

Оригінальна стаття = Original article = Оригинальная статьяDOI: <https://doi.org/10.25305/unj.129636>**Ультразвукова оцінка гемодинаміки та морфології магістральних артерій шиї у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з геморагічним інсультом**

Ткачишин О.В.

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Надійшла до редакції 27.04.2018
Прийнята до публікації 21.05.2018**Адреса для листування:**Ткачишин Олександр
Володимирович, Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Т. Шевченка, 13, Київ, Україна, 01601, e-mail: tkachyshyn.a@gmail.com**Мета:** визначити структурні та гемодинамічні особливості магістральних артерій шиї у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), асоційовану з геморагічним інсультом (ГІ).**Матеріали і методи.** Пацієнтів розподілили на дві групи. До основної групи залучили 107 осіб (56 жінок та 51 чоловік, вік – 38–77 років, середній вік – (54,0±9,5) року), які перенесли ГІ як ускладнення ГХ II стадії понад 6 міс тому, до контрольної – 104 особи (54 жінки та 50 чоловіків, вік – 39–75 років, середній вік – (53,7±8,9) року) з ГХ без перенесеного ГІ. Групи пацієнтів були рандомізовані за основними показниками. Пацієнтам в обох групах провели ультразвукове дослідження магістральних артерій шиї: вимірювали діаметр, пікову систолічну і максимальну кінцеву діастолічну швидкість, індекс периферичного опору Пурсело, пульсаційний індекс Гослінга у загальних сонних (ЗСА), внутрішніх сонних (ВСА) та вертебральних (ВА) артеріях, товщину комплексу інтима-медія в ЗСА.**Результати.** В основній групі діаметр правої ЗСА становив (7,079±0,073) мм, лівої ЗСА – (7,109±0,083) мм, правої ВСА – (5,403±0,048) мм, лівої ВСА – (5,550±0,069) мм, правої ВА – (3,803±0,048) мм, лівої ВА – (3,982±0,047) мм, індекс периферичного опору та пульсаційний індекс (крім індексу периферичного опору в лівих ВСА та ЗСА) були статистично значущо більшими порівняно з такими в контрольній групі, а пікова систолічна і максимальна кінцева діастолічна швидкість у каротидному басейні – статистично значущо меншою. Відносний ризик розвитку атеросклерозу в основній групі становив 2,283 (95% довірчий інтервал – 1,808–2,884), атеросклеротичної бляшки – 2,547 (95% довірчий інтервал – 1,828–3,550). За критерієм χ^2 виявлено відносно сильний зв'язок між перенесеним ГІ при ГХ та наявністю атеросклерозу магістральних артерій шиї, середньої сили зв'язок між перенесеним ГІ при ГХ та наявністю хоча б однієї атеросклеротичної бляшки (за коефіцієнтом спряженості Пірсона) (усі $p < 0,001$). Коефіцієнт кореляції Спірмена між кількістю місяців після ГІ (від 6 міс) та довжиною і висотою найбільших бляшок становив 0,72 та 0,56 відповідно (сила зв'язку за шкалою Чеддока – висока та середня відповідно ($p < 0,05$)).**Висновки.** Структурні та гемодинамічні особливості магістральних артерій шиї у хворих на ГХ, асоційовану з ГІ, відрізняються від таких у хворих на ГХ без перенесеного ГІ. Ці особливості є одним з чинників прогресування атеросклерозу магістральних артерій шиї.**Ключові слова:** геморагічний інсульт; гіпертонічна хвороба; магістральні артерії шиї; атеросклероз

Український нейрохірургічний журнал. 2018;(2):69-78.

Ultrasonic evaluation of hemodynamics and morphology of the major arteries of the neck in patients with essential hypertension associated with hemorrhagic stroke

Oleksandr V. Tkachyshyn

Department of Propedeutics of Internal Medicine No 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Received: 27 April 2018
Accepted: 21 May 2018**Address for correspondence:**Oleksandr V. Tkachyshyn,
Department of Propedeutics of Internal Medicine No 1, Bogomolets National Medical University, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine, 01601, e-mail: tkachyshyn.a@gmail.com**Objective.** To determine the structural and hemodynamic characteristics of the major arteries of the neck in patients with essential hypertension (EH) associated with hemorrhagic stroke (HS).**Materials and methods.** The main group (MG) included 107 people (54.0±9.5 years, 38-77 years old) after HS induced by EH, stage II, 6 months and more previously; the control group (CG) consisted of 104 people (53.7±8.9 years, 39-75 years old). Groups of patients were randomized by the key indicators. The patients in both groups underwent ultrasound examination of large arteries of the neck: diameter, peak systolic blood flow velocity (Vps), maximum end diastolic blood velocity (Ved), Pourcelot resistive index (RI), Gosling's pulsatility index (PI) of common carotid arteries (CCA), internal carotid arteries (ICA), vertebral arteries (VA) and CCA intima-media thickness (IMT) were measured.**Results.** The diameters of the CCA on the right (7.08±0.073) mm, on the left (7.11±0.083) mm, ICA on the right (5.4±0.048) mm, ICA on the left

(5.55±0.069) mm, VA on the right (3.8±0.048) mm, on the left (3.98±0.047) mm were significantly higher in MG compared with the CG. In the anterior circulation Vps and Ved were significantly lower, and RI and PI were significantly higher (with exception of RI in the CCA and ICA on the left) in MG compared to the respective parameters in the CG. In MG compared with CG, the relative risk of macroscopic changes in the large arteries of the neck was 1.52 (95% CI 1,244-1.867) higher than in CG. In MG compared to CG, the relative risk of atherosclerosis was 2.283 (95% CI 1.808-2.884), the relative risk of atherosclerotic plaque presence was 2.547 (95% CI 1.828-3.550). By the χ^2 criterion, a relatively strong relationship was found between HS in case of EH and the presence of atherosclerosis of the major arteries of the neck; average relationship between HS in case of EH and the presence of at least one atherosclerotic plaque (Pearson's conjugacy coefficient (C)). The confidence level was $p < 0.001$. The Spearman rank correlation coefficient (ρ) between the number of months after HS (from 6-months period) and the length, height of major plaques was 0.72 and 0.56, respectively.

Conclusions. Structural and hemodynamic features of the major arteries of the neck in patients with EH associated with HS differ from those in patients with EH without HS. These features are one of the factors in the progression of atherosclerosis of the major arteries of the neck.

Keywords: hemorrhagic stroke; essential hypertension; large arteries of the neck; atherosclerosis

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2018;(2):69-78.

Ультразвуковая оценка гемодинамики и морфологии магистральных артерий шеи у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с геморрагическим инсультом

Ткачишин А.В.

Кафедра пропедевтики внутренней медицины № 1, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Поступила в редакцию 27.04.2018
Принята к публикации 21.05.2018

Адрес для переписки:

Ткачишин Александр Владимирович, кафедра пропедевтики внутренней медицины № 1, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, бульвар Т. Шевченко, 13, Киев, Украина, 01601, e-mail: tkachyshyn.a@gmail.com

Цель: определить структурные и гемодинамические особенности магистральных артерий шеи у больных гипертонической болезнью (ГБ), ассоциированной с геморрагическим инсультом (ГИ).

Материалы и методы. Пациентов распределили на две группы. В основную группу вошли 107 лиц (56 женщин и 51 мужчина, возраст – 38–77 лет, средний возраст – (54,0±9,5) года), перенесших ГИ как осложнение ГБ II стадии более 6 мес назад, в контрольную – 104 лица (54 женщины и 50 мужчин, возраст – 39–75 лет, средний возраст – (53,7±8,9) года) с ГБ без перенесенного ГИ. Группы пациентов были рандомизированы по основным показателям. Пациентам в обеих группах провели ультразвуковое исследование магистральных артерий шеи: измеряли диаметр, пиковую систолическую и максимальную конечную диастолическую скорость, индекс периферического сопротивления Пурсело, пульсационный индекс Гослинга общих сонных (ОСА), внутренних сонных (ВСА) и позвоночных (ВА) артерий, толщину комплекса интима-медиа в ОСА.

Результаты. В основной группе диаметр правой ОСА составлял (7,079±0,073) мм, левой ОСА – (7,109±0,083) мм, правой ВСА – (5,403±0,048) мм, левой ВСА – (5,550±0,069) мм, правой ВА – (3,803±0,048) мм, левой ВА – (3,982±0,047) мм, индекс периферического сопротивления и пульсационный индекс (кроме индекса периферического сопротивления в левых ВСА и ОСА) были статистически значимо больше по сравнению с такими в контрольной группе, а пиковая систолическая и максимальная конечная диастолическая скорость кровотока в каротидном бассейне – статистически значимо меньше. Относительный риск развития атеросклероза составлял в основной группе 2,283 (95% доверительный интервал – 1,808–2,884), атеросклеротической бляшки – 2,547 (95% доверительный интервал – 1,828–3,550). По критерию χ^2 выявлена относительно сильная связь между перенесенным ГИ при ГБ и наличием атеросклероза магистральных артерий шеи, средней силы связь между перенесенным ГИ при ГБ и наличием хотя бы одной атеросклеротической бляшки (по коэффициенту сопряженности Пирсона) (все $p < 0,001$). Коэффициент корреляции Спирмена между количеством месяцев после ГИ (от 6 мес) и длиной и высотой наибольших бляшек составлял 0,72 и 0,56 соответственно (сила связи по шкале Чеддока – высокая и средняя соответственно ($p < 0,05$)).

Выводы. Структурные и гемодинамические особенности магистральных артерий шеи у больных ГБ, ассоциированной с ГИ, отличаются от таких у больных ГБ без перенесенного ГИ. Эти особенности являются одним из факторов прогрессирования атеросклероза магистральных артерий шеи.

Ключевые слова: геморрагический инсульт; гипертоническая болезнь; магистральные артерии шеи; атеросклероз.

Украинский нейрохирургический журнал. 2018;(2):69-78.

Вступ

Геморагічний інсульт (ГІ) – захворювання, яке часто призводить до смерті і тяжкої інвалідизації. Співвідношення ішемічних інсультів до геморагічних в Україні становить від 4:1 до 3:1, тоді як у розвинених країнах – від 7:1 до 4:1. Головним чинником ризику розвитку ГІ є артеріальна гіпертензія (АГ). Підвищення артеріального тиску (АТ) на 20/10 мм рт. ст. подвоює ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Зазначено, що провідну роль в розвитку ГІ, як при внутрішньомозковому крововиливі (ВМК), так і при субарахноїдальному (САК), відіграє АГ [1].

При САК аневризмального генезу ініціація формування церебральної аневризми (ЦА) має вроджену та набуту складові. При поліетіологічних захворюваннях, крім генетичної схильності, вплив зовнішніх чинників призводить до розвитку захворювання [2]. Відповідно до закону Юнга–Лапласа збільшена площа збільшує напруження аневризматичної стінки, що спричиняє її розширення. Збільшення розмірів аневризми відбувається за рахунок стоншення стінок артерії під впливом багатьох чинників, зокрема гемодинамічних (підвищення внутрішньосудинного тиску за рахунок системного АТ та постійна/тимчасова зміна ламінарного потоку крові на турбулентний). Сукупна дія гемодинамічних чинників чинить максимально негативний вплив у місцях розгалужень артерій, що у більшості випадків спричиняє формування аневризми у місцях біфуркацій церебральних судин [3]. Бокові мішкоподібні аневризми (МА) розташовані на бокових стінках артерій. Аферентний і еферентний потік розташовані в одній судині. Струмін потіку зазвичай ударяє в шийку аневризми. При біфуркаційних аневризмах кровотік з аферентної артерії розподіляється у дві або більше еферентні артерії. Струмін крові часто вдаряє безпосередньо в дно аневризми [2]. J.G. Isaksen та співавт. провели розрахунки напруженості стінки та швидкості потоку в аневризмі біфуркаційного типу (аневризма середньої мозкової артерії, яка не розірвалася) і виявили, що максимальне напруження стінки було в дні аневризми. Більше того, напруження стінки було найбільшим під час піку систоли. Максимальну швидкість кровотоку зафіксовано поблизу шийки аневризми [4]. Структура потоку має відмінності при аневризмах бокових стінок та біфуркаційних аневризмах, залежить від розміру та форми аневризми, положення шийки, потоку і кута розташування щодо аферентної та еферентної судин [2], що детально представлено у сучасних комп'ютерних моделях [5].

Дисекційні та фузиформні аневризми більше поширені у дітей, тоді як МА – у дорослих. Ризик крововиливу внаслідок розриву аневризми у дорослих у 35 разів більший порівняно з дітьми [6], що опосередковано свідчить про більшу роль набутої складової в патогенезі МА. За даними N Chalouhi та співавт., не виявлено генні локуси, пов'язані лише з ЦА, в осіб без генетично зумовленого захворювання [7], що потребує подальших досліджень.

Хоча, морфологічно судинний субстрат при САК унаслідок розриву МА та ВМК при розриві артерії дещо відрізняється, в обох випадках має місце дисбаланс між опором стінки судини та внутрішньосудинним тиском. Ремодельовання артеріальної стінки є наслідком впливу підвищеного внутрішньоартеріального тиску на клітини ендотелію, що спричиняє вивільнення

чинників вазодилатації – оксиду азоту, простагліцину та матриксних металопротеїназ, які діють на позаклітинний матрикс, розширюють артеріальну стінку шляхом релаксації гладеньком'язових клітин у зоні впливу підвищеного внутрішньосудинного тиску. Відсутність чи дезорганізація ключових компонентів позаклітинного матриксу (колагену, еластину) знижує механічний опір артеріальної стінки [8].

Оскільки одним з коморбідних захворювань при гіпертонічній хворобі (ГХ) є атеросклероз, наша гіпотеза полягала в наступному: при ультразвуковому дослідженні (УЗД) гемодинамічні та макроструктурні параметри магістральних артерій шиї (МАН) при ГХ, асоційованій з ГІ, відрізняються від таких при ГХ без перенесеного ГІ, а візуалізовані атеросклеротичні зміни МАН трапляються частіше. Якщо у хворого виміряти довжину і висоту однієї найбільшої (за параметром "висота") атеросклеротичної бляшки (АБ), то виявиться, що такі АБ тим більші за довжиною та висотою, чим більша кількість місяців минула після ГІ.

Спільні чинники ризику як атеросклерозу, так і ЦА, включають АГ і тютюнопаління [2,9]. Хоча вся судинна система піддається впливу цих чинників, ЦА та АБ виникають зазвичай у різних ділянках при локальних гемодинамічних змінах на тлі системної АГ [2,10]. Є дані, що серед пацієнтів з атеросклерозом велика частота ЦА [9]. В іншому дослідженні нерозірвані ЦА були виявлені у 4,6% пацієнтів з інсультом, тоді як серед здорових осіб – у 3,9%. Дані М. Hokaгі та співавт. свідчать про більшу поширеність нерозірваних ЦА серед пацієнтів зі стенозом внутрішньої сонної артерії (ВСА). Припускають, що атеросклероз може генерувати фіброзні морфологічні зміни, що призводить до ослаблення стінки судин, дилатації та утворення аневризми [11].

Ультразвукове дослідження сонних артерій з оцінкою товщини комплексу інтима-медія (КІМ) є неінвазивним, безпечним, швидким, добре відтворюваним методом визначення субклінічного атеросклерозу та оцінки серцево-судинного і цереброваскулярного ризику. Велика товщина КІМ асоціюється із підвищеним ризиком ішемічного інсульту та інфаркту міокарда, однак ми не знайшли даних у літературі щодо атеросклерозу МАН пізніше ніж через 6 міс після ГІ. Стан атеросклеротично змінених судин мозку та наявність ураження мозкових судин, зокрема ЦА, зумовлюють збереження ризику повторного внутрішньочерепного крововиливу [1], а товщина КІМ загальних сонних артерій (ЗСА) є біомаркером серцево-судинних ризиків та пошкодження органів-мішеней при ГХ [12]. Проте у вітчизняному протоколі лікування ГІ, так само як і в міжнародних [1,13–15], не наведено жодної інформації щодо використання УЗД МАН, починаючи з пізнього реабілітаційного періоду (понад 6 міс після ГІ), коли ризик повторного ГІ знижується [1], а зміни серцево-судинної системи малодосліджені у таких хворих. Населення України мало обізнане з ризиками ГХ, цукрового діабету, атеросклерозу. Ці пацієнти або не приймають лікарські засоби, або порушують рекомендований режим їх застосування [16]. У західноєвропейських країнах у період з 1990 до 2010 рр. спостерігали тенденцію до зниження захворюваності на ГІ, а в Україні – до підвищення [17]. Установлено, що ефективна дія на чинники ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) упродовж 1-2 років зменшує товщину КІМ [18].

Те, як перебігає ГХ та які зміни відбуваються у серцево-судинній системі через більше ніж 6 міс після перенесеного ГІ, систематично не досліджено. Саме тому в нашому дослідженні увагу було зосереджено насамперед на ГХ, яка була наявна в усіх пацієнтів до ВМК унаслідок розриву артерії або САК унаслідок розриву МА. Наявність ГХ II стадії в осіб до перенесеного ГІ було встановлено ретроспективно з їх медичної документації. В статті представлено фрагмент науково-дослідної роботи, присвячений ультразвуковій оцінці гемодинаміки та морфології МАШ у таких хворих.

Мета: визначити структурні та гемодинамічні особливості магістральних артерій шиї у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з геморагічним інсультом.

Матеріали і методи

Основну групу (ОГ) пацієнтів формували у два етапи. На першому етапі проводили відбір хворих, які перебували на лікуванні з приводу перенесеного ГІ в клініці судинної нейрохірургії у 2013-2017 рр. Критерій залучення: ГХ II стадії до ГІ. Саме факт перенесення ГІ був причиною того, що при формулюванні діагнозу "ГХ" стадія ГХ у таких хворих ОГ була змінена з II на III.

Для однорідності групи використали такі критерії вилучення з дослідження: вроджені захворювання сполучної тканини, радіо- або хіміотерапій, васкуліти, ГІ травматичного генезу, емболічний (бактеріальний, мікотичний, онкогенний) ГІ, геморагічна трансформація ішемічного інсульту, ГІ ятрогенного або дисембріогенетичного походження, генетичні захворювання, з якими асоційовані ЦА (синдром Марфана, фіброзно-м'язова дисплазія, дефіцит α 1-антитрипсину тощо), вагітність, ГІ як наслідок порушення системи гемостазу, зловживання наркотичними речовинами, САК унаслідок розриву артеріовенозної мальформації, ангіоми, дисекційної або фузиформної аневризми, незамкнене вілізієве коло (аплазія хоча б однієї з його артерій), черепно-мозкова травма середнього і тяжкого ступеня тяжкості в анамнезі, пухлини центральної нервової системи, ГХ III стадії до ГІ, інші небезпечні для життя хвороби та стани до ГІ. З огляду на патологоанатомічний розподіл кровотеч на haemorrhagia per rhexin, haemorrhagia per diabrosin, haemorrhagia per diapedesin, для формування однорідності групи в дослідженні відбирали осіб, у яких за даними нейровізуалізації було підтверджено haemorrhagia per rhexin.

На другому етапі ретроспективно було вилучено з подальшого дослідження померлих протягом перших 3 періодів (найгостріший, гострий, ранній відновний – до 6 міс) відповідно до класифікації Є.І. Гусева та співавт. [19]. ОГ була сформована з тих пацієнтів, які вижили протягом перших 3 періодів ГІ, залишилися транспортними, відновилися неврологічно до 50-100 балів за шкалою Бартел.

До контрольної групи (КГ) було залучено хворих на ГХ, стадія II, без перенесеного ГІ.

Обстеження хворих проведено авторами під контролем досвідченого спеціаліста з ультразвукової діагностики з листопада 2016 до грудня 2017 рр. на ультразвуковому апараті "Vivid-7 Pro" ("General Electric", США).

До ОГ було залучено 107 осіб (62 з перенесеним ГІ внаслідок розриву МА, 45 – без розриву МА; не виявлено статистично значущої різниці за латеральністю ГІ), до КГ – 104 особи. Групи пацієнтів були рандомізовані

за основними показниками. Не виявлено статистично значущої різниці між ОГ та КГ за віком (38–77 років, середній вік – (54,0±9,5) року; та 39–75 років, середній вік – (53,7±8,9) року), співвідношенням статей (56 жінок та 51 чоловік і 54 жінки та 50 чоловіків), індексом маси тіла ((28,79±4,33) кг/м² проти (28,97±4,39) кг/м²), наявністю цукрового діабету (13% проти 14%), розподілом населення на міське/сільське, тривалістю та ступенем ГХ. Крім того, у пацієнтів обох груп не спостерігалось порушень ритму серця на момент проведення обстеження. Пацієнтів з ОГ обстежували в середньому через (16,6±11,7) міс (6–51 міс) після ГІ.

При визначенні параметрів УЗД МАШ судини досліджували у В-режимі з кольоровим доплерівським картуванням кровотоку в передньообочковому, задньообочковому та медіолатеральному напрямках за допомогою ультразвукової доплерівської системи з високою роздільною здатністю, оснащеної лінійним ультразвуковим датчиком 8–14 МГц. Вимірювали діаметри загальних сонних артерій (ЗСА), ВСА, вертебральних артерій (ВА), товщину КІМ у ЗСА, пікову (максимальну) систолічну швидкість кровотоку (V_{ps}) у всіх судинах, максимальну кінцеву діастолічну швидкість (V_{ed}). Індекс периферичного опору Пурсело (RI) та пульсаційний індекс Гослінга (PI) розраховували за формулами:

$$RI = (V_{ps} - V_{ed}) / V_{ps}$$

$$PI = (V_{ps} - V_{ed}) / V_m$$

де V_m – середня швидкість кровотоку.

Оцінювали хід МАШ – наявність або відсутність їх деформацій. Пацієнтів обстежували в положенні лежачи на спині, голова повернута на 45° від місця сканування. Обидві ЗСА були відскановані поздовжньо для візуалізації КІМ та АБ. Остання визначалася як фокальна структура, котра випиналася в артеріальний просвіт не менше ніж на 0,5 мм, або на 50% від товщини навколишньої intima-media, або товщина перевищувала 1,5 мм від межі media-adventitia до межі intima-просвіт судини [12,18,20]. Проводили оцінку типу стенозу (концентричний, ексцентричний) та ступінь стенозу за формулою шкали ECST (European Carotid Surgery Trial), 1998 [21, 22]:

Відсоток стенозу = (Гіпотетичний діаметр цибулини ВСА – Діаметр просвіту ВСА у місці звуження) : Гіпотетичний діаметр цибулини ВСА.

У нашому дослідженні використано формулу шкали ECST не лише в місці цибулини ВСА, а і в ЗСА, залежно від того, в якому відділі МАШ розташовувалася АБ. Такий підхід був спричинений необхідністю певним чином узагальнити отримані дані та порівняти їх з точки зору змін МАШ при ГХ, асоційованій з ГІ, а не з точки зору вибору тактики лікування (у вигляді персоналізованих рекомендацій після комплексу обстежень хворих). Таким чином, формула розрахунку стенозу була такою:

Відсоток стенозу = (Гіпотетичний діаметр судини в місці стенозу – Діаметр просвіту ВСА у місці звуження) : Гіпотетичний діаметр судини в місці стенозу.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою IBM SPSS Statistics Base v.22.

Клінічне дослідження було проведено відповідно до Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження" (1964, оновлена у 2000 р.). Пацієнт або його законний представник заповнював Поінформовану згоду (Експертний висновок Комісії з питань етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця від 26.10.16, протокол №98).

Результати

Для порівняння ступеня однорідності (різноманітності) параметрів сукупностей визначали коефіцієнт варіації (С):

$C = (\text{Середнє квадратичне відхилення} : \text{Середнє арифметичне варіаційного ряду}) \cdot 100\%$.

При $C > 25\%$ (високий рівень варіабельності) ми не відкидали нетипові варіанти, а використовували непараметричні методи аналізу.

В обох групах нормальному розподілу варіант відповідали лише діаметри МАШ. Різницю між відповідними діаметрами судин оцінювали за t-критерієм Стьюдента, між іншими показниками – за U-критерієм Манна-Уїтні. Отримані результати геометричних та динамічних параметрів МАШ наведено у **Табл. 1**.

Визначали t-критерій Стьюдента за формулою:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

де M_1, M_2 – середні арифметичні порівнюваних варіаційних рядів ОГ та КГ; m_1, m_2 – середні похибки відповідних середніх арифметичних.

Отримане значення t-критерію Стьюдента порівнювали з табличним для вибраного рівня статистичної значущості $p=0,05$ або $p=0,01$.

Визначення U-критерію Манна-Уїтні

Загальну кількість рангів у єдиному ранжованому ряду вираховували за формулою

$$N = n_1 + n_2$$

де n_1 – кількість елементів у першій вибірці; n_2 – кількість елементів у другій вибірці.

Визначали більшу з двох рангових сум (T_x), яка відповідає вибірці з n_x елементами.

Розраховували значення U-критерію Манна-Уїтні за формулою:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x$$

Отримане значення U-критерію порівнювали з табличним для вибраного рівня статистичної значущості $p=0,05$.

Діаметри усіх судин в ОГ були статистично значущо більшими порівняно з такими в КГ, що вплинуло на швидкісні показники в цих судинах та величину індексів RI та PI у більшості судин. Оскільки V_{ps} та V_{ed} у ЗСА і ВСА з обох боків в ОГ були статистично значущо меншими, ніж у КГ, то стеноз із постстенотичним розширенням не був характерний для пацієнтів ОГ. Отже, ГХ – це основне захворювання, ГІ – його ускладнення, а розширення судин, імовірно, ознака гемодинамічної субкомпенсації ГХ у таких хворих.

Морфологічні зміни МАШ наведено у **Табл. 2**. Для аналізу використовували такий принцип: максимальна кількість морфологічних змін у кожній групі може дорівнювати кількості суб'єктів дослідження в цій групі (107 в ОГ та 104 у КГ), помноженій на кількість досліджуваних судин – 6. За цими критеріями в ОГ порівняно з КГ (відносний ризик вірогідності виявлення – 1,52; 95% довірчий інтервал (ДІ) – 1,244–1,867) було більше зазначених структурних особливостей, що, ймовірно, впливало на нормальне поширення пульсової хвилі, розподіл та перетворення кінетичної енергії руху крові в судинному руслі.

Визначили товщину КІМ у ЗСА (**Рис. 1**).

Виявлено наявність атеросклерозу МАШ на різних стадіях у 101 (94,4%) особи в ОГ і АБ – у 76 (71%), що статистично значущо ($p < 0,05$) більше, ніж у КГ, – 43 (41,4%) і 29 (27,9%) відповідно (**Табл. 3-5**).

Найбільші за висотою АБ мали частіше правобічну локалізацію в ОГ, тоді як при аналізі локалізації всіх АБ статистично значущої різниці у частоті правобічної та лівобічної локалізації не виявлено (**Рис. 2**). Деякі

Таблиця 1. Геометричні та динамічні параметри магістральних артерій шиї ($M \pm m$)

Артерія	Діаметр судини, мм	V_{ps} , см/с	V_{ed} , см/с	RI	PI	
Основна група						
ЗСА	права	7,079±0,073**	63,30±2,05#	14,79±1,15#	0,764±0,029#	1,560±0,057#
	ліва	7,109±0,083**	55,17±1,68#	13,42±1,04#	0,756±0,027	1,520±0,043#
ВСА	права	5,403±0,048*	53,25±2,26#	18,13±1,04#	0,658±0,022#	1,180±0,042#
	ліва	5,550±0,069*	53,84±1,42#	20,19±0,92#	0,623±0,020	1,070±0,036
ВА	права	3,803±0,048**	36,74±1,39	13,79±0,68	0,623±0,024	1,170±0,031#
	ліва	3,982±0,047**	37,47±1,14	11,88±0,46#	0,683±0,016#	1,130±0,024#
Контрольна група						
ЗСА	права	6,149±0,079	74,58±1,09	24,58±0,83	0,667±0,019	1,21±0,05
	ліва	6,200±0,085	77,67±1,53	24,67±0,88	0,690±0,023	1,25±0,06
ВСА	права	5,182±0,061	67,49±0,93	29,45±0,96	0,561±0,019	0,900±0,038
	ліва	5,260±0,072	69,60±1,06	27,90±0,98	0,601±0,022	1,000±0,041
ВА	права	3,390±0,053	38,55±1,07	14,98±0,57	0,609±0,020	1,030±0,025
	ліва	3,371±0,057	37,80±1,05	14,96±0,61	0,597±0,020	1,020±0,026

Примітка: різниця між відповідними показниками ОГ та КГ є статистично значущою: * – $p < 0,05$ за t-критерієм Стьюдента; ** – $p < 0,01$ за t-критерієм Стьюдента; # – $p < 0,05$ за U-критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця 2. Морфологічні зміни магістральних артерій шиї в основній групі

Артерія	S-звивистість	C-звивистість	Звивистість	Деформація	Локальне розширення	Гіпоплазія	Спазм	Аномалія ходу
ЗСА	права	25	11	–	–	–	–	–
	ліва	10	2	–	–	–	–	–
ВСА	права	3	1	3	–	1	–	–
	ліва	5	3	–	–	3	–	–
ВА	права	13	6	–	17	–	15	10
	ліва	19	12	–	9	–	9	3

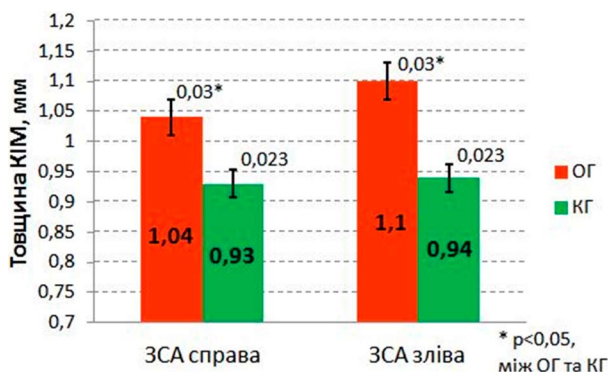


Рис. 1. Товщина комплексу інтима-медіа (M±m) ЗСА

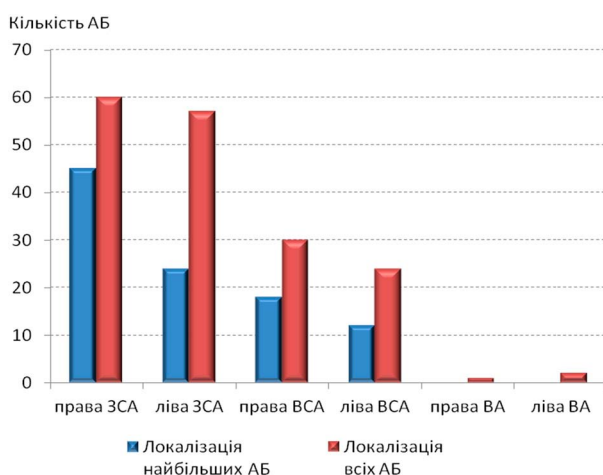


Рис. 2. Локалізація атеросклеротичної бляшки у магістральних артеріях шиї

Таблиця 3. Відносний ризик вірогідності виявлення атеросклерозу та атеросклеротичної бляшки

Статистичний показник	Атеросклероз	Атеросклеротична бляшка
Абсолютний ризик в основній групі	0,944	0,710
Абсолютний ризик у контрольній групі	0,413	0,279
Стандартна похибка відносного ризику	0,119	0,169
Відносний ризик	2,283	2,547
Нижня межа 95% довірчого інтервалу	1,808	1,828
Верхня межа 95% довірчого інтервалу	2,884	3,550

Таблиця 4. Кількість осіб з наявністю та відсутністю атеросклерозу магістральних артерій шиї в групах дослідження

Група	Кількість осіб		Разом
	з атеросклерозом	без атеросклерозу	
основна	101	6	107
контрольна	43	61	104
Усього	144	67	211

Примітка: Відносний ризик вірогідності виявлення атеросклерозу МАШ = $(101 \cdot (43+61)) : (43 \cdot (101+6))=10504 : 4601=2,283$.

АБ заходять із ЗСА у ВСА, у таких випадках вважали, що бляшка локалізується в обох артеріях. Більше значення V_{ps} справа в ОГ підтверджує латеральність найбільших АБ та вказує на більш значне ураження атеросклеротичним процесом насамперед правої ЗСА. В ОГ товщина КІМ у лівій ЗСА була більша, ніж у правій, що свідчить про незначне "запізнення" у розвитку АБ зліва.

Визначали характеристики АБ. У 76 пацієнтів в ОГ було 117 АБ: з гіперехогенним ядром – 31, кальцинованих – 15; м'яких – 64, з нерівними, шорсткими краями – 7 (Табл. 6).

Із 117 АБ 6 були циркулярними і призводили до концентричного стенозу, решта – до ексцентричного. Дані щодо ступеня стенозу наведено у Табл. 7.

Вибір для аналізу найбільших за висотою АБ зумовлений тим, що менші за розмірами АБ могли б суттєво змінити середні показники параметрів АБ в обох групах, а врахування всіх АБ потребувало б розробки

Таблиця 5. Кількість осіб з наявністю та відсутністю атеросклеротичної бляшки у магістральних артеріях шиї в групах дослідження

Група	Кількість осіб		Разом
	з атеросклеротичною бляшкою	без атеросклеротичної бляшки	
основна	76	31	107
контрольна	29	75	104
Усього	105	106	211

Примітка: Відносний ризик вірогідності виявлення АБ в МАШ = $(76 \cdot (29+75)) : (29 \cdot (76+31))=7904 : 3103=2,547$.

Таблиця 6. Класифікація АБ в основній групі за шкалою G. Gray-Weale у модифікації Geroulakos et al. (1993)

Тип бляшки	Кількість бляшок
I – однорідна ехонегативна ("м'яка" гомогенна)	64
II – переважно ехонегативна, на гіпоехогенні зони припадає понад 50% об'єму, ехогенні зони – менше 25% (гетерогенна гіпоехогенна)	14
III – переважно ехопозитивна, на гіпоехогенні зони припадає понад 50% об'єму, гіпоехогенні зони – менше 25% (гетерогенна гіперехогенна)	17
IV – однорідна ехопозитивна ("щільна" гомогенна)	7
V – неklasифікована через виражений кальциноз, який формує акустичну тінь	15

Таблиця 7. Ступінь стенозу за принципом формули шкали ECST у місцях розташування найбільших за висотою АБ

Ступінь стенозу, %	Основна група	Контрольна група
<30	29	5
30-39	22	11
40-49	15	7
50-59	8	4
60-70	2	2

Таблиця 8. Довжина і висота найбільших за висотою АБ, мм ($M \pm m$)

Група	Довжина	Висота	p
основна	10,14 \pm 1,47	2,34 \pm 0,12	<0,05
контрольна	7,65 \pm 1,21	1,81 \pm 0,08	<0,05

Примітка: різниця між відповідними показниками ОГ та КГ є статистично значущою за U-критерієм Манна-Уїтні.

моделі виведення формули, що виходить за межі цієї статті та ускладнило б проведення аналізу.

Використовуючи критерій χ^2 , оцінили зв'язок між перенесеним ГІ при ГХ та наявністю атеросклерозу МАШ, а також наявністю хоча б однієї АБ:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

де i – номер строки (від 1 до r); j – номер стовпчика (від 1 до c); O_{ij} – фактична кількість спостережень у комірці ij ; E_{ij} – очікуване число спостережень у комірці ij (див. Табл. 4 і 5).

Число ступенів свободи для чотирьохпольної таблиці = $(2-1) \cdot (2-1) = 1$.

Оскільки в 1 з комірок Табл. 4 число явища було у діапазоні від 5 до 10, при аналізі чотирьохпольної таблиці критерій χ^2 розраховували з поправкою Йейтса:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(|O_{ij} - E_{ij}| - 0,5)^2}{E_{ij}}$$

Розрахунки у разі наявності атеросклерозу МАШ:

$$\chi^2 = (|101 - 73| - 0,5)^2 : 73 + (|6 - 34| - 0,5)^2 : 34 + (|43 - 71| - 0,5)^2 : 71 + (|61 - 33| - 0,5)^2 : 33 = 10,36 + 22,24 + 11,04 + 22,92 = 66,56.$$

Критичне значення χ^2 при рівні значущості $p=0,01$ – 6,635. Зв'язок між перенесеним ГІ та наявністю атеросклерозу МАШ статистично значущий ($p < 0,001$). Коефіцієнт спряженості Пірсона (C) – 0,495. Зв'язок відносно сильний (за Rea & Parker).

Розрахунки у разі АБ МАШ:

$$\chi^2 = (76 - 53,25)^2 : 53,25 + (31 - 53,75)^2 : 53,75 + (29 - 51,75)^2 : 51,75 + (75 - 52,25)^2 : 52,25 = 9,72 + 9,63 + 10 + 9,91 = 39,26.$$

Критичне значення χ^2 при рівні значущості $p=0,01$ – 6,635. Зв'язок між перенесеним ГІ при ГХ та наявністю АБ МАШ статистично значущий ($p < 0,001$). Коефіцієнт спряженості Пірсона (C) – 0,396. Зв'язок середній (за Rea & Parker).

УЗД МАШ проводили кожному хворому 1 раз у різні терміни після перенесеного ГІ – від 6 до 51 міс, що було рандомізовано і відповідало принципу добровільності при прийнятті рішення пацієнтом щодо можливості та дати проходження обстеження.

Розраховано коефіцієнт кореляції Спірмена (ρ) між кількістю місяців після ГІ (від 6 міс) та довжиною і висотою найбільших за висотою АБ в ОГ. У 31 хворого ОГ без АБ ми приймали довжину та висоту АБ за "0". Вираховували коефіцієнт кореляції рангів за формулою:

$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2 - 1)},$$

де n – число пар даних, в нашому випадку – 107 пар; d – різниця рангів кожної пари порівнюваних значень.

Результати розрахунків за формулою

$$\rho \text{ для довжини АБ} = 0,72;$$

$$\rho \text{ для висоти АБ} = 0,56.$$

Похибку рангового коефіцієнта кореляції для $n > 100$ розраховували за формулою:

$$m = (1 - \rho^2) : \sqrt{n}.$$

Число ступенів свободи = $107 - 2 = 105$; при $p < 0,05$ критичне значення табличного t -критерію = 1,983. Порівнювали його із значенням, яке вираховували за формулою:

$$t \text{ розрахунковий} = \rho : m,$$

$$t \text{ розрахунковий для довжини АБ} = 0,72 : 0,0466 = 15,45,$$

$$t \text{ розрахунковий для висоти АБ} = 0,56 : 0,0664 = 8,43.$$

Обидва t розрахункові більші від t табличного (1,983), тому в обох випадках наявна вірогідність рангового коефіцієнта кореляції.

Отже, коефіцієнт кореляції Спірмена (ρ) між кількістю місяців після ГІ (від 6 міс) та довжиною і висотою найбільших за висотою АБ дорівнював 0,72 та 0,56 відповідно. Зв'язок між кількістю місяців після ГІ (від 6 міс) та зазначеними параметрами найбільшої АБ – прямий, сила зв'язку за шкалою Чеддока – висока та середня відповідно ($p < 0,05$). З анамнестичних даних пацієнтів відомо, що після перенесеного ГІ 7 (6,5%) осіб з ОГ приймали гіполіпідемічні препарати (статины), 6 (5,6%) – препарати ω -3-поліненасичених жирних кислот упродовж близько 1 міс. На момент проведення УЗД МАШ лише 2 (1,9%) особи з ОГ лікувалися статинами. Серед осіб КГ на момент проведення УЗД МАШ 2 (1,9%) приймали гіполіпідемічні препарати (статины), 2 (1,9%) – препарати ω -3-поліненасичених жирних кислот. Різниця між групами за цими параметрами була статистично незначущою. У хворих обох груп проведено визначення показників ліпідограми, добового моніторингу АТ, УЗД серця, результати яких будуть висвітлені у наступних публікаціях.

ГХ у пацієнтів з ГІ може бути чинником, який призводить до швидшого ураження ендотелію, синтезу вазоконстрикторів та підвищення проникності судин з розширенням ЗСА, ВСА і ВА, порівняно з КГ і, як наслідок, прискорює розвиток атеросклерозу. При цьому спостерігається зменшення V_{ps} , V_{ed} , підвищення RI , PI та створюються умови для турбулентного кровотоку.

Обговорення

Відповідно до літературних даних, підвищений АТ призводить до підвищення величини середнього тиску в магістральних судинах. У хворих з ГХ, атеросклерозом у ЗСА підвищується V_{ps} порівняно з групою здорових осіб – відповідно 86,77 та 64,31 мм/с. У хворих з недостатністю кровообігу III ступеня в ЗСА спостерігається різке зниження лінійної швидкості (у середньому – 46,96 мм/с) порівняно з аналогічним показником у групі практично здорових осіб (64,31 мм/с) [23].

Пацієнти з перенесеним інсультом мали більший діаметр ВСА, менші швидкість та об'єм каротидного кровотоку, вищий RI , ніж пацієнти без інсульту,

незалежно від наявності атеросклерозу МАШ [24]. В одному дослідженні V_{ed} нижче 16 см/с була запропонована як статистично значущий предиктор розвитку як першого ішемічного інсульту, так і повторного. Установлена статистично значущо більша частота гетерогенних АВ у підгрупах з транзиторною ішемічною атакою та повторними ішемічними інсультами [25]. Показано, що низькі V_{ps} (<65 см/с) та V_{ed} (<15 см/с) у ЗСА є незалежними чинниками ризику ускладнень серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема підвищують ризик інсульту, а артеріальні ділянки зі зниженою пристінковою напругою зсуву (ПНЗ) більш схильні до розвитку АВ. Автори вважають, що низька швидкість кровотоку може бути одним з механізмів, за допомогою яких взаємодіють метаболічні розлади та АВ [26]. Фонові порушення ліпідного обміну в осіб ОГ та КГ будуть висвітлені у наступних публікаціях.

Показано, що певний рівень ПНЗ є необхідним для нормального функціонування стінки судини. Фізіологічний рівень ПНЗ сприяє правильному вирівнюванню ендотеліальних клітин у напрямку кровотоку, секретії вазодилаторів та антикоагулянтних елементів, а також загальному "атеропротективному" фенотипу. Відхилення ПНЗ за межі норми реєструють при більшості ССЗ. Низький рівень ПНЗ є одним із чинників, який індукує виділення прозапальних та протромботичних чинників, таких як інтерлейкін-1 та γ -інтерферон, а також хемотаксичних факторів, котрі залучають клітини крові, які беруть участь у запальному процесі, внаслідок чого ендотеліальні клітини мають ознаки "атерогенного" фенотипу. Регіони ініціації формування аневризми пов'язані із зонами високих ПНЗ, а атеросклероз – з регіонами низької ПНЗ [2]. Пошкодження структурної цілісності артеріальної стінки ПНЗ спричиняє запальну відповідь із залученням Т-клітин, макрофагів та опасистих клітин. Виникає фіброз артеріальної стінки, зменшення кількості гладеньком'язових клітин, порушення синтезу колагену, що призводить до стоншення артеріальної стінки, утворення ЦА та її розриву [7].

У профільній літературі з УЗД МАШ для східноєвропейського регіону (Лелюк В.Г, Лелюк С.Е., 2003) графік залежності поширеності атеросклеротичного ураження МАШ від віку вказує, що у віковій групі 51–60 років (відповідає середньому віку наших пацієнтів) товщина КІМ правої ЗСА становила ($0,99 \pm 0,21$) мм, лівої – ($1,04 \pm 0,23$) мм, що означає частоту виявлення атеросклерозу в цілому – 65%, частоту стенозування, під яким розуміють стадії після ліпосклерозу [27] – 40%. Ці дані певною мірою відповідають нашій КГ та свідчать про недостатній рівень профілактики ССЗ у регіоні. Серед хворих із симптоматикою порушень мозкового кровообігу хронічного або гострого характеру стенозувальне атеросклеротичне ураження виявлено у 80,9% пацієнтів з хронічною недостатністю мозкового кровообігу та у 79,9% осіб з мозковим інсультом. Діаметр ЗСА з обох боків становив 6 мм в осіб віком близько 55 років [27]. Однак дані щодо подібної оцінки МАШ у пацієнтів після ГІ відсутні.

У доступній нам літературі виявлено лише 1 дослідження, в якому на кафедрі нейрохірургії університетської клініки Хаукланд у період з лютого 2011 до

серпня 2012 р. вивчали МАШ під час УЗД лише у 1 та 2 періоди після ГІ. В центрі уваги була аневризматична САК, а не АГ, про що свідчать не такі жорсткі критерії залучення/вилучення, як у нашому дослідженні, а також незначне збільшення товщини КІМ порівняно з нерозірваними ЦА – відповідно 0,79 та 0,65 мм [9]. При аналізі демографічних та судинних чинників ризику (середня товщина КІМ, АГ, тютюнопаління, вік, індекс маси тіла, дисліпідемія, жіноча стать) установлено, що АГ і тютюнопаління траплялися статистично значущо ($p < 0,05$) частіше серед тих, хто мав нерозірвану ЦА, ніж у контрольній групі. Збільшення товщини КІМ на кожні 0,1 мм статистично значущо підвищувало ризик розриву ЦА [9].

Цінність товщини КІМ ЗСА та ВСА при УЗД для стратифікації ризику є суперечливою. Розробники рекомендацій мають урахувати наявність, особливості АВ та гемодинамічних параметрів для стратифікації ризику в клінічній практиці, а не лише товщину КІМ [28,29].

В одному з досліджень вивчали співіснування АВ інтра- та екстракраніальних артерій у пацієнтів з повторними інсультами. Виявлено зв'язок між симптомним екстракраніальним атеросклерозом та кількістю інтракраніальних бляшок, що спричинило підвищення частоти рецидивів ГІ [30].

У міжнародному протоколі [9] зазначено, що інтенсивніше зниження рівня ліпідів статинами пов'язане з меншим ризиком інсульту порівняно з менш інтенсивними схемами лікування. Занепокоєння щодо підвищеного ризику ГІ при лікуванні статинами не є виправданим, але етіологія інсульту може впливати на відповідь на статинотерапію. У пацієнтів з атеротромбозом, який лежить в основі їх цереброваскулярних подій, таке лікування є найефективнішим, тоді як ті, хто переніс ГІ, можуть не відповісти позитивною динамікою на таке лікування [13]. В одному з американських протоколів щодо статинотерапії зазначено, що ризик ГІ підвищується, але знижується загальний серцево-судинний ризик [14]. В іншому протоколі повідомлено, що існує недостатньо даних, щоб рекомендувати обмежити використання статинів у хворих із перенесеним ВМК (клас ІІb; рівень доказів С) [15].

Крім того, встановлено, що негативні ефекти АГ залежать не лише від підвищеного середнього АТ, а і від коливань АТ. Як у пацієнтів з АГ, так і при нормотензії, короточасна зміна (підвищення) систолічного АТ під час добового моніторування АТ була пов'язана зі збільшенням товщини КІМ ЗСА та більшою поширеністю АВ. Короточасна варіабельність АТ асоціювалася з виникненням інсульту та серцево-судинною смертю. Наявні дані про те, що збільшення варіабельності АТ асоціюється з прискореним розвитком атеросклерозу в МАШ [12], що вказує на необхідність проведення додаткових досліджень.

Висновки

1. Діаметр ЗСА, ВСА та ВА у хворих на ГХ, асоційовану з ГІ, статистично значущо ($p < 0,05$) більший, а V_{ps} та V_{ed} статистично значущо ($p < 0,05$) менші порівняно з такими у хворих на ГХ без ГІ.

2. Сумарно морфологічні зміни МАШ (S- та C-звивистість, звивистість, деформація, локальне розши-

рення, гіпоплазія, спазм, аномалія ходу) у хворих на ГХ, асоційовану з ГІ, порівняно з хворими на ГХ без ГІ виявляли в 1,52 (95% ДІ 1,244-1,867) рази частіше.

3. У хворих на ГХ, асоційовану з ГІ, порівняно з хворими на ГХ без ГІ відносний ризик вірогідності виявлення при УЗД МАШ атеросклерозу та АБ був у 2,283 (95% ДІ 1,808-2,884) та 2,547 (95% ДІ 1,828-3,550) рази більшим.

4. За критерієм χ^2 виявлено відносно сильний зв'язок між перенесеним ГІ при ГХ та наявністю атеросклерозу МАШ, середній зв'язок між перенесеним ГІ при ГХ та наявністю хоча б однієї АБ (за коефіцієнтом спряженості Пірсона) ($p < 0,001$).

5. Коефіцієнт кореляції Спірмена між кількістю місяців після ГІ (від 6 міс) та довжиною і висотою найбільших за висотою АБ дорівнював 0,72 та 0,56 відповідно. Зв'язок між кількістю місяців після ГІ (від 6 міс) та зазначеними параметрами найбільшої за висотою АБ – прямий, сила зв'язку за шкалою Чеддока – висока та середня відповідно ($p < 0,05$).

Структурні та гемодинамічні особливості МАШ у хворих ГХ, асоційовану з ГІ, відрізняються від таких у хворих на ГХ без перенесеного ГІ. Ці особливості є одним з чинників прогресування атеросклерозу МАШ.

Розкриття інформації

Дослідження проводилося відповідно до Договору №07 про наукове співробітництво між ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України" та Національним медичним університетом ім. О.О.Богомольця від 21 січня 2016 року.

Жодна зі сторін дослідження не мала фінансових інтересів.

References

- Unifkovanuu klinichnyy protokol ekstrenoyi, pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi), tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy ta medychnoyi reabilitatsiyi "Hemorahichnyy insul' (vnutrishn'omozkova hematoma, anevryzmal'nyy subarakhnoyidal'nyy krovovylyv)". Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrainy 17.04.2014 № 275. Ukrainian. Available from: http://old.moz.gov.ua/docfiles/dod275_ukr_2014.pdf
- Munarriz PM, Gómez PA, Paredes I, Castaño-Leon AM, Cepeda S, Lagares A. Basic Principles of Hemodynamics and Cerebral Aneurysms. *World Neurosurg.* 2016 Apr;88:311-9. Review. doi: 10.1016/j.wneu.2016.01.031. PubMed PMID: 26805691.
- Haberland C. *Clinical Neuropathology: Text and Color Atlas.* New York: Demos Medical Publishing; 2007.
- Isaksen JG, Bazilevs Y, Kvamsdal T, Zhang Y, Kaspersen JH, Waterloo K, Romner B, Ingebrigtsen T. Determination of wall tension in cerebral artery aneurysms by numerical simulation. *Stroke.* 2008 Dec;39(12):3172-8. doi:10.1161/STROKEAHA.107.503698. PubMed PMID: 18818402.
- Asgharzadeh H, Borazjani I. Effects of Reynolds and Womersley Numbers on the Hemodynamics of Intracranial Aneurysms. *Comput Math Methods Med.* 2016;2016:7412926. doi: 10.1155/2016/7412926. PubMed PMID: 27847544; PubMed Central PMCID: PMC5101408
- Sorteberg A, Dahlberg D. Intracranial Non-traumatic Aneurysms in Children and Adolescents. *Curr Pediatr Rev.* 2013 Nov;9(4):343-352. doi: 10.2174/221155281120100005. PubMed PMID: 24696670; PubMed Central PMCID: PMC3970571.
- Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke.* 2013 Dec;44(12):3613-22. Review. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002390. PubMed PMID: 24130141.
- Meng H, Tutino VM, Xiang J, Siddiqui A. High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Jul;35(7):1254-62. Review. doi: 10.3174/ajnr.A3558. PubMed PMID: 23598838.
- Lundervik M, Fromm A, Haaland ØA, Waje-Andreassen U, Svendsen F, Thomassen L, Helland CA. Carotid intima-media thickness—a potential predictor for rupture risk of intracranial aneurysms. *Int J Stroke.* 2014 Oct;9(7):866-72. doi: 10.1111/ijss.12159. PubMed PMID: 24148788.
- Can A, Du R. Association of Hemodynamic Factors With Intracranial Aneurysm Formation and Rupture: Systematic Review and Meta-analysis. *Neurosurgery.* 2016 Apr;78(4):510-20. Review. doi: 10.1227/NEU.0000000000001083. PubMed PMID: 26516819.
- Hokari M, Isobe M, Imai T, Chiba Y, Iwamoto N, Isu T. The impact of atherosclerotic factors on cerebral aneurysm is location dependent: aneurysms in stroke patients and healthy controls. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014 Oct;23(9):2301-7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.019. PubMed PMID: 25156785.
- Kolyviras A, Manios E, Georgiopoulos G, Michas F, Gustavsson T, Papadopoulou E, Ageliki L, Kanakakis J, Papamichael C, Stergiou G, Zakopoulos N, Stamatelopoulos K. Differential associations of systolic and diastolic time rate of blood pressure variation with carotid atherosclerosis and plaque echogenicity. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017 Nov;19(11):1070-1077. doi: 10.1111/jch.13070. PubMed PMID: 28834144.
- Authors/Task Force Members, Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016 Oct;253:281-344. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018. PubMed PMID: 27594540.
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSGLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *Endocr Pract.* 2017 Apr;23(Suppl 2):1-87. doi: 10.4158/EP171764.APPGL. PubMed PMID: 28437620.
- Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015 Jul;46(7):2032-60. doi: 10.1161/STR.0000000000000069. PubMed PMID: 26022637.
- Zozulya IS, Zozulya AI. Epidemiolohiya tserebrovaskulyarnykh zakhvoryuvan' v Ukraini. *Ukrayins'kyy medychnyy chasopys.* 2011;85(5):38-41. Ukrainian. Available from: https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2011/10/85_38-41.pdf
- Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, Forsting M, Harnof S, Klijn CJ, Krieger D, Mendelow AD, Molina C, Montaner J, Overgaard K, Petersson J, Roine RO, Schmutzhard E, Schwerdtfeger K, Stapf C, Tatlisumak T, Thomas BM, Toni D, Unterberg A, Wagner M; European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2014 Oct;9(7):840-55. doi: 10.1111/ijss.12309. PubMed PMID: 25156220.
- Khofer M. *Tsvetovaya dupleksnaya sonografiya: prakticheskoe rukovodstvo.* Moscow: Med. lit.; 2007. Russian.

19. Gusev Ye.I., Skvortsova V.I., Chekneva N.S., Zhuravleva Ye.Yu., Yakovleva Ye. V. Lecheniye ostrogo mozgovogo insulta (diagnosticheskiye i terapevticheskiye algoritmy). Moscow: Meditsina; 1997. Russian.
20. Kholin AV, Bondareva EV. Dopplerografiya i dupleksnoe skanirovanie sosudov. Moskva: MEDpress-inform; 2015. Russian.
21. Vishnyakova M.V., Jr. Occlusive carotid disease assessment: history and new diagnostic technologies. Kreativnaya Kardiologiya (Creative Cardiology). 2017;11(3):247-61. Russian. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30031293>
22. Liem MI, Kennedy F, Bonati LH, van der Lugt A, Coolen BF, Nederveen AJ, Jager HR, Brown MM, Nederkoorn PJ. Investigations of Carotid Stenosis to Identify Vulnerable Atherosclerotic Plaque and Determine Individual Stroke Risk. *Circ J*. 2017 Aug 25;81(9):1246-1253. Review. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1284. PubMed PMID: 28529262.
23. Kozlov VA, Artyushenko NK, Shalak OV, Girina MB, Girin II, Morozova EA, Monastyrenko AA. Ul'trazvukovaya dopplerografiya v otsenke sostoyaniya gemodinamiki v tkanyakh shei, litsa i polosti rta v norme i pri nekotorykh patologicheskikh sostoyaniyakh. St. Petersburg: Medical Academy of Postgraduate Education, OOO "SP Minimaks"; 2000. Russian.
24. Bai CH, Chen JR, Chiu HC, Pan WH. Lower blood flow velocity, higher resistance index, and larger diameter of extracranial carotid arteries are associated with ischemic stroke independently of carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *J Clin Ultrasound*. 2007 Jul-Aug;35(6):322-30. doi: 10.1002/jcu.20351. PubMed PMID: 17471583.
25. Dilic M, Kulic M, Balic S, Dzibur A, Hadzimehmedagic A, Vranic H, Svrakic S. Cerebrovascular events: correlation with plaque type, velocity parameters and multiple risk factors. *Med Arh*. 2010;64(4):204-7. PubMed PMID: 21246915.
26. Chuang SY, Bai CH, Cheng HM, Chen JR, Yeh WT, Hsu PF, Liu WL, Pan WH. Common carotid artery end-diastolic velocity is independently associated with future cardiovascular events. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Jan;23(2):116-24. doi: 10.1177/2047487315571888. PubMed PMID: 25691545.
27. Lelyuk VG, Lelyuk SE. Ul'trazvukovaya angiologiya. Moscow: Real'noe vremya; 2003. Russian.
28. Kim GH, Youn HJ. Is Carotid Artery Ultrasound Still Useful Method for Evaluation of Atherosclerosis? *Korean Circ J*. 2017 Jan;47(1):1-8. Review. doi: 10.4070/kcj.2016.0232. PubMed PMID: 28154582; PubMed Central PMCID: PMC5287171.
29. Skagen K, Skjelland M, Zamani M, Russell D. Unstable carotid artery plaque: new insights and controversies in diagnostics and treatment. *Croat Med J*. 2016 Aug 31;57(4):311-20. Review. doi: 10.3325/cmj.2016.57.311. PubMed PMID: 27586546; PubMed Central PMCID: PMC5048225.
30. Xu Y, Yuan C, Zhou Z, He L, Mi D, Li R, Cui Y, Wang Y, Wang Y, Liu G, Zheng Z, Zhao X. Co-existing intracranial and extracranial carotid artery atherosclerotic plaques and recurrent stroke risk: a three-dimensional multicontrast cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016 Dec 2;18(1):90. doi: 10.1186/s12968-016-0309-3. PubMed PMID: 27908279; PubMed Central PMCID: PMC5134005.