

Розділ 1. Сучасний стан проблеми вивчення патогенетичних засад клінічних і параклінічних характеристик інсультів та їх прогностичного значення

Судинна патологія головного мозку, захворюваність на яку щорічно зростає, є всесвітньою проблемою. Зареєстровано збільшення кількості випадків і провідної цереброваскулярної нозології — мозкового інсульту. Так, в Україні кількість інсультів, що виникають протягом року, становить близько 209 випадків на 100 тис. населення [95]. Частота розвитку інсульту зростає зі збільшенням віку хворих. Це хвороба переважно людей середнього й похилого віку. В осіб віком 60 років і більше поширеність інсульту дорівнює поширеності ішемічної хвороби серця, а в осіб віком понад 70 років навіть перевищує поширеність останньої [204]. За розрахунковими даними, приблизно в одного з чотирьох чоловіків та однієї з п'яти жінок віком до 45 років може статися мозковий інсульт [222]. Причому частота гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) у чоловіків зростає пропорційно віку, а в жінок — здебільшого в період менопаузи. У жінок віком до 55 років інсульт зустрічається вдвічі рідше, ніж у чоловіків. Хоча майже третина інсультів виникає в осіб віком до 60 років, на вікову групу до 40 років припадає лише 3 % інсультів [225].

Смертність від інсульту незмінно посідає друге місце у структурі загальної смертності населення [12]. Летальність у гострому періоді інсульту в Україні сягає 35 %, збільшуючись на 12–15 % до кінця першого року після захворювання [77]. Навіть порівняно з Росією, від якої Україна мало відрізняється за соціально-економічним розвитком і структурою системи охорони здоров'я, смертність від інсульту серед чоловіків в 1,5 раза, а серед жінок — майже у 2 рази вища [67, 109].

Близько третини пацієнтів, які вижили після інсульту, мають тяжкі наслідки у вигляді вираженого неврологічного дефекту, психічних розладів, що зумовлюють стійку втрату працездатності та залежність від сторонньої допомоги в повсякденному житті. Післяінсультна інвалідизація займає провідне місце серед всіх причин інвалідизації та становить понад 3 на 10 000 населення протягом наступних 5 років після інсульту [108, 112]. Надзвичайно суттєвими є як прямі, так і опосередковані збитки суспільства від цього захворювання, тому проблема мозкового

інсульту вийшла за межі медичної науки і практики, набувши важливого соціально-економічного значення.

Структура мозкового інсульту виглядає таким чином: інфаркти мозку — близько 75 %, внутрішньомозкові крововиливи — 20 %, у 2–3 % випадків — субарахноїдальні крововиливи, у решті випадків — змішані вогнища. Загалом середнє співвідношення геморагічних та ішемічних інсультів 1 : 4–1 : 5.

Ішемічний інсульт (II), що має значну питому вагу в загальній структурі інсультів, зумовлений переважно атеросклерозом, артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом (ЦД) та системними захворюваннями [36, 61, 88]. До 90 % усіх інфарктів мозку є ускладненням атероматозу й АГ — окремо або в комбінації, тоді як останні 10 % припадають на всі інші судинні ураження: уроджені аномалії судин, васкуліти, травми шиї й голови тощо [4, 35, 80, 87, 168, 223]. До інших можливих факторів ризику II відносять: мігрень, застосування пероральних контрацептивів, ожиріння, недостатню фізичну активність, зловживання алкоголем, вживання наркотичних та психотропних засобів, розлади сну [83].

«Ішемія» в перекладі з грецької мови означає стан, при якому припиняється постачання крові органу чи його частині. Ішемія головного мозку виступає не тільки як локальний церебральний процес, а і як прояв системної патології серцево-судинної системи [91]. На сьогодні інсультом називається порушення мозкового кровообігу, що розвинулося раптово та супроводжується неврологічним дефіцитом, який не зникає протягом доби. Проте подекуди навіть при зникненні неврологічної симптоматики або при її мінімальній вираженості нейровізуальні дослідження реєструють гострі судинні вогнищеві зміни в речовині головного мозку. Церебральний інсульт є особливим видом критичних станів [34]. Оскільки він розвивається у структурах регуляторно-контролюючого апарату організму, то супроводжується змінами не тільки на тканинному, органному та системному рівнях, але й на рівні макроорганізму та його відношень з оточуючим середовищем.

При інфаркті мозку в центрі вогнища розташована зона некрозу, що виникла внаслідок стійких порушень метаболізму нейрональних, гліальних та судинних структур, як результат недостатнього кровозабезпечення, наприклад, на фоні стенозу (оклюзії) артерій мозку, що

призводить до дефіциту перфузійного тиску. Первинна зона інфаркту формується через 3–6 годин після появи перших ознак ІІ, «доформування» вогнища інфаркту триває протягом 24–48 годин та навіть більше [91].

Зона некрозу оточена ішемізованою, проте життєздатною тканиною мозку. Така зона, де збережена структурно-морфологічна організація нейронів, але втрачена їх біоелектрична функція, називається «ішемічна напівтінь» (пенумбра) [51, 91]. Мозковий кровотік у сірій та білій речовині становить 50–55 мл на 100 г речовини головного мозку за 1 хвилину. Коли він є нижчим за 20 мл на 100 г за 1 хвилину (верхній ішемічний поріг або поріг втрати електричної функції нейронів), порушується церебральний метаболізм. Необоротні пошкодження нейронів ішемічної напівтіні виникають у разі зниження мозкового кровотоку менше 10 мл на 100 г за 1 хвилину (зростання зони некрозу). Такий ступінь ішемії вважають порогом втрати клітинного іонного гомеостазу або нижнім ішемічним порогом енергетичного ураження [118]. Подальше пригнічення метаболізму в мітохондріях зумовлює низку патобіохімічних порушень: продукцію вільних радикалів, збуджувальних ексайтотоксинів, підвищення вмісту лактату, зниження рН, розвиток поза- та внутрішньоклітинного ацидозу, порушення функції іонних насосів, активізацію фосфоліпаз та протеаз, зростання перекисного окислення ліпідів, ушкодження цитоскелету й загибель нервової клітини [45, 89, 112, 158]. Оксидантний стрес, локальне асептичне запалення, апоптоз проявляються на 2–3-й годині та досягають максимуму через 12–36 годин. Розпочавшись, процес апоптозу зберігається тривало (протягом декількох місяців). Набряк тканин головного мозку виникає через декілька хвилин після розвитку локальної ішемії внаслідок ушкодження клітинних мембран та накопичення рідини у клітинах (цитотоксичний набряк) та зростає через декілька днів унаслідок ушкодження гематоенцефалічного бар'єру та потрапляння плазми в міжклітинний простір мозку (вазогенний набряк).

При АГ, що є одним із провідних етіологічних чинників ІІ, найбільш тяжкі зміни як деструктивного, так і репаративного характеру відбуваються в інтрацеребральних артеріях діаметром 70–500 мкм та мікроциркуляторному руслі. Виникає гіпертрофія середньої оболонки артерії, заміщення еластичних елементів їх стінок фібробластами, ушкодження ендотеліальної вистілки судин із плазморагічним про-

сякненням їх стінок і подальшим розвитком стенозуючого процесу, стимулюється атерогенез. Аналогічні зміни спостерігаються і в магістральних артеріях голови, що призводить до їх перегинів, виникнення звивистості тощо. Зниження оксигенації тканин мозку та підвищення кровонаповнення венозної системи мозку посилює збільшення загального судинного опору [83].

У хворих з АГ порівняно з особами, які мають нормальний рівень артеріального тиску (АТ), у 7 разів вища частота розвитку інсульту. При стійкому підвищенні діастолічного АТ на 5 мм рт.ст. ризик інсульту зростає більше ніж на 30 % [83]. Механізми настільки значного впливу АГ на захворюваність інсультом зумовлені структурними і функціональними змінами, зокрема гіпертрофією і ремоделюванням церебральних судин, індукцією ендотеліальної дисфункції й секреції вазоконстрикторів, порушенням авторегуляції мозкового кровообігу зі зрушенням безпечних меж системного АТ у бік більш високих цифр, що призводить до більшої чутливості речовини мозку за умови зниження перфузійного тиску та інших несприятливих факторів [111, 124, 130]. Перебіг АГ у хворих із патологією екстракраніальних артерій характеризується високою частотою «нічної» гіпертонії, що асоціюється зі зменшенням об'ємної швидкості мозкового кровотоку. Патогенетичні впливи АГ реалізуються в тому числі за рахунок ангіотензину II. Окрім зазначеного, він також має здатність руйнувати гематоенцефалічний бар'єр і порушувати механізми локального збільшення кровотоку. Залежність АТ від мозкового кровотоку багато в чому зумовлена початком дії саморегулюючих механізмів, що підтримують постійність опору мозкових судин. Коли АТ вищий за 180 мм рт.ст., порушується біогенна регуляція. За даними різних метааналізів багатоцентрових досліджень, адекватна корекція АТ дозволяє знизити ризик виникнення інсульту на 34–51 % [82, 86, 153, 199]. Проте якщо рекомендовані так звані цільові рівні АТ для пацієнтів з АГ загалом встановлені та обґрунтовані, то питання оптимального рівня АТ у гострий період II залишається дискусійним, як і його прогностичне значення.

Значущим фактором ризику II є поєднання АГ з атеросклерозом. Інфаркт мозку в 45–50 % випадків є наслідком атеросклеротичного ураження магістральних артерій голови [17, 36, 165, 213]. Відомо, що незалежним ризик-фактором розвитку мозкового інсульту є також гіперхолестеринемія [83, 224]. Гіперліпідемія сприяє ранньому розвитку

атеросклерозу та є важливим фактором ризику ІІ, особливо в осіб середнього віку [44, 53, 83, 186].

При гемодинамічно значущому стенозі (70–75 % площі просвіту артерії) відбувається зниження кровотоку, що далі зростає пропорційно до ступеня звуження [11, 69, 100, 186, 214].

Розрізняють 3 типи атеросклеротичних бляшок: гіпоехогенні, що складаються зі сполучнотканинних елементів, ліпідів та клітин крові (найбільш агресивні); гіперехогенні, що складаються з фіброзних сполучнотканинних елементів та солей кальцію; гетерогенні (зрілі), що включають гіпер- і гіпоехогенні компоненти [69, 81].

Принципово важливою ланкою АГ та атеросклерозу та їх ускладнень вважається ендотеліальна дисфункція. Ішемічні порушення мозкового кровообігу розвиваються в умовах дисбалансу синтезу ендотелієм факторів із прокоагулянтною (фактор Віллебранда) та антикоагулянтною (зменшення продукції антитромбіну ІІІ) активністю, тобто виникають на фоні ендотеліальної дисфункції. У свою чергу, ендотеліальна дисфункція є максимальною в гострий період ІІ, її вираженість не залежить від патогенетичного типу інсульту. У пацієнтів з ІІ зв'язок ступеня ендотеліальної дисфункції та вираженості неврологічного дефіциту відносний, причому він далеко не завжди наявний.

Відомо, що велике значення в патогенезі та перебігу ІІ має патологія серця. У 15–20 % випадків причиною ІІ є кардіогенна тромбоемболія судин головного мозку, тобто кожний шостий ІІ є кардіоемболічним [128, 216]. Не менш важливе патогенетичне значення мають розлади системи гемодинаміки, що можуть бути причиною глобальної ішемії мозку та в умовах стенозуючого ураження мозкових судин призводять до минущої чи стійкої вогнищевої ішемії мозку [81, 83]. У 2,5–4 % хворих із гострим інфарктом міокарда виникає ГПМК із найбільшим ризиком ІІ в перші чотири тижні захворювання [69].

Продовжує вивчатися роль у розвитку інсульту інфекційних чинників як важливих факторів, що передують розвитку близько третини випадків ІІ. Запальні реакції, що є захисним механізмом проти інфекції, можуть також бути патогенетичним механізмом, що провокує неврологічні ускладнення.

Цукровий діабет також є значущим фактором ризику мозкового інсульту, збільшуючи його ймовірність у 2–6 разів. Найбільший ризик у пацієнтів, які страждають від ЦД II типу, особливо у віці від 50 до 70 років [76, 129, 138, 196].

У хворих на ЦД I типу ризик менший, проте, за епідеміологічними даними, інсульт розвивається в них на 10–15 років раніше, ніж у популяції [83]. Метаболічний синдром, що включає в себе порушення толерантності до глюкози, підвищує ризик розвитку інсульту в 7 разів [210].

Васкуліти, гіпергомоцистеїнемія, антифосфоліпідний синдром, гіперурикемія, а також надмірне вживання алкоголю є більш значущими факторами ризику у віці до 50 років.

До додаткових факторів ризику II відносять гіпокінезію, ожиріння, мігрень, травматичні ушкодження головного мозку в анамнезі, стани, що супроводжуються гіперкоагуляційним синдромом [87].

Проте II в кожного окремого пацієнта є результатом комбінації певних передумов та провокуючих факторів. І сьогодні має велике значення уточнення відношень стану різних ланок гомеостазу та метаболізму у хворих з II в кореляції з клінічними синдромами, з урахуванням цілісності організму, багаторівневої системи регуляції функцій взаємозв'язку, взаємозалежності процесів у тканинах, органах та системах. Незважаючи на численні фундаментальні дослідження, низка зазначених аспектів клінічних та параклінічних особливостей II вивчена недостатньо.

Виділяють різні підтипи II, пов'язані з особливостями патогенетичних механізмів їх розвитку. Так, розвиток атеротромботичного та кардіо-емболічного підтипів інсульту базується на основних механізмах, які й відображені в їх назвах. Гемодинамічний підтип виникає внаслідок судинної мозкової недостатності, відповідно, при гемодинамічних розладах, зокрема патології екстра- і/або інтракраніальних артерій (атеросклеротичне ураження, стеноз, звивистість, аномалії судинної системи мозку), АГ, порушеннях скоротливої функції міокарда [110]. Гемореологічний підтип може бути наслідком мікрооклюзій за наявності виражених порушень фізико-хімічних та реологічних властивостей крові; також серед механізмів його розвитку важливу роль відіграють мікро-емболії.

Серед основних підтипів ІІ (за даними НДІ неврології РАМН) атеротромботичні реєструються більше ніж у третини пацієнтів; кардіоемболічні ІІ — більше ніж у 20 %; також більше ніж у 20 % — лакунарні, гемодинамічні — близько 15 %; гемореологічні — менше 10 % [95].

Підтипи ІІ визначають також за критеріями TOAST (Trial of ORG in Acute Stroke Treatment), відповідно до яких близько 20 % інфарктів пов'язані з макроангіопатіями (із яких понад половину становлять стенози та оклюзії екстра- або інтракраніальних судин); причиною чверті інсультів є кардіогенні емболії; ще близько 20 % випадків усіх ІІ зумовлені мікроангіопатіями, що спричиняють розвиток лакунарних інфарктів із формуванням дрібних вогнищ некрозу в глибоких відділах головного мозку; у 3,5 % випадків виявляється інша етіологія інсульту; майже в 7 % обстежених причини ІІ конкурентні; досить часто (більше ніж у 20 % випадків) причини розвитку інсульту не вдається точно з'ясувати.

Що ж до локалізації ІІ, відомо, що в каротидній системі він зустрічається в 5–6 разів частіше, ніж у вертебробазиллярному басейні (ВББ) [77]. Тромбози виникають значно частіше у внутрішній сонній артерії і зазвичай є наслідком поширення тромбозу останньої на її розгалуження [87]. 20–30 % випадків ІІ становлять лакунарні інфаркти, що локалізуються в білій речовині півкуль великого мозку, мозочка та стовбурі головного мозку [112].

Структурно-функціональна організація судинної системи головного мозку дозволила сформулювати концепцію автономних механізмів регуляції мозкового кровотоку при різноманітних провокуючих впливах. Зокрема, були виділені підсистеми:

- а) магістральних артерій (замикальний механізм), які компенсують вплив на судинну систему мозку порушень центрального кровотоку та загальних дисциркуляторних розладів у півкулях головного мозку;
- б) піальних артерій, які регулюють кровопостачання головного мозку адекватно до його метаболічних вимог та можуть брати участь у компенсації змін загального системного кровотоку;
- в) внутрішньомозкових артерій, які виступають як рефлексогенна зона, що в умовах патології дублює роль синокаротидної зони;
- г) регуляції відтоку крові із синусів мозку [155].

При II можуть виникати інвертовані реакції мозкових судин, зокрема їх ареактивність або гіпореактивність, а оскільки реактивні зміни кровообігу відбуваються лише в ділянках із нормальною реактивністю судин, судинорозширюючі впливи (у тому числі медикаментозні) призводять до збільшення притоку крові лише в неушкоджені ділянки, відповідно, до обкрадання зони ішемії. У той же час гіпервентиляція звужує судини неушкоджених ділянок, у такий спосіб перерозподіляючи кров на користь зони вогнища ушкодження (синдром Робіна Гуда) [155].

При порушенні механізмів авторегуляції артерії мозку втрачають здатність до звуження у відповідь на підвищення внутрішньосудинного тиску, вони пасивно розширюються, а надлишок крові під високим тиском спрямовується у дрібні артерії та капіляри на фоні їх підвищеної проникності. Вихід білків із судинного русла та триваюча гіпоксія призводять до набряку мозку [68].

Напевно, поліморфізм клінічних варіантів і проявів II залежить не лише від безпосередніх причин, що призводять до його виникнення і розвитку, але й від стану гемодинамічного, колатерального, перфузійного і метаболічного (зокрема індивідуальна чутливість до гіпоксії та гіпоглікемії) резервів головного мозку.

З огляду на зазначене вище із проблемами уточнення етіологічних факторів і патогенетичних механізмів розвитку II нерозривно пов'язані проблеми зменшення смертності та інвалідизації внаслідок цього захворювання. Звичайно, вирішальне значення щодо останніх має первинна профілактика, проте суттєву роль у допомозі хворим із ГПМК відіграє визначення діагностичних стандартів та ефективних методик лікування.

Необхідні лабораторні обстеження при підозрі на інсульт для всіх пацієнтів: аналіз формули крові з підрахунком рівнів тромбоцитів, глюкози крові, ШОЕ, електролітів сироватки крові, гематокриту, показників коагулограми, холестерину, тригліцеридів, рівнів азоту сечовини крові, креатініну, креатинінфосфокінази, трансаміназ; за відповідними додатковими показаннями — токсикологічне дослідження, тест на вагітність, визначення рівня насиченості киснем чи газовий склад крові, показники білкового обміну (альбуміни, глобуліни, білкові фракції, антистрептолізин-О, С-реактивний протеїн), маркери інфекцій тощо; також серед необхідних обстежень проведення термометрії, оцінки

очного дна, електрокардіографія та нейровізуальне обстеження головного мозку та рентгенографія органів грудної порожнини [12, 43, 73, 80, 91, 104, 185, 213, 224].

