,001$). Та зберігалась через 1 рік: при однофакторному аналізі (ВР 5,13; 95 % ДІ 2,62 – 10,04, $p < 0,001$), при багатфакторному (ВР 5,74; 95 % ДІ 2,74 – 12,03, $p < 0,001$) та 3 роки: при однофакторному аналізі (ВР 6,45; 95 % ДІ 3,53 – 11,77, $p < 0,001$), при багатфакторному (ВР 6,49; 95 % ДІ 3,41 – 12,38, $p < 0,001$).

У хворих з наявними лакунами, їх кількість (тобто > 1 відносно 1), як при однофакторному, так і при багатфакторному аналізі з корекцією за віком та статтю, не впливала на виживаність: (ВР 1,05; 95 % ДІ 0,71 – 1,57, $p = 0,801$) та (ВР 1,17; 95 % ДІ 0,74 – 1,83, $p = 0,505$).

Для різних видів атрофії відношення ризиків представлено нижче (таб. 5.12 - 5.14).

Таблиця 5.12

**Результати одно- та багатфакторного аналізу виживаності при
різному ступеню тяжкості загальної атрофії, N = 260**

Змінна	ВР нескоректовані (95 % ДІ)	ВР скоректовані (95 % ДІ)
Стать, жіноча	1,20; (0,68 – 2,12), $p = 0,537$	1,31; (0,71 – 2,42) $p = 0,391$
Тяжкість атрофії		
1 ступінь	1,99; (0,82 – 4,81), $p = 0,126$	1,16; (0,45 – 2,97), $p = 0,761$
2 ступінь	1,60; (0,62 – 4,14), $p = 0,332$	0,96; (0,34 – 2,69), $p = 0,943$
3 ступінь	5,12; (2,00 – 13,08), $p = 0,001$	1,73; (0,57 – 5,19), $p = 0,332$
Індекс Чарлсона	1,43; (1,12 – 1,81), $p = 0,003$	1,29; (0,99 – 1,67), $p = 0,057$
Об'єм вогнища	1,01; (1,01 – 1,01), $p < 0,001$	1,01; (1,01 – 1,01), $p < 0,001$
Вік	1,05; (1,01 – 1,08), $p = 0,009$	1,0; (1,00 – 1,09), $p = 0,031$

Отже, для загальної атрофії лише 3 ступінь тяжкості характеризувався достовірним впливом на виживаність протягом 5-ти років при однофакторному аналізі (ВР 5,12; 95 % ДІ 2,00– 13,08, $p < 0,001$). На 90-й день, 1 та 3 роки лише при однофакторному аналізі наявність 3 ступеню загальної атрофії достовірно

асоціювалась з ризиками смерті: (ВР 4,77; 95 % ДІ 1,40– 16,31, $p = 0,013$), (ВР 5,80; 95 % ДІ 1,98– 16,99, $p = 0,001$), (ВР 5,92; 95 % ДІ 2,18– 16,07, $p < 0,001$) відповідно.

Таблиця 5.13

Результати одно- та багатофакторного аналізу виживаності при різному ступеню тяжкості глобальної кортикальної атрофії, N = 261

Змінна	ВР нескоректовані (95 % ДІ)	ВР скоректовані (95 % ДІ)
Стать, жіноча	1,20; (0,68 – 2,13), $p = 0,522$	1,40; (0,77 – 2,55) $p = 0,271$
Тяжкість ГКА		
1 ступінь	1,51; (0,70 – 3,25), $p = 0,296$	0,84; (0,37 – 1,93), $p = 0,688$
2 ступінь	2,41; (1,04 – 5,61), $p = 0,041$	0,95; (0,37 – 2,44), $p = 0,912$
3 ступінь	2,68; (1,01 – 7,09), $p = 0,047$	1,39; (0,45 – 4,27), $p = 0,567$
Індекс Чарлсона	1,43; (1,12 – 1,81), $p = 0,003$	1,32; (1,03 – 1,70), $p = 0,03$
Об'єм вогнища	1,01; (1,01 – 1,01), $p < 0,001$	1,01; (1,01 – 1,01), $p < 0,001$
Вік	1,05; (1,01 – 1,08), $p = 0,009$	1,05; (1,01 – 1,09), $p = 0,022$

Для глобальної кортикальної атрофії лише при однофакторному аналізі ми виявили достовірний вплив на виживаність протягом 5-ти років другого (ВР 2,41; 95 % ДІ 1,04– 5,61, $p = 0,041$) та третього ступеню тяжкості (ВР 2,68; 95 % ДІ 1,01– 7,09, $p = 0,047$). На 90-й день достовірного впливу ГКА на смертність не було відмічено. Через 1 рік при однофакторному аналізі 2 ступінь тяжкості ГКА (ВР 2,88; 95 % ДІ 1,02 – 8,09, $p = 0,045$) достовірно підвищував відносний ризик, 3 ступінь тяжкості ГКА наближався до достовірності (ВР 3,06; 95 % ДІ 0,94– 10,04, $p = 0,064$). Через 3 роки при однофакторному аналізі 2 ступінь тяжкості ГКА (ВР 3,05; 95 % ДІ 1,25 – 7,48, $p = 0,015$), та 3 ступінь тяжкості ГКА достовірно підвищували відносний ризик (ВР 2,97; 95 % ДІ 1,03 – 8,59, $p = 0,044$).

Таблиця 5.14

**Результати одно- та багатофакторного аналізу виживаності при
різному ступені тяжкості внутрішньої атрофії, N = 261**

Змінна	ВР нескоректовані (95 % ДІ)	ВР скоректовані (95 % ДІ)
Стать, жіноча	1,20; (0,68 – 2,13), p = 0,522	1,29; (0,71 – 2,34) p = 0,409
Тяжкість атрофії		
1 ступінь	1,22; (0,67 – 2,22), p = 0,509	0,90; (0,47 – 1,73), p = 0,756
2 ступінь	1,91; (0,58 – 6,31), p = 0,289	1,61; (0,47 – 5,49), p = 0,444
Індекс Чарлсона	1,43; (1,12 – 1,81), p = 0,003	1,36; (1,06 – 1,74), p = 0,015
Об'єм вогнища	1,01; (1,01 – 1,01), p < 0,001	1,01; (1,01 – 1,01), p < 0,001
Вік	1,05; (1,01 – 1,08), p = 0,009	1,05; (1,01 – 1,09), p = 0,009

Вплив внутрішньої атрофії на виживаність був підтверджений лише у періоді до 90 днів після виписки при однофакторному аналізі (ВР 3,74; 95 % ДІ 1,06 – 13,12, p = 0,04). Проте далі і до 5-ти років достовірність нівелювалась.

При таких же предикторах, наявність гіпокампальної атрофії через 90 днів наближалась до достовірності у ризику смерті (ВР 7,51; 95 % ДІ 0,94 – 60,06, p = 0,057). А от через рік достовірний її вплив був підтверджений у однофакторному аналізі (ВР 4,79; 95 % ДІ 1,05 – 21,88, p = 0,043). Через 3 та 5 років зберігалась певна тенденція, проте без належної достовірності (ВР 2,94; 95 % ДІ 0,96 – 9,06, p = 0,06) та (ВР 2,97; 95 % ДІ 0,96 – 9,12, p = 0,058) відповідно.

Окремо для різного ступеню тяжкості гіпокампальної атрофії, найтяжчий (тобто 3) її ступінь асоціювався з підвищеними ризиками смерті як на 90-й день у однофакторному (ВР 25,64; 95 % ДІ 2,64 – 248,82, p = 0,005) так і багатофакторному аналізі (ВР 13,74; 95 % ДІ 1,18 – 160,20, p = 0,037), також через рік (ВР 22,71; 95 % ДІ 4,10 – 125,67, p < 0,001) та (ВР 15,57; 95 % ДІ 2,35 – 103,20, p = 0,004), три роки (ВР 14,08; 95 % ДІ 3,43 – 57,76, p < 0,001) та (ВР 9,46; 95 % ДІ 2,01 – 44,51, p = 0,044) та до 5-ти років (ВР 12,84; 95 % ДІ 3,11 – 52,95, p < 0,001) та (ВР 8,89; 95 % ДІ 1,95 – 40,60, p = 0,005) відповідно.

При таких же предикторах, вплив 3 ступеню тяжкості атрофії передкліну через 90 днів вкрай наближався до достовірності у ризику смерті (ВР 11,02; 95 %

ДІ 1,00 – 121,83, $p = 0,05$). А от через рік достовірний її вплив був підтверджений у однофакторному (ВР 18,84; 95 % ДІ 2,65 – 134,10, $p = 0,003$) та багатофакторному аналізі (ВР 11,50; 95 % ДІ 1,16 – 113,71, $p = 0,037$). Через 3 та 5 років достовірність була лише при однофакторному аналізі (ВР 5,91; 95 % ДІ 1,18 – 29,68, $p = 0,031$) та (ВР 6,52; 95 % ДІ 1,30 – 32,79, $p = 0,023$) відповідно.

Для розширених периваскулярних просторів на рівні базальних ядер ми отримали наступні цифри (порівняння РПВП у кількості > 20 відносно 0-20) (таб. 5.15):

Таблиця 5.15

Результати одно- та багатофакторного аналізу виживаності при наявності розширених периваскулярних просторів на рівні БЯ, N = 98

Змінна	ВР нескоректовані (95 % ДІ)	ВР скоректовані (95 % ДІ)
Стать, жіноча	0,67; (0,25 – 1,76), $p = 0,414$	0,60; (0,22 – 1,64) $p = 0,314$
РПВП БЯ > 20	3,31; (1,15 – 9,47), $p = 0,026$	3,77; (1,20 – 11,87), $p = 0,023$
Індекс Чарлсона	1,63; (0,98 – 2,71), $p = 0,061$	1,98; (1,09 – 3,60), $p = 0,024$
Об'єм вогнища	1,01; (1,00; – 1,02), $p = 0,004$	1,01; (1,01 – 1,02), $p < 0,001$
Вік	1,04; (0,98 – 1,11), $p = 0,169$	1,05; (0,99 – 1,13), $p = 0,121$

Отже, РПВП на рівні базальних ядер достовірно впливали на виживаність на 90-й день при однофакторному (ВР 6,93; 95 % ДІ 1,86 – 25,82, $p = 0,004$) та багатофакторному аналізі (ВР 6,87; 95 % ДІ 1,05 – 45,11, $p = 0,045$). Достовірність зберігалась через рік як при однофакторному аналізі (ВР 4,63; 95 % ДІ 1,39 – 15,40, $p = 0,012$) так і багатофакторному (ВР 5,02; 95 % ДІ 1,23 – 20,57, $p = 0,025$). Через 3 роки також: при однофакторному аналізі (ВР 3,59; 95 % ДІ 1,25 – 10,29, $p = 0,017$), при багатофакторному (ВР 4,26; 95 % ДІ 1,37 – 13,24, $p = 0,012$). А також до 5-ти років, як при однофакторному (ВР 3,31; 95 % ДІ 1,15 – 9,47, $p = 0,026$) так і багатофакторному аналізі (ВР 3,77; 95 % ДІ 1,20 – 11,87, $p = 0,023$).

РПВП на субкортикальному рівні не впливали на виживаність протягом 5-ти років ні при однофакторному, ні при багатфакторному аналізі (ВР 2,32; 95 % ДІ 0,75 – 7,12, $p = 0,143$) та (ВР 2,08; 95 % ДІ 0,67 – 6,46, $p = 0,204$) відповідно.

Форест-діаграми з результатами мультифакторіального аналізу виживаності для ЗМСМ та ламкості мозку з рядом додаткових коваріат представлено нижче

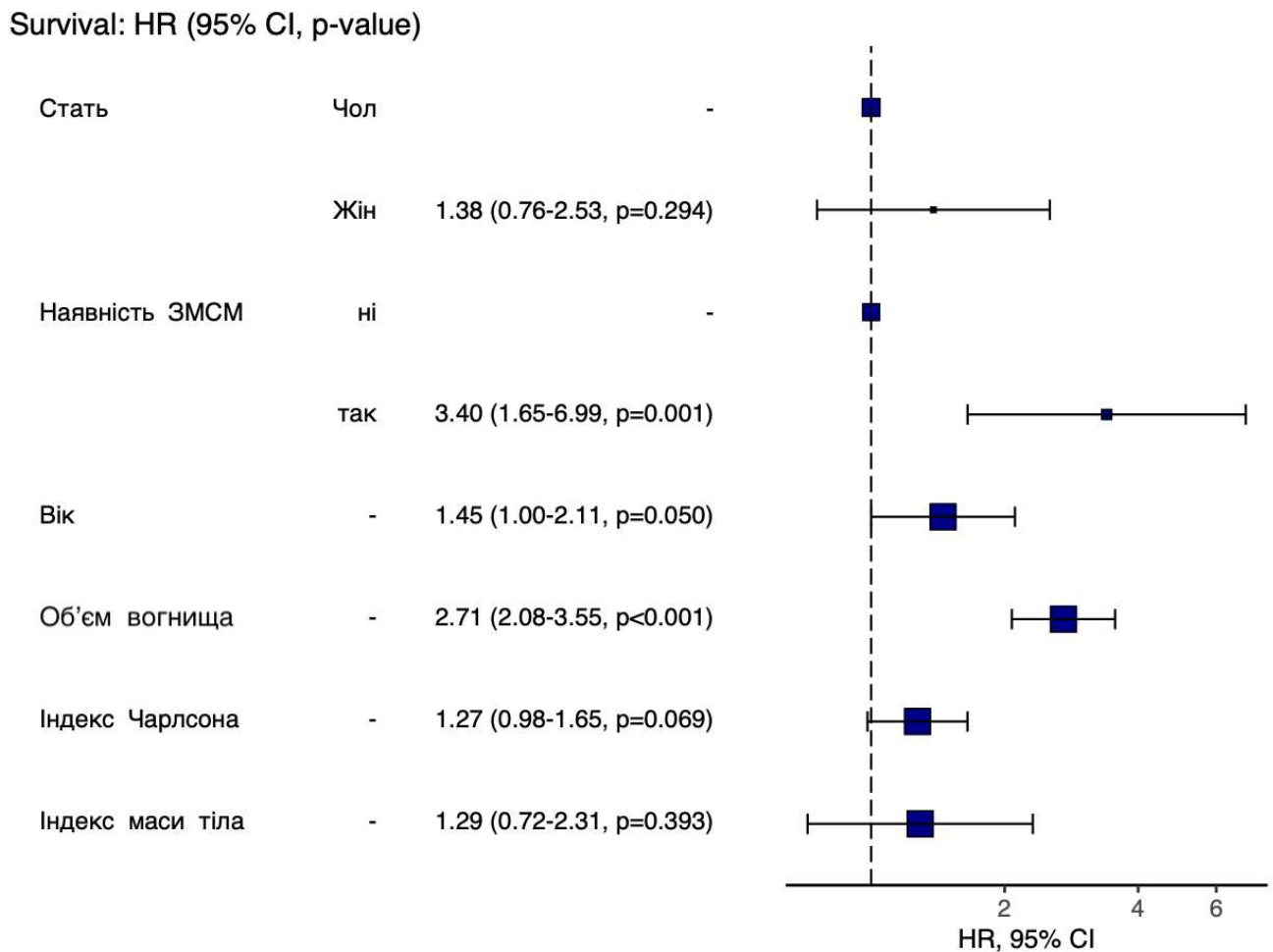


Рис. 5.10. Звіт процедури аналізу виживаності у формі форест-діаграми стосовно впливу ЗМСМ на виживаність через 5 років. ВР для віку розраховані на 10 років, для об'єму вогнища - на 100 мл.

Як видно з рисунку 5.10, на виживаність достовірно впливали розмір інсультного вогнища та наявність ЗМСМ. Також мали значення вік та індекс коморбідності Чарлсона, проте їх достовірність була дещо недостатньою.

Ламкість мозку (що кількісно відображає кумулятивний вплив кількості лакун, ступеню ЛА та атрофії) теж достовірно впливає на виживаність (рис. 5.11), результати тотожні показнику ЗМСМ (проте без урахування РПВП), що може бути використано як його альтернатива.

Survival: HR (95% CI, p-value)

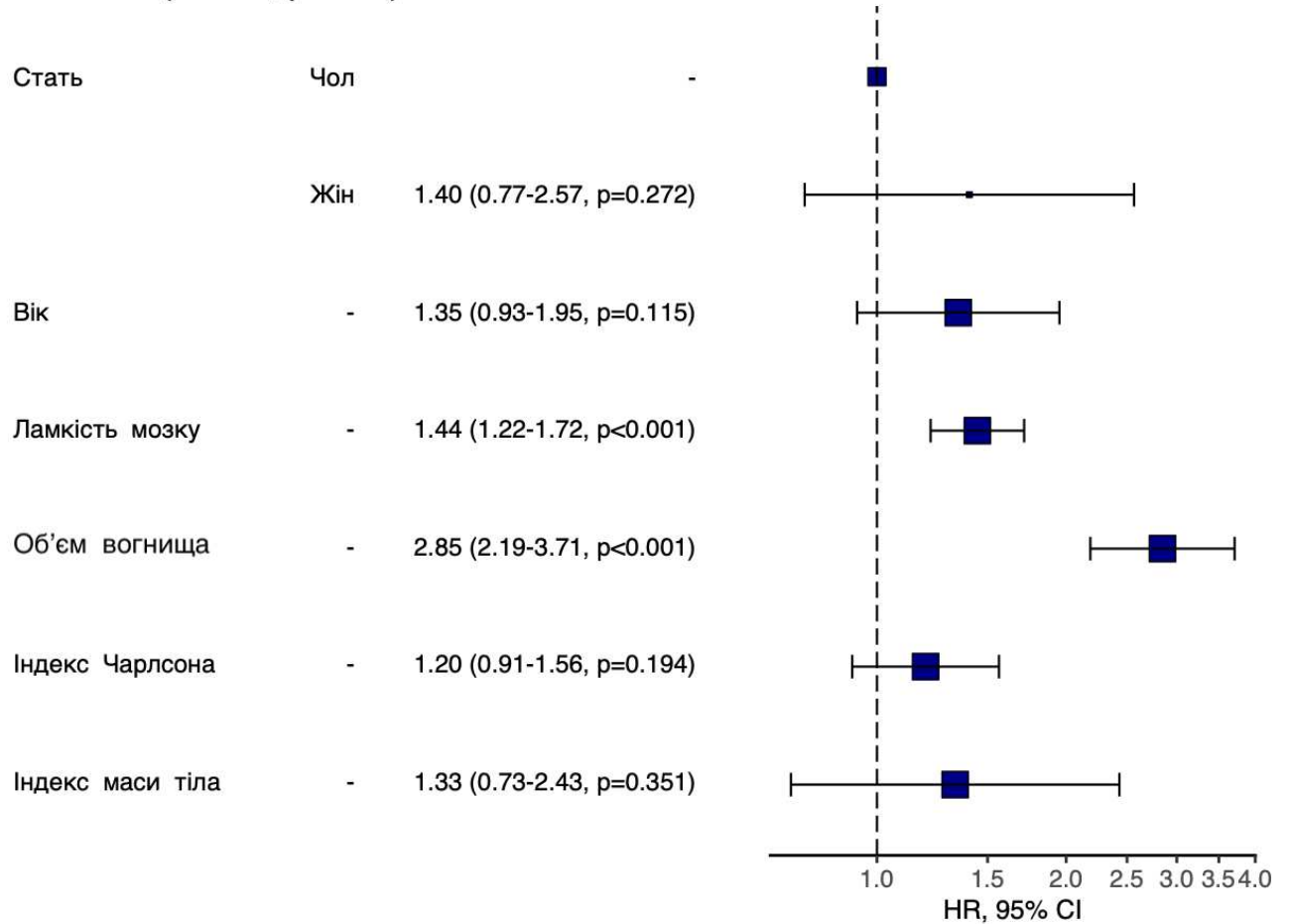


Рис. 5.11. Звіт процедури аналізу виживаності у формі форест-діаграми стосовно впливу показника ламкості мозку на виживаність через 5 років. ВР для віку розраховані на 10 років, для об'єму вогнища - на 100 мл.

У групі ЗМСМ протягом 5 років кількість повторних інсультів склала 25,6 % (22 хворих із 86), що достовірно вище ніж у групі порівняння - 14,4 % (19 хворих із 113), $p = 0,039$.

Найбільше значення мали лакуни, так, у хворих з наявністю лакун повторний інсульт розвинувся у 43 % хворих (у 18 хворих із 42), у хворих без лакун - у 13 % (23 хворих із 175), $p < 0,001$.

Ступінь тяжкості ЛА впливав менше і без належної достовірності, проте тенденція чітко прослідковувалась: у хворих з тяжким ЛА (Fazekas 3) відсоток повторних інсультів склав 25,6 % (20 осіб із 78), у групі з легким-середнім ЛА (Fazekas 0 - 2) - у 15 % (21 хворий із 140), $p = 0,054$. А от неправильна форма ЛА достовірно впливала на частоту інсультів - 34,5 % (19 хворих з 55) відносно гладкої - 13,7 % (21 хворий із 153), $p < 0,001$.

У хворих із РПВП БЯ регіону 3 - 4 ступеню тяжкості частіше розвивався повторний інсульт - 60 % (6 хворих з 10) відносно 1 - 2 ступеню тяжкості - 22,4 % (17 хворих з 76), $p = 0,02$. У хворих із РПВП субкортикального регіону 3 - 4 ступеню тяжкості повторний інсульт розвивався у 32 % (15 хворих із 47) відносно РПВП СК 1 - 2 ступеню тяжкості - 20,5 % (8 хворих із 39), проте без належної достовірності, $p = 0,234$. Коли ж ми зрівняли 1 кuartиль з 2 - 4, у 31 % (23 хворих із 75) з РПВП СК регіону 2 - 4 ступеню тяжкості розвинувся повторний інсульт у порівнянні із 1 ступенем тяжкості - 0 %, $p = 0,032$.

У хворих з глобальною кортикальною атрофією 2 – 3 ступеню тяжкості повторні інсульти фіксували у 20 із 57 осіб (35 %), а з ГКТ 0 – 1 ступенем тяжкості - у 21 із 161 осіб (13 %) хворих, $p = 0,004$.

У хворих з внутрішньою атрофією частота повторних інсультів не залежала від ступеню її тяжкості.

Узагальнення за матеріалами розділу 5.

Вживаність після інсульту у хворих із ЗМСМ у довготривалій перспективі до 5 років виявилась достовірно нижчою - скоректовані ВР (3,35; 95 % ДІ 1,64 – 6,85, $p = 0,001$). При чому, у хворих із наявністю декількох ознак ЗМСМ одночасно, ризику були в декілька разів вищими, ніж при наявності лише однієї із ознак, як

лакуни чи лейкоараіоз. Рівень смертності у кожному часовому проміжку (90 день, 1, 3, 5 років) був достовірно вищим у групі ЗМСМ.

Уже на 90-й день ми відмічали достовірні відмінності між групами за mRS: у групі ЗМСМ медіана з ІКР 2,5 (1 – 4) проти 1 (0 – 2) у групі порівняння, $p < 0,001$ та ВІ: у групі ЗМСМ медіана з ІКР 80 (43,75 – 100) проти 100 (90 – 100) у групі порівняння, $p < 0,001$. І з часом дана різниця лише наростала. Цікавими виявились відмінності у динаміці відновлення втрачених функцій у групах. Так, за наявності ЗМСМ позитивна динаміка відновлення за mRS та ВІ прослідковувалась до одного року, далі певний час залишалась без змін та навіть регресувала і через 4 – 5 років не відрізнялась від рівня на момент виписки. У групі порівняння, позитивна динаміка відновлення спостерігалась до 3 років, а після залишалась стабільною і в кінцевій часовій точці 4 – 5 років була достовірно вищою від рівня на момент виписки.

Матеріали цього розділу були викладені у наступних публікаціях:

3. Bartiuk, R.S. (2019). Cerebral small vessel disease and its impact on the course and outcome of stroke. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 36, 58-63.
4. Moskovko, S., Vysochanska, T., Bartiuk, R., Vysochanskiy, O., Kostenko, T., Karpenko, N., Korobchuk, N., Matiyuk, S., Sinitska, I., Smotritska, T., Fix, D., Soroka, N., Moskovko, G. Cerebrolysin after Thrombolysis: Is the Positive Sustainable? Materials for the 5-th European Stroke Organization Conference. <https://doi.org/10.26226morressier.5cb58cecc668520010b5616e>
5. Московко, С.П., Бартюк, Р.С., Височанська, Т.Г., Фікс, Д.О., Смотрицька, Т.В. Предиктори перебігу госпітального періоду, безпосередніх та віддалених наслідків при ішемічному інсульті. Інсульт та судинно-мозкові захворювання: матеріали IV Національного конгресу, Київ, 1-3 листопада 2018, 32-34.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

З розвитком сучасних методів нейровізуалізації ми отримали можливість все глибше “занурюватись” у складні лабіринти мозкових процесів, виявляти патологічні зміни на доклінічних стадіях та прогнозувати наслідки. У зв’язку з цим з’явився концепт захворювання мілких судин мозку - ряд патологій, що вражають мілкі перфоративні атрерії, артеріоли, капіляри та, рідше, венули мозку та проявляються такими нейровізуалізаційними змінами, як лейкоараіоз, лакуни, недавні лакунарні інсульти, розширення периваскулярних просторів, мозкова атрофія, мікрокрововиливи.

Проте дані зміни можуть розвиватись тривалий час безсимптомно, що обмежує можливість їх завчасної корекції та профілактики [201]. До того ж, на сьогодні не розроблено уніфікованих підходів щодо діагностики та лікування ЗМСМ [131]. Захворювання мілких судин мозку клінічно маніфестується зниженням когнітивних функцій, емоційними порушеннями (депресія), обмеженням виконавчих функцій, порушенням ходи, лакунарними інсультами тощо [43]. Залишається достеменно невідомим вплив даних змін на перебіг та наслідки мозкового інсульту.

Згідно отриманих нами даних, враховуючи лише ЛА та лакуни, за даними МРТ 50,1 % хворих, за даними СКТ - 41,1 % хворих з гострим мозковим інсультом мали коморбідну патологію мілких судин мозку, а за даними МРТ із включенням додатково розширених периваскулярних просторів - 72,5 %. Тобто, більше половини осіб віком старше ($61,9 \pm 10,1$) років мають ЗМСМ, що досить суттєво, враховуючи усі можливі наслідки. І це при тому, що наявність ЗМСМ фіксували при ступені тяжкості лейкоараіозу за шкалою Fazekas 3, наявності однієї або більше лакун та (у випадку МРТ) - розширення периваскулярних просторів 3 - 4 ступеню тяжкості.

Але той чи інший ступінь тяжкості ЛА прослідковували у 96 - 97 % хворих, з яких у 79,2 % (за даними МРТ) був другий-третій, з них 35 % мали найтяжчий. Інші 65 % із ступенем тяжкості 1 та 2 теж знаходяться у групі ризику прогресування

хвороби. Проте, згідно проведеного нами аналізу виживаності, достовірно ризику смерті підвищувались у хворих із ступенем тяжкості ЛА - 3.

Неправильну форму лейкоараіозу, що може відображати більш тяжкі підтипи ЗМСМ [7], фіксували у 53 % хворих за даними МРТ та у 19,8 % осіб за даними КТ. Тип ЛА за даними МРТ розподілявся наступним чином: перивентрикулярний без глибокого - 25,2 %, перивентрикулярний з глибоким - 50,4 %, зливний з глибоким - 23,5 %, глибокий - 0,9 %, зливний - 0 % хворих, за даними КТ - 61,4 %, 15 %, 7,3 %, 1,3 %, 15 % відповідно. Як показали недавні дослідження, ЛА може не лише наростати, але і регресувати з часом [90], що потребує динамічного моніторингу усіх вищезгаданих характеристик лейкоараіозу, особливо при підборі лікування.

Наявність лакун спостерігали у 38,3 % пацієнтів за даними МРТ та у 18,4 % за даними КТ і згідно аналізу виживаності, саме наявність лакун найбільше впливало на смертність: відношення ризиків склало 5,94 - майже у 6 разів підвищувався ризик смерті за їх наявності.

Множинні лакуни (2 та більше) відмічали у 14,3 % хворих за даними МРТ та у 7 % за даними КТ. Більшість лакун локалізувались у білій речовині (47,8 – 54,5 %) та у базальних ядрах (17,4 – 18,2 %). У стовбурі мозку, корі та мозочку лакуни відмічали у 6,5 – 4,5 %, 4,3 % - 6,8 % та 4,3 – 2,3 % за МРТ - КТ даними відповідно.

Недавні лакунарні інсульти відмічали у 31 % хворих, тобто частина з них утворилась незалежно від основного територіального інсульту, передували йому та були безсимптомними. Цікаво, що за сучасними даними, асимптомні лакунарні вогнища зустрічаються досить часто [179]. Їх клінічне значення та чи пов'язані вони з прогресуванням ЗМСМ ще належить достеменно вивчити, хоча в нещодавніх публікаціях їх пов'язували із швидшим радіологічним прогресуванням ЗМСМ та зниженням когнітивних функцій [191].

Розширені периваскулярні простори на рівні базальних ядер першого ступеню тяжкості відмічали у 35 % хворих, другого - у 52,5 %, третього - у 12,5 % хворих. РПВП на субкортикальному рівні першого ступеню тяжкості спостерігали у 10 %, другого - у 36,7 %, третього - у 47,5 %, четвертого - у 5 % осіб, у 0,8 % хворих не мали розширених ПВП у субкортикальному регіоні.

Існують гіпотези, що недостатність транспорту мозкової рідини через глімфатичну систему, до якої належать ПВП, відіграє ключову роль у ініціації та прогресуванні ЗМСМ та що стагнація глімфатичного транспорту може призвести до порушення гомеостазу мозкової рідини, що призводить до тимчасового набряку білої речовини, периваскулярної дилатації, і, зрештою, демієлінізації [16]. Тому розширеним ПВП слід приділяти більше уваги з метою ранньої, доклінічної діагностики ЗМСМ та моніторингу прогресування хвороби.

Медіотемпоральну гіпокампульну атрофію реєстрували у 50 % хворих, з яких перший ступінь тяжкості мали 37,5 %, другий - 5,8 %, третій - 6,7 %. Глобальну кортикальну атрофію першого ступеню тяжкості відмічали у 43,2 - 45,8 % пацієнтів, другого ступеню тяжкості - у 14,5 - 21,7 %, третього ступеню тяжкості (максимальну) - у 8,7 - 15 %. Глибоку атрофію першого ступеню тяжкості фіксували у 34,4 % хворих, другого (максимальну) - у 4,1 - 5,8 % за даними КТ - МРТ відповідно. Атрофію передклинку першого ступеню тяжкості зустрічали у 34,2 % хворих, другого ступеню тяжкості - у 15 %, третього ступеню тяжкості - у 2,5 %.

На сьогодні відомостей щодо поширеності ЗМСМ та його ознак у країнах, що розвиваються, досить мало, основна кількість епідеміологічних даних отримані у розвинутих країнах. У центрально-східній Європі на сьогодні існує лише одна публікація, що торкається даної тематики [101]. У країнах, що розвиваються, поширеність ознак ЗМСМ у хворих з гострим мозковим інсультом розподілена наступним чином: ЛА середньо-тяжкого ступеню тяжкості - 40,5 % (у популяції - 20,5 %), наявність лакун - у 33,5 % хворих (у популяції - 0,8 %) [101].

Порівнюючи з нашими даними, дещо відмінною була поширеність лейкоараіозу, це може бути пов'язано із тим, що у відповідному метааналізі більшість даних були отримані у Китаї, Індії та країнах Латинської Америки, в основі чого можуть бути расово-етнічні відмінності. У розвинених країнах поширеність ЛА сягає на рівні 65 – 96 %, наявність лакун - 8 – 31 %, РПВП - практично в усіх досліджуваних, що наближено до наших результатів [48]. Поширеність ЛА у популяції у віці 45 років сягає 50 %, у віці 80 років - 95 % [118, 170]

Отже, поширеність ознак ЗМСМ в Українській популяції у хворих з гострим мозковим інсультом досить висока, а його наявність підвищує смертність, що насторожує та потребує скрупульозної ранньої діагностики.

За нашими результатами, поширеність ЗМСМ була вищою за даними МРТ. Вірогідно, це пов'язано з тим, що при підозрі на інсульт з малим неврологічним дефіцитом, надавалась перевага МРТ без виконання СКТ, де і виявляли лакунарний інсульт, причиною якого було ЗМСМ, тому ми і отримали відповідні результати. Частка лакунарних інсультів за критеріями TOAST у групі ЗМСМ склала 18,8 %, у групі без ЗМСМ - 12,3 %, що підтверджує дану гіпотезу. Те ж стосується виявляємості лакун - вона була вищою у групі ЗМСМ, де надавалась перевага МРТ. До того ж, при порівнянні можливостей МРТ та СКТ для виявлення ознак ЗМСМ, дані характеризувались вкрай високою відповідністю, тому причиною розходження часток ЗМСМ був саме факт незалежності груп.

Досліджуючи можливості виявлення ознак ЗМСМ на СКТ та відповідність даних щодо МРТ, для наявності ЗМСМ ми отримали вкрай високий каппа-коефіцієнт (0,969). Так як наявність ЗМСМ фіксується за наявності хоча б однієї лакуни та/або ступеню тяжкості ЛА 3, їх виявлення на СКТ не представляє труднощів.

Каппа коефіцієнт для ступеню тяжкості ЗМСМ теж виявився вкрай високим (0,922). Знову ж таки, ступінь тяжкості ЗМСМ (0 - 2) розраховується за наявності хоча б однієї лакуни та/або ступеню тяжкості ЛА 3, тому складнощів тут також не було.

Наявність лакун теж характеризувалась вкрай високим каппа-коефіцієнтом (0,964), при оцінці кількості лакун відповідність виявилась дещо меншою, але досить високою (каппа-коефіцієнт 0,873). Діаметр лакун характеризувався низьким каппа-коефіцієнтом (0,373). Так як діаметр лакун розраховується у міліметрах, будь яке незначне відхилення відобразиться як невідповідність. Тому такі відмінності не мають клінічного значення. Розмір лакун при трихотомічному розподілі (малі, середні, великі) характеризувався високим каппа-коефіцієнтом (0,648), проте не

досконалим. Знову ж таки, на це впливає похибка виміру у міліметрах, що не так суттєво.

Ступінь тяжкості ЛА (легкий-середній проти тяжкий) характеризувався вкрай високою відповідністю (каппа-коефіцієнт 0,933), як і ступінь тяжкості ЛА за шкалою Fazekas (каппа-коефіцієнт 0,910) з мінімальними розбіжностями. Форма ЛА (гладка - неправильна) характеризувалась високою відповідністю (каппа-коефіцієнт 0,748), проте не досконалою. Чітко визначити форму ЛА зручніше на МРТ через більш високу його деталізованість. Тип ЛА (перивентрикулярний, глибокий, зливний, перивентрикулярний з глибоким, зливний з глибоким) характеризувався досить низьким рівнем відповідності (каппа-коефіцієнт 0,228). Тип ЛА потребує деталізованого аналізу знімків, особливо у випадку непоширеного та точкового лейкоараіозу, де можливості КТ можуть бути обмежені. Тому для точної деталізації типу ЛА краще керуватись даними МРТ.

При оцінці глобальної кортикальної атрофії каппа-коефіцієнт склав 0,790, що досить суттєво, проте не досконало. Так, основні МРТ та КТ невідповідності були між ступенем тяжкості 0-1, де необхідна висока роздільна здатність. Загальна атрофія характеризувалась каппа-коефіцієнтом 0,712, що суттєво, але не досконало. Невідповідність, знову ж таки, була між ступенем тяжкості 0-1. При оцінці відповідності внутрішньої атрофії каппа-коефіцієнт склав 0,918, що є вкрай високим значенням.

Ламкість мозку характеризувалась МРТ-КТ відповідністю на рівні каппа-коефіцієнту 0,681. Так як даний показник розраховується шляхом сумачії ступеню тяжкості ЛА, кількості лакун та ступеню тяжкості мозкової атрофії, вірогідність дещо неточно оцінити хоча б один з них буде більшою, особливо на початкових стадіях ЛА або атрофії. Проте каппа-коефіцієнт 0,681 відображає сильну, хоча і не досконалу узгодженість.

Підсумовуючи отримані результати, СКТ достатньо чутлива для виявлення помірних та виражених змін мозку, що вистачить для висновків щодо наявності ЗМСМ, його ступеню тяжкості та тяжкості окремих компонентів, як ЛА, наявності та кількості лакун, ступеню тяжкості атрофії та виключення альтернативних

причин когнітивного зниження, як субдуральна гематома або пухлини мозку [192, 213].

Проте для оцінки початкових, клінічно не значимих та “важковловимих” змін краще надавати перевагу МРТ [65]. До того ж, МРТ дозволяє виявити ряд інших компонентів ЗМСМ, як розширення периваскулярних просторів, кортикальний сидероз, мікрокрововиливи, відрізнити недавній лакунарний інсульт від застарілої лакуни. А високопольні МРТ дають можливість знаходити більш тонкі зміни, як зменшення щільності білої речовини, зниження рівня води у мозку, вміст та структуру мієліну, структуру нейронних мереж, молекулярний склад тканини, досліджувати ремієлінізацію, стан гемато-енцефалічного бар’єру, цереброваскулярну реактивність, візуалізувати мілкі судини “in vivo”, використовувати напівавтоматичний та автоматичний програмний аналіз тощо. [187].

За міжнародними даними, окремо для бета-амілоїдної ангіопатії чутливість СКТ складає 29,6 % (95 % ДІ 18 – 43,6 %), специфічність - 87,2 % (95 % ДІ 78,3 % – 93,4 %) [163], в той час як чутливість МРТ - 74,5 % (95 % ДІ 65,4 % – 82,4 %), а специфічність - 95 % (95 % ДІ 83,1 % – 99,4 %) [32], тому при підозрі на ЦАА потрібно надавати перевагу МРТ зі спеціальними послідовностями.

Старший вік та коморбідна патологія властиві для хворих із ЗМСМ. Згідно регресійного аналізу, ми виявили більш вищу коморбідність даних хворих незалежно від віку. Розвиток ЗМСМ залежав як від віку, так і від наявних різноманітних захворювань. Частка захворювання легень, ГХ, облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок та підвищений рівень креатиніну та сечовини можуть вказувати як на залучення даних систем організму у розвиток ЗМСМ, так і на їх можливе спільне підґрунтя. Інші соматичні хвороби теж частіше спостерігались у групі ЗМСМ (ІХС, ЦД, варикозне розширення вен ніг, хвороби ШКТ), але без належної достовірності.

Об’єм основного інсультного вогнища у хворих із ЗМСМ був достовірно більшим ($49,8 \pm 85,8$ проти $28,8 \pm 52,1$) мл., $p = 0,041$). Ступінь тяжкості набряку також ($1,30 \pm 1,41$ проти $0,96 \pm 1,12$, $p = 0,018$), при частотному аналізі за наявності ЗМСМ набряк мозку 2 - 5 ступеню тяжкості зустрічався частіше відносно

мінімального ступеню тяжкості 0 – 1 (40,9 % проти 26,5 %, $p < 0,05$). У групі ЗМСМ відсутність набряку спостерігалась у 37 % хворих проти 48 % у групі порівняння ($p = 0,057$). А найтяжчий 5 ступінь тяжкості набряку зустрічався у 8 % хворих із ЗМСМ проти 4 % у групі порівняння ($p = 0,193$).

Причинами більшого об'єму вогнища інсульту при ЗМСМ можуть бути зниження гущини, щільності судин, зменшення їх просвіту, порушення ауторегуляції мозкового кровообігу та його зниження, звивистість судин, що, ймовірно, призводить до залежності більшої ділянки тканини від кровопостачання з решти кінцевих артерій і артеріол та хронічної гіперперфузії, що спричиняє більш важку ішемію. А також системні явища, як підвищена гіперкоагуляція, активація тромбоцитів, запальні процеси, а також відмінності в генетичному фоні пацієнтів можуть сприяти ішемізації мозкової тканини [83]. Більша тяжкість набряку мозку може розвиватись внаслідок дисфункції гемато-енцефалічного бар'єру. А також венозний колагеноз, як форма ЗМСМ, може сприяти посиленню вазогенного набряку і перешкоджати циркуляції церебро-спінальної рідини [165].

У госпітальному періоді хворі із ЗМСМ проводили більшу кількість ліжко-днів ($10,1 \pm 4,6$ проти $8,9 \pm 3,7$, $p = 0,027$), частіше потребували зондового харчування (44,6 % проти 22,1 %, $p < 0,001$), та довше з ним перебували ($11,1 \pm 4,5$ проти $6,8 \pm 4,0$ днів, $p < 0,001$), демонстрували нижчі показники відновлення неврологічних функцій та стабілізації стану.

Ступінь неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS достовірно відрізнявся між групами як на момент вступу, так і на момент виписки та був вищим у групі із ЗМСМ: медіана з ІКР 11 (7 – 15) проти 13 (9 – 17), $p = 0,01$ на момент вступу та 4 (2 – 8) проти 8 (3 – 13) на момент виписки, $p < 0,001$. До того ж, як видно з даних значень, різниця на момент вступу та виписки збільшувалась у сторону ЗМСМ. Дані результати тотожні іншим, де підтверджено незалежний вплив ЗМСМ на тяжкість гострого інсульту [13, 97, 173].

На момент вступу, при однакових рівнях свідомості за шкалою ком Глазго та ступеня інвалідизації за mRS, уже в проміжному періоді лікування ми прослідковували тенденцію щодо гіршого рівня відновлення свідомості за ШКГ,

підвищеної варіативності АТ та його неконтрольованості (необхідності використання ургентних гіпотензивних), нестабільності динаміки лейкоцитозу та температури тіла.

А на момент виписки рівень свідомості за ШКТГ: ($13,7 \pm 1,6$ проти $14,4 \pm 2,9$, $p = 0,006$), неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS: 4 (2 – 8) проти 8 (3 – 13), $p < 0,001$, ступінь інвалідизації за mRS: 2 (1 – 4) проти 3 (2 – 4), $p < 0,001$ та рівень повсякденної активності за ВІ: 90 (55 – 100) проти 50 (25 – 90), $p < 0,001$ були достовірно гіршими у групі ЗМСМ, що свідчить про зниження можливостей мозку та його ургентних відновних механізмів справлятися з мозковою катастрофою у вигляді інсульту (так, ЗМСМ незалежно від віку, статі, розміру інсультного, нестабільної динаміки температури тіла, лейкоцитозу та АТ асоціювалось із ступенем неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на момент виписки (коефіцієнт регресії b 1,42; 95 % ДІ 0,30 – 2,54, $p = 0,013$)).

В-коефіцієнт - основний показник лінійної регресії, який вказує, на скільки у числовому значенні зміниться залежна змінна при зміні незалежної на одиницю. На основі b -коефіцієнта розраховуються відношення шансів, але у випадку біноміальної, мультиноміальної та порядкової регресії. Тобто, згідно попереднього результату, при підвищенні ступеню тяжкості ЗМСМ на 1, тяжкість неврологічного дефіциту за NIHSS на момент виписки збільшуватиметься на 1,42 бали. Відношення шансів використовується для опису тісноти зв'язку двох ознак (але це не означає збільшення вірогідності у дану кількість разів, на відміну від співвідношення ризиків).

На основі отриманих даних можна побудувати прогностичну модель, яка матиме наступний вигляд: $Y = b_0 + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + b_n * X_n$, де b_0 - константа у кожній моделі, b_1 , b_2 , b_n - відповідні b -коефіцієнти кожного предиктора, X - значення предиктора.

У випадку однофакторного аналізу вивчається взаємозв'язок лише двох параметрів, але набагато потужніший саме багатофакторний аналіз, у якому досліджується вплив багатьох незалежних змінних (та їх взаємозв'язок між собою) на одну залежну змінну одночасно, що робить його одним з найкращих

статистичних методів. Наприклад, у однофакторному аналізі ми виявили зв'язок ЗМСМ з негативним наслідком інсульту, проте якщо ми додамо ще одну незалежну змінну - вік, ми можемо побачити, чи зберігається при цьому достовірність впливу ЗМСМ. Якщо ні, то можна стверджувати, що саме вік є ключовим фактором, а не ЗМСМ. І що вік може впливати первинно на ЗМСМ, а це уже непрямим чином на негативний наслідок інсульту.

У групі ЗМСМ на момент виписки функціонально незалежних хворих (mRS 0 – 2) було 57 % (94 хворих) проти 34 % (44 хворих) у групі порівняння, $p = 0,018$. Рівень когнітивних функцій на момент виписки за шкалою MMSE був достовірно нижчим у групі ЗМСМ: 25 (16 – 28) проти 20 (4 – 26), $p < 0,001$.

Окремо за наявності лакун пацієнти проводили більшу кількість ліжкоднів: медіана 10 (7,75 – 13) проти 9 (6 – 11), $p = 0,003$, мали гірші показники тяжкості стану за NIHSS на момент виписки: 7 (3 – 12,25) проти 5 (2 – 10), $p = 0,017$, за mRS на момент виписки: 3 (2 – 4) проти 3 (1 – 4), $p = 0,01$, за індексом Бартел при виписці: 47,5 (30 – 85) проти 80 (45 – 100), $p < 0,001$ та рівня когнітивних функцій за MMSE: 20,5 (5 – 26) проти 24 (13,25 – 28), $p = 0,02$.

Порівнюючи клініко-неврологічні дані між пацієнтами з лейкоараіозом тяжкого ступеню (Fazekas 3) та легкого-середнього (Fazekas 0 – 2) ми теж знайшли достовірні відмінності між групами. Рівень свідомості за шкалою ком Глазго був достовірно нижчим як у проміжному періоді, так і на момент виписки у групі тяжкого ЛА. Тяжкість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS також: NIHSS вступ - 11 (7 – 15) проти 13 (9 – 17,75), $p = 0,006$, NIHSS виписка: 5 (2 – 9) проти 8 (3 – 13), $p < 0,001$. Ступінь інвалідизації за mRS: виписка 2 (1 – 4) проти 3 (2 – 4), $p < 0,001$. Рівень повсякденної активності за індексом Бартел: виписка - 85 (50 – 100) проти 50 (21,25 – 90), $p < 0,001$. Рівень когнітивних функцій за MMSE: 25 (15 – 29) проти 21 (4,25 – 26), $p < 0,001$.

При порівнянні середньо-легкого ступеню загальної атрофії з тяжким, достовірні відмінності були знайдені у рівнях NIHSS на момент виписки: 5 (2 – 10) проти 8 (4 – 12), $p = 0,02$, mRS на момент виписки: 3 (1 – 4) проти 4 (2 – 4), $p =$

0,042, індексу Бартел на момент виписки: 77,5 (45 – 100) проти 55 (20 – 80), $p = 0,008$, MMSE на момент виписки: 24 (13 – 28) проти 20 (4 – 25), $p = 0,016$.

При порівнянні РПВП першого та третього-четвертого квартилю, достовірну різницю отримано лише для рівня БЯ-регіону для MMSE: 25,5 (10,75 – 28) проти 16 (7,5 – 22,5), $p = 0,038$. Різниця ВІ на момент виписки вкрай наближалась до достовірності: 72,5 (50 – 100) проти 50 (27,5 – 65), $p = 0,051$.

Регресійний мультифакторіальний аналіз, скоректований за віком, статтю, об'ємом інсультного вогнища, місцем проживання, історією ГХ, ІХС, ЧМТ, ЦД, варикозу, облітеруючого атеросклерозу, хронічних хвороб нирок, легень, ШКТ, інших ендокринних порушень, анамнезом інсультів, курінням, зловживанням алкоголю показав, що хворі з наявним ЗМСМ мають достовірно тяжчий неврологічний дефіцит на момент виписки за шкалою NIHSS відносно групи порівняння (коефіцієнт регресії b 1,31; 95 % ДІ 0,09 – 2,52, $p = 0,035$). Іншим достовірний фактором, що впливав на тяжкість NIHSS при виписці, очікувано, був розмір інсультного вогнища. Також на момент виписки рівень NIHSS залежав, окрім розміру вогнища, від ступеню тяжкості ЛА за шкалою Fazekas 3 (у порівнянні із ЛА Fazekas 0) (b 3,99; 95 % ДІ 0,52 — 7,48, $p = 0,024$).

Мультифакторіальний аналіз із таким ж коваріатами показав залежність індексу Бартел на момент виписки від наявності ЗМСМ (b -13,47; 95 % ДІ -20,99 — -5,93, $p < 0,001$), розміру інсультного вогнища, на 1 мл. (b -0,32 (95 % ДІ -0,39 — -0,26, $p < 0,001$) та хронічних захворювань нирок (b -17,03; 95 % ДІ -32,49 — -1,57, $p = 0,031$).

В такій же регресійній моделі, фактор наявності ЗМСМ не впливав на mRS на момент вступу, проте впливав на mRS на момент виписки (b 0,44; 95 % ДІ 0,05 — 0,82, $p = 0,028$). Також мав значення ступінь тяжкості ЛА за шкалою Fazekas 3 (у порівнянні із ЛА Fazekas 0) (b 1,17; 95 % ДІ 0,20 — 2,14, $p = 0,018$), ступінь тяжкості ЛА за шкалою Fazekas 2 (у порівнянні із ЛА Fazekas 0) (b 0,92; 95 % ДІ 0,02 — 1,83, $p = 0,046$).

Серед окремих характеристик ЗМСМ, тип ЛА впливав на індекс Бартел при виписці, а саме зливний з глибоким (b 53,22; 95 % ДІ 0,51 — 105,93, $p = 0,048$) та

перивентрикулярний з глибоким ($b\ 57,45; 95\ \% \text{ ДІ } 9,63 — 105,27, p=0,02$) відносно перивентрикулярного. Інші характеристики компонентів ЗМСМ, як локалізація ЛА, форма ЛА, розмір лакун, локалізація лакун, різні підтипи атрофії мозку, розширення ПВП не мали достовірного впливу на тяжкість інсульту в госпітальному періоді за даними багатофакторного аналізу.

В найгострішій, гострій та підгострій стадії інсульту (тобто до 6 год., 6 - 24 год., 24 год. - 6 тижнів) у мозку розвиваються процеси гіперперфузії, гіпоксії та ішемії, що призводить до некрозу нейронів. Некроз супроводжується руйнуванням плазматичної мембрани, набряком органел і витоком клітинного вмісту в позаклітинний простір. Іншими ключовими подіями, що сприяють розвитку інсульту, є запалення, енергетичний дефіцит, порушення гомеостазу, ацидоз, підвищення внутрішньоклітинного рівня кальцію, ексайтотоксичність, утворення вільних радикалів, цитокін-опосередкована цитотоксичність, активація комплементу, порушення гематоенцефалічного бар'єру, активація гліальних клітин, оксидативний стрес та інфільтрація лейкоцитів [100]. Усе це потребує активної нейро-васкулярної взаємодії на рівні мікроциркуляції - на рівні мілких судин.

Розрішення набряку, стабілізація водно-електролітного обміну, компенсація енергетичного дефіциту, відновлення гомеостазу, активація колатерального кровообігу та церебральна ауторегуляція прямо залежать від стану мілких судин, тому в госпітальному періоді ми спостерігали гірше відновлення неврологічних функцій та більше ускладнень у групі ЗМСМ.

До того ж, більш поширена нестабільність лейкоцитозу, що спостерігалась у групі ЗМСМ, може свідчити про залучення імунних механізмів у його розвитку. Так як у патогенезі інсульту завжди розвивається лейкоцитарна інфільтрація вогнища [49], а ЗМСМ може посилювати дані процеси.

Вищий рівень фібриногену у групі ЗМСМ (3752 ± 1026 проти $3430 \pm 952, p = 0,005$) сприяє підвищенню в'язкості крові, що теж може негативно позначатись на наслідках інсульту в госпітальному періоді.

Відсоток позитивного результату тромболітичної терапії (тобто якщо неврологічний дефіцит після процедури зменшувався) у групі порівняння відзначався у 83,8 % пацієнтів, у групі ЗМСМ - у 52,7 % ($p < 0,001$). Пропорція ж негативного результату (при суттєвому наростанні неврологічного дефіциту після ТЛТ, зазвичай з причини симптоматичної внутрішньочерепної геморагічної трансформації) у групі порівняння відмічалась лише у 2 осіб (1,8 %), у групі ЗМСМ - у 8 (10,8 %) ($p < 0,001$).

У мультиноміальній мультифакторіальній логістичній регресії, скоректованій за віком, статтю та ступенем неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS при вступі, де залежна змінна - результат ТЛТ (негативний, позитивний або без змін) теж виявлено достовірні відмінності у групах. Так, за наявності ЗМСМ вірогідність отримати негативний результат (відносно позитивного) складала: (ВШ 6,4; 95 % ДІ 1,1 – 38,1, $p = 0,042$), без змін відносно позитивного: (ВШ 3,6; 95 % ДІ 1,5 – 8,4, $p = 0,003$). Досить мала кількість негативного результату ТЛТ (10 пацієнтів при 185 процедурах), обмежує можливості детальнішого статистичного аналізу, проте і отримані дані дозволяють зробити достовірні висновки.

До того ж, на негативний результат ТЛТ безпосередньо після процедури незалежно від віку, статі, NIHSS при вступі, наявності ЗМСМ впливали рівень фібриногену, на 1 мг. (ВШ 1,00060; 95 % ДІ 1,00001 – 1,00119, $p = 0,045$) та креатиніну, на 1 ммоль/л (ВШ 1,01881; 95 % ДІ 1,00027 – 1,03770, $p = 0,047$).

У дослідженні Wu, Y. et al (2020) запропоновано використання показника тяжкості ЗМСМ, NIHSS та часу до ТЛТ для прогнозування внутрішньомозкового крововиливу після ТЛТ [213], а наше дослідження підтвердило вплив ЗМСМ та NIHSS, разом з деякими біохімічними показниками, тому це також можна використовувати в якості предиктора геморагічної трансформації після ТЛТ.

Можливим поясненням більшої кількості випадків негативного результату ТЛТ безпосередньо після процедури може бути те, що тяжчий ступінь ЗМСМ асоціюється з підвищенням проникності гемато-енцефалічного бар'єру та ламкістю судин у зоні ішемії, що пояснює підвищену частоту симптоматичних крововиливів після ТЛТ [8].

Але при оцінці смертності та наслідків інсульту у середньостроковій перспективі (від 90-ї доби до 5 років) у випадку проведення ТЛТ, ми не виявили достовірного впливу ЗМСМ та окремих його ознак. Вірогідно, досить мала кількість негативного наслідку ТЛТ недостатня для надійності результатів у середньо- та довгостроковій перспективі, тому потрібна значно більша вибірка хворих із ТЛТ (у нашій когорті було 185 ТЛТ-хворих).

Міжнародний досвід щодо ЗМСМ та тромболітичної терапії теж свідчить про недоцільність її уникнення, лише наявність мікрокрововиливів у кількості > 10 потребує більш детальної індивідуальної оцінки ризиків, особливо у осіб старше 80 років з тяжким неврологічним дефіцитом та подовженим терапевтичним вікном, до того ж, проведення МРТ дослідження для їх виявлення не повинно відтерміновувати початок ТЛТ [18].

Використання різноманітних препаратів у госпітальному періоді (церебралізін, ксаврон) або ж тривало (мемантин, антидепресанти) не мало достовірного впливу на виживаність (проте антидепресанти вкрай наблизились до рівня достовірності та майже в два рази зменшували вірогідність смерті (ВР 0,46; 96 % ДІ 0,20 - 1,03, $p = 0,059$), окрім ургентних гіпотензивних та вазопресорів, які впливали негативно (що відображає нестабільність стану у госпітальному періоді).

Ургентні гіпотензивні та вазопресори в госпітальному періоді (що відображає нестабільність стану) негативно впливають на наслідок, а використання антидепресантів - позитивно: на 90 добу (ВШ 0,50; 95 % ДІ 0,26 – 0,98, $p = 0,045$), на 1 рік (ВШ 0,38; 95 % ДІ 0,17 – 0,88, $p = 0,024$), 3 роки (ВШ 0,49; 95 % ДІ 0,23 – 1,03, $p = 0,059$).

Згідно даних ряду досліджень, антидепресанти позитивно впливають на відновлення як у хворих з постінсультною депресією, так і без неї. Механізми, за допомогою яких антидепресанти покращують відновлення після інсульту, є багатовекторними, але доведено, що цей процес включає посилення церебрального кровообігу, збудження кори та потенціювання факторів росту нервової системи, що призводить до посилення нейрогенезу [62].

Окрім антидепресантів, інші препарати не мали достовірної значимості у перспективі відновлення після інсульту.

Згідно наших даних, у терапевтичному вікні перед ТЛТ (до 4,5 год.) швидкість наростання ішемічної пенумбри та ішемізації мозкової тканини була вищою у групі ЗМСМ. Так, різниця за шкалою ASPECTS склала: медіана 9 (7 – 10) проти 10 (8 – 10), середнє значення $8,4 \pm 1,3$ проти $9,1 \pm 1,1$, $p = 0,002$ при наявності ЗМСМ; медіана 8 (7 – 9,75) проти 9 (8 – 10), середнє значення $7,9 \pm 2,0$ проти $9,0 \pm 1,2$, $p = 0,004$ при наявності лакун; медіана 9 (8 – 10) проти 9 (7,75 – 10), середнє значення $8,5 \pm 1,6$ проти $9,0 \pm 1,2$, $p = 0,031$ при 3-му ступені тяжкості ЛА відносно першого-другого.

При регресійному аналізі з коваріатами вік, стать, час від захворювання до проведення ТЛТ та ступеню неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS перед ТЛТ серед ознак ЗМСМ наявність лакун незалежно впливало на бал за шкалою ASPECTS (тобто на ранню ішемізацію) (коефіцієнт регресії $b -0,76$; 95 % ДІ $-1,21 - -0,31$, $p = 0,001$), 2 ступінь (тобто найтяжчий) ЗМСМ (без урахування атрофії) відносно відсутності ЗМСМ ($b -0,78$; 95 % ДІ $-1,30 - -0,22$, $p = 0,007$), 3 ступінь тяжкості ЗМСМ (з урахуванням атрофії) відносно відсутності ЗМСМ ($b -2,05$; 95 % ДІ $-3,30 - -0,76$, $p = 0,002$), другий ступінь тяжкості внутрішньої атрофії відносно її відсутності ($b -1,5$; 95 % ДІ $-2,6 - -0,5$, $p = 0,002$), 4 ступінь тяжкості загальної атрофії відносно її відсутності ($b -6,8$; 95 % ДІ $-8,7 - -4,9$, $p < 0,001$), ступінь тяжкості ЛА за шкалою Fazekas та кортикальна атрофія не мали достовірного впливу у даній моделі.

Знову ж таки, причинами можуть буди зменшення гущини, щільності судин, зниження перфузії, більша залежність мозкової тканини від колатерального кровообігу, підвищена гіперкоагуляція, запалення [83]. ЗМСМ сприяє деструкції, “розрідженню” мозкової тканини, яка не в змозі належно компенсувати ішемічні зміни. До того ж, змінені мілкі судини при ЗМСМ не в змозі дилатуватись у відповідь на зниження мозкового кровотоку в ділянці ішемії. В цілому, ЗМСМ призводить до порушення колатерального кровообігу та погіршення здатності мозку компенсувати ішемічне пошкодження [13]. До того ж, ендотеліальна

дисфункція та порушення цілісності гемато-енцефалічного бар'єру посилюють вищезгадані процеси, що сприяє пришвидшеній ішемізації мозкової тканини [128].

До того ж, ми виявили тяжчий ступінь набряку у групі ЗМСМ перед ТЛТ. Так, відсутність набряку у групі ЗМСМ спостерігалась у 45,7 % хворих, в той же час у групі порівняння - у 64,9 %, $p = 0,034$. Перший, другий та третій ступінь тяжкості набряку у групі ЗМСМ спостерігався у 41,4 % проти 28,8 %, 11,4 % проти 6,3 % та 1,4 % проти 0 % відповідно, $p = 0,034$. Це може свідчити про екстравазацію рідини через порушення гемато-енцефалічного бар'єру в ділянках лейкоараіозу та навколо нього [165]. А також венозний колагеноз як форма ЗМСМ може посилювати вазогенний набряк і перешкоджати циркуляції церебро-спінальної рідини [165].

Під час проведення тромболітичної терапії ми відмітили більшу кількість ускладнень в цілому (13,5 % проти 3,7 %, $p = 0,011$), а також більшу пропорцію геморагічних трансформацій (25,7 % проти 7,2 %, $p = 0,002$), в тому числі симптоматичних (8,1 % проти 1,8 %, $p = 0,002$).

Пацієнти із ЗМСМ частіше потребували стабілізації АТ перед ТЛТ (37,8 % проти 23,4 %, $p = 0,035$). Причиною цього може бути ряд факторів: по-перше, зміни варіабельності АТ, які призводять до флуктуацій тиску, зриву механізмів церебральної ауторегуляції та порушують стабільне кровопостачання мозку, що в свою чергу провокує гіперперфузію та може бути пов'язано із розвитком геморагічних трансформацій. По-друге, при порушенні проникності гемато-енцефалічного бар'єру білки плазми та токсичні субстанції проникають в мозкову тканину, що посилює набряк мозку та негативні наслідки. По-третє, зниження церебрального кровообігу та судинної реактивності внаслідок ЗМСМ теж можуть бути причиною негативного функціонального наслідку після інсульту та ТЛТ [199].

Ішемічна пенумбра у хворих із ЗМСМ наростає швидше, тому ми припустили, що вірогідність негативного результату ТЛТ підвищиться при більш подовженому терапевтичному вікні (3 - 4,5 годин відносно до 3 годин), проте ні порівняння груп, ні частотний аналіз, ні регресійний аналіз не підтвердили дану гіпотезу (ВШ для негативного наслідку ТЛТ при терапевтичному вікні 3 - 4,5 год.

відносно до 3 год. 0,5; 95 % ДІ 0,1 – 2,6, $p = 0,384$). Тобто, ЗМСМ не впливає на наслідок ТЛТ в аспекті часу терапевтичного вікна, в тому числі у середньостроковій перспективі. Це означає, що саме стан стінки мікросудин, а не швидкість наростання ішемії впливають на геморагічну трансформацію.

Досить показовою виявилась динаміка відновлення хворих із ЗМСМ у перспективі до 5 років. Уже на 90 добу відмінності між групами за mRS склали: медіана групи ЗМСМ – 2,5; (ІКР 1 – 4) проти медіана групи порівняння – 1; ІКР (0 – 2), $p = 0,009$. А відсоток функціонально незалежних хворих (mRS 0 – 2) у групі ЗМСМ склав 50 % (58 хворих) проти 80 % (130 хворих) у групі порівняння, $p=0,016$.

Через рік різниця між групами зберігалась: медіана групи ЗМСМ склала 2; (ІКР 1 – 6) проти медіани групи порівняння - 1; ІКР (0 – 1), $p < 0,001$. А відсоток функціонально незалежних хворих (mRS 0 – 2) у групі ЗМСМ через рік склав 51 % (54 хворих) проти 88 % (118 хворих) у групі порівняння, $p = 0,005$.

Через 2 – 3 роки відмінності між групами дещо наростали з наступними результатами: медіана групи ЗМСМ склала 3; (ІКР 1 – 6) проти медіана групи порівняння - 1; ІКР (0 – 1), $p < 0,001$. А відсоток функціонально незалежних хворих (mRS 0 – 2) у групі ЗМСМ склав 48 % (50 хворих) проти 84 % (110 хворих) у групі порівняння, $p = 0,008$.

Через 4 – 5 років тенденція зберігалась: медіана групи ЗМСМ склала 3; (ІКР 1 – 6) проти медіана групи порівняння - 1; ІКР (0 – 1,25), $p < 0,001$. А відсоток функціонально незалежних хворих (mRS 0 – 2) у групі ЗМСМ склав 42 % (14 хворих) проти 81 % (42 хворих) у групі порівняння, але через малу кількість пацієнтів даній різниці дещо не вистачило достовірності, $p = 0,074$.

За ВІ картина була схожою: результати на 90 добу (медіана з ІКР): 80 (43,75 – 100) проти 100 (90 – 100), $p < 0,001$, на 1 рік - 80 (0 – 100) проти 100 (95 – 100), $p < 0,001$, на 2 – 3 роки - 80 (0 – 100) проти 100 (95 – 100), $p < 0,001$, на 4 – 5 років - 55 (0 – 100) проти 100 (95 – 100), $p < 0,001$.

У групі ЗМСМ позитивна динаміка прослідковувалась лише у проміжку до одного року, далі навіть дещо знижувалась, а на п'ятий рік не відрізнялась від рівня на момент виписки: 3 (1 – 6) проти 3 (2 – 4), $p = 0,725$ балів за mRS, та 55 (0 – 100)

проти 50 (25 – 90), $p = 0,871$ балів за ВІ. У групі порівняння позитивна динаміка відновлення спостерігалась протягом 2-3 років, далі залишалась без змін, та в цілому на п'ятий рік виявилась позитивною у порівнянні із рівнем на момент виписки: 1 (0 – 1,25) проти 2 (1 – 4), $p < 0,001$ балів за mRS, та 100 (95 – 100) проти 90 (55 – 100), $p = 0,018$ балів за ВІ. Отримані дані можуть свідчити про зниження можливостей нейропластичності мозку та неонейрогенезу у хворих із ЗМСМ.

Відомо, що нові нейрони у мозку утворюються у гіпокампі, і за нашими даними, суттєва різниця спостерігалась у поширеності медіотемпоральної гіпокампальної атрофії між стадією 2 (максимальною) ЗМСМ та групою без ЗМСМ: у групі ЗМСМ 2 ступеню тяжкості атрофію гіпокампа спостерігали у 82,1 % хворих проти 42,3 % у групі порівняння ($p = 0,071$), при чому 3 стадію атрофії у групі ЗМСМ 2 ступеню тяжкості відмічали у 17,9 % проти 3,4 % у групі порівняння ($p < 0,001$).

Атрофію гіпокампа частіше зустрічали у групі 3 ступеню тяжкості ЛА відносно 1-2-го (71,4 % проти 38,5 %, $p = 0,053$). У хворих з наявністю лакун частоту атрофії гіпокампа ми теж зустрічали частіше, але без необхідної достовірності (60,9 % проти 43,2 %, $p = 0,284$). Також у хворих із розширеними ПВП на рівні базальних ядер у кількості > 21 частота атрофії гіпокампа було достовірно більшою у порівнянні із РПВП БЯ у кількості до 10 (73,3 % проти 38,1 %, $p = 0,009$).

Цікаво, що мікрооточення, в якому розвиваються нові нейрони, отримало назву “судинна ніша”, так як окрім попередників нейронів та гліальних клітин там вкрай розвинена мікросудинна сітка, що контролює функцію нейрональних стовбурових клітин, які знаходяться у двох основних нейрогенних нішах дорослого мозку, а саме в субвентрикулярній зоні та гіпокампі [112]. Тому ЗМСМ через ураження судинного мікрооточення зон неонейрогенезу може погіршувати перспективи відновлення у хворих після інсульту.

Відновлення після судинної мозкової катастрофи залежить від широко поширених нейронних мереж та їх здатності компенсувати пошкоджені структури та нейронні зв'язки, щоб адаптуватися до зниженого функціонального статусу

[186]. Ознаки ЗМСМ, як ЛА та лакуни, здатні порушувати цілісність даних систем та, як наслідок, функціональне відновлення.

При оцінці наслідку інсульту з дихотомічним вектором - хороший або поганий, ми отримали достовірно більшу пропорцію хворих з негативним наслідком у групі ЗМСМ у кожному проміжку часу - від 90-ї доби до 5-ти років.

При регресійному мультифакторіальному аналізі, на 90 добу достовірно на негативний наслідок інсульту впливали наявність ЗМСМ (ВШ 3,13; 95 % ДІ 1,42 – 7,42, $p = 0,01$), об'єм інсультного вогнища у мл. (на 1 мл. ВШ 1,02; 95 % ДІ 1,01 – 1,03, $p < 0,001$) та наявність ускладнень у госпітальному періоді (ВШ 5,85; 95 % ДІ 2,36 – 14,49, $p < 0,001$). А на п'ятий рік на негативний наслідок інсульту незалежно впливали наявність ЗМСМ (ВШ 7,70; 95 % ДІ 1,87 – 31,77, $p = 0,005$), ІМТ (ВШ 1,18; 95 % ДІ 1,01 – 1,38, $p = 0,036$), для об'єму вогнища ВШ наближались до достовірності (ВШ 1,02; 95 % ДІ 1,00 – 1,04, $p = 0,102$). Отримані результати підтверджують і ряд інших досліджень [7, 40, 197].

Отже, шанси отримати негативну оцінку функціонального стану за mRS з плином часу (при порівнянні у діапазоні оцінювання 90-й день — 5 років) за наявності ЗМСМ погіршуються більш ніж вдвічі (3,13 проти 7,70).

Окремі показники ЗМСМ, як лакуни, достовірно підвищували вірогідність негативного наслідку інсульту 90 добу (скоректоване ВШ 3,21, 95 % ДІ 1,44 — 7,13, $p = 0,004$) та тяжкий лейкоараіоз (Fazekas 3) відносно Fazekas 0 - 2 (скоректоване ВШ 2,59, 95 % ДІ 1,27 — 5,27, $p = 0,009$). Значення також мали вік, об'єм інсультного вогнища та наявність ускладнень у госпітальному періоді.

Через 4 - 5 років наявність лакун "посилило" свій вплив на вірогідність негативного наслідку інсульту (скоректоване ВШ 28,78, 95 % ДІ 2,16 — 383,02, $p = 0,011$), як і ЛА (Fazekas 3) (ВШ 7,02, 95 % ДІ 1,74 — 28,27, $p = 0,006$). Об'єм вогнища, ІМТ та наявність ускладнень у госпітальному періоді через 4 - 5 років уже не мали статистично достовірного впливу. Отримані дані схожі щодо інших, де період спостереження сягав до 3 років, а інсульт категоризувався як "малий" [6, 45, 125].

Ми також використали схожий до ЗМСМ показник - ламкість мозку, що відображає його вразливість до ішемії та розраховується шляхом сумачії ступеню тяжкості ЛА, кількості лакун та ступеню тяжкості мозкової атрофії. Були отримані схожі результати: його вплив на негативний наслідок інсульту на 90 добу: (ВШ 1,62; 95 % ДІ 1,21 – 2,16, $p = 0,001$). Також достовірно впливали об'єм вогнища (ВШ 1,0102; 95 % ДІ 1,0005 – 1,0201, $p = 0,04$), ускладнений госпітальний період (ВШ 9,01; 95 % ДІ 3,03 – 27,1, $p < 0,001$) та історія варикозу (ВШ 4,1; 95 % ДІ 1,1 – 13,8, $p = 0,03$). На 5-тий рік на негативний наслідок інсульту впливали ламкість мозку (ВШ 1,90; 95 % ДІ 1,35 – 2,75, $p < 0,001$), зниження MMSE при виписці (ВШ 0,93; 95 % ДІ 0,87 – 0,99, $p = 0,043$) та підвищення індексу маси тіла (ВШ 1,18; 95 % ДІ 1,02 – 1,36, $p = 0,027$).

Розмір інсультного вогнища, інсульту в анамнезі та ускладнення у госпітальному періоді при віддалених часових межах не мали статистичної достовірності. Кількість лакун, розмір лакун, локалізація лакун, тип ЛА, форма ЛА, різні типи атрофії мозку, розширені ПВП при мультифакторіальному аналізі не показали достовірного впливу на наслідки інсульту.

При аналізі виживаності до 5 років відношення ризиків при ЗМСМ за однофакторним критерієм склало 5,13, 95 % ДІ 2,61 – 10,07, $p < 0,001$, за багатофакторним - 3,35, 95 % ДІ 1,64 – 6,85, $p = 0,001$. Тобто, вірогідність смерті у 5-ти річній перспективі при наявності ЗМСМ збільшувалась більш ніж у три рази, незалежно від віку, статі, розміру інсультного вогнища та коморбідної патології. До того ж, достовірна різниця відмічалась уже з 90-го дня, та зберігалась через рік, три та 5 років.

Окремо для першого ступеню тяжкості ЗМСМ відношення ризиків при однофакторному аналізі склало 3,27, 95 % ДІ 1,51 – 7,05, $p = 0,003$, для другого ступеню тяжкості - 8,96, 95 % ДІ 4,31 – 18,65, $p < 0,001$. При багатофакторному аналізі достовірність для першого ступеню тяжкості виявилась недостатньою (ВР 2,01; 95 % ДІ 0,89 – 4,53, $p = 0,094$), а от для другого - цілком (ВР 6,19; 95 % ДІ 2,86 – 13,42, $p < 0,001$), незалежно від віку, статі, розміру інсультного вогнища та

коморбідної патології. При чому достовірна різниця спостерігалась з 90-го дня та продовжувала зберігатись через рік, три та п'ять років.

На 90-й день, 1, та 3 роки достовірна різниця у виживаності спостерігалась при однофакторному аналізі для ступеню ЛА за шкалою Fazekas 3 відносно Fazekas 0-1. Розраховуючи відношення ризиків при різному ступені тяжкості лейкоараіозу при мультифакторіальному аналізі протягом 5-ти років, ми виявили достовірне їх підвищення для третього ступеню тяжкості ЛА відносно першого (ВР 4,71; 95 % ДІ 1,06 – 20,93, $p = 0,042$) незалежно від віку, статі, розміру інсультного вогнища та коморбідної патології, а от другий - без належної достовірності (ВР 2,84; 95 % ДІ 0,63 – 12,78, $p = 0,174$). Тобто, лише 3 ступінь тяжкості ЛА достовірно впливав на смертність протягом 5-ти років.

Логічно, що тип ЛА зливний з глибоким відносно перивентрикулярного достовірно асоціювався із ризиком смерті протягом 5-ти років (ВР 2,92; 95 % ДІ 1,28 – 6,65, $p = 0,011$) незалежно від віку, статі, розміру інсультного вогнища та коморбідної патології, так як він відображає найбільшу поширеність ЛА у мозку. Інші типи ЛА, як глибокий, зливний, перивентрикулярний з глибоким, не впливали на виживаність.

Цікаво, що неправильна форма ЛА відносно гладкої достовірно асоціювалась з ризиком смерті незалежно від віку, статі, розміру інсультного вогнища та коморбідної патології починаючи з 90-го дня та зберігаючи свій достовірний вплив протягом 5-ти років: (ВР 2,17; 95 % ДІ 1,16 - 4,05, $p = 0,015$). Поясненням для цієї знахідки може бути те, що ЗМСМ складається із гетерогенної групи змін мілких судин, і більш неправильна форма ЛА може свідчити про присутність більш тяжкого підтипу ЗМСМ [70]. Доказом цього можуть бути гістопатологічні дослідження, що свідчать про ішемічне пошкодження, втрату мієліну та неповну деструкцію паренхіми при неправильній формі ЛА, тоді як гладка форма ЛА корелює з доброякісними патологічними змінами та підтипами ЗМСМ, як венозний колагеноз [73]. До того ж, ряд досліджень показали зв'язки між неправильною формою ЛА та старінням мозку [94], а також наявністю лакун [70].

Досить показовою виявилась залежність 5-ти річної виживаності від наявності лакун незалежно від віку, статі, розміру інсультного вогнища та коморбідної патології (ВР 5,82; 95 % ДІ 3,16 – 10,73, $p < 0,001$), медіана виживаності склала - 917 діб (тобто час, протягом якого померло 50 % хворих). А достовірні відмінності прослідковувались уже з 90-го дня і зберігались до 5-ти років спостереження. Проте наявність множинних лакун у порівнянні з наявністю однієї не мало достовірного впливу на виживаність (ВР 1,14; 95 % ДІ 0,53 – 2,46, $p = 0,732$). Вірогідно, це пов'язано з тим, що як і одна, так і множинні лакуни відображають одну і ту ж патологію, в тому числі системну, і саме фактор наявності якої впливає на смертність.

Для загальної атрофії лише 3 ступінь тяжкості характеризувався достовірним впливом на виживаність протягом 5-ти років при однофакторному аналізі (ВР 5,12; 95 % ДІ 2,00– 13,08, $p < 0,001$). На 90-й день, 1 та 3 роки лише при однофакторному аналізі 3 ступінь загальної атрофії достовірно підвищував ризики смерті.

Глобальна кортикальна атрофія та загальна атрофія при однофакторному аналізі виживаності до 5-ти років проявляли достовірний вплив: глобальна кортикальна атрофія, стадія 2 відносно 0 (ВР 2,41; 95 % ДІ 1,04 – 5,61, $p = 0,041$), стадія 3 відносно 0 (ВР 2,68; 95 % ДІ 1,01 – 7,09, $p = 0,047$), загальна атрофія: стадія 3 відносно 0 (ВР 5,12; 95 % ДІ 2,01 – 13,08, $p = 0,001$) проте при багатофакторному аналізі незалежно від віку, статі, розміру інсультного вогнища та коморбідної патології їх достовірність нівелювалась.

Вплив внутрішньої атрофії на виживаність був підтверджений лише у періоді до 90 днів після виписки при однофакторному аналізі (ВР 3,74; 95 % ДІ 1,06 – 13,12, $p = 0,04$). Проте далі і до 5-ти років достовірність нівелювалась.

Окремо для різного ступеню тяжкості гіпокампальної атрофії, найтяжчий (тобто 3) її ступінь асоціювався з підвищеними ризиками смерті на 90-й день у однофакторному та багатофакторному аналізі, так і через рік, три роки та до 5-ти років: в однофакторному аналізі (ВР 12,84; 95 % ДІ 3,11 – 52,95, $p < 0,001$) та багатофакторному (ВР 8,89; 95 % ДІ 1,95 – 40,60, $p = 0,005$) відповідно.

3 ступінь тяжкості атрофії передклинку через 90 днів вкрай наближався до достовірності у ризику смерті. А от через рік достовірний її вплив був підтверджений у однофакторному та багатфакторному аналізі. Через 3 та 5 років достовірність була лише при однофакторному аналізі (ВР 5,91; 95 % ДІ 1,18 – 29,68, $p = 0,031$) та (ВР 6,52; 95 % ДІ 1,30 – 32,79, $p = 0,023$) відповідно.

Розширення ПВП на рівні базальних ядер характеризувалось достовірним впливом на виживаність як при однофакторному аналізі (ВР 3,31; 95 % ДІ 1,15 – 9,47, $p = 0,026$) так і при багатфакторному (ВР 3,77; 95 % ДІ 1,20 – 11,87, $p = 0,023$). При чому, достовірна різниця відмічалась уже з 90-го дня та продовжувала зберігатись до 5-ти років. Розширення ПВП субкортикального регіону не відзначилось достовірним впливом на виживаність у періоді до 5-ти років, хоча певна тенденція зберігалась (ВР 2,08; 95 % ДІ 0,67 – 6,46, $p = 0,204$). Наші результати тотожні і з іншими, так у дослідженні Delcourt, C. et al. за участі 2916 хворих, атрофія та тяжкий ступінь ЛА асоціювались зі смертністю на 90-й день [53]. Більшість досліджень щодо ЗМСМ та виживаності торкались пацієнтів без інсульту, та їх кількість була досить обмеженою [106].

ЗМСМ підвищує ризик смерті, так як воно відображає генералізоване мікровазулярне пошкодження. До того ж, як за нашими даними, так і даними інших авторів, ЗМСМ провокує підвищену варіабельність артеріального тиску та більш високий рівень фібриногену, що підвищує вірогідність настання цереброваскулярних та кардіоваскулярних подій.

Цікаво, що як і більші вогнищеві пошкодження при ЗМСМ (лакуни), так і менші (розширення ПВП) достовірно підвищували ризик смерті. Вважається, що менші (зазвичай визначаються як 7 мм або менше) і більші (зазвичай 5 - 20 мм.) цереброваскулярні ураження відрізняються патогенетично та клінічно. Менші з них розвиваються внаслідок ліпогіалінозу та, потенційно, ендотеліальної дисфункції, тоді як більші, швидше за все, спричинені мікроатероматозною патологією та є клінічно значимими. Так, периваскулярні простори вважаються формою судинної патології, потенційно через ендотеліальну дисфункцію. Артеріальна гіпертензія у деяких дослідженнях продемонструвала стійкий зв'язок

з вогнищами менше 3 мм. Асоціації малих вогнищ до 3 мм. з серцево-судинними факторами ризику додатково підтверджують гіпотезу про те, що ці ураження являють собою ранню стадію мікросудинних захворювань [211].

Хворі із наявним ЗМСМ, лакунами, тяжким ступенем ЛА, РПВП БЯ та СК регіонів, а також 2 - 3 ступеню тяжкості кортикальної атрофії частіше страждають від повторних інсультів, що підтверджено і в інших дослідженнях [181]. Можливими поясненнями цьому може бути те, що за деякими даними, ЗМСМ, в тому числі РПВП, асоціюються із факторами ризику атеросклерозу та іншими судинними факторами [57].

Отримані нами дані дозволяють стверджувати, що безпосередньо рівень систолічного та діастолічного АТ впливають на розвиток патології мілких судин мозку, так і окремі параметри варіабельності АТ пов'язані з відповідними патологічними змінами.

Проте не усі ознаки ЗМСМ асоціювалися зі змінами артеріального тиску, що говорить про різноманітність патогенетичних ланок ЗМСМ та вимагає більш диференційованого підходу.

Так, РПВП лише на рівні базальних ядер корелювали зі змінами АТ, на відміну від РПВП субкортикального регіону, що нашо вухе на можливість диференціації гіпертензивного артеріолосклерозу від інших форм ЗМСМ, як бета-амілоїдної ангіопатії.

Безпосередньо мозкова атрофія з різними її підтипами не мала достовірної залежності від характеристик АТ, на відміну від показника загальної тяжкості ЗМСМ, який включав мозкову атрофію, що вказує на існування більш широкого спектру змін, що призводять до атрофії мозку, наприклад – нейродегенеративних.

Найсуттєвіші наслідки змін артеріального тиску та його варіабельності на головний мозок проявлялися у формі гіперінтенсивності білої речовини. Відповідний зв'язок можна трактувати порушенням властивостей судинної стінки, погіршенням функції гемато-енцефалічного бар'єру внаслідок гіпертензії та підвищеної варіабельності як систолічного, так і діастолічного АТ, зривами процесів церебральної ауторегуляції кровообігу, що призводить до гіпоперфузії

мозкових зон, збіднених колатеральним кровообігом у ділянках пенетруючих мілких судин, як наслідок – ішемія та поступове руйнування білої речовини, що виглядає як лейкоараіоз на МРТ та СКТ [70].

Цікаво, що наявність лакун не корелювала із жодним показником варіабельності АТ. Це можна пояснити декількома припущеннями. Визначення лакуни включає як недавній лакунарний ішемічний інсульт, так і наслідок перенесених у минулому ішемічних лакунарних інфарктів, так і мікрокрововиливів (як наслідок бета-амілоїдної мікроангіопатії) [148], що нашо вхує на думку про різноманітність патогенетичних ланок, де гіпертензія не завжди може бути ключовим фактором. До того ж, сучасні погляди на патогенез лакун вказують на підлягаючі багаточисленні системні причини їх розвитку [148]. Також кардіоемболізм може призвести до формування лакунарних інсультів і лакун, як і прийом анти тромботиків. Отже, у питаннях походження лакун необхідна більш детальна клінічна, лабораторна та нейровізуалізаційна стратифікація факторів ризику та їх аналіз.

Окрім прямого впливу варіабельності АТ на ЗМСМ, вірогідно, існує і зворотний, реципроктний вплив ЗМСМ на підвищену варіабельність АТ. Відомо, що нейрон для своєї активації та роботи ініціює своє мікросудинне оточення до збільшення притоку до нього крові та нутрієнтів (теорія нейро-васкулярної взаємодії - *neurovascular coupling*). А при патології мілких судин доставка крові до нейрону буде збідненою, що потребує більш активного залучення механізмів “доставки крові” та посилення перфузії, одним з яких і буде підвищення АТ. І при активації різних груп нейронів будь якими когнітивними, моторними чи емоційними процесами, що виникає досить часто, буде провокуватись і підвищення АТ, що в цілому і відобразиться надмірною його варіабельністю.

Зміни характеристик АТ та його варіабельності відіграють ключову роль у формуванні ЗМСМ, особливо лейкоараіозу та РПВП на рівні базальних ядер, що може бути патогномонічною комбінацією гіпертензивного артеріолосклерозу, про що свідчать і ряд інших досліджень [184, 215].

За нашими даними, фібриноген незалежно від віку та статі асоціювався з наявністю ЗМСМ (ВШ 1,00039 (на 1 мг/л); 95 % ДІ 1,00012 – 1,00066, $p = 0,005$). У групі ЗМСМ рівень фібриногену був достовірно вищим (3752 ± 1025 мг/л проти 3440 ± 956 мг/л, $p = 0,007$). Вважається, що фібриноген приймає участь у патогенезі хронічної ішемії білої речовини мозку, активації запального каскаду, порушення цілісності гемато-енцефалічного бар'єру та екстравазацію компонентів плазми, що може пояснити більш високий рівень фібриногену плазми при ЗМСМ [142].

Підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру є важливим патофізіологічним механізмом ЗМСМ і порушення його цілісності може призвести до неселективного витоку циркулюючих компонентів, таких як фібриноген (який є важливим маркером дисфункції гемато-енцефалічного бар'єру) у мозок. За дисфункції гемато-енцефалічного бар'єру фібриноген проникає в центральну нервову систему і активує каскад нейрозапальних медіаторів, формування гліозу і пошкодження мієліну.

Таким чином, фібриноген є не тільки маркером порушення гемато-енцефалічного бар'єру, але і драйвером запалення та нейро-патології. Фібриноген запускає різні атерогенні процеси, включаючи пошкодження ендотелію [77]. Таким чином, фібриноген сприяє атерогенезу в мілких судинах. Підвищений рівень фібриногену викликає гіперкоагуляцію та може свідчити про прогресування атеросклерозу. До того ж, фібриноген погіршує в'язкість крові, що веде до порушення її реології та зниження кровопостачання паренхіми мозку. Гемореологічні порушення, викликані підвищенням рівня фібриногену, можуть посилювати церебральну гіперперфузію [77].

Гіперфібриногенемію можна знизити шляхом модифікації способу життя або прийомом препаратів. Надмірне споживання заліза, цукру та кофеїну, на додаток до ожиріння, головним чином сприяє підвищенню рівня фібриногену [127]. Деякі препарати можуть знизити рівень фібриногену, включаючи безафібрат і тиклопідин [50]. Однак на сьогодні є мало доказів на підтримку рутинного використання засобів, що знижують рівень фібриногену для сповільнення прогресування лейкоараіозу.

Наше дослідження продемонструвало взаємозв'язок між показниками ниркової дисфункції (креатинін, сечовина) та ознаками ЗМСМ. Креатинін незалежно від віку та статі асоціювався з наявністю ЗМСМ (ВШ 1,01444; 95 % ДІ 1,00539 – 1,02357, $p = 0,002$), як і сечовина (ВШ 1,15; 95 % ДІ 1,02 – 1,23, $p = 0,019$). У групі ЗМСМ рівень креатиніну та сечовини був достовірно вищим ($96,2 \pm 51,7$ мкмоль/л проти $76,5 \pm 25,3$ мкмоль/л, $p < 0,001$) та ($7,1 \pm 2,9$ ммоль/л проти $6,3 \pm 1,7$ ммоль/л, $p = 0,028$) відповідно. Тому можна говорити про певний зв'язок цих маркерів (у прямому чи зворотному порядку): це може вказувати на спільні механізми ураження судин мозку та нирок, та/або ураження судин мозку внаслідок надмірного накопичення ниркових метаболітів.

Відомо, що структура мікроциркуляторного русла головного мозку найбільш подібна до мікроциркуляторного русла нирок [121]. Таким чином, цереброваскулярні та ниркові патології (а за деякими даними, і зміни в судинах сітківки [107, 132]) мають спільне патофізіологічне підґрунтя. У той же час порушення функції нирок, яке призводить до накопичення токсичних метаболітів, може незалежно призвести до церебро-васкулярних порушень. Низка досліджень показала, що креатинін може потрапляти та накопичуватися в центральній нервовій системі через дисфункцію гематоенцефалічного бар'єру [134]. Отже, патологічні зміни мілких судин головного мозку, як і судин нирок, є відображенням ряду системних порушень організму і не є ізольованою патологією.

Ми виявили, що рівень стенозу екстракраніальних судин за даними багатофакторної логістичної регресії був пов'язаний з наявністю ЗМСМ (ВШ 1,014; 95 % ДІ 1,003 – 1,026, $p = 0,015$), тяжким ступенем тяжкості ЛА (ВШ 1,015; 95 % ДІ 1,003 – 1,027, $p = 0,015$) з розрахунку на 1 % стенозу. Наприклад, різниця стенозу у 50 % складе ВШ 2,05.

Наявність лакун не мала достовірної залежності (ВШ 1,01; 95 % ДІ 0,99 – 1,02, $p = 0,156$).

Ступінь тяжкості глобальної кортикальної атрофії та загальної атрофії залежав від стенозу екстракраніальних судин: (ВШ 1,015; 95 % ДІ 1,005 – 1,026, p

= 0,004) для глобальної кортикальної атрофії та (ВШ 1,011; 95 % ДІ 1,001 – 1,021, $p = 0,03$) для внутрішньої атрофії.

Додатково ми розділили пацієнтів за рівнем стенозу з біномінальним значенням - до 50 % та більше 50 %. Скоректоване ВШ за віком та статтю, де залежна змінна - наявність ЗМСМ, а незалежна - рівень стенозу екстракраніальних судин шиї, склало (ВШ 2,2; 95 % ДІ 1,2 – 4,1, $p = 0,013$).

Для залежної змінної “наявність лакун” достовірності не знайдено (ВШ 1,2; 95 % ДІ 0,6 – 2,5, $p = 0,559$). Для залежної змінної “тяжкий ступінь ЛА відносно легкого-середнього” (ВШ 2,4; 95 % ДІ 1,3 – 4,6, $p = 0,006$). Для залежної змінної РПВП БЯ та СК достовірних значень не знайдено. Для залежної змінної “ступінь тяжкості глобальної кортикальної атрофії” (ВШ 2,2; 95 % ДІ 1,3 – 4,0, $p = 0,007$). Для залежної змінної “ступінь тяжкості загальної атрофії” (ВШ 2,0; 95 % ДІ 1,2 – 3,6, $p = 0,013$). В цілому, отримані результати аналогічні ряду інших публікацій [61, 116].

Стеноз екстракраніальних артерій викликає жорсткість, ригідність судинної стінки та знижує її еластичність, що призводить до порушення амортизаційної функції артерій відносно пульсової хвилі. Це викликає посилення ударного пульсового навантаження на дистально розташовані мілкі артерії та артеріоли, які вкрай чутливі до таких коливань, що з часом призводить до пошкодження цілісності ендотеліальних клітин, порушення проникності гемато-енцефалічного бар'єру та ряду функціональних та структурних змін, що маніфестується у вигляді лейкоараіозу, лакунарних інфарктів та іншими наслідками [133]. До того ж, гіпертензія може посилювати ригідність судинної стінки та прогресування атеросклерозу, сприяти ремоделюванню мілких артерій, що формує замкнуте “порочне коло” [158].

Лакуни не мали достовірної залежності від рівня стенозу екстракраніальних судин шиї, так як на їх розвиток можуть впливати і інші, в т. ч. системні фактори [190].

Згідно наших даних, у хворих із наявними лакунами спостерігався більш тяжкий ступінь ЛА, і навпаки, при тяжчому ступені лейкоараіозу підвищувалася

вірогідність наявності лакун. До того ж, за наявності лакун у хворих частіше відмічався ЛА неправильної форми відносно гладкої (63,3 % проти 36,8 %, $p < 0,001$), що тотожно іншим дослідженням [69].

Ряд попередніх досліджень показали, що причини формування ЛА та лакун можуть бути різними [70]. Так, лакуни можуть формуватися не тільки як наслідок лакунарного інфаркту, а з причини невеликих геморагій, інфарктів, мікроемболізму, амілоїдної ангіопатії, артеріїту [148]. Причинами взаємозалежності ЛА та лакун можуть бути як і спільна патогенетична ланка, так і безпосередній їх вплив один на одного. ЛА може призвести до формування лакуни через вторинну гіперперфузію та ішемію навколишньої паренхіми мозку [59], а лакуни можуть сприяти прогресуванню ЛА через порушення цілісності трактів білої речовини [152].

Неправильна форма ЛА асоціювалась із наявністю лакун, так як дані зміни разом можуть відображати більш тяжкі підтипи ЗМСМ [70]. Наше дослідження, як і деякі інші [70], показало, що саме наявність лакун, а не їх кількість, асоціюються із формою ЛА та його типом.

Розширення периваскулярних просторів на рівні БЯ характеризувалось вищим рівнем кореляції відносно субкортикального регіону, як і з ЛА в цілому ($r = 0,5$ проти $0,3$, $p < 0,001$), так і з глибоким ЛА ($r = 0,5$ проти $0,3$, $p < 0,001$), наявністю лакун ($r = 0,3$ проти $0,2$, $p < 0,05$), глибокою атрофією ($r = 0,4$ проти $0,2$, $p < 0,05$), неправильною формою ЛА ($r = 0,3$ проти $0,1$, $p < 0,001$). Але розширення ПВП на рівні субкортикального регіону в дещо більшій мірі корелювало із атрофією передклинку ($r = 0,3$ проти $0,2$, $p < 0,001$).

Поясненням цьому може бути те, що РПВП на рівні БЯ може бути пов'язаним із АТ-асоційованими ЗМСМ, в той час як РПВП СК регіону - з бета-амілоїдною ангіопатією (так, атрофія передклинку найбільш чутлива до бета-амілоїдного ураження мозку) [34, 183]. Існують припущення, що РПВП на рівні БЯ може бути раннім маркером прогресії АТ-асоційованого ЛА та, відповідно, ЗМСМ [115]. Артеріальна гіпертензія може призводити до ендотеліальної дисфункції та руйнування гемато-енцефалічного бар'єру, що вважається основними ланками

патогенезу ЗМСМ [14]. Екстравазація компонентів плазми через гемато-енцефалічний бар'єр призводить до пошкодження стінки дрібних судин головного мозку та розширення ПВП [68].

Таким чином, РПВП може з'являтися на початкових стадіях ЗМСМ, а кількість РПВП - бути раннім МРТ-маркером пошкодження мозку, пов'язаного із ЗМСМ. РПВП свідчить про наявність у периваскулярних просторах підвищеної кількості продуктів метаболізму нейронів, що призводить до формування "порочного кола" - порушення цереброваскулярної реактивності, дисфункції гемато-енцефалічного бар'єру, периваскулярного запалення та, зрештою, порушення кліренсу продуктів обміну з інтерстиціального простору з накопиченням токсинів, гіпоксією та пошкодженням тканини мозку [26].

Наше дослідження показало, що у групі ЗМСМ достовірно збільшені майже всі глибокі шлуночкові показники, а також кіркові борозни (за винятком ширини щілини мозочка).

Лакуни та ЛА окремо також характеризувались подібними результатами, однак у групі хворих з наявними лакунами лише індекс Еванса та шлуночковий індекс не мали достовірних відмінностей. Пояснення цього може полягати в тому, що ЛА впливає на паренхіму мозку більш дифузно, ніж лакуни. Отже, ЗМСМ і його ознаки, такі як ЛА і лакуни, сприяють зменшенню об'єму мозку, як білої, так і сірої речовини.

Наші результати показали, що ЗМСМ слід розглядати як захворювання всього мозку (включаючи і білу і сіру речовину), оскільки як глибокі, так і кортикальні морфометричні показники були достовірно змінені у відповідній групі. Зменшення об'єму білої речовини може призвести до втрати функціональних зв'язків мозку, пошкоджувати тракти білої речовини та U-волокна, які опосередковують кортикально-кортикальні або кортикально-підкіркові взаємодії [109]. Крім того, деякі дослідження показали, що локальні ураження білої речовини можуть впливати на сіру речовину у віддалених ділянках [200]. Таким чином, ураження білої та сірої речовини доповнюють та сприяють прогресуванню одне одного.

Ми виявили, що деякі морфометричні показники впливають на тяжкість інсульту в періоді госпіталізації, а також на віддалені клінічні наслідки до 5 років. За даними однофакторного аналізу, індекс III шлуночка, індекс Шлатенбрандта-Нюренбергера, бікаудальний індекс, ширина поздовжньої мозкової щілини в передньому відділі лобових часток, ширина мозкової щілини в ділянці склепіння черепа достовірно впливали на ВІ при виписці.

У багатофакторному аналізі лише бікаудальний індекс достовірно погіршував ВІ (скоректований b-коефіцієнт -1,26; 95 % ДІ -2,43 - -0,09, $p = 0,035$). Як ми уже зазначали, збільшення цих показників відображає кінцеві ураження паренхіми головного мозку та свідчить про різноманітність патофізіологічних аспектів, які несприятливо впливають на клінічні наслідки інсульту. У найгострішій та гострій стадії інсульту необхідні комплексні судинні і нейрональні механізми для боротьби з ішемією, а наявність ЗМСМ та атрофії мозку цьому перешкоджає через дезінтеграцію нейрональних і мікросудинних функцій.

Протягом 5-ти років спостереження при однофакторному аналізі ми виявили достовірний вплив на несприятливий результат інсульту індексу III шлуночка на 90 добу та 5 років, індексу Шлатенбрандта-Нюренбергера на 90 добу та 5 років, бікаудального індексу на 90 добу та 5 років), число Хакмана на 90 добу, ширини поздовжньої мозкової щілини в передньому відділі лобових часток на 90 добу, рік та 5 років, ширини правої та лівої острівкових цистерн сумарно на 5 років, ширини мозкової щілини в ділянці склепіння черепа на 90 добу, рік та 3 роки.

Але у багатофакторному аналізі достовірний вплив на несприятливий результат інсульту підтвердився лише для бікаудального індексу (ВШ на 90 добу 1,42; 95 % ДІ 1,16 - 1,75, $p < 0,001$), (ВШ на 1 рік 1,33; 95 % ДІ 1,06 - 1,77, $p = 0,013$) та індексу Шеєрсмана (ВШ на 90 добу 1,95; 95 % ДІ 1,34 - 2,83, $p < 0,001$). Деякі інші показники, як індекс третього шлуночка, індекс Шлатенбрандта-Нюренбергера, ширина поздовжньої мозкової щілини в передньому відділі лобових часток, ширина правої та лівої острівкових цистерн у сумі, ширина мозкової щілини в області склепіння черепа були близькі до достовірності.

Виходячи з цього, можна зробити висновок, що здатність мозку до регенерації та нейропластичності погіршується в довгостроковій перспективі за наявності ЗМСМ. Відновлення після інсульту включає складні взаємопов'язані системи регенерації мозку на молекулярному, клітинному та тканинному рівнях. Зміни як у сірій, так і в білій речовині включають проростання аксонів, розгалуження дендритів, нейрогенез, ремієлінізацію, відновлення цілісності гематоенцефалічного бар'єру, блокування позаклітинних гальмівних сигналів, зміну збудливості та розвиток нових кортикальних карт і мереж мозку [150]. У пери-інфарктній зоні спостерігається підвищення щільності мікросудин, тобто посилений ангиогенез, що асоціюється з кращою виживаністю після інсульту [81]. А розширені морфометричні індекси мозку (макрорівень), як і патологія мілких судин мозку і будуть відображати погіршення даних механізмів на мікрорівні.

Показники MMSE були достовірно нижчими у пацієнтів із ЗМСМ, що свідчить про зниження у них когнітивних функцій. На підставі наших вимірювань ми припустили, що це може бути пов'язано зі зменшенням об'єму таких ділянок мозку, як префронтальна кора та скронева кора: ширина поздовжньої мозкової щілини в передній частині лобових часток при ЗМСМ становила $6,13 \pm 1,56$ проти $5,10 \pm 1,38$ у групі порівняння, $p < 0,001$, ширина правої та лівої острівкових цистерн сумарно в групі ЗМСМ становила $16,98 \pm 4,60$ проти $13,41 \pm 4,16$ у групі порівняння, $p < 0,001$. У однофакторному аналізі ми також виявили достовірний вплив ширини поздовжньої мозкової щілини в передній частині лобових часток на результат MMSE (b-коефіцієнт $-0,83$; 95 % ДІ $-1,61 - -0,05$, $p = 0,037$), а також ширини мозкової щілини в ділянці склепіння черепа (b $-0,94$; 95 % ДІ $-1,75 - -0,13$, $p = 0,023$). Ширина правої та лівої острівкових цистерн у сумі була близькою до достовірного (b $-0,23$; 95 % ДІ $-0,49 - -0,03$, $p = 0,084$).

Підтвердженням нашого припущення можуть бути дані щодо впливу кортикальних мікроінфарктів на патогенез когнітивних порушень при ЗМСМ [86] та більшого значення саме атрофії сірої речовини у їх розвитку [122]. Шлуночкові індекси не показали достовірного впливу на когнітивні функції за шкалою MMSE.

Префронтальна та скронева кора — це набір функціонально пов'язаних ділянок, які відіграють ключову роль у когнітивних функціях, як-от робоча пам'ять, увага та мова, швидкість обробки інформації, автобіографічна пам'ять тощо [109], а її пошкодження, відповідно, може спричинити погіршення даних когнітивних доменів. Крім того, ширина мозкової щілини в ділянці склепіння черепа (тім'яна кора) також була більшою у хворих на ЗМСМ: $5,04 \pm 1,85$ проти $4,12 \pm 1,29$, $p < 0,001$, що свідчить про дифузне залучення кори головного мозку у прогресуванні ЗМСМ. Раннє ураження скроневих часток при ЗМСМ може бути причиною більш серйозного зниження когнітивних функцій [176], тому вимірювання ширини острівкових цистерн може бути корисним щодо відбору пацієнтів для ранньої профілактики когнітивних порушень, наприклад використання інгібіторів ацетилхолінестерази, незалежно від нейродегенеративного чи судинного походження.

Ми також встановили, що розширені периваскулярні простори субкортикального регіону у більшій мірі корелюють з шириною мозкової щілини в ділянці склепіння черепа ($r = 0,50$, $p < 0,001$), але значно менше – з розмірами шлуночків. Відомо, що бета-амілоїдна ангіопатія здебільшого асоціюється з РПВП у субкортикальному регіоні [32], тому переважаюче розширення мозкових щілин у ділянці склепіння черепа може свідчити про бета-амілоїдну патологію головного мозку.

Для подальших досліджень може бути цікавим вимірювання розміру шлуночків та кортикальних борозн, зокрема для диференціації первинної нейродегенерації та ЗМСМ. А також дослідження впливу конкретних індексів на окремі нейрокогнітивні, функціональні чи афективні зміни.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні запропоноване нове вирішення актуального наукового завдання сучасної неврології – удосконалення діагностики ЗМСМ і прогнозування перебігу гострого мозкового інсульту на підставі оцінки діагностичної інформативності СКТ і МРТ у верифікації ЗМСМ; визначення зв'язків клінічних, біохімічних, судинних факторів з ЗМСМ та їх кумулятивного впливу на наслідки інсульту, впливу ЗМСМ на розвиток ішемічної пенумбри, результати тромболітичної терапії та різних фармакологічних препаратів як у госпітальному періоді, так і у віддаленій перспективі.

1. Поширеність ознак ЗМСМ у досліджуваній когорті хворих з гострим мозковим інсультом є вкрай високою (лейкоараіоз - до 97 % хворих, наявність лакун - до 40 %, недавніх лакунарних інсультів - 31 %, розширених периваскулярних просторів - майже в усіх хворих, мозкової атрофії - до 70 % хворих). А можливості КТ у порівнянні з МРТ у їх виявленні характеризувались вкрай високою відповідністю, окрім початкових їх проявів, де варто надавати перевагу МРТ. Наші дані показали наявність взаємозв'язків між лакунами, лейкоараіозом, розширеними периваскулярними просторами та мозковою атрофією, що може свідчити про те, що вони можуть розвиватися незалежно, мати спільне підґрунтя, або ж сприяти формуванню один одного.

2. У госпітальному періоді динаміка відновлення рівня свідомості, неврологічного дефіциту, повсякденної активності та ступеню інвалідизації у хворих із ЗМСМ була достовірно гіршою, що свідчить про знижені можливості мозку та його ургентних відновних механізмів справлятися з мозковою катастрофою у формі інсульту.

3. У госпітальному періоді інсульту хворі із ознаками ЗМСМ характеризувались підвищеною варіабельністю АТ, у них було виявлено вищий рівень стенозу екстракраніальних судин ший, вищі рівні фібриногену, креатиніну

та сечовини та вищу коморбідність, що може вказувати на багаточисленні та системні фактори ризику розвитку хвороби мілких судин.

4. Тромболітична терапія у групі ЗМСМ частіше призводила до негативного результату безпосередньо після процедури (зазвичай з причини симптоматичної геморагічної трансформації - 10,8 % проти 1,8 %), а пропорція позитивного результату ТЛТ була меншою (52,7 % проти 83,8 %). Швидкість наростання ішемічної пенумбри та ішемізації мозкової тканини, як і ступінь тяжкості набряку мозку у терапевтичному вікні були вищими у групі ЗМСМ. Проте при оцінці смертності та наслідку інсульту у середньостроковій перспективі (від 90-ї доби до 5 років) у випадку проведення ТЛТ не було виявлено достовірного впливу ЗМСМ та окремих його ознак.

5. При багатофакторному аналізі виживаності до 5-ти років було виявлено незалежний вплив наявності ЗМСМ та його ознак на смертність (ВР 3,35, 95 % ДІ 1,64 – 6,85, $p = 0,001$). Достовірні значення були виявлені для 3 ступеню тяжкості лейкоараіозу (ВР 4,71; 95 % ДІ 1,06 – 20,93, $p = 0,042$), неправильної форми лейкоараіозу (ВР 2,17; 95 % ДІ 1,16 - 4,05, $p = 0,015$), наявності лакун (ВР 5,82; 95 % ДІ 3,16 – 10,73, $p < 0,001$), розширення периваскулярних просторів на рівні базальних ядер (ВР 3,77; 95 % ДІ 1,20 – 11,87, $p = 0,023$). У групі порівняння позитивна динаміка відновлення спостерігалась протягом 2-3 років, далі залишалась без змін, та в цілому на п'ятий рік виявилась позитивною у порівнянні із рівнем на момент виписки. У групі ЗМСМ позитивна динаміка прослідковувалась лише у проміжку до одного року, далі навіть дещо знижувалась, а на п'ятий рік не відрізнялась від рівня на момент виписки. Отримані дані свідчать про зниження можливостей нейропластичності мозку та неонейрогенезу у хворих із ЗМСМ (як додаткове підтвердження цьому, атрофія гіпокампа, де утворюються нові нейрони, була більш вираженою у групі ЗМСМ). Також було виявлено позитивний вплив антидепресантів на наслідки інсульту та виживаність хворих, в тому числі за наявності ЗМСМ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Зважаючи на високу поширеність ЗМСМ у хворих з мозковим інсультом та його негативний вплив на наслідки та виживаність після, варто додатково оцінювати тяжкість ЗМСМ та його ознак у кожного пацієнта з метою превентивних заходів та прогнозування. До того ж, при виявленні ЗМСМ, варто проводити скринінгові дослідження щодо захворювань інших систем органів, як дихальної, видільної, ендокринної тощо, так як вони впливають на розвиток ЗМСМ.

2. Враховуючи вплив фібриногену, креатиніну, сечовини, стенозу екстракраніальних артерій, варіабельності АТ на прогресування ЗМСМ, варто додатково проводити дослідження даних показників та навіть при верхніх, клінічно допустимих їх межах норми за наявності ЗМСМ доцільно корегувати значення у бік зниження. Так, для зниження рівня фібриногену необхідно обмежити споживання цукру, кофеїну, ферум-вмісних продуктів, знизити вагу тіла, використовувати безафібрат та тиклопідин. При підвищених рівнях креатиніну, сечовини споживати більше рідини, модифікувати харчування, використовувати нефропротектори. Навіть при клінічно незначимих стенозах екстракраніальних артерій (до 75 %) варто розглянути можливі способи корекції та інтервенції. При підборі гіпотензивного лікування, окрім САТ та ДАТ, варто зважати та моніторити показники варіабельності АТ, наприклад, періодично використовувати добовий моніторинг АТ.

3. У хворих із тяжким ступенем ЗМСМ при прийнятті рішень щодо тромболітичної терапії варто додатково враховувати рівень фібриногену, креатиніну, розміру інсультного вогнища. Проте в цілому за наявності ЗМСМ обмежувати терапевтичне вікно чи уникати ТЛТ не доцільно.

4. Використання антидепресантів позитивно себе зарекомендувало у хворих після інсульту, в тому числі за наявності ЗМСМ, навіть при відсутності депресії.

Тому для промоції нейрогенезу, нейропластичності та відновлення функцій їх доцільно призначати.

5. СКТ володіє достатнім потенціалом щодо виявлення ключових ознак ЗМСМ, тому при неможливості виконання МРТ або при первинних показах для проведення СКТ, його може бути достатньо. Для виявлення субклінічних, мікроструктурних змін за відсутності протипоказів варто надавати перевагу МРТ.

6. Розширення периваскулярних просторів та лейкоараіоз на рівні базальних ядер може бути пов'язано із АТ-асоційованими ЗМСМ (гіпертензивний артеріосклероз) та слугувати раннім маркером його прогресії, в той час як розширені периваскулярні простори субкортикального регіону асоціюються з бета-амілоїдною ангіопатією. Комбінація розширених периваскулярних просторів на рівні базальних ядер разом з глибокою атрофією підвищує вірогідність наявності ЗМСМ, пов'язаних з гіпертензивним артеріосклерозом, в той час як розширені периваскулярні простори субкортикального регіону разом з атрофією передкліну - з бета-амілоїдним ураженням мозку. Дана диференціація підтипів ЗМСМ вкрай важлива для вибору фармакологічних стратегій лікування та уникнення негативних його наслідків (як геморагічні ускладнення при бета-амілоїдній ангіопатії) тому у даних пацієнтів варто детально проводити нейровізуалізаційних аналіз з метою виявлення підтипу захворювання мілких судин.

7. Мозкові морфометричні показники можна використовувати як маркер прогресування ЗМСМ. Так як кортикальні індекси переважно пов'язані зі зниженням когнітивних функцій, їх вимірювання може бути корисним для відбору пацієнтів з метою раннього лікування або профілактичних стратегій когнітивного зниження.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3S):4-17. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17>
2. Aarabi, G., Thomalla, G., Heydecke, G., & Seedorf, U. (2019). Chronic oral infection: An emerging risk factor of cerebral small vessel disease. *Oral diseases*, 25(3), 710–719. <https://doi.org/10.1111/odi.12912>
3. Abd ElHafeez, S., D'Arrigo, G., Leonardis, D., Fusaro, M., Tripepi, G., & Roumeliotis, S. (2021). Methods to Analyze Time-to-Event Data: The Cox Regression Analysis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 1302811. <https://doi.org/10.1155/2021/1302811>
4. Alber, J., Alladi, S., Bae, H. J., Barton, D. A., Beckett, L. A., Bell, J. M., Berman, S. E., Biessels, G. J., Black, S. E., Bos, I., Bowman, G. L., Brai, E., Brickman, A. M., Callahan, B. L., Corriveau, R. A., Fossati, S., Gottesman, R. F., Gustafson, D. R., Hachinski, V., Hayden, K. M., ... Hainsworth, A. H. (2019). White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): Knowledge gaps and opportunities. *Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.)*, 5, 107–117. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.02.001>.
5. Andersen, S. D., Skjøth, F., Yavarian, Y., Bach, F. W., Lip, G. Y., & Larsen, T. B. (2016). Multiple Silent Lacunes Are Associated with Recurrent Ischemic Stroke. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 42(1-2), 73–80. <https://doi.org/10.1159/000445196>
6. Appelros, P., Samuelsson, M., & Lindell, D. (2005). Lacunar infarcts: functional and cognitive outcomes at five years in relation to MRI findings. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 20(1), 34–40. <https://doi.org/10.1159/000086202>
7. Appleton, J. P., Woodhouse, L. J., Adami, A., Becker, J. L., Berge, E., Cala, L. A., Casado, A. M., Caso, V., Christensen, H. K., Dineen, R. A., Gommans, J., Koumellis, P., Szatmari, S., Sprigg, N., Bath, P. M., Wardlaw, J. M., & ENOS

- Investigators (2020). Imaging markers of small vessel disease and brain frailty, and outcomes in acute stroke. *Neurology*, 94(5), e439–e452. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008881>
8. Arba, F., Inzitari, D., Ali, M., Warach, S. J., Luby, M., Lees, K. R., & STIR/VISTA Imaging Collaboration (2017). Small vessel disease and clinical outcomes after IV rt-PA treatment. *Acta neurologica Scandinavica*, 136(1), 72–77. <https://doi.org/10.1111/ane.12745>
 9. Arvanitakis, Z., Capuano, A. W., Leurgans, S. E., Bennett, D. A., & Schneider, J. A. (2016). Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *The Lancet. Neurology*, 15(9), 934–943. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30029-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30029-1)
 10. Ashraf, S., Allena, N., Shrestha, E., Dhallu, M., & Khaja, M. (2022). Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL): A Rare Cause of Transient Ischemic Attack. *Cureus*, 14(10), e30940. <https://doi.org/10.7759/cureus.30940>
 11. Atchaneeyasakul, K., Leslie-Mazwi, T., Donahue, K., Giese, A. K., & Rost, N. S. (2017). White Matter Hyperintensity Volume and Outcome of Mechanical Thrombectomy With Stentriever in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 48(10), 2892–2894. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.01865329>.
 12. Auriel, E., Westover, M. B., Bianchi, M. T., Reijmer, Y., Martinez-Ramirez, S., Ni, J., Van Etten, E., Frosch, M. P., Fotiadis, P., Schwab, K., Vashkevich, A., Boulouis, G., Younger, A. P., Johnson, K. A., Sperling, R. A., Hedden, T., Gurol, M. E., Viswanathan, A., & Greenberg, S. M. (2015). Estimating Total Cerebral Microinfarct Burden From Diffusion-Weighted Imaging. *Stroke*, 46(8), 2129–2135. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009208>
 13. Ay, H., Arsava, E. M., Rosand, J., Furie, K. L., Singhal, A. B., Schaefer, P. W., Wu, O., Gonzalez, R. G., Koroshetz, W. J., & Sorensen, A. G. (2008). Severity of leukoaraiosis and susceptibility to infarct growth in acute stroke. *Stroke*, 39(5), 1409–1413. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.501932>

14. Bai, T., Yu, S., & Feng, J. (2022). Advances in the Role of Endothelial Cells in Cerebral Small Vessel Disease. *Frontiers in neurology*, 13, 861714. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.861714>
15. Bath, P. M., & Wardlaw, J. M. (2015). Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 10(4), 469–478. <https://doi.org/10.1111/ijvs.12466>
16. Benveniste, H., & Nedergaard, M. (2022). Cerebral small vessel disease: A glymphopathy?. *Current opinion in neurobiology*, 72, 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2021.07.006>
17. Best, J. G., Barbato, C., Ambler, G., Du, H., Banerjee, G., Wilson, D., Shakeshaft, C., Cohen, H., Yousry, T. A., Al-Shahi Salman, R., Lip, G., Houlden, H., Brown, M. M., Muir, K. W., Jäger, H. R., Werring, D. J., & Clinical Relevance of Microbleeds in Stroke (CROMIS-2) collaborators (2020). Association of enlarged perivascular spaces and anticoagulant-related intracranial hemorrhage. *Neurology*, 95(16), e2192–e2199. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010788>
18. Best, J. G., Jesuthasan, A., & Werring, D. J. (2023). Cerebral small vessel disease and intracranial bleeding risk: Prognostic and practical significance. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 18(1), 44–52. <https://doi.org/10.1177/17474930221106014>
19. Blevins, B. L., Vinters, H. V., Love, S., Wilcock, D. M., Grinberg, L. T., Schneider, J. A., Kalaria, R. N., Katsumata, Y., Gold, B. T., Wang, D. J. J., Ma, S. J., Shade, L. M. P., Fardo, D. W., Hartz, A. M. S., Jicha, G. A., Nelson, K. B., Magaki, S. D., Schmitt, F. A., Teylan, M. A., Ighodaro, E. T., ... Nelson, P. T. (2021). Brain arteriolosclerosis. *Acta neuropathologica*, 141(1), 1–24. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02235-6>
20. Bodien, Y. G., Barra, A., Temkin, N. R., Barber, J., Foreman, B., Vassar, M., Robertson, C., Taylor, S. R., Markowitz, A. J., Manley, G. T., Giacino, J. T., Edlow, B. L., & TRACK-TBI Investigators (2021). Diagnosing Level of

- Consciousness: The Limits of the Glasgow Coma Scale Total Score. *Journal of neurotrauma*, 38(23), 3295–3305. <https://doi.org/10.1089/neu.2021.0199>
21. Bonkhoff, A. K., Hong, S., Bretzner, M., Schirmer, M. D., Regenhardt, R. W., Arsava, E. M., Donahue, K., Nardin, M., Dalca, A., Giese, A. K., Etherton, M. R., Hancock, B. L., Mocking, S., McIntosh, E., Attia, J., Benavente, O., Cole, J. W., Donatti, A., Griessenauer, C., Heitsch, L., ... Rost, N. S. (2022). Association of Stroke Lesion Pattern and White Matter Hyperintensity Burden With Stroke Severity and Outcome. *Neurology*, 10.1212/WNL.0000000000200926. Advance online publication. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200926>
 22. Boulouis, G., Bricout, N., Benhassen, W., Ferrigno, M., Turc, G., Bretzner, M., Benzakoun, J., Seners, P., Personnic, T., Legrand, L., Trystram, D., Rodriguez-Regent, C., Charidimou, A., Rost, N. S., Bracard, S., Cordonnier, C., Oppenheim, C., Naggara, O., & Henon, H. (2019). White matter hyperintensity burden in patients with ischemic stroke treated with thrombectomy. *Neurology*, 93(16), e1498–e1506. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008317>
 23. Boyano, I., Bravo, N., Miranda, J., Gil-Gregorio, P., & Olazarán, J. (2018). Brain microbleeds: Epidemiology and clinical implications. *Microhemorragias cerebrales: epidemiología e implicaciones clínicas. Neurología (Barcelona, Spain)*, 33(8), 515–525. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.04.016>
 24. Broderick, J. P., Adeoye, O., & Elm, J. (2017). Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*, 48(7), 2007–2012. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017866>
 25. Brott, T., Adams, H. P., Jr, Olinger, C. P., Marler, J. R., Barsan, W. G., Biller, J., Spilker, J., Holleran, R., Eberle, R., & Hertzberg, V. (1989). Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*, 20(7), 864–870. <https://doi.org/10.1161/01.str.20.7.864>
 26. Brown, R., Benveniste, H., Black, S. E., Charpak, S., Dichgans, M., Joutel, A., Nedergaard, M., Smith, K. J., Zlokovic, B. V., & Wardlaw, J. M. (2018). Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovascular research*, 114(11), 1462–1473. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy113>

27. Cannistraro, R. J., Badi, M., Eidelman, B. H., Dickson, D. W., Middlebrooks, E. H., & Meschia, J. F. (2019). CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology*, 92(24), 1146–1156. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007654>
28. Capuana, M. L., Lorenzano, S., Caselli, M. C., Paciaroni, M., & Toni, D. (2021). Hemorrhagic risk after intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients with cerebral microbleeds and white matter disease. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 42(5), 1969–1976. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04720-y>
29. Caunca, M. R., De Leon-Benedetti, A., Latour, L., Leigh, R., & Wright, C. B. (2019). Neuroimaging of Cerebral Small Vessel Disease and Age-Related Cognitive Changes. *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 145. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00145>
30. Chabriat, H., Joutel, A., Tournier-Lasserre, E., & Bousser, M. G. (2020). CADASIL: yesterday, today, tomorrow. *European journal of neurology*, 27(8), 1588–1595. <https://doi.org/10.1111/ene.14293>
31. Chantran, Y., Capron, J., Alamowitch, S., & Aucouturier, P. (2019). Anti-A β Antibodies and Cerebral Amyloid Angiopathy Complications. *Frontiers in immunology*, 10, 1534. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01534>
32. Charidimou, A., Boulouis, G., Frosch, M. P., Baron, J. C., Pasi, M., Albuher, J. F., Banerjee, G., Barbato, C., Bonneville, F., Brandner, S., Calviere, L., Caparros, F., Casolla, B., Cordonnier, C., Delisle, M. B., Deramecourt, V., Dichgans, M., Gokcal, E., Herms, J., Hernandez-Guillamon, M., ... Greenberg, S. M. (2022). The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. *The Lancet. Neurology*, 21(8), 714–725. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00208-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00208-3)
33. Charidimou, A., Boulouis, G., Xiong, L., Pasi, M., Roongpiboonsopit, D., Ayres, A., Schwab, K. M., Rosand, J., Gurol, M. E., Viswanathan, A., & Greenberg, S. M. (2019). Cortical Superficial Siderosis Evolution. *Stroke*, 50(4), 954–962. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023368>

34. Charidimou, A., Hong, Y. T., Jäger, H. R., Fox, Z., Aigbirhio, F. I., Fryer, T. D., Menon, D. K., Warburton, E. A., Werring, D. J., & Baron, J. C. (2015). White matter perivascular spaces on magnetic resonance imaging: marker of cerebrovascular amyloid burden?. *Stroke*, 46(6), 1707–1709. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009090>
35. Charidimou, A., Pasi, M., Fiorelli, M., Shams, S., von Kummer, R., Pantoni, L., & Rost, N. (2016). Leukoaraiosis, Cerebral Hemorrhage, and Outcome After Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis (v1). *Stroke*, 47(9), 2364–2372. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014096>
36. Charidimou, A., Shoamanesh, A., & International META-MICROBLEEDS Initiative (2016). Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: Comprehensive meta-analysis. *Neurology*, 87(15), 1534–1541. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003207>
37. Charidimou, A., Turc, G., Oppenheim, C., Yan, S., Scheitz, J. F., Erdur, H., Klinger-Gratz, P. P., El-Koussy, M., Takahashi, W., Moriya, Y., Wilson, D., Kidwell, C. S., Saver, J. L., Sallem, A., Moulin, S., Edjlali-Goujon, M., Thijs, V., Fox, Z., Shoamanesh, A., Albers, G. W., ... Werring, D. J. (2017). Microbleeds, Cerebral Hemorrhage, and Functional Outcome After Stroke Thrombolysis. *Stroke*, 48(8), 2084–2090. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012992>
38. Chaudhary, D., Abedi, V., Li, J., Schirmer, C. M., Griessenauer, C. J., & Zand, R. (2019). Clinical Risk Score for Predicting Recurrence Following a Cerebral Ischemic Event. *Frontiers in neurology*, 10, 1106. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01106>
39. Chen, S. J., Tsai, H. H., Tsai, L. K., Tang, S. C., Lee, B. C., Liu, H. M., Yen, R. F., & Jeng, J. S. (2019). Advances in cerebral amyloid angiopathy imaging. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 12, 1756286419844113. <https://doi.org/10.1177/1756286419844113>
40. Chen, X., Wang, L., Jiang, J., Gao, Y., Zhang, R., Zhao, X., Shen, T., Dai, Q., & Li, J. (2021). Association of neuroimaging markers of cerebral small vessel disease

- with short-term outcomes in patients with minor cerebrovascular events. *BMC neurology*, 21(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02043-9>
41. Chojdak-Łukasiewicz, J., Dziadkowiak, E., Zimny, A., & Paradowski, B. (2021). Cerebral small vessel disease: A review. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*, 30(3), 349–356. <https://doi.org/10.17219/acem/131216>.
42. Cisternas, P., Taylor, X., & Lasagna-Reeves, C. A. (2019). The Amyloid-Tau-Neuroinflammation Axis in the Context of Cerebral Amyloid Angiopathy. *International journal of molecular sciences*, 20(24), 6319. <https://doi.org/10.3390/ijms20246319>
43. Clancy, U., Appleton, J. P., Arteaga, C., Doubal, F. N., Bath, P. M., & Wardlaw, J. M. (2020). Clinical management of cerebral small vessel disease: a call for a holistic approach. *Chinese medical journal*, 134(2), 127–142. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001177>
44. Clancy, U., Gilmartin, D., Jochems, A., Knox, L., Doubal, F. N., & Wardlaw, J. M. (2021). Neuropsychiatric symptoms associated with cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Psychiatry*, 8(3), 225–236. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30431-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30431-4)
45. Clancy, U., Makin, S. D. J., McHutchison, C. A., Cvorov, V., Chappell, F. M., Hernández, M. D. C. V., Sakka, E., Doubal, F., & Wardlaw, J. M. (2022). Impact of Small Vessel Disease Progression on Long-term Cognitive and Functional Changes After Stroke. *Neurology*, 98(14), e1459–e1469. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200005>
46. Clancy, U., Makin, S., McHutchison, C. A., Cvorov, V., Chappell, F. M., Hernández, M., Sakka, E., Doubal, F., & Wardlaw, J. M. (2022). Impact of Small Vessel Disease Progression on Long-term Cognitive and Functional Changes After Stroke. *Neurology*, 98(14), e1459–e1469. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200005>
47. Dannenberg, S., Scheitz, J. F., Rozanski, M., Erdur, H., Brunecker, P., Werring, D. J., Fiebich, J. B., & Nolte, C. H. (2014). Number of cerebral microbleeds and risk

- of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke*, 45(10), 2900–2905. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006448>
48. Das, A. S., Regenhardt, R. W., Vernooij, M. W., Blacker, D., Charidimou, A., & Viswanathan, A. (2019). Asymptomatic Cerebral Small Vessel Disease: Insights from Population-Based Studies. *Journal of stroke*, 21(2), 121–138. <https://doi.org/10.5853/jos.2018.03608>
49. De Luca, C., Virtuoso, A., Maggio, N., Izzo, S., Papa, M., & Colangelo, A. M. (2020). Roadmap for Stroke: Challenging the Role of the Neuronal Extracellular Matrix. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7554. <https://doi.org/10.3390/ijms21207554>
50. de Maat M. P. (2001). Effects of diet, drugs, and genes on plasma fibrinogen levels. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 936, 509–521. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03537.x>
51. De Silva, T. M., & Faraci, F. M. (2020). Contributions of Aging to Cerebral Small Vessel Disease. *Annual review of physiology*, 82, 275–295. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034338>
52. Del Giorno, R., Balestra, L., Heiniger, P. S., & Gabutti, L. (2019). Blood pressure variability with different measurement methods: Reliability and predictors. A proof of concept cross sectional study in elderly hypertensive hospitalized patients. *Medicine*, 98(28), e16347. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000163479>
53. Delcourt, C., Wang, X., Zhou, Z., Wardlaw, J. M., Mair, G., Robinson, T. G., Chen, X., Yoshimura, S., Torii-Yoshimura, T., Carcel, C., Calic, Z., Tan, W. Y., Malavera, A., Anderson, C. S., & Lindley, R. I. (2020). Brain imaging abnormalities and outcome after acute ischaemic stroke: the ENCHANTED trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 91(12), 1290–1296. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323015>
54. Derraz, I., Cagnazzo, F., Gaillard, N., Morganti, R., Dargazanli, C., Ahmed, R., Lefevre, P. H., Riquelme, C., Mourand, I., Gascou, G., Bonafe, A., Arquizan, C., & Costalat, V. (2021). Microbleeds, Cerebral Hemorrhage, and Functional

- Outcome After Endovascular Thrombectomy. *Neurology*, 96(13), e1724–e1731. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011566>
55. DeSimone, C. V., Graff-Radford, J., El-Harasis, M. A., Rabinstein, A. A., Asirvatham, S. J., & Holmes, D. R., Jr (2017). Cerebral Amyloid Angiopathy: Diagnosis, Clinical Implications, and Management Strategies in Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(9), 1173–1182. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.724>
56. Diprose, W. K., Diprose, J. P., Wang, M., Tarr, G. P., McFetridge, A., & Barber, P. A. (2019). Automated Measurement of Cerebral Atrophy and Outcome in Endovascular Thrombectomy. *Stroke*, 50(12), 3636–3638. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027120>
57. Du, H., Wilson, D., Ambler, G., Banerjee, G., Shakeshaft, C., Cohen, H., Yousry, T., Al-Shahi Salman, R., Lip, G., Houlden, H., Brown, M. M., Muir, K. W., Jäger, H. R., Werring, D. J., & Clinical Relevance of Microbleeds in Stroke (CROMIS-2) Collaborators (2021). Small Vessel Disease and Ischemic Stroke Risk During Anticoagulation for Atrial Fibrillation After Cerebral Ischemia. *Stroke*, 52(1), 91–99. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029474>
58. Du, H., Wu, S., Lei, H., Ambler, G., Werring, D. J., Li, H., Chen, Y., Chen, D., Yuan, Q., Fang, S., Chen, R., Zhang, Y., Wei, J., Chen, G., Chen, J., & Liu, N. (2022). Total Cerebral Small Vessel Disease Score and Cerebral Bleeding Risk in Patients With Acute Stroke Treated With Intravenous Thrombolysis. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 790262. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.790262>
59. Duering, M., Csanadi, E., Gesierich, B., Jouvent, E., Hervé, D., Seiler, S., Belaroussi, B., Ropele, S., Schmidt, R., Chabriat, H., & Dichgans, M. (2013). Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Brain : a journal of neurology*, 136(Pt 9), 2717–2726. <https://doi.org/10.1093/brain/awt184>
60. Duperron, M. G., Tzourio, C., Schilling, S., Zhu, Y. C., Soumaré, A., Mazoyer, B., & Debette, S. (2019). High dilated perivascular space burden: a new MRI marker

- for risk of intracerebral hemorrhage. *Neurobiology of aging*, 84, 158–165.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.031>
61. Ellström, K., Abul-Kasim, K., Siennicki-Lantz, A., & Elmståhl, S. (2023). Associations of carotid artery flow parameters with MRI markers of cerebral small vessel disease and patterns of brain atrophy. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 32(3), 106981.
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.106981>
62. Elzib, H., Pawloski, J., Ding, Y., & Asmaro, K. (2019). Antidepressant pharmacotherapy and poststroke motor rehabilitation: A review of neurophysiologic mechanisms and clinical relevance. *Brain circulation*, 5(2), 62–67. https://doi.org/10.4103/bc.bc_3_19
63. Fan, Y., Xu, Y., Shen, M., Guo, H., & Zhang, Z. (2021). Total Cerebral Small Vessel Disease Burden on MRI Correlates With Cognitive Impairment in Outpatients With Amnesic Disorders. *Frontiers in neurology*, 12, 747115.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.747115>
64. Fazekas, F., Chawluk, J. B., Alavi, A., Hurtig, H. I., & Zimmerman, R. A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR. American journal of roentgenology*, 149(2), 351–356.
<https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>
65. Ferguson, K. J., Cvorovic, V., MacLulich, A. M. J., Shenkin, S. D., Sandercock, P. A. G., Sakka, E., & Wardlaw, J. M. (2018). Visual Rating Scales of White Matter Hyperintensities and Atrophy: Comparison of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 27(7), 1815–1821.
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.028>
66. Ferrante, E. A., Cudrici, C. D., & Boehm, M. (2019). CADASIL: new advances in basic science and clinical perspectives. *Current opinion in hematology*, 26(3), 193–198. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000497>
67. Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal*

- of psychiatric research, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
68. Gao, Y., Li, D., Lin, J., Thomas, A. M., Miao, J., Chen, D., Li, S., & Chu, C. (2022). Cerebral small vessel disease: Pathological mechanisms and potential therapeutic targets. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 961661. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.961661>.
69. Ghaznawi, R., Geerlings, M. I., Jaarsma-Coes, M. G., Zwartbol, M. H., Kuijf, H. J., van der Graaf, Y., Witkamp, T. D., Hendrikse, J., & de Bresser, J. (2019). The association between lacunes and white matter hyperintensity features on MRI: The SMART-MR study. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 39(12), 2486–2496. <https://doi.org/10.1177/0271678X18800463>
70. Ghaznawi, R., Geerlings, M. I., Jaarsma-Coes, M., Hendrikse, J., de Bresser, J., & UCC-Smart Study Group (2021). Association of White Matter Hyperintensity Markers on MRI and Long-term Risk of Mortality and Ischemic Stroke: The SMART-MR Study. *Neurology*, 96(17), e2172–e2183. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011827>
71. Goldstein, L. B., Samsa, G. P., Matchar, D. B., & Horner, R. D. (2004). Charlson Index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies. *Stroke*, 35(8), 1941–1945. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000135225.80898.1c>
72. Gore, M., Bansal, K., Khan Suheb, M. Z., & Asuncion, R. M. D. (2022). Lacunar Stroke. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
73. Gouw, A. A., Seewann, A., van der Flier, W. M., Barkhof, F., Rozemuller, A. M., Scheltens, P., & Geurts, J. J. (2011). Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 82(2), 126–135. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.204685>
74. Graff-Radford, J., Lesnick, T., Rabinstein, A. A., Gunter, J. L., Przybelski, S. A., Noseworthy, P. A., Preboske, G. M., Mielke, M. M., Lowe, V. J., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Kremers, W. K., Jack, C. R., Jr, Vemuri, P., & Kantarci, K. (2021).

- Cerebral Microbleeds: Relationship to Antithrombotic Medications. *Stroke*, 52(7), 2347–2355. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031515>
75. Gratz, P. P., El-Koussy, M., Hsieh, K., von Arx, S., Mono, M. L., Heldner, M. R., Fischer, U., Mattle, H. P., Zubler, C., Schroth, G., Gralla, J., Arnold, M., & Jung, S. (2014). Preexisting cerebral microbleeds on susceptibility-weighted magnetic resonance imaging and post-thrombolysis bleeding risk in 392 patients. *Stroke*, 45(6), 1684–1688. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004796>
76. Grosset, L., & Jouvent, E. (2022). Cerebral Small-Vessel Diseases: A Look Back from 1991 to Today. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 51(2), 131–137. <https://doi.org/10.1159/000522213>
77. Guo, X., Deng, B., Zhong, L., Xie, F., Qiu, Q., Wei, X., Wang, W., Xu, J., Liu, G., Hon, W., Yenari, M. A., Zhu, S., & Wang, Q. (2021). Fibrinogen is an Independent Risk Factor for White Matter Hyperintensities in CADASIL but not in Sporadic Cerebral Small Vessel Disease Patients. *Aging and disease*, 12(3), 801–811. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.1110>
78. Gupta, A., Giambone, A. E., Gialdini, G., Finn, C., Delgado, D., Gutierrez, J., Wright, C., Beiser, A. S., Seshadri, S., Pandya, A., & Kamel, H. (2016). Silent Brain Infarction and Risk of Future Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, 47(3), 719–725. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011889>
79. Gutierrez, J., Elkind, M., Dong, C., Di Tullio, M., Rundek, T., Sacco, R. L., & Wright, C. B. (2017). Brain Perivascular Spaces as Biomarkers of Vascular Risk: Results from the Northern Manhattan Study. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 38(5), 862–867. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5129>
80. Gyanwali, B., Vrooman, H., Venketasubramanian, N., Wong, T. Y., Cheng, C. Y., Chen, C., & Hilal, S. (2019). Cerebral Small Vessel Disease and Enlarged Perivascular Spaces-Data From Memory Clinic and Population-Based Settings. *Frontiers in neurology*, 10, 669. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00669>

81. Hatakeyama, M., Ninomiya, I., & Kanazawa, M. (2020). Angiogenesis and neuronal remodeling after ischemic stroke. *Neural regeneration research*, 15(1), 16–19. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.264442>
82. Hazany, S., Nguyen, K. L., Lee, M., Zhang, A., Mokhtar, P., Crossley, A., Luthra, S., Butani, P., Dergalust, S., Ellingson, B., & Hinman, J. D. (2022). Regional Cerebral Small Vessel Disease (rCSVD) Score: A clinical MRI grading system validated in a stroke cohort. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 105, 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.09.014>
83. Helenius, J., Mayasi, Y., & Henninger, N. (2017). White matter hyperintensity lesion burden is associated with the infarct volume and 90-day outcome in small subcortical infarcts. *Acta neurologica Scandinavica*, 135(5), 585–592. <https://doi.org/10.1111/ane.12670>
84. Henninger, N., Lin, E., Haussen, D. C., Lehman, L. L., Takhtani, D., Selim, M., & Moonis, M. (2013). Leukoaraiosis and sex predict the hyperacute ischemic core volume. *Stroke*, 44(1), 61–67. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.679084>
85. Hert, L., Polymeris, A. A., Schaedelin, S., Lieb, J., Seiffge, D. J., Traenka, C., Fladt, J., Thilemann, S., Gensicke, H., De Marchis, G. M., Bonati, L., Lyrer, P., Engelter, S. T., & Peters, N. (2020). Small vessel disease is associated with an unfavourable outcome in stroke patients on oral anticoagulation. *European stroke journal*, 5(1), 63–72. <https://doi.org/10.1177/2396987319888016>
86. Hilal, S., Cheung, C. Y., Wong, T. Y., Schmetterer, L., & Chen, C. (2023). Retinal parameters, cortical cerebral microinfarcts, and their interaction with cognitive impairment. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 18(1), 70–77. <https://doi.org/10.1177/17474930221097737>
87. Huang, H., Zong, W., Tong, X., Tian, X., Wang, A., Jia, B., Zhao, J., Wu, L., Zhou, X., Guo, Y., Zhang, Y., Yu, Z., Wang, Y., Wang, Y., Luo, X., & Miao, Z. (2022). Effect of Cerebral Small Vessel Disease Burden on Outcomes in Patients With Acute Ischemic Stroke Receiving Endovascular Treatment. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 800617. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.800617>

- 88.Huo, Y. C., Li, Q., Zhang, W. Y., Zou, N., Li, R., Huang, S. Y., Wang, H. Q., Song, K. Y., Zhang, R. R., & Qin, X. Y. (2019). Total Small Vessel Disease Burden Predicts Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in neurology*, 10, 808. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00808>
- 89.Inoue, Y., Ando, Y., Misumi, Y., & Ueda, M. (2021). Current Management and Therapeutic Strategies for Cerebral Amyloid Angiopathy. *International journal of molecular sciences*, 22(8), 3869. <https://doi.org/10.3390/ijms22083869>
- 90.Jochems, A. C. C., Arteaga, C., Chappell, F., Ritakari, T., Hooley, M., Doubal, F., Muñoz Maniega, S., & Wardlaw, J. M. (2022). Longitudinal Changes of White Matter Hyperintensities in Sporadic Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*, 99(22), e2454–e2463. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201205>
- 91.Johnston, S. C., Easton, J. D., Farrant, M., Barsan, W., Conwit, R. A., Elm, J. J., Kim, A. S., Lindblad, A. S., Palesch, Y. Y., & Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators (2018). Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *The New England journal of medicine*, 379(3), 215–225. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800410>
- 92.Jokinen, H., Gouw, A. A., Madureira, S., Ylikoski, R., van Straaten, E. C., van der Flier, W. M., Barkhof, F., Scheltens, P., Fazekas, F., Schmidt, R., Verdelho, A., Ferro, J. M., Pantoni, L., Inzitari, D., Erkinjuntti, T., & LADIS Study Group (2011). Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study. *Neurology*, 76(22), 1872–1878. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821d752f>
- 93.Jouvent, E., Alili, N., Hervé, D., & Chabriat, H. (2020). Vanishing White Matter Hyperintensities in CADASIL: A Case Report with Insight into Disease Mechanisms. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 78(3), 907–910. <https://doi.org/10.3233/JAD-201086>
- 94.Kant, I., Mutsaerts, H., van Montfort, S., Jaarsma-Coes, M. G., Witkamp, T. D., Winterer, G., Spies, C. D., Hendrikse, J., Slooter, A., de Bresser, J., & BioCog Consortium (2019). The association between frailty and MRI features of cerebral

- small vessel disease. *Scientific reports*, 9(1), 11343.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-47731-2>
95. Katan, M., & Luft, A. (2018). Global Burden of Stroke. *Seminars in neurology*, 38(2), 208–211. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649503>
96. Kidwell, C. S., Saver, J. L., Villablanca, J. P., Duckwiler, G., Fredieu, A., Gough, K., Leary, M. C., Starkman, S., Gobin, Y. P., Jahan, R., Vespa, P., Liebeskind, D. S., Alger, J. R., & Vinuela, F. (2002). Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis: an emerging application. *Stroke*, 33(1), 95–98.
<https://doi.org/10.1161/hs0102.101792>
97. Klarenbeek, P., van Oostenbrugge, R. J., Rouhl, R. P., Knottnerus, I. L., & Staals, J. (2013). Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke: association with total MRI burden of cerebral small vessel disease. *Stroke*, 44(11), 2995–2999.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002545>
98. Koutroulou, I., Karapanayiotides, T., Grigoriadis, N., & Karacostas, D. (2016). CADASIL presenting with spontaneous intracerebral hemorrhage: report of a case and description of the first family in Northern Greece. *Hippokratia*, 20(1), 76–79.
99. Kuhn, J., & Sharman, T. (2022). Cerebral Amyloid Angiopathy. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
100. Kuriakose, D., & Xiao, Z. (2020). Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7609. <https://doi.org/10.3390/ijms21207609>
101. Lam, B. Y. K., Cai, Y., Akinyemi, R., Biessels, G. J., van den Brink, H., Chen, C., Cheung, C. W., Chow, K. N., Chung, H. K. H., Duering, M., Fu, S. T., Gustafson, D., Hilal, S., Hui, V. M. H., Kalaria, R., Kim, S., Lam, M. L. M., de Leeuw, F. E., Li, A. S. M., Markus, H. S., ... Mok, V. C. T. (2023). The global burden of cerebral small vessel disease in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 18(1), 15–27.
<https://doi.org/10.1177/17474930221137019>

102. Lau, A. Y. L., Ip, B. Y. M., Ko, H., Lam, B. Y. K., Shi, L., Ma, K. K. Y., Au, L. W. C., Soo, Y. O. Y., Leung, T. W. H., Wong, A., & Mok, V. C. T. (2021). Pandemic of the aging society - sporadic cerebral small vessel disease. *Chinese medical journal*, 134(2), 143–150. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001320>
103. Lauksio, I., Lindström, I., Khan, N., Sillanpää, N., Hernesniemi, J., Oksala, N., & Protto, S. (2021). Brain atrophy predicts mortality after mechanical thrombectomy of proximal anterior circulation occlusion. *Journal of neurointerventional surgery*, 13(5), 415–420. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2020-016168>
104. Leary MC, Saver JL. Annual incidence of first silent stroke in the United States: A preliminary estimate. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16(3):280–285. doi:10.1159/000071128
105. Lee, J., Sohn, E. H., Oh, E., & Lee, A. Y. (2018). Characteristics of Cerebral Microbleeds. *Dementia and neurocognitive disorders*, 17(3), 73–82. <https://doi.org/10.12779/dnd.2018.17.3.73>
106. Lee, W. J., Chou, K. H., Lee, P. L., Peng, L. N., Wang, P. N., Lin, C. P., Chen, L. K., & Chung, C. P. (2021). Cerebral small vessel disease phenotype and 5-year mortality in asymptomatic middle-to-old aged individuals. *Scientific reports*, 11(1), 23149. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02656-7>
107. Lesage, S. R., Mosley, T. H., Wong, T. Y., Szklo, M., Knopman, D., Catellier, D. J., Cole, S. R., Klein, R., Coresh, J., Coker, L. H., & Sharrett, A. R. (2009). Retinal microvascular abnormalities and cognitive decline: the ARIC 14-year follow-up study. *Neurology*, 73(11), 862–868. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b78436>
108. Li, F., Li, D., Yu, J., Jia, Y., Jiang, Y., Chen, T., Gao, Y., Wan, Z., Cao, Y., Zeng, Z., & Zeng, R. (2020). Barthel Index as a Predictor of Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome: Better Activities of Daily Living, Better Prognosis. *Clinical interventions in aging*, 15, 1951–1961. <https://doi.org/10.2147/CIA.S270101>

109. Li, J., Wen, H., Wang, S., Che, Y., Zhang, N., & Guo, L. (2022). Altered Brain Morphometry in Cerebral Small Vessel Disease With Cerebral Microbleeds: An Investigation Combining Univariate and Multivariate Pattern Analyses. *Frontiers in neurology*, 13, 819055. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.819055>
110. Li, T., Huang, Y., Cai, W., Chen, X., Men, X., Lu, T., Wu, A., & Lu, Z. (2020). Age-related cerebral small vessel disease and inflammaging. *Cell death & disease*, 11(10), 932. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03137-x>
111. Liang, Y., Deng, M., Chen, Y. K., Mok, V., Wang, D. F., Ungvari, G. S., Chu, C. W., Berge, E., & Tang, W. K. (2017). Enlarged perivascular spaces are associated with health-related quality of life in patients with acute ischemic stroke. *CNS neuroscience & therapeutics*, 23(12), 973–979. <https://doi.org/10.1111/cns.12766>
112. Licht, T., & Keshet, E. (2015). The vascular niche in adult neurogenesis. *Mechanisms of development*, 138 Pt 1, 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.mod.2015.06.001>
113. Litak, J., Mazurek, M., Kulesza, B., Szmygin, P., Litak, J., Kamieniak, P., & Grochowski, C. (2020). Cerebral Small Vessel Disease. *International journal of molecular sciences*, 21(24), 9729. <https://doi.org/10.3390/ijms21249729>
114. Liu, X., Sun, P., Yang, J., & Fan, Y. (2022). Biomarkers involved in the pathogenesis of cerebral small-vessel disease. *Frontiers in neurology*, 13, 969185. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.969185>
115. Loos, C. M., Klarenbeek, P., van Oostenbrugge, R. J., & Staals, J. (2015). Association between Perivascular Spaces and Progression of White Matter Hyperintensities in Lacunar Stroke Patients. *PloS one*, 10(9), e0137323. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137323>
116. Lu, T., Liang, J., Wei, N., Pan, L., Yang, H., Weng, B., & Zeng, J. (2019). Extracranial Artery Stenosis Is Associated With Total MRI Burden of Cerebral Small Vessel Disease in Ischemic Stroke Patients of Suspected Small or Large Artery Origins. *Frontiers in neurology*, 10, 243. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00243>

117. Ma, W., Yang, Y. B., Xie, T. T., Xu, Y., Liu, N., & Mo, X. N. (2022). Cerebral Small Vessel Disease: A Bibliometric Analysis. *Journal of molecular neuroscience* : MN, 72(11), 2345–2359. <https://doi.org/10.1007/s12031-022-02070-2>
118. MacDonald, M. E., & Pike, G. B. (2021). MRI of healthy brain aging: A review. *NMR in biomedicine*, 34(9), e4564. <https://doi.org/10.1002/nbm.4564>
119. Makin, S. D., Cook, F. A., Dennis, M. S., & Wardlaw, J. M. (2015). Cerebral small vessel disease and renal function: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 39(1), 39–52. <https://doi.org/10.1159/000369777>
120. Marini, S., Anderson, C. D., & Rosand, J. (2020). Genetics of Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*, 51(1), 12–20. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.024151>
121. Marini, S., Georgakis, M. K., & Anderson, C. D. (2021). Interactions Between Kidney Function and Cerebrovascular Disease: Vessel Pathology That Fires Together Wires Together. *Frontiers in neurology*, 12, 785273. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.785273>
122. Markus, H. S., & Erik de Leeuw, F. (2023). Cerebral small vessel disease: Recent advances and future directions. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 18(1), 4–14. <https://doi.org/10.1177/17474930221144911>
123. Mårtensson, G., Ferreira, D., Cavallin, L., Muehlboeck, J. S., Wahlund, L. O., Wang, C., Westman, E., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2019). AVRA: Automatic visual ratings of atrophy from MRI images using recurrent convolutional neural networks. *NeuroImage. Clinical*, 23, 101872. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101872>
124. McAlpine, H., Churilov, L., Mitchell, P., Dowling, R., Teo, S., & Yan, B. (2014). Leukoaraiosis and early neurological recovery after intravenous thrombolysis. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal*

- of National Stroke Association, 23(9), 2431–2436.
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.012>
125. McHutchison, C. A., Cvorov, V., Makin, S., Chappell, F. M., Shuler, K., & Wardlaw, J. M. (2019). Functional, cognitive and physical outcomes 3 years after minor lacunar or cortical ischaemic stroke. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 90(4), 436–443. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319134>
126. Melkas S, Putaala J, Oksala NK, et al. Small-vessel disease relates to poor poststroke survival in a 12-year follow-up. *Neurology*. 2011;76(8): 734–739. doi:10.1212/WNL.0b013e31820db666□□□□□
127. Miura, K., Nakagawa, H., Ueshima, H., Okayama, A., Saitoh, S., Curb, J. D., Rodriguez, B. L., Sakata, K., Okuda, N., Yoshita, K., Stamler, J., INTERMAP Research Group, & INTERLIPID Research Group (2006). Dietary factors related to higher plasma fibrinogen levels of Japanese-americans in hawaii compared with Japanese in Japan. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 26(7), 1674–1679. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000225701.20965.b9>
128. Moody, D. M., Thore, C. R., Anstrom, J. A., Challa, V. R., Langefeld, C. D., & Brown, W. R. (2004). Quantification of afferent vessels shows reduced brain vascular density in subjects with leukoaraiosis. *Radiology*, 233(3), 883–890. <https://doi.org/10.1148/radiol.2333020981>
129. Morris, A. W., Carare, R. O., Schreiber, S., & Hawkes, C. A. (2014). The Cerebrovascular Basement Membrane: Role in the Clearance of β -amyloid and Cerebral Amyloid Angiopathy. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 251. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00251>
130. Mu, R., Qin, X., Guo, Z., Meng, Z., Liu, F., Zhuang, Z., Zheng, W., Li, X., Yang, P., Feng, Y., Jiang, Y., & Zhu, X. (2022). Prevalence and Consequences of Cerebral Small Vessel Diseases: A Cross-Sectional Study Based on Community People Plotted Against 5-Year Age Strata. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 18, 499–512. <https://doi.org/10.2147/NDT.S352651>
131. Mustapha, M., Nassir, C. M. N. C. M., Aminuddin, N., Safri, A. A., & Ghazali, M. M. (2019). Cerebral Small Vessel Disease (CSVD) - Lessons From the

- Animal Models. *Frontiers in physiology*, 10, 1317.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01317>
132. Nagaoka, T., & Yoshida, A. (2013). Relationship between retinal blood flow and renal function in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes care*, 36(4), 957–961. <https://doi.org/10.2337/dc12-0864>
133. Nam, K. W., Kwon, H. M., & Lee, Y. S. (2020). Distinct association between cerebral arterial pulsatility and subtypes of cerebral small vessel disease. *PloS one*, 15(7), e0236049. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236049>
134. Ott, B. R., Jones, R. N., Daiello, L. A., de la Monte, S. M., Stopa, E. G., Johanson, C. E., Denby, C., & Grammas, P. (2018). Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier Gradients in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Relationship to Inflammatory Cytokines and Chemokines. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 245. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00245>
135. Ouyang, K., Kang, Z., Liu, Z., Hou, B., Fang, J., Xie, Y., & Liu, Y. (2022). Posterior Circulation ASPECTS on CT Angiography Predicts Futile Recanalization of Endovascular Thrombectomy for Acute Basilar Artery Occlusion. *Frontiers in neurology*, 13, 831386. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.831386>
136. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9:689–701. 8
137. Pantoni, L., Fierini, F., & Poggesi, A. (2014). Thrombolysis in acute stroke patients with cerebral small vessel disease. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 37(1), 5–13. <https://doi.org/10.1159/000356796>
138. Paolini Paoletti, F., Simoni, S., Parnetti, L., & Gaetani, L. (2021). The Contribution of Small Vessel Disease to Neurodegeneration: Focus on Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease and Multiple Sclerosis. *International journal of molecular sciences*, 22(9), 4958. <https://doi.org/10.3390/ijms22094958>
139. Park, H. K., Lee, J. S., Kim, B. J., Park, J. H., Kim, Y. J., Yu, S., Hwang, Y. H., Rha, J. H., Heo, S. H., Ahn, S. H., Seo, W. K., Park, J. M., Lee, J. H., Kwon, J. H., Sohn, S. I., Jung, J. M., Kwon, S. U., Hong, K. S., & PICASSO investigators

- (2021). Cilostazol versus aspirin in ischemic stroke with cerebral microbleeds versus prior intracerebral hemorrhage. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 16(9), 1019–1030. <https://doi.org/10.1177/1747493020941273>
140. Peng, D., Geriatric Neurology Group, Chinese Society of Geriatrics, & Clinical Practice Guideline for Cognitive Impairment of Cerebral Small Vessel Disease Writing Group (2019). Clinical practice guideline for cognitive impairment of cerebral small vessel disease. *Aging medicine (Milton (N.S.W.))*, 2(2), 64–73. <https://doi.org/10.1002/agm2.12073>
141. Perosa, V., Oltmer, J., Munting, L. P., Freeze, W. M., Auger, C. A., Scherlek, A. A., van der Kouwe, A. J., Iglesias, J. E., Atzeni, A., Bacskai, B. J., Viswanathan, A., Frosch, M. P., Greenberg, S. M., & van Veluw, S. J. (2022). Perivascular space dilation is associated with vascular amyloid- β accumulation in the overlying cortex. *Acta neuropathologica*, 143(3), 331–348. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02393-1>
142. Petersen, M. A., Ryu, J. K., & Akassoglou, K. (2018). Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics. *Nature reviews. Neuroscience*, 19(5), 283–301. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.13>
143. Pop, N. O., Tit, D. M., Diaconu, C. C., Munteanu, M. A., Babes, E. E., Stoicescu, M., Popescu, M. I., & Bungau, S. (2021). The Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS): A predictor of mortality in acute ischemic stroke. *Experimental and therapeutic medicine*, 22(6), 1371. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10805>
144. Potter, G., Doubal, F., Jackson, C., Sudlow, C., Dennis, M., & Wardlaw, J. (2010). Associations of clinical stroke misclassification ('clinical-imaging dissociation') in acute ischemic stroke. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 29(4), 395–402. <https://doi.org/10.1159/000286342> 38
145. Power, S. P., Moloney, F., Twomey, M., James, K., O'Connor, O. J., & Maher, M. M. (2016). Computed tomography and patient risk: Facts, perceptions

- and uncertainties. *World journal of radiology*, 8(12), 902–915.
<https://doi.org/10.4329/wjr.v8.i12.902>
146. Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., Biller, J., Brown, M., Demaerschalk, B. M., Hoh, B., Jauch, E. C., Kidwell, C. S., Leslie-Mazwi, T. M., Ovbiagele, B., Scott, P. A., Sheth, K. N., Southerland, A. M., Summers, D. V., Tirschwell, D. L., & American Heart Association Stroke Council (2018). 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 49(3), e46–e110. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>
147. Qiu, J., Ye, H., Wang, J., Yan, J., Wang, J., & Wang, Y. (2018). Antiplatelet Therapy, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis. *Stroke*, 49(7), 1751–1754. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021789>
148. Regenhardt, R. W., Das, A. S., Lo, E. H., & Caplan, L. R. (2018). Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review. *JAMA neurology*, 75(10), 1273–1281. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1073>
149. Regenhardt, R. W., Das, A. S., Ohtomo, R., Lo, E. H., Ayata, C., & Gurol, M. E. (2019). Pathophysiology of Lacunar Stroke: History's Mysteries and Modern Interpretations. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 28(8), 2079–2097. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.006>
150. Regenhardt, R. W., Takase, H., Lo, E. H., & Lin, D. J. (2020). Translating concepts of neural repair after stroke: Structural and functional targets for recovery. *Restorative neurology and neuroscience*, 38(1), 67–92. <https://doi.org/10.3233/RNN-190978>
151. Regenhardt, R. W., Thon, J. M., Das, A. S., Thon, O. R., Charidimou, A., Viswanathan, A., Gurol, M. E., Chwalisz, B. K., Frosch, M. P., Cho, T. A., & Greenberg, S. M. (2020). Association Between Immunosuppressive Treatment and Outcomes of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation. *JAMA neurology*, 77(10), 1261–1269. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1782>

152. Reijmer, Y. D., Freeze, W. M., Leemans, A., Biessels, G. J., & Utrecht Vascular Cognitive Impairment Study Group (2013). The effect of lacunar infarcts on white matter tract integrity. *Stroke*, 44(7), 2019–2021. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001321>
153. Riaz, M., Vangberg, T. R., Vasylenko, O., Castro-Chavira, S., Gorecka, M. M., Waterloo, K., & Rodríguez-Aranda, C. (2021). What does hand motor function tell us about our aging brain in association with WMH?. *Aging clinical and experimental research*, 33(6), 1577–1584. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01683-0>
154. Roh, D., Sun, C. H., Schmidt, J. M., Gurol, E., Murthy, S., Park, S., Agarwal, S., Connolly, E. S., & Claassen, J. (2018). Primary Intracerebral Hemorrhage: A Closer Look at Hypertension and Cerebral Amyloid Angiopathy. *Neurocritical care*, 29(1), 77–83. <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0514-z>
155. Rosenberg G. A. (2018). Binswanger's disease: biomarkers in the inflammatory form of vascular cognitive impairment and dementia. *Journal of neurochemistry*, 144(5), 634–643. <https://doi.org/10.1111/jnc.14218>
156. Ryu, W. S., Jeong, S. W., & Kim, D. E. (2020). Total small vessel disease burden and functional outcome in patients with ischemic stroke. *PloS one*, 15(11), e0242319. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242319>
157. Sacco R. L. (2001). Newer risk factors for stroke. *Neurology*, 57(5 Suppl 2), S31–S34. https://doi.org/10.1212/wnl.57.suppl_2.s31
158. Safar, M. E., Asmar, R., Benetos, A., Blacher, J., Boutouyrie, P., Lacolley, P., Laurent, S., London, G., Pannier, B., Protogerou, A., Regnault, V., & French Study Group on Arterial Stiffness (2018). Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 72(4), 796–805. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212>
159. Saito, S., Tanaka, M., Satoh-Asahara, N., Carare, R. O., & Ihara, M. (2021). Taxifolin: A Potential Therapeutic Agent for Cerebral Amyloid Angiopathy. *Frontiers in pharmacology*, 12, 643357. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643357>

160. Sakai, K., & Yamada, M. (2021). Brain and nerve = Shinkei kenkyu no shinpo, 73(5), 489–495. <https://doi.org/10.11477/mf.1416201790>
161. Schoemaker, D., Quiroz, Y. T., Torrico-Teave, H., & Arboleda-Velasquez, J. F. (2019). Clinical and research applications of magnetic resonance imaging in the study of CADASIL. *Neuroscience letters*, 698, 173–179. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.01.014>
162. Schwartz, R. S., Halliday, G. M., Soh, D., Cordato, D. J., & Kril, J. J. (2018). Impact of small vessel disease on severity of motor and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 58, 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.029>
163. Schwarz, G., Banerjee, G., Hostettler, I. C., Ambler, G., Seiffge, D. J., Ozkan, H., Browning, S., Simister, R., Wilson, D., Cohen, H., Yousry, T., Al-Shahi Salman, R., Lip, G. Y. H., Brown, M. M., Muir, K. W., Houlden, H., Jäger, R., & Werring, D. J. (2023). MRI and CT imaging biomarkers of cerebral amyloid angiopathy in lobar intracerebral hemorrhage. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 18(1), 85–94. <https://doi.org/10.1177/17474930211062478>
164. Seiffge, D. J., Wilson, D., Ambler, G., Banerjee, G., Hostettler, I. C., Houlden, H., Shakeshaft, C., Cohen, H., Yousry, T. A., Al-Shahi Salman, R., Lip, G., Brown, M. M., Muir, K., Jäger, H. R., & Werring, D. J. (2021). Small vessel disease burden and intracerebral haemorrhage in patients taking oral anticoagulants. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 92(8), 805–814. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325299>
165. Shi, Y., & Wardlaw, J. M. (2016). Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke and vascular neurology*, 1(3), 83–92. <https://doi.org/10.1136/svn-2016-000035>
166. Shi, Z. S., Duckwiler, G. R., Jahan, R., Tateshima, S., Gonzalez, N. R., Szeder, V., Saver, J. L., Kim, D., Ali, L. K., Starkman, S., Vespa, P. M., Salamon, N., Villablanca, J. P., Viñuela, F., Feng, L., Loh, Y., & Liebeskind, D. S. (2016).

- Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke with cerebral microbleeds. *Journal of neurointerventional surgery*, 8(6), 563–567. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-011765>
167. Sims, J. R., Gharai, L. R., Schaefer, P. W., Vangel, M., Rosenthal, E. S., Lev, M. H., & Schwamm, L. H. (2009). ABC/2 for rapid clinical estimate of infarct, perfusion, and mismatch volumes. *Neurology*, 72(24), 2104–2110. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181aa5329>
168. Smith H. J. (2021). The history of magnetic resonance imaging and its reflections in *Acta Radiologica*. *Acta radiologica* (Stockholm, Sweden : 1987), 62(11), 1481–1498. <https://doi.org/10.1177/02841851211050857>
169. Smith, E. E., Charidimou, A., Ayata, C., Werring, D. J., & Greenberg, S. M. (2021). Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Transient Focal Neurologic Episodes. *Neurology*, 97(5), 231–238. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012234>
170. Smith, E. E., Saposnik, G., Biessels, G. J., Doubal, F. N., Fornage, M., Gorelick, P. B., Greenberg, S. M., Higashida, R. T., Kasner, S. E., Seshadri, S., & American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Hypertension (2017). Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 48(2), e44–e71. <https://doi.org/10.1161/STR.000000000000116>
171. Song, Q., Cheng, Y., Wang, Y., Liu, J., Wei, C., & Liu, M. (2021). Enlarged perivascular spaces and hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke. *Annals of translational medicine*, 9(14), 1126. <https://doi.org/10.21037/atm-21-1276>
172. SPS3 Investigators, Benavente, O. R., Hart, R. G., McClure, L. A., Szychowski, J. M., Coffey, C. S., & Pearce, L. A. (2012). Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *The New England journal of medicine*, 367(9), 817–825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204133>

173. Staals, J., Makin, S. D., Doubal, F. N., Dennis, M. S., & Wardlaw, J. M. (2014). Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*, 83(14), 1228–1234. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000837>
174. Su, C., Yang, X., Wei, S., & Zhao, R. (2022). Association of Cerebral Small Vessel Disease With Gait and Balance Disorders. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 834496. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.834496>
175. Summers, P. M., Hartmann, D. A., Hui, E. S., Nie, X., Deardorff, R. L., McKinnon, E. T., Helpert, J. A., Jensen, J. H., & Shih, A. Y. (2017). Functional deficits induced by cortical microinfarcts. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 37(11), 3599–3614. <https://doi.org/10.1177/0271678X16685573>
176. Sun, W., Huang, L., Cheng, Y., Qin, R., Xu, H., Shao, P., Ma, J., Yao, Z., Shi, L., & Xu, Y. (2022). Medial Temporal Atrophy Contributes to Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease. *Frontiers in neurology*, 13, 858171. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.858171>
177. Suzuyama, K., Yakushiji, Y., Ogata, A., Nishihara, M., Eriguchi, M., Kawaguchi, A., Noguchi, T., Nakajima, J., & Hara, H. (2020). Total small vessel disease score and cerebro-cardiovascular events in healthy adults: The Kashima scan study. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 15(9), 973–979. <https://doi.org/10.1177/1747493020908144>
178. Ter Telgte, A., Wiegertjes, K., Gesierich, B., Baskaran, B. S., Marques, J. P., Kuijf, H. J., Norris, D. G., Tuladhar, A. M., Duering, M., & de Leeuw, F. E. (2020). Temporal Dynamics of Cortical Microinfarcts in Cerebral Small Vessel Disease. *JAMA neurology*, 77(5), 643–647. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.5106>
179. Ter Telgte, A., Wiegertjes, K., Gesierich, B., Marques, J. P., Huebner, M., de Klerk, J. J., Schreuder, F. H. B. M., Araque Caballero, M. A., Kuijf, H. J., Norris, D. G., Klijn, C. J. M., Dichgans, M., Tuladhar, A. M., Duering, M., & de Leeuw, F. E. (2019). Contribution of acute infarcts to cerebral small vessel disease

- progression. *Annals of neurology*, 86(4), 582–592.
<https://doi.org/10.1002/ana.25556>
180. Thomas Gregor Issac, Sadandavalli Retnaswami Chandra, Rita Christopher, Jamuna Rajeswaran, Mariamma Philip, "Cerebral Small Vessel Disease Clinical, Neuropsychological, and Radiological Phenotypes, Histopathological Correlates, and Described Genotypes: A Review", *Journal of Geriatrics*, vol. 2015, Article ID 564870, 11 pages, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/564870>
181. Tian, Y., Pan, Y., Yan, H., Meng, X., Zhao, X., Liu, L., Wang, Y., & Wang, Y. (2022). Coexistent cerebral small vessel disease and multiple infarctions predict recurrent stroke. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 43(8), 4863–4874.
<https://doi.org/10.1007/s10072-022-06027-6>
182. Tian, Y., Zhao, M., Chen, Y., Yang, M., & Wang, Y. (2022). The Underlying Role of the Glymphatic System and Meningeal Lymphatic Vessels in Cerebral Small Vessel Disease. *Biomolecules*, 12(6), 748.
<https://doi.org/10.3390/biom12060748>
183. Tosun, D., Schuff, N., Mathis, C. A., Jagust, W., Weiner, M. W., & Alzheimer's Disease NeuroImaging Initiative (2011). Spatial patterns of brain amyloid-beta burden and atrophy rate associations in mild cognitive impairment. *Brain : a journal of neurology*, 134(Pt 4), 1077–1088.
<https://doi.org/10.1093/brain/awr044>
184. Tully, P. J., Yano, Y., Launer, L. J., Kario, K., Nagai, M., Mooijaart, S. P., Claassen, J. A. H. R., Lattanzi, S., Vincent, A. D., Tzourio, C., Variability in Blood Pressure and Brain Health Consortium †, & Variability in Blood Pressure and Brain Health Consortium † (2020). Association Between Blood Pressure Variability and Cerebral Small-Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 9(1), e013841.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013841>
185. Uniken Venema, S. M., Marini, S., Brouwers, H. B., Morotti, A., Woo, D., Anderson, C. D., & Rosand, J. (2020). Associations of Radiographic Cerebral

- Small Vessel Disease with Acute Intracerebral Hemorrhage Volume, Hematoma Expansion, and Intraventricular Hemorrhage. *Neurocritical care*, 32(2), 383–391. <https://doi.org/10.1007/s12028-019-00876-4>
186. Uniken Venema, S. M., Marini, S., Lena, U. K., Morotti, A., Jessel, M., Moomaw, C. J., Kourkoulis, C., Testai, F. D., Kittner, S. J., Brouwers, H. B., James, M. L., Woo, D., Anderson, C. D., & Rosand, J. (2019). Impact of Cerebral Small Vessel Disease on Functional Recovery After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 50(10), 2722–2728. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025061>
187. van den Brink, H., Doubal, F. N., & Duering, M. (2022). Advanced MRI in cerebral small vessel disease. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 17474930221091879. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/17474930221091879>
188. van Veluw, S. J., Hilal, S., Kuijf, H. J., Ikram, M. K., Xin, X., Yeow, T. B., Venketasubramanian, N., Biessels, G. J., & Chen, C. (2015). Cortical microinfarcts on 3T MRI: Clinical correlates in memory-clinic patients. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 11(12), 1500–1509. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.12.010>
189. van Veluw, S. J., Shih, A. Y., Smith, E. E., Chen, C., Schneider, J. A., Wardlaw, J. M., Greenberg, S. M., & Biessels, G. J. (2017). Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts. *The Lancet. Neurology*, 16(9), 730–740. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30196-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30196-5)
190. Venkataraman, P., Tadi, P., & Lui, F. (2022). Lacunar Syndromes. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
191. Verburgt, E., Janssen, E., Jacob, M. A., Cai, M., Ter Telgte, A., Wiegertjes, K., Kessels, R. P. C., Norris, D. G., Marques, J., Duering, M., Tuladhar, A. M., & De Leeuw, F. E. (2023). Role of small acute hyperintense lesions in long-term progression of cerebral small vessel disease and clinical outcome: a 14-year follow-up study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 94(2), 144. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-330091>

192. Verdelho, A., Biessels, G. J., Chabriat, H., Charidimou, A., Duering, M., Godefroy, O., Pantoni, L., Pavlovic, A., & Wardlaw, J. (2021). Cerebrovascular disease in patients with cognitive impairment: A white paper from the ESO dementia committee - A practical point of view with suggestions for the management of cerebrovascular diseases in memory clinics. *European stroke journal*, 6(2), 111–119. <https://doi.org/10.1177/2396987321994294>
193. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: A systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):611–619. doi:10.1016/S1474 - 4422(07)70170 -9
194. Wach-Klink, A., Izycka-Świeszewska, E., Kozera, G., & Sobolewski, P. (2021). Cerebral microbleeds in neurological practice: concepts, diagnostics and clinical aspects. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 55(5), 450–461. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0058>
195. Wang, H. L., Zhang, C. L., Qiu, Y. M., Chen, A. Q., Li, Y. N., & Hu, B. (2021). Dysfunction of the Blood-brain Barrier in Cerebral Microbleeds: from Bedside to Bench. *Aging and disease*, 12(8), 1898–1919. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0514>
196. Wang, S. S., Wei, S., Song, B., & Xu, Y. M. (2020). Morphologic evolution of recent small sub-cortical infarcts and adjacent white matter in the basal ganglia in a Chinese cohort. *Chinese medical journal*, 133(19), 2302–2307. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001041>
197. Wang, X., Lyu, J., Meng, Z., Wu, X., Chen, W., Wang, G., Niu, Q., Li, X., Bian, Y., Han, D., Guo, W., Yang, S., Bian, X., Lan, Y., Wang, L., Duan, Q., Zhang, T., Duan, C., Tian, C., Chen, L., ... MR-STARS Investigators (2023). Small vessel disease burden predicts functional outcomes in patients with acute ischemic stroke using machine learning. *CNS neuroscience & therapeutics*, 29(4), 1024–1033. <https://doi.org/10.1111/cns.14071>
198. Wang, Y., Meng, R., Song, H., Liu, G., Hua, Y., Cui, D., Zheng, L., Feng, W., Liebeskind, D. S., Fisher, M., & Ji, X. (2017). Remote Ischemic Conditioning

- May Improve Outcomes of Patients With Cerebral Small-Vessel Disease. *Stroke*, 48(11), 3064–3072. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017691>
199. Wang, Y., Yan, X., Zhan, J., Zhang, P., Zhang, G., Ge, S., Wen, H., Wang, L., Xu, N., & Lu, L. (2021). Neuroimaging Markers of Cerebral Small Vessel Disease on Hemorrhagic Transformation and Functional Outcome After Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 692942. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.692942>
200. Wang, Y., Yang, Y., Wang, T., Nie, S., Yin, H., & Liu, J. (2020). Correlation between White Matter Hyperintensities Related Gray Matter Volume and Cognition in Cerebral Small Vessel Disease. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*, 29(12), 105275. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105275>
201. Wang, Z., Chen, Q., Chen, J., Yang, N., & Zheng, K. (2021). Risk factors of cerebral small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 100(51), e28229. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028229>
202. Wardlaw, J. M., & Sellar, R. (1994). A simple practical classification of cerebral infarcts on CT and its interobserver reliability. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 15(10), 1933–1939.
203. Wardlaw, J. M., Debette, S., Jokinen, H., De Leeuw, F. E., Pantoni, L., Chabriat, H., Staals, J., Doubal, F., Rudilosso, S., Eppinger, S., Schilling, S., Ornello, R., Enzinger, C., Cordonnier, C., Taylor-Rowan, M., & Lindgren, A. G. (2021). ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *European stroke journal*, 6(2), CXI–CLXII. <https://doi.org/10.1177/23969873211012132>
204. Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., Lindley, R. I., O'Brien, J. T., Barkhof, F., Benavente, O. R., Black, S. E., Brayne, C., Breteler, M., Chabriat, H., Decarli, C., de Leeuw, F. E., Doubal, F., Duering, M., Fox, N. C., Greenberg, S., ... STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1) (2013). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and

- neurodegeneration. *The Lancet. Neurology*, 12(8), 822–838.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
205. White, W. B., Wakefield, D. B., Moscufo, N., Guttmann, C. R. G., Kaplan, R. F., Bohannon, R. W., Fellows, D., Hall, C. B., & Wolfson, L. (2019). Effects of Intensive Versus Standard Ambulatory Blood Pressure Control on Cerebrovascular Outcomes in Older People (INFINITY). *Circulation*, 140(20), 1626–1635.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041603>
206. Wiegertjes, K., Chan, K. S., Telgte, A. T., Gesierich, B., Norris, D. G., Klijn, C. J., Duering, M., Tuladhar, A. M., Marques, J. P., & Leeuw, F. E. (2021). Assessing cortical cerebral microinfarcts on iron-sensitive MRI in cerebral small vessel disease. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 41(12), 3391–3399. <https://doi.org/10.1177/0271678X211039609>
207. Wilk, R., Kluczevska, E., Syc, B., & Bajor, G. (2011). Normative values for selected linear indices of the intracranial fluid spaces based on CT images of the head in children. *Polish Journal of Radiology*, 76(3), 16–25.
208. Wilson, D., & Werring, D. J. (2017). Antithrombotic therapy in patients with cerebral microbleeds. *Current opinion in neurology*, 30(1), 38–47.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000411>
209. Wilson, D., Ambler, G., Lee, K. J., Lim, J. S., Shiozawa, M., Koga, M., Li, L., Lovelock, C., Chabriat, H., Hennerici, M., Wong, Y. K., Mak, H. K. F., Prats-Sánchez, L., Martínez-Domeño, A., Inamura, S., Yoshifuji, K., Arsava, E. M., Horstmann, S., Purrucker, J., Lam, B. Y. K., ... Microbleeds International Collaborative Network (2019). Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *The Lancet. Neurology*, 18(7), 653–665.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30197-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30197-8)
210. Wilson, D., Charidimou, A., Ambler, G., Fox, Z. V., Gregoire, S., Rayson, P., Imaizumi, T., Fluri, F., Naka, H., Horstmann, S., Veltkamp, R., Rothwell, P. M., Kwa, V. I., Thijs, V., Lee, Y. S., Kim, Y. D., Huang, Y., Wong, K. S., Jäger,

- H. R., & Werring, D. J. (2016). Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology*, 87(14), 1501–1510. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003183>
211. Windham, B. G., Deere, B., Griswold, M. E., Wang, W., Bezerra, D. C., Shibata, D., Butler, K., Knopman, D., Gottesman, R. F., Heiss, G., & Mosley, T. H., Jr (2015). Small Brain Lesions and Incident Stroke and Mortality: A Cohort Study. *Annals of internal medicine*, 163(1), 22–31. <https://doi.org/10.7326/M14-2057>
212. Wu, J. J., Yao, M., & Ni, J. (2021). Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: current status and future implications. *Chinese medical journal*, 134(6), 646–654. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001427>
213. Wu, Y., Chen, H., Liu, X., Cai, X., Kong, Y., Wang, H., Zhou, Y., Zhu, J., Zhang, L., Fang, Q., & Li, T. (2020). A new nomogram for individualized prediction of the probability of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis for ischemic stroke patients. *BMC neurology*, 20(1), 426. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-02002-w>
214. Xu, M., Li, B., Zhong, D., Cheng, Y., Wu, Q., Zhang, S., Zhang, S., Wu, B., & Liu, M. (2021). Cerebral Small Vessel Disease Load Predicts Functional Outcome and Stroke Recurrence After Intracerebral Hemorrhage: A Median Follow-Up of 5 Years. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 628271. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.628271>
215. Xu, X., Huang, S., Zeng, Y., Feng, Y., Yue, D., Shen, F., Gao, Y., Zhang, B., Yang, Y., Gu, L., & Fu, Y. (2022). Higher Burden of Cerebral Small Vascular Disease Predicts Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events and Is Related to Abnormal Blood Pressure Variability Pattern in Hypertension Patients. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 824705. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.824705>
216. Yaffe, K., Ackerson, L., Hoang, T. D., Go, A. S., Maguire, M. G., Ying, G. S., Daniel, E., Bazzano, L. A., Coleman, M., Cohen, D. L., Kusek, J. W., Ojo, A., Seliger, S., Xie, D., Grunwald, J. E., & CRIC Study Investigators (2013).

- Retinopathy and cognitive impairment in adults with CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 61(2), 219–227. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.10.006>
217. Yao, T., Song, G., Li, Y., & Wang, D. (2021). Chronic kidney disease correlates with MRI findings of cerebral small vessel disease. *Renal failure*, 43(1), 255–263. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1873804>
218. Yates, P. A., Villemagne, V. L., Ellis, K. A., Desmond, P. M., Masters, C. L., & Rowe, C. C. (2014). Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Frontiers in neurology*, 4, 205. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00205>
219. Yilmaz, P., Ikram, M. K., Niessen, W. J., Ikram, M. A., & Vernooij, M. W. (2018). Practical Small Vessel Disease Score Relates to Stroke, Dementia, and Death. *Stroke*, 49(12), 2857–2865. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022485>
220. Zhang, L., Tang, X., Li, Y., Zhu, J., Ding, D., Zhou, Y., Diao, S., Kong, Y., Cai, X., Yao, Y., & Fang, Q. (2022). Total magnetic resonance imaging of cerebral small vessel disease burden predicts dysphagia in patients with a single recent small subcortical infarct. *BMC neurology*, 22(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02518-9>
221. Zhang, T., Jiang, Y., Zhang, S., Tie, T., Cheng, Y., Su, X., Man, Z., Hou, J., Sun, L., Tian, M., Zhang, Y., Li, J., & Ma, Y. (2020). The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: A meta-analysis. *Medicine*, 99(12), e19467. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019467>
222. Zhao, L., Lee, A., Fan, Y. H., Mok, V. C. T., & Shi, L. (2020). Magnetic resonance imaging manifestations of cerebral small vessel disease: automated quantification and clinical application. *Chinese medical journal*, 134(2), 151–160. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001299>
223. Zwartbol, M. H., Rissanen, I., Ghaznawi, R., de Bresser, J., Kuijf, H. J., Blom, K., Witkamp, T. D., Koek, H. L., Biessels, G. J., Hendrikse, J., & Geerlings, M. I. (2021). Cortical cerebral microinfarcts on 7T MRI: Risk factors,

neuroimaging correlates and cognitive functioning - The Medea-7T study. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 41(11), 3127–3138.
<https://doi.org/10.1177/0271678X211025447>

mRS виписка			r = 0,3 p < 0,001	r = 0,2 p = 0,002				r = 0,3 p = 0,001	r = 0,22 p = 0,004	r = 0,3 p < 0,001	r = 0,2 p = 0,007	r = 0,2 p = 0,004
Індекс Бартел виписка	r = -0,2 p = 0,005		r = -0,4 p < 0,001	r = -0,3 p < 0,001				r = -0,4 p < 0,001	r = -0,3 p < 0,001	r = -0,3 p < 0,001	r = -0,3 p < 0,001	r = -0,3 p < 0,001
Ступінь афазії			r = 0,4 p = 0,007	r = 0,4 p = 0,013				r = 0,4 p = 0,001	r = 0,3 p = 0,005	r = 0,3 p = 0,015		r = 0,3 p = 0,006
MMS Е			r = -0,2 p = 0,012	r = -0,2 p = 0,014				r = -0,2 p = 0,005	r = -0,2 p = 0,005	r = -0,2 p = 0,009	r = -0,2 p = 0,008	r = -0,2 p = 0,003
Ступінь ГХ												
Чарл сона ін.				r = -0,2 p = 0,049	r = 0,2 p = 0,012	r = 0,2 p = 0,004		r = 0,2 p = 0,001	r = 0,2 p = 0,005		r = 0,2 p = 0,001	r = 0,2 p = 0,009
Середній САТ			r = 0,2 p = 0,018							r = 0,2 p = 0,033		
SD САТ			r = 0,3 p = 0,007							r = 0,3 p = 0,005		

Таблиця А.2

Кореляційні зв'язки між нейровізуалізаційними ознаками ЗМСМ та клініко-неврологічними наслідками інсульту в гострому періоді

Показник	Наявність ЗМСМ	Наявність лакун	Тип ЛА	Форма ЛА
ШКГ при вступі				
ШКГ проміжний	$r = - 0,2$ $p = 0,046$			
ШКГ виписки	$r = - 0,2$ $p = 0,013$			
NIHSS вступ	$r = 0,2$ $p = 0,016$			
NIHSS виписки	$r = 0,3$ $p < 0,001$			
mRS вступ				
mRS виписки	$r = 0,3$ $p < 0,001$	$r = 0,2$ $p = 0,044$		
Індекс Бартел виписки	$r = - 0,4$ $p < 0,001$	$r = - 0,2$ $p = 0,004$		
Ступінь афазії	$r = 0,3$ $p = 0,023$			
MMSE	$r = - 0,3$ $p = 0,001$			
Ступінь ГХ				
Чарлсона ін.	$r = 0,2$ $p = 0,027$	$r = 0,2$ $p = 0,045$	$r = 0,3$ $p < 0,001$	$r = 0,3$ $p = 0,002$
Середній САТ				
SD САТ	$r = 0,2$ $p = 0,027$			
Коефіцієнт варіації САТ	$r = 0,2$ $p = 0,031$			
Середній ДАТ				
SD ДАТ				
Коефіцієнт варіації ДАТ				

Тривалість зондового харчування	$r = 0,5$ $p = 0,001$	$r = 0,4$ $p = 0,009$		
САТ, вступ				
ДАТ, вступ				

Linear Regression

Model Fit Measures

Model	R	R ²
1	0.787	0.620

Model Coefficients - NIHSS_виписка

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	1.474	1.627	-1.731	4.678	0.906	0.366
Вік	0.016	0.027	-0.038	0.070	0.575	0.566
Стать:						
Жін – Чол	1.004	0.537	-0.053	2.062	1.870	0.063
MPT_KT_наявність_ЗМСМ:						
так – ні	1.418	0.569	0.298	2.537	2.494	0.013
Динаміка_лейкоцитозу:						
нестабільна – стабільна	1.369	0.598	0.192	2.546	2.289	0.023
Динаміка_температури:						
нестабільна – стабільна	2.545	0.712	1.142	3.947	3.572	<.001
MPT_KT_об'єм_вогнища	0.066	0.004	0.057	0.075	14.897	<.001
Контрольованість_АТ:						
ні – так	0.965	0.668	-0.350	2.281	1.445	0.150

^a Represents reference level

Рис. Б.1. Регресійні коефіцієнти впливу ЗМСМ та інших факторів на ступінь неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS на момент виписки

Linear Regression

Model Fit Measures

Model	R	R ²
1	0.670	0.449

Model Coefficients - KT_ASPECTS_all

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	11.997	0.607	10.800	13.195	19.780	<.001
Вік	-0.012	0.008	-0.029	0.004	-1.465	0.145
Стать:						
Жін – Чол	0.243	0.168	-0.089	0.574	1.446	0.150
Час_епізод_болюс_хв	-0.001	0.002	-0.004	0.002	-0.399	0.691
NIHSS_вступ	-0.164	0.016	-0.196	-0.132	-10.134	<.001
КТ_наявність_лакун:						
так – ні	-0.760	0.229	-1.212	-0.308	-3.319	0.001

^a Represents reference level

Рис. Б.2. Регресійні коефіцієнти впливу наявності лакун та інших факторів на ступінь пре-ішемічних змін за шкалою ASPECTS

Binomial Logistic Regression

Model Fit Measures

Model	Deviance	AIC	R ² _{McF}
1	299.37226	307.37226	0.11426

Model Coefficients - MPT_KT_наявність_ЗМСМ

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Intercept	-5.65600	1.12439	-5.03027	<.001	0.00350	0.00039	0.03167
Вік	0.07792	0.01786	4.36162	<.001	1.08103	1.04384	1.11955
Стать:							
Жін – Чол	-0.10298	0.28968	-0.35550	0.722	0.90214	0.51133	1.59166
Доплер4	0.01430	0.00588	2.43312	0.015	1.01441	1.00279	1.02616

Note. Estimates represent the log odds of "MPT_KT_наявність_ЗМСМ = так" vs. "MPT_KT_наявність_ЗМСМ = ні"

Рис. Б.3. Багатофакторний регресійний аналіз впливу стенозу екстракраніальних артерій на ЗМСМ

Binomial Logistic Regression

Model Fit Measures

Model	Deviance	AIC	R ² _{McF}
1	329.24300	337.24300	0.12564

Model Coefficients - MPT_KT_наявність_ЗМСМ

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Intercept	-7.06262	1.21197	-5.82738	<.001	0.00086	0.00008	0.00921
Фібриноген	0.00039	0.00014	2.82056	0.005	1.00039	1.00012	1.00066
Вік	0.09025	0.01664	5.42424	<.001	1.09444	1.05933	1.13072
Стать:							
Жін – Чол	-0.53727	0.27637	-1.94402	0.052	0.58434	0.33995	1.00442

Note. Estimates represent the log odds of "MPT_KT_наявність_ЗМСМ = так" vs. "MPT_KT_наявність_ЗМСМ = ні"

Рис. Б.4. Багатофакторний регресійний аналіз впливу фібриногену на ЗМСМ

Binomial Logistic Regression

Model Fit Measures

Model	Deviance	AIC	R ² _{McF}
1	281.58783	289.58783	0.12005

Model Coefficients - MPT_KT_наявність_ЗМСМ

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Intercept	-5.87839	1.18673	-4.95342	<.001	0.00280	0.00027	0.02865
Вік	0.07393	0.01791	4.12787	<.001	1.07674	1.03959	1.11521
Стать:							
Жін – Чол	-0.58397	0.30305	-1.92699	0.054	0.55768	0.30791	1.01004
Креатинін_мкмоль	0.01433	0.00457	3.13480	0.002	1.01444	1.00539	1.02357

Note. Estimates represent the log odds of "MPT_KT_наявність_ЗМСМ = так" vs. "MPT_KT_наявність_ЗМСМ = ні"

Рис. Б.5. Багатофакторний регресійний аналіз впливу креатиніну на ЗМСМ

Binomial Logistic Regression

Model Fit Measures

Model	Deviance	AIC	R ² _{McF}
1	335.09320	343.09320	0.11983

Model Coefficients - MPT_KT_наявність_ЗМСМ

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Intercept	-6.40463	1.11655	-5.73611	<.001	0.00165	0.00019	0.01475
Вік	0.08648	0.01656	5.22194	<.001	1.09033	1.05551	1.12631
Стать:							
Жін – Чол	-0.57223	0.27742	-2.06266	0.039	0.56427	0.32760	0.97191
Сечовина	0.14267	0.06078	2.34725	0.019	1.15334	1.02382	1.29926

Note. Estimates represent the log odds of "MPT_KT_наявність_ЗМСМ = так" vs. "MPT_KT_наявність_ЗМСМ = ні"

Рис. Б.6. Багатофакторний регресійний аналіз впливу сечовини на ЗМСМ

Таблиця Б.1

Скоректовані відношення шансів впливу біохімічних показників на ЗМСМ

Показник	p	Скоректоване відношення шансів	95% ДІ	
Цукор	0,768	0,98	0,89	1,09
Протромбіновий час	0,066	0,87	0,75	1,01
Білірубін	0,185	0,97	0,94	1,01
Холестерин	0,83	1,02	0,87	1,19
Бета - ліпопротеїди	0,755	1,01	0,99	1,01
Тимолова проба	0,315	0,79	0,50	1,24
Загальні ліпіди	0,545	1,05	0,90	1,23
ШОЕ	0,168	1,02	0,99	1,05
Гемоглобін	0,932	1,01	0,98	1,02

Binomial Logistic Regression

Model Fit Measures

Model	Deviance	AIC	R ² _{McF}
1	249.85582	259.85582	0.19801

Model Coefficients - MPT_KT_наявність_лакун

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Intercept	-2.14255	1.14775	-1.86674	0.062	0.11735	0.01237	1.11293
MPT_KT_форма_ЛА:							
неправильна – гладка	1.96042	0.33832	5.79450	<.001	7.10229	3.65946	13.78416
Вік	0.00052	0.01851	0.02831	0.977	1.00052	0.96487	1.03749
Стать:							
Жін – Чол	-0.31965	0.33242	-0.96158	0.336	0.72640	0.37864	1.39359
MPT_KT_ступінь_лейк:							
тяжкий – легкий-середній	0.78871	0.35144	2.24424	0.025	2.20057	1.10507	4.38208

Note. Estimates represent the log odds of "MPT_KT_наявність_лакун = так" vs. "MPT_KT_наявність_лакун = ні"

Рис. Б.7. Багатофакторний аналіз залежності лакун від важкого ступеню тяжкості ЛА

Binomial Logistic Regression

Model Fit Measures

Model	Deviance	AIC	R ² _{McF}
1	316.79426	324.79426	0.17145

Model Coefficients - MPT_KT_ступінь_ЛА

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Intercept	-7.06521	1.19481	-5.91324	<.001	0.00085	0.00008	0.00888
Вік	0.09739	0.01830	5.32294	<.001	1.10229	1.06346	1.14253
Стать:							
Жін – Чол	-0.16488	0.28128	-0.58617	0.558	0.84800	0.48862	1.47170
MPT_KT_наявність_лакун:							
так – ні	1.46763	0.31461	4.66491	<.001	4.33892	2.34199	8.03856

Note. Estimates represent the log odds of "MPT_KT_ступінь_ЛА = тяжкий" vs. "MPT_KT_ступінь_ЛА = легкий-середній"

Рис. Б.8. Багатофакторний аналіз залежності важкого ступеню тяжкості ЛА від наявності лакун

Binomial Logistic Regression

Model Fit Measures

Model	Deviance	AIC	R ² _{McF}
1	269.00297	277.00297	0.18156

Model Coefficients - MPT_KT_форма_ЛА

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Intercept	-3.94109	1.16665	-3.37813	<.001	0.01943	0.00197	0.19119
Вік	0.03412	0.01797	1.89859	0.058	1.03471	0.99890	1.07180
Стать:							
Жін – Чол	0.20037	0.31315	0.63985	0.522	1.22185	0.66140	2.25723
MPT_KT_наявність_лакун:							
так – ні	2.23038	0.31966	6.97740	<.001	9.30339	4.97220	17.40742

Note. Estimates represent the log odds of "MPT_KT_форма_ЛА = неправильна" vs. "MPT_KT_форма_ЛА = гладка"

Рис. Б.9. Багатофакторний аналіз залежності форми ЛА від наявності лакун

Multinomial Logistic Regression

Model Fit Measures

Model	Deviance	AIC	R ² _{McF}
1	612.26602	644.26602	0.09451

Model Coefficients - MPT_KT_тип_ЛА

MPT_KT_тип_ЛА	Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
							Lower	Upper
глибокий - перивентрикулярний	Intercept	-9.70514	5.30131	-1.83071	0.067	0.00006	0.00000	1.98424
	Вік	0.07552	0.07876	0.95888	0.338	1.07845	0.92418	1.25846
	Стать: Жін – Чол	1.12326	1.24410	0.90287	0.367	3.07485	0.26844	35.22099
	MPT_KT_наявність_лакун: так – ні	1.54719	1.26752	1.22064	0.222	4.69823	0.39176	56.34457
зливний - перивентрикулярний	Intercept	-7.21644	1.70813	-4.22477	<.001	0.00073	0.00003	0.02089
	Вік	0.08469	0.02562	3.30522	<.001	1.08838	1.03507	1.14444
	Стать: Жін – Чол	-0.10467	0.40375	-0.25924	0.795	0.90062	0.40820	1.98707
	MPT_KT_наявність_лакун: так – ні	1.52062	0.46007	3.30518	<.001	4.57506	1.85688	11.27225
ПВ з глибоким - перивентрикулярний	Intercept	-1.94720	1.08666	-1.79192	0.073	0.14267	0.01696	1.20035
	Вік	0.00823	0.01739	0.47315	0.636	1.00826	0.97447	1.04322
	Стать: Жін – Чол	0.30223	0.32066	0.94250	0.346	1.35287	0.72162	2.53632
	MPT_KT_наявність_лакун: так – ні	1.75110	0.38101	4.59597	<.001	5.76092	2.73010	12.15642
зливний з глибокий - перивентрикулярний	Intercept	-5.85695	1.78489	-3.28140	0.001	0.00286	0.00009	0.09455
	Вік	0.05365	0.02725	1.96904	0.049	1.05512	1.00025	1.11300
	Стать: Жін – Чол	-0.23076	0.47029	-0.49069	0.624	0.79393	0.31584	1.99568
	MPT_KT_наявність_лакун: так – ні	2.62349	0.47771	5.49175	<.001	13.78373	5.40425	35.15587

Рис. Б.10. Багатофакторний аналіз впливу лакун на тип ЛА

Model Coefficients - MPT_ступінь_ЛА

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Intercept	-7.10803	1.86823	-3.80469	<.001	0.00082	0.00002	0.03186
Вік	0.05256	0.02801	1.87657	0.061	1.05397	0.99767	1.11345
Стать:							
Жін – Чол	0.16962	0.44242	0.38339	0.701	1.18485	0.49782	2.82005
MPT_ПВП_БЯ	1.22566	0.39144	3.13115	0.002	3.40642	1.58162	7.33660
MPT_ПВП_СК	0.34358	0.32361	1.06172	0.288	1.40998	0.74776	2.65869

Note. Estimates represent the log odds of "MPT_ступінь_ЛА = виражений" vs. "MPT_ступінь_ЛА = легкий-середній"

Рис. Б.11. Багатофакторний аналіз залежності ступеню тяжкості ЛА від РПВП

Model Coefficients - MPT_наявність_лакун

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Intercept	-3.79691	1.41025	-2.69237	0.007	0.02244	0.00141	0.35598
Вік	0.01979	0.02330	0.84928	0.396	1.01999	0.97445	1.06765
Стать:							
Жін – Чол	-0.30329	0.41152	-0.73700	0.461	0.73838	0.32961	1.65414
MPT_ПВП_БЯ	0.92289	0.35319	2.61300	0.009	2.51655	1.25941	5.02855
MPT_ПВП_СК	0.22721	0.29779	0.76299	0.445	1.25509	0.70016	2.24985

Note. Estimates represent the log odds of "MPT_наявність_лакун = так" vs. "MPT_наявність_лакун = ні"

Рис. Б.12. Багатофакторний аналіз залежності наявних лакун від РПВП

Model Coefficients - MPT_KT_ступінь_ЛА

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Intercept	-4.52477	2.29407	-1.97238	0.049	0.01084	0.00012	0.97193
Вік	0.06933	0.03341	2.07538	0.038	1.07179	1.00386	1.14431
Стать:							
Жін – Чол	0.49264	0.56737	0.86829	0.385	1.63663	0.53828	4.97618
MPT_KT_кть_лакун	0.29626	0.26239	1.12906	0.259	1.34482	0.80411	2.24912

Note. Estimates represent the log odds of "MPT_KT_ступінь_ЛА = тяжкий" vs. "MPT_KT_ступінь_ЛА = легкий-середній"

Рис. Б.13. Багатофакторний аналіз залежності ступеню тяжкості ЛА від кількості лакун

Model Coefficients - MPT_KT_форма_ЛА

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Intercept	0.23620	2.07725	0.11371	0.909	1.26643	0.02160	74.25689
Вік	0.00148	0.03000	0.04943	0.961	1.00148	0.94429	1.06215
Стать:							
Жін – Чол	0.24495	0.53690	0.45624	0.648	1.27756	0.44604	3.65925
MPT_KT_кть_лакун	0.07699	0.24374	0.31589	0.752	1.08004	0.66983	1.74145

Note. Estimates represent the log odds of "MPT_KT_форма_ЛА = неправильна" vs. "MPT_KT_форма_ЛА = гладка"

Рис. Б.14. Багатофакторний аналіз залежності форми ЛА від кількості лакун

Multinomial Logistic Regression

Model Fit Measures

Model	Deviance	AIC	R ² _{McF}
1	227.77337	251.77337	0.16553

Model Coefficients - Результат_ТЛТ

Результат_ТЛТ	Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
							Lower	Upper
без змін - позитивний	Intercept	-3.92366	1.48845	-2.63607	0.008	0.01977	0.00107	0.36555
	Час_епізод_болюс:							
	від 3 до 4,5 год – до 3 год	-0.14746	0.41146	-0.35838	0.720	0.86290	0.38524	1.93283
	Вік	0.00132	0.02317	0.05709	0.954	1.00132	0.95687	1.04784
	Стать:							
	Жін – Чол	0.39491	0.40401	0.97747	0.328	1.48424	0.67238	3.27641
	NIHSS_вступ	0.14165	0.04027	3.51742	<.001	1.15217	1.06473	1.24679
	МРТ_КТ_наявність_ЗМСМ:							
так – ні	1.26484	0.43468	2.90983	0.004	3.54253	1.51117	8.30451	
негативний - позитивний	Intercept	-6.42701	3.06709	-2.09547	0.036	0.00162	0.00000	0.65993
	Час_епізод_болюс:							
	від 3 до 4,5 год – до 3 год	-0.74765	0.85898	-0.87040	0.384	0.47348	0.08793	2.54955
	Вік	0.00729	0.04538	0.16066	0.872	1.00732	0.92159	1.10103
	Стать:							
	Жін – Чол	-1.49896	1.10798	-1.35287	0.176	0.22336	0.02546	1.95941
	NIHSS_вступ	0.18820	0.07463	2.52170	0.012	1.20708	1.04281	1.39721
	МРТ_КТ_наявність_ЗМСМ:							
так – ні	1.88984	0.91362	2.06852	0.039	6.61833	1.10427	39.66643	

Рис. Б.15. Багатофакторний регресійний аналіз впливу часу терапевтичного вікна на результат ТЛТ на наявності ЗМСМ

Таблиця Б.2

Скоректовані відношення шансів асоціацій біохімічних показників та наявність лакун, n = 294

Показник	Скоректоване відношення шансів	95 % ДІ		р
Фібриноген	1,00035	1,00008	1,00062	0,012
Креатинін	1,01580	1,00733	1,02433	< 0,001
Сечовина	1,19	1,06	1,35	0,004
Цукор	1,02	0,90	1,14	0,71
Протромбіновий час	0,9	0,7	1,3	0,108
Білірубін	0,90	0,81	0,96	0,006
Холестерин	1,1	0,9	1,3	0,22
Бета - ліпопротеїди	1,01	0,99	1,02	0,182
Тимолова проба	0,6	0,3	1,3	0,222
Загальні ліпіди	1,1	0,9	1,3	0,208
ШОЕ	1,03	0,99	1,06	0,073
Гемоглобін	0,99	0,97	1,01	0,5

Таблиця Б.3

Скоректовані відношення шансів впливу біохімічних показників на тяжкий ступінь ЛА, n = 294

Показник	Скоректоване відношення шансів	95 % ДІ		р
Фібриноген	1,00044	1,00016	1,00071	0,002
Креатинін	1,01252	1,00430	1,02082	0,003
Сечовина	1,14	1,02	1,28	0,028
Цукор	1,01	0,90	1,12	0,889
Протромбіновий час	0,93	0,80	1,08	0,356
Білірубін	0,99	0,95	1,02	0,548
Холестерин	1,06	0,91	1,25	0,486
Бета - ліпопротеїди	1,01	0,99	1,02	0,382
Тимолова проба	0,8	0,5	1,2	0,332
Загальні ліпіди	1,11	0,95	1,32	0,199

ШОЕ	1,02	0,99	1,05	0,176
Гемоглобін	0,999	0,979	1,020	0,829

Binomial Logistic Regression

Model Fit Measures

Model	Deviance	AIC	R ² _{McF}
1	320.55	342.55	0.10

Model Coefficients - Наслідок_3_90день

Predictor	Estimate	SE	Z	p	Odds ratio	95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
Intercept	-2.45	4.78	-0.51	0.609	0.09	0.00	1016.52
Вік	0.04	0.02	2.14	0.032	1.04	1.00	1.07
Стать:							
Жін – Чол	-0.10	0.31	-0.33	0.740	0.90	0.49	1.66
MPT_KT_індекс_Еванса	-0.08	0.11	-0.71	0.479	0.92	0.74	1.15
MPT_KT_індекс_3шлуночка	-0.08	0.21	-0.38	0.707	0.92	0.61	1.39
MPT_KT_індекс_Шлатенбрандта	-0.07	0.05	-1.46	0.145	0.94	0.86	1.02
MPT_KT_індекс_4шлуночка	0.01	0.08	0.07	0.945	1.01	0.86	1.17
MPT_KT_шлуночковий_індекс	-1.26	1.25	-1.01	0.313	0.28	0.02	3.30
MPT_KT_індекс_Шеєрсмана	0.61	0.19	3.23	0.001	1.85	1.27	2.68
MPT_KT_число_Хакмана	-0.03	0.06	-0.54	0.591	0.97	0.86	1.09
MPT_KT_Бікаудальний_індекс	0.26	0.10	2.53	0.012	1.30	1.06	1.59

Note. Estimates represent the log odds of "Наслідок_3_90день = поганий" vs. "Наслідок_3_90день = добрий"

Рис. Б.16. Звіт процедури біноміальної логістичної регресії стосовно впливу параметрів лікворних просторів на поганий наслідок інсульту на 90-ту добу (mRS 3 - 6)

Таблиця Б.4

Нескоректовані відношення шансів щодо впливу морфометричних індексів на несприятливий клінічний результат (функціональна залежність, mRS > 2)

Морфометричний показник	ВШ, 95 % ДІ 90 діб, n = 277	ВШ, 95 % ДІ 1 рік, n = 239	ВШ, 95 % ДІ 2-3 роки, n = 239	ВШ, 95 % ДІ 4-5 років, n = 86
Індекс Еванса	1,06, 0,99 - 1,14, p = 0,064	1,01, 0,9 - 1,1, p = 0,803	0,99, 0,9 - 1,06, p = 0,813	1,06, 0,9 - 1,2, p = 0,34
Індекс третього шлуночка	1,24, 1,07 - 1,43, p = 0,003	1,09, 0,93 - 1,28, p = 0,282	1,08, 0,93 - 1,27, p = 0,311	1,34, 1,01 - 1,79, p = 0,042
індекс Шлатенбрандта-Нюренбергера	0,95, 0,92 - 0,98, p = 0,002	0,97, 0,94 - 1,01, p = 0,108	0,97, 0,94 - 1,01, p = 0,125	0,93, 0,88 - 0,99, p = 0,032
Індекс четвертого шлуночка	1,01, 0,88 - 1,15, p = 0,938	0,97, 0,83 - 1,13, p = 0,665	0,95, 0,82 - 1,01, p = 0,475	0,94, 0,72 - 1,21, p = 0,613
Бікаудальний індекс	1,13, 1,05 - 1,2, p < 0,01	1,08, 0,99 - 1,17, p = 0,065	1,06, 0,98 - 1,14, p = 0,146	1,17, 1,02 - 1,34, p = 0,022
Шлуночковий індекс	0,42, 0,15 - 1,22, p = 0,11	0,90, 0,31 - 2,62, p = 0,851	1,50, 0,51 - 4,40, p = 0,458	0,62, 0,08 - 4,95, p = 0,656
Індекс Шеєрсмана	0,95, 0,77 - 1,17, p = 0,638	0,97, 0,76 - 1,23, p = 0,801	0,99, 0,78 - 1,23, p = 0,906	0,74, 0,49- 1,10, p = 0,138
Число Хакмана	1,03, 1,01 - 1,06, p = 0,021	1,01, 0,98 - 1,04, p = 0,543	1,00, 0,96 - 1,03, p = 0,852	1,04, 0,98 - 1,09, p = 0,152
Ширина продольної мозкової щілини у передньому відділі	1,26, 1,07 - 1,49, p = 0,006	1,21, 1,01 - 1,46, p = 0,04	1,15, 0,96 - 1,38, p = 0,118	1,42, 1,01 - 2,00, p = 0,049
Ширина правої острівкової цистерни	1,01, 0,91 - 1,10, p = 0,94	1,04, 0,94 - 1,15, p = 0,449	1,03, 0,93 - 1,14, p = 0,585	1,28, 1,03 - 1,59, p = 0,025

Ширина лівої острівкової цистерни	1,05, 0,95 - 1,15, p = 0,319	1,09, 0,98 - 1,21, p = 0,127	1,09, 0,98 - 1,21, p = 0,099	1,22, 1,01 - 1,48, p = 0,044
Сумарна ширина правої та лівої острівкової цистерни	1,02, 0,97 - 1,07, p = 0,519	1,04, 0,98 - 1,10, p = 0,19	1,04, 0,98 - 1,10, p = 0,209	1,14, 1,02 - 1,28, p = 0,017
Максимальна ширина церебральної щілини в ділянці склепіння черепа	1,24, 1,04 - 1,47, p = 0,015	1,30, 1,07 - 1,57, p = 0,007	1,30, 1,07 - 1,56, p = 0,007	1,24, 0,91 - 1,70, p = 0,18
Максимальна ширина мозочкової щілини	0,04, 0,75 - 1,15, p = 0,588	1,03, 0,81 - 1,31, p = 0,815	1,02, 0,81 - 1,29, p = 0,853	0,76, 0,17 - 3,36, p = 0,718

Survival: HR (95% CI, p-value)

MPT_KT_наявність_ЗМСМ	ні	-	-
	так	3.29 (1.52-7.14, p=0.003)	-
ТЛТ	ні	-	-
	так	0.76 (0.33-1.76, p=0.525)	-
Анамнез_інсультів	ні	-	-
	так	1.30 (0.63-2.66, p=0.478)	-
Ксаврон	ні	-	-
	так	0.91 (0.43-1.95, p=0.808)	-
Маніт	ні	-	-
	так	2.12 (0.86-5.25, p=0.105)	-
Антибіот	ні	-	-
	так	0.95 (0.37-2.43, p=0.910)	-
Мемантин	ні	-	-
	так	0.83 (0.41-1.71, p=0.618)	-
ГКС	ні	-	-
	так	1.24 (0.55-2.76, p=0.604)	-
Вазопресори	ні	-	-
	так	13.23 (2.51-69.85, p=0.002)	-
Заспокійливі	ні	-	-
	так	0.48 (0.16-1.39, p=0.174)	-
Антипсихотики	ні	-	-
	так	3.47 (0.46-25.92, p=0.226)	-
Ургентні_гіпотензивні	ні	-	-
	так	2.98 (1.48-5.98, p=0.002)	-
Антидепресанти	ні	-	-
	так	0.46 (0.20-1.03, p=0.059)	-
Антиконвульсанти	ні	-	-
	так	0.09 (0.01-1.22, p=0.070)	-
Церебролізин2	ні	-	-
	так	0.72 (0.32-1.63, p=0.430)	-
Вік_2	-	1.54 (1.01-2.33, p=0.043)	-
MPT_KT_об'єм_вогн	-	1.01 (1.00-1.01, p=0.003)	-
Індекс_Чарлсона	-	1.28 (0.98-1.68, p=0.072)	-
ІМТ	-	1.06 (1.00-1.13, p=0.070)	-

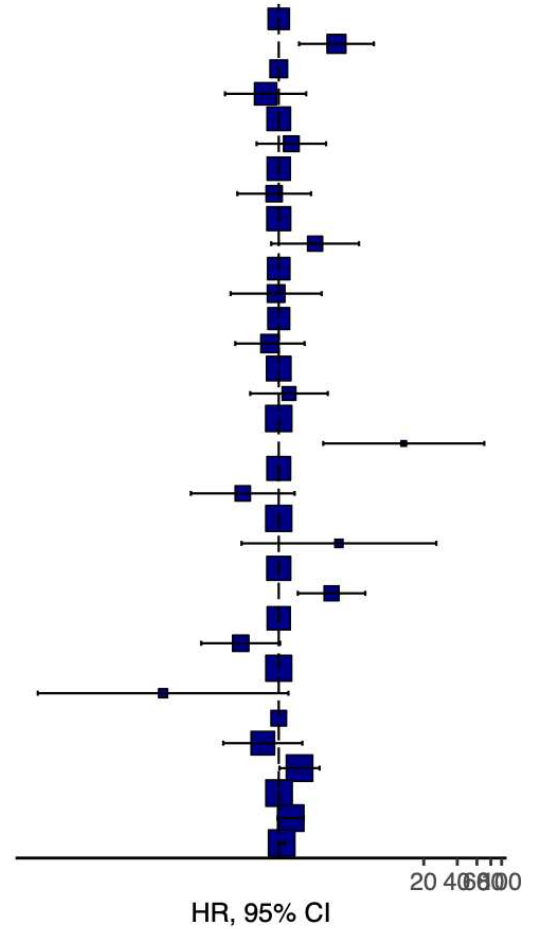


Рис. Б.17. Форест-діаграма багатфакторного аналізу виживаності при використанні різних препаратів за наявності ЗМСМ

MPT_KT_наявність_ЗМСМ	ні	-
	так	1.95 (1.04-3.66, p=0.039)
ТЛТ	ні	-
	так	1.52 (0.71-3.23, p=0.278)
Анамнез_інсультів	ні	-
	так	1.90 (1.06-3.43, p=0.032)
Ксаврон	ні	-
	так	1.28 (0.65-2.54, p=0.479)
Маніт	ні	-
	так	2.41 (1.18-4.89, p=0.015)
Антибіот	ні	-
	так	1.80 (0.82-3.94, p=0.142)
Мемантин	ні	-
	так	0.88 (0.49-1.58, p=0.675)
ГКС	ні	-
	так	1.68 (0.89-3.17, p=0.112)
Вазопресори	ні	-
	так	7.03 (1.70-29.09, p=0.007)
Заспокійливі	ні	-
	так	0.66 (0.28-1.57, p=0.348)
Антипсихотики	ні	-
	так	0.43 (0.06-3.10, p=0.402)
Ургентні_гіпотензивні	ні	-
	так	1.21 (0.67-2.21, p=0.526)
Антидепресанти	ні	-
	так	0.50 (0.26-0.98, p=0.045)
Антиконвульсанти	ні	-
	так	1.78 (0.48-6.55, p=0.387)
Церебролізін2	ні	-
	так	0.95 (0.45-2.00, p=0.883)
Вік_2	-	1.58 (1.11-2.26, p=0.011)
MPT_KT_об'єм_вогн	-	1.01 (1.00-1.01, p=0.004)
Індекс_Чарлсона	-	1.28 (1.02-1.60, p=0.034)
ІМТ	-	1.06 (1.00-1.12, p=0.045)

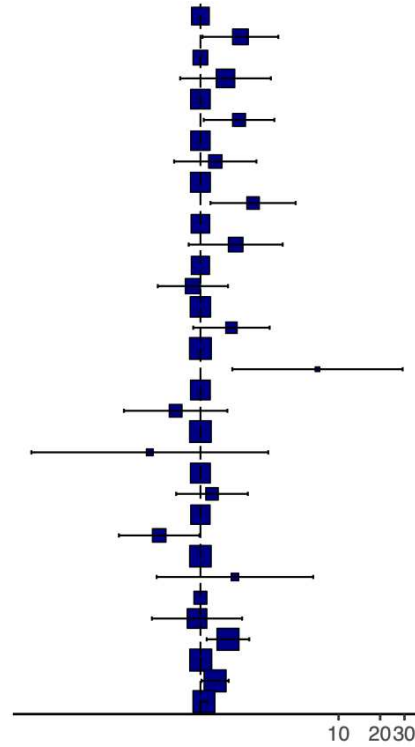


Рис. Б.18. Форест-діаграма впливу різноманітних препаратів на негативний наслідок інсульту на 90 добу

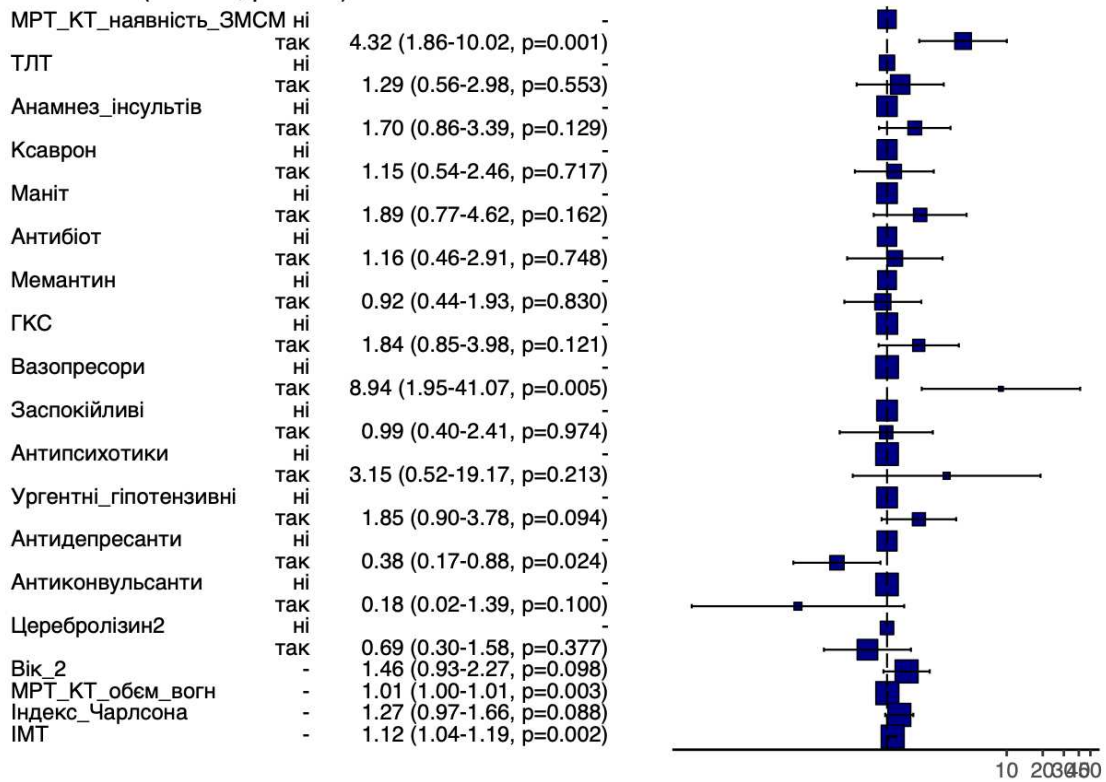


Рис. Б.19. Форест-діаграма впливу різноманітних препаратів на негативний наслідок інсульту на 1 рік

MPT_KT_наявність_ЗМСМ	ні	-
	так	3.29 (1.60-6.77, p=0.001)
ТЛТ	ні	-
	так	0.82 (0.38-1.73, p=0.596)
Анамнез_інсультів	ні	-
	так	1.47 (0.78-2.76, p=0.238)
Ксаврон	ні	-
	так	1.04 (0.52-2.08, p=0.919)
Маніт	ні	-
	так	1.63 (0.72-3.69, p=0.239)
Антибіот	ні	-
	так	1.11 (0.49-2.52, p=0.799)
Мемантин	ні	-
	так	0.84 (0.43-1.65, p=0.619)
ГКС	ні	-
	так	1.60 (0.77-3.32, p=0.207)
Вазопресори	ні	-
	так	9.11 (2.14-38.72, p=0.003)
Заспокійливі	ні	-
	так	0.95 (0.42-2.17, p=0.907)
Антипсихотики	ні	-
	так	2.50 (0.44-14.31, p=0.304)
Ургентні_гіпотензивні	ні	-
	так	2.01 (1.04-3.86, p=0.037)
Антидепресанти	ні	-
	так	0.49 (0.23-1.03, p=0.059)
Антиконвульсанти	ні	-
	так	0.19 (0.03-1.46, p=0.111)
Церебролізин2	ні	-
	так	0.78 (0.37-1.66, p=0.517)
Вік_2	-	1.61 (1.08-2.39, p=0.019)
MPT_KT_об'єм_вогн	-	1.01 (1.00-1.01, p=0.001)
Індекс_Чарлсона	-	1.28 (0.99-1.66, p=0.055)
ІМТ	-	1.09 (1.03-1.16, p=0.005)

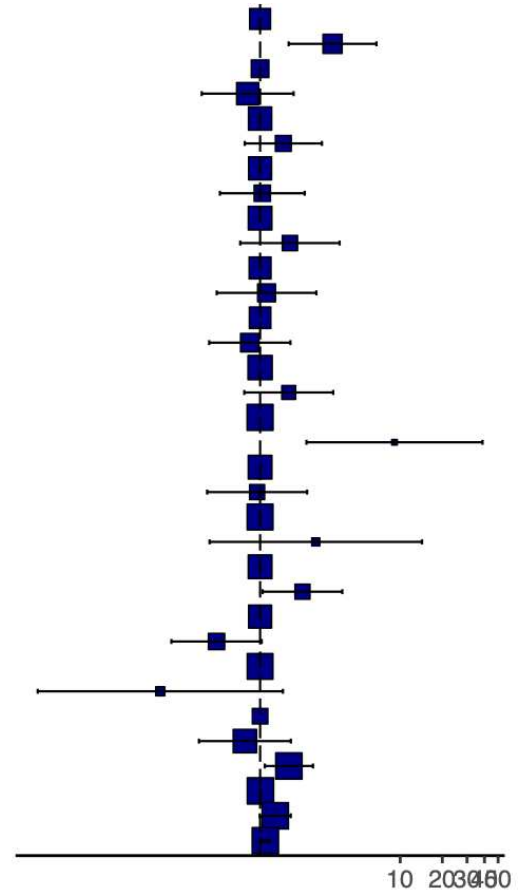


Рис. Б.20. Форест-діаграма впливу різноманітних препаратів на негативний наслідок інсульту на 3 роки