

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ЛЮ ЧУНЬ

УДК: 616.831-009.7+616.12-008.331.1:613.2+616.12-008.331.1:534.8

ДИСЕРТАЦІЯ

**ДИНАМІКА НЕВРОЛОГІЧНИХ ТА НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У
ХВОРИХ З ГОЛОВНИМ БОЛЕМ ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У
ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РЕЖИМУ ХАРЧУВАННЯ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і
текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Лю Чунь

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: д.мед.н, професор Олексій ПОГОРЄЛОВ

Дніпро - 2022

АНОТАЦІЯ

Лю Чунь. Динаміка неврологічних та нейрофізіологічних порушень у хворих з головним болем та артеріальною гіпертензією у залежності від режиму харчування. - кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). - Дніпровський державний медичний університет.

Проведено клініко-параклінічне дослідження ефективності та безпеки застосування нефармакологічного методу інтервального харчування (ІХ, ще відомого за синонімами, як періодичне, короткострокове, лікувальне харчування, “intermittent fasting”) у 185 пацієнтів віком від 25 до 75 років (середній вік – $48,6 \pm 1,33$ року) з артеріальною гіпертензією (АГ) та головним болем. У процесі добровільного застосування ІХ 43 пацієнта перервало участь у дослідженні, з них 31 - у 24-годинному та 12 - у 16-годинній схемі ІІ. Таким чином, у групі дослідження залишилось 142 пацієнта середнім віком $49,26 \pm 1,33$ рр., з них 69 чоловіків та 73 жінки.

Дизайн дослідження відповідав ознакам відкритого (незасліпленого) клінічного інтервенційного продольного нерандомізованого дослідження з використанням контрольної групи, в якій не проводилось інтервенції. Наукове дослідження виконано в рамках теми кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ) (№ держреєстрації: 0119U104025), всі дослідження проведені у відповідності з принципами біоетики та морально-етичних норм Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», розробленій Всесвітньою медичною асоціацією, «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)», із забезпеченням прав та свобод пацієнтів, що передбачені Гельсінською декларацією (Declaration of Helsinki) Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) та дотримання стандартів належної клінічної практики (GCP), Конвенцією Ради Європи щодо захисту прав та гідності людини у зв'язку із

використанням досягнень біології та медицини, Наказів МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісії з питань етики» № 690 від 23.09.2009. Протокол дослідження та форми первинної документації затверджено Комісією з медичної етики при ДЗ ДМА (протокол № 4 від 19-05-2021р.). Всі процедури, включаючи збір персональної інформації проводились після отримання інформованої згоди пацієнта. Критерії виключення: вторинні АГ, діабет 1-2 типу, гострі порушення мозкового кровообігу, епілепсія, геморагії, спадкові синдроми цефалгій та психічні розлади, включно знаходження балів шкали MMSE менше 25.

Артеріальна гіпертензія розглядалася, як найбільш ймовірний фактор порушення церебрального стану гемодинаміки та вірогідно пов'язаних цефалгій. Пацієнти добровільно підтримували режим короткострокового обмеження харчування терміном 16 або 24 годин 1 раз на 7 днів 4 тижні. Оцінка впливу на цефалгії проводилася за валідною шкалою візуальної оцінки болю та вважалися позитивними зрушення при зменшенні показників візуальної аналогової шкали (ВАШ) на 2 або більше балів та / або суттєвого зменшення тривалості та частоти випадків або періодів головного болю. Ультразвукова доплерографія (УЗДГ) магістральних артерій голови (МАГ) та інтракраніальних судин здійснювалася сканером LOGIQ P5 (General Electric, США), укомплектованим лінійним датчиком 3S з частотою 5 МГц та фазованим датчиком 2МГц. На екстракраніальному рівні досліджувалися загальна сонна артерія (ЗСА), внутрішня сона (ВСА), хребетна артерія (ХА) у сегментах (V1) та (V2), ОА, внутрішні яремні вени. Транскраніально оцінено кровоток по a1-a2 сегментам середньомозкової артерії СМА транстемпоральним доступом та сегменти ХА трансоксипітальним доступом [4, 5, 9, 14, 28, 116, 119, 138, 177]. Вивчалися просторові, якісні і кількісні характеристики судин. Товщину інтіма-медіа (ІМ) вимірювали апаратними програмними комплексами на 1см ближче до біфуркації ЗСА. В дослідженні застосовано метод і методику електроенцефалографії (ЕЕГ) та методику дослідження зорових викликаних потенціалів (ВП) на спалах [46, 71, 73, 112, 114, 115, 146, 168-170, 172].

Апаратура для ЕЕГ: medic-XAI 21-каналний, для зорових викликаних потенціалів (ЗВП) - medic-XAI 21-каналний за загальноприйнятою методикою дослідження ЗВП стимуляцією на спалах (flash).

В неврологічному статусі пацієнтів з АГ та періодичним головним болем не було виявлено симптомів осередкового ураження центральної нервової системи, цефалгії характеризувались пацієнтами, переважно, як відчуття «важкості, ваги, розпирання або стискання». Клінічно, при ритмічності харчування з 16-годинним пропуском прийому їжі позитивний результат зареєстрований у 35% (у 37,25% пацієнтів у молодому, 40,48% у середньому та у 28,57% похилому віці) без виявленої достовірної різниці між групами, розділеними за віком. Ефективність 24-годинного типу інтервального харчування була вищою і становила біля 75% (стосується загальних даних всіх вікових груп).

Клінічна ефективність 24 - годинного типу інтервального харчування була вищою порівняно з 16-годинним, ефективність зменшення головного болю в цілому становила біля 75% у всіх вікових групах. Негативні побічні ефекти короткострокового перериву прийому їжі, (суттєві зміни АТ, синкопальні стани, інше), не були зареєстровані, найбільш поширеною скаргою було відчуття голоду (звіт надавали від 50 до 76% пацієнтів залежно від віку), психологічна напруга, тривога невизначеного характеру (близько 32%). Автори вважають, що така психологічна особливість - а саме неможливість та недостатнє бажання переносити короткострокове відчуття дискомфорту - голоду, було основним фактором відмови від продовження окресленої схеми додаткового нефармакологічного за характером лікування, що в певною мірою перешкоджає більш широкому застосуванню методу ІХ при менеджменті васкулярного за типом головного болю. Загалом, ефективність 24-годинного ІХ порівняно з 16-годинним типом ІІІ була статистично вищою, без суттєвих побічних ефектів.

Оцінка параклінічних даних проведена стосовно як стану кровообігу, так і показників спонтанної і викликанної біоелектричної активності головного мозку, в тому рахунку, для виключення можливого негативного впливу даного методу на стан пацієнтів. Також малось на меті встановлення значення даних методів у моніторингу

за пацієнтами при проведенні ІХ. Встановлено, що структурна патологія магістральних артерій голови переважно представляла зміни у вигляді потовщення структури інтима-медіа від 0,8 до 1,4 мм (у 62,7% віком 25-44 років; у 71,4% пацієнтів у віці 45-59 та виявлялось також у 51% досліджених у віці 60-75 років). Локальні потовщення в зоні біфуркації від 1,5 мм (що стандартно трактувалось як наявність вірогідно атеросклеротичної бляшки) без гемодинамічно значимих стенозів було виявлено у 9,8% пацієнтів у віці 24-44 років, у 28,6% у віці 45-59 років та у 49% досліджених у віці 60-75 років. Статистичні відмінності показників лінійної швидкості кровотоку між контролем та групою хворих були статистично підтверджені, як достовірні, вже у віці 25-44 років стосовно пікової лінійної систолічної швидкості у внутрішній каротидній артерії (у 78,03% \pm 4,67 проти 61,0% \pm 2,54 у контролі; $p < 0,05$). У віці 45-59 років відхилення ЛШК було зареєстровано у всіх магістральних артеріях, також це стосується групи віком від 60 до 75 років. Виявлений вплив інтервального харчування на гемодинаміку полягав переважно у змінах лінійної швидкості кровотоку в магістральних артеріях голови та шиї з більшою виразністю у пацієнтів 25-44 рр.

Також встановлено статистично достовірні зміни еласто-тонічних властивостей судин МАГ (за індексом резистивності (для ЗСА становило 0,72 \pm 0,01 до -, та 0,63 \pm 0,01 після ІХ у віці 25-44 рр.; 0,78 \pm 0,01 до та 0,67 \pm 0,01 після ІХ - у віці 60-75рр.) з коефіцієнтами кореляції між ВАШ та RI середньої сили ($r=0,51$ та 0,5) та виявленим сильним впливом при повторах курсу ІХ ($r=0,77$) у віці 60 - 75 рр. Застосування методу інтервального харчування супроводжувалось зростанням діастолічної швидкості потоку крові в магістральних артеріях (з деякими віковими залежностями) та реєструвалось зниження систолічної швидкості у віковій групі від 25 до 44рр. Патофізіологічне трактування таких змін, на думку автора, полягає у зменшенні показників резистивності магістральних артерій голови.

Для встановлення значення та характеру впливу інтервального харчування на нейродинаміку головного мозку та її можливі зв'язки з клінічними характеристиками, можливі побічні ефекти зі сторони центральної нервової системи проведено також дослідження спонтанної та викликанної біоелектричної активності головного мозку.

До статистичної обробки взято середні спектральні потужності дельта-, тета-, альфа-діапазонів ЕЕГ. Застосовано програмно перетворення Фур'є, використано загально-визнані класифікації типів ЕЕГ, також оцінено наявність специфічних феноменів до та після проведення інтервального харчування. При аналізі результатів дослідження оцінено вплив ІХ на нейрофізіологічні показники та головний біль за ВАШ болю.

Встановлено, що ознаки порушення активності головного мозку у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та періодичним головним болем виявлялись у 71,2% (за оцінкою збереженості паттерну альфа- активності головного мозку), при цьому виявились порушеними показники часу розвитку кіркових компонентів викликаної активності на спалах (латентний період 292,7 мс у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цефалгіями та 260,5 мс у контролі для негативного 3-го кіркового компоненту; $p < 0,05$). Виявлено зменшення відсоткового відношення патологічних типів ЕЕГ до типів із збереженою альфа-активністю ($p < 0,05$) порівняно з контролем у разі застосування описаного методу інтервального харчування. Інтервальне харчування з перервою в прийомі їжі на 24 години 1 раз на тиждень не виявило погіршення нейрофізіологічних показників мозку та суттєвих клінічних негативних ефектів у дослідженій групі пацієнтів.

Отримані дані та їх аналіз дозволяє характеризувати метод ІХ як ефективний та безпечний за умови дотримання протипоказань, з ефективністю до 75 % при цефалгіях, зумовлених церебральною дисциркуляцією у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Встановлено основні ланки впливу ІХ на цефалгії при АГ, це є комплекс факторів: церебральна гемодинаміка, нейродинаміка та мікроциркуляція.

Таким чином, у виконаній дисертаційній роботі, на підставі комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного, інструментального досліджень надано теоретичне та практичне обґрунтування клініко-параклінічних характеристик інтервального харчування у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та головним болем, наведені дані щодо мети використання та значення деяких параклінічних методів дослідження, завдяки чому обґрунтована можливість і ефективність та безпека застосування методу неінвазивної інтервенції, саме - корегування паттерну харчування у хворих з головним болем та АГ.

Ключові слова: періодичне голодування, лікувальне голодування, інтервальне харчування, артеріальна гіпертензія, головний біль, цефалгії, інтервальне харчування, доплерографія магістральних судин голови та шиї, транскраніальна доплерографія, артеріальна гіпертензія, головний біль, цефалгії.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Wang ZiWei, Liu Chun, Pohorielov OV, Bobokalo S, Baranenko O. Dihydroquercetin (DHQ P drops) effects in patients with previous transient ischemic attacks and visual disturbances. *Medicni Perspektivi*. 2020; 25(4): 81-88. doi.Org/10.26641/2307-0404.2020.4.221234. *(Здобувачем взято участь у дослідженні, проведено аналіз результатів дослідження, частина статистичної обробки результатів).*

2. Чунь Лю, О.В. Погорелов Клінічна характеристика цефалгій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією при інтервальному харчуванні *Медичні перспективи*. 2019. Т. 24, № 2. С. 59-65 (*Medicni perspektivi*. 2019;24(2):59-65). *(Здобувачем взято участь у дослідженні, проведено аналіз результатів дослідження, частина статистичної обробки результатів).*

3. Чунь Лю, О.В. Погорелов Доплерографічна та клінічна характеристика цефалгій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією при інтервальному харчуванні *Медичні перспективи*. 2022. Т. 27, № 2. С. 58-63 <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.2.260228> (*Medicni perspektivi*. 2022;27(2):58-63) *(Здобувачем взято участь у дослідженні, проведено аналіз результатів дослідження, частина статистичної обробки результатів).*

4. Чунь Лю, В.Є Білозьоров, В.Г. Зайцев О.В. Погорелов Нейрофізіологічна характеристика пацієнтів з головним болем та артеріальною гіпертензією при інтервальному харчуванні. *The scientific heritage*. 2022. No 82. P. 49-53. *(Здобувачем взято участь у дослідженні, проведено аналіз результатів дослідження, частина статистичної обробки результатів).*

5. Ван Цзи Вей, Лю Чунь, Погорелов ОВ, винахідники; ДЗ ДМА МОЗ України, патентовласник. Спосіб діагностики функції зорового нерва та полів зору. Патент

України № 144592. 2020 жовт; 19(2020). *(Здобувачем проведено частковий аналіз результатів дослідження, частина статистичної обробки результатів, участь у підготовки і оформлення патенту).*

6. Pohorielov O.V., Chun Liu Preferences of students' of higher medical educational institution to some forms of training at conditions of covid-19. innovations and prospects of world science Proceedings of VI International Scientific and Practical Conference Vancouver, Canada 2-4 February 2022: P. 316-319.

7. Чунь Лю. Вплив тривоги та депресії при інтервальному харчуванні у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та головним болем. The 16th International scientific and practical conference "Modern directions of scientific research development" (September 7-9, 2022) BoScience Publisher, Chicago, USA. 2022. 369 p.(p.47)

ANNOTATION

Chun Liu. Clinical characteristics of cephalgia at patients with arterial hypertension during intermittent fasting.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 "Medicine" (22 "Health Care"). - Dnepr government medical university of Health Ministry of Ukraine".

A clinical and paraclinical study of the effectiveness and safety of using a non-pharmacological method of intermittent fasting (IF, also known by synonyms as periodic, short-term, therapeutic nutrition, "intermittent fasting") in 185 patients aged 25 to 75 years (average age – $48,6 \pm 1,33$ years) with arterial hypertension (AH) and headache was carried out. In the process of voluntary use of intermittent fasting, 43 patients discontinued participation in the study, 31 of them - in the 24-hour and 12 - in the 16-hour scheme of IF. Thus, 142 patients with an average age of $49,26 \pm 1,33$ years remained in the study group, of which 69 were men and 73 were women. The study design conformed to the characteristics of an open (unblinded) clinical interventional longitudinal non-randomized study using a control group in which no intervention was carried out. The scientific research was provided on the base of the Department of Neurology of the Dnipro State Medical University (DSMU) (state registration number: 0119U104025), all research was conducted in accordance with the principles of bioethics and moral and ethical norms of the Helsinki Declaration "Ethical Principles of Medical Research Involving Humans", developed by the World Health Organization association, the "General Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO)", with the provision of the rights and freedoms of patients provided for by the Declaration of Helsinki (Declaration of Helsinki) of the International Conference on Harmonization (ICH) and compliance with the standards of good clinical practice (GCP), the Council Convention of Europe regarding the protection of human rights and dignity in connection with the use of the achievements of biology and medicine, Orders of the Ministry of Health of Ukraine "On approval of the Procedure for conducting clinical trials of medicinal products and examination of clinical trial materials and standard provisions on commissions on ethics" No. 690 dated 23.09.2009 . The research protocol and forms of

primary documentation were approved by the Medical Ethics Commission at the DSMU (protocol No. 4 dated 05-19-2021). All procedures, including the collection of personal information, were carried out after obtaining the patient's informed consent. Exclusion criteria: secondary hypertension, type 1-2 diabetes, acute cerebrovascular disorders, epilepsy, hemorrhages, hereditary cephalgia syndromes, and mental disorders, including mini mental scores examination (MMSE) scores less than 25. Arterial hypertension was considered as the most likely factor of cerebral hemodynamic disorders and likely associated cephalgia. Patients voluntarily maintained a regimen of short-term food restriction for 16 or 24 hours once every 7 days for 4 weeks. The impact on cephalgia was assessed using a valid visual pain assessment scale, and changes were considered positive when the visual analog scale (VAS) scores decreased by 2 or more points and/or a significant reduction in the duration and frequency of headache episodes or periods. Doppler ultrasound (US) of the main arteries of the head (MAH) and intracranial vessels was performed with a LOGIQ P5 scanner (General Electric, USA), equipped with a 3S linear sensor with a frequency of 5 MHz and a phased sensor of 2 MHz. At the extracranial level, the common carotid artery (CCA), internal carotid artery (ICA), vertebral artery (XA) in segments (V1) and (V2), OA, and internal jugular veins were examined. Blood flow was assessed transcranially along the a1-a2 segments of the middle cerebral artery of the SMA using a transtemporal approach and segments of the XA using a transoccipital approach. Spatial, qualitative and quantitative characteristics of vessels were studied. The thickness of the intima-media (IM) was measured by hardware and software complexes 1 cm closer to the bifurcation of the carotid artery. The research used the method and technique of electroencephalography (EEG) and the method of visual evoked potentials (EVP) for a flash. Equipment for EEG: medic-XAI 21-channel, for visual evoked potentials (VEP) - medic-XAI 21-channel according to the generally accepted method of studying VEP by flash stimulation.

In the neurological status of patients with hypertension and periodic headache, no symptoms of focal lesions of the central nervous system were detected, cephalgias were characterized by patients, mainly, as a feeling of "heaviness, weight, expansion or compression." Clinically, with the IF with a 16-hour skipping meal, a positive result was registered in 35% (in 37,25% of patients in the young, 40,48% in the middle age and in

28,57% in the elderly) without a significant difference between the groups divided by age. The effectiveness of the 24-hour type of IF was higher and amounted to about 75% (applies to the general data of all age groups). The clinical effectiveness of the 24-hour type of IF was higher compared to the 16-hour type, the effectiveness of headache reduction in general was about 75% in all age groups. Negative side effects of short-term food interruption (significant changes in blood pressure, syncopal states, etc.) were not registered, the most common complaint was a feeling of hunger (reported by 50 to 76% of patients depending on age), psychological tension, unspecified anxiety (about 32%). The author believes that such a psychological feature - namely, the inability and insufficient desire to tolerate a short-term feeling of discomfort - hunger, was the main factor in refusing to continue the outlined scheme of additional non-pharmacological treatment, which to some extent prevents the wider application of the IF method in the management of vascular by type headache Overall, the efficacy of 24-hour IF compared to 16-hour IF was statistically superior, with no significant adverse effects.

The evaluation of paraclinical data was carried out in relation to both the state of blood circulation and indicators of spontaneous and induced bioelectric activity of the brain, in that account, to exclude the possible negative impact of this method on the condition of patients. It was also aimed to establish the value of these methods in monitoring patients during IF. It was established that the structural pathology of the main arteries of the head mainly represented changes in the form of thickening of the intima-media structure from 0,8 to 1,4 mm (in 62.7% of patients aged 25-44; in 71,4% of patients aged 45-59 and it was also found in 51% of the respondents aged 60-75). Local thickenings in the bifurcation zone of 1,5 mm or more (which was standardly interpreted as the presence of a probably atherosclerotic plaque) without hemodynamically significant stenosis were found in 9,8% of patients aged 24-44 years, in 28,6% aged 45-59 years and 49% of respondents aged 60-75. Statistical differences in linear blood flow velocity indicators between the control and the patient group were statistically confirmed as reliable already at the age of 25-44 years in relation to the peak linear systolic velocity in the internal carotid artery (in 78,03% \pm 4,67 vs 61,0% \pm 2,54 in the control; $p < 0,05$). At the age of 45-59 years, the deviation of LSHK was registered in all main arteries, this also applies to the age group from 60 to 75 years. The

revealed effect of interval nutrition on hemodynamics consisted mainly in changes in the linear velocity of blood flow in the main arteries of the head and neck, with greater expressiveness in patients aged 25-44. Statistically reliable changes in the elasto-tonic properties of the vessels of the MAH were also established (according to the resistivity index (for CA it was $0,72 \pm 0,01$ before - and $0,63 \pm 0,01$ after IC at the age of 25-44; $0,78 \pm 0,01$ before and $0,67 \pm 0,01$ after IC - at the age of 60-75 years) with correlation coefficients between VAS and RI of medium strength ($r=0,51$ and $0,5$) and a strong influence that was found when repeating a course of IF ($r=0,77$) at the age of 60-75 years. The use of the IF method was accompanied by an increase diastolic velocity of blood flow in the main arteries (with some age dependence) and a decrease in the systolic velocity was recorded in the age group from 25 to 44 years. The pathophysiological interpretation of such changes, according to the author, is a decrease of the resistance indicators of the main arteries of the head. In order to establish the significance and nature of the effect of IF on the neurodynamics of the brain and its possible connections with clinical characteristics, possible side effects from the central nervous system, a study of spontaneous and evoked bioelectrical activity of the brain was also conducted. The average spectral powers of the delta, theta, and alpha ranges of the EEG were taken into statistical processing. The software Fourier transformation was applied, generally recognized classifications of EEG types were used, and the presence of specific phenomena before and after interval feeding was also assessed. When analyzing the results of the study, the impact of IF on neurophysiological parameters and headache according to pain level was assessed. It was established that signs of disordered brain activity in patients with arterial hypertension and periodic headache were detected in 71.2% (according to the assessment of the preservation of the pattern of alpha activity of the brain), while the indicators of the development time of the cortical components of the evoked activity per flash (latent a period of 292,7 ms in patients with arterial hypertension and cephalgia and 260,5 ms in controls for a negative 3rd cortical component; $p<0,05$). A decrease in the percentage ratio of pathological EEG types to types with preserved alpha activity ($p<0,05$) compared to the control was revealed in the case of using the described method of IF. Intermittent fasting with a break in food intake for 24 hours once a week did

not reveal deterioration of neurophysiological indicators of the brain and significant clinical negative effects in the studied group of patients.

The obtained data and their analysis allow us to characterize the IF method as effective and safe, provided that contraindications are observed, with an efficiency of up to 75% in cephalgias caused by cerebral dyscirculation in patients with arterial hypertension. The main links of the influence of IF on cephalgia in hypertension have been established, it is a complex of factors: cerebral hemodynamics, neurodynamics and microcirculation. Thus, in the completed dissertation, on the basis of complex clinical-neurological, neuropsychological, instrumental studies, the theoretical and practical justification of the clinical-paraclinical characteristics of interval nutrition in patients with arterial hypertension and headache is provided, data are given on the purpose of using and the importance of some paraclinical methods research, thanks to which the possibility and effectiveness and safety of using the method of non-invasive intervention, namely - correcting the eating pattern or intermittent fasting in patients with headache and hypertension, are substantiated.

Key words: intermittent fasting, therapeutic fasting, intermittent feeding, arterial hypertension, headache, cephalgia, interval feeding, dopplerography of the main vessels of the head and neck, transcranial dopplerography, arterial hypertension, headache, cephalgia.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	7
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ	16
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИЧНИХ АСПЕКТІВ ГОЛОВНОГО БОЛЮ НА ТЛІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ	27
1.1 Головний біль, класифікації, основні проблеми діагностики та лікування	27
1.2 Артеріальна гіпертензія як можливий фактор головного болю	32
1.3 Інтервальне харчування як нефармакологічний неінвазивний метод інтервенції	36
1.4 Параклінічні методи діагностики, МРТ при головному болю у хворих з АГ	42
1.5 Стан церебральної гемодинаміки та біоелектричної активності, зорового викликаного відгуку головного мозку у хворих з АГ	44
РОЗДІЛ 2. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	47
2.1 Загальна характеристика обстежених хворих	47
2.2 Методи дослідження	52
2.2.1 Неврологічний статус	52
2.2.2 Нейропсихологічні методи	53
2.2.3 УЗДГ, транскраніальна УЗДГ	53
2.2.4 Електроенцефалографія, зорові викликані потенціали	55
2.2.5 Методи дослідження мікроциркуляторного русла, бульбарна біомікроскопія	55
2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження	56
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГРУПИ ТА ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОЛОВНОГО БОЛЮ	59

3.1	Характеристики неврологічного статусу та особливостей головного болю основної групи	59
3.2	Характеристики динаміки головного болю та побічні ефекти	61
РОЗДІЛ 4. СТРУКТУРНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ МАГ ТА МЦР У ХВОРИХ З ЦЕФАЛГІЯМИ ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ		67
4.1	Структурні та функціональні порушення магістральних артерій голови та шиї	67
4.2	Структурні та функціональні порушення мікроциркуляторного русла	76
РОЗДІЛ 5. СПОНТАННА ТА ЗОРОВА ВИКЛИКАНА АКТИВНІСТЬ, РЕЗУЛЬТАТИ СПІВСТАВЛЕНЬ З КЛІНІЧНОЮ ДИНАМІКОЮ ГОЛОВНОГО БОЛЮ		85
5.1	Спонтанна біоелектрична активність у хворих з АГ та головним болем	85
5.2	Викликана біоелектрична активність у хворих з АГ та головним болем	92
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.		98
ВИСНОВКИ		108
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ		110
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		111
ДОДАТКИ		133

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

- CI – Cognitive impairments (Довірчий інтервал)
- IR – Індекс резистентності
- MMSE – Mini-Mental State Examination (Коротка шкала психічних)
- OR – Odds ratio (Відношення шансів)
- PI – індекс пульсативності
- Vd – діастолічну швидкість кровотоку
- Vps – Пікова систолічна швидкість кровотоку
- АГ – Артеріальна гіпертензія
- АСБ – Атеросклеротична бляшка
- АСП – Абсолютна спектральна потужність
- АТ – Атеротромботичний підтип
- ББМС - Бульбарна біомікроскопія
- ВСА – Внутрішні сонні артерії
- ВСП – Відносна спектральна потужність
- ВЧТ - внутрішньочерепний тиск
- ВШ – Відношення шансів
- ГІБРГМ - гіперінтенсивність білої речовини головного мозку
- ГПМК – Гостре порушення мозкового кровообігу
- ГХ – Гіпертонічна хвороба
- ДІ – Довірчий інтервал
- ЕЕГ – електроенцефалографія
- ЗВП – Зорові викликані потенціали
- ЗМА – Задня мозкова артерія
- ЗСА – Загальні сонні артерії
- ІІ – Ішемічний інсульту
- КІМ – Комплекс інтима-медіа
- КП – Когнітивні порушення

КТ – Комп'ютерна томографія
МЦР – мікроциркуляторне русло
ОА – Основна артерія
ПМК – порушення мозкового кровообігу
СМА – Середні мозкові артерії
СМР – спинно-мозкової рідини
СТХ – синдром Голосе - Ханта
ТІА – Транзиторна ішемія атака
ТПЗ – Транзиторні порушення зору
ТСЦЗ – товщина сітківки в центральній зоні
ТЦІ – транзиторна церебральна ішемія
ТЧ – Тім'яні частки
функцій)
ХА – Хребцева артерія
ЦА – Церебральний атеросклероз
ЦВЗ – Цереброваскулярні захворювання
ЦД – Цукровий діабет

ВСТУП

Епізоди короткострокового головного болю відчуває практично кожна людина і для 50% дорослого населення це відбувається систематично [66, 75, 79, 84-85, 92, 104, 134, 143-144, 159]. Головний біль є наслідком багатьох чинників. Існує більш ніж 150 різних захворювань, які можуть проявлятися вираженим цефалгічним синдромом.

Класифікація: За головний біль вважаються будь-які почуття болю і дискомфорту, що локалізуються в області голови [159]). Будь-який головний біль поділяються на дві великі групи: первинний та вторинний (симптоматичний). Первинні головні болі зустрічаються більш часто і становлять до 90-98% усіх форм цефалгій. Діагноз первинного головного болю встановлюється тоді, коли анамнез, клінічне неврологічне обстеження і додаткові параклінічні дослідження не виявляють органічної причини цього болю, таким чином виключається діагноз вторинного головного болю. Термін "вторинний головний біль" використовується для станів, які є наслідком соматичних хвороб.

Класифікація (міжнародного комітету головного болю 2-го перегляду) надана у огляді літератури. Найбільш частими типами головного болю є первинні: мігрень, головний біль напруги, краніальні невралгії (нейропатії, больові синдроми ураження черепних нервів) та інші головні болі [159].

До вторинних типів ГБ відносять такі, що обумовлені певними розладами інших систем, включно судинної. Вторинні типи головного болю можуть бути так званим «червоним прапорцем» суттєвої загрози [66, 75, 85, 92, 104, 134, 143-144, 159], що пов'язані з травмою голови та/або шиї, обумовлені судинним або не-судинним розладом, пов'язані з прийомом речовин або їх відміною, обумовлені інфекцією, розладом гомеостазу, порушеннями в областях черепа, шиї, очей, вух, носа, синусів, зубів, рота або іншої структури обличчя, обумовлені психічними розладами. Вторинні типи головного болю (васкулярний, лікворно-гіпертензійний, посттравматичний та інші), можуть бути показником небезпечного для життя

захворювання та потребує негайного обстеження і лікування, тобто є «червоними прапорцями» [85, 92, 104, 134, 159].

Хронічний біль, що періодично повторюється, додає хворому страждання, знижує розумову та фізичну працездатність, негативно впливає на відношення у сім'ї, погіршує якість життя, в зв'язку з чим. являє собою серйозну медико-соціальну проблему. Хронічний головний біль не є діагнозом. Цим терміном позначають головні болі, які виникають у хворого більше 15 днів на місяць і тривають не менше 3-х місяців та включає як первинні так і вторинні типи головного болю. Епізоди головного болю короткострокового характеру бувають практично у кожній людині, для половини дорослого населення це відбувається систематично.

Однією з патологій з основним проявом – «головний біль» є мігрень. Розповсюдженість ГБ при мігрени за різними оцінками є такою [58, 85, 159]:

- ✓ У 18-25 % жінок - мігрень
- ✓ У 6-10 % чоловіків - – мігрень
- ✓ Біля 5% жінок мають ГБ більше, ніж 15 днів на місяць
- ✓ Відомо, що понад 112 млн днів на рік втрачено тільки у США
- ✓ Втрати становлять більше, ніж - \$ 13 млрд на рік
- ✓ Більшість пацієнтів мігрени не отримують належну допомогу і не

мають точного діагнозу.

Головний біль при мігрени відповідає критеріям гострих, невідкладних станів, потребує термінової діагностики, диференціальної діагностики та лікування. При мігрени доволі деталізовано розроблені рекомендації лікувального харчування, що можуть зменшити частоту нападів, ефективність таких рекомендацій доведена і широко представлена і відомих настановах. Порівняно з васкулярними типами головного болю у пацієнтів з хронічними порушеннями мозкового кровообігу масив наукової інформації суттєво менший. Окрім загальновідомих рекомендацій по нормалізації маси тіла, виключення шкідливих видів їжі, збільшення рослинної частки у харчуванні деталізованих рекомендацій не існує відносно особливостей харчування в залежності від стану церебральної гемодинаміки, не враховано вплив

порушень гемодинаміки у пацієнтів з ознаками венозної мозкової гемодисциркуляції та супутніх порушень шлунково-кишкового тракту.

Вплив факторів харчування на цефалгії вивчався переважно у відношенні мігрені, особливо, як можливий тригер нападу [29, 58, 85, 100-101, 176]. Так, алкоголь (особливо червоне вино і пиво), шоколад, кофеїн, сири, консерванти для харчових продуктів з нітратами та нітритами, глутамат натрію (MSG) і штучні підсолоджувачі були ідентифіковані, як тригери мігрені з частотою від 10 до 64% залежно від популяції і методології дослідження.

При васкулярних типах головного болю вивчення тригерів не є актуальним, на відміну від характеру та ритміки харчування. В даний час відомі дані, що зв'язують короткострокове голодування (синоніми - інтервальне харчування (IX), *intermittent fasting*) і нормалізацію багатьох фізіологічних показників, маси тіла з редукцією васкулярних за типом цефалгій [31, 57, 66, 85, 92, 137], що є актуальним і розглядається, як альтернативна терапія з низьким рівнем ризику. Відомо, що у лабораторних щурів IX або обмеження прийому їжі виявляє благотворний вплив на функціональні результати в експериментальних моделях широкого спектра вікових розладів, включаючи діабет, серцево-судинні захворювання, рак і неврологічні розлади, такі як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона і інсульт [30, 66, 75, 108, 123, 176, 177,]. Дослідження IX, наприклад, обмеження енергії 60% на 2 дні на тиждень або через день) і обмежене за часом годування (TRF; обмеження добового періоду прийому їжі) до 8 ч-менш) у людей з нормальною і надмірною вагою продемонструвало ефективність у зниженні ваги [5] і поліпшення таких показників здоров'я, як резистентність до інсуліну і зниження факторів ризику серцево-судинних захворювань [3, 106, 110, 117-118, 121].

Рандомізовані контрольовані клінічні випробування IX (IF) в порівнянні з «*rough fasting*» (PF) і ізоенергетичним безперервним обмеженням енергії у людини встановило деякі переваги IX в поліпшенні загального стану здоров'я, а також в профілактиці і лікуванні основних захворювань старіння [111, 118]. Брак клінічних досліджень по вивченню ефектів IF, пов'язаний, в тому числі, з психологічними, економічними факторами, відносною складністю реалізації і контролю IX, що

визначає фактично недостатню інформацію в даній області. Особливості харчування, як тригер різного за типом головного болю, традиційно досліджувався переважно у відношенні мігрені. Наявність будь-якого конкретного дієтичного триггеру у пацієнтів з мігренню варіюється від 10 до 64% залежно від популяції і методології дослідження [157].

Відомо, що деякі продукти викликають головний біль протягом години, а інші - протягом 12 годин після прийому всередину. Алкоголь (особливо червоне вино і пиво), шоколад, кофеїн, молочні продукти, такі як сири, консерванти для харчових продуктів з нітратами та нітритами, глутамат натрію (MSG) і штучні підсолоджувачі, були вивчені в минулому як тригери мігрені. В даний час з'являються докази, що зв'язують короткострокове голодування і нормалізацію ваги з редукцією васкулярних головних болів, такі рекомендації можуть допомогти лікарям рекомендувати альтернативну терапію з низьким рівнем ризику. Існують факти, що викривають наявність тісного поєднання надлишкової ваги та головного болю, венозної дисциркуляції та головного болю, порушень схем харчування як у бік перевищення нормативів, так і навпаки та головного болю. Так, відомі факти про суттєву динаміку головного болю при короткостроковому голодуванні, але невідомо, чи є така рекомендація обґрунтована для пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), хронічними порушеннями мозкового кровообігу (ХПМК) або у людей літнього віку. Актуальність проведеного дослідження базується на викладених фактах і положеннях. Планована тема стосується критеріїв вибору рекомендацій і оцінки ефективності і безпеки таких рекомендацій, що є безсумнівною актуальністю даної теми дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб Дніпровського державного медичного університету на тему: «Порушення нервової системи при пароксизмальних, нейроімунологічних та цереброваскулярних захворюваннях», № держреєстрації: 0119U104025, строки виконання - 2019-2022 рр. Автор є співвиконавцем роботи. У рамках зазначеної теми автором проведено

планування (спільно з науковим керівником), підбір, комплексне обстеження, обробка даних, лікування та динамічне спостереження за пацієнтами.

Мета роботи: Встановлення критеріїв ефективності та безпеки комплексного лікування, що включає неінвазивний нефармакологічний метод інтервального харчування (обмеження прийому їжі на 16 та/або 24 години) при періодичному головному болю у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, та значення доплерографічних, нейрофізіологічних методів при його застосуванні.

Завдання дослідження:

1. Вивчити неврологічний статус, спектр неврологічних порушень, клінічні особливості головного болю у хворих з артеріальною гіпертензією.
2. Визначити структурні порушення магістральних артерій голови та стан інтракраніальною кровообігу у хворих, класифікувати порушення та визначити їх динаміку при застосуванні інтервального харчування.
3. Встановити значення і характер впливу функціональних і структурних порушень магістральних та інтраніальних артерій та стану венозного відтоку на характеристики головного болю.
4. Виділити ключові характеристики церебральної гемодинаміки у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та періодичним головним болем і оцінити їх динаміку при інтервальному харчуванні.
5. Оцінити структуру нейрофізіологічних порушень, характеристики кіркової викликаної активності в тому рахунку, звязки з церебральною гемодинамікою та інтервальним харчуванням.
6. Надати практичні клінічні та пара-клінічні критерії ефективності та безпеки даного виду терапії.

Об'єкт дослідження – пацієнти з артеріальною гіпертензією та періодичним головним болем.

Предмет дослідження – клінічні, нейрофізіологічні та доплерографічні характеристики кровообігу та нейродинаміки головного мозку.

Методи дослідження – клініко-неврологічний, нейропсихологічний (дослідження когнітивних функцій за допомогою короткої шкали оцінки психічного

стану – MMSE), нейрофізіологічний (електроенцефалографія головного мозку, зорові викликані потенціали), метод ультразвукового дослідження судин (магістральних артерій голови, транскраніально, доплерографічно), інтервенційний – застосування модифікації режиму харчування – інтервального харчування, статистична обробка даних.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного, пара-клінічного інструментального досліджень було надано теоретичне та практичне обґрунтування клінічних та пара-клінічних особливостей пацієнтів з артеріальною гіпертензією та головним болем, наведені дані щодо ефективності і безпеки застосування методу неінвазивного нефармакологічного впливу, а саме корегування паттерну харчування у даних хворих з застосуванням інтервального харчування.

Встановлено основні ланки впливу ІХ на цефалгії при АГ, це є комплекс факторів: церебральна гемодинаміка, нейродинаміка та мікроциркуляція. Доведено ефективність 24-годинного ІХ за критерієм зменшення показників візуальної аналогової шкали болю на 2 або більше балів у 75,3% пацієнтів, порівняно з 16 – годинним типом ІХ.

Встановлено, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та періодичним головним болем виявляються порушення структури магістральних артерій голови, переважно у вигляді потовщення інтіма–медіа до 1,4 мм у 62,7% у віці 25-44 рр; у 71,4% у віці 45-59; та у 51% у віці 60-75 рр., суттєві функціональні зміни кровообігу та локальні потовщення ІМ у старших вікових групах, що потребує додаткової оцінки ризику.

Виявлено зв'язки між ступенем функціональних порушень кровотоку та нейрофізіологічними змінами і головним болем, при цьому вплив інтервального харчування на гемодинаміку полягає переважно у зростанні діастолічної швидкості потоку у магістральних артеріях (з віковими залежностями) та зниження систолічної швидкості у віковій групі 25-44 років, залежність змін кровотоку та цефалгій (за зменшенням показників візуальної аналогової шкали болю на 2 або більше балів) встановлена у 75,3% пацієнтів.

У пацієнтів з окресленою вище патологією виявляються ознаки порушення активності головного мозку (у 71,2% пацієнтів (за параметрами збереженості паттерна альфа активності)) та порушення показників часу розвитку кіркових компонентів викликаної активності на спалах (292,7 мс у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цефалгіями та 260,5 мс у контролі, з $p < 0,05$). При цьому доведено, що при застосуванні інтервального харчування спостерігалось зменшення процентного відношення патологічних типів ЕЕГ до типів зі збереженою альфа – активністю ($p < 0,05$).

Не встановлено суттєвих клінічних та пара-клінічних побічних ефектів ІХ (з суб'єктивних причин припинили 24-годинне ІХ 16,76%; 16 – годинне – 6,49%), що дозволяє характеризувати метод як ефективний та безпечний за умови дотримання протипоказань, з ефективністю до 75 % при цефалгіях, зумовлених церебральною дисциркуляцією у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Практичне значення отриманих результатів. Проведені дослідження дозволили визначити комплекс діагностично-терапевтичних заходів, які допомогли оптимізувати тактику ведення пацієнтів з даною патологією.

На цій підставі надано рекомендації щодо проведення ІХ у пацієнтів з АГ та ГБ, з очікуваною оцінкою ефективності інтервального харчування за візуальною аналоговою шкалою болю до 75% при 24-годинному типі ІХ. Встановлено, що у пацієнтів з АГ та періодичним головним болем ефективність 24 - годинного за типом ІХ була вищою порівняно з 16-годинним, що можливо враховувати при планування схеми терапевтичних заходів. На підставі того, що негативні клінічні побічні ефекти 24-годинного ІХ (суттєві зміни артеріального тиску, синкопальні стани), не супроводжують ІХ в групі пацієнтів з окресленою патологією, можливо безпечні рекомендації щодо застосування методу при дотриманні критеріїв виключення.

Рекомендовано в практичній діяльності забезпечити моніторинг функціональних порушень церебрального кровотоку та нейрофізіологічних показників за методами УЗДГ та УУГ і ВП внаслідок виявлених зав'язків змін даних цих досліджень з періодичним головним болем.

Рекомендовані критерії оцінки ефективності ІХ - зростання діастолічної швидкості потоку у магістральних артеріях та зниження систолічної швидкості (у віковій групі 25-44 років). Також моніторинг і оцінка ефективності ІХ може включати застосування ВАШ [51] болю поряд з параклінічними методами ЕЕГ та ЗВП, критерієм ефективності при застосуванні інтервального харчування є редукція патологічних типів ЕЕГ до типів зі збереженою альфа – активністю ($p < 0,05$) та зменшення часу кіркової відповіді при реєстрації ЗВП.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в роботу відділення неврології КП «Міська лікарня №16» ДМР, КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова ДОР» та ДУ «Український державний НДІ медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України». Впровадження підтверджуються відповідними актами.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою роботою здобувача та представляє власне спостереження. Автором особисто проведені інформативно-патентний пошук, аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи, розроблено дизайн дослідження, спільно з науковим керівником розроблені мета та завдання дослідження. Самостійно проведено детальне клініко-неврологічне та параклінічне і нейропсихологічне обстеження хворих з АГ та головним болем. Дисертантом самостійно проведені комп'ютерна електроенцефалографія, за безпосередньої участі автора проведені ультразвукова доплерографія екстра- та інтракраніальних судин. Дисертантом самостійно створено базу даних, проведені математична обробка та статистичний аналіз результатів дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації, підготовлені до друку наукові праці, написані всі розділи дисертації, анотація, висновки та практичні рекомендації, забезпечила впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. Матеріали та ідеї співавторів не використовувалися.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень були представлені на конференція Proceedings of VI International Scientific and Practical Conference Vancouver, Canada 2-4 February 2022 та The 16th International scientific and practical conference “Modern directions of scientific research development” (September 7-9, 2022) BoScience Publisher, Chicago, USA. 2022.

Апробації дисертації у складі завід. кафедри внутрішньої медицини 3 ДДМУ д.мед.н., професора Ханюкова О.О. (Наказ № 82-н від 14 жовтня 2022 р., голова засідання) та співробітників кафедр: неврології; фармакології; медико-соціальної експертизи ФПО; внутрішньої медицини №2 і фтизіатрії та професійних хвороб, клінічної імунології і клінічної фармакології, нервових хвороб та нейрохірургії ФПО; психіатрії, наркології і медичної психології, соціальної медицини, громадського здоров'я і організації охорони здоров'я Дніпровського державного медичного університету пройшла 18.10.2022 р. (протокол №3).

Публікації. Результати дисертаційного дослідження опубліковані у 7 наукових працях, з них 4 статті (3 - у наукових фахових виданнях, що відносяться до міжнародної наукометричної бази «Web of Science», та до наукових фахових виданнях України, 1 - у іноземних наукових періодичних виданнях, що індексовані у міжнародних наукометричних базах, 1 патент на корисну модель, 2 тези у матеріалах конгресів та конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 145 сторінках машинопису і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 11 рисунками та 13 таблицями. Список літератури містить 179 джерел (17 кирилицею та 162 латиницею).

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИЧНИХ АСПЕКТІВ ГОЛОВНОГО БОЛЮ НА ТЛІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

1.1 Головний біль, класифікації, основні проблеми діагностики та лікування

Класифікація (міжнародного комітету головного болю 2-го перегляду):

I. Первинні головні болі

1. Мігрень

2. Головний біль напруги

3. Кластерні (пучкові) та інші тригемінальні (автономні) цефалгії

4. Інші первинні головні болі: (колючий (stabbing) ГБ, кашлевий ГБ при фізичній напрузі, ГБ, пов'язаний з сексуальною активністю, ГБ гіпнічний (hypnic headache), громоподібний ГБ (thunderclap headache), гемікранія контінуа (hemicrania continua), новий щоденний персистуючий головний біль (New daily-persistent headache (NDPH))

II. вторинні головні болі

1. Головні болі, пов'язані з травмою голови та/або шиї

2. Головні болі, пов'язані з ураження судин в черепному і шийному відділі хребта та інші.

3. Головні болі, пов'язані з несудинними ураженнями,

4. Пов'язані з різними речовинами або їх відміною,

5. Головні болі, пов'язані з інфекціями

6. Головні болі, пов'язані з порушеннями гомеостазу

7. Головні і лицьові болі, пов'язані з порушенням структур черепу, шиї, очей, вух, носової порожнини, пазух, зубів, роту або інших структур черепа

8. Головний біль пов'язаний з психічними розладами

III. Краніальні невралгії, центральні та первинні лицьові болі та інші головні болі

1. Краніальні невралгії, центральні чинники лицьової болі

2. Інші головні болі, черепні невралгії, центральні або первинні лицьові болі.

Примітка 1: Класифікація є ієрархічно структурованою, в кожному конкретному випадку необхідно вирішити, наскільки докладним повинен бути встановлений діагноз. Складність діагностики коливається від 1 до 4-го рівня. Діагностики рівня 1 дає уявлення про групу, яка включає цефалгічний синдром. Наприклад, "Мігрень" або "Головний біль напруги" (рівень кодування 1). За потребою можна використовувати кодування наступних ієрархічних рівнів.

1.1.1. Етіопатогенез. Залежить від типу головного болю, описаний у наступних підрозділах посібника. Загальна методика діагностики головного болю (всі типи головного болю). Анамнез головного болю.

Потрібно встановити: початок (гострий, асоціація з травмою голови та шиї), попередні напади (прогресування симптомів), тривалість атак (до 3 годин, більше 4 годин, безперервний) і кількість днів на місяць або на тиждень;

Локалізація (односторонній двосторонній, лобовий, періорбітальний, потиличний; асоціація з шийним болем).

Пов'язані симптоми (нудота, блювота, світлобоязнь, phonophobia, кон'юнктивальна ін'єкція або ринорея)

Провокуючі фактори (стрес, поза, кашель, навантаження, напруга шиї при русі, біль щелепи, і т. ін.). Тяжкість болю і вплив діяльності.

Ліки при гострому ГБ та профілактичні ліки, які приймав в минулому і відповідь на ці ліки, побічні ефекти.

Умови, які можуть вплинути на вибір лікування (безсоння, депресія, тривога, гіпертонічна хвороба, астма і хвороби серця або інсульт).

Обстеження включає: скринінгове неврологічне обстеження, обстеження шиї; скронево-нижньощелепних розладів, вимірювання кров'яного тиску.

Скринінгове неврологічне дослідження:

1. Загальна оцінка ментального статусу
2. Черепних нервів: очне дно, дослідження окорухових нервів, зіниці, полів зору, мимічної мускулатури.
3. Оцінка м'язової сили, наявність парезів кінцівок, симетричність рефлексів, координаторна сфера.
4. Оцінка ходи, включно за прямою лінією (tandem gait)

Дослідження ший - постановка ший і діапазон рухів, пальпація м'язів.

Поглиблене неврологічне дослідження повинно бути додано, якщо виявлено та/або ненормальні ознаки/симптоми на скринінгу, наприклад, дизартрія призведе до більш детальної оцінки каудальної групи черепних нервів; асиметрія рефлексів призведе до оцінки підошовної відповіді тощо.

Дослідження скронево-нижньощелепних розладів. У хворих з пов'язаними з щелепою скаргами фізичне обстеження повинно включати клінічну оцінку рухів щелепи та пальпацію жувальних м'язів.

1.1.2. Вторинні головні болі Потребують діагностики соматичної або церебральної патології для вирішення спрямованості етіологічно-орієнтованого лікування (хірургічне лікування пухлини, гідроцефалії, антибіотико-терапія бактеріальних запальних захворювань та інше).

Деякі поширені види такого типу болі:

Цервікогенні цефалгії слід розглядати у пацієнтів з білью в ший і при потиличному головному болі, коли біль поглиблюють рухи шиєю або стійко змінена поза ший і є аномалії при її обстеженні (ненормальний рух, м'язовий тонус). Якщо головний біль виникає після травми ший і зберігається протягом більше 3 місяців, слід використовувати термін "хронічний біль внаслідок до хлистовою травми". Цервікогенний головний біль: Лікування: лікувальна фізкультура, програми, засновані на оцінці відповідним кваліфікованим медичним персоналом можуть бути розглянуті.

М'яка мануальна терапія або мобілізація шийного відділу хребта -застосування фізичної сили для суглобів хребта в пасивному діапазоні руху, не пов'язане з тягою,

може розглядатися у веденні хворих з цервікогенним головним болем. Пацієнти з мігренню часто скаржаться на дискомфорт у шиї під час головного болю. Ці видається, є вторинними по відношенню до болю при мігрень і не обов'язково вказує на розлади шиї. Слід встановлювати пост-травматичний головний біль, коли він починається протягом 7 днів після травми голови. Це може статися, навіть після легкої черепно-мозкової травми. Якщо головний біль зберігається протягом більш ніж 3 місяці, це має назву - хронічний пост-травматичний головний біль. Вторинний головний біль у скронево-нижньощелепній області або скронево-нижньощелепний розлад – діагностується у пацієнтів з головним болем і/або лицьовим болем, якщо є болісність щелепи при натисканні, є блокування щелепи, порушення тону жувальних м'язів або обмеження руху нижньої щелепи.

Лікувальна фізкультура, програми, засновані на оцінці відповідним кваліфікованим медичним персоналом, можуть бути розглянуті для пацієнтів з таким станом. Діагностика і нейровізуалізація при гострих ургентних випадках:

Надзвичайні «червоні прапори» (діагностичні завдання повинні бути вирішені негайно). Блискавичний головний біль: початок - сильний раптовий головний біль (секунди, до 1 хвилини від початку до піку інтенсивності). Пацієнтам з сильним раптовим головним болем (блискавичний головний біль) має бути терміново проведена комп'ютерна томографія (КТ) для негайного виключення субарахноїдального крововиливу. Якщо субарахноїдальний крововилив не виявлено при КТ скануванні, інші дослідження (наприклад, спинномозкова пункція) можуть бути необхідними. Диференційна діагностика для такого головного болю включає в себе артеріальне розслоєння, тромбоз дурального синусу, гіпофізарний інсульт і стеноз кровоносних судин головного мозку.

Головний біль з лихоманкою і ригідністю м'язів шиї (meningismus): хворий з підозрою на бактеріальний менінгіт повинен бути шпиталізований негайно у приймальне відділення з проведенням КТ і спинномозкової пункції. Антибактеріальну терапію не слід затримувати при цих дослідженнях.

Набряк диска зорового нерву (ДЗН) у пацієнтів зі зміненим рівнем свідомості та/або фокальними ознаками порушень: існує вірогідність тенторіальної герніації

(вклинення). Пацієнти мають бути доставлені негайно у приймальне відділення де можливо проведення нейровізуалізації та є спеціальні ресурси для дослідження та лікування.

Гостра закрито-кутова глаукома (ГКГ): пацієнти з головним болем і симптомами ГКГ (ареактивність зіниці, гостре запалення очей і з біллю нудотою) мають надсилатися відразу до офтальмолога або приймального відділення для вимірювання внутрішньо-очного тиску і початку лікування.

Urgent Red Flags [66](потрібне обстеження та втручання від годин до доби). Ознаки системних захворювань у хворих з новим приступом головного болю: у пацієнтів з ГБ та системними хворобами (рак, вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) тощо) вимагають термінової консультації спеціаліста та/або досліджень. Початок головного болю у пацієнтів старше 50 років та ознаками темпорального артеріїту Такаясу (кульгавість щелепи, мінуща втрата зору і т.д.) повинні бути терміново досліджені (швидкість осідання еритроцитів [ШОЕ], С-реактивний білок [CRP], і якщо вказується, біопсії темпоральної артерії) і може вимагати консультацій спеціалістів та раннього призначення кортикостероїдів. набряк ДЗН у хворого без фокальної неврологічної симптоматики: у пацієнтів з набряком ДЗН (papilloedema), нормальним рівнем свідомості і відсутністю фокальної неврологічної симптоматики може мати місце доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (псевдотумор мозку). Вони повинні бути терміново обстежені з нейровізуалізацією. Рекомендована спинномозкова пункція для вимірювання тиску спинномозкової рідини (CSF). Подальше дослідження може знадобитися для диференціальної діагностики із тромбозом церебрального венозного синуса. У пацієнтів похилого віку з розвитком головного болю і підгострими когнітивними змінами: може бути під підозрою підгостра або хронічна субдуральна гематома. Анамнез травми голови не завжди присутній. Вони вимагають терміново огляду спеціаліста і/або нейровізуалізації. За даними різних епідеміологічних досліджень, головний біль спостерігається у 80 % працездатного населення європейських країн. З них у 16% пацієнтів – діагностується мігрень. Це пароксизмальний стан, що прооявляється нападами пульсуючого головного болю в одній половині голови, переважно в очно- лобно-скроневій ділянці,

або двобічної локалізації, який супроводжується найчастіше нудотою, блювотою, фотофобією та фонофобією. За даними різних авторів, розповсюдженість мігрені складає від 5% до 25%. Жінки хворіють у 2-3 рази частіше, ніж чоловіки, є спадково зумовленим захворюванням. Провокувати напади мігрені можуть зміни погодних умов, фізичні навантаження, а також нерегулярне приймання їжі, частіше у вигляді голодування або приймання деяких харчових продуктів, збагачених тіраміном (какао, шоколад, горіхи, сир, цитрусові, копченості та ін.). При цьому амінокислота- тірамін зв'язує фермент моно-амінооксидазу та викликає зміни судинного тону (ангіоспазм). Провокатором болю може бути алкоголь (особливо червоне вино, пиво, шампанське), куріння, жіночі статеві гормони, зміна сну у вигляді недосипання або пересипання.

1.2 Артеріальна гіпертензія як можливий фактор головного болю

Судинні захворювання мозку або ЦВЗ (терміном ЦВЗ визначається група захворювань, які є різними за етіологією та перебігом), яка займає провідне місце серед уражень нервової системи, є частою причиною смерті, тимчасової або стійкої втрати працездатності, викликаючи драматичні соціальні й економічні втрати [12, 25, 37-38, 40, 72, 78, 144, 149, 165-166].

Класифікація ЦВЗ За МКХ-10 [56]: до ЦВЗ (I60-694, відносять крововиливи та ішемії у мозку: субарахноїдальний крововилив (I60), паренхіматозний крововилив у мозок ((I61), епі- та субдуральні); інфаркти мозку (I.63, включені закупорка і стеноз церебральних і прецеребральних артерій) та деякі інші ЦВЗ: церебральний атеросклероз (I67.2), прогресуюча судинна лейкоенцефалопатія (I67.3), гіпертензивна енцефалопатія (I67.4) цереброваскулярна хвороба неуточнена (I67.9) та деякі інші.

В міжнародній класифікації захворювань 11 перегляду [57] для ЦВЗ дано опис рубрики *hypoxic-ischaemic encephalopathy* та наслідків порушень мозкового кровообігу [59]. Також означені терміни «*cerebrovascular diseases*», «*silent cerebral infarcts*», «*lacunar syndromes*», «*late effects of cerebrovascular disease*» [59]. Нові

терміни мають консенсус і краще описують патофізіологію, поєднання повної та неповної транзиторної церебральної ішемії (ТЦІ), аноксії та гіпоксії [59].

Стосовно артеріальної гіпертензії відомо, що це є одна з найбільш частих причин виникнення порушень мозкового кровообігу геморагічного та ішемічного характеру [2, 16, 23, 31, 41, 45, 48, 49-50, 54, 63, 79, 82-84, 103, 149, 157, 160, 175]. Далі наводимо сучасні класифікації, діагностичні та лікувальні алгоритми АГ у відповідності до рекомендацій міжнародних організацій та керівництв, рекомендації ВООЗ, Європейського товариства гіпертензії і йського Європейського товариства кардіологів - Глобальні рекомендації Міжнародного товариства з артеріальної гіпертензії, 2020) [31, 41, 45, 56-57, 66-67, 83, 85, 137]. В узагальненому вигляді з урахуванням джерел класифікація АГ виглядає так:

Змішана форма, при якій підвищується як систолічний, так і діастолічний тиск. Рідше виникає ізольована АГ - підвищення лише одного з видів тиску. Остання форма характерна для пацієнтів похилого віку.

За етіологією виникнення виділяють 2 типи артеріальної гіпертензії:

Первинні - ідіопатична або есенціальна, причина якої не може бути встановлена. Рахується до 90% випадків. Діагноз первинної АГ встановлюють при виключенні всіх можливих причин підвищення АД.

Вторинні - це симптом хвороби, а не самостійної нозології, тобто є причина підвищення показників АГ. Всі артеріальні гіпертензії розділяли (до 2020 року, до появи «Глобальних рекомендації Міжнародного товариства з артеріальної гіпертензії», 2020 р.) [41, 45, 83] на 3 ступені залежно від рівня АТ: Оптимальний АТ - сАТ <120, дАД; Нормальне - відповідно <120-129 / 80-84 мм.рт.ст.; Високе нормальне - сАТ знаходиться в межах 130-139 мм.рт.ст, а ДАТ - 85-89 мм.рт.ст.; I ступінь - 140-159 / 90-99 мм.рт.ст.; II ступінь - підвищення сАТ від 160 до 179 і дАД від 100 до 109 мм.рт.ст.; III ступінь - сАТ від 180 і >, дАТ > 110 мм.рт.ст.;

Класифікація за стадіями захворювань:

I стадія - ураження органів-мишенів не спостерігається; II стадія - порушення функціонування одного або кількох органів-мишенів; III стадія - множинне уражень органів-мишенів з асоційованими клінічними захворюваннями. Види ізольованої

артеріальної гіпертензії: систолічна - верхній тиск більше 141, нижній - менше 89, діастолічне - верхній тиск в нормі, нижній більше 91. Форми артеріальної гіпертензії відповідно до рівнів підвищення АТ: м'яка АГ - відповідає I ступеню підвищення АТ; помірна АГ - відповідає II ступеню підвищення АТ; тяжка АГ - відповідає III ступеню підвищення АТ.

Нові визначення та класифікація АГ (Глобальні рекомендації Міжнародного товариства з артеріальної гіпертензії, 2020 р.) [41]. Пропонується виділяти два ступеня АГ. Поріг нормального АТ залишається у межах <130-139/85-89 мм рт. ст., але виділяються тільки два ступеня АГ, адже всі випадки, коли артеріальний тиск (АТ) вище ніж 160/100 мм рт.ст., вже уособлюють високий ризик серцево-судинних ускладнень.

З урахуванням цього, стратифікацію ризиків у пацієнтів з АГ також спрощено (табл. 1.1-1.2).

Таблиця 1.1

Класифікація гіпертензії на основі вимірювання офісного АТ

Категорія	Систолічний АТ (мм рт.ст.)		Діастолічний АТ (мм рт.ст.)
Нормальний	< 130	і/або	< 85
Високий	130-139	і/або	85-89
1-й ступінь АГ	140-159	і/або	90-99
2-й ступінь АГ	160-170	і/або	100-109

Відомо, що для пацієнтів з АГ дуже важливо при визначенні ризику враховувати наявність уражень органів-мішеней. Тож, за новими / спрощеними рекомендаціями, високий ризик не потребує диференціації на «високий» або «дуже високий», адже це майже не впливає на підходи. На підставі декількох якісних досліджень [5, 10, 12, 24, 42, 63, 82, 84, 127, 160] можливо стверджувати, що патологічні зміни судин перших двох структурно-функціональних рівнів артеріальної системи мозку, до яких відносяться магістральні артерії голови, екстрацеребральні і

великі інтрацеребральні артерії беруть участь у патогенезі порушень кровообігу незаперечно. Що стосується третього структурно-функціонального рівня, або судин мікроциркуляторного русла (МЦР) - артеріол, капілярів і венул, на рівні яких здійснюються метаболічні процеси в мозку, то характер і поширеність їх змін при НМК, обумовлених АГ, вивчені слабо [5, 24, 153, 160, 179].

Таблиця 1.2

Критерії гіпертензії на основі офісного вимірювання, домашнього й амбулаторного моніторування АТ

Моніторування	САТ/ДАТ, мм рт.ст.
Офісний АТ	≥ 140 і/або ≥ 90
Амбулаторне моніторування АТ	
Середній протягом 24 годин	≥ 130 і/або ≥ 80
Середній денний (протягом періоду неспанья)	≥ 135 і/або ≥ 85
Середній (протягом сну)	≥ 120 і/або ≥ 70
Домашнє моніторування	≥ 135 і/або ≥ 85

Примітка. За T.Unger, et al.2020 international Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines.

За даними магнітно-резонансної томографії, саме патологія дрібних внутрішньо-мозкових судин, включаючи судини МЦР, що супроводжується порушенням проникності гематоенцефалічного бар'єру, грає ключову роль у виникненні при АГ як вогнищевих пошкоджень мозку - крововиливів [42, 84, 125, 127] і лакунарних інфарктів (ЛІ), так і дифузних змін білої речовини півкуль, що виявляються при нейровізуалізації у вигляді феномена лейкоареозе [37, 42, 63]. У зв'язку з цим, наслідки ПМК, що пов'язані з АГ, трактуються в даний час як маркери патології дрібних інтрацеребральних артерій і позначаються терміном «cerebral small vessel disease» [127, 160]. Ці новітні дані повністю узгоджуються з результатами патоморфологічних досліджень мозку у випадках з гіпертонічними ПМК, які

дозволили розробити концепцію пато- і морфогенезу гіпертонічної ангіоенцефалопатії [10, 63, 82, 84, 127, 160]. Поряд з цим виявлена активна проліферація клітинних елементів стінок мікросудин з формуванням мікросудинних мальформацій з множинними отворами, які є ознакою адаптивних змін МЦР при АГ, що розвинулися при ішемічно-гіпоксичному ушкодженні мозку внаслідок редукції кровотоку по артеріях, які зазнали різких деструктивних змін з супутнім стенозом і облітерацією [14, 17, 28]. Було показано, що можливо розділити виявлені зміни МЦР на хронічні, які виникли до інсульту, і гострі, що виникли протягом інсульту. До хронічних змін відносять фіброз і потовщення стінок капілярів і інших мікросудин зі звуженням, запуснінням і облітерацією їх просвітів, що можна розцінити відповідно як зниження і втрату їх функцій [160].

1.3. Інтервальне харчування як нефармакологічний неінвазивний метод інтервенції

Відомі численні результати досліджень впливу ІХ на загальний стан пацієнтів, а не тільки на головний біль. Так, у дослідженні [61] проведено 12-тижневе рандомізоване контрольоване дослідження для оцінки впливу ІХ на антропометричні показники, «склад тіла», функцію печінки, сироваткові ліпіди, метаболізм глюкози та маркери запалення у пацієнтів з жировою дегенерацією печінки (non-alcoholic fatty liver disease - НАЖДП). У групі ІХ (n = 21) зменшилися маса тіла ($86,65 \pm 12,57$ - $82,94 \pm 11,60$ кг), індекс маси тіла ($30,42 \pm 2,27$ - $29,13 \pm 1,95$ кг/м²), окружність талії ($103,52 \pm 6,42$ - $100,52 \pm 5,64$ см), жирова маса ($26,64 \pm 5,43$ - $23,85 \pm 5,85$ кг), фіброз ($6,97 \pm 1,94$ - $5,58 \pm 1,07$ кПа), бали стеатозу/САР ($313,09 \pm 25,45$ - $289,95 \pm 22,36$ дБ/м), аланінамінотрансфераза ($41,42 \pm 20,9$). $28,38 \pm 15,21$ Од/л), аспартатамінотрансфераза ($34,19 \pm 10,88$ - $25,95 \pm 7,26$ Од/л), тригліцериди ($171,23 \pm 39,88$ - $128,04 \pm 34,88$ мг/дл), високочутливий С-реактивний білок ($2,95 \pm 0,62$ - $2,40 \pm 0,64$ мг/л), а значення цитокератину-18 ($1,32 \pm 0,06$ - $1,19 \pm 0,05$ нг/мл) порівняно з вихідною лінією та кінцевою контрольною групою (n = 23) -p ≤ 0,05 вважалися значущими. Проте втручання не змінило рівні холестерину ліпопротеїдів високої щільності, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, цукру в крові натщесерце,

інсуліну, та загальної антиоксидантної здатності. Висновок цього дослідження: дотримання дієти за методом IF може зменшити вагу та пов'язані параметри (жирову масу та антропометричні показники ожиріння), а також стеатоз печінки, покращити печінкові ферменти, тригліцериди та біомаркери запалення у пацієнтів з НАЖДП.

У дослідженні [65] досліджено надмірну вагу та ожиріння серед дорослих, що є зростаючою глобальною загрозою громадському здоров'ю та важливим фактором ризику для різних неінфекційних захворювань. Хоча періодичне голодування є загалом новим дієтичним підходом до контролю ваги, який все частіше практикується в усьому світі, ефективність сухого голодування 2 дні на тиждень залишається незрозумілою. Мета цього дослідження – оцінка кардіометаболічних та антропометричних результатів періодичного голодування, визначення кардіометаболічних, антропометричних змін та зміни якості життя серед державних службовців із надмірною вагою та ожирінням після комбінованого періодичного голодування і дослідити досвід учасників. Загалом для цього дослідження було набрано 177 учасників, з яких 91 (51,4%) було віднесено до групи IFHP і 86 (48,6%) до групи HP. Втручання включало 2 фази: під наглядом (12 тижнів) і без нагляду (12 тижнів). Збір даних проводився на початковому етапі, після контрольованої фази (12-й тиждень) і після неконтрольованої фази (24-й тиждень). Зразки сироватки та цільної крові були зібрані у кожного учасника для аналізу. Дані щодо соціально-демографічних факторів, якості життя, фізичної активності та раціону також були отримані за допомогою анкет під час збору даних. Результати: очікуваними результатами цього дослідження були зміни маси тіла, складу тіла, якості життя, фізичної активності, споживання їжі та кардіометаболічних параметрів, таких як рівень глюкози в крові натщесерце, 2-годинний рівень глюкози в крові після прийому їжі, гемоглобін, інсулін натщесерце та ліпідний профіль. Зроблено висновки, що дослідження кардіометаболічних та антропометричних результатів періодичного голодування є доцільним для оцінки ефективності комбінованих втручань щодо кардіометаболічних та антропометричних параметрів, а вивчення досвіду учасників дослідження привело до отримання позитивних результатів.

У дослідженні [13] було вивчено рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), що є маркером прогнозу початку серцево-судинних захворювань і вірогідно, може бути знижений за допомогою періодичного голодування. Деякі дослідження показали, що голодування підвищує рівень ЛПНЩ; однак жодне дослідження не оцінювало ХС ЛПНЩ як первинну кінцеву точку. Це рандомізоване контрольоване дослідження оцінювало вплив періодичного голодування на ХС ЛПНЩ та інші біомаркери. Були досліджені дорослі віком 21-70 років, які не приймали статини, мали помірно підвищений рівень холестерину ЛПНЩ, мали метаболічний синдром ≥ 1 або діабет 2 типу та не приймали протидіабетичні препарати (N = 103). 24-годинне голодування на воді проводили двічі на тиждень протягом 4 тижнів, а потім один раз на тиждень протягом 22 тижнів; в групі контролю їли досхочу. Основним результатом була оцінка зміни холестерину ЛПНЩ за 26 тижнів. Вторинними результатами ($P \leq 0,01$) були 26-тижневі зміни в оцінці гомеостатичної моделі резистентності до інсуліну (НОМА-IR), оцінки метаболічного синдрому (MSS), нейротрофічного фактора мозку (BDNF) та загального індексу когнітивної компетентності MicroCog (GCPi).). Учасники періодичного голодування (n = 50) і контрольні (n = 53) мали вік $49,3 \pm 12,0$ і $47,0 \pm 9,8$ років, переважно жінки (66,0% і 67,9%) і мали надлишкову вагу (103 ± 24 і 100 ± 21 кг).) і помірне підвищення рівня LDL-C (124 ± 19 і 128 ± 20 мг/дл). Вибули (n = 12 натще, n = 20 контроль) забезпечили оцінювану вибірку n = 71 (n = 38 натще, n = 33 контроль). Переривчасте голодування не змінило LDL-C ($0,2 \pm 16,7$ мг/дл) порівняно з контролем ($2,5 \pm 19,4$ мг/дл; $P = 0,59$), але покращило НОМА-IR ($-0,75 \pm 0,79$ проти $-0,10 \pm 1,06$; $P = 0,004$) і MSS ($-0,34 \pm 4,72$ проти $0,31 \pm 1,98$, $P = 0,006$). BDNF ($P = 0,58$), GCPi ($P = 0,17$) і вага ($-1,7 \pm 4,7$ кг проти $0,2 \pm 3,5$ кг, $P = 0,06$) не змінилися. Висновки цього дослідження: режим низькочастотного періодичного голодування не знижував рівень холестерину ЛПНЩ і не покращував когнітивні функції, але значно знижував як НОМА-IR, так і MSS.

У дослідженні [97] було показано, що обмеження калорій під час щоденного харчування впливає на прогноз багатьох хронічних захворювань, таких як метаболічний синдром, діабет і старіння. Як альтернативна модель харчування,

тривале періодичне голодування (PF) у людей визначається відсутністю їжі протягом більше 12 годин. У попередніх дослідженнях на людях порівнювали моделі CR і PF і дійшли висновку, що ці дві моделі можуть мати відмінності в механізмах передачі сигналу. У цьому дослідженні досліджували вплив цих моделей на нейрони на молекулярному рівні. Нейрони (SH-SY5Y) інкубували зі звичайним середовищем (N), середовищем з обмеженим вмістом калорій (CR), середовищем натщесерце (PF) і середовищем без глюкози (G0) протягом 16 годин. Одночасно кетон (бета-гідроксибутират; β ОНВ) додавали в інші експериментальні колби, що містили таке ж середовище. Концентрації лактату, лактатдегідрогенази (LDH), β ОНВ і глюкози були виміряні, щоб продемонструвати зміни в енергетичному метаболізмі разом з мітохондріальними функціями клітин. Досліджено активність цитратсинтази та проточну цитометричну функцію мітохондрій. Результати: наприкінці інкубації рівні лактату та ЛДГ були знижені, а мітохондріальна активність підвищилась у всіх групах із додаванням кетону ($P < 0,01$) незалежно від концентрації глюкози в середовищі. У моделі голодування ці відмінності були більш помітними. Висновок: результати продемонстрували, що нейрони використовують кетони незалежно від кількості глюкози, а клітини, оброблені β ОНВ, мали позитивні зміни у функції мітохондрій. Зроблено висновок, що наявність β ОНВ може скасувати пошкодження нейронів і що лікування екзогенними кетонами може бути корисним для лікування неврологічних захворювань.

Поряд з позитивними ефектами ІХ звертається увага і на можливі побічні ефекти цього методу. Так, у дослідженні [29, 100-101] що мало на меті вивчити вплив ІХ в Рамадан на головний біль при мігрени, методами ретроспективного дослідження, включало пацієнтів з діагнозом мігрень відповідно до Міжнародної класифікації розладів головного болю, 3-є видання (ICDH-3). Були включені обидві статі у віці від 18 до 65 років. Досліджувався вплив посту в Рамадан і зміни звичок протягом місяця Рамадан. Частота і тяжкість нападів мігрени, а також кількість знеболюючих днів протягом Рамадану порівнювалися з тими під час Шабану, місяця, що безпосередньо передує Рамадану. Повідомлялося про кількість порушень голодування через мігрень. Результати: у цьому дослідженні було виявлено 293 пацієнта з мігренню із середнім

віком і середньою тривалістю захворювання $37,09 \pm 9,36$, $12,34 \pm 9,27$ років відповідно. Більшість із них становили жінки (89,1%). Більшість когорти змінили звички сну та їжі під час Рамадану (93,2%). Більшість із них були зневоднені (89,8%). Більшість пацієнтів постили весь місяць Рамадан. Меншість (1,7) не могла постити весь Рамадан через головні болі при мігрені, а 36,5% порушили піст на кілька днів під час Рамадану. Більшість когорти (82,3%) продовжували дотримуватися того самого плану лікування мігрені під час Рамадану. Протягом місяця Рамадан у пацієнтів спостерігалось значне збільшення кількості днів мігрені на $10,42 \pm 7,98$ порівняно з $6,90 \pm 6,55$ днів мігрені протягом попереднього місяця ($p < 0,001$). Крім того, кількість днів прийому анальгетиків ($11,32 \pm 10,46$ проти $6,11 \pm 6,69$; $P < 0,001$) і тяжкість мігрені ($7,46 \pm 2,39$ проти $6,84 \pm 2,25$; $P < 0,001$) були значно збільшені під час Рамадану порівняно з Шабатом. У багатофакторному аналізі зміни у звичках сну та харчування разом із відсутністю модифікації плану лікування перед Рамаданом суттєві порушення голодування через посилення головного болю мігрені (значення $p = 0,041$, значення $p = 0,025$; відповідно). Більшість когорти (75,4%) повідомили, що мігрені заважали їхній повсякденній діяльності через піст під час Рамадану. Висновок цього дослідження: зміна сну та харчових звичок разом із зневодненням посилюють частоту та тяжкість мігрені під час посту в Рамадан. Надано рекомендації про те, що бажано навчити пацієнтів з мігренню, які голодують, керувати своїми головними болями та звичками перед тим, як розпочати голодування.

Дослідження [67] наголошує на тому, що дієти з обмеженням вуглеводів і періодичне голодування (IX) швидко завойовують інтерес серед населення в цілому та пацієнтів із кардіометаболічними захворюваннями, такими як надмірна вага або ожиріння, діабет і гіпертонія. Однак існують обмежені рекомендації експертів щодо цих режимів харчування. Це дослідження мало на меті оцінити рівень наукових доказів користі та шкоди дієт з обмеженням вуглеводів і ІФ для надання відповідальних рекомендацій. Було проведено мета-аналіз і систематичний огляд літератури 66 статей у 50 рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) дієт з обмеженням вуглеводів і 10 статей у восьми РКД ІФ. На основі проведеного аналізу пропонуються наступні рекомендації. У дорослих із надмірною вагою або ожирінням

дієту з помірним або низьким вмістом вуглеводів це можна розглядати як дієтичний режим для зниження ваги. У дорослих із цукровим діабетом 2 типу можна розглядати як дієтичний режим для покращення глікемічного контролю та зниження маси тіла. Навпаки, дієта з дуже низьким вмістом вуглеводів (VLCD) і IF не рекомендовані пацієнтам з діабетом. Крім того, не надано жодних рекомендацій щодо VLCD та IF у дорослих із надмірною вагою або ожирінням, а також дієт з обмеженим вмістом вуглеводів та IF у пацієнтів з гіпертензією. Надано опис результатів аналізу та докази цих рекомендацій.

Дослідження [68] на підставі проведеного огляду літератури показало, що, ІХ може мати значний і широкомасштабний вплив на здоров'я людини та хронічний біль. У дослідженнях на тваринах і людях було показано, що періодичне голодування, яке передбачає періодичне обмеження споживання енергії, має сприятливий клітинний, фізіологічний і загальносистемний вплив. Незважаючи на потенційну користь у запобіганні, уповільненні та зверненні хворобливих процесів, клінічне застосування періодичного голодування залишається обмеженим. Користь для здоров'я, пов'язана з простим виконанням голодування від 12 до 16 годин, свідчить про багатообіцяючу роль у лікуванні хронічного болю. Було проведено огляд літератури, щоб охарактеризувати фізіологічні переваги періодичного голодування та зв'язати дані з механізмами, що лежать в основі хронічного болю. Наведено дослідження щодо різних режимів голодування та надано огляд досліджень, які демонструють переваги періодичного голодування при різних станах здоров'я. Узагальнено дані щодо фізіологічних ефектів періодичного голодування. Розглянуто фізіологію різних больових станів і представлено можливі наслідки періодичного голодування в лікуванні хронічного болю за допомогою неінвазивного лікування, попередньої реабілітації та реабілітації після травми та інвазивних процедур. Докази вказують на потенційну користь періодичного голодування в комплексному лікуванні хронічного болю та вимагають подальшого дослідження.

Аналітичне дослідження [124], що узагальнює результати аналізу ефективності ІХ при широкому колі патології, наводить дані проведеного візуального аналізу літератури про періодичне голодування з Web of Science з 2000 по 2020 рік, щоб

виявити поточний стан, гарячі точки досліджень і нові тенденції щодо періодичного голодування. Результати показують, що: рівень дослідження періодичного голодування зростають з року в рік; Сполучені Штати знаходяться в центрі цієї сфери та мають великий вплив; дослідження періодичного голодування в основному зосереджені в області харчування, клітинної біології та кінезіології, що втілює міждисциплінарні характеристики; література Саттона, Меттсона та Трепановського [74], опублікована в той самий період, має найвищу частоту спільного цитування, однак їхні дослідницькі перспективи досить різні, що відображає те, що дослідження в цій галузі все ще перебувають у стані постійного розвитку ; з точки зору спалаху цитування еволюцію дослідницьких точок у цій галузі за останні 20 років можна розділити на 3 етапи. Відображення часової шкали ключових слів показує, що годування з обмеженим часом займає перше місце в цій галузі досліджень. Це дослідження може допомогти дослідникам уперше дослідити цю сферу, щоб швидко досягнути кордони та отримати більш цінні дані, тим самим забезпечуючи підґрунтя для подальших досліджень.

1.4 Параклінічні методи діагностики, МРТ при головному болю у хворих з АГ.

Гіпертонія порушує структуру і функції мозкових кровоносних судин, призводить до ішемічного пошкодження областей білої речовини, критичних для когнітивних функцій [17, 21, 28, 44, 69, 88, 103, 136, 139]. Є вагомі докази згубного впливу гіпертонії середнього віку на пізнавальну функцію пізнього віку [28, 103, 136, 139]. Дослідження демонструють кумулятивний ефект гіпертонії на пошкодження мозкового кровообігу, проте дані клінічних випробувань про те, що тільки гіпотензивне лікування покращує когнітивні функції, поки не є остаточними [17, 21, 28, 44, 69, 88, 103, 136, 139].

При проведенні дослідження, що вивчало характеристики структури мозку, у тому рахунку гіпер-інтенсивності білої речовини головного мозку (ГІБРГМ) при судинних порушеннях, ГІБРГМ визнана поширеною знахідкою для людей похилого віку і не тільки (також зростаючою соціальною хворобою у старіючих західних

суспільствах) [21, 39, 47, 94, 111, 160]. Як ознака патології дрібних церебральних судин, ГІБРГМ є фактором, що сприяє негативним наслідкам, таким, як когнітивний спад, деменція, депресія та інсульт, а також можливим локальним неврологічним проявам [20]. Проведені дослідження покращили розуміння ГІБРГМ, особливо шляхом їх кількісної оцінки. У таких дослідженнях [42, 63] проведено системний огляд за допомогою пошуку PubMed та було виявлено 1196 вірогідно релевантних публікацій. Інформацію з них приводили у стандартизовану форму. Встановлено, що 18% статей посилались на чітке визначення ГІБРГМ [63], що вважається типовою знахідкою при МРТ головного мозку у хворих з АГ. Так, постійним симптомом ураження головного мозку вважають феномен лейкоареозу [42, 63], при цьому субклінічні ураження головного мозку, як органу-мішені при персистенції АГ відзначені у 44% пацієнтів з АГ, що в 2 рази перебільшує поширеність уражень серця та нирок, як органу-мишенню при АГ - за даними інших досліджень [9, 16, 23, 33, 36, 45, 47, 54, 82]. У рекомендаціях по діагностиці та підготовці АГ вперше про необхідність виявлення субклінічних уражень головного мозку як органу-мішені АГ почали говорити у погодженому документі Європейського суспільства по АГ [67, 150]. Лейкоареоз візуалізується у вигляді двосторонніх локальних або дифузних областей зниженої щільності в білій речовині при КТ та на T1-зв'язаних зображеннях при МРТ або у вигляді областей підвищеної щільності на T2-зв'язаних зображеннях при МРТ [82]. При МРТ-дослідженні в режимі T2 можуть виявлятися малі зони змінного МР-сигналу, що локалізується в базальних ядрах або в глибоких відділах білої речовини та відповідає гіпертонічним малим (лакунарним) інфарктам. Крім того, виявляються ознаки атрофії кори великих півкуль. На ранніх етапах (I стадія енцефалопатії) при МРТ-дослідженні в T2-режимі виявляються лише окремі ознаки - ще в базових ядрах і глибоких відділах білої речовини [82]. У ряді випадків вони поєднуються з помірно вираженими ознаками перивентрикулярного лейкоареозу, що має обмежений характер. При КТ-дослідженні подібні зміни, як правило, відсутні або виявляються значуще рідше [82]. При ДЕ III стадії ще в більшому ступені зростає число виявлених при КТ і МРТ малих глибинних (лакунарних) утворень у різних відділах мозку, стволі, що характерно для "лакунарного стану" [136, 139], а також

збільшується протяжність і виразність лейкоареозу. Також визначаються ознаки гідроцефалії [139]. Було встановлено зв'язок між рівнями АТ та ступенем ураження білої речовини головного мозку [10, 82, 84, 139]. Можливо відзначити, клінічні симптоми тісно взаємозв'язані зі ступенем ураження білої речовини головного мозку та порушеною когнітивною сферою [139]. Значну роль у формуванні когнітивної дисфункції при АГ має ураження глибинних відділів білої речовини головного мозку і базальних гангліїв, що призводить до порушення впливу лобних часток головного мозку та підкіркових структур (феномен т.з. кірково-підкіркового роз'єднання [174]). Ряд інших досліджень підтверджують те, що гострі ішемічні стани в басейні глибоких перфорантних артерій призводять до появи малих за діаметром лакунарних інфарктів у глибинних відділах головного мозку [10, 37-38, 82]. При несприятливому перебігу артеріальної гіпертензії або при повторних епізодах мікро-тромбозу, це призводить до виникнення «лакунарного стану», що є одним із варіантів «мультиінфарктної» судинної деменції [1-2, 4-5, 72, 89].

1.5 Стан церебральної гемодинаміки та біоелектричної активності, зорового викликаного відгуку головного мозку у хворих з АГ

УЗДГ дозволяє уточнити особливості порушень структури судин (товщина комплексу інтима-медіа, наявність стенозів, гіпоплазій, петлевих утворень, можливих мальформацій) і функціональних змін кровообігу при АГ. В зоні уваги повинні бути гемодинамічно значущі стенози МАГ, виразні відхилення швидкісних характеристик потоку і розрахункових коефіцієнтів, що можуть підтверджувати характер змін за гіпертонічним типом з переважанням порушень в судинах середнього та малого калібру, при цьому не виключаючи порушень МЦР [179, 182]. Типовими порушеннями церебральної гемодинаміки у хворих з АГ є звичай перевищення максимальної швидкості кровообігу (V_{ps}), зниження діастолічної (V_d) та зміни коефіцієнтів резистивності (RI , розраховується, як відношення $V_{ps} - V_d$ до V_{ps}) та пульсативності (PI , розраховується, як відношення $V_{ps} - V_d$ до V_m , де V_m – середня швидкість кровообігу, яка в свою чергу визначається, як відношення суми $V_{ps} + 2V_d$

до 3-х). Патолофізіологічне значення цих показників полягає в тім, що вони характеризують наявність спастичного стану церебральних судин, що супроводжується зростанням максимальної систолічної кровообігу та зниженням діастолічної швидкості, що виникає внаслідок підвищення периферичного опору резистивних судин. Типовим симптомом при УЗДГ дослідженні є також перевищення швидкості кровообігу по венах Розенталя [4, 9, 14, 24, 116, 119, 138], що характеризує наявність різних ступенів порушення венозної дисциркуляції у хворих з АГ. Виявлення структурних порушень МАГ при УЗДГ можливо умовно розділити на потовщення КІМ (від 0,9 до 1,5мм), стенози МАГ (до 30 або понад 30% і понад 70%, які вже є гемодинамічно значущими та зазвичай потребують оперативного ангіохірургічного лікування [4, 14, 25, 89].

Поряд зі спонтанною БА (СБА), яка реєструється методами класичної ЕЕГ, актуальним методом дослідження СБА є викликана БА. Так, зорові викликані потенціали (ЗВП) є модифікацією методів електроенцефалографії і дозволяють оцінити відповідь нейронів проєкцій зорового нерву, зорової променистості, зорової кори на світлове подразнення [46, 71, 73, 112, 114, 115, 146, 168-170, 172]. Розрізняють два основні різновиди реєстрації - ЗВП на спалах (flash) та структуровані стимули - реверсивний шаховий паттерн (РШП) [46, 71, 73, 112, 114, 115, 146, 168-170, 172]. При реєстрації ЗВП на РШП основні позитивні і негативні компоненти ЗВП знаходяться в зоні латентностей 70 - 100 - 155 мс [46, 193]. Генерація даних компонентів структурами мозку повністю не встановлена. Вважається, що негативний N70 генерується конвексимальною областю зорової кори, позитивний P100 - найбільший за амплітудою і найбільш відтворений компонент ЗВП генерується в корі стріатума; N155 має широку топографію по середньої лінії незалежно від стимуляції правого або лівого поля зору. Залежність змін даних компонентів ЗВП від ступеня ураження зорового нерва встановлена достовірно, є консенсус діагностичної значущості і не існує суттєвих розбіжностей. Діагностичними критеріями функціонального стану зорового аналізатора є збільшення часу відповіді (латентні періоди (ЛП), вимірюються в мс), величина відповіді (вимірюється в мкВ), зміна форми, співвідношень величин, випадання компонентів, латералізація змін [46, 71,

73, 112, 114, 115, 146, 168-170, 172]. При ЗВП на спалах в нормі реєструються надранні відповіді з ЛП до 20 мс, генерація яких більш обґрунтована (порівняно з негативним N70 компонентом при застосуванні шахового патерну) і зв'язується з відповіддю кіркових нейронів первинних зон зорової кори [46, 168-170, 172]. Даний компонент зазвичай має негативну полярність, рідше двухфазну, в нормі строго параметризований і не перевищує значень ЛП 20 мс. Серія подальших позитивних і негативних фаз відповіді ЗВП з ЛП включає 3 позитивних і 3 негативних хвилі або компонента ЗВП з максимальним ЛП 270 мс в нормі [46, 71, 73, 146, 168-170, 172].

Генераторні структури даних компонентів відповіді включають великі модально-неспецифічні кіркові і субкортикальні, лімбіко-ретикулярні структури, які виявляють залежність за рівнем і латентністю від порушень функції зорового нерву. Компоненти проміжної фази (P2-N2 - час розвитку 140-160 мс) - це потенціал, який виникає внаслідок активації та включення первинних асоціативних зон мозку в обробку зорової інформації, на цьому етапі лімбічно-ретикулярно пов'язані механізми розвитку збудження нейронів, компоненти P3 -N3 (час розвитку 160-270 мс і більше) переважно вважаються зумовленими активністю кори головного мозку в тісній взаємодії з лімбічними структурами та рекурсією аферентного потоку в асоціативних зонах кори. Таким чином, ЗВП на спалах є більш структурно насиченим, кількісно реєстрованими і краще піддаються оцінці компонентів порівняно з ЗВП на шаховий реверсивний паттерн.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика обстежених хворих

В даному розділі докладено результати дослідження стосовно особливостей неврологічного статусу, розподілу за віком, статтю. Наукове дослідження виконано в рамках теми кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ) (№ держреєстрації: 0119U104025), всі дослідження проведені у відповідності з принципами біоетики та морально-етичних норм Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», розробленій Всесвітньою медичною асоціацією, «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)», із забезпеченням прав та свобод пацієнтів, що передбачені Гельсінською декларацією (Declaration of Helsinki) Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) та дотримання стандартів належної клінічної практики (GCP), Конвенцією Ради Європи щодо захисту прав та гідності людини у зв'язку із використанням досягнень біології та медицини, Наказів МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісії з питань етики» № 690 від 23.09.2009. Протокол дослідження та форми первинної документації затверджено Комісією з медичної етики при ДЗ ДМА протокол № 4 від 19-05-2021р. Всі процедури, включаючи збір персональної інформації проводились після отримання інформованої згоди пацієнта.

Дизайн дослідження відповідав ознакам відкритого (незасліпленого) клінічного інтервенційного продольного нерандомізованого дослідження з використанням контрольної групи, в якій не проводилось інтервенції, та в якому досліджено вплив

інтервального харчування на клінічні і параклінічні показники неврологічного статусу та головного болю у пацієнтів з АГ 1- ст. [9].

Набір пацієнтів у дослідження проводився за наступними критеріями:

1. Чоловіки та жінки у віці від 25 до 75 років.

2. Наявність в анамнезі артеріальної гіпертензії не - вторинного характеру, підтвердженої за критеріями наявності АГ 1-2ст. [31].

5. Госпіталізація або звернення в обласну клінічну лікарню м. Дніпра або кафедру неврології ДДМУ зі скаргами на періодичний головний біль (за діагностичними рекомендаціями стосовно васкулярного типу головного болю ICHD-3 [58, 66]).

6. Підписана інформована згода на участь пацієнта у дослідженні.

7. Згода на добровільне проведення ІХ (після детального ознайомлення з методикою та цілями такого).

Критеріями виключення з дослідження були наступні:

1. Геморагічні інсульти або поєднані в анамнезі.

2. Вторинні типи АГ

3. Стани, що визначені, як гострі інсульти, геморагії, клінічно - наявність осередків ураження головного мозку гострого характеру.

4. Структурна патологія судин та ангіопатія 4 ст. за Кейтом-Вегенером (або стара класифікація - АГ 3ст.) [137].

5. та спадкові цереброваскулярні синдроми [135]

6. спадкові синдроми цефалгій та відповідно описані в пунктах 6.1.1 – 6.2 ICHD-3 [58, 60, 66, 77, 159].

7. Діабет 1-2 типу.

8. Наявність онкологічної та/чи декомпенсованої соматичної патології.

9. Психопатологічний синдром.

10. Сума балів за шкалою MMSE [21, 39, 107] менше 25.

Критерії включення відповідали критеріям ICHD-3 [58, 60, 66, 77, 159]: головний біль міг пояснюватися судинними церебральними порушеннями, включно порушень кровотоку в артеріальній ланці і/або у венозній фазі, такий біль також може бути пов'язаний з артеріальною гіпертензією за діагностичними рекомендаціями ICHD-3 [58, 60, 66, 77, 159].

За новими рекомендаціями 2020 року Hypertension Guidelines ACC/AHA [9]. категоріями артеріального тиску (АТ) є: 1) нормальний (<120 систолічний та <80 мм рт.ст. діастолічний), 2) підвищений (120–129 систолічний та <80 мм рт.ст. діастолічний), 3) гіпертензія 1 ст. (130-139 систолічний або 80 –89 мм рт. ст. діастолічного) та гіпертензія 2 ст. (≥ 140 систолічного або ≥ 90 мм рт. ст. діастолічного). При класифікації було враховано, що ці розділи не повинні базуватися на показаннях АТ у поодинокий момент часу, але мають підтверджуватися двома або більше усередненнями, які зроблено щонайменше два рази окремо [41]. Пацієнти класифікувалися відповідно до найвищої категорії АТ - систолічного або діастолічного. Було враховано, що слід отримувати окремо показники АТ поза офісом (йдеться про домашній або амбулаторний моніторинг АТ) задля порівняння з показниками АТ в офісі. Категорія АТ «пре-гіпертонія» за Hypertension Guidelines ACC/AHA [41] більше не використовується [41].

Структурна патологія судин оцінена методом ББМС, з основною метою – виключення ангіопатії 4 ст. (за Кейтом-Вегенером [137]), що було критерієм виключення пацієнтів з дослідження. Ступінь цефалгій оцінено за загальноприйнятою візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) [51]. При оцінці неврологічного статусу використано рекомендовану асоціацією головного болю [35, 66, 85, 159] методику діагностики головного болю з врахуванням анамнезу: початок, попередні напади, прогресування симптомів та тривалість атак (до 3 годин, більше 4-х годин, безперервний) та кількість днів щ бодем за місяць або за тиждень. Також оцінено попереднє лікування при гострому епізоді болю та профілактика, відповідь на лікування і побічні ефекти. Було оцінено локалізацію (односторонній, двосторонній, в лобовій частині, періорбітальний, потиличний, чи була асоціація з бодем в шії); пов'язані симптоми (нудота, блювота, фонофобія, світлобоязнь,

кон'юнктивальна ін'єкція чи ринорея); провокуючі фактори (стресове навантаження, поза, кахель, , напруга шиї при, біль у суглобах щелепи та інше). Обов'язково оцінено тяжкість болю і його вплив на активну діяльність, а також умови, які могли вплинути на вибір лікування (тривога, безсоння, депресія, астма, хвороби серця або інсульт). Скринінгове неврологічне дослідження включало оцінку ментального статусу, функції черепних нервів, реакцію зіниць на світло, збереженість полів зору, рухливість мимічної мускулатури. Проведено оцінку м'язової сили, наявності парезів кінцівок, рівності, симетричності рефлексів, збереженість координаторної сфери та ходи, включно прямою лінією «tandem gait».

Проведено обстеження 185 пацієнтів віком від 25 до 75 років (середній вік становив $48,6 \pm 1,33$ року) з артеріальною гіпертензією 1 – го та 2- го ступеню за новітньою класифікацією та головним болем, що не зумовлений іншими доказаними чинниками. Пацієнти за згоди підтримували добровільний режим короткострокового обмеження прийому їжі у 16 або 24 години 1 раз у 7 діб за період чотири тижні. Серед 185 учасників дослідження 43 відмовились від продовження підтримування режиму ІХ внаслідок різних чинників, але не суттєвих побічних ефектів. Таким чином, кінцева загальна кількість учасників дослідження склала 142 особи (для 16 -ти, так і для 24 годинного режиму ІХ). Контрольна група складена з 38 чоловіків та 34 жінок порівняного віку (середній вік – 47,2 рр.) без артеріальної гіпертензії і головного болю (допускався епізодичний головний біль, який не був локальним та який було неможливо класифікувати, як первинний, частотою не більше 1-2 разів на місяць). Розподіл за статтю: у групі дослідження було 69 чоловіків та 73 жінки, які добровільно застосовували інтервальне харчування, тобто свідомо проводили 24 години без прийому їжі, повторювали такий режим пропуску їжі частотою 1 раз на тиждень впродовж чотирьох тижнів, за умови, що вони були в змозі суб'єктивно переносності такий проміжок відмови від їжі. Середній вік складав $49,26 \pm 1,33$ рр. Всі пацієнти надавали звіт про наявність періодичних цефалгій та продовжували приймати гіпотензивні препарати, призначені попередньо в індивідуальному виборі та дозуванні (інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, бета- або альфа-

блокатори, антагоністи ангіотензину II або комбінація попередньо зазначених з діуретиками) без змін.

Описову статистику групи, розподіл за віком, статтю, стадією АГ наведено у табл. 2.1. При аналізі результатів оцінено як наявність впливу ІХ на цефалгії у групі досліджених, так і для виявлення особливостей впливу в залежності від окремих характеристик (вік, стать, перевищення ІМТ, ступінь АГ тощо).

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів групи дослідження за віком, ступенем АГ та ІМТ, n = 142

Вік пацієнтів	Всього n=142	Чол, n=69	з них з ІМТ>N; n=49	Жін, n=73	з них з ІМТ>N; n=58	АГ 1 n=142	АГ 2 n=142
25 – 44	51	29	22	22	17	38	13
%	35,92	42,03	44,9	30,14	29,31	26,79	9,15
±m	4,03	5,94	7,11	5,37	5,98	3,72	2,42
45 – 59	42	21	14	21	18	16	26
%	29,58	30,43	28,57	28,77	31,83	11,27	18,31
±m	3,83	5,54	6,45	5,30	6,07	2,65	3,25
60-75	49	19	13	30	23	14	35
%	34,51	27,54	26,53	41,10	39,66	9,86	24,65
±m	3,99	5,38	6,31	5,76	6,42	2,50	3,62
Всього	142	69	49	73	58;	68	74
		48,59%	71,01%	51,41%	79,45%	47,9%	52,1%
		4,19	5,46	4,19	4,73	4,19	4,19

У віці від 25 до 44 років було 51 (35,9% ±4,03) пацієнтів, з них 29 (42,0% ±5,9) чоловіка та 22 (30,14% ±5,37) - жінки. У віці від 45 до 59 років було 42 (29,58% ±3,83) пацієнтів, з них 21 (30,43% ±5,54) чоловік та 21 (28,77% ±5,30) жінка, у віці 60 до 75 років було 49 (34,51% ±3,99) пацієнтів, з них 19 (27,54% ±5,38) чоловіків та 30 (41,1% ±5,76) жінок. Отже, за кількістю було представлено всі групи рівномірно за віковим розподілом ВООЗ [7]. Враховуючи дані про суттєвий вплив надлишкової ваги та

ожиріння у розвитку АГ, було надано дані про кількісний розподіл пацієнтів з перевищенням індексу маси тіла (ІМТ). Так, у віці 25-44 років серед чоловіків таких було: 22 (44,9% ± 7,11); від 45 до 59 років - 14 (28,57% ± 6,45); 60 -75 років – 13 (26,53% ± 6,31). Жінок з перевищенням ІМТ у віці 25-44 років було 17 (29,31% ± 5,98); від 45 до 59 років - 18 (31,83% ± 6,07); 60 -75 років – 23 (39,66% ± 6,42). Статистичне порівняння жінок з перевищенням ІМТ та чоловіків не виявляло достовірної різниці в кожній віковій підгрупі (критерій $p > 0,05$), але процент жінок з перевищенням ІМТ був порівняно з чоловіками вищий у віці 60-75 років (39,66% відповідно до 27,54), у чоловіків у віці 24-44 років (44,9% до 29,31% без статистично достовірності різниці).

2.2 Методи дослідження

2.2.1. Неврологічний статус

Неврологічний статус пацієнтів вивчався за класичною схемою неврологічного огляду, вивчались скарги, уточнено анамнез захворювання, було акцентовано в анамнезі раніше перенесених епізодів ТІА або гіпертонічних судинних кризів. Було оцінено час персистенції АГ, середні показники артеріального тиску, попередні госпіталізації в стаціонари неврологічного профілю. В анамнезі захворювання також було уточнено про супутні захворювання, особливості способу життя та наявність основних факторів ризику. Було детально оцінено неврологічні симптоми або симптомокомплекси. Було оцінено характеристики свідомості, сферу інтересів та спрямованості вольової сфери, здатність відповідати на складні питання, проведено оцінку уваги, моторних реакцій на команди, характер та ступінь порушення окорухових нервів (при наявності), зорового аналізатора (включно нейропсихологічних порушень – при наявності зорової агнозії), проведена оцінка стану м'язів, оцінка рухової функції рук і ніг, проведено дослідження чутливості, наявності порушень мови (дисфазій), наявність дизартрії, проводилась діагностика порушень координації. Було враховано те, що пацієнти з анамнезом АГ

зазвичай мають мікро-вогнищеву симптоматику, яка не є наслідком ГПМК, але ознакою накопичених раніше змін структури та функції ЦНС.

2.2.2. Нейропсихологічні методи

Проведено нейропсихологічне дослідження базових показників стану хворих, свідомості, емоційної сфери, мислення, функції пам'яті, інтелектуального і модально - специфічного гнозису [167, 174].

Когнітивні порушення або дослідження когнітивних функцій проведено за шкалою MMSE [21, 39, 107]. Когнітивний статус оцінювався задля основної мети – виключення або відсутність психічних розладів. Коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE) вважається загальноприйнятим методом скринінгу когнітивних функцій і проводиться шляхом оцінки виконання завдань пацієнтом за субтестами: орієнтування в часі, місці, сприйняття, концентрація уваги і рахування, пам'ять, мова, виконання 3-етапної команди, читання, письмо, копіювання [167, 174]. При вивченні структури когнітивних порушень (КП), «відсутність КП» відповідала значенням балів MMSE - 28-30. При значеннях 24-27 балів за шкалою MMSE діагностували «Переддементні КП»; «Деменція легкого ступеня вираженості», діагностували при значеннях 20-23 балів за шкалою MMSE; «Деменція помірною ступеня вираженості» - при значеннях 11-19 балів за шкалою MMSE та «Виражена деменція» - при значеннях 10 балів і менше (не було таких пацієнтів).

2.2.3. УЗДГ, транскраніальна УЗДГ

УЗДГ МАГ та інтракраніальних здійснювалася сканером LOGIQ P5 (General Electric, США), укомплектованим лінійним датчиком 3S з частотою 5 МГц та фазованим 2МГц. На екстракраніальному рівні досліджувалися ЗСА, ВСА, ХА у сегментах (V1) та (V2), ОА, внутрішні яремні (ЯВ) вени. Транскраніально оцінено кровоток по a1-a2 сегментам середньомозкової артерії (СМА) трансемпоральним доступом та сегменти хребетної артерії (ХА) трансокципітальним доступом [4, 5, 9,

14, 28, 116, 119, 138, 177]. Вивчалися просторові, якісні і кількісні характеристики судин. Товщину КІМ вимірювали апаратними програмними комплексами на 1см ближче до біфуркації ЗСА. Оцінювалась як інтервал між першою і другою ехогенними лініями судини, де перша лінія – це межа між судинною стінкою і просвітом судини (*tunica intima*), а друга лінія - межа адвентиції (*tunica adventicia*). Атеросклеротична бляшка розглядалась як локальне потовщення КІМ понад 1,5 мм, яке має відмінності від прилеглої суміжної ділянки артеріальної стінки, або яке на 50 % перевищувало товщину прилеглих ділянок судинної стінки [9, 14, 24, 116, 119]. Відсоток стенозу обчислювався за рекомендаціями ECST (European Carotid Surgery Method). як відношення різниці величини максимального і вільного просвіту судини до величини максимального діаметра судини у відсотках. Оцінка швидкісних показників кровообігу інтракраніальних судин здійснювалась в доплерівському режимі, використовувався фазований датчик 2 МГц. Швидкість кровообігу досліджена у СМА, ХА у сегменті (V4) та венах Розенталя. Показники швидкості кровообігу при УЗДГ суттєво різняться в залежності від досліджуваної судини або судинного басейну, при цьому описано значущі кореляції між ступенем порушень та клінічними проявами ішемічних подій. Венозна частина цереброваскулярного русла відіграє також важливу роль у патогенезі порушень церебрального кровообігу, впливаючи на цілісний паттерн порушень при таких дисгеміях, включно при АГ. Порушення венозного відтоку викликає суттєві зсуви метаболізму мозку, хронічну або гостру гіпоксію та вторинно – дисциркуляцію спинно-мозкової рідини (СМР) з підвищенням її тиску [23]. Оцінювалися швидкісні показники швидкості артеріального та венозного кровообігу (систолічну швидкість кровотоку (V_{ps}), діастолічну швидкість кровотоку (V_d), показники індексів резистентності (RI) та пульсативності (PI). Критерієм венозної недостатності вважали наявність венозної псевдопульсації та перевищення V_{ps} по венах Розенталя більше 15 см/с, по прямому синусу – 30 см/с [9, 14, 23, 116, 119, 23].

2.2.4. Електроенцефалографія, зорові викликані потенціали

Нейрофізіологічні дослідження включали метод електроенцефалографії і ЗВП з реєстрацією відповідей на спалах червоного світла (flash- стимуляція тривалістю менше 1 мс) по черзі кожним оком з реєстрацією і оцінкою надраних (до 20 - 30 мс), ранніх, проміжних і довголатентних, пов'язаних з генерацією переважно корою головного мозку компонентів (латентності 260- 280 мс в групі контролю) з оцінкою часу (мс) і рівня (мкВ) стандартних компонентів (від нульових до позитивних і негативних довголатентних). Ранні викликані відповіді нервової системи (P1-N1, відповідність латентним періодів 20-140 мс) відображають активність первинних зорових центрів, первинну відповідь кори головного мозку на афферентну активацію і початкові стадії включення модально-неспецифічних структур мозку у відповідь. Компоненти проміжної фази (P2-N2 - час розвитку 140-160 мс) є потенціалом, який виникає в результаті активації і включення в обробку зорової інформації первинних асоціативних зон головного мозку, на цьому етапі активуються лімбіко-ретикулярно пов'язані механізми розвитку нейронального збудження, компоненти P3 -N3 (час розвитку 160-270мс і більше) переважно вважаються зумовленими активністю кори мозку в тісній взаємодії з лімбічними структурами і рекурсією аферентного потоку в асоціативних зонах кори і вертикальними кірково-підкірковими циркуляціями. Для реєстрації використовувалася апаратура medic-XAI 21-канальний, для зорових викликаних потенціалів (ЗВП) - medic-XAI 21-канальний за загальноприйнятою методикою дослідження ЗВП стимуляцією на спалах (flash).

2.2.5. Методи дослідження мікроциркуляторного русла, бульбарна біомікроскопія

Для виконання завдання оцінки мікроциркуляторного судинного русла застосовано щільову лампе ЩЛ-02. Для оцінки кількісних і якісних показників мікроциркуляторного русла (МЦР) досліджено судини переднього відділу ока методом даним методом - бульбарної біомікроскопії (ББМС). Це один зі скринінгових

методів дослідження МЦР, який ефективно виявляє як поодинокі, так і системні порушення МЦР. Можливо встановити наявність як початкових деформацій судин МЦР, так і виразних структурних порушень у венозній та артеріальній ланках МЦР [127, 160, 179]. У пацієнтів з АГ, за даними літератури, МЦР піддається своєрідним деформаціям, найчастіше можливо говорити про порушення співвідношення калібру артерій та вен, нерівномірність калібру, екстравазати (мікрогеморагії) або масивні крововиливи. Нерівномірність калібру судин при проведенні ББМС встановлюється способом візуального (за допомогою вбудованої шкали оптики апарату) виміру ширини артеріоли, венули. Використовується один судинний рівень (за глибиною) при цифровому зображенні, далі виконується математична операція поділу показників, в результаті отримується коефіцієнт співвідношення або «a/v» коефіцієнт. Також можливо візуально або кількісно оцінити екстравазати, подібно за оцінкою артеріоло-венулярного коефіцієнта. При виявленні стану ББМС класифікували позасудинні зміни – це мікрогеморагії, периваскулярний набряк, можливий ліпоїдоз та гемосидероз [179]. До судинних змін відносили порушення від контрольних значень артеріоло-венулярного коефіцієнта, ступінь облітерації, нерівномірність калібру артеріол та венул, ампуло-подібні розширення судин МЦР. До внутрішньосудинних змін було віднесено порушення в полі зору ЩЛ-2, такі, як сладж, стаз, можливий зворотній кровообіг [179].

2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистична обробка виконана в програмі Excel з використанням стандартного вбудованого пакету обробки даних методами дескриптивної статистики, обчислення коефіцієнтів кореляції і значень ймовірності.

Первинна обробка отриманих даних проводилась за допомогою персонального комп'ютера з використанням програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний №AGAR909E415822FA), «Microsoft Excel» (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-VM47K-749PV-PG3KT). Для статистичної обробки матеріалів дослідження використовувалися методи описової та аналітичної

біостатистики [6, 76, 131]: перевірка нормальності розподілу кількісних ознак за критерієм Шапіро-Уїлка (SW-W); оцінка достовірності різниці середніх для кількісних ознак з нормальним розподілом при попарному порівнянні – за критеріями Ст'юдента (t) для пов'язаних та незв'язаних виборок, при множинному порівнянні з використанням поправок Бонферроні та Холма; з ненормальним розподілом при множинному порівнянні – за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса, при попарному – за критерієм Манна-Уїтні (U); оцінка вірогідності різниці відносних показників з використанням критерію Хі-квадрат (χ^2) Пірсона, в тому числі з поправкою Йейтса на безперервність; кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів лінійної кореляції Пірсона (r) та рангової кореляції Спірмена (rs); нелінійне багатовимірне оцінювання зв'язків та логістична множинна регресія (аналіз) з розрахунком множинних (R) і парціальних (часткових) коефіцієнтів кореляції (r), коефіцієнтів детермінації (R²).

Представлення результатів для кількісних ознак наведено у вигляді: кількості спостережень (n), середньої арифметичної (M), стандартної помилки середньої величини ($\pm m$, для якісних ознак у вигляді відносних показників – інтенсивних та екстенсивних, виражених у $\% \pm m$ (стандартна помилка відносної величини), показників наочності.

Коефіцієнт кореляції у діапазоні $0,7 \leq |r| < 1$ вказував на сильний кореляційний зв'язок; $0,3 \leq |r| < 0,7$ – на зв'язок середньої сили; $0 < |r| < 0,3$ – на слабкий кореляційний зв'язок. Для кількісної оцінки міри впливу факторів на результат, розраховували відношення шансів (odds ratio, OR) із 95% довірчим інтервалом (95% CI).

Критичне значення рівня статистичної значущості при перевірці нульових гіпотез приймалося рівним 0,05 (5%).

Гіпотезу про нормальність розподілу показників, що досліджувалися, перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Достовірність відмінностей між двома незалежними вибірками досліджували з використанням методів непараметричної статистики за методом Манна-Уїтні. При вивченні показників у динаміці захворювання достовірність відмінностей між двома залежними

показниками вивчали за методом Вілкоксона. Кореляційні зв'язки між показниками обчислювалися з використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Спрямованість і силу кореляції у залежності від величини коефіцієнта кореляції класифікували за шкалою Чеддока, зокрема, значення коефіцієнту від 0,10 до 0,29 відповідало слабкому зв'язку, від 0,30 до 0,49 – помірному, від 0,50 до 0,69 – значному, від 0,70 до 0,89 – сильному, від 0,90 до 0,99 – дуже сильному, 1,00 - зв'язок функціональний. Для оцінки взаємозв'язків між якісними показниками використовували критерій χ^2 Пірсона.

Зміст розділу відображено у статтях: [20, 147, 163, 164, 175, 176, 177].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГРУПИ ТА ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОЛОВНОГО БОЛЮ

3.1 Характеристики неврологічного статусу та особливостей головного болю основної групи

Брак клінічних досліджень стосовно вивчення ефектів ІХ пов'язаний, можливо і в тому рахунку, з психологічними, економічними факторами, відносною складністю проведення і контролю ІХ, що фактично визначає недостатню інформацію в даній області. Тому основною метою статистичного аналізу віку, статі, стадії АГ групи досліджених була оцінка клінічної ефективності та негативних ефектів при інтервальному харчуванні (обмеженні прийому їжі на 16 та/або 24 години) при цефалгіях у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Коротке резюме дизайну клінічного дослідження: було обстежено 185 хворих віком від 25 до 75 років (середній вік – $48,6 \pm 1,33$ року) з артеріальною гіпертензією 1 – го та 2- го ступеню [31, 41, 45, 54, 70, 79, 83, 102, 150] та головним болем, який не був зумовлений іншими відомими доказаними чинниками. Зі всіх 185 учасників дослідження 43 відмовились від продовження курсу ІХ. Таким чином, загальна кінцева кількість дослідження складала 142 особи для 16 –ти годинного, так і для 24 годинного ІХ. Критерії включення, виключення, критерії класифікації АГ та головного болю, методика його оцінки (за візуальною аналоговою шкалою – ВАШ [51]) докладно доповідано у розділі 2.1 «Загальна характеристика обстежених хворих». При оцінці неврологічного статусу використано рекомендовану асоціацією головного болю [31, 57, 66, 85, 92] методику діагностики головного болю. Клінічні характеристики цефалгій у досліджених пацієнтів характеризувались пацієнтами, переважно, як відчуття «важкості, ваги, розпирання або стискання», у 42 пацієнтів (29,5%) характеристика відчуття була утруднена, але локальні, латералізовані, також пульсуючого характеру

болі, не були характерні. Також не було встановлено того, що біль суттєво утруднював або унеможлилював повсякденну активність та професійну діяльність. За планом дослідження пацієнти надавали згоду і приймали участь у інтервальному 16- годинному та/або 24 годинному перериві в прийому їжі або так званому інтервальному харчуванні (ІХ). У таблиці 3.1 наведено статистичний розподіл пацієнтів за динамікою головного болю (мається на увазі позитивна динаміка, оцінена за ВАШ [51], що змінились більше, ніж на 2 пункти) при ІХ тривалістю 16 та 24 годин.

Таблиця 3.1

Розподіл пацієнтів за динамікою (зменшення головного болю - да/ні) при інтервальному харчуванні через 16 та 24 години 1 раз у 7 діб

	1 неділя			1+2 неділя			1+2+3 неділя			1+2+3+4 неділя			P1	P2
	N	%	±m	N	%	±m	N	%	±m	N	%	±m		
25-44 p; n=51;16 г	6	11,7	4,51	8	15,69	5,09	14	27,45	6,25	19	37,25	6,77	p<0,05	p<0,05
45-59 p; n=42; 16 г	9	21,4	6,33	12	28,57	6,97	13	30,95	7,13	17	40,48	7,57	p<0,05	p<0,05
60-75 p; n=49;16 г	7	14,2	5,0	9	18,37	5,53	11	22,45	5,96	14	28,57	6,45	p<0,05	p<0,05
Всього, n=142 (16 г)	22	15,4	3,04	29	20,42	3,38	38	26,76	3,72	50	35,21	4,01	p<0,05	p<0,05
25-44 p; n=51 (24 г)	13	25,4	6,10	13	25,49	6,10	26	50,98	7,0	38	74,51	6,10		p<0,05
45-59 p; n=42; (24 г)	9	26,1	6,78	10	23,81	6,57	25	59,52	7,57	32	76,19	6,57		p<0,05
60-75 p; n=49; (24 г)	7	14,2	5,0	9	18,37	5,53	29	59,18	7,02	37	75,51	6,14		p<0,05
Всього, n=142;(24 г)	29	20,4	3,38	31	21,83	3,47	80	56,34	4,16	107	75,35	3,62		p<0,05

Примітка: P1) – P між 16-24 годинним курсом ІХ стосовно 4-ї неділі; P2) між 1-ю - 4-ю неділею.

За результатами, наведеними у таблиці 3.1, визначено збільшення кількості, числа пацієнтів з головним болем, які надали звіт про зменшення такої скарги (проявів ГБ) в залежності від кількості повторів ІХ.

Визначено достовірні відміни між 1-м епізодом пропуску їжі та 4-м, з близькою до лінійної залежністю зростання ефективності даного методу інтервенції. Така залежність була характерною для всіх вікових підгруп, що досліджено, без достовірної відмінності між молодим по похилим віком. При цьому зростання клінічного ефекту було більш повільним на перших етапах ІХ, стосувалось більш старшого віку (14,29% для 60-75 років при 24-х годинному голодуванні, порівняно з 25,49 % для віку 25-44 років).

3.2 Характеристики динаміки головного болю та побічні ефекти

Враховуючи мету роботи та наявність публікацій, в яких описано побічні ефекти ІХ [39, 100-101], автором проведено детальне вивчення характеристик та частоти таких небажаних ефектів ІХ. Дані наведено у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Частота побічних ефектів при ПГ в залежності від віку досліджених

1	2			3			4			5		
Підтипи II /вік	25-44 n=51			45-59 n=42			60-75 n=49			Всього n=142		
	N	%	±m	N	%	±m	N	%	±m	N	%	±m
Відчуття голоду	26	50,98	7	32	76,19	6,57	21	42,86	7,07	79	55,63	4,17
Тривога	19	37,25	6,77	12	28,57	6,97	14	28,57	6,45	45	31,69	3,9
Слабкість загальна	18	35,29	6,69	19	45,24	7,68	28	57,14	7,07	65	45,77	4,18
Відчуття шуму, дзвону в голові	15	29,41	6,38	12	28,57	6,97	18	36,73	6,89	45	31,69	3,9

1	2			3			4			5		
Порушення сну	12	23,53	5,94	15	35,71	7,39	16	32,35	6,7	43	30,28	3,86
Нестабільність АТ	12	23,53	5,94	16	38,1	7,49	17	34,69	6,8	45	31,69	3,9
Головний біль	9	17,65	5,34	8	19,05	6,06	14	28,57	6,45	31	21,83	3,47
Відчуття в області шлунку	5	9,8	4,16	8	19,05	6,06	7	14,29	5	20	14,08	2,92
Парестезії кінцівок	4	7,84	3,76	6	14,29	5,4	5	10,2	4,32	15	10,56	2,58
Запаморочення	3	5,88	3,29	7	16,67	5,75	9	18,37	5,53	19	13,38	2,86
Дисфорії	3	5,88	3,29	3	7,14	3,97	4	8,16	3,91	10	7,04	2,15
Нудота	2	3,92	2,72	2	4,76	3,29	4	8,16	3,91	8	5,63	1,93
Хиткість	2	3,92	2,72	3	7,14	3,97	4	8,16	3,91	9	6,34	2,04
Слиночеча	2	3,92	2,72	2	4,76	3,29	3	6,12	3,42	7	4,93	1,82
Тремор рук	2	3,92	2,72	4	9,52	4,53	5	10,2	4,32	11	7,75	2,24
Пітливість	1	1,96	1,94	2	4,76	3,29	5	10,2	4,32	8	5,63	1,93

За даними таблиці 3.2 можливо наголосити на тому, що ІХ у 24 годинному режимі не супроводжувалося суттєвими небажаними симптомами - побічними ефектами.

Найбільш частими були суб'єктивні симптоми: відчуття голоду, (zareєстровано у 50,1% більш молодого віку пацієнтів та до 76,2% у віці 45-59 років) та невизначена, нечітко окреслена тривога (було до 37,25% у віці 25-44 років та 28,57% і 31,69% у більш старших вікових групах), при цьому було зазначено, що при повторних ІХ дана суб'єктивна скарга зменшувалась за частотою та виразністю.

Серед об'єктивних симптомів було zareєстровано нестабільність артеріального тиску своєрідного характеру, без підвищення цифр АТ в середньому або навпаки – гіпотонії. Коливання АТ були в межах функціонально допустимого інтервалу, що не потребувало додаткового фармакологічного втручання. Припустимо, що такий тип

нестабільності регуляції АТ може бути зумовлений навіть психологічними чинниками або водночас бути пов'язаним з механізмами тривоги в рамках стрес-реактивного типу реагування.

Як робоча ситуація, в дослідженні була частка пацієнтів, які відмовились від продовження курсу ІХ. Дані про цю групу наведені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Частота відмов (n=185) від продовження інтервального харчування у пацієнтів з головним болем та АГ 1-2ст.

1	2			3			4			5			6		
	1 неділя			2 неділя			3 –я неділя			4 неділя			Загалом		
	N	%	±m	N	%	±m	N	%	±m	N	%	±m	n	%	±m
16 годин n = 185	8	4,32	1,50	1	0,54	0,54	2	1,08	0,76	1	0,54	0,254	12	6,49	1,81
24 години n=185	14	7,57	1,94	8	4,32	1,50	4	2,16	1,07	5	2,70	1,19	31	16,7 6	2,75
Всього	22			9	4,86	1,58	6	3,24	1,30	6	3,24	1,30	43	23,2 4	3,11

На підставі аналізу частоти та розподілу за характеристиками групи і типу ІХ та відмов пацієнтів від продовження ІХ, можливо зазначити, що то була відносно невелика частка таких хворих (12 або 6,49% стосовно 16-годинного ІХ та 31 або 23,24% стосовно 24-х годинної). Найбільш частою причиною відмови, за відгуками пацієнтів, було відчуття голоду. Обговорення причин того, чому для певної частки пацієнтів таке відчуття було непереносним, не зважаючи на усвідомлення користі лікування і пацієнт зголошуються на відмову, можливо, є темою подальшого дослідження, що межує з медичною психологією, соціальною та нейропсихологією. Але, автором, з метою оцінки впливу субклінічної тривожності та депресії у повній групі пацієнтів (185 пацієнтів) для встановлення можливого значення субклінічної

тривоги та депресії на частоту відмов від продовження інтервального харчування проведено статистичний аналіз розподілу ритвоги та депресії у групв (n=185). Так, у процесі добровільного утримання від прийому їжі 43 пацієнта припинили участь у дослідженні, з них 31 – почали участь у 24-годинному та 12 пацієнтів - у 16-годинному ІХ. У групі дослідження залишилось 142 пацієнта середнім віком $49,26 \pm 1,33$ рр., з них 69 чоловіків та 73 жінки. Відмова продовжувати ІХ без розвитку вагомих побічних ефектів (зміни артеріального тиску, інші варіанти клінічного погіршення стану) зрушила автора провести оцінку тривожності та депресії у повній групі пацієнтів (185 пацієнтів) для встановлення можливого значення субклінічної тривоги та депресії на таку відмову. Для вирішення завдання використано шкалу тривоги та депресії “The Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS” [34]. Шкала HADS складається з 14 питань, які поділяються на оцінку тривога та депресії, яким відповідають чотири відповіді, що кодуються за наростанням виразності симптому від 0 до 3. Оцінюється сумарний показник за кожною шкалою (0-7 – відсутність достовірних симптомів тривоги і депресії; 8-10 – субклінічна тривога - депресія; 11 та вище – клінічно виражена тривога та/або депресія). Отримано наступні результати: пацієнти, які продовжили участь у ІХ (n=142), показали середній бал за шкалою HADS, (шкала тривоги) $6,52 \pm 0,09$ (стандартна похибка). З них 34 мали бал 8; 36- бал 7; 42- бал 6; 30- бал 5. Пацієнти, які припинили участь у ІХ (n=43), показали середній бал за шкалою HADS $8,02 \pm 0,29$. З них 10 пацієнтів мали по 6 балів; 12 – 7 балів; 7 - 8 балів; 5 - 9 балів; 2 - 10 балів; 4 - 11 балів; 3 - 12 балів. Статистична різниця склала -4,94 за t-критерієм з $p < 0,05$ ($p = 0,001$). Оцінка за суб-шкалою депресії була наступною: у групі 142 пацієнтів, що продовжили лікування, середній бал склав $6,64 \pm 0,1$; медіана 7. У групі (43 пацієнта), що завершили ІХ достроково, середній бал за суб-шкалою депресії склав $8,06 \pm 0,11$. Статистична різниця становила -9,55 за t критерієм ($p < 0,001$). Висновок цієї частини дослідження: дострокове припинення інтервального харчування у режимі як 24:7 так і 16:7 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та періодичним головним болем вірогідно пов'язано з наявністю субклінічної або пограничної тривоги та депресії. З метою більшого коплайенсу для практичного застосування методу ІХ, вірогідно, можливо застосовувати методи

раціональної психотерапії, суггестивної психотерапії, роз'яснювальної роботи та раціональної мотивації з метою зниження окремих випадків відмов від надання собі само-допомоги. Водночас автор вважає, що така психологічна особливість - тобто неможливість та/або небажання переносити навіть короткостроковий дискомфорт - відчуття голоду, є чинником, що зашкоджує більш широкому застосуванню метода ІХ в лікуванні головної болю. Автори свідомі того факту, що головний біль є результатом складних гемодинамічних, нейродинамічних, ліквородинамічних порушень, і є суб'єктивним проявом фізіологічних процесів. Визначення таких змін функціонування зазначених систем при проведенні ІХ безсумнівно може бути темою додаткових досліджень в даній сфері.

Висновок за розділом

Таким чином, на підставі наведених та проаналізованих даних можливо зробити наступні узагальнення:

1. Додержання пацієнтами з цефалгіями та АГ ритмічності харчування з 16 годинним пропуском прийому їжі з повторами 1 раз у 7 діб супроводжувалось клінічним зменшенням головного болю за виразністю, тривалістю та частотою у 35,21% загалом (у 37,25% пацієнтів у молодому, 40,48% у середньому та у 28,57% похилому віці) без достовірної різниці між віковими групами. Ефективність 24 - годинного типу інтервального харчування була вищою, ефективність в цілому становила біля 75% у всіх вікових групах.

2. Негативні побічні ефекти короткострокового перериву прийому їжі, які потребували припинення за об'єктивними показниками (загрозливі зміни АТ, синкопальні стани, інше), не були зареєстровані, при цьому частина групи дослідження докладала про відчуття голоду (від 50 до 76% з різницею за віком), психологічне напруження, невизначену тривогу (в середньому біля 32%) особливо перед першим пропуском їжі. З суб'єктивних причин припинили 24-годинне ІХ 16,76%; 16 – годинне – 6,49%.

3. Загалом ефективність 24-годинного ІХ за критерієм зниження інтенсивності та/або тривалості/частоти цефалгій порівняно з 16 – годинним типом ІХ була статистично вищою, без суттєвих побічних ефектів, що дозволяє характеризувати метод як безпечний у всіх вікових групах з ефективністю до 75 % при цефалгіях, зумовлених церебральною дисциркуляцією у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Зміст розділу відображено у статтях: [176, 177].

РОЗДІЛ 4

СТРУКТУРНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ МАГ ТА МЦР У ХВОРИХ З ЦЕФАЛГІЯМИ ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

4.1. Структурні та функціональні порушення магістральних артерій голови та шиї

Артеріальна гіпертензія (АГ) і головний біль мають певні патогенетичні зв'язки [66, 159]. Продовжується дискусія про ключові ланки розвитку головного болю: виділяють судинний, лікворно-гіпертензійний, м'язово-тонічний, невралгічний, психалгічний синдроми ГБ, які відомі в медицині багато років., Відомо, що в одного й того ж пацієнта цефалгії, сформовані кількома механізмами, можуть бути пов'язаними з артеріальною гіпертензією, а можуть і не зустрічатися [66, 85, 92, 159]. Визначення причин ГБ, у тому числі при АГ, є складним і повністю не вирішеним питанням медицини і фізіології [159]. В цілому, вважається, що ГБ є загрозовою клінічною ознакою підвищення артеріального тиску (АТ). При цьому часто у пацієнта, який має АГ, відсутній зв'язок між частотою та інтенсивністю цефалгій та підвищеним рівнем АТ. Відомо, що періодичний головний біль відчуває практично кожна людина, біля 50% - систематично [58, 66, 75, 85, 92, 159]. Вплив інтервального харчування або «intermittent fasting» на стан серцево-судинної системи, інфаркт мозку, головний біль, когнітивну сферу вивчається у багатьох установах і напрямках [17, 21, 28, 44, 69, 88, 103, 106, 136, 139]. Встановлено, що ІХ призводить до нормалізації багатьох фізіологічних показників [3, 13, 15, 18, 19, 20, 22, 86, 87, 90-91, 93-97, 99-100], окреслено, що при цьому є редукція васкулярних або інших за патогенезом цефалгій [17, 21, 44, 69, 103, 106, 136, 139]. Не зважаючи на можливі та відомі побічні ефекти ІХ, один з яких – посилення цефалгій [100-101], особливо при перших спробах ІХ [175-176], зростання актуальності теми ІХ окреслено у ряді аналітичних робіт [15, 81]. Це обумовлено ефективністю методу та низьким ризиком

небажаних ефектів. Водночас існує окреслений дефіцит даних про вплив ІХ на церебральний кровообіг, окремо у пацієнтів з АГ. Відомо, що ІХ може тісно взаємодіяти з механізмами розвитку болю, що визначило актуальність проведеного дослідження.

В даній частині роботи з метою підвищення ефективності діагностичних, включно доплерографічних методів та лікування, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та головним болем проведено спроба встановлення значення та характеру впливу ІХ на клінічні характеристики цефалгій, зміни магістрального та інтракраніального кровообігу.

Проведено УЗД та доплерографія судин МАГ, обстеження включало всю групу (142 пацієнта з періодичним головним болем та АГ 1- 2ст., з них 69 чоловіків та 73 жінки. Середній вік становив $49,26 \pm 1,33$ pp.). Як було описано вище, пацієнти застосовували інтервальне харчування, тобто добровільно відмовлялись на 24 години від прийому їжі, з частотою 1 раз на тиждень, поспіль чотири тижні, але за умови суб'єктивної переносності такого проміжку відмови від їжі. Дизайн дослідження описано вище, в даному розділі роботи досліджено вплив інтервального харчування на доплерографічні характеристики кровотоку у МАГ та характеристики і динаміка цефалгій у пацієнтів з АГ протягом 28 діб. Контрольна група для цього розділу роботи (стосується тільки даних ультразвукової доплерографії та транскраніальної доплерографії) складалась з 32 осіб порівняного віку без цефалгій ($n=32$; середній вік $51,0 \pm 1,99$ pp.). Виразність цефалгій оцінено за загальноприйнятою візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) [51]. Проведено параклінічні дослідження: ультразвукова доплерографія магістральних артерій голови і шиї та транскраніально оцінено a1-a2 сегменти середньомозкової артерії через транстемпоральний доступ, сегменти хребетної артерії (ХА) трансокципітальним доступом [4, 5, 9, 14, 28, 116, 119, 138, 177]. При проведенні аналізу результатів, оцінено вплив ІХ на ГБ у групі досліджених (в динаміці дослідження оцінено показники виразності болю [51] у сукупності зі змінами якісних характеристик), так вплив на показники кровообігу, отримані при УЗД та УЗДГ, з визначенням кореляційних залежностей одне від одного. Дані надано у таблицях 4.1-4.3.

**Середні значення лінійної швидкості кровообігу при ультразвуковій
доплерографії магістральних артерій голови до та після застосування
інтервального харчування, n = 142 (M ± m)**

Вік пацієнтів	ЗСА до ІХ	ВСА до ІХ	ХА до	ЗСА після ІХ	ВСА після ІХ	ХА після ІХ
25 – 44; n=51 Vps; Ved	93,05 ±5,81* 25,03 ±1,39*	78,03 ±4,67* 24,21 ±1,33	59,45 ±1,83* 20,98 ±0,85*	80,05 ±2,59* 29,35 ±1,1*	64,66 ±2,2* 26,13 ±1,14	50,03 ±0,94* 24,63 ±0,53*
Контроль 25 – 44; n=9 Vps; Ved	85,89 ±2,95 30,11 ±2,74	61,0 ±2,54** 28,56 ±2,2	57,56 ±3,34 28,11 ±2,32**			
45 – 59; n=42 Vps; Ved	64,95 ±3,97 15,9 ±0,92*	51,11 ±3,25 16,12 ±1,0*	33,76 ±0,92* 10,97 ±0,65*	64,78 ±2,37 21,54 ±1,09*	51,38 ±2,53 21,23 ±1,04*	38,8 ±0,7* 17,28 ±0,66*
Контроль 45 – 59; n=16 Vps; Ved	70,13 ±2,56 33,13 ±1,08**	64,06 ±2,91** 28,94 ±1,38**	42,13 ±1,43** 22,56 ±1,08**			
60-75; n=49 Vps; Ved	58,61 ±3,55 12 ±0,96*	49,77 ±2,65 12,1 ±1,0	24,12 ±0,6 7,75 ±0,3	59,34 ±2,81 16,14 ±1,02*	50,26 ±2,32 14,16 ±0,95	24,83 ±0,58 8,16 ±0,32
Контроль 60-75; n=7 Vps; Ved	66,29 ±4,82** 31,14 ±2,22**	60,86 ±4,93** 28,43 ±2,65**	45,43 ±3,33** 25,0 ±2,66**			

Примітки: * - $p < 0,05$ між показником одного типу у пацієнтів; ** - $p < 0,05$ між показником групи пацієнтів та групи контролю; Vps – пікова систолічна швидкість; Ved – кінцева діастолічна швидкість; ІХ – інтервальне харчування; ЗСА – загальна сонна артерія; ВСА – внутрішня сонна артерія; ХА – хребетна артерія.

За аналізом даних таблиці 4.1 отримано наступні дані: у віці 25 – 44 років було 51 (35,9% ±4,03) пацієнтів; 45-59 років - 42 (29,58% ±3,83); 60-75 років було 49 (34,51% ±3,99) пацієнтів. Таким чином, , рівномірно представлено всі вікові групи за рекомендаціями ВООЗ [7]. Приклад структурних порушень надано на рис. 4.1-4.4.

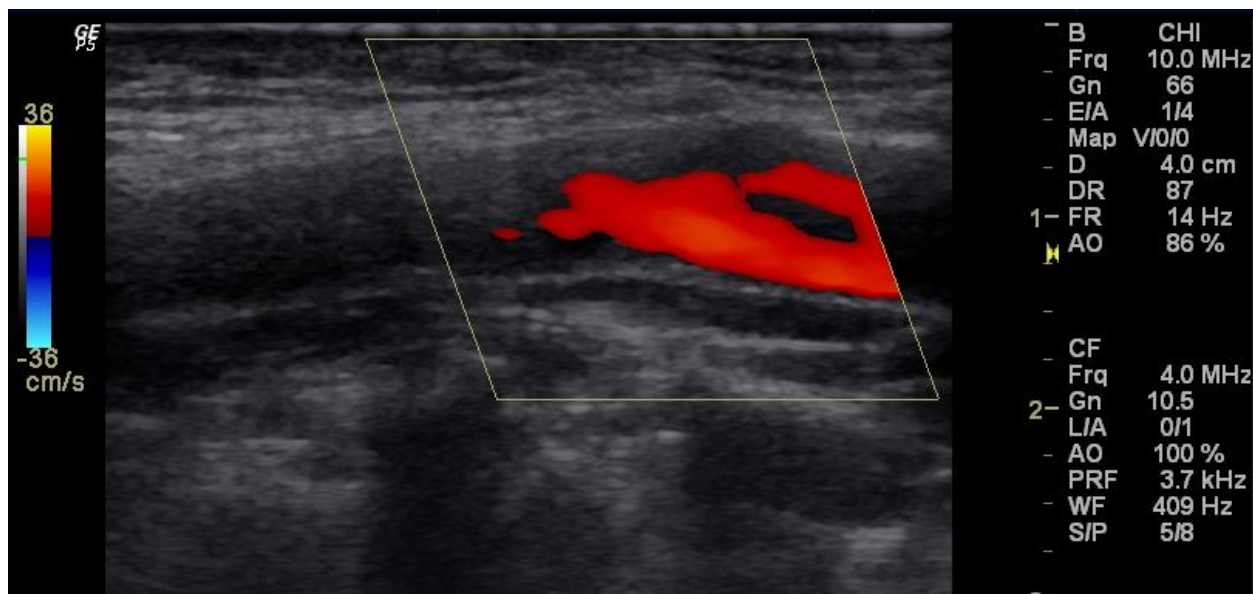


Рис.4.1 УЗД дослідження МАГ, пацієнт Г, 53 роки, зона луковиці, двостороння (концентрична) бляшанка, стеноз 35%, концентричні потовщення ІМ.

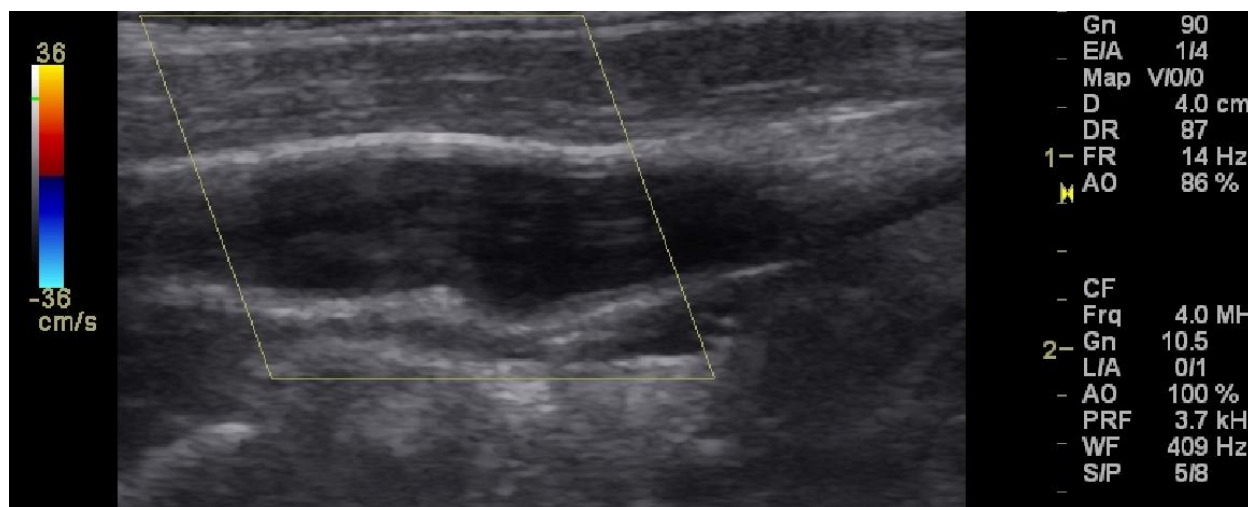
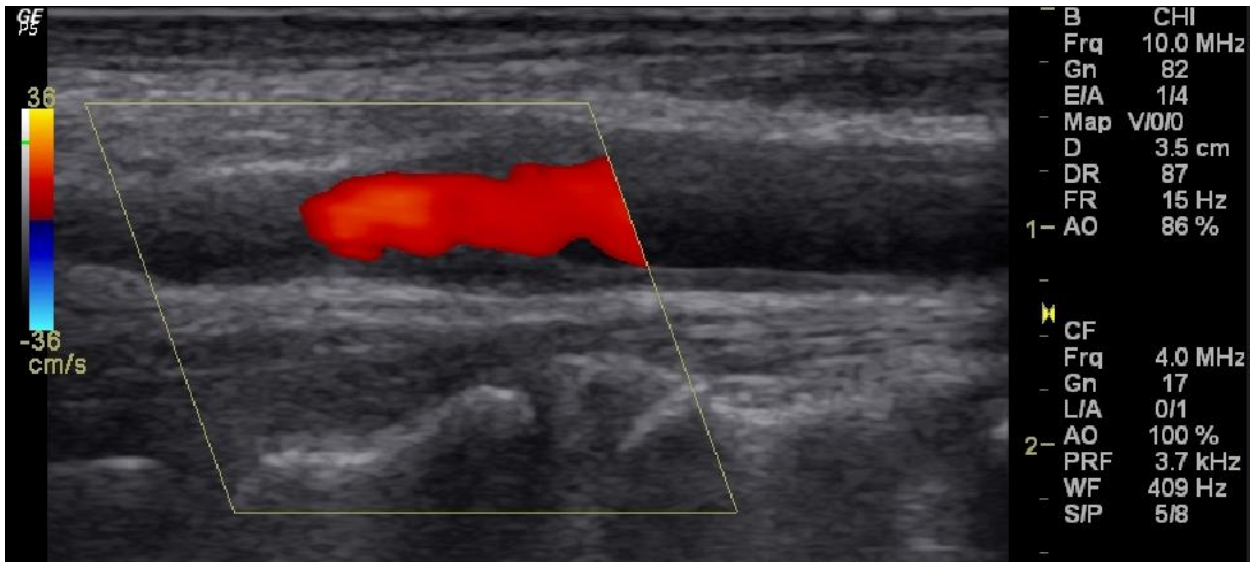
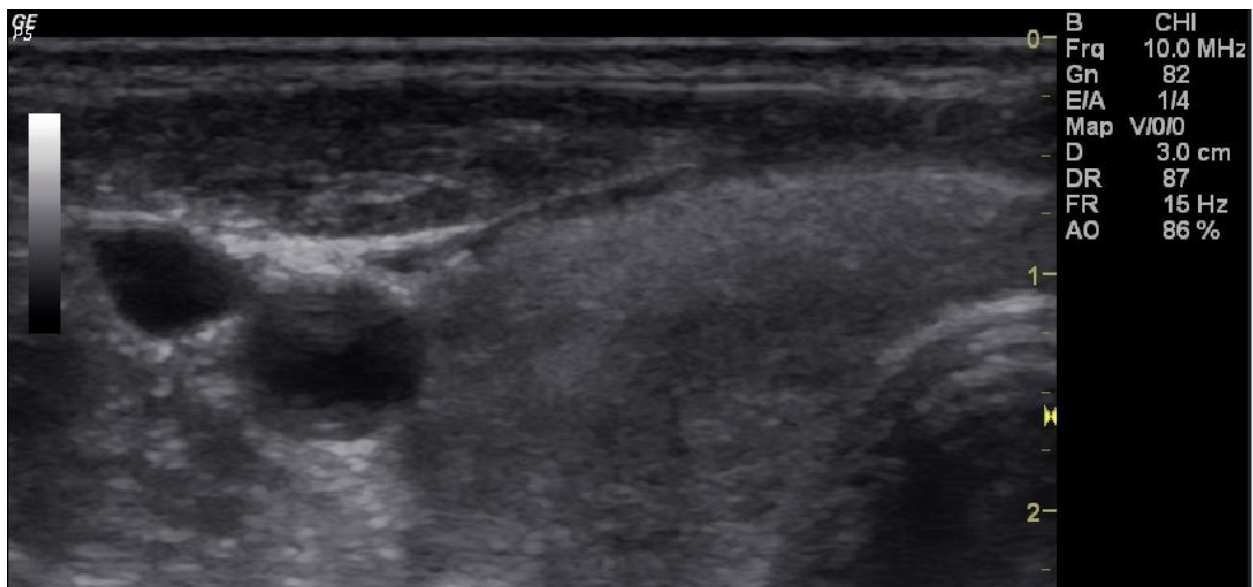


Рис. 4.2 УЗД дослідження МАГ, пацієнт К, 50 років, зона луковиці, двостороннє концентричне потовщення інтіма-медіа та бляшанка до 1,7мм, стеноз гемодинамічно незначущий, подовжені концентричні потовщення ІМ.

Встановлено, що основні зміни структури МАГ полягали в потовщенні інтіма – медіа від 0,08 до 1,4 мм (у 32 або 62,7%; n=51 пацієнтів) у віці 25-44рр.; у 30 хворих (71,4%, n=42) у віці 45-59; та у 25 (51%, n=49) у віці 60-75 рр.



А)



Б)

Рис. 4.3 Пацієнт К, 65 р., потовщення ІМ та бляшанка, стеноз біля 42% за діаметром. А) зона луковиці, Б) каудальні відділи загальної сонної артерії.

Локальні потовщення в зоні біфуркації більше 1,5мм без гемодинамічно значущих стенозів були у 5 пацієнтів (9,8%, n=51) у віці 24-44рр., у 12 або 28,6%, n=42 у віці 45-59рр.; та у 24 (49%, n=49) у віці 60-75рр.

Статистичні відміни показників лінійної швидкості кровообігу (ЛШК) між контролем та групою хворих були достовірними у віці 25-44 рр. стосовно пікової систолічної швидкості (V_{ps}) у ВСА ($78,03 \pm 4,67$ проти $61,0 \pm 2,54$ у контролі, $p < 0,05$).

У пацієнтів віком 45-59 років відміни стосувались також ЗСА, ВСА та ХА (кінцева діастолічна швидкість (V_{ed}) у ЗСА була $15,9 \pm 0,92$ проти $33,13 \pm 1,08$ у контролі, V_{ps} ВСА - $51,11 \pm 3,25$ проти $64,06 \pm 2,91$ у контролі, V_{ed} - $16,12 \pm 1,0$ проти $28,94 \pm 1,38$ у ВСА у групі контролю; V_{ps} $33,76 \pm 0,92$ проти $42,13 \pm 1,43$ - у групі контролю у ХА.

У пацієнтів вікової групи від 60-75 років V_{ps} та V_{ed} були достовірні ($p < 0,05$) відміни для судин ЗСА, ВСА та ХА порівняно з контролем. Вплив ІХ на гемодинаміку полягав у змінах ЛШК у всіх основних магістральних артеріях голови та шиї (ЗСА, ВСА, ХА) з більш окресленою виразністю у пацієнтів, що мали молодший вік.

Отримано достовірні статистичні відміни до- та після ІХ для таких показників УЗДГ: V_{ps} для ЗСА, ВСА, ХА та V_{ed} для ЗСА у пацієнтів у віці 25-44 рр. V_{ps} у ХА та V_{ed} у ЗСА, ВСА, ХА у віці 45-59 рр., V_{ed} у ЗСА у віці 60-75рр.

Таким чином, встановлено окреслену динаміку кінцевих діастолічних швидкостей у сторону нормативних показників (отримано зростання), що також мало ознаки вікової залежності та визначено й проаналізовано окреслену динаміку систолічної швидкості у групі 25-44рр (зниження показників).

Патофізіологічна трактовка таких змін, вірогідно, полягає у зменшенні резистивності МАГ, що оцінюється, як фізіологічно сприятлива ознака.

Дані транскраніального дослідження (середні значення лінійної швидкості кровообігу, наведено для СМА та інтракраніальних відділів ХА) представлено у табл. 4.2. та приклад реєстрації на рис. 4.5.

**Середні значення лінійної швидкості кровообігу при транскраніальній
доплерографії до та після інтервального харчування, n = 142 (M ± m)**

Вік пацієнтів	СМА до ІХ	ХА до ІХ	СМА після	ХА після
25 – 44; n=51	80,76 ±3,24	43,93 ±1,08	82,61 ±1,4	44,02 ±1,07
Vps; Ved	34,41 ±0,74	16,39 ±0,44	34,78 ±0,98	17,4 ±0,49
Контроль 25 – 44; n=9	83,33 ± 4,2	42,89 ±2,63		
Vps; Ved	35,44 ±2,36	17,61 ±0,95		
45 – 59; n=42	73,02 ±1,78	41,0 ±0,81	75,55 ±1,71	39,07 ±0,81
Vps; Ved	29,0 ±1,32	11,73 ±0,71	29,0 ±1,29	11,83 ±0,7
Контроль 45 – 59; n=16	72,5 ±1,76	43,88 ±1,7		
Vps; Ved	33,44 ±1,43	18,44 ±0,69		
60-75; n=49	50,61 ±0,81*	37,33 ±0,54*	50,76 ±0,81	37,71 ±0,52
Vps; Ved	23,55 ±0,58	11,78 ±0,5	23,57 ±0,58	12,14 ±0,5
Контроль 60-75; n=7	74,14 ±2,74*	43,86 ±3,09*		
Vps; Ved	33,71 ±1,89	17,99 ±1,4		

Примітки: *- $p < 0,05$ між групою дослідження та контрольною; СМА – середня мозкова артерія; ХА – хребетна артерія; Vps – пікова систолічна швидкість; Ved – кінцева діастолічна швидкість; ІХ – інтервальне харчування.

За даними таблиці 4.2 встановлено статистично достовірні відміни ЛШК у СМА та ХА для вікової групи 60-75 рр. з відмінами від контролю. Так, показники для СМА (Vps) були такими: у контролі $74,14 \pm 2,74$ см/с проти $50,61 \pm 0,81$ для групи 60-75 рр. та $33,71 \pm 1,89$ (Ved) у пацієнтів контролю проти $23,55 \pm 0,58$ у пацієнтів 60-75рр.

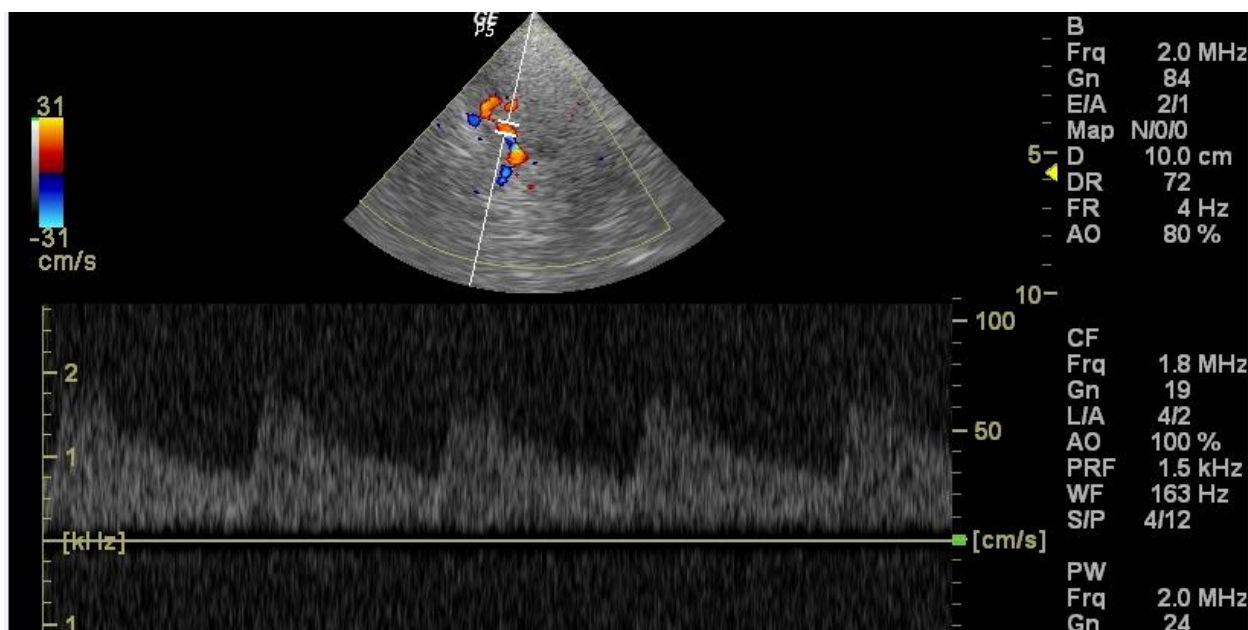


Рис. 4.4 Пацієнт С. 34 роки. Транскраніальне дослідження кровотоку трансокципітальним доступом. Формально нормативні показники ЛШК у кіркових гілках СМА.

При цьому достовірного впливу ІХ на інтракраніальний кровообіг у даному дослідженні не було встановлено, що можливо пояснюється комплексними складними механізмами його регулювання при фізіологічно низько-резистивному типу кровообігу, що реєструється інтракраніально за умови збереження того чи іншого ступеню ауторегуляції кровообігу у пацієнтів.

Залежності змін кровообігу за показниками УЗДГ та динаміки головного болю з кореляцією зі змінами показників резистивності МАГ (надано для ЗСА) наведено у табл. 4.3.

Кількість та процент (n, %) пацієнтів, що зменшили бали візуальної шкали оцінки болю (якщо більше або дорівнює 2-м) та коефіцієнти кореляції балів цієї шкали з індексом резистивності при інтервальному харчуванні

Вік пацієнтів	ВАШ ≥ 26			Середній RI до ІХ	Середній RI (ЗСА) після ІХ	R між ВАШ та RI
	n;	%;	$\pm m$			
25-44 p; n= 51	38	74,51	6,10	0,72 \pm 0,01	0,63 \pm 0,01*	0,51
45-59 p; n=42;	32	76,19	6,57	0,72 \pm 0,01	0,64 \pm 0,01*	0,50
60-75 p; n= 49;	37	75,51	6,14	0,78 \pm 0,01	0,67 \pm 0,01*	0,77
Всього, n=142;	107	75,35	3,62			

Примітки: * - $p < 0,05$; ВАШ - візуальна аналогова шкала; RI – індекс резистивності при ультразвуковій доплерографії; ЗСА – загальна сонна артерія; ІХ - інтервальне харчування; R – коефіцієнт кореляції.

За результатами, наведеними у таблиці 4.3, встановлено статистично достовірні зміни тонічних властивостей судин МАГ (за індексом резистивності (для ЗСА становило $0,72 \pm 0,01$ до-, та $0,63 \pm 0,01$ після ІХ у віці 25-44 pp.; $0,78 \pm 0,01$ до та $0,67 \pm 0,01$ після ІХ - у віці 60-75pp.) з коефіцієнтами кореляції між ВАШ та RI середньої сили ($r=0,51$ та $0,5$) та виявленим сильним впливом ($r=0,77$) у віці 60 - 75 pp. при повторях курсу ІХ (застосовано один 24-годинний курс на 7 діб, з чотирикратним повтором). На підставі аналізу структурних змін МАГ та кількісних показників ЛШК за УЗДГ, у пацієнтів з АГ та головним болем, встановлено окреслені залежності динаміки ЛШК у МАГ та інтракраніальних судинах при застосуванні методу ІХ. Основні показники полягали у наростанні виразності структурної патології МАГ (потовщення інтіма-медіа $0,8$ мм або більше $0,8$ мм) з віком та зниження ЛШК у МАГ, також у інтракраніальних судинах, що з найбільшою вірогідністю пояснюється наростанням реструктуризації мікросудин головного мозку та судин резистивного типу з підвищенням тонічних та зменшенням еластичних якостей МАГ і змінами мікро-капілярного русла. При дослідженні встановлено зміни еласто-тонічних

показників МАГ (оцінено за індексом резистивності) незалежно від вікової групи (з більш окресленою динамікою у молодших пацієнтів).

4.2 Структурні та функціональні порушення мікроциркуляторного русла

При проведенні бульбарної біомікроскопії (ББМС) у пацієнтів з АГ та головним болем переважно визначалися такі симптоми порушень: множинні або поодинокі або поєднані ознаки порушення структури МЦР.

Найбільш постійними були ознаки, що характеризують стан функціональної спастичності, яка при персистенції обов'язково призводить до морфологічних порушень у вигляді підвищеної звивистості артеріол, появи екстравазатів, які можливо також розцінювати, як підвищення проникності судинної стінки.

Інший механізм розвитку екстравазатів - це ознака високого внутрішньосудинного тиску.

Статистичний аналіз виявлених у пацієнтів порушень наведено у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Розподіл пацієнтів в залежності від віку, ступеню ангіопатії (АП) (за методом ББМС)

	АП 1ст. (n;%;±m;)	АП 2ст. (n;%;±m;)	АП 3ст. (n;%;±m;)	Всього (n;%;±m;)
Вік 25 – 44 N=51	43 84,3% ±4,15	8; 15,6% ±2,1	-	51; 35,9%
45 – 59 N=42	24; 57,1% ±5,15	14; 33,3% ±3,15	4; 9,5% ±1,1	42; 29,58%
60-74 N=49	15; 30,6% ±4,1	22; 44,89% * ±3,5	12; 24,4% ±2,4 *	49; 34,51%
(n=142)	82; 57,7%	44; 30,9%	16; 11,2%	142

Примітки: 1. * наявність статистично значущих відмін ($p < 0,05$) між частотами виявлення (%) АП 3ст. та 1 і 2ст в окреслених вікових підгрупах.

У 12 (8,4%) пацієнтів з АГ та ГБ (вік від 45 до 74 рр.) було виявлено своєрідні феномени «клубок» (рис. 4.5).

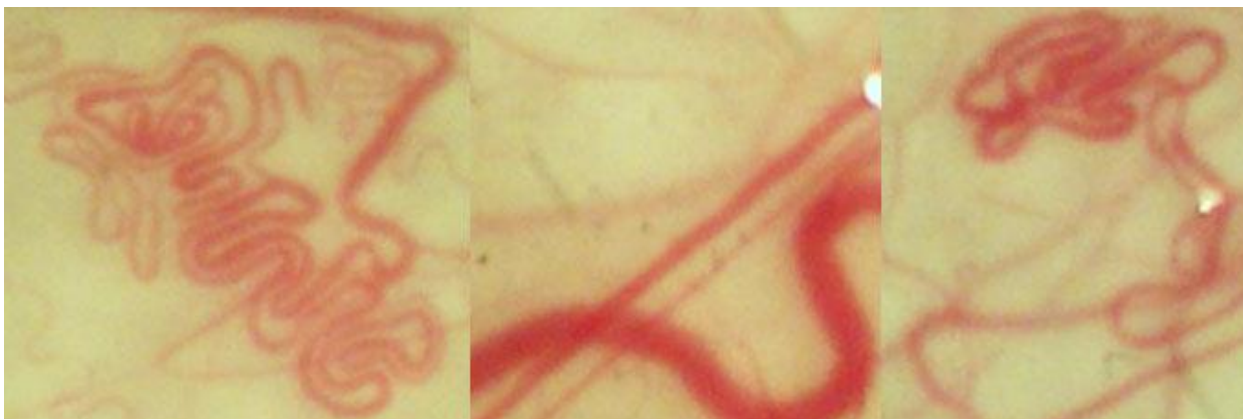
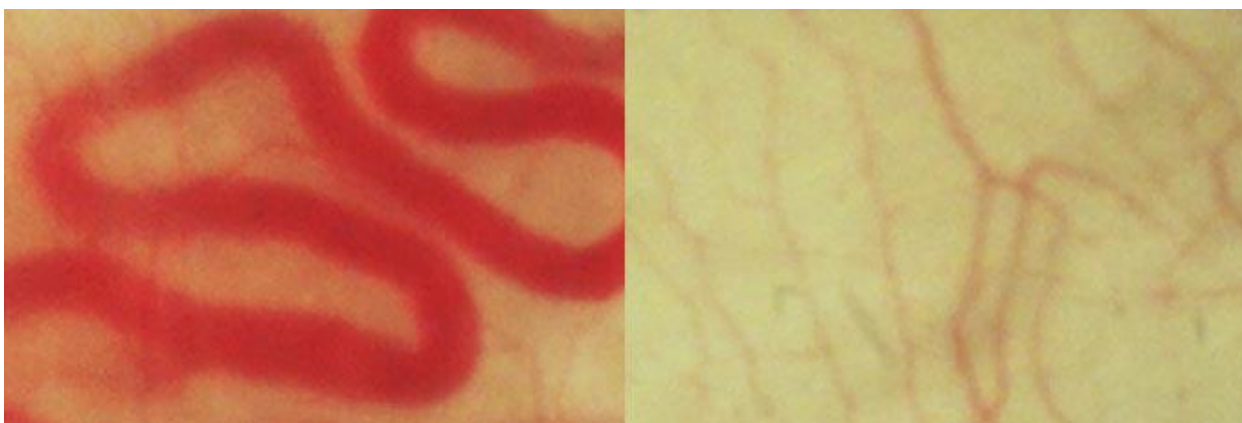


Рис. 4.5 Приклад реєстрації методом ББМС мікроциркуляторного русла пацієнта А., 56 років, виявлено високу звивистість судин, екстравазати, порушення а/в коефіцієнта, окреслено також феномен «клубок».

Характеристика такого феномену полягає у наявності локальної мальформації артеріол бульбарного відділу ока, що виглядає, як «лабіринт» або «клубок» за рахунок високої звивистості артеріол та деформації їх товщини. У значній кількості пацієнтів визначалися порушені співвідношення калібру артерія-вена (від 0,2 до 0,5; група контролю $0,42 \pm 0,04$), нерівномірність калібру і екстравазати (приклад на рис. 4.6 Порушення в венозній фазі з коефіцієнтом а:в - 1:2 або вище було виявлено у 66,1% пацієнтів, що, вірогідно, характеризувало також персистенцію порушень венозного кровообігу інтрацеребрально.



А)



Б)

Рис. 4.6 Приклад реєстрації ББМС у пацієнта Т, ж, 47 років.

А) порушення співвідношення калібру артерія-вена, Б) нерівномірність калібру, звивистість і екстравазати.

Також постійними симптомами при АГ у всіх вікових групах були висока звивистість (73,9%), периваскулярні мікрогеморагії різного ступеню виразності (50%), нерівномірність калібру судинної стінки (57%; наведено рис. 4.7) .

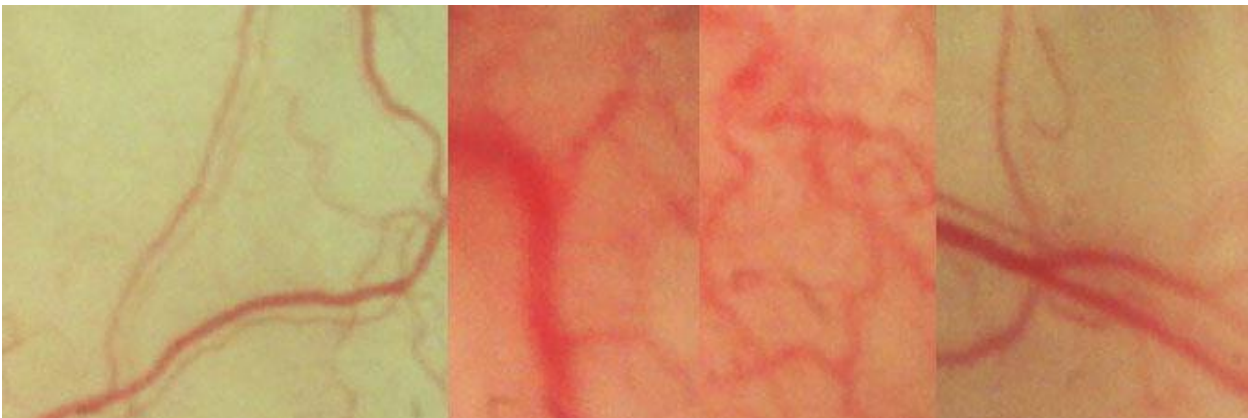


Рис. 4.7 Приклад реєстрації ББМС у пацієнта К, ж, 70 років. Структурні порушення МЦР з ознаками облітерації, нерівномірності калібру судин, екстравазатами.

Приклад (історія хвороби пацієнта 3., 57 років з АЩ та головним періодичним болем).

Скарги на періодичний головний біль не-локального характеру, з відчуттям «важкості» по всій поверхні голови, без пульсації і латералізації болю, частотою 3-4 епізоди на тиждень; також скарги на підвищений рівень артеріального тиску, в середньому, частіше за все, 145-155/95-100 мм.рт. ст., періодично при розвитку болю відчуття нудоти, хиткість ходи при розвитку болю та відчуття «миготіння» перед очами, плаваючи «мурашки» в полі зору постійно.

В анамнезі: Відмічає розвиток АГ з підйомом АТ біля 7 років, окресленої причини назвати не може. Проведені попередньо обстеження (УЗД органів черевної порожнини, включно нирок (12,3*6,9*4см, кіркова товщина 2,6 см, чашечно-лоханочна система не деформована, без видимих дефектів та включень), УЗД серця без патології).

Неврологічний статус: Свідомість ясна, орієнтован в місці, часі, особистості повно. Мова правильна, інструкції виконує адекватно ситуації. Зіниці рівномірні, фотореакції збережені, рухливість очних яблук не порушена. Мімічна мускулатура симетрична, язик по середній лінії, глоточна мускулатура рухлива, симетрична. Сухожилкові рефлeksi рівномірні (симетричні) справа та зліва, нормотоничні, координаторні проби виконує з легими помилками, помрна хиткість в сенсibiliзованій пробі Ромберга, хода стабільна з відкритими очами, при закритті – відмітна хиткість. Поверхнева та глибока чутливість збережені. Проби на реактивність автономної нервової системи з ознаками переважання симпатикотонії. Функція тазових органів збережена.

На очному дні: OD - ДЗН блідо-рожевий, межі чіткі. У макулярній області сітківки без патології. Парамакулярно поодинокі дистрофічні вогнища, крововиливи. Артерії звужені, звиті, бліді. Вени розширені, звиті. Периферія сітківки без особливостей. OS/OD - ДЗН блідо-рожевий, межі чіткі, ділянки перипапиллярної хоріоретинальної дистрофії. Вени розширені, звиті (симптом Гвіста). У макулярній області сітківки без патології, парамакулярно поодинокі дистрофічні вогнища,

крововиливи. Периферія сітківки без особливостей. Висновок: Гіпертонічна ретинопатія обох очей 2 стадії (класифікація Кейта-Вагнера).

За даними ББМС: висока звитість артеріол та венул, а/в коефіцієнт 1,5 (вени розширені), симптоми облітерації помірні, поодинокі екстравазати. Відповідність даних ББМС даним офтальмоскопії (ознаки ангіопатії змішанох за типом симптоматики - 2ст.).

За даними електроенцефалографії (опис):

Реєструється середньо-вольтна ЕЕГ з домінуючою активністю у правій скроневій області. На фоновій кривій спостерігається помірно виражений явно модульований стійкий по амплітуді Альфа ритм з домінуючою частотою $9.8 \text{ к/сек} \pm 0.75 \text{ к/сек}$ середньою амплітудою 64 мкВ і індексом 93%. Альфа ритм спостерігається переважно у правій скроневій ділянці, міжпівкульна асиметрія виражена явно.

Бета ритм амплітудою до 23 мкВ та середньою частотою $14 \text{ к/сек} \pm 0.75 \text{ кол/с}$ представлений переважно у правій скроневій ділянці. Міжпівкульна асиметрія відсутня. Повільно-хвильова активність представлена переважно коливаннями тета- та дельта- діапазону, альфа- не перевищують рівень фонові активності частотою 5.3 к/сек. Локалізація повільнохвильової активності – переважно у центральних відділах мозку. Міжпівкульна асиметрія відсутня. Виявлено поліритмічну активність із складовими альфа ритму 38%, дельта ритму 23%, тета ритму 33%, бета ритму 5.1%. Генералізована активність не зареєстрована. Фокальні зміни - спалахи Альфа ритму амплітудою 121 мкВ, тривалістю 0.7 с та періодом прямування 7 с з локалізацією у правій скроневій ділянці; спалаху Бета ритму амплітудою 69 мкВ, тривалістю 0.5 с та періодом проходження 7.4 с з локалізацією у правій скроневій ділянці; спалах Дельта ритму амплітудою 216 мкВ, тривалістю 2.7 з локалізацією в правій скроневій ділянці. Реакція активації парадоксальна. Максимальна зміна активності спостерігається в тім'яній області. Під впливом ритмічної стимуляції спостерігалось засвоєння нав'язаних ритмів на основний гармоніці діапазоні частот 10 - 14 к/сек з найкращим засвоєнням на частоті 12 к/сек.

Коефіцієнт зміни амплітуди в діапазоні найкращого засвоєння ритму по відношенню до фонові активності становив 444%. задніх відділах мозку; спалаху Бета ритму амплітудою 64 мкВ, тривалістю 0.25 с та періодом прямування 14 с з локалізацією у правій скроневій ділянці; спалахи Дельта ритму амплітудою 276 мкВ, тривалістю 3.1 с та періодом проходження 32 с з локалізацією в центральних відділах мозку; спалаху Тета ритму амплітудою 121 мкВ, тривалістю 1.1 с та періодом проходження 11 с з локалізацією в центральних відділах мозку.

Виникнення гармонік спостерігалось в діапазоні частот 28 - 40 к/сек. при частоті стимуляції 18 к/сек. Коливання субгармонічних частот реєструвалися на частотах 1.3 – 2 к/сек. при частоті стимуляції 8 к/сек. Засвоєння нав'язаних ритмів спостерігалось переважно в потиличній ділянці, міжпівкульна асиметрія відсутня. При гіпервентиляції максимальні зміни зареєстровані в діапазоні тета та альфа-переважно в лівій скроневій ділянці.

За даними зорових викликаних потенціалів:

Перевищення латентних періодів – відмітно для N3 компоненту (за часом розвитку дорівнює 312 мс при середніх даних норми (контролю 260мс)

За даними УЗД МАГ та ТКДГ (транскраніально):

Каротидні артерії (структура): в екстракраніальних відділах візуалізуються, прохідні, хід рівний. Комплекс інтіма-медіа товщиною в середньому 0,6 см, ехогенність інтіма-медіа неоднорідна, диференціювання на шари локально порушена.

Циркулярні та локальні потовщення ІМ в каудальних відділах СА до 0,9-1,0 мм, зона луковиці та біфуркації до 1,2 мм.

Бляшанки: справа та зліва до 1,7 мм зона біфуркації, стенозування 21,3% справа та 22% зліва, гемодинамічно незначуще.

Функціональні характеристики: кровообіг в сонних артеріях і дистальних сегментах хребетних з несуттєвою асиметрією ЛШК (до 30%) потік магістральний з неповним спектральним розширенням (вікном), перевищення нормативних швидкостей по лівій ЗСА та ВСА двосторінньо.

Вертебральні артерії: діаметр справа 3,2мм, зліва 3,5 мм., хід помірно звитий.

ТКТГ: кольорова карта СМА, ВА без деформацій, Вілізієво коло візуалізовано, замкнуте. Доплерографічно ознаки функціональної спастичності СМА та ВА.

ВИСНОВОК: Структурні зміни в брахіоцефальних артеріях – потвощення ІМ та симетричні право- ліво бляшки з гемодинамічно незначущим стенозуванням. Тип кровотоку помірно ригідний, гіперрезистивний тип гемодинаміки в вертебральних артеріях, хребетні артерії –хід помірно звитий.

ЕКГ: поодинокі екстрасистоли, дифузні зміни міокарду, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка помірні.

Діагноз: АГ 2ст, мікроангіопатія (ретинопатія 2ст.). Цефалгії вірогідного асоційованого з АГ генезу.

Лікування: Пацієнт приймає раніше призначені препарати групи ангіотензин перетворюючого ферменту (периндоприл 10 мг / добу, препарати ацетилсаліцилової кислоти 75 мг * 1раз на добу та аспаркам 1 т *3 рази)

Рекомендовано включити в схему модифікації режиму харчування інтервальне харчування (ІХ) спочатку 16 годинне, при переносності та відсутності побічних ефектів – 24 –х годинне, проведення оцінки рівня головного болю за ВАШ [].

Результати лікування: після 4- кратного повтору ІХ за вище описаною схемою зменшення головного болю за ВАШ на 2 бали, зменшення частоти періодів болю до 1-2 на 7 діб. Пацієнт планує самостійно продовжити ІХ за описаною схемою.

Висновок за розділом

Таким чином, як підсумок наведених даних, застосування методу інтервального харчування виявило достовірний вплив на церебральну гемодинаміку, що супроводжувалось зміною показників УЗДГ в напрямку більш нормальних значень. Отримані дані, на думку автора, мають практичне та теоретичне значення для розвитку галузі охорони здоров'я. Одним з вірогідних обґрунтувань позитивних змін і клінічних показників, і стану гемодинаміки в МАГ та в також інтра-краніальних судинах може бути пояснення такого роду: ІХ стимулює за комплексним механізмом системну активацію метаболізму з вірогідним зниженням активності адренергічних

трансмiттерiв та зменшення впливу стероїдних гормонiв. Автор вважає вiрогiдним також вплив нормалiзацiї фiзiологiчного стану мiкроциркуляторного русла та перебудову фiзiологiї депонування венозної кровi. Враховуючи виявлене зменшення значень iндексiв резистивностi при УЗДГ у судинах резистивного типу, або часткове покращання кровообiгу у досліджений пацiєнтiв, також тенденцiю змiн до полiпшення клiнiчних проявiв ГБ та параклiнiчних даних у пацiєнтiв старшого вiку, що ставалося при iнтервальному харчуванні, автор свiдомий того, що обґрунтованiсть таких узагальнень щодо механiзмiв впливу даного методу нефармакологiчної iнтервенцiї (IX) повинна базуватись також на iснуючих в медицинi комплексних масивах даних. Для аналітичної побудови гiпотези фiзiологiчних змiн при застосуванні IX мають бути прийнятi до уваги значення показникiв стресових гормонiв, стан нейрофiзiологiчних характеристик, гемодинамiки, включно у абдомiнальних депо венозної кровi, судинах черевної порожнини, печiнки та стану лiмфатичної системи. При практичних рекомендацiях потрiбно також враховувати вiдомi негативнi ефекти iнтервального харчування [100-101], один з котрих – це посилення симптомiв мiґренi при iнтервальному харчуванні, особливо, при перших спробах та у жiнок [100]. Механiзми цього явища, на сьогодні залишаються контрoверсiйними, що означає, що проблема потребує [5] подальшого вивчення. Проводячи узагальнення, можливо висловити наступне: у пацiєнтiв з артерiальною гiпертензiєю та перiодичним головним болем виявленi порушення структури магістральних артерiй голови, переважно у вигляді потовщення iнтiма–медiа до 1,4 мм у 62,7% у вiцi 25-44 pp; у 71,4% у вiцi 45-59; та у 51% у вiцi 60-75 pp. Локальнi потовщення переважали у старших вiкових групах, в зонi бiфуркацiї (вiд 1,5мм без гемодинамiчно значущих стенозiв), таких виявлено у 9,8% у вiцi 24-44pp.; у 28,6%, вiком 45-59pp.; та у 49% у 60-75pp.

Пацiєнти з артерiальною гiпертензiєю та головним болем мали статистично значущi вiдмiни кровообiгу у магістральних артерiях голови у всiх вiкових групах, при цьому вплив iнтервального харчування на гемодинамiку полягав переважно у зростаннi дiастолiчної швидкостi потоку у магістральних артерiях (з вiковими залежностями) та зниження систолiчної швидкостi у вiковiй групi 25-44 рокiв.

Патофізіологічна трактовка таких змін полягає у зменшенні показників резистивності магістральних артерій голови та ший.

Кореляції між змінами кровообігу та редукцією головного болю були суттєвими і складали від 0,5 до 0,7 за коефіцієнтами кореляції.

Встановлено зв'язок інтервального харчування, головного болю та гемодинаміки за даними доплерографії у всіх вікових групах, клінічна ефективність (за зменшенням показників візуальної аналогової шкали болю на 2 або більше балів) встановлена у 75,3% пацієнтів.

Зміст розділу відображено у статтях: [177].

РОЗДІЛ 5

СПОНТАННА ТА ЗОРОВА ВИКЛИКАНА АКТИВНІСТЬ, РЕЗУЛЬТАТИ СПІВСТАВЛЕНЬ З КЛІНІЧНОЮ ДИНАМІКОЮ ГОЛОВНОГО БОЛЮ

5.1 Спонтанна біоелектрична активність у хворих з АГ та головним болем

Для встановлення значення, характеру та особливостей впливу інтервального харчування на нейродинамічні процеси головного мозку та клінічні характеристики цефалгій, також можливі побічні ефекти з боку центральної нервової системи у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та головним болем проведено обстеження нейрофізіологічними методами повної групи (142 пацієнтів з АГ 1-2ст. та періодичним головним болем, що не пояснюється іншими чинниками, ніж порушеннями церебрального кровообігу). Деталізований опис з описовою статистикою групи, дизайну дослідження, характеру базового лікування надано у попередніх розділах (розділ 2.1). Контрольна група (стосовно статистичного порівняння нейрофізіологічних даних) складалась з 32 осіб порівняного віку без цефалгій ($n=32$; середній вік $51,0 \pm 1,99$ рр.). Виразність цефалгій в цьому розділі також оцінено за загальновідомою візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) [7].

Використано в дослідженні метод ЕЕГ та метод зорових ВП (ЗВП) на спалах [46, 71, 73, 112, 114, 115, 146, 168-170, 172]. Апаратура ЕЕГ: medic-XAI 21-канальний, зорові викликані потенціали (ЗВП) досліджено на medic-XAI 21-канальний за загальноприйнятою методикою дослідження ЗВП на стимуляцією спалах (flash). До обробки статистично взято середні спектральні потужності дельта-, тета-, альфа-діапазонів. Застосовано програмно перетворення Фур'є, використано загально-визнані класифікації типів ЕЕГ [8, 26], також оцінено наявність специфічних феноменів до- та після проведення інтервального харчування. При аналізі результатів дослідження оцінено вплив ІХ на нейрофізіологічні показники та головний біль.

За класифікацією [8, 26] основними типами ЕЕГ [3] є: нормальний, дизритмічний із збереженою альфа-активністю, дизритмічний із деформованою альфа- активністю, низько-амплітудний тип ЕЕГ, сплющений тип, гіперсинхронний тип ЕЕГ та ЕЕГ з переважанням патологічних ритмів тета, дельта-діапазону, гостро-хвильовою активністю. Результати класифікації у досліджених за наданою схемою (по частоті у процентах та абсолютні значення) надано у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Частота реєстрації (%) типів ЕЕГ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та головним болем (n=142)

Тип ЕЕГ	Контрольна група n=32			АГ, до інтервального харчування			АГ, після інтервального харчування		
	n	M	%	N	m	%	N	M	%
Збережена альфа -активність	20	8,55	62,5	41	3,8	28,8*	56	4,1	39,4*
Деформована та сплющена активність □	7	7,29	21,8*	59	4,13	41,5*	52	4,0	36,6**
Не - локальні патологічні ритми	3	5,13	9,3*	34	3,57	23,9*	26	3,2	18,3**
Гіперсинхронні типи	2	4,26	6,2	8	1,9	5,6	8	1,9	5,6
Епілептичні симптоми	0	-	0	0					

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з контролем; ** порівняння до- та після інтервального харчування, за критерієм χ^2 , в тому числі з поправкою Йейтса.

Внаслідок особливостей методу ЕЕГ, який надає змогу оцінити переважно роботу мозку у цілому, при цьому достовірна оцінка локальних осередкових феноменів вважається утруднено, тому була проведена основна оцінка за інтегративним показником загальнономозкової дисфункції. При такій оцінці враховувався зсув нормативних співвідношень за індексами основних ритмів (альфа-

, бета-, тета-, дельта- діапазонів) та наявність умовно -патологічних відхилень, також співвідношень потужностей ритму. Ступінь достовірності таких відхилень оцінено за найбільш валідними показниками – за такі обирались індекси потужності низькочастотних ритмів, локалізація бета- активності з врахуванням краніотопіки та наявність відомих у нейрофізіології специфічних патологічних феноменів.

Оцінка значення характеристик спонтанної біоелектричної активності проводилась, на підставі вищенаведеної інформації, за показниками амплітуди, асиметрії амплітуди ритму право- та лівосторонньої. Здійснена оцінка форми основної активності ЕЕГ, характеристик реакцій на ритмічні стимули (застосовано фотостимуляцію, як найбільш релевантний метод порівняно з акустичною стимуляцією), що має додаткову актуальність внаслідок можливостей встановлення нових діагностичних критеріїв лабільності, динаміки стану СБА. Наведені показники ЕЕГ у групі дослідження за візуальною оцінкою, яка залишається одним із головних методів роботи з аналізу ЕЕГ, відрізнялись від групи контролю у більшості обстежених пацієнтів з АГ та ГБ. Було виявлено зсув спектру потужностей альфа-діапазону в нижні частоти, до границь (спорадично) дельта- й тета- активності (проведена оцінка спектру після перетворення Фур'є та оцінки за піковою частотою основного ритму). Такий підхід до аналітичної обробки добре піддається математичній обробці та налає релевантні цифрові показники якостей ЕЕГ у кожного обстеженого пацієнта. Взято до обробки спектри ЕЕГ потиличних відведень.

Відомий феномен засвоєння нав'язаних ритмів [170] в даному дослідженні було оцінено за критерієм динаміки амплітуд (мкВ) основної частоти, та також на частотах «гармонік», що вважалось автором роботи також є важливим критерієм оцінки динамічних процесів у ЦНС. При такому підході достовірні відміни порівняно з контролем супроводжувались динамічними змінами у часі при повторних обстеженнях з очевидною залежністю від клінічних проявів головного болю.

Також відрізнялись показники ЕЕГ за критеріями підсумкового індексу потужностей поддіапазонів ЕЕГ. Автор вважає, що при завданнях клінічного нейрофізіологічного моніторингу динаміки церебрального стану пацієнтів така оцінка має практичне значення.

Результати класифікації, типізації спонтанної біоелектричної активності у пацієнтів з АГ та цефалгіями показали значну частку типів ЕЕГ з низькою амплітудою за характером та сплосчених: частота в процентах до ІХ $41,5\% \pm 4,13$ і після ІХ - $(36,6\% \pm 4,0)$, виявлено достовірні відміни від групи контролю.

Приклади різних типів ЕЕГ наведено на рис. 5.1-5.4

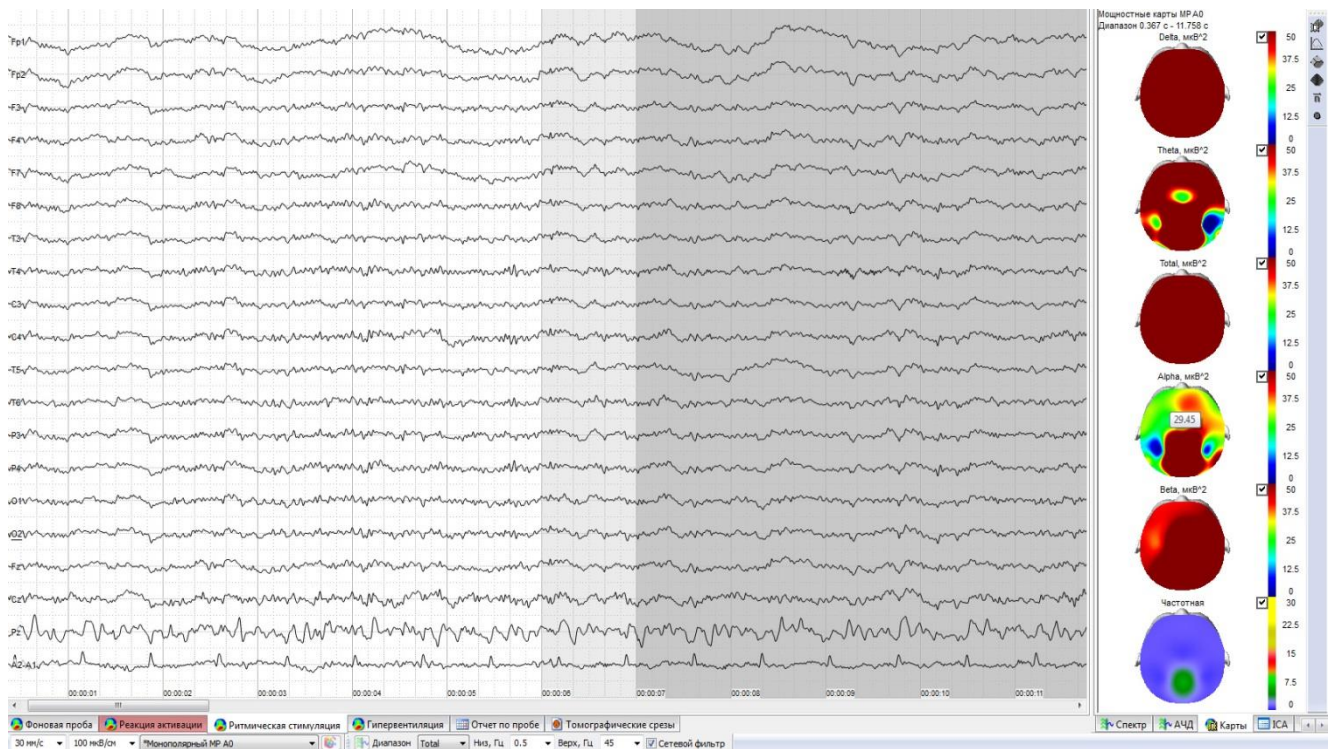


Рис. 5.1 Приклад сплосщеного типу ЕЕГ.

Топічне положення альфа- або, точніше –альфа - подібної активності у пацієнтів даної групи (з типами ЕЕГ низької амплітуди) відрізнялося від норми, встановлено розподіл -дрейф альфа - подібної активності у потиличні, центральні та тім'яні зони мозку. Всплески, епізоди тета- активності при сплосчених типах ЕЕГ реєструвалися у біля 74,2% всієї групи.

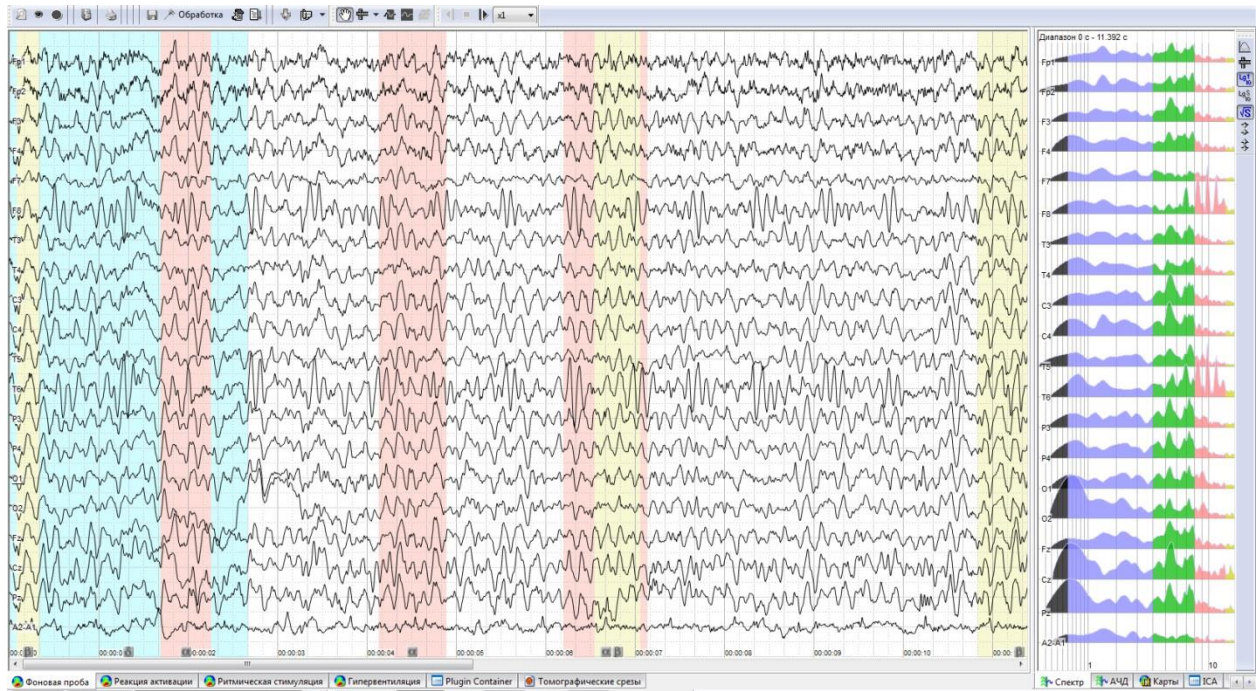


Рис. 5.2 Приклад типу ЕЕГ з епізодами тета- активності, формально знижено пароксизмальний поріг.

Трактовка таких раптових змін активності головного мозку може полягати в різних ступенях дезінтеграції тормозних та активуючих структур, дезорганізацію паттерну роботи ритмогенеруючих структур та/або поєднання таких нейрофізіологічних механізмів. Було виявлено, що проведення фотостимуляції сприяло виявленню таких експресивних раптових феноменів, що можливо застосовувати при рутинному обстеженні пацієнтів з АГ та ГБ. При використанні режиму дипольної (апарат Medic-XAI) локалізації джерело генерації даних феноменів нестабільності нейро-динамічних процесів вдавалось локалізувати переважно в області підкіркових дієнцефальних структур, та на рівні верхньостовбурових структур мозку. Типи ЕЕГ із збереженою альфа- активністю виявлено у 28,8% пацієнтів, що мали АГ та ГБ та у 62,5% в контролі.

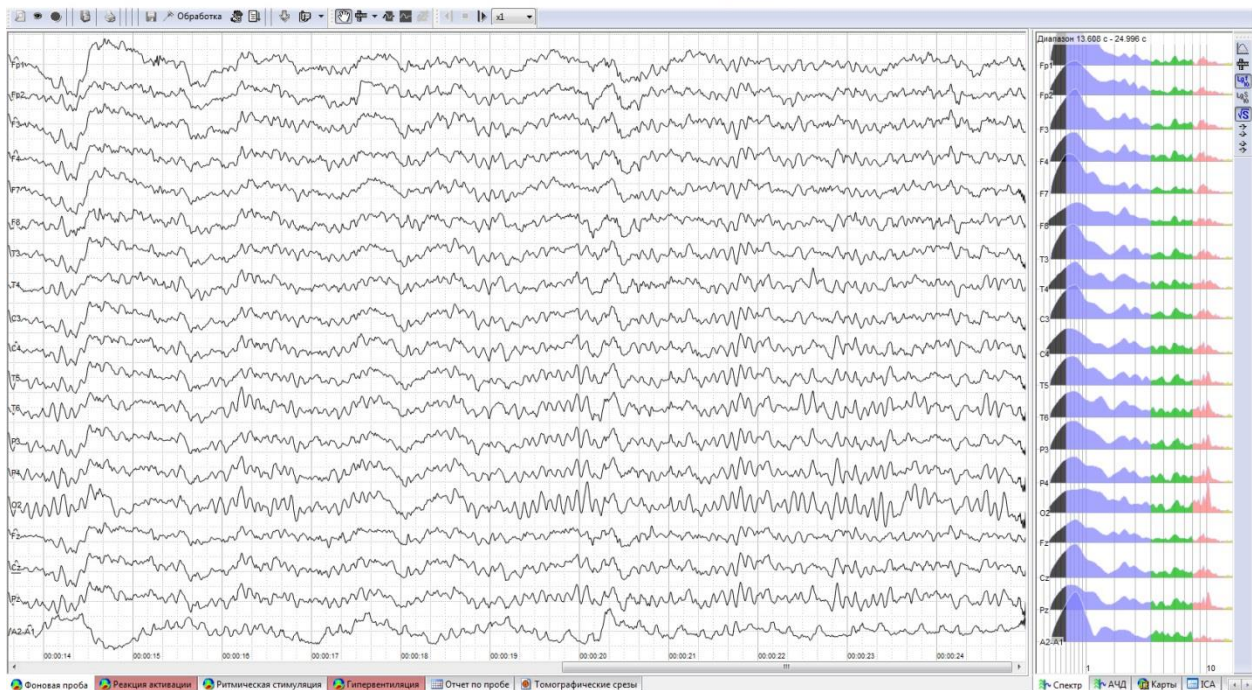


Рис. 5.3 Дизрегуляторний тип EEG зі збереженою альфа- активністю.

Гіперсинхронні типи EEG встановлено у 8% групи (рис. 5.4) без відмін від контролю та різниці за впливом інтервального харчування ($p>0,05$). EEG з перевищеними або високими індексами низькочастотної активності (тета- й дельта-діапазон).

Виявлено такі типи EEG у 23,9% пацієнтів основної групи, після ІХ - у 18,3% та у 9,3% пацієнтів без АГ та головного болю ($p<0,5$ порівняно з контролем).

Під порушенням форми спонтанної активності розумілись деформації з так званим «загостренням», наявністю поодиноких або групових загострених хвиль, зменшенням або відсутністю модуляції альфа-ритму при EEG, краніотопічними невідповідностями амплітуд нормативному розподілу та наявністю інших умовно-патологічних феноменів [8, 23].

Стосовно актуальності оцінки між-гемісферної асиметрії у діапазоні альфа-активності або більш низьких частот, за нормативними даними вважається значущою різниця більше 30%.

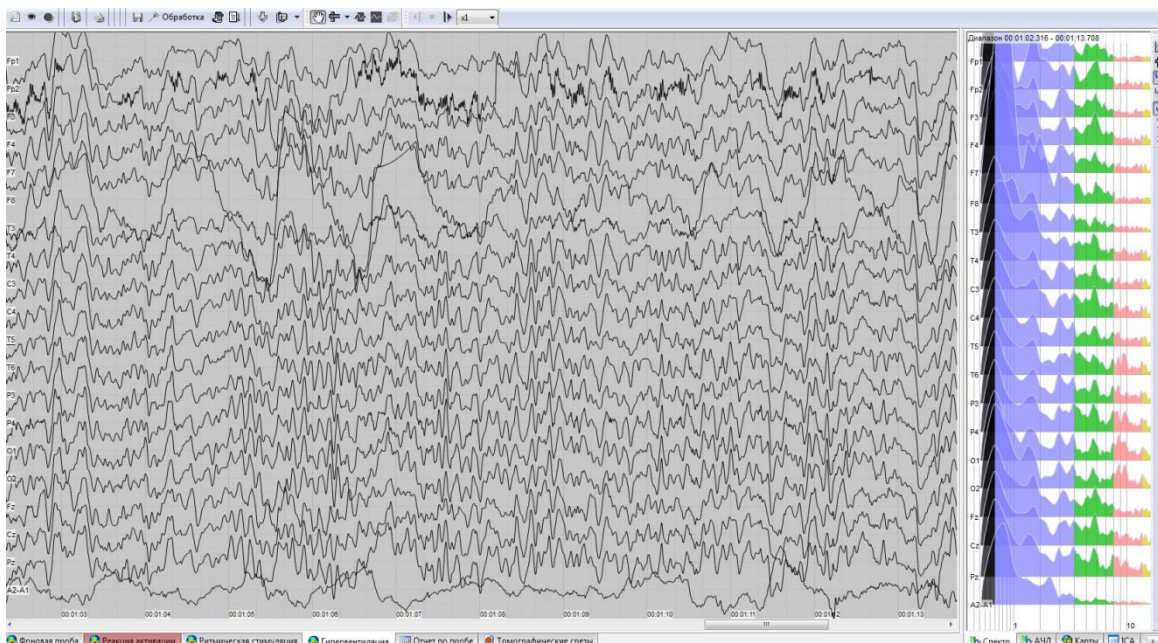


Рис. 5.4 Приклад гіперсінхронного типу ЕЕГ

При цьому основною характеристикою такого симптому є стабільність, за умови певного ступеня його виразності. У пацієнтів з АГ та періодичним головним болем вплив факторів інтрацеребральної нейрональної дисфункції на ГБ та відповідно потребу корекції таких станів було оцінено з використанням відповідностей основних показників ЕЕГ та балів шкали ВАШ [7].

За даними, отриманими в даному дослідженні, пацієнти як з високими індексами тета-діапазону, так і з порушеними пробами реактивності мали відповідно статистичну різницю по-перше, з групою контролю, по-друге, виявляли кореляції середнього ступеня виразності (коефіцієнт кореляції дорівнював $r=0,5$ для пацієнтів з порушеними пробами активації або зниженою лабільністю центральної нервової системи). Тенденція до такого стану залежностей СБА та динаміки ВАШ також стосувалась як випадків з високими показниками асиметрії.

Тобто, при виявленій гетерогенності характеру змін СБА у пацієнтів з АГ та періодичним головним болем автор роботи вважав за доцільне проводити попереднє узагальнення показників ЕЕГ з наступним порівнянням різнопланових полі-симптомних критеріїв оцінки ЕЕГ, дотримуючись, як було зазначено вище, при можливості, лише визнаних та парктично валідних критеріїв. При такому стані речей,

а саме - наявності у пацієнтів з ГБ та АГ полісистемних порушень нейродинаміки і загалом стану ЦНС, можливо припустити, що нейрофізіологічні симптоми зі сторони нейрофізіологічно різних (активуючих, тормозних, координаторних, інтегративних) систем головного мозку, можливо, свідчить про гетерогенність механізмів утворення даного нейрофізіологічного феномену полісимптомних порушень в залежності від екзогенних та ендогенних факторів.

Такі зміни можуть бути маркером і проявом дисфункції різних відділів головного мозку (кіркових, дієнцефальних та ретикулярної формації). Ступінь порушень і відхилення від норми функцій головного мозку оцінено за найбільш валідними показниками – за індексами низькочастотних ритмів та наявністю умовно-патологічних і специфічних симптомів. Автор вважає, це сприяло підвищенню релевантності дослідження та виконання його мети. За отриманими результатами видаються виправдані рекомендації щодо оцінки ЕЕГ при ІХ за наданими критеріями, використання їх кінцевого узагальнення для потреб практичної медицини. Стосовно отриманих даних проведеного дослідження можливо зробити висновки щодо суттєвого та відхилення основних показників спонтанної активності мозку при артеріальній гіпертензії від групи контролю.

При проведенні ІХ отримано поліпшення комплексних узагальнених показників БА у частини пацієнтів, внаслідок чого статистична різниця розподілу типів ЕЕГ з деформованою активністю і умовно-патологічними ритмами перетворилась на достовірно не підтверджену ($21,8\% \pm 7,29$ у контролі проти $41,5 \pm 4,13$ у пацієнтів з АГ до ІХ ($p < 0,05$) та $36,6 \pm 4,0$ після ($p > 0,05$) стосовно деформованих типів та $9,3 \pm 5,13$ проти $23,9 \pm 3,57$ до ІХ, та $18,3 \pm 3,2$ після ІХ ($p > 0,05$) стосовно типів ЕЕГ з умовно-патологічними ритмами порівняно з контролем.

5.2 Викликана біоелектрична активність у хворих з АГ та головним болем

Показники викликанної активності на flash – стимуляцію групи дослідження та контролю надані у табл. 5.2 та 5.3. Переваги стимуляції коротким спалахом червоног

свієла загалом полягають у можливості оцінити амплітуду та латентний період сверх-раннього компоненту ЗВП, з ЛП в нормі не вище 20мс.

За даними деяких досліджень [170], цей надранній компонент викликаної відповіді можливо вважати маркером (за деяких умов) глобальних порушень зорового аналізатору, порівняно з проміжними та переважно кірковими компонентами викликаного відгуку.

Таблиця 5.2

Середні значення амплітуд (мкВ) зорових викликаних потенціалів до та після інтервального харчування та у групі контролю

	До ІХ (n=142)		після ІХ(n=142)		Контроль (n=32)		p
	М	±m	М	±m	М	±m	
P0-N0	1,2	0,3	1,76	0,5	1,9	0,6	>0,05
P1-N1	1,23	0,3	1,33	0,8	1,3	0,7	>0,05
N1-P2	2,21	0,4	2,32	0,9	3,11	1,8	>0,05
P2-N2	3,9	0,9	3,91	0,9	5,26	2,5	>0,05
N2-P3	11,01	2,2	12,5	2,9	14,4	4,9	>0,05
P3-N3	8,71	2,9	8,94	2,3	10,49	3,3	>0,05

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з контролем; до- та після інтервального харчування достовірних відмін не було виявлено

Таким чином, у пацієнтів з періодичним головним болем при АГ було виявлено порушення часу розвитку кіркових відповідей за даними зорових викликаних потенціалів. Це стосується в даному дослідженні компонентів відповіді N3 (третій негативний компонент у пацієнтів з АГ в середньому складав $292,7 \pm 10,9$ мс; у контролі $260,5 \pm 12,0$ мс з $p < 0,05$), при цьому це не було пов'язано з наявністю окреслених осередкових морфологічних змін.

Середні значення латентних періодів (мкВ) зорових викликаних потенціалів до та після інтервального харчування та у групі контролю

1	2		3		4		5
	До ІХ (n=142)		після ІХ(n=142)		Контроль (n=32)		P
	M	±m	M	±m	M	±m	
P0-N0	16,9	1,9	16,7	1,7	14,0	2,8	>0,05
P1	32,9	3,9	30,8	3,5	30,1	4,6	>0,05
N1	97,2	5,1	99,2	5,4	85,1	8,9	>0,05
1	2		3		4		5
P2	125,13	8,1	125,4	7,9	110,4	12,9	>0,05
N2	154,62	9,1	152,4	8,1	165,3	9,4	>0,05
P3	250,57	9,8	245,6	9,1	224,7	10,7	>0,05
N3	292,7	10,9	280,1	11,0	260,5*	12,0	<0,05

Примітка: $p < 0,05$ порівняно з контролем; до- та після інтервального харчування достовірних відмін не було виявлено.

Вважається, що зміни переважно кіркових компонентів зорової викликанної активності - P3, N3, P4, N4 відбивають динаміку або нейрональні зміни складних інтегративних процесів в ЦНС, окреслюють характер впливу лімбічної системи та неспецифічних структур ретикулярної формації, що взаємодіють з модально специфічними кірковими аналізаторами. При проведенні дослідження не було виявлено погіршення показників ЕЕГ та не було скарг пацієнтів про суттєві клінічні прояви погіршення стану на фоні проведення інтервального харчування (приклад ЗВП пацієнта з АГ та головним болем з порушеннями часових параметрів надано на рис. 5.5).

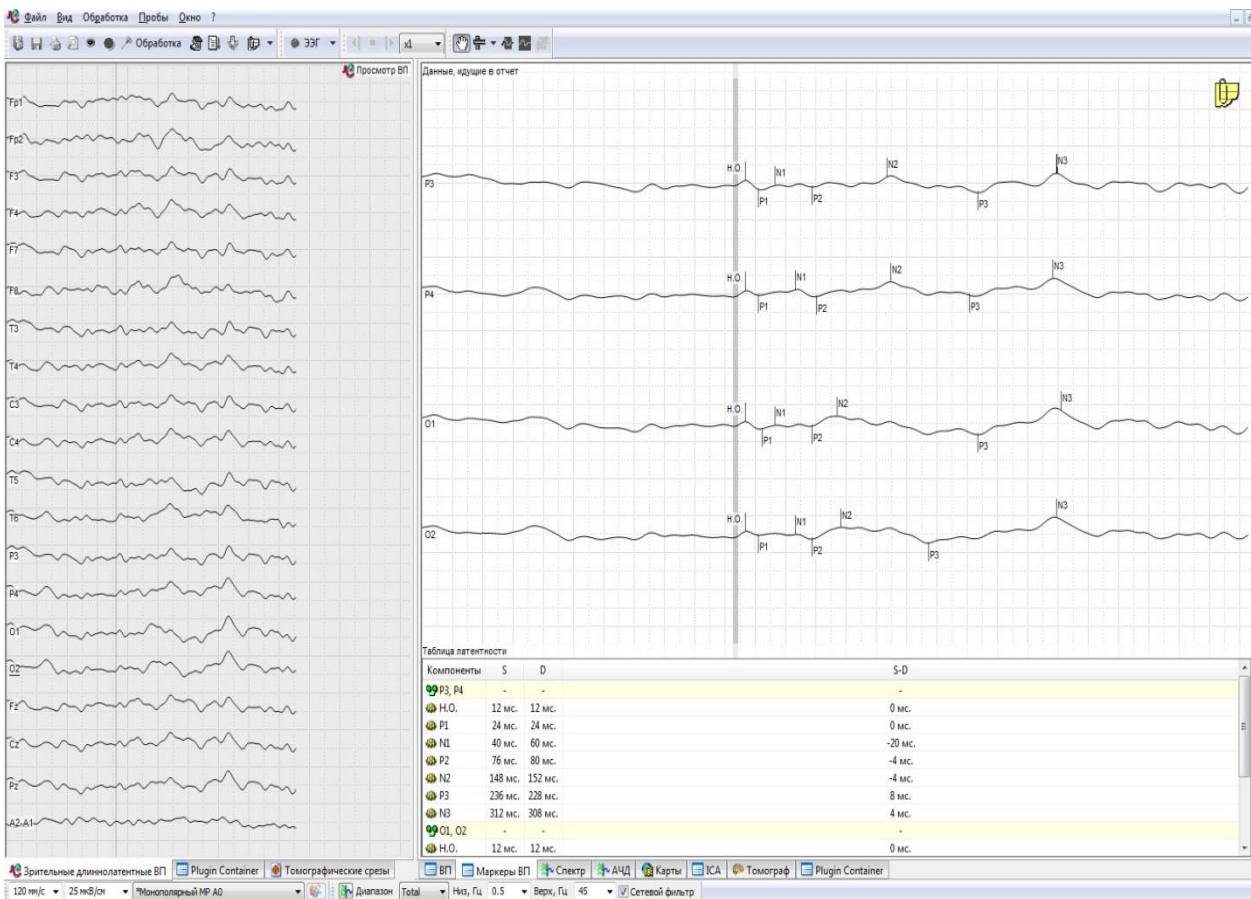


Рис. 5.5 ЗВП пацієнта з АГ та головним болем з порушеннями часових параметрів (латентних періодів –N3 компонент за часом розвитку дорівнює 312 мс при середніх даних контролю 260 мс).

В порядку обговорення даних цієї частини дослідження, можливо стверджувати про ефективність оцінки стану центральної нервової системи у пацієнтів при цефалгіях і АГ застосованими методами діагностики в сфері нейрофізіології. Так, виявлено, що показники ЕЕГ та ВП хворих з АГ відрізнялися від нормативних показників за кількома основними параметрами спонтанної та викликанної біоелектричної активності (відміни показників переважно кіркової фази генерації компонента N3), що було описано вище.

У дослідженні встановлена тенденція до змін цих даних у бік нормалізації параметрів СБА при проведенні ІХ. Таких зсув досягав достовірних значень для частотних показників (процентного розподілу) типів ЕЕГ з деформованою альфа-активністю та умовно патологічними ритмами тета- і дельта- діапазону (з $p < 0,05$).

Автор припускає, що, вірогідно, недостатність компенсаторних церебральних ресурсів може накопичуватися при розвитку судинних кризових станів, що погіршує стан головного мозку. Такий стан, вірогідно, відображають показники викликаної і спонтанної біоелектричної активності. Також ймовірно, що розвиток гострих кризових станів завдає певної шкоди структурі і функціональній організації головного мозку та має провокувати накопичення таких негативних, вірогідно мікро-структурних змін. Дослідження викликаної активності при ІХ у пацієнтів з АГ виявляється інформативним методом і може бути використаним для оптимізації та контролю патогенетичної терапії. Одним із немедикаментозних методів такої терапії може бути інтервальне харчування. Оцінка безпеки ІХ в даній частині дослідження обґрунтована тим фактом, що в жодному випадку добровільного застосування даного методу не було виявлено погіршення показників спонтанної та викликаної активності мозку, також не було звіту пацієнтів про окреслені негативні клінічні симптоми погіршення стану при застосуванні описаного паттерну харчування, що був застосований в проведеному дослідженні.

Висновок за розділом

Таким чином, виявлені ознаки порушення активності головного мозку у пацієнтів при артеріальній гіпертензії та періодичному головному болю у 71,2% пацієнтів (за параметрами збереженості паттерна альфа активності) та порушення показників часу розвитку кіркових компонентів викликаної активності на спалах (292,7 мс у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цефалгіями та 260,5 мс у контролі, з $p < 0,05$).

Застосування методу інтервального харчування з переривом прийому їжі на 24 години 1 раз на тиждень не виявило погіршень нейрофізіологічних показників мозку та суттєвих клінічних негативних ефектів в обраній групі пацієнтів. При застосуванні даного методу інтервального харчування спостерігалось зменшення процентного відношення патологічних типів ЕЕГ до типів зі збереженою альфа – активністю ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Включення до діагностичного набору функціональних нейрофізіологічних методів надає додаткові критерії щодо стану функціонування мозку та не має протипоказань.

Зміст розділу відображено у статтях: [175].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Певний дефіцит клінічних досліджень ІХ визначає неповну інформацію стосовно ефективності і безпечності методу ІХ при АГ та його впливі на ГБ. При оцінці в проведеному дослідженні клінічної ефективності та негативних ефектів інтервального харчування (в режимі 16 та/або 24 години) при ГБ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією основним критерієм було взято рівень ГБ та його частоту за ВАШ [51]. Обґрунтуванням цього критерію є також мета дослідження, практична мета та клінічні потреби пацієнтів, що є відкритим для усвідомлення.

Дизайн клінічного дослідження був таким: обстежено 185 хворих віком від 25 до 75 років (середній вік – $48,6 \pm 1,33$ року) з АГ 1 – го та 2- го ступеню [41] та головним болем, який не був зумовлений іншими можливими або доказаними чинниками. З 185 первинних учасників дослідження 43 надалі відмовились від продовження курсу ІХ. Тобто загальна кількість досліджених складала 142 особи як для 16 –ти годинного, так і для 24 годинного ІХ.

В плані пояснення та обговорення результатів дослідження автор може зазначити, що перевірка 16-годинного або 24-х годинного ІХ не є взятою гіпотетично, а базувалось на значному масиві проведених наукових робіт, що надавали неповністю співпадаючу інформацію про ефекти 16-ти або 24 – х годинного інтервального харчування.

Переваги одного часового терміну над іншим в цілому такі: 16-годинне харчування переноситься зазвичай пацієнтами легше, але, за даними літератури, 24-х годинне має, можливо, більшу клінічну ефективність. Тому, для уточнення практичних рекомендацій, порівняння 16-ти та 24-х часового періоду ІХ було, вочевидь, необхідним. Контрольна група, що була складена з 38 чоловіків та 34 жінок порівняного віку (середній вік 47,2 р.) без артеріальної гіпертензії і головного болю (допускався можливий епізодичний не - локальний головний біль, який неможливо

класифікувати, як первинний та не частіше 1-2 рази на місяць). Мета складання контрольної групи полягала в наступному порівнянні можливих негативних ефектів ІХ (найбільш відомі та поширені за частотою – зростання ГБ при ІХ та психологічний стан тривоги при відчутті голоду) при АГ та без цього стану та оцінка гемодинамічних і нейрофізіологічних змін при проведенні ІХ у пацієнтів з АГ та без такого. Диференціювання типу головного болю включало основну мету виключення пацієнтів з загрозливими типами ГБ та виключення мігренозних головних болі, які мають своєрідний патогенез, протокол лікування та не були об'єктом проведеного дослідження (яким були саме васкулярного генезу ГБ або ГБ у пацієнтів з АГ).

Тому пацієнти були класифіковані за клінічними рекомендаціям Hypertension Guidelines ACC/AHA [41]. Критерії виключення: діабет 1-2 типу, вторинні типи АГ та АГ 3ст. та стани, що визначені, як гострі інсульти, структурна патологія судин, геморагії та спадкові синдроми цефалгій вірогідно, не потребують додаткових пояснень виключення при формуванні групи дослідження.

Обговорення валідності оцінки ступеню цефалгій, що було оцінено за загальноприйнятною візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) можливо, потребує такого уточнення, що на сьогодні в науці взагалі і в цілому не існує будь-якого абсолютно точного методу оцінки суб'єктивного відчуття, до яких, в тому рахунку, відноситься біль в цілому, так і ГБ в частині уточнення локалізації. Тому використання шкал-опитувальників зазвичай є методом, який застосовується при проведенні наукових досліджень подібного характеру. Автор свідомий того факту, що існують складні методи або спроби об'єктивізації болю за рівнем катехоламінів, гормонів, показниками стану або динаміки автономної нервової системи. В даному дослідженні ці методи не знайшли свого втілення, якщо не враховувати оцінку нейрофізіологічних параметрів (застосовано метод ЕЕГ та ВП. УЗДГ та УЗД) пацієнтів до- та після проведення ІХ. Також, з тією ж метою, при оцінці неврологічного статусу використано рекомендовану асоціацією головного болю [66] діагностичну методіку оцінки параметрів, характеристик головного болю. Загалом, клінічні характеристики цефалгій у досліджених пацієнтів характеризувались,

переважно, як відчуття «важкості, ваги, розпирання, стискання», у частині пацієнтів (29,5%) було утруднено опис характеристик відчуття.

Во всіх випадках було виключено випадки локальних, латералізованих, також пульсуючого характеру болів, що мало забезпечити безпеку проведення нефармакологічної інтервенції – ІХ, тобто виключення ризику об'ємних утворень мозку, мігрені (за характеристиками та фактом встановлення того, що біль суттєво не утруднював або унеможлиблював повсякденну активність та професійну діяльність), лікворно-гіпертензійних синдромів тощо. Результати аналізу динаміки головного болю (йдеться про позитивну динаміку, оцінену за ВАШ, бали якої що змінились більше, ніж на 2 пункти) по-перше, показали залежність ГБ як об'єкту дослідження від впливу ІХ.

Також визначена кількість пацієнтів з головним болем, які надали звіт про зменшення такої скарги (проявів ГБ) в залежності від кількості повторів ІХ. Визначено статистичні відміни між 1-м епізодом пропуску їжі та 4-м, з близьким до лінійного зростання ефективності даного методу. Така залежність була характерною для всіх вікових підгруп. Зростання ефекту було повільним на перших етапах ІХ, що стосувалось скоріше пацієнтів більш старшого віку (статистичне підтвердження наведено у відповідному розділі роботи).

Проведене вивчення характеристик та частоти небажаних ефектів ІХ показало, що: ІХ у 24 годинному режимі не супроводжувалося суттєвими небажаними симптомами або побічними ефектами. Більш частими були такі симптоми: відчуття голоду, (у 50,1% молодого віку пацієнтів та у 76,2% у віці 45-59 років) та нечітко окреслена тривога без конкретного спрямування (37,25% у віці 25-44 років та 28,57% і 31,69% у старших вікових групах).

При повторях ІХ дана скарга зменшувалась за частотою і виразністю. Серед об'єктивних симптомів було відмічено нестабільність артеріального тиску без стійкого ефекту, бі-спрямованого направлення – були як короточасні підйоми АТ, так і зниження в межах функціонально допустимого інтервалу, що не потребувало додаткового фармакологічного втручання. Автор припускає, що така нестабільність

АТ могла, в тому рахунку, бути визначена також психологічними чинниками або тривогою.

Частка пацієнтів, які відмовились від продовження курсу ІХ була відносно невеликою (12 або 6,49% стосовно 16-годинного ІХ та 31 або 23,24% стосовно 24-х годинної). Найбільш частою причиною відмови, за відгуками пацієнтів, було відчуття голоду. Обговорення причин того, чому для даної частки пацієнтів це було непереносним, межує з медичною психологією, соціальною та нейропсихологією.

З метою більшого комплайенсу для практичного застосування методу ІХ, на думку автора, можливо застосовувати методи раціональної психотерапії, суггестивної психотерапії, роз'яснювальної роботи та раціональної мотивації. Водночас таке небажання переносити короткостроковий дискомфорт (відчуття голоду), є чинником, що зашкоджує більш широкому застосуванню метода ІХ в лікуванні головного болю. Автори свідомі того факту, що головний біль є результатом складних гемодинамічних, нейродинамічних, ліквородинамічних порушень, і є суб'єктивним проявом фізіологічних процесів. Визначення таких змін функціонування зазначених систем при проведенні ІХ безсумнівно може бути темою додаткових досліджень в даній сфері. Таким чином, на підставі наведених та проаналізованих даних стосовно клінічних особливостей впливу ІХ у досліджених, можливо зробити наступні узагальнення:

Ефективність 24 - годинного типу інтервального харчування була вищою, ефективність в цілому становила біля 75% у всіх вікових групах (за зменшенням показників візуальної аналогової шкали болю на 2 або більше балів встановлена у 75,3% пацієнтів). При 16-годинному - 37,25% пацієнтів у молодому, 40,48% у середньому та у 28,57% похилому віці без достовірної різниці між віковими групами. Негативні побічні ефекти ІХ, які потребували би припинення за об'єктивними показниками (загрозливі зміни АТ, синкопальні стани, інше), не були зареєстровані, при цьому частина групи дослідження доклдала про відчуття голоду (від 50 до 76% з різницею за віком), психологічне напруження, невизначену тривогу (в середньому біля 32%) З суб'єктивних причин припинили 24-годинне ІХ 16,76%; 16 – годинне – 6,49%.

Продовжується дискусія про ключові ланки розвитку головного болю: виділяють судинний, лікворно-гіпертензійний, м'язово-тонічний, невралгічний, психалгічний синдроми ГБ, які відомі в медицині багато років., Цефалгії при АГ можуть бути пов'язаними з артеріальною гіпертензією, а можуть бути відсутні [66, 85, 92]. При АГ відсутній прямий зв'язок між частотою та інтенсивністю цефалгій та підвищеним рівнем АТ [66, 85]. Але встановлено, що ІХ з певною частотою призводить до нормалізації важливих фізіологічних показників [31, 57, 66, 85, 92, 137], при цьому відмічене зменшення васкулярних за патогенезом цефалгій [85]. Зростання актуальності ІХ вже не піддається сумнівам, окреслено у ряді аналітичних робіт [81]. ІХ може тісно взаємодіяти з механізмами розвитку васкулярного головного болю, що визначило актуальність вивчення проведеному дослідженні кровотоку в МАГ та інтракраніального кровообігу.

Встановлення значення та характеру впливу ІХ на зміни магістрального та інтракраніального кровообігу проведено за наступною методикою: УЗД та доплерографія судин МАГ включало всю групу (142 пацієнта з періодичним головним болем та АГ 1- 2ст., з них 69 чоловіків та 73 жінки. Середній вік становив $49,26 \pm 1,33$ pp.). Виразність цефалгій оцінено рутинно за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) [7].

Ультразвукова доплерографія магістральних артерій голови і шиї та транскраніальний метод застосовано: оцінено a1-a2 сегменти середньомозкової артерії через транстемпоральний доступ, сегменти хребетної артерії (ХА) трансоксипітальним доступом [4, 5, 9, 14, 28, 116, 119, 138, 177]. Встановлено, що основні зміни структури МАГ полягали в потовщенні інтіма –медіа від 0,08 до 1,4 мм. Локальні потовщення в зоні біфуркації більше 1,5мм без гемодинамічно значущих стенозів були виявлені у віці 60-75pp. У пацієнтів віком 45-59 років відміни стосувались також ЗСА, ВСА та ХА. Вплив ІХ на гемодинаміку полягав у змінах ЛШК у всіх магістральних артеріях голови та шиї (ЗСА, ВСА, ХА) з більш окресленою виразністю у пацієнтів, що мали молодший вік.

Отримано статистичні відміни до- та після ІХ для таких показників УЗДГ: Vps для ЗСА, ВСА, ХА та Ved для ЗСА у пацієнтів у віці 25-44 pp. Vps у ХА та Ved у

ЗСА, ВСА, ХА у віці 45-59 pp., Ved у ЗСА у віці 60-75pp. Таким чином, встановлено відмітну динаміку ЛШК, що також мало ознаки вікової залежності.

Патофізіологічна трактовка таких змін (направленість у бік нормативних показників), вірогідно, полягає у зменшенні резистивності МАГ, що оцінюється автором, як сприятлива ознака. За даними транскраніального дослідження достовірного впливу ІХ на інтракраніальний кровообіг у даному дослідженні не встановлено, що можливо пояснюється комплексними складними механізмами регулювання інтракраніального кровотоку. Залежності змін кровообігу за показниками УЗДГ та динаміки головного болю з кореляцією зі змінами показників резистивності МАГ: встановлено статистично достовірні зміни тонічних властивостей судин МАГ (за індексом резистивності - для ЗСА це становило $0,72 \pm 0,01$ до-, та $0,63 \pm 0,01$ після ІХ у віці 25-44 pp.; $0,78 \pm 0,01$ до та $0,67 \pm 0,01$ після ІХ - у віці 60-75pp.) з коефіцієнтами кореляції середньої сили ($r=0,51$ та $0,5$) та виявленим сильним впливом ($r=0,77$) у віці 60 - 75 pp. при повторях курсу ІХ та наявною кореляцією зі зменшенням білів шкали ВАШ (деталізовані статистичні показники надано у розділі 4).

За аналізом структурних змін МАГ та даних ЛШК за УЗДГ встановлено, що основні зміни полягали у наростанні виразності структурної патології МАГ (потовщення інтіма-медіа $0,8$ мм або більше $0,8$ мм) з віком та зниження ЛШК у МАГ, також у інтракраніальних судинах, що пояснюється наростанням реструктуризації мікро-судин головного мозку та судин резистивного типу з підвищенням тонічних та зменшенням еластичних якостей МАГ і змінами мікро-капілярного русла. При проведенні ІХ встановлено зміни еласто-тонічних показників МАГ (оцінено за індексом резистивності, з більш окресленою динамікою у молодших пацієнтів). Таким чином, застосування методу інтервального харчування виявило достовірний вплив на церебральну гемодинаміку.

Отримані дані, на думку автора, мають практичне та теоретичне значення для розвитку галузі охорони здоров'я. Існує вірогідне пояснення таких змін при ІХ: ІХ стимулює за активацію метаболізму з вірогідним зниженням активності адренергічних трансміттерів та зменшення впливу стероїдних гормонів. Автор

вважає вірогідним також вплив нормалізації фізіологічного стану мікроциркуляторного русла та перебудову фізіології депонування венозної крові.

Враховуючи виявлене зменшення значень індексів резистивності при УЗДГ у судинах резистивного типу, або часткове покращання кровообігу у досліджений пацієнтів, також тенденцію змін до поліпшення клінічних проявів ГБ та параклінічних даних у пацієнтів старшого віку, що ставалось при інтервальному харчуванні, автор дотримується того, що обґрунтованість узагальнень щодо механізмів впливу даного методу нефармакологічної інтервенції (ІХ) повинна базуватись також на існуючих в медицині концепціях. Для побудови можливого механізму фізіологічних змін при ІХ бажано прийняти до аналізу показники рівня стресових гормонів, нейрофізіології мозку, гемодинаміки, оцінку стану напруги у абдомінальних депо венозної крові, судинах черевної порожнини, печінки та стану лімфатичної системи. При практичних рекомендаціях потрібно також враховувати відомі можливі негативні ефекти інтервального харчування [3, 5], один з котрих – це посилення симптомів мігрені при інтервальному харчуванні, особливо, при перших спробах та у жінок [100-101]. Погляди на проблему залишаються контроверсійними, проблема потребує [175-177] подальшого вивчення.

Таки чином, при дослідженні церебрального кровотоку встановлено, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та періодичним головним болем виявляються порушення структури магістральних артерій голови, переважно у вигляді потовщення інтіма–медіа до 1,4 мм у 62,7% у віці 25-44 pp; у 71,4% у віці 45-59; та у 51% у віці 60-75 pp. Локальні потовщення переважають у старших вікових групах. Пацієнти з артеріальною гіпертензією та головним болем мають значущі відміни кровообігу у магістральних артеріях голови у всіх вікових групах, при цьому вплив інтервального харчування на гемодинаміку полягав переважно у зростанні діастолічної швидкості потоку у магістральних артеріях та зниження систолічної швидкості. Патофізіологічна трактовка таких змін полягає у зменшенні показників резистивності магістральних артерій голови та шиї. Кореляції між змінами кровообігу та редукцією головного болю були суттєвими і складали від 0,5 до 0,7 за коефіцієнтами.

Для встановлення значення, характеру та особливостей впливу інтервального харчування на нейродинамічні процеси головного мозку, можливі побічні ефекти з боку центральної нервової системи у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та головним болем проведено обстеження нейрофізіологічними методами повної групи (142 пацієнтів з АГ 1-2ст. та періодичним головним болем). Використано в дослідженні метод ЕЕГ та метод зорових ВП на спалах [46, 71, 73, 112, 114, 115, 146, 168-170, 172]. При аналізі результатів дослідження оцінено вплив ІХ на нейрофізіологічні показники та їх зв'язок з головним болем.

Результати дослідження спонтанної біоелектричної активності у пацієнтів з АГ та цефалгіями показали значну частку типів ЕЕГ з низькою амплітудою за характером та сплосчених типів ЕЕГ. Типи ЕЕГ із збереженою альфа- активністю виявлено у 28,8% пацієнтів, що мали АГ та ГБ та у 62,5% в групі контролю. Гіперсинхронні типи ЕЕГ встановлено у 8% групи без відмін від контролю та різниці за впливом інтервального харчування ($p > 0,05$). ЕЕГ з перевищеними або високими індексами низькочастотної активності (тета- й дельта- діапазон) виявлено у 23,9% пацієнтів основної групи, після ІХ - у 18,3% та у 9,3% пацієнтів без АГ та головного болю ($p < 0,5$ порівняно з контролем).

Тобто, пацієнти з АГ та ГБ виявляють порушення нейродинаміки відносно нормативних показників (контроль). Такі зміни можуть бути маркером і проявом дисфункції різних відділів головного мозку (кіркових, діенцефальних та ретикулярної формації). При проведенні ІХ отримано поліпшення комплексних узагальнених показників БА у частини пацієнтів. Показники викликаної активності на flash – стимуляцію групи дослідження та контролю показали, що у пацієнтів з періодичним головним болем при АГ є порушення часу розвитку кіркових відповідей за даними зорових викликаних потенціалів.

Вважається, що зміни переважно кіркових компонентів зорової викликаної активності - P3, N3, P4, N4 відбивають динаміку або нейрональні зміни складних інтегративних процесів в ЦНС, окреслюють характер впливу лімбічної системи та неспецифічних структур ретикулярної формації, що взаємодіють з модально специфічними кірковими аналізаторами. При проведенні дослідження не було

виявлено погіршення показників ЕЕГ та не було скарг пацієнтів про суттєві клінічні прояви погіршення стану на фоні проведення інтервального харчування.

В порядку обговорення даних цієї частини дослідження, можливо стверджувати про ефективність оцінки стану центральної нервової системи у пацієнтів при цефалгіях і АГ застосованими методами діагностики в сфері нейрофізіології. Так, виявлено, що показники ЕЕГ та ВП хворих з АГ відрізнялися від нормативних показників за кількома основними параметрами спонтанної та викликанної біоелектричної активності (відміни показників переважно кіркової фази генерації компонента N3), що було описано вище. У дослідженні встановлена тенденція до змін цих даних у бік нормалізації параметрів СБА при проведенні ІХ. Таких зсув досягав достовірних значень для частотних показників (процентного розподілу) типів ЕЕГ з деформованою альфа- активністю та умовно патологічними ритмами тета- і дельта-діапазону (з $p < 0,05$). Автор припускає, що, вірогідно, недостатність компенсаторних церебральних ресурсів може накопичуватися при розвитку судинних кризових станів, що погіршує стан головного мозку.

Такий стан, вірогідно, відображають показники викликанної і спонтанної біоелектричної активності. Також ймовірно, що розвиток гострих кризових станів завдає певної шкоди структурі і функціональній організації головного мозку та має провокувати накопичення таких негативних, вірогідно мікро-структурних змін. Дослідження викликанної активності при ІХ у пацієнтів з АГ виявляється інформативним методом і може бути використаним для оптимізації та контролю патогенетичної терапії. Одним із немедикаментозних методів такої терапії може бути інтервальне харчування.

Оцінка безпеки ІХ в даній частині дослідження обґрунтована тим фактом, що в жодному випадку добровільного застосування даного методу не було виявлено погіршення показників спонтанної та викликанної активності мозку, також не було звіту пацієнтів про окреслені негативні клінічні симптоми погіршення стану при застосуванні описаного паттерну харчування, що був застосований в проведеному дослідженні.

Зроблено узагальнення, що виявлені ознаки порушення активності головного мозку (у 71,2% - за параметрами збереженості паттерна альфа активності) та порушення показників часу розвитку кіркових компонентів викликаної активності на спалах (292,7 мс у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цефалгіями та 260,5 мс у контролі, з $p < 0,05$) відрізняють характер роботи мозку при АГ та ГБ від показників контролю. Застосування методу інтервального харчування за описаною вище методикою не виявило погіршень нейрофізіологічного стану в обраній групі пацієнтів. При застосуванні інтервального харчування спостерігалось зменшення рівня патологічних типів ЕЕГ.

З врахуванням мети роботи - встановлення критеріїв ефективності та безпеки інтервального харчування при періодичному головному болі у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та встановлення значення доплерографічних, нейрофізіологічних методів та при його застосуванні, автор вважає достатньою аргументацією наведений вище аналіз результатів дослідження для підтвердження того, що мета дослідження в роботі була досягнута.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації на підставі комплексного клініко-неврологічного, нейропсихологічного, параклінічного досліджень було надано теоретичне обґрунтування та практичне вирішення завдань підвищення ефективності діагностики та лікування головного болю у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з використанням методу неінвазивної нефармакологічної інтервенції: а саме корегування паттерну харчування, наведені дані щодо значення результатів і основних методів дослідження при даних станах.

1. В неврологічному статусі пацієнтів з артеріальною гіпертензією та періодичним головним болем не було виявлено симптомів осередкового ураження центральної нервової системи, цефалгії характеризувались переважно, як відчуття «важкості, ваги, розпирання або стискання», у 42 пацієнтів (29,5%) характеристика відчуття була утруднена, але локальні, латералізовані, лікворо-гіпертензійного характеру та пульсуючого характеру біль, не був характерним та не утруднював повсякденну активність та професійну діяльність.

Ефективність 24 - годинного типу інтервального харчування була вищою порівняно з 16-годинним, ефективність в цілому становила 75% у всіх вікових групах. Негативні побічні ефекти короткострокового перериву прийому їжі, (суттєві зміни АТ, синкопальні стани, інше), не були зареєстровані, при цьому дискомфорт від відчуття голоду, невизначена тривога була у 32% до 76% (з різницею за віком).

2. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та періодичним головним болем виявлені порушення структури магістральних артерій голови, переважно у вигляді потовщення інтіма–медіа до 1,4 мм у 62,7% у віці 25-44рр; у 71,4% у віці 45-59рр.; та у 51% у віці 60-75 рр. та суттєві функціональні зміни кровообігу. Локальні потовщення переважали у старших вікових групах, в зоні біфуркації (від 1,5мм без гемодинамічно значущих стенозів), таких виявлено у 9,8% у віці 24-44рр.; у 28,6%, віком 45-59рр.; та у 49% у 60-75рр.

3. Зв'язки між станом гемодинаміки та головним болем не виявились односпрямованими, при цьому вплив інтервального харчування на гемодинаміку

полягав переважно у зростанні діастолічної швидкості потоку у магістральних артеріях (з віковими залежностями) та зниженні систолічної швидкості у віковій групі 25-44 років.

4. Трактовка змін кровообігу у МАГ та при транскраніальному дослідженні полягала у зменшенні показників резистивності магістральних артерій голови та шиї, кореляції змін кровотоку та головно болю (проведено за зменшенням показників візуальної аналогової шкали болю на 2 або більше балів) встановлені у 75,3% пацієнтів.

5. Виявлено ознаки порушення активності головного мозку у пацієнтів при артеріальній гіпертензії та періодичному головному болю у 71,2% пацієнтів (за параметрами збереженості паттерна альфа активності) та порушення показників часу розвитку кіркових компонентів викликаної активності на спалах (292,7 мс у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цефалгіями та 260,5 мс у контролі, з $p < 0,05$). При застосуванні інтервального харчування спостерігалось зменшення процентного відношення патологічних типів ЕЕГ до типів зі збереженою альфа – активністю ($p < 0,05$) порівняно з контролем .

6. Встановлено високу вірогідність зв'язку відмов від продовження інтервального харчування (з суб'єктивних причин припинили 24-годинне ІХ 16,76%; 16 – годинне – 6,49%.) з рівнем тривоги та депресії (за шкалою HADS $p < 0,01$) та не виявлено суттєвих клінічних та параклінічних побічних ефектів, що дозволяє характеризувати метод як ефективний та безпечний за умови дотримання протипоказань, з ефективністю до 75 % при цефалгіях, зумовлених церебральною дисциркуляцією у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Проведені дослідження дозволили визначити комплекс діагностично-терапевтичних заходів, які допомогли оптимізувати тактику ведення пацієнтів з даною патологією.

На цій підставі надано рекомендації щодо проведення ІХ у пацієнтів з АГ та ГБ, з очікуваною оцінкою ефективності інтервального харчування за візуальною аналоговою шкалою болю до 75% при 24-годинному типі ІХ. Встановлено, що у пацієнтів з АГ та періодичним головним болем ефективність 24 - годинного за типом ІХ була вищою порівняно з 16-годинним, що можливо враховувати при планування схеми терапевтичних заходів. На підставі того, що негативні клінічні побічні ефекти 24-годинного ІХ (суттєві зміни артеріального тиску, синкопальні стани), не супроводжують ІХ в групі пацієнтів з окресленою патологією, можливо безпечні рекомендації щодо застосування методі при дотриманні критеріїв виключення.

Рекомендовано в практичній діяльності забезпечити моніторинг функціональних порушень церебрального кровотоку та нейрофізіологічних показників за методами УЗДГ та УУГ і ВП внаслідок виявлених зав'язків змін даних цих досліджень з періодичним головним болем. Рекомендовані критерії оцінки ефективності ІХ - зростання діастолічної швидкості потоку у магістральних артеріях та зниження систолічної швидкості (у віковій групі 25-44 років). Також моніторинг і оцінка ефективності ІХ може включати застосування ВАШ болю поряд з параклінічними методами ЕЕГ та ЗВП, критерієм ефективності при застосуванні інтервального харчування є редукція патологічних типів ЕЕГ до типів зі збереженою альфа – активністю ($p < 0,05$) та зменшення часу кіркової відповіді при реєстрації ЗВП.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Agne LC et al. Clusters of risk factors in metabolic syndrome and their influence on central blood pressure in a global study. *Sci Rep.* 2022; 12: 14409. doi: 10.1038/s41598-022-18094-y.
2. Al Ghorani H, Götzinger F, Böhm M, Mahfoud F. Arterial hypertension - Clinical trials update 2021. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022 Jan;32(1):21-31. doi: 10.1016/j.numecd.2021.09.007.
3. Alex B, Eleni R, Angela D, Michele M. Giuseppe Daniele . Effects of Intermittent Fasting on Brain Metabolism. *Nutrients.* 2022 Mar; 14(6): 1275. doi: 10.3390/nu14061275.
4. Anna Kabłak-Ziembicka, Tadeusz Przewłocki. Clinical Significance of Carotid Intima-Media Complex and Carotid Plaque Assessment by Ultrasound for the Prediction of Adverse Cardiovascular Events in Primary and Secondary Care Patients. *J Clin Med.* 2021 Oct; 10(20): 4628. doi: 10.3390/jcm10204628.
5. Antipova D, Eadie L, Makin S, Shannon H, Wilson P, Macaden A. The use of transcranial ultrasound and clinical assessment to diagnose ischaemic stroke due to large vessel occlusion in remote and rural areas. *PLoS One.* 2020 Oct 2;15(10):e0239653. doi:10.1371/journal.pone.0239653.
6. Antomonov MYu. [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. 2-nd ed. K:«Medinform»; 2018. p. 579.
7. Dyussenbayev A. Age Periods Of Human Life. *Advances in Social Sciences Research Journal.* 2017; 4(6): 258-263. DoI:10.14738/assrj.46.2924.
8. Anuradha T et al. Classification of Bioinformatics EEG Data Signals to Identify Depressed Brain State Using CNN Model. *Biomed Res Int.* 2022; 2022: 5214195. doi: 10.1155/2022/5214195.

9. Arjen Mol et al. Cerebral autoregulation assessed by near-infrared spectroscopy: validation using transcranial Doppler in patients with controlled hypertension, cognitive impairment and controls. *Eur J Appl Physiol.* 2021; 121(8): 2165–2176. doi: 0.1007/s00421-021-04681-w.
10. Benedikt M et al. Characterization of White Matter Hyperintensities in Large-Scale MRI-Studies. *Front Neurol.* 2019 Mar 26;10:238. DOI:10.3389/fneur.2019.00238
11. Biousse V. *Neuro-ophthalmology Illustrated.* Thieme; 2009. 614 p.
12. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res.* 2017 Feb 3; 120(3):472-495. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
13. Ciera L Randomized controlled trial of once-per-week intermittent fasting for health improvement: the WONDERFUL trial Bartholomew. *Eur Heart J Open.* 2021 Sep 3;1(2): doi: 10.1093/ehjopen/oeab026. DOI: 10.1093/ehjopen/oeab026.
14. Carol C et al. Carotid Plaque Strain Indices Were Correlated With Cognitive Performance in a Cohort With Advanced Atherosclerosis, and Traditional Doppler Measures Showed no Association. *J Ultrasound Med.* 2020 Oct; 39(10): 2033–2042. doi: 10.1002/jum.15311.
15. Chanthawat P et al. Intermittent Fasting and Obesity-Related Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-analyses of Randomized Clinical Trials. *JAMA Netw Open.* 2021 Dec; 4(12): e2139558. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.39558.
16. Chaulin A. Clinical and Diagnostic Value of Highly Sensitive Cardiac Troponins in Arterial Hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2021 Jul 31;17:431-443. doi: 10.2147/VHRM.S315376.
17. Chen WH, Jin W, Lyu PY, Liu Y, Li R, Hu M, Xiao XJ. Carotid Atherosclerosis and Cognitive Impairment in Nonstroke Patients. *Chin Med J (Engl).* 2017 Oct 5;130(19):2375-2379. doi:10.4103/0366-6999.215331.

18. Chengfang Zhang, Han Li, Yabin Yan, Xiyan Zhang, Zhilan Tu. 5:2 intermittent fasting tapers food intake in the refeeding state and ameliorates metabolic disturbances in mice exposed to olanzapine. *Front Psychiatry*. 2022; 13: 926251. doi: 10.3389/fpsy.2022.926251.
19. Chun Liu, Pohoriellov OV. Clinical characteristics of cephalalgia at patients with arterial hypertension during intermittent fasting. *Medicini perspektivi*. 2019; 24(2):59-65. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.2.170151>.
20. Chun Liu, Pohoriellov OV. Clinical characteristics of cephalalgia at patients with arterial hypertension during intermittent fasting. *Medicini perspektivi*. 2019; 24(2):59-65. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.2.170151>.
21. Ciesielska N. et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol*. 2016 Oct 31;50(5):1039-1052. doi:10.12740/PP/45368.
22. Cindy Lao, Michelle Averill. Eating Competence in Adults Following Either Intermittent Fasting or Ketogenic Diets. *Curr Dev Nutr*. 2022 Jun; 6(Suppl 1): 372. doi: 10.1093/cdn/nzac054.027
23. Cipolla MJ, Liebeskind DS, Chan SL. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Dec;38(12):2129-2149. doi:10.1177/0271678X18800589. Epub 2018 Sep 10.
24. Clément B et al. Quantitative Hemodynamic Measurements in Cortical Vessels Using Functional Ultrasound Imaging. *Front Neurosci*. 2022; 16: 831650. doi: 10.3389/fnins.2022.831650.
25. Coutts SB. Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017 Feb;23(1, Cerebrovascular Disease):82-92. doi:10.1212/CON.0000000000000424.

26. Craik A, He Y, Contreras-Vidal JL. Deep learning for electroencephalogram (EEG) classification tasks: a review. *J Neural Eng.* 2019 Jun;16(3):031001. doi: 10.1088/1741-2552/ab0ab5.
27. Danielle M. Ostendorf, Ann E. Caldwell, Adnin Zaman, et al. Comparison of weight loss induced by daily caloric restriction versus intermittent fasting (DRIFT) in individuals with obesity: study protocol for a 52-week randomized clinical trial. *Trials.* 2022; 23: 718. doi: 10.1186/s13063-022-06523-2
28. Dempsey RJ. et al. Carotid atherosclerotic plaque instability and cognition determined by ultrasound-measured plaque strain in asymptomatic patients with significant stenosis. *J Neurosurg.* 2018 Jan;128(1):111-119. doi:10.3171/2016.10.JNS161299.
29. Diana S. et al. Assessment of water consumption during Ramadan intermittent fasting: Result from Indonesian cross-sectional study. *Front Nutr.* 2022; 9: 922544. doi: 10.3389/fnut.2022.922544.
30. Ditano-Vázquez P. et al. The Fluid Aspect of the Mediterranean Diet in the Prevention and Management of Cardiovascular Disease and Diabetes: The Role of Polyphenol Content in Moderate Consumption of Wine and Olive Oil. *Nutrients.* 2019;11:11. DOI:10.3390/nu11112833.
31. Donald E. Casey, Randal J. Thomas, Vivek Bhalla et al. 2019 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults With High Blood Pressure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* Author manuscript; available in PMC 2020 Dec 4. Published in final edited form as: *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019 Nov; 12(11): e000057. doi: 10.1161/HCQ.0000000000000057.
32. Duygu Ağagündüz, Nilüfer Acar-Tek, Osman Bozkurt . Effect of Intermittent Fasting (18/6) on Energy Expenditure, Nutritional Status, and Body Composition in Healthy Adults. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021; 2021: 7809611. doi: 10.1155/2021/7809611.

33. Fann DY, Ng GY, Poh L, Arumugam TV. Positive effects of intermittent fasting in ischemic stroke (Review). *Exp Gerontol*. 2017;89(93):102. DOI: 10.1016/j.exger.2017.01.014
34. Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale Depression subscale (HADS-D) to screen for major depression: systematic review and individual participant data meta-analysis *BMJ* 2021; 373. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1231>.
35. Fenocci C, Sassos D. Arterial hypertension and headache. *Neurol Sci*. 2017 May;38(1):67-72. doi: 10.1007/s10072-017-2893-x.
36. Finocchi C, Sassos D. Headache and arterial hypertension. *Neurol Sci*. 2017 May;38(Suppl 1):67-72. doi: 10.1007/s10072-017-2893-x.
37. Fisher CM. Lacunes: Small, deep cerebral infarcts. *Neurology*. 2011; 13(24) :210-4.
38. Fisher CM. Transient ischemic attacks. *N Engl J Med*. 2002; 21(347):1642-3.
39. Trivedi D. Cochrane Review Summary: Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Prim. Health Care Res. Dev*. 2017; 18(6):527-528.
40. Fisher M, Vasilevko V, Cribbs D. Mixed cerebrovascular disease and the future of stroke prevention. *Translational Stroke Research*. 2012; 3(S1):39-51.
41. Flack M, Bemi A, John M. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines *John Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020; 30:160-164.
42. Folsom A, Yatsuya H, Mosley T, Psaty B, Longstreth W. Risk of intraparenchymal hemorrhage with magnetic resonance imaging-defined leukoaraiosis and brain infarcts. *Annals of Neurology*. 2012; 71(4):552-559.

43. Gabriela B et al. Impact of Intermittent Fasting Combined With High-Intensity Interval Training on Body Composition, Metabolic Biomarkers, and Physical Fitness in Women With Obesity. *Front Nutr.* 2022; 9: 884305. doi: 10.3389/fnut.2022.884305
44. Gaynor LS et al. Visual Object Discrimination Impairment as an Early Predictor of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2019 Aug; 25(7) :688-698. doi:10.1017/S1355617719000316.
45. George B, Waleed A, Gianfranco P. ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines: JACC Guideline Comparison. 2019 8 June; 73(23):3018-3026.
46. Göçmen AY, et al. The relationship between oxidative stress markers and visual evoked potentials in different hypertension models. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014; 14(6):498-504. DOI:10.5152/akd.2014.4923.
47. Goloshvili D, Zaalishvili Z, Keratishvili D, Okujava M, Gongadze N. Ghonghadze M. The mechanisms contributing to the development of arterial hypertension, advantages and disadvantages of the associated experimental models (REVIEW). *Georgian Med News.* 2022 Jan;(322):139-145.
48. Gracjan Róžański, Derek Pheby, Julia L. Newton, Modra Murovska, Paweł Zalewski, Joanna Słomko. Effect of Different Types of Intermittent Fasting on Biochemical and Anthropometric Parameters among Patients with Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)—A Systematic Review *Nutrients.* 2022 Jan; 14(1): 91. doi: 10.3390/nu14010091.
49. Grinberg L. Thal D. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathologica.* 2010; 119(3):277-290.
50. Hassler O. Functional anatomy of contraction of the large cerebral artery. *Acta Neurologica Scandinavica.* 1962. 38(1):20-28.

51. Hawker GA et al. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain) Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov; 63(11):240–252. DOI:10.1002/acr.20543.
52. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1):1-211. DOI:10.1177/0333102417738202
53. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1):1-211. DOI:10.1177/0333102417738202.
54. Hengel FE, Sommer C, Wenzel U. Arterielle Hypertonie – Eine Übersicht für den ärztlichen Alltag [Arterial Hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2022 Apr;147(7):414-428. German. doi: 10.1055/a-1577-8663. Epub 2022 Mar 28.
55. Homskaya E. Neyropsihologiya:4-eizdanie [Neurophysiology. 4-th edition 2005]. SPb:Piter:496.
56. <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/>
57. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Web:<https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
58. ICHD-3 is significantly more specific than ICHD-3 beta for diagnosis of migraine with aura and with typical aura Carl H. Göbel, Sarah C. Karstedt, Thomas F. Münte, Hartmut Göbel, Sebastian Wolfrum, Elena R. Lebedeva, Jes Olesen, Georg Rojl J *Headache Pain*. 2020; 21(1): 2. doi: 10.1186/s10194-019-1072-2.
59. Izzah Vasim, Chaudry N. Majeed, Mark D. DeBoer. Intermittent Fasting and Metabolic Health. *Nutrients*. 2022 Feb; 14(3): 631. doi: 10.3390/nu14030631.

60. Javier Trigo López, David García-Azorín, Álvaro Planchuelo-Gómez, Cristina García-Iglesias, Carlos Dueñas-Gutiérrez, Ángel L Guerrero Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: An ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients Cephalalgia. 2020 Nov; 40(13): 1432–1442. doi: 10.1177/0333102420965146.
61. Hamed KV et al. Effects of the 5:2 intermittent fasting diet on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. Front Nutr. 2022 Jul 26;9:948655. doi: 10.3389/fnut.2022.948655.
62. Jiaqing Feng , Shijiao Zhang, Wenning Li, Tianle Bai, Yulin Liu, Xingyu Chang. Intermittent Fasting to the Eye: A New Dimension Involved in Physiological and Pathological Changes. Front Med (Lausanne) 2022; 9: 867624. doi: 10.3389/fmed.2022.867624.
63. Jiaxin Guan et al. Analysis of risk factors in patients with leukoaraiosis. Medicine (Baltimore). 2017 Feb; 96(8): e6153.
64. Jip G, Alejandro AV, Mirjam B. The Effects of Intermittent Fasting on Brain and Cognitive Function Nutrients. 2021 Sep; 13(9): 3166. DOI: 10.3390/nu13093166.
65. Shazana R. et al. Cardiometabolic and Anthropometric Outcomes of Intermittent Fasting Among Civil Servants With Overweight and Obesity: Study Protocol for a Nonrandomized Controlled Trial. JMIR Res Protoc . 2022 Aug 5;11(8):e33801. doi: 10.2196/33801.
66. Joe Munoz-Ceron, Varinia Marin-Careaga, Laura Peña, Jorge Mutis, Gloria Ortiz. Headache at the emergency room: Etiologies, diagnostic usefulness of the ICHD 3 criteria, red and green flags. PLoS One. 2019; 14(1): e0208728. doi: 10.1371/journal.pone.0208728
67. Jong HC et al. Effect of Carbohydrate-Restricted Diets and Intermittent Fasting on Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Hypertension Management: Consensus Statement of the Korean Society for the Study of Obesity, Korean Diabetes Association, and Korean Society of Hypertension. Committee of Clinical Practice Guidelines, Korean Society

- for the Study of Obesity (KSSO), Committee of Clinical Practice Guidelines and Committee of Food and Nutrition, Korean Diabetes Association (KDA), Policy Committee of Korean Society of Hypertension (KSH), Policy Development Committee of National Academy of Medicine of Korea (NAMOK). *J Obes Metab Syndr.* 2022 Jun 30; 31(2): 100–122. doi: 10.7570/jomes22009.
68. Jesse PC. et al. Intermittent Fasting: Potential Utility in the Treatment of Chronic Pain across the Clinical Spectrum Nutrients. 2022 Jun 18;14(12):2536. doi: 10.3390/nu14122536.
Brain Sci. 2021 Nov; 11(11): 1445. doi: 10.3390/brainsci11111445.
69. Katsuhiko Hagi, Tadashi Nosaka, Dwight Dickinson, Jean Pierre Lindenmayer. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Impairment in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021 May; 78(5): 1–10. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0015.
70. Kawada T. Mid-day sleep and blood pressure in patients with arterial hypertension. *Eur J Intern Med.* 2021 Mar;85:116. doi: 10.1016/j.ejim.2020.12.007.
71. Kelly SP et al. The Cruciform model of striate generation of the early VEP, re-illustrated, not revoked:a reply to Ales et al. *Neuroimage.* 2013; 82:154–159.
72. Kobayashi A. European Academy of Neurology - European Stroke Organisation consensus statement and practical guidance for pre-hospital management of stroke. *Eur. J. Neurol.* 2018;25(3):425-433. DOI:10.1111/ene.13539.
73. Kothari R. A Comprehensive Review on Methodologies Employed for Visual Evoked Potentials. 2016; Scientifica (Cairo). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4789528>.
74. Krisztina Marosi, Keelin Moehl, Ignacio Navas-Enamorado, Sarah J. Mitchell, ‡Yongqing Zhang, § Elin Lehrmann, Miguel A. Aon, Sonia

- Cortassa, Kevin G. Becker, Mark P. Mattson Metabolic and molecular framework for the enhancement of endurance by intermittent food deprivation. *FASEB J.* 2018 Jul; 32(7): 3844–3858. doi:10.1096/fj.201701378RR.
75. Kulke MH et al. Neuroendocrine Tumors. Clinical practice guidelines in Oncology (National Comprehensive Cancer Network (NCCN)). USA. Version 1.2014 [Electronic resource]. Access mode:www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.
76. Lang TA., Secic M. How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewer. 2nd ed. USA. Philadelphia: American College of Physicians, 2006. 490 p.
77. Laura Papetti, Irene Salfa, Barbara Battan, Romina Moavero, Cristiano Termine, Beatrice Bartoli, Francesca Di Nunzio, Samuela Tarantino, Pierfrancesco Alaimo Di Loro, Federico Vigevano, Massimiliano Valeriani Features of Primary Chronic Headache in Children and Adolescents and Validity of Ichd 3 Criteria *Front Neurol.* 2019; 10: 92. doi: 10.3389/fneur.2019.00092.
78. Lavallée PC et al. Spectrum of Transient Visual Symptoms in a Transient Ischemic Attack Cohort. *Stroke.* 2013; 44:3312-3317. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.002420. VD
79. Lechner K, Schunkert H. Personalisierte Behandlungskonzepte bei arterieller Hypertonie [Personalized treatment concepts for arterial hypertension]. *Herz.* 2021 Feb;46(1):91-104. German. doi: 10.1007/s00059-020-05010-1.
80. Leonard A.L. Neuro-ophthalmology:The Practical Guide / A.L. Leonard, A.C. Arnold; Thieme, 2005; 494.
81. Lihu Gu, Rongrong Fu, Jiaze Hong, Haixiang Ni, Kepin Yu, Haiying Lou. Effects of Intermittent Fasting in Human Compared to a Non-intervention Diet and Caloric Restriction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Nutr.* 2022; 9: 871682. doi: 10.3389/fnut.2022.871682.

82. Lorenzo C, Valentina D, Alessandro L. Brain MRI fiber-tracking reveals white matter alterations in hypertensive patients without damage at conventional neuroimaging. *Cardiovasc Res* 2018 Sep 1; 114(11):1536-1546. doi:10.1093/cvr/cvy104
83. Löser B, Öner A. 2018 Update ESC/ESH-Leitlinie „Management der arteriellen Hypertonie“ : Was ist für den Anästhesiologen wichtig? [2018 update ESC/ESH guidelines on management of arterial hypertension : What is important for anesthesiologists?]. *Anaesthesist*. 2019 May;68(5):325-328. German. doi: 10.1007/s00101-019-0576-0.
84. Lou M, Al-Hazzani A, Goddeau R, Novak V, Selim M. Relationship between white-matter hyperintensities and hematoma (ume and growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(1):34-40.
85. Lucia Albers, Andreas Straube, Mirjam N Landgraf, Florian Heinen, Rüdiger von Kries. High diagnostic stability of confirmed migraine and confirmed tension-type headache according to the ICHD-3 beta in adolescents. *J Headache Pain*. 2014; 15(1): 36. doi: 10.1186/1129-2377-15-36.
86. Luciana da Costa Oliveira et al. Using Intermittent Fasting as a Non-pharmacological Strategy to Alleviate Obesity-Induced Hypothalamic Molecular Pathway Disruption. *Front Nutr*. 2022; 9: 858320. doi: 10.3389/fnut.2022.858320.
87. Lynda G et al. The Effects of Modified Intermittent Fasting in Psoriasis (MANGO): Protocol for a Two-Arm Pilot Randomized Controlled Open Cross-over Study. *JMIR Res Protoc*. 2022 Feb; 11(2): e26405. doi: 10.2196/26405.
88. Mahoney JR, Verghese J. Does Cognitive Impairment Influence Visual-Somatosensory Integration and Mobility in Older Adults? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Feb 14;75(3):581-588. doi:10.1093/gerona/glz117.

89. Mainak B et al. A Review on Joint Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Area Measurement in Ultrasound for Cardiovascular/Stroke Risk Monitoring: Artificial Intelligence Framework. *J Digit Imaging*. 2021 Jun; 34(3): 581–604. doi: 10.1007/s10278-021-00461-2.
90. Máira SC et al. Craving for carbs: food craving and disordered eating in low-carb dieters and its association with intermittent fasting. *Eat Weight Disord*. 2022 Aug 23 : 1–9. doi: 10.1007/s40519-022-01437-z.
91. Manuel DM et al. Effects of Intermittent Fasting on Cardiometabolic Health: An Energy Metabolism Perspective. *Nutrients*. 2022 Feb; 14(3): 489. doi: 10.3390/nu14030489.
92. Marcin Straburzyński, Magdalena Nowaczewska, Sławomir Budrewicz, Marta Waliszewska-Prosół COVID-19-related headache and sinonasal inflammation: A longitudinal study analysing the role of acute rhinosinusitis and ICHD-3 classification difficulties in SARS-CoV-2 infection *Cephalalgia*. 2022 Mar; 42(3): 218–228. doi: 10.1177/03331024211040753.
93. Maria Cuevas-Cervera et al. The Effectiveness of Intermittent Fasting, Time Restricted Feeding, Caloric Restriction, a Ketogenic Diet and the Mediterranean Diet as Part of the Treatment Plan to Improve Health and Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jun; 19(11): 6698 doi: 10.3390/ijerph19116698.
94. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res*. 2017;39:46-58. DOI: 10.1016/j.arr.2016.10.005
95. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res*. 2017;39:46-58. DOI: 10.1016/j.arr.2016.10.005.
96. Maya D et al. Influence of intermittent fasting on prediabetes-induced neuropathy: Insights on a novel mechanistic pathway. *Metabol Open*. 2022 Jun; 14: 100175. doi: 10.1016/j.metop.2022.100175.

97. Meltem P et al. Effects of Prolonged Intermittent Fasting Model on Energy Metabolism and Mitochondrial Functions in Neurons. *Ann Neurosci*. 2022 Jan; 29(1): 21–31. doi: 10.1177/09727531211072303.
98. Michalsen A, Li C. Fasting therapy for treating and preventing disease - current state of evidence. Karger GmbH, Freiburg. *Forsch Komplementmed*. 2013;20(6):434-43. DOI: 10.1159/000357602.
99. Michelle R et al. Study protocol for the Shifting Weight using Intermittent Fasting in night shift workers (SWIFt) study: a three-arm randomised controlled trial comparing three weight loss strategies in night shift workers with obesity. *Bonham BMJ Open*. 2022; 12(4): e060520. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060520.
100. MoezAllIslam Ezzat Faris et al. Editorial: The model of Ramadan diurnal intermittent fasting: Unraveling the health implications - volume I. *Front Nutr*. 2022; 9: 971610 doi: 10.3389/fnut.2022.971610.
101. Mohamed N et al. Effect of Ramadan intermittent fasting on inflammatory markers, disease severity, depression, and quality of life in patients with inflammatory bowel diseases: A prospective cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2022; 22: 203. doi: 10.1186/s12876-022-02272-3
102. Moshirfar M, Murri MS, Shah TJ, Skanchy DF, Tuckfield JQ, Ronquillo YC, Birdsong OC, Hofstedt D, Hoopes PC. A Review of Corneal Endotheliitis and Endotheliopathy: Differential Diagnosis, Evaluation, and Treatment. *Ophthalmol Ther*. 2019 Jun;8(2):195-213.
103. Muela HCS, Costa-Hong VA, Yassuda MS, Machado MF, Nogueira RC. Impact of hypertension severity on arterial stiffness, cerebral vasoreactivity, and cognitive performance. *Dement Neuropsychol*. 2017 Oct-Dec;11(4):389-397. doi:10.1590/1980-57642016dn11-040008.
104. Nabors LB. Central Nervous System Cancer. Clinical practice guidelines in Oncology (National Comprehensive Cancer Network (NCCN)). USA. Version 2. 2013; Access mode:http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.

105. Nakagawa T, Ohta K. Quercetin Regulates the Integrated Stress Response to Improve Memory. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(11). DOI:10.3390/ijms20112761.
106. Nazanin AH et al. The Effect of Calorie Restriction and Intermittent Fasting on Impaired Cognitive Function in High-Fat Diet-Induced Obesity Started Post-Weaning in Male Wistar Rat. *Med J Islam Repub Iran.* 2022; 36: 12. doi: 10.47176/mjiri.36.12.
107. Norris D, Clark MS, Shipley S. The Mental Status Examination. *Am Fam Physician.* 2016 Oct 15;94(8):635-641.
108. Obert J, Pearlman M, Obert L, Chapin S. Popular Weight Loss Strategies: a Review of Four Weight Loss Techniques. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(12):61. DOI: 10.1007/s11894-017-0603-8.
109. Palmer E, Gale J, Crowston JG, Wells AP. Optic Nerve Head Drusen: An Update. *Neuroophthalmology.* 2018 Apr 25;42(6):367-384. doi:10.1080/01658107.2018.1444060.
110. Paul JA et al. Intermittent fasting two days versus one day per week, matched for total energy intake and expenditure, increases weight loss in overweight/obese men and women. *Nutr J.* 2022; 21: 36. doi: 10.1186/s12937-022-00790-0.
111. Peter M. Nilsson, Stephane Laurent, Pedro G. Cunha, Michael H. Olsen, Ernst Rietzschel, Oscar H. Franco, Ligita Ryliškytė, Irina Strazhesko, Charalambos Vlachopoulos. Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium The Metabolic syndrome, Arteries REsearch (MARE) Consortium *J Hypertens.* Published in final edited form as: *J Hypertens.* 2018 Dec; 36(12): 2340–2349. doi: 10.1097/HJH.0000000000001824.
112. Pi Voyko, Regina L et al. Role of inter-hemispheric transfer in generating visual evoked potentials in V1-damaged brain hemispheres. *Neuropsychologia.* 2015 Feb; 68:82–93.

113. Pohorielov O. V., Chun Liu Preferences of students' of higher medical educational institution to some forms of training at conditions of covid-19. innovations and prospects of world science Proceedings of VI International Scientific and Practical Conference Vancouver, Canada 2-4 February 2022 P. 316-319.
114. Pol Anthony, Norcia L, Gregory A, Justin MA, Benoit RC, Bruno R. The steady-state visual evoked potential in vision research:A review. *J Vis.* 2015; 15(6):4.
115. Pr Jihoon, Seiyul Oh, Sungeun K. Assessment of visual disability using visual evoked potentials. *BMC Ophthalmol.* 2012; 12:36.
116. Pradeep R et al. Transcranial Doppler for Monitoring and Evaluation of Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Neurosci Rural Pract.* 2020 Apr; 11(2): 309–314. doi: 10.1055/s-0040-1710086.
117. Qing Z et al. Intermittent Fasting versus Continuous Calorie Restriction: Which Is Better for Weight Loss? *Nutrients.* 2022 May; 14(9): 1781. doi: 10.3390/nu14091781.
118. Rafael de Cabo et al. Intermittent Fasting: From Calories to Time Restriction. *Innov Aging.* 2021; 5(Suppl 1): 115. doi: 10.1093/geroni/igab046.440.
119. Rob A. Phillips, Z. Ma, B. Kong, L. Gao. Correction to: Maternal Hypertension, Advanced Doppler Haemodynamics and Therapeutic Precision: Principles and Illustrative Cases. *Curr Hypertens Rep.* 2020; 22(8): 59. doi: 10.1007/s11906-020-01095-5.
120. Rosolová H. How to treat arterial hypertension in obese patients? *Vnitr Lek.* 2020 Winter;66(8):490-493. PMID: 33740848.
121. Sachin S et al. Mo1623: foods or fads? outcomes of ketogenic, plant-based, and intermittent fasting diets: a systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology.* 2022 May; 162(7): S-837–S-838. doi: 10.1016/S0016-5085(22)61977-2.

122. Saracco MG, et al. Relationship between primary headache and nutrition: a questionnaire about dietary habits of patients with headache. *Neurol Sci.* 2014;35(1):159-61. DOI: 10.1007/s10072-014-1760-2.
123. Saraf-Bank S, Ahmadi A, Paknahad Z, Maracy M, Nourian M. Effects of curcumin on cardiovascular risk factors in obese and overweight adolescent girls:a randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J.* 2019 Nov 4; 12:21-27. DOI:10.1590/1516-3180.2018.0454120419.
124. Shiyong Chen, Rui Han, Haitao Liu. *Front Public Health A Bibliometric and Visualization Analysis of Intermittent Fasting.* 2022 Jul 6;10:946795. doi: 10.3389/fpubh.2022.946795
125. Shuhui D et al. Intermittent fasting reduces neuroinflammation in intracerebral hemorrhage through the Sirt3/Nrf2/HO-1 pathway. *J Neuroinflammation.* 2022; 19: 122. doi: 10.1186/s12974-022-02474-2.
126. Singla K, Agarwal P. Optic Ischemia. 2020 Jul 11. In:StatPearls. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809412/>
127. Smith E, Nandigam K, Chen Y.-W, Jeng J, Salat D, Halpin A. MRI markers of small vessel disease in lobar and deep hemispheric intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2010; 41(9):1933-1938.
128. Sofia C et al. Effect of Intermittent Fasting on Reproductive Hormone Levels in Females and Males: A Review of Human Trials. *Nutrients.* 2022 Jun; 14(11): 2343. doi: 10.3390/nu14112343.
129. Stephen JK et al. Intermittent fasting and continuous energy restriction result in similar changes in body composition and muscle strength when combined with a 12 week resistance training program. *Eur J Nutr.* 2022; 61(4): 2183–2199. doi: 10.1007/s00394-022-02804-3.
130. Stephen K et al. The Effects of Intermittent Fasting and Continuous Energy Restriction with Exercise on Cardiometabolic Biomarkers, Dietary Compliance, and Perceived Hunger and Mood: Secondary Outcomes of a Randomised, Controlled Trial *Nutrients.* 2022 Aug; 14(15): 3071. doi: 10.3390/nu14153071.

131. Stirling, W. D. Textbooks for Learning Statistics:Public CAST e-books. 2013. web:http://cast.massey.ac.nz/collection_public.html.
132. Stockman MC, Thomas D, Burke J, Apovian C. Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? *Curr Obes Rep.* 2018;7(2):172-185. DOI: 10.1007/s13679-018-0308-9.
133. Strizhakov LA, Babanov SA, Lebedeva MV, Moiseev SV, Fomin VV. Arterial hypertension at the workplace: risk factors and the population value. *Ter Arkh.* 2018 Sep 20;90(9):138-143. doi: 10.26442/terarkh2018909138-143.
134. Stupp R. High-Grade Malignant Glioma:European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2010; 21 (5):190–193.
135. Sumona M et al. Intermittent fasting: eating by the clock for health and exercise performance. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2022; 8(1): e001206. doi: 10.1136/bmjsem-2021-001206.
136. Tadic M, Cuspidi C, Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016 Nov 3;16(1):208. doi:10.1186/s12872-016-0386-0.
137. Takayama K, Kaneko H, Ito Y, Kataoka K, Iwase T. Novel Classification of Early-stage Systemic Hypertensive Changes in Human Retina Based on OCTA Measurement of Choriocapillaris. *Sci Rep.* 2018 Oct 11;8(1):15163. doi:10.1038/s41598-018-33580-y.
138. Tao C et al. Noninvasive evaluation of intracranial pressure in patients with traumatic brain injury by transcranial Doppler ultrasound. *Brain Behav.* 2021 Dec; 11(12): e2396. doi: 10.1002/brb3.2396.
139. Tariq S, Tsang A, Wang M, Reaume N, Carlson H, Sajobi TT, Longman RS, Smith EE. White matter tract microstructure and cognitive performance after transient ischemic attack. *PLoS One.* 2020 Oct 23;15(10):e0239116. doi:10.1371/journal.pone.0239116.

140. Theng CO. et al. Intermittent Fasting Enhanced the Cognitive Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment by Inducing Biochemical and Metabolic changes: A 3-Year Progressive Study. *Nutrients*. 2020 Sep; 12(9): 2644. doi: 10.3390/nu12092644.
141. Tinsley GM, Horne BD. Intermittent fasting and cardiovascular disease: current evidence and unresolved questions (Review). *Future Cardiol*. 2018;14(1):47-54. DOI: 10.2217/fca-2017-0038.
142. Titular M.J. EFNS guideline on the screening for tumours in paraneoplastic syndromes:report of an EFNS Task Force. *European Journal of Neurology*. 2011; (18):19–27.
143. Traumatic brain injury medical treatment guidelines. Denver (CO):Colorado Division of Workers' Compensation; 2012; 26:1-119.
144. Turner GM, McMullan C, Atkins L, Foy R, Mant J, Calvert M. TIA and minor stroke:a qualitative study of long-term impact and experiences of follow-up care. *BMC Fam Pract*. 2019;20(1):176. doi:10.1186/s12875-019-1057-x. troke
145. Vakhnina N.V, Milovanova O.V, Grinyuk V.V. Neurological disorders in hypertensive patients. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(4):57-64(In Russ.) doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-57-64]
146. Waisbourd M. Short-duration transient visual evoked potentials and color reflectivity discretization analysis in glaucoma patients and suspects. *Int J Ophthalmol*. 2017; 2:254–261.
147. Wang ZiWei, Liu Chun, Pohoriellov OV, Bobokalo S, Baranenko O. Dihydroquercetin (DHQ P drops) effects in patients with previous transient ischemic attacks and visual disturbances. *Medicni Perspektivi*. 2020; 25(4): 81-88. doi.Org/10.26641/2307-0404.2020.4.221234.
- ***
149. Wang ZiWei, Pohoriellov OV. Clinical characteristics of transient vision disorders and arterial hypertension. *Medicni perspektivi*. 2020;25(1):73-79. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.1.200404>

150. Whelton P. K. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ ACPM/ AGS/ APhA/ ASH/ ASPC/ NMA/ PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults:Executive Summary:A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018(71):1269– 1324. DOI:10.1161/HYP.0000000000000066.
151. Whelton PK. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ ACPM/ AGS/ APhA/ ASH/ ASPC/ NMA/ PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension.2018;71:1269–1324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066
152. Whelton PK. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ ACPM/ AGS/ APhA/ ASH/ ASPC/ NMA/ PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension.2018;71:1269–1324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066.
153. Xhignesse P, Krzesinski F, Krzesinski JM. Les crises hypertensives [Hypertensive crisis]. Rev Med Liege. 2018 May;73(5-6):326-332.
154. Xiaojie Y et al. Effect of Intermittent Fasting Diet on Glucose and Lipid Metabolism and Insulin Resistance in Patients with Impaired Glucose and Lipid Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Endocrinol. 2022; 2022: 6999907. doi: 10.1155/2022/6999907.
155. Yan Zhao, Yue Ma, Chongbo Zhao, Jiahong Lu, Hong Jiang, Yanpei Cao, Yafang Xu. The effect of integrated health care in patients with

- hypertension and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Health Serv Res.* 2022; 22: 603. doi: 10.1186/s12913-022-07838-1.
156. Yang Xu et al. Scientific Evidences of Calorie Restriction and Intermittent Fasting for Neuroprotection in Traumatic Brain Injury Animal Models: A Review of the Literature. *Nutrients.* 2022 Apr; 14(7): 1431. doi: 10.3390/nu14071431.
157. Zaeem Z, Zhou, Dilli E. Headaches: a Review of the Role of Dietary Factors. *Current Neurology and Neuroscience Reports.* 2016;16(11):101. DOI:10.1007/s11910-016-0702-1
158. Zaki N, Alashwal H, Ibrahim S. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality:A systematic review. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Sep-Oct;14(5):1133-1142. doi:10.1016/j.dsx.2020.07.005.
159. Zhao Dong, Ziming Yin, Mianwang He, Xiaoyan Chen, Xudong Lv, Shengyuan Yu. Validation of a guideline-based decision support system for the diagnosis of primary headache disorders based on ICHD-3 beta J Headache Pain. 2014; 15(1): 40. doi: 10.1186/1129-2377-15-40.
160. Zhu C, Tzourio C, Soumare A, Mazoyer B, Dufouil C, Chabriat H. Severity of dilated virchow-robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI markers of small vessel disease:apopulation-based study. *Stroke.* 2010; 41(11):2483-2490.
161. Zoe N. Memel, Jeffrey Wang, Kathleen E. Corey. Intermittent Fasting as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: What Is the Evidence? *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2022 Mar; 19(3): 101–105. doi: 10.1002/cld.1172.
162. Zujie Xu, Ying Qin, Binbin Lv, Zhenjun Tian, Bing Zhang. Intermittent Fasting Improves High-Fat Diet-Induced Obesity Cardiomyopathy via Alleviating Lipid Deposition and Apoptosis and Decreasing m6A Methylation in the Heart. *Nutrients.* 2022 Jan; 14(2): 251. doi: 10.3390/nu14020251.

163. Ван Цзи Вей, Лю Чунь, Погорелов ОВ, винахідники; ДЗ ДМА МОЗ України, патентовласник. Спосіб діагностики функції зорового нерва та полів зору. Патент України № 144592. 2020 жовт; 19(2020).
164. Чунь Лю. Вплив тривоги та депресії при інтервальному харчуванні у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та головним болем. The 16th International scientific and practical conference “Modern directions of scientific research development” (September 7-9, 2022) BoScience Publisher, Chicago, USA. 2022. 369 p.(p.47)
165. Віничук СМ, Фартушна ОЄ. Епідеміологія транзиторних ішемічних атак у структурі гострих порушень мозкового кровообігу в Україні та інших країнах. Міжнародний неврологічний журнал. 2017;5:105-111.
166. Віничук СМ, Фартушна ОЄ. Термінологічні позначення та визначення транзиторних ішемічних атак. Історичний екскурс. Міжнародний неврологічний журнал. 2017; 4:17-20.
167. Пилягіна Г. Я(за ред.). Медична психологія. Т.1. Загальна медична психологія. 2020. 288с.
168. Погорелов О.В. Діагностична значущість зорових викликаних потенціалів при церебральних ішемічних порушеннях внаслідок церебрального атеросклерозу. Медичні перспективи. 2010; 15 (2):54-58.
169. Погорелов ОВ. Динаміка та стабільність в часі зорової викликаної активності головного мозку при церебральному атеросклерозі. Український вісник психоневрології. 2009; 17 (4):18– 22.
170. Погорелов ОВ. Клініко-нейрофізіологічні особливості перебігу гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу (діагностика, прогноз). [Дисертація]. Харків, UA; SI DMA; 2012. 388с.
171. Сердюк ВМ, Ван Цзи Вей, Погорелов ОВ. Некоторые маркеры риска при транзиторных нарушениях зрения и артериальной гипертензии.

Вісник Українська медична стоматологічна академія.
2020;20(4,72):88-94. DOI 10.31718/2077-1096.20.4.88

172. Сердюк ВН, Сирко АГ, Кириченко АГ, Ван Цзи Вей. The diagnostic value of the super-ear components of visual evoked potentials in the comprehensive diagnosis of glaucoma. *Офтальмологія. Восточная Европа*. 2019; 9(2):77 – 183.
173. Товажнянская ЕЛ, Лапшина ИА, Соловьева ЕТ. Препарат мельдоний у пациентов с ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2017;6(92):47-50.
174. Хомская ЕД. *Нейропсихология*. 4-е издание. СПб:Питер; 2005. 496с.
175. Чунь Лю, В.Є Білозьоров, В.Г. Зайцев О.В. Погорелов Нейрофізіологічна характеристика пацієнтів з головним болем та артеріальною гіпертензією при інтервальному харчуванні. *The scientific heritage*. 2022. No 82. P. 49-53.
176. Чунь Лю, О.В. Погорелов Клінічна характеристика цефалгій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією при інтервальному харчуванні *Медичні перспективи*. 2019. Т. 24, № 2. С. 59-65 (*Medicni perspektivi*. 2019;24(2):59-65).
177. Чунь Лю, О.В. Погорелов Доплерографічна та клінічна характеристика цефалгій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією при інтервальному харчуванні *Медичні перспективи*. 2022. Т. 27, № 2. С. 58-63 <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.2.260228> (*Medicni perspektivi*. 2022;27(2):58-63)
178. Школьник ВМ, Бараненко ОМ, Погорелов ОВ, Кальбус ОИ, Юдіна ТВ, Тимофеев ММ. *Нейро-офтальмологія. Навчальний посібник*. Дн – ск; 2014. 140 с.
179. Школьник ВМ. та ін. *Параклінічні методи дослідження в неврології. Навч. посібник МОЗ України ЦМК з вищої медичної освіти*. Дніпропетровськ:Арт-Прес; 2003. 124 с.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Wang ZiWei, Liu Chun, Pohorielov OV, Bobokalo S, Baranenko O. Dihydroquercetin (DHQ P drops) effects in patients with previous transient ischemic attacks and visual disturbances. *Medicni Perspektivi*. 2020; 25(4): 81-88. doi.Org/10.26641/2307-0404.2020.4.221234. *(Здобувачем взято участь у дослідженні, проведено аналіз результатів дослідження, частина статистичної обробки результатів)*.

2. Чунь Лю, О.В. Погорєлов Клінічна характеристика цефалгій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією при інтервальному харчуванні *Медичні перспективи*. 2019. Т. 24, № 2. С. 59-65 (*Medicni perspektivi*. 2019;24(2):59-65). *(Здобувачем взято участь у дослідженні, проведено аналіз результатів дослідження, частина статистичної обробки результатів)*.

3. Чунь Лю, О.В. Погорєлов Доплерографічна та клінічна характеристика цефалгій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією при інтервальному харчуванні *Медичні перспективи*. 2022. Т. 27, № 2. С. 58-63 <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.2.260228> (*Medicni perspektivi*. 2022;27(2):58-63) *(Здобувачем взято участь у дослідженні, проведено аналіз результатів дослідження, частина статистичної обробки результатів)*.

4. Чунь Лю, В.Є Білозьоров, В.Г. Зайцев О.В. Погорєлов Нейрофізіологічна характеристика пацієнтів з головним болем та артеріальною гіпертензією при інтервальному харчуванні. *The scientific heritage*. 2022. No 82. P. 49-53. *(Здобувачем взято участь у дослідженні, проведено аналіз результатів дослідження, частина статистичної обробки результатів)*.

5. Ван Цзи Вей, Лю Чунь, Погорєлов ОВ, винахідники; ДЗ ДМА МОЗ України, патентовласник. Спосіб діагностики функції зорового нерва та полів зору. Патент України № 144592. 2020 жовт; 19(2020). *(Здобувачем проведено частковий аналіз результатів дослідження, частина статистичної обробки результатів, участь у підготовки і оформлення патенту)*.

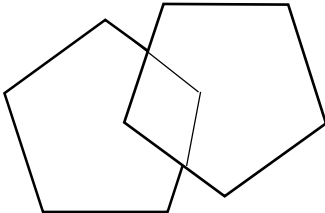
6. *Pohorielov O.V., Chun Liu* Preferences of students' of higher medical educational institution to some forms of training at conditions of covid-19. innovations and prospects of world science Proceedings of VI International Scientific and Practical Conference Vancouver, Canada 2-4 February 2022 P. 316-319.

7. Чунь Лю. Вплив тривоги та депресії при інтервальному харчуванні у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та головним болем. The 16th International scientific and practical conference "Modern directions of scientific research development" (September 7-9, 2022) BoScience Publisher, Chicago, USA. 2022. 369 p.(p.47)

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ



Коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE)

Проба	Оцінка
Орієнтування у часі: Назвіть дату (число, місяць, рік, день тижня, пору року)	0 – 5
Орієнтування в місці: Де ми знаходимося? (країна, область, місто, клініка, поверх)	0 – 5
Сприйняття: Повторіть три слова: яблуко, копійка, стіл	0 – 3
Концентрація уваги і рахунок: Серійний рахунок («від 100 відняти 7») - п'ять разів або: Вимовте слово «земля» навпаки	0 – 5
Пам'ять : Пригадайте 3 слова, які були названі раніше	0 – 3
Мова: Показуємо ручку і годинник, запитуємо: «Як це називається?»	0 – 2
Просимо повторити речення: «Ніяких якщо, і або але»	0 – 1
Виконання: 3-етапної команди: «Візьміть правою рукою аркуш паперу, складіть його вдвічі і покладіть на стіл»	0 – 3
Читання: Прочитайте і виконайте: «Закрийте очі»	0 – 1
Письмо Напишіть речення	0 – 1
Копіювання Скопіюйте малюнок 	0 – 1
Загальний бал	0 – 30

Інструкції до застосування Короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE)

1. Орієнтування в часі. Попросіть хворого повністю назвати сьогоднішнє число, місяць, рік і день тижня. Максимальний бал (5) дається, якщо хворий самостійно і правильно називає число, місяць і рік. Якщо доводиться ставити додаткові питання, ставиться 4 бали. Додаткові питання можуть бути наступні: якщо хворий називає тільки число запитують «Якого місяця?», «Якого року?», «Який день тижня?». Кожна помилка чи відсутність відповіді знижує оцінку на один бал.
2. Орієнтування в місці. Задається питання: «Де ми знаходимося?». Якщо хворий відповідає не повністю, задаються додаткові питання. Хворий повинен назвати країну, область, місто, установу, в якій відбувається обстеження, номер кімнати (або поверх). Кожна помилка чи відсутність відповіді знижує оцінку на один бал.
3. Сприйняття. Дається інструкція: «Повторіть і постарайтеся запам'ятати три слова: «яблуко, копійка, стіл». Слова повинні вимовлятися максимально розбірливо зі швидкістю одне слово в секунду. Правильне повторення слова хворим оцінюється в один бал для кожного зі слів. Слід пред'являти слова стільки разів, скільки це необхідно, щоб випробуваний правильно їх повторив. Однак, оцінюється в балах лише перше повторення.
4. Концентрація уваги. Просять послідовно віднімати від 100 по 7. Досить п'яти вирахувань (до результату «65»). Кожна помилка знижує оцінку на один бал. Інший варіант: просять вимовити слово «земля» навпаки. Кожна помилка знижує оцінку на один бал. Наприклад, якщо вимовляється «ямлез» замість «ялмез» ставиться 4 бали, якщо «ямлзе» - 3 бали і т.д.
5. Пам'ять. Просять хворого згадати слова, які заучували в п.3. Кожне правильно назване слово оцінюється в один бал.
6. Мова. Показують ручку і запитують: «Що це таке?», Аналогічно - годинник. Кожна правильна відповідь оцінюється в один бал.
7. Просять хворого повторити вищевказану складну в граматичному відношенні фразу. Правильне повторення оцінюється в один бал.
8. Виконання 3-етапної команди. Усно дається команда, яка передбачає послідовне здійснення трьох дій. Кожна дія оцінюється в один бал.

9. Читання. Дається письмова команда, хворого просять прочитати її і виконати. Команда повинна бути написані досить великими друкованими літерами на чистому аркуші паперу. За правильне виконання команди дається один бал.

10. Письмо. Хворий повинен самостійно написати осмислене і граматично закінчене речення. За правильне виконання команди дається один бал.

11. Копіювання. Хворому дається зразок (два пересічних п'ятикутника з рівними кутами), який він повинен перемалювати на нелінійованому папері. Якщо при перемальовуванні виникають просторові спотворення або нез'єднання ліній, виконання команди вважається неправильним. За правильне виконання дається один бал.

Інтерпретація результатів

Результат тесту виходить шляхом сумачії результатів по кожному з пунктів. Максимально в цьому тесті можна набрати 30 балів, що відповідає найвищим когнітивним здібностям. Чим менше результат тесту, тим більш виражений когнітивний дефіцит.

30 - 28 балів - норма, порушення когнітивних функцій відсутнє

27 - 24 балів – легкий когнітивний розлад

23 - 20 балів - деменція легкого ступеня вираженості

19 - 11 балів - деменція помірного ступеня вираженості

10 - 0 балів - важка деменція

Госпітальна шкала тривоги і депресії (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)

Госпітальна шкала тривоги і депресії (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) є визнаним інструментом самооцінки. Такий тест пацієнт може заповнити самостійно, чекаючи на прийом лікаря. Шкала була розроблена у 1983 році (автори Zigmond A.S. і Snaith R.P.) для визначення та оцінки тяжкості симптомів депресії та тривоги в умовах загальномедичної практики. Переваги шкали HADS полягають у простоті застосування і обробки, що дозволяє рекомендувати для первинного виявлення (скринінгу) тривоги та депресії.

Інструкція: не звертайте уваги на цифри та літери, розташовані у лівій частині опитувальника. Прочитайте уважно кожне твердження, і обведіть кружечком відповідну цифру зліва біля варіанта відповіді, яка найбільше відповідає тому, як Ви себе почували минулого тижня. Не роздумуйте занадто довго над кожним твердженням. Відповідь, яка першою приходить Вам в голову, завжди буде найбільш правильною. Час заповнення 20-30 хвилин.

1.Т Я відчуваю напруженість, мені не по собі.

3 Весь час.

2 Часто.

1 Час від часу, іноді.

0 Зовсім не відчуваю.

2.Д Те, що раніше приносило мені велике задоволення, і зараз викликає у мене таке ж почуття.

0 Безумовно це так.

1 Напевно, це так.

2 Лише в дуже малому ступені це так.

3 Це зовсім не так.

3.Т Я відчуваю страх, здається, ніби щось жахливе може ось-ось статися.

3 Безумовно це так, і страх дуже сильний.

2 Це так, але страх не дуже сильний.

1 Іноді, але це мене не турбує.

0 Зовсім не відчуваю.

4.Д Я здатний розсміятися і побачити в тій чи іншій події смішне.

0 Безумовно це так.

1 Напевно, це так.

2 Лише в дуже малому ступені це так.

3 Зовсім не здатний.

5.Т Неспокійні думки крутяться у мене в голові.

3 Постійно.

2 Велику частину часу.

1 Час від часу і не так часто.

0 Тільки іноді.

6.Д Я відчуваю бадьорість.

3 Зовсім не відчуваю.

2 Дуже рідко.

1 Іноді.

0 Практично весь час.

7.Т Я легко можу сісти і розслабитися.

0 Безумовно це так.

1 Напевно, це так.

2 Лише зрідка це так.

3 Зовсім не можу.

8.Д Мені здається, що я почав все робити дуже повільно.

3 Практично весь час.

2 Часто.

1 Іноді.

0 Зовсім ні.

9.Т Я відчуваю внутрішнє напруження або тремтіння.

0 Зовсім не відчуваю.

1 Іноді.

2 Часто.

3 Дуже часто.

10.Д Я не стежу за своєю зовнішністю.

3 Безумовно це так.

2 Я не приділяю цьому стільки часу, скільки потрібно.

1 Може бути, я став менше приділяти цьому уваги.

0 Я стежу за собою так само, як і раніше.

11.Т Я відчуваю непосидючість, немов мені постійно потрібно рухатися.

3 Безумовно це так.

2 Напевно, це так.

1 Лише в деякій мірі це так.

0 Зовсім не відчуваю.

12.Д Я вважаю, що мої справи (заняття, захоплення) можуть принести мені почуття задоволення.

0 Точно так само, як і зазвичай.

1 Так, але не в тій мірі, як раніше.

2 Значно менше, ніж зазвичай.

3 Зовсім так не вважаю.

13.Т У мене буває раптове відчуття паніки.

3 Дуже часто.

2 Досить часто.

1 Не так уже часто.

0 Зовсім не буває.

14.Д Я можу отримати задоволення від гарної книги, радіо чи телепрограми.

0 Часто.

1 Іноді.

2 Рідко.

3 Дуже рідко.

“Ключ”

Субшкала Г –“тривога”: непарні пункти 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13.

Субшкала Д –“депресія”: парні пункти 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14.

Обробка результатів

Якщо пацієнт пропустив окремі пункти, перервав заповнення шкали на значний термін (кілька годин) або не вклався у відведений час, рекомендується провести повторне тестування з використанням нового бланку.

Шкала складається з 14 тверджень, які поділяються на дві шкали: “тривога” (непарні пункти –1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) і “депресія” (парні пункти –2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Кожному твердженню відповідають чотири варіанти відповіді, що відображають градації вираженості ознаки і кодуються за наростанням тяжкості симптому від 0 (відсутність) до 3 (максимальна вираженість). Обробка результатів полягає в підрахунку сумарного показника за кожною шкалою.

Інтерпретація результатів

0-7 – норма (відсутність достовірно виражених симптомів тривоги і депресії);

8-10 – субклінічно виражена тривога/депресія;

11 і вище – клінічно виражена тривога/депресія.


 КП «Міська клінічна лікарня №16» ДМР»
 Юлія БЕРШАДЕНКО
 «06» жовтня 2022 р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Застосування інтервального харчування при артеріальній гіпертензії та головному болю _____
 (назва пропозиції для впровадження)'
2. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9 49000 Ван Цзи Вей, Лю Чунь, Погорелов О.В.
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)'
3. Джерело інформації: Лю Чунь та інші; Дніпровський державний медичний університет (ДДМУ). Чунь Лю, О.В. Погорелов Клінічна характеристика цефалгій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією при інтервальному харчуванні Медичні перспективи. 2019. Т. 24, № 2. С. 59-65 (Medicini perspektivi. 2019;24(2):59-65); Доплерографічна та клінічна характеристика цефалгій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією при інтервальному харчуванні Медичні перспективи. 2022. Т. 27, № 2. С. 58-63 <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.2.260228>
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2022 р. в лікувальний процес
 (підкреслити)

 (назва лікувально-профілактичної або учбово-наукової установи)
5. Строки впровадження з 01.06.2022 по 01-10-2022
6. Загальна кількість спостережень 23
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність та оптимізувати нефармакологічні заходи – модифікацію характеру харчування при артеріальній гіпертензії та головному болю
8. Зауваження, додатки немає

«06» жовтня 2022 р.

Відповідальний за впровадження
 Завідувачка відділення неврології


 (посада, підпис)

Людмила КОРНІЄНКО

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "УКРАЇНСЬКИЙ
ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ
МЕДИКО-СОЦІАЛЬНИХ ПРОБЛЕМ ІНВАЛІДНОСТІ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ"
(ДУ "УкрДержНДІУСПІ МОЗ України")
м. Дніпро, пров. Федосія Макаревського, 1а

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор ДУ «Український державний
НДІ медико-соціальних проблем
інвалідності МОЗ України»



д. мед. н. Алла Кириченко
«5» жовтня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Застосування інтервального харчування при артеріальній гіпертензії та головному болю _____
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9 49000 Ван Цзи Вей, Лю Чунь, Погорелов О.В.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Лю Чунь та інші; Дніпровський державний медичний університет (ДДМУ). Чунь Лю, О.В. Погорелов Клінічна характеристика цефалгій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією при інтервальному харчуванні Медичні перспективи. 2019. Т. 24, № 2. С. 59-65 (Medicini perspektivi. 2019;24(2):59-65); Доплерографічна та клінічна характеристика цефалгій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією при інтервальному харчуванні Медичні перспективи. 2022. Т. 27, № 2. С. 58-63 <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.2.260228>
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2022 р. в лікувальний процес неврологічного відділення
(підкреслити)

(назва лікувально-профілактичної або учбово-наукової установи)
5. Строки впровадження з 01.06.2022 по 01-10-2022 _____
6. Загальна кількість спостережень 21 _____
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність та оптимізувати нефармакологічні заходи – модифікацію характеру харчування при артеріальній гіпертензії та головному болю
8. Зауваження, додатки немає _____

«5» жовтня 2022 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувачка відділення неврології,
к. псих. н.

(посада, підпис)

Світлана Яновська

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор
КП «Дніпропетровська обласна клінічна
лікарня імені Д.Г.Мечникова» ДОР»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Застосування інтервального харчування при артеріальній гіпертензії та головному болю _____
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9 49000 Ван Цзи Вей, Лю Чунь, Погорелов О.В.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Лю Чунь та інші; Дніпровський державний медичний університет (ДДМУ). Чунь Лю, О.В. Погорелов Клінічна характеристика цефалгій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією при інтервальному харчуванні Медичні перспективи. 2019. Т. 24, № 2. С. 59-65 (Medicni perspektivi. 2019;24(2):59-65); Доплерографічна та клінічна характеристика цефалгій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією при інтервальному харчуванні Медичні перспективи. 2022. Т. 27, № 2. С. 58-63 <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.2.260228>
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2022 р. в лікувальний процес відділення неврології №1
(підкреслити)

(назва лікувально-профілактичної або учбово-наукової установи)
5. Строки впровадження з 01.06.2022 по 01-10-2022 _____
6. Загальна кількість спостережень 20 _____
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність та оптимізувати нефармакологічні заходи – модифікацію характеру харчування при артеріальній гіпертензії та головному болю
8. Зауваження, додатки немає _____

«05» жовтня 2022 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач відділення неврології №1

Вадим ПАШКОВСЬКИЙ