У практичній діяльності важливою є динамічна оцінка показників формули крові, адже реологічні властивості крові, зокрема, пов'язані з концентрацією еритроцитів (величина гематокриту) та феноменом складування лейкоцитів. Крім цього і можливості адаптації та запальні зміни також опосередковано відображаються рівнем ряду показників, зокрема елементів формули крові [4, 168].

У період з 1-ї по 7-му добу II зазвичай діагностуються ознаки пригнічення як антикоагулянтної, так і фібринолітичної ланок з одночасним підвищенням прокоагулянтної активності крові, що зумовлює сприятливу ситуацію для виникнення внутрішньосудинного тромбоутворення [17, 95, 102, 120]. Загалом показники коагулограми потрібно досліджувати в динаміці захворювання.

Зміни в'язкості плазми залежать не стільки від абсолютної кількості глобулярних білків, скільки від їх співвідношення з альбумінами (альбумін/глобулін, альбумін/фібриноген). Усі ці сполуки є гострофазними білками, концентрація яких зростає при різних патологічних станах, що супроводжуються запальною реакцією. При більш тяжкому ураженні мозку більше виражені не тільки прояви усіх ланок загального адаптаційного синдрому, але й зміни деструктивного характеру, наприклад, унаслідок масивного надходження в кровотік з ішемізованої тканини мозку високоактивних біологічних субстанцій.

До спеціальних лабораторних тестів при II відносять дослідження протеїнів С та S, резистентності активованого протеїну С, кардіоліпіну-АВ, гомоцистеїну.

Оцінка печінкових проб проводиться як із метою аналізу функціонального стану печінки, так і в сукупності з показниками коагулограми для оцінки наявності дефіциту К-вітамінозалежних факторів згортання; тромбоцитопенії як результату портальної гіпертензії; ДВС-синдрому тощо [225].

Одним із доступних шляхів верифікації характеру ГПМК та диференціації судинного або іншого за етіологією ураження головного мозку

є проведення люмбальної пункції. При II склад ліквору може бути в межах норми. Разом із цим підвищення тиску ліквору може бути як результатом захисної реакції головного мозку, так і ознакою виникнення масивного ішемічного вогнища. Виявлене підвищення білка, імуноглобулінів та лімфоцитів у цереброспінальній рідині може бути свідченням розвитку II на фоні церебрального васкуліту [67].

У сучасній рутинній діагностиці інсультів одне з провідних місць зайняли методи нейровізуальної діагностики, зокрема рентгенівська комп'ютерна томографія (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку [2, 9, 61, 75].

Методом непрямої нейровізуалізації, що доцільно застосовувати в динаміці перебігу інсультів, є ехоенцефалоскопія (ЕхоЕС) головного мозку. Відомо, що вона дозволяє оцінити зміни внутрішньочерепного тиску, наявність зміщення серединних структур, опосередковані ознаки набряку головного мозку [50, 173].

Загалом КТ головного мозку у переважній більшості випадків дає можливість диференціювати геморагічний інсульт від ішемічного [210]. Проте в перші 12–24 години після II на КТ головного мозку вдається виявити півкульні інфаркти менше ніж у 50 % випадків, а максимальна чутливість КТ відзначається наприкінці першого тижня захворювання [2, 14, 75]. Найбільш низька чутливість КТ-діагностики в пацієнтів з II стовбурової локалізації та з лакунарними вогнищами. Клініко-комп'ютернотомографічний та ангіографічний моніторинг показав, що кореляція між локалізацією оклюзуючого процесу та зоною церебральної ішемії наявна далеко не завжди [72].

При II МРТ головного мозку має низку діагностичних переваг над КТ, зокрема дозволяє визначити вогнище ішемії у структурах мозку, які локалізуються у задній черепній ямці, більш точно встановити поширення набряку та стан структур, що межують з вогнищем, наявність багатовогнищового судинного ураження головного мозку, що передувало II [2, 39, 79, 121, 165, 176]. Так, при лакунарному інсульті відповідні до клінічної симптоматики вогнищеві зміни головного мозку за допомогою МРТ можуть бути виявлені більше ніж у 90 % випадків, тоді як за допомогою КТ не вдається виявити будь-які зміни в більшості з таких пацієнтів. Далеко не завжди виявляються вогнища гострого інфаркту в

зоні стовбура головного мозку. Так, при облітерації хребтової артерії та стенозі основної артерії на МРТ головного мозку виявляють різкий набряк півкуль мозочка та ознаки стиснення довгастого мозку, тому наявність ішемії діагностується опосередковано, з огляду на клінічні симптоми [183]. Ранніми ознаками інфаркту півкуль головного мозку на стандартній МРТ можуть бути: набряк речовини головного мозку у вигляді звуження субарахноїдального простору, згладженості звивин, при значних розмірах вогнища — з компримуванням цистерн мозку та шлуночкової системи, погіршення диференціації сірої та білої речовини, яскравий сигнал від тромбованої судини.

Уточнюючими МРТ-ознаками II є відсутність сигналу відтоку крові по судині в зоні ураження, зміна інтенсивності сигналу в T2-зважених зображеннях; зміна інтенсивності сигналу на томограмах, зважених за протонною щільністю; зміна інтенсивності сигналу в T1-зважених зображеннях, набряк, можлива компресія лікворних просторів та дислокація серединних структур. Раніше «німі» вогнищеві зміни головного мозку виявляються на T1-зважених зображеннях як ділянки гіпоінтенсивного МР-сигналу, на T2 — гіперінтенсивного МР-сигналу [2].

Одним із недоліків стандартної МРТ головного мозку при гострому II є неможливість розрізнити доброякісну та істинну олігемію, що характеризує зону ризику — зону ішемічної напівтіні [18, 57, 72].

При повторних інфарктах методами КТ і МРТ виявляються не тільки вогнищеві зміни, а й ознаки дифузних змін мозку у вигляді зниження щільності білої речовини, лейкоареозу, розширення та деформації шлуночків і субарахноїдальних просторів. КТ-ознаками лейкоареозу є переважно симетричні ділянки зниження щільності білої речовини головного мозку в перивентрикулярних та субкортикальних зонах (особливо чіткі зони посиленого сигналу в T2-зважених зображеннях), що часто поєднуються з розширенням бокових та третього шлуночків, наявністю множинних дрібних вогнищ низької щільності.

Більш чутливими до діагностики вогнищевої церебральної ішемії вже в перші години або навіть хвилини захворювання є нейровізуалізаційні методики, які дозволяють оцінити внутрішньомозковий кровотік: перфузійна КТ з введенням контрастних препаратів, КТ із застосуванням ксенону, позитронно-емісійна томографія, однофотонна емісійна КТ,

перфузійно-зважена і дифузійно-зважена МРТ головного мозку [57, 65, 83, 134, 143, 147, 219, 221].

Перспективним вважається використання дифузійно-зваженої МРТ головного мозку, що дозволяє діагностувати ГПМК вже через декілька хвилин із моменту розвитку захворювання у більше ніж 90 % хворих, а також визначати приблизний термін виникнення вогнища [57, 116, 118, 163, 164, 174, 189, 215]. Співвідношення об'ємів вогнищ за даними дифузійно-зваженої МРТ та перфузійно-зваженої МРТ є однією з підстав для прийняття рішення про доцільність спроби досягнення реперфузії, прогнозування ефективності тромболізісу [134]. Проте на сьогодні з'ясовано, що ділянка невідповідності зон дифузії та перфузії не завжди відповідає пенумбрі, а в більше ніж 10 % спостережень типова клінічна картина ГПМК не супроводжується будь-якими змінами при КТ- чи МРТ-дослідженні головного мозку [200]. Простежено наявність можливого кореляційного зв'язку між значеннями показників перфузійно-зваженої МРТ та вираженістю клінічних проявів ГПМК [142]. Зазначене є підставою для подальших досліджень аналізу кореляційних та прогностичних засад використання сучасних діагностичних методів.

Хоча поява нейровізуалізаційних методів обстеження пацієнтів суттєво збільшила діагностичні можливості щодо оцінки розмірів та локалізації ішемічних вогнищ, ступеня вираженості перифокального набряку, можливостей відновлення перфузії в зоні ішемії, але при проведенні окремих клініко-томографічних зіставлень не було виявлено однозначного вірогідного зв'язку між тяжкістю стану хворого, локалізацією процесу та розміром патологічного вогнища [72, 136, 171, 218].

Нові перспективи для прогнозування перебігу ГПМК може відкрити магнітно-резонансна спектроскопія. Так, певні зміни вмісту N-ацетацетату, гемодинамічні зміни у вогнищі корелюють з несприятливим перебігом II [60, 188].

Незважаючи на збільшення інформативності нейровізуалізаційних методів, зокрема нейровізуальних параметрів, як стандартних, так і дифузійно- та перфузійно-зважених МРТ-зображень, досі залишається дискусійним та проблемним питання клінічної інтерпретації отриманих даних інструментальних обстежень [54, 62, 203].

Оскільки у хворих з ІІ відбуваються зміни біоелектричної активності головного мозку як у пошкодженій, так і в інтактній півкулі, вони можуть бути зареєстровані за допомогою електроенцефалографії [50, 222].

Транскраніальне доплерівське ультразвукове дослідження судин головного мозку дозволяє в ряді випадків уточнити етіологічні чинники ІІ, моніторувати стан церебральної гемодинаміки протягом гострого періоду, об'єктивно оцінювати ефективність тромболітичної терапії, а також виявити тих пацієнтів, які потребують нейрохірургічного втручання [12, 27, 224].

Виникнення при ішемічному інсульті гемодинамічних порушень запускає багатоетапні біохімічні реакції (патобіохімічний каскад), які мають певну часову послідовність.

При розладах кровообігу погіршується доставка до головного мозку необхідних субстратів — кисню та глюкози, порушується енергозалежний іонний транспорт, як наслідок — збільшення вивільнення збуджуючих амінокислот, накопичення глутамату в позаклітинному просторі, надмірний приток кальцію в клітини. Подальша активізація ферментативних систем та перекисного окислення пошкоджує мембрани нейронів, прискорює апоптоз. Надлишок оксиду азоту та окислених продуктів призводить до наростання оксидантного стресу — одного з основних механізмів загибелі клітин. Надходження кальцію в нейрони опосередковується переважно NMDA-рецепторами іонних каналів, які є макромолекулярними комплексами, включають місце-Redox, що складається з однієї чи декількох тілових груп, які можуть зв'язувати окислені продукти оксиду азоту. Блокада місця-Redox поглиблює токсичні зміни в ішемізованій тканині. Отже, зниження чутливості нервової тканини до гіпоксії шляхом корекції зазначених механізмів може бути актуальним [119].

Відомо, що результатом дії адаптаційних механізмів є або пристосування організму до нових умов зовнішнього чи внутрішнього середовища або їх неспроможність це зробити, що реалізується у вигляді захворювання. Результуюча адаптаційно-компенсаторних процесів залежить від численних факторів, зокрема від сили і тривалості дії подразника, індивідуальних, статевих, вікових, метаболічних та інших особливостей організму.

Можливості адаптації певною мірою зумовлені і станом антиоксидантної системи, до основної функціональної частини якої входять речовини тіолової природи [52]. Їх сульфгідрильні групи мають високу реакційну здатність, легко окислюються та відновлюються. Тіол-дисульфідна система, що виникає внаслідок цих перетворень, має велике значення в регуляції окисно-відновної рівноваги. Дисбаланс у ній призводить до змін інтенсивності метаболізму, поділу клітин, процесів у системі згортання/протизгортання крові, функціонування гормональних та нейрорецепторів. На основі концепції про роль тіол-дисульфідної ланки як однієї з найважливіших в антиоксидантній системі як тест стану неспецифічної резистентності організму було запропоновано визначення коефіцієнта тіол-дисульфідного співвідношення (К ТДС) крові. Так, у період виснаження адаптаційного резерву спостерігається зниження К ТДС, тоді як період його активації — зростання [90]. Оцінка адаптаційних можливостей організму за цим тестом проводилась у хворих на бешиху, вірусний гепатит, ішемічну хворобу серця та атеросклероз, при черепно-мозковій травмі різного ступеня тяжкості [1, 8, 31, 103]. Проте дослідження при II раніше не проводилися. Зазначене зумовило актуальність дослідження рівнів К ТДС крові та ліквору у хворих з II з метою з'ясування їх прогностичного значення щодо тяжкості неврологічних проявів, летальності та особливостей корекції дефіциту.

Загалом теоретично кожний патогенетичний механізм, зокрема етапи ішемічного каскаду, міг би бути потенційною мішенню для терапевтичних впливів при II. Хоча слід зважити доцільність подібних втручань, оскільки низка патогенетичних процесів при II, з одного боку, є проявом патології, а з іншого — може бути механізмом компенсації.

На сьогодні серед провідних напрямків терапії при II виділяються два, які є взаємодоповнюючими: максимально раннє відновлення кровотоку (реперфузія) і протекція мозкової тканини при ішемічному ураженні (нейропротекція) [42, 89, 112, 152, 154, 202]. Остання, зокрема, передбачає нормалізацію енергетичного дефіциту, запобігання глутаматній ексайтотоксичності. Із засобів первинної нейропротекції ефективним є застосування протягом першої доби сульфату магнію, оскільки іони магнію можуть запобігати трансформації ішемічної пенумбри в інфарктну тканину шляхом впливу на різні етапи ішемічного каскаду:

модуляцію NMDA-рецепторів; конкурентний антагонізм з іонами Ca^{2+} на рівні мембранних каналів і всередині клітини; антиексайтотоксичний ефект [33, 162].

З метою запобігання вторинному ураженню нейронів ішемічної напівтіни та активізації нейронального метаболізму суміжних ділянок мозку ураженої та інтактної півкуль головного мозку застосовують засоби вторинної нейропротекції.

Водночас попри успішні експериментальні дослідження на тваринних моделях з позицій доказової медицини при лікуванні людей поки не доведено ефективність жодного із застосованих нейропротекторів, які б поліпшували прогноз і наслідки інсульту [213].

Відновлення МК при гострій фокальній ішемії мозку найбільш ефективно в перші хвилини після розвитку інсульту, тому що навіть через 5 хвилин від дебюту ішемії масивне повернення крові в ішемізовану зону через колатералі чи реваскуляризовану ділянку артерії може не призвести до нормалізації мозкового кровотоку. Чим триваліший дореперфузійний період, тим менша вірогідність нормалізації мікроциркуляції в ішемізованій зоні і тим вищий ризик додаткового реперфузійного ушкодження мозкової тканини та геморагічних ускладнень. Оптимальним, за даними медичної інформації з урахуванням реальної практичної ситуації, є проведення реперфузії в перші 3 години після дебюту ІІ, проте існує інформація про те, що доцільність реперфузії зберігається й у проміжку 3–6 годин [112, 213].

Необхідними умовами ефективного надання допомоги у гострий період інсульту є: госпіталізація для обстеження та лікування в період до трьох годин із моменту події; швидкий доступ до спеціалізованої бригади, інсультного відділення з нейрорадіологічним оснащенням; при необхідності — координація зусиль із нейрохірургічною службою [25, 36, 152, 202]. Метааналіз 10 рандомізованих досліджень продемонстрував, що в спеціалізованому інсультному відділенні смертність протягом перших 4 місяців після інсульту в середньому на 28 % нижча, ніж у загальному відділенні, і ця різниця зберігалася протягом року [25, 113]. Разом із цим тромболітична терапія, зокрема рекомбінантним тканинним активатором плазміногену відповідно до новітніх протоколів ведення хворих на ІІ, може бути використана лише в 1–2 %, а в центрах із найбільшим досвідом боротьби з інсультом — у 5 % пацієнтів [25, 145, 152, 162].

Необхідними заходами після госпіталізації до стаціонару є моніторинг вітальних функцій і неврологічного статусу; стабілізація діяльності серцево-судинної системи; вважається доцільною підтримка помірної артеріальної гіпертензії, лікування артеріальної гіпотензії, діагностика та інтенсивне лікування легеневих ускладнень, при потребі — респіраторна підтримка; діагностика та корекція водно-електролітних розладів (найчастіше гіпонатріємії та гіпокаліємії), гіповолемії, рівня глюкози крові, температури тіла [80, 146, 154]; проведення ентерального харчування та моніторинг евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту; профілактика тромбоемболічних ускладнень; пролежнів і контрактур у суглобах. Медикаментозну терапію II, ускладнень та супутніх захворювань необхідно проводити з позицій доказової медицини, уникаючи поліпрагмазії [19, 146].

На сьогодні, відповідно до рекомендацій із лікування ГПМК, антибіотикотерапія проводиться при наявності безсумнівної бактеріальної інфекції. Проте висока частота інфекцій у післяінсультний період із прогностично несприятливим впливом, а також інформація про ознаки індукованої мозком імуносупресії стали причиною дослідження доцільності розширення показань для застосування антибіотиків при II. Так, міноциклін (напівсинтетичний антибіотик групи тетрацикліну) та цефтріаксон (цефалоспорины III покоління) виявили нейтропротекторні властивості, пов'язані зі зменшенням розмірів вогнища ішемії в експериментальній моделі інсульту [179].

Загалом перелік ліків, що, відповідно до рекомендацій різних джерел, призначають хворим у гострий період II, сягає 15–20 найменувань та є дуже суперечливим. Рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я, Європейської протиінсультної ініціативи, Американської національної асоціації з вивчення інсульту містять обмежену кількість лікарських засобів (із позицій лише безперечно доведеного позитивного впливу). У них немає рекомендацій щодо використання вазоактивних та ноотропних препаратів; заперечується застосування кортикостероїдів. Обмеженням є й перелік показань для призначення антикоагулянтів при II [62, 146, 213], оскільки їх застосування може призводити до негативних наслідків (зокрема, до геморагічної трансформації інсульту), що зводять нанівець їх позитивні ефекти. Разом із цим відомо, що геморагічна трансформація може відбутися і спонтанно, без застосування антикоагулянтів [37].

При гемодинамічних та лакунарних інфарктах застосування тромболітичних препаратів є недоцільним [79]. Використання гепарину при го-

струму II суперечливе, оскільки не була доведена його ефективність у випадку прогресуючого II, а при наявності великого за розмірами інфаркту мозку його застосування ще й має відносні протипоказання [4, 78, 123, 146]. За даними аналізу бази даних Cochraine Stroke Group Trials Register, антикоагулянтна терапія не має переваг порівняно з антиагрегантами.

Незважаючи на значну поширеність АГ у хворих на II, оптимальні підходи до її корекції в гострому періоді судинної катастрофи не є однозначними [96, 101, 115, 125, 126, 131, 132, 137, 140, 160, 178, 192]. Оскільки в гострий період II підвищення АТ може розглядатися як наслідок рефлекторного забезпечення перфузійного тиску в ішемізованій тканині, знижувати АТ рекомендується, якщо систолічний АТ перевищує 220 мм рт.ст., а діастолічний — 120 мм рт.ст. [123].

Дискутується й доцільність застосування діуретиків у дебюті II, оскільки в значній кількості випадків має місце вихідна гіповолемія, а відповідно збільшення в'язкості крові, агрегації еритроцитів, тромбоцитів та фібриногену, що за умови використання діуретиків може призводити до поглиблення зазначених порушень [99, 114, 123, 140, 152, 162].

Протягом 6 годин після виникнення ішемії підвищується проникність гематоенцефалічного бар'єру, поступово розвивається вазогенний набряк [167], причому доцільною стає протинабрякова терапія. Протинабрякові заходи поділяються на загальні (нормалізація системної та периферійної гемодинаміки, корекція метаболічних процесів тощо) та специфічні (корекція проникності судинної стінки, місцевих порушень лімфо- і гемодинаміки тощо) [140, 146, 194]. Діуретично активні препарати (зокрема, манітол, гіпертонічний розчин натрію хлориду, фуросемід) є також дієвими засобами зниження внутрішньочерепного тиску [78, 97, 146].

Протягом останніх тридцяти років проведені тисячі досліджень сотень потенційних нейропротекторів. Доклінічні дослідження продемонстрували ефективність багатьох із цих засобів на моделях ішемії (у культурах клітин, на моделях інсульту у тварин). Проте результати наступних клінічних досліджень виявились такими, що до базових рекомендацій із лікування інсульту Американської асоціації інсульту (ASA) та Європейської ініціативи проти інсульту (EUSI) жоден із засобів із можливими нейропротекторними ефектами не увійшов [146].

Поряд із цим існує точка зору, що первинну нейропротекцію, яка має перервати найбільш ранні процеси ішемічного каскаду, доцільно починати з перших хвилин ішемії [33, 162].

Установлено, що ефективними засобами для первинної нейропротекції, що здійснюється протягом перших 3 днів інсульту й особливо активно в перші 12 годин захворювання, неконкурентними антагоністами NMDA-рецепторів, є препарати магнію. Цілий ряд пілотних клінічних випробувань сульфату магнію при гострому ІІ продемонстрували його безпечність, відсутність значущих побічних ефектів, зниження 30-денної летальності та покращення функціональних наслідків [71, 106, 152, 162].

До групи первинних нейропротекторів належать і блокатори натрієвих каналів, які запобігають пресинаптичному вивільненню глутамату, знижують концентрацію нейротрансмітеру в позаклітинному просторі періінфарктної зони мозку й гальмують глутамат-індуковану нейротоксичність оксиду азоту, що може впливати на зниження летальності та зменшення вираженості неврологічного дефіциту [36].

Вторинна нейропротекція спрямована на запобігання відтермінованим механізмам смерті мозку із впливом на зону пенумбри в період 48–72 години після ГПМК.

Розглядається питання доцільності застосування з перших днів після ГПМК репаративної терапії, метою якої є активізація утворення полісинаптичних зв'язків, збільшення кількості та чутливості рецепторів [162].

До препаратів, що стимулюють нейрональний метаболізм, належить гамма-аміномасляна кислота, яка нормалізує взаємодію нейрональних структур, що активують ретикулярну формуцію стовбура головного мозку (має «пробуджувальний» ефект) [20].

У літературі зустрічаються дані про позитивний ефект пірацетаму [20, 46, 84, 113, 157, 159], гліатиліну [162], семаксу [152], цитиколіну [159, 187, 201], проводиться комплексний аналіз впливу тормезолу, ноофену, нафтидрофурилу [13, 16, 61], емоксипіну, мексидолу, актовегіну [20, 37, 70, 140, 152, 157, 162] тощо. Проте використання зазначених препаратів у базових схемах залишається дуже дискусійним.

Зберігає актуальність використання еуфіліну, оскільки багаторічна практика підтверджує емпірично виявлений позитивний ефект, проте його механізми потребують подальшого уточнення.

Є дані, що індукована гіпотермія (цільова $t = 32\text{--}34\text{ }^{\circ}\text{C}$) при II зменшує ушкодження гематоенцефалічного бар'єру, запобігає формуванню вазогенного набряку, знижує продукцію вільних радикалів та активацію нейротрофілів у мікроглії та енергетичні потреби тканини головного мозку [220], однак це також потребує подальшого дослідження.

Нейрореабілітація хворих з II відрізняється від такої при інших патологіях через особливості ураження, наявність розладів мовлення та інших вищих кіркових функцій. Реабілітація має починатися якомога раніше. Інтенсивність активуючої програми залежить від ступеня тяжкості та особливостей неврологічного дефіциту (наявність розладів рухів, поверхневої і глибокої чутливості, бінокулярного зору, комунікативної функції, самокритики, самоконтролю тощо), вихідного стану серцево-судинної системи, наявності та вираженості в пацієнта супутньої патології [182, 206].

Крім препаратів, що впливають на мозковий метаболізм, у комплексі реабілітаційної медикаметозної терапії використовуються холінергічні та антихолінергічні засоби, зокрема прозерин, нівалін, галантамін, що впливають на процеси пластичності [15]. Найбільшого поширенням у практиці є прозерин, але він має занадто низьку проникність через гематоенцефалічний бар'єр. Дещо пізніше був синтезований аміридин (нейромідин) — холіноміметичний препарат, що, як і галантамін, має високу проникність через гематоенцефалічний бар'єр. Механізм його дії багаторівневий: оборотне інгібування холінергаси, безпосередня стимуляція проведення збудження в нервових волокнах та синаптичної передачі у нервово-м'язових закінченнях [28]. Можливість застосування нейромідину в ранній фармакологічній корекції неврологічних розладів, зокрема рухового дефіциту, при II та режим його дозування потребували уточнення.

У процесі відновлення порушених функцій нервової системи після перенесеного ГПМК має значення комбінація низки чинників: розмір та локалізація вогнища ураження, порушення взаємодії між корою та підкірковими структурами [14], характер та перебіг патологічного процесу, що зумовив розлади мозкового кровообігу, ступінь АГ [3, 7, 9, 77, 226], зміни реології

крові тощо, динаміка судинних розладів у вогнищі ураження та стан колатерального кровообігу [98, 109, 122, 166, 212], термін початку реабілітації щодо рухових та інших функцій [77, 89] тощо.

