АНОТАЦІЯ

Ува-Агбонікхена І.Ф. Особливості когнітивних функцій хворих з порушенням моторики руки після перенесеного ішемічного інсульту та їх корекція. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина. Підготовка здійснювалась в Івано-Франківському національному медичному університеті МОЗ України, Івано-Франківськ, 2021 рік.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Івано-Франківського національного медичного університет МОЗ України, Івано-Франківськ, 2021 рік.

Серед хворих, що перенесли інсульт, 60% стають інвалідами, з них 25 % - люди працездатного віку. До цього часу ведеться пошук найефективніших методів відновлення рухових, когнітивно-мнестичних функцій після інсульту, особливо актуальним є пошук методик у більш пізні часові проміжки, оскільки трапляється, що рання реабілітація може бути відтермінована або неефективною. Найбільш ефективними є комбіновані методи реабілітації: медикаментозні та фізичні, які здатні охопити якнайбільше систем одночасно щодо відновлення. Вже отримані нові докази того, що рухова дисфункція може сприяти порушенню функції когнітивної сфери. І навпаки, показано, що високий рівень розумової активності здатен впливати на відновлення загальної рухової функції. Нез’ясованим залишаться залежність відновлення вказаних показників від вихідного ступеня моторного дефіциту, а також латералізації інсульту у цьому процесі, що зумовлює актуальність подальших досліджень у даній сфері.

Існування принципу зворотного зв’язку окреслило основну ідею дисертаційної роботи: фізична терапія з відновлення руху руки/кисті з додатковим призначенням холіну альфосцерата сприятиме покращенню когнітивних функцій хворих, що в подальшому впливатиме на відновлення загальної рухової функції пацієнтів.

У розділі 1 «огляд літератури» представлені та проаналізовані дані сучасної вітчизняної та іноземної літератури щодо функціональних моторно-

когнітивних співвідношень у хворих у віддалений період після перенесеного ІІ, можливостей реабілітаційних опцій на пізній стадії після інсульту з урахуванням стану рухової функції, зокрема кисті та рівня когнітивного потенціалу.

У розділі 2 «матеріали й методи дослідження» викладено клінічну характеристику хворих, залучених у дослідження, їх розподіл щодо статі, віку, а також ступеня функціональної незалежності, ступеня дієздатності паретичної верхньої кінцівки, стану когнітивних функцій залежно від сторони півкульного ІІ; детально розкрито суть клінічних та інструментальних методів обстеження; дано характеристику дизайну дослідження, який включав 4 етапи.

У розділі 3 «клінічні особливості періоду наслідків гемісферного ІІ» представлено результати дослідження 116 праворуких пацієнтів, що проходили лікування у комунальному некомерційному підприємстві «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», віком від 51 до 80 років (73 чоловіки, 43 жінки, середній вік 65,9 [63,7; 68,0] років) в терміни 12-24 міс. У цей період характерне зниження функціональної дієздатності за шкалою функціональної незалежності (FIM) в порівнянні з контрольною групою (КГ) ($p<0,001$). При лівопівкульному інсульті (ЛПІ) такі домени функціональної незалежності, як «самообслуговування» та «соціальне пізнання» страждають в більшій мірі, ніж при правопівкульному інсульті (ППІ) ($p<0,05$), відмічена вірогідна різниця у подовженні часу виконання тесту 9 кілочків (9HPT) паретичною рукою при ЛПІ на відміну від ППІ ($p<0,05$). Ступінь дисфункції паретичної руки мала вплив на якість життя хворих (кореляційний зв’язок між загальним балом за шкалою якості життя (SS-QOL) та 9HPT: $r=-0,43$; $p<0,01$ і тестом Фугль-Мейєра (FMA) - $r=0,58$; $p<0,01$). Для пацієнтів після ЛПІ було характерне більш виражене зниження якості життя порівняно із пацієнтами після ППІ ($p<0,05$).

У розділі 4 «клініко-патогенетичні особливості когнітивних функцій» визначено частоту когнітивних порушень (КП) залежно від того, які саме скринінгові шкали були застосовані: 90,5% - при оцінюванні за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE), 85,3% – за батареєю тестів лобової дисфункції (FAB), 94,8% – за Монреальською шкалою когнітивної оцінки

(MoCA). За даними тестів малювання ланцюжка виявили вірогідну різницю між пацієнтами з ЛПІ та ППІ ($p<0,05$) з більшим часом виконання тестів при ЛПІ. Порушення моторики верхньої кінцівки, особливо кисті, негативним чином позначається на когнітивному статусі пацієнтів з наслідками ІІ, зокрема на виконавчих функціях: виявлено кореляційний зв'язок між FMA та субтестами виконавчих функцій за MMSE ($r=0,73$; $p<0,001$), FAB ($r=0,83$; $p<0,001$) та MoCA ($r=0,65$; $p<0,01$).

У розділі 5 «нейрофізіологічні параметри когнітивних функцій» подано результати когнітивних слухових викликаних потенціалів (КСВП) Р300. У центральних, передньо-лобових та задньо-скроневих відведеннях електроенцефалографії показник періоду латенції, який був подовжений щодо КГ ($p<0,05$), залежав від віку ($r=0,28$; $p=0,032$, $r=0,33$; $p=0,011$, $r=0,28$; $p=0,038$ відповідно відведенням). Частота помилки при проведенні дослідження становила в середньому 52 з 180 можливих (30% при значенні 12% у КГ, $p<0,01$).

У розділі 6 «ефективність комплексної терапії із застосуванням методик фізичної реабілітації та нейропротектора» в 1 групі, де пацієнтам пропонували вправи для покращення загальної рухової функції, не спостерігали ефекту від лікування за даними FIM ні через 2 міс., ні через 6 міс. ($p>0,05$). В 2 групі у пацієнтів з ППІ відмічено позитивний результат через 6 міс при порівнянні з 1 групою ($f>f^*$, $f=6,741$, $f^*=4,034$, $p<0,05$), в 3 групі у хворих з ЛПІ через 6 міс. отримали ефект від комплексної терапії із застосуванням вправ для загального стану, для кисті, а також холіну альфосцерат: різниця показника FIM вірогідно відрізнялася від даних через 2 міс.: ($f>f^*$, $f=6,360$, $f^*=4,001$, $p<0,05$).

У розділі 7 «аналіз та узагальнення отриманих результатів» детально проаналізовано отримані результати дослідження, проведено їх порівняння з результатами відомих сучасних досліджень з теми дисертації.

У дисертації 7 висновків, які відображають основні отримані наукові результати та практичні рекомендації.

Наукова новизна отриманих результатів.

У дисертаційній роботі на підставі проведених комплексних клініко-

неврологічних та нейрофізіологічного досліджень вивчено особливості взаємозалежності стану рухової функції, зокрема дрібної моторики кисті та когнітивних функцій.

Уперше визначено, що у праворуких пацієнтів у період наслідків ІІ у лівій півкулі функціональна рухова спроможність страждає в більшій мірі, ніж при ППІ. Це стосується таких доменів функціональної незалежності, як «самообслуговування» та «соціальне пізнання»; відмічене вірогідне уповільнення швидкості руху паретичною рукою при ЛПІ на відміну від ППІ.

Уперше визначено, що дисфункція паретичної руки має суттєвий вплив на якість життя хворих після перенесеного ІІ, що пояснюється головною роллю спритності рук у самообслуговуванні та функціональній незалежності пацієнтів.

Визначено, що в період залишкових явищ після ІІ переважали особи із помірними когнітивними порушеннями (КП), а порушення в першу чергу розвивались в доменах виконавчих функцій і значно менше в домені «пам’ять».

Уперше встановлена частота КП у період наслідків ІІ, що залежало від того, які саме скринінгові шкали були застосовані: 90,5% - при оцінюванні за MMSE, 85,3% – за FAB, 94,8% – за MoCA.

Уперше виявлено вірогідне зниження швидкості руху паретичною рукою у праворуких пацієнтів при ЛПІ на відміну від ППІ за даними тестів малювання ланцюжка; це уможливлює їх використання для діагностики ранніх проявів КП.

Уточнено наукові дані, що порушення моторики верхньої кінцівки, особливо кисті, негативним чином позначається на когнітивному статусі пацієнтів з наслідками ІІ, зокрема на виконавчих функціях.

Уперше підтвердили роль КСВП Р300 у діагностиці когнітивних порушень після ІІ з міжпівкульною асиметрією у задньо-скроневій та передньо-лобовій ділянках. Процес прийняття рішення та запам’ятовування у хворих був суттєво сповільнений. Вперше виявлено наростання когнітивної дисфункції за результататми КСВП Р300 залежно від ступеня неспроможності дистального та проксимального відділу верхньої кінцівки.

Практичне значення отриманих результатів.

Детальне дослідження когнітивного статусу із застосуванням тестів малювання ланцюжка, а також дослідження Р300 у хворих після перенесеного ІІ може бути рекомендовано для своєчасного виявлення початкових порушень когнітивних функцій, коли загальноприйняті скринінгові шкали є недостатньо чутливими.

Хворим, у яких не відбулося відновлення функціональної спроможності руки у ранній відновний період після ішемічного інсульту, слід проводити комплекси фізичної та медикаментозної терапії у пізній віддалений період. Додавання вправ для поліпшення функції рук до комплексу лікувальної фізкультури для пацієнтів після ППІ сприяє кращій загальній дієздатності, при ЛПІ рекомендовано до комплексу вправ для загальної активності додати вправи для кисті і холін альфосцерат 400 мг 2 р/д впродовж 2 міс.

Ключові слова: ішемічний інсульт; когнітивні порушення; порушення моторики руки; якість життя; когнітивні викликані потенціали; реабілітація.

ANNOTATION

Uwa-Agbonikhena I.F. Features of cognitive functions of patients with impaired hand motility after ischemic stroke and their correction. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for obtaining a Scientific Degree of the Doctor of Philosophy in a specialty 222 - Medicine.The training was carried out at the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, 2021.

The training was carried out at the Ivano-Frankivsk National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, 2021.

Among patients who have suffered a stroke, 60% become disabled, 25% of them being people of working age. The search for the most effective methods of restoring motor and cognitive-mnestic functions after a stroke is still underway. Especially relevant is the search for techniques at later intervals, since early rehabilitation may be delayed or ineffective. The most effective are combined methods of rehabilitation: medical and physical, which are able to cover as many systems at the same time for

recovery. New evidence has already been obtained that motor dysfunction may contribute to cognitive impairment. Conversely, it is shown that a high level of mental activity can affect the restoration of general motor function. The dependence of the recovery of these indicators on the initial degree of motor deficiency, as well as the lateralization of stroke in this process remains unclear, which necessitates the relevance of further research in this area.

The existence of the principle of feedback outlined the main idea of the dissertation: physical therapy to restore hand / hand movement with additional administration of choline alfoscerate will improve the cognitive functions of patients, which will further affect the restoration of general motor function of patients.

Section 1 "Literature Review" presents and analyzes data from modern domestic and foreign literature on functional motor-cognitive relationships in patients, in the long term after ischemic stroke, the possibility of rehabilitation options at a late stage after stroke, taking into account the state of motor function, including hand and cognitive level potentials.

Section 2 "Materials and Methods of Research" describes the clinical characteristics of patients involved in the study, their distribution by sex, age, as well as the degree of functional independence, the degree of paretic upper extremity, the state of cognitive function depending on the hemispheric ischemic stroke. The essence of clinical and instrumental methods of examination is revealed in detail; a description of the study design was given, which included 4 stages.

Section 3 "Clinical features of the period of consequences of hemispheric ischemic stroke" presents the results of a study of 116 right-handed patients treated at the municipal non-profit enterprise "Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council", aged from 51 to 80 years (73 men, 43 women, average age 65.9 [63.7; 68.0] years) for 12-24 months. This period is characterized by a decrease in functional capacity on the scale of functional independence measurement (FIM) compared with the control group (CG) ($p < 0{,}001$). In left-hemispheric stroke (LHS), the domains of functional independence such as "self-care" and "social cognition" suffered more than in right-hemispheric stroke (RHS) ($p < 0.05$). There is a probable

difference in the extension of the test time of 9 hole pegs test (9HPT) with the paretic hand in LHS in contrast to RHS ($p < 0.05$). The degree of paretic arm dysfunction had an impact on the quality of life of patients (correlation between the overall score on the quality of life scale (SS-QOL) and 9HPT: $r = -0.43$; $p < 0.01$ and the Fugl-Meyer Assessment (FMA) test - $r = 0.58$; $p < 0.01$). Patients after LHS were characterized by a more pronounced decrease in quality of life compared with patients after RHS ($p < 0.05$).

Section 4 "Clinical and pathogenetic features of cognitive functions" identifies the frequency of cognitive impairment (CI) depending on which screening scales were used: 90.5% - when assessing with the Mini mental status examination (MMSE), 85.3% - on the Frontal assessment battery (FAB) tests, 94.8% - on the Montreal cognitive assessment (MoCA) scale . According to the chain drawing tests, a probable difference was found between patients with LHS and RHS ($p < 0.05$) with a longer time to perform tests with LHS. Impaired motility of the upper extremity, especially the hand, negatively affects the cognitive status of patients with consequences of ischemic stroke, in particular on the executive functions: there was a correlation between FMA and subtests of executive functions on MMSE ($r = 0.73$; $p < 0.001$), FAB ($r = 0.83$; $p < 0.001$) and MoCA ($r = 0.65$; $p < 0.01$).

Section 5 "Neurophysiological parameters of cognitive functions" presents the results of cognitive auditory evoked potentials (CAEP) P300. In the central, anterior-frontal and posterior-temporal leads of electroencephalography, the indicator of the latency period, which was prolonged relative to CG ($p < 0.05$), depended on age ($r = 0.28$; $p = 0.032$, $r = 0.33$; $p = 0.011$, $r = 0.28$, $p = 0.038$, respectively, corresponding to the leads). The error rate in the study averaged 52 out of 180 possible (30% with a value of 12% in CG, $p < 0.01$).

In section 6 "Effectiveness of complex therapy using physical rehabilitation techniques and neuroprotector" in group 1, where patients were offered exercises to improve overall motor function, no effect of treatment according to FIM was observed after 2 months or 6 months. ($p > 0.05$). In group 2 in patients with RHS there was a positive result after 6 months compared with group 1 (f> f *, f = 6,741, f * = 4,034, p

<0,05). In group 3 where patients with LHS after 6 months received the effect of complex therapy with the use of exercises for the general condition, for the hand, as well as choline alfoscerate: the difference in FIM significantly differed from the data after 2 months: (f> f *, f = 6,360, f * = 4,001, p <0 , 05).

In section 7 "analysis and generalization of the obtained results" the obtained research results were analyzed in detail; they were compared with the results of known modern researches on the dissertation topic.

The dissertation contains 7 conclusions that reflect the main scientific results and practical recommendations.

The Scientific Novelty of the Obtained Results.

The dissertation work, based on complex clinico-neurological and neurophysiological research, studied the interdependence of motor function, including fine motor skills and cognitive functions.

It was detected for the first time, that in right-handed patients during the period of the consequences of ischemic stroke in the left hemisphere, functional motor ability suffers to a greater extent than in RHS. This applies to such domains of functional independence as "self-care" and "social cognition"; there is a probable slowdown in the speed of movement of the paretic arm in LHS in contrast to RHS.

It was first determined that paretic arm dysfunction has a significant impact on the quality of life of patients after ischemic stroke, which is explained by the main role of dexterity in self-care and functional independence of patients.

It was determined that in the period of residual effects after ischemic stroke, persons with moderate cognitive impairments (CI) dominated, and disorders primarily developed in the domains of executive functions and much less in the domain of "memory".

For the first time, the frequency of CI was established in the period of consequences of ischemic stroke, which depended on which screening scales were used: 90.5% - for evaluation by MMSE, 85.3% - for FAB, 94.8% - for MoCA.

For the first time, a probable decrease in the speed of movement of the paretic arm was detected in right-handed patients with LHS in contrast to RHS according to

the chain drawing tests; this allows their use for the diagnosis of early manifestations of CI.

Scientific data have been clarified, that impaired motility of the upper extremity, especially the hand, has a negative effect on the cognitive status of patients with the effects of ischemic stroke, in particular on executive functions.

The role of CAEP P300 in the diagnosis of cognitive impairment after ischemic stroke with interhemispheric asymmetry in the posterotemporal and anterior-frontal areas was confirmed for the first time. The decision-making and memorization process in patients was significantly slowed down. For the first time, an increase in cognitive dysfunction was detected as a result of ACEP P300 depending on the degree of failure of the distal and proximal part of the upper limb.

The practical significance of the results.

A detailed study of cognitive status using chain drawing tests, as well as the study of P300 in patients after ischemic stroke, may be recommended for early detection of initial cognitive impairment, when conventional screening scales are not sensitive enough.

Patients in whom the functional capacity of the hand has not been restored in the early recovery period after ischemic stroke should undergo complexes of physical and drug therapy in the late long term. Adding exercises to improve hand function to the complex of therapeutic exercise for patients after RHS promotes better overall performance. With LHS, it is recommended to add exercises for the hands and choline alfoscerate 400 mg 2 t / d for 2 months to the complex of exercises for general activity.

Key words*:* ischemic stroke; cognitive impairment; hand motility disorders; quality of life; cognitive evoked potentials; rehabilitation.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Герасимчук ВР, Ува-Агбонікхена ІФ, Негрич ТІ, Максимчук ЛТ, Купновицька-Сабадош МЮ, Дорошенко ОО, Геник СІ, Сорохман АВ. Стан

когнітивних функцій у пацієнтів після перенесеного ішемічного інсульту. Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. 2019;5(57):16-21. *(Здобувачем проведено літературний огляд, обстеження хворих, статистичну обробку даних, підготовано матеріал до друку. Професор Негрич ТІ, доценти Купновицька-Сабадош МЮ та Максимчук ЛТ надавали консультативну допомогу, доценти Геник СІ та Герасимчук ВР надавали допомогу із статистичної обробки результатів, доцент Дорошенко ОО та асистент Сорохман АВ підготували матеріал до друку).*

2. Гриб ВА, Герасимчук ВР, Ува-Агбонікхена ІФ, Ткачук НП, Дорошенко ОО, Геник СІ. Динаміка когнітивних функцій у хворих після ішемічного інсульту під впливом комплексу фізичної та медикаментозної реабілітації паретичної руки. Український медичний часопис. 2021; 2 (142): 88-91. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.142.204897 *(Здобувачем проведено літературний огляд, обстеження хворих, статистичну обробку даних, підготовано матеріал до друку. Професор Гриб ВА та доцент Геник СІ надавали консультативну допомогу, асистент Ткачук НП проводила дослідження когнітивних викликаних потенціалів, доцент Герасимчук ВР надавала допомогу із статистичної обробки результатів, доцент Дорошенко ОО підготував матеріал до друку).*

3. Uwa-Agbonikhena I, Gryb V, Gerasymchuk V, Kupnovytska-Sabadosh M, Maksymchuk L. Effect of the complex physical therapy on the upper extremity function, functional independence and cognition in post-stroke patients. EUREKA: Health Sciences. 2021; 3: 61–8. doi: http://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001768 *(Здобувачем проведено літературний огляд, обстеження хворих, статистичну обробку даних, підготовано матеріал до друку. Професор Гриб ВА та доцент Купновицька-Сабадош МЮ надавали консультативну допомогу, доцент Герасимчук ВР надавала допомогу із статистичної обробки результатів, доцент Максимчук ЛТ підготувала матеріал до друку).*

4. Ува-Агбонікхена ІФ. Вплив фізичної терапії та холінергічних препаратів на показники якості життя у пацієнтів з порушенням моторики руки

після перенесеного ішемічного інсульту. Архів клінічної медицини. 2021;1 (27): 20-4.

Наукові праці які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Гриб ВА, Герасимчук ВР, Ува-Агбонікхена ІФ. Вплив латералізації інсульту на профіль когнітивних порушень в періоді залишкових явищ Матеріали 4-го національного конгресу «Інсульт та судинно-мозкові захворювання», 2018, 1-2 лист., м. Київ. м. Київ: 11.

2. Гриб ВА, Герасимчук ВР, Ува-Агбонікхена ІФ. Особливості когнітивних порушень у хворих після перенесеного ішемічного інсульту при різній локалізації вогнища. Збірник тез ІІІ Міжнародної науково-практичної конференції «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», 2018, жовтн. 4-5, м. Івано-Франківськ. м. Івано-Франківськ: 19.

3. Філяк ЮО, Красновський ВМ, Ува-Агбонікхена І.Ф. Постінісультні когнітивні порушення та моторний дефіцит: прояви та взаємозв’язок. Матеріали XVI Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку—2019»; 2019 квіт. 18-19; Вінниця . Вінниця; 2019: 319-320.

4. Філяк ЮО, Красновський ВМ, Ува-Агбонікхена ІФ. Роль моторного дефіциту в розвитку постінсультних когнітивних порушень. Матеріали XVIII міжнародної науково-практичної конференції “Uzhhorod Medical Students’ Conference”; 2019 квіт. 10-13; Ужгород. Ужгород; 2019: 168-9.

5. Філяк ЮО, Красновський ВМ, Ува-Абонікхена ІФ. Взаємозв’язок проявів порушень моторики та постінсультної когнітивної дисфункції. Тези доповідей 88 науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині»; 2019 бер. 28-30; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2019: 131.

6. Ува-Агбонікхена ІФ. Стан когнітивних функцій у хворих після перенесеного ішемічного інсульту під впливом фізичної терапії та холінергічних препаратів. Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. Матеріали науково-

практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології»; 2021 бер. 15-16; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2021 т.8, №1: 80.

7. Ува-Агбонікхена ІФ. Стан виконавчих функцій у хворих після перенесеного ішемічного інсульту. Тези доповідей 90-ї науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації»; 2021 бер. 25-27; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2021: 101.