

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА**

ГЕЛЕТЮК ЮЛІЯ ЛЕОНІДІВНА

УДК 616.831-005.4-036.8-037-08:616.12-008.331.1

**ФУНКЦІОНАЛЬНІ НАСЛІДКИ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ У ХВОРИХ
З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ЇХ ПРОГНОЗУВАННЯ
ТА ОБГРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ НАПРЯМКІВ
ВІДНОВНОЇ ТЕРАПІЇ**

14.01.15 – нервові хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця МОЗ України.

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор **Черенько Тетяна Макарівна**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, кафедра неврології, професор кафедри.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Коваленко Ольга Євгеніївна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, кафедра сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги, професор кафедри;

доктор медичних наук, професор **Литвиненко Наталія Володимирівна**, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, завідувач кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою.

Захист дисертації відбудеться «18» квітня 2019 р. о 13:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, аудиторія №3.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Автореферат розісланий «___» _____ 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук



Г. В. Горєва

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Тяжкі соціальні наслідки інсульту і великі економічні витрати спонукають медичну спільноту до удосконалення заходів його профілактики і лікування (Віничук С.М. та ін., 2010; Дзяк Л.А. та ін., 2015; Зозуля І.С. та ін., 2015; Міщенко, Т.С., 2017; Прокопів М.М., Рогоза С.В., 2018; Шевага В.М., 2018), реабілітаційних підходів (Головченко Ю.І., Трещинская М.А., 2012; Фломин Ю.В. и др., 2014; Кузнецов В.В. и др., 2016; Кузнецова С.М. и др., 2016; Коваленко О.Є., 2018) та прогнозування наслідків гострої мозкової катастрофи (Черенько Т.М., 2008; Головченко Ю.І. та ін., 2009; Ткаченко О.В., Цюха І.О., 2012; Паєнок А.В. та ін., 2016).

Високий систолічний артеріальний тиск (САТ) є одним з основних модифікованих чинників ризику інсульту, що зумовлюють його тягар (Feigin V. L. et al., 2016). Проблема інсульту на фоні артеріальної гіпертензії (АГ) дуже актуальна в Україні, адже за даними МОЗ України у 2017 році зареєстровано 10 388 376 пацієнтів з АГ, що становить чверть всього населення.

Вивченню зв'язків рівня, динаміки артеріального тиску (АТ) та відновлення неврологічних функцій після мозкового ішемічного інсульту (МІІ) продовжують приділяти значну увагу (de Havenon A. et al., 2017; Bath P. M. et al., 2018). Це зрозуміло з огляду на відсутність остаточної визначеності щодо зв'язку АГ в доінсультному періоді, ефективності її лікування з тяжкістю МІІ, даних відносно впливу тривалості та ступеня АГ на неврологічні та функціональні наслідки інсульту.

Вважають, що варіабельність АТ може бути предиктором наслідків МІІ (Fukuda K. et al., 2015; de Havenon A. et al., 2016), проте, як вона асоціюється з характеристиками інсульту та самої АГ, визначальні терміни вимірювання АТ залишаються предметом дискусії (Manning L.S. et al., 2015; Webb A. J. et al., 2017; Tan Z. et al., 2018).

Артеріальна гіпертензія є провідним фактором ризику судинних когнітивних розладів у разі інсульту та без такого (Gorelick P.B. et al., 2011; Iadecola C. et al., 2016), а інсульт є одним з визначальних факторів у прогресуванні судинної деменції (Слободин Т.Н., 2012; Насонова Т.І. та ін., 2016; Бачинська Н.Ю., Копчак О.О., 2018), поширеність якої зростає до 23 % після першого МІІ (Xinxin Guo et al., 2018). Водночас, динаміка когнітивних порушень (КП) у післяінсультному періоді залежно від ступеня АГ, показників церебрального атеросклерозу, варіабельності АТ, особливо на початку захворювання, залишається не вивченою. Частка внеску когнітивного дефіциту, когнітивного погіршення у хворих після інсульту в їх незадовільне функціональне відновлення остаточно не з'ясована.