Актуальним залишається питання можливого прогнозування перебігу та наслідку ІІ, зокрема тяжкості неврологічного дефіциту та особливостей його регресу. Відомі причини поглиблення неврологічного дефіциту при ІІ: набряк головного мозку, гостра гідроцефалія, епісиндром, прогресування тромбозу, ранній рецидив емболії, прогресування ішемії внаслідок вазоспазму, геморагічна трансформація ішемічного вогнища, соматичні ускладнення тощо [21, 83, 139, 170].

Існують дані, що значний прямий зв'язок із раннім летальним кінцем хворих на ІІ мають ступінь та тривалість порушення свідомості [43, 55, 146], стовбутова локалізація ішемічного вогнища [14], великі розміри інфаркту мозку, підвищення кількості лейкоцитів периферичної крові та концентрації фібриногену, гіперглікемія [9, 23, 32, 80, 92, 139, 226], гіпертермія у гострому періоді захворювання [38, 127] або поява тяжких соматичних ускладнень (зокрема, розвиток пневмонії підвищує ризик летального кінця) [14, 151, 211].

До числа предикторів інфекційних ускладнень у постінсультний період відносять похилий вік, більш високу вихідну тяжкість клінічних проявів інсульту, великий каротидний інфаркт та наявність дисфагії [142]. Щодо впливу супутньої інфекції на результат інсульту існують доволі суперечливі відомості. Так, 30-денна смертність після ІІ становила 27 % у хворих із пневмонією проти 4 % хворих без такої, кількість хворих, які могли самостійно пересуватися, відповідно становила 9 та 43 % [117, 172, 190]. Проте в інших дослідженнях не було виявлено незалежного зв'язку інфекцій, асоційованих з інсультом, та несприятливого прогнозу на час виписки [169, 217].

Інформаційно значущими щодо несприятливого прогнозу ГПМК є ряд симптомів/ознак, зокрема такі: тривале збереження надтяжкого стану, наявність судомних нападів протягом першої доби, відсутність корнеальних рефлексів до/на 8-му добу, поєднання ІІ з інфарктом міокарда, підвищений АТ напередодні інсульту та протягом першого тижня захворювання, серцево-судинна недостатність, зміни структури сну в гострому періоді ІІ [63, 83, 139, 207].

Увагу дослідників привертає і кореляційний зв'язок змін при інсульті м'язового тону у вигляді підвищення або різкої двобічної гіпотонії м'язів із переходом в атонію та більш частими розладами свідомості і більшою летальністю [56, 65, 74, 198, 208].

Зафіксовано, що вираженість та тривалість існування рухового дефіциту мала певний зв'язок із локалізацією вогнища, наявністю анозогнозії, зоровими порушеннями, набряком головного мозку, а також нейропсихологічними особливостями пацієнтів [72, 93, 184, 208].

Несприятливий перебіг II може бути пов'язаний із геморагічною трансформацією інфаркту головного мозку; це клінічний та нейровізуальний термін, що більш точно, ніж термін «геморагічний інфаркт», відображає послідовність патофізіологічних процесів. Усі геморагічні трансформації поділяють залежно від їх зв'язку з гострою появою клінічних симптомів на симптомні та асимптомні. Факторами, що погіршують клінічний результат ГПМК у випадку розвитку геморагічної трансформації, вважаються величина зони ішемії, наявність набряку або мас-ефекту за даними ранніх нейровізуальних обстежень, наявність екстрапаренхіматозної кровотечі, похилий вік, цукровий діабет тощо [177]. Загалом тяжкість неврологічного дефіциту разом зі значними розмірами ішемії визначають ранній несприятливий клінічний прогноз незалежно від наявності або відсутності геморагічної трансформації. За умови однакової вихідної тяжкості II при симптомному перебігу геморагічної трансформації ранній результат захворювання гірший, ніж при асимптомному.

Існують фрагментарні дослідження прогностичного аспекту ряду лабораторних показників, зокрема рівня гомоцистеїну [83, 184], рівня циркуляції продуктів загибелі клітин [31], змін рівня серотоніну [14, 193], концентрації криоглобуліну сироватки крові [6, 148], рівня D-димера в плазмі [60], умісту антитіл до основного білка мієліну в спинномозковій рідині та сироватці крові [88], рівня вітаміну E, рівня нітрит-аніонів у сироватці крові, гормональних зсувів (стан стероїдогенезу, рівень АКТГ, ТТГ) [14, 47, 94, 135, 175], рівня C-реактивного протеїну (СРП) [31, 73, 104, 144, 185].

Уявлення про гостре запалення як один із можливих пускових механізмів ішемічних подій підкріплюється спостереженням, згідно з яким під-

вищена протягом тижня перед ішемічним інсультом кількість лейкоцитів свідчить про підвищений ризик ГПМК [156].

Існують докази щодо ранньої запальної відповіді при гострому ІІ, що впливає на концентрацію таких маркерів, як СРП (рівень СРП виявився вищим при заборі крові у хворих через 4–12 годин після розвитку інсульту порівняно з забором крові в період 0–4 години) [145].

Поряд із роллю білка гострої фази СРП виконує функції складової частини вродженого імунітету, зв'язуючи ліганди, що вивільняються в пошкодженій тканині, та активує комплемент. У щурів, яким вводили людський СРП після оклюзії мозкової артерії, відмічалися значно більші розміри інфаркту через 72 години [150].

Виявлено кореляційний зв'язок між рівнем СРП і маркерами нейроавтосенсибілізації та неврологічними проявами при різних розмірах вогнищ. Так, при великих вогнищах коефіцієнти кореляції перевищували такі при дрібних [105, 161, 185].

Проте дані щодо прогностичного аспекту СРП у крові не були однозначними й потребували уточнення, зокрема стан кореляційних співвідношень СРП у крові та лікворі хворих на ІІ.

Загалом подальшого дослідження й уточнення потребували кореляційні зв'язки між цілим комплексом факторів, що включали: клінічні прояви, неврологічну семіотику, нейровізуальні та лабораторні характеристики.

Таким чином, незважаючи на значну кількість наукових досліджень, присвячених ІІ, численні питання та аспекти цієї важливої медико-соціальної проблеми залишаються невизначеними та потребують як мінімум уточнення.