Визначенню предикторів виходу МІІ та розробці прогностичних моделей неврологічних та функціональних наслідків присвячено чимало досліджень (Литвиненко Н.В., Дельва М.Ю., 2010; Ткаченко О.В., Цюха І.О., 2012; Черенько Т.М., 2015, Міщенко Т.С. та ін., 2017; Chaurasia A.K. et al., 2016; Payabvash S. et al., 2017), вони враховують: вікові, демографічні показники, тяжкість інсульту, його патогенез, розмір та локалізацію вогнища, коморбідну патологію (зокрема і АГ), лабораторні показники (рівень глюкози, гематокрит, імунологічні показники тощо). Водночас окремі характеристики АГ – ступінь, тривалість, перебіг, показники добового

моніторингування АТ та ефективність її лікування зазвичай в прогностичних моделях не фігурують.

Вирішення завдання поліпшення функціональних наслідків інсульту на фоні АГ, оптимізація напрямків відновної терапії впритул пов'язані з удосконаленням прогностичних засад, визначенням незалежних прогностичних чинників мінімальної функціональної залежності (МФЗ) з огляду на різний ступінь, перебіг АГ, особливо в найгострішому періоді МП, стан когнітивних функцій, ефективність лікування АГ в післяінсультному періоді та спектр антигіпертензивної терапії (АГТ).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри неврології за темою: «Клініко-параклінічна характеристика і патогенетичні співставлення у хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу; оптимізація методів лікування та профілактики рецидиву» (№ державної реєстрації 0114U001358, 2014-2017 рр.).

Мета дослідження. Удосконалення підходу до реабілітаційної терапії хворих на МП з супутньою АГ шляхом визначення незалежних предикторів сприятливих функціональних наслідків та обґрунтування диференційованих напрямків відновної терапії.

Завдання дослідження:

1. У хворих з первинним ішемічним інсультом та супутньою артеріальною гіпертензією визначити структуру її ступенів, тривалості та дотримання антигіпертензивної терапії, а також їх зв'язок з характеристиками інсульту.
2. Дослідити зв'язок тяжкості неврологічного дефіциту та функціональної залежності з характеристиками артеріальної гіпертензії у хворих в гострому та відновному періодах інсульту.
3. Дослідити показники артеріального тиску залежно від тяжкості інсульту та вплив його варіабельності на вихід МП в кінці гострого періоду, використовуючи добове (через кожні 4 години протягом перших 6 днів інсульту) моніторингування АТ.
4. Дослідити тяжкість та динаміку КП залежно від характеристик АГ, варіабельності артеріального тиску та показників церебрального атеросклерозу за даними ультразвукової доплерографії у хворих з ішемічним інсультом.
5. Розробити математичну модель прогнозу МФЗ за допомогою мультиваріантного бінарного логістичного регресійного аналізу у хворих в післяінсультному періоді з врахуванням характеристик АГ, рівня та варіабельності АТ, ефективності АГТ та її варіантів, а також ступеня КП.
6. Обґрунтувати диференційовані напрямки відновної терапії у хворих в гострому та ранньому відновному періодах МП на фоні первинної АГ, визначивши незалежні предиктори сприятливого функціонального виходу хворих з її різними характеристиками.

Об'єкт дослідження: первинний МП в гострому та відновному періодах у хворих з різними характеристиками АГ.

Предмет дослідження: показники клініко-неврологічного та когнітивного статусу (КС), стану функціональної залежності; характеристики АГ (отримані шляхом моніторингування АТ протягом перших 6 діб через кожні 4 години); показники

нейровізуалізації; дані ультразвукової доплерографії, що характеризують атеросклероз магістральних судин голови та шиї у хворих з МП.

Методи дослідження.

1. Клініко-неврологічне обстеження з використанням шкал у відповідні терміни: оцінка ступеня тяжкості ішемічного інсульту за шкалою National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) на момент поступлення та на 21 добу, когнітивного статусу за шкалою Mini-Mental State Examination (MMSE) на 14 та 21 добу і через рік та рівня функціонального відновлення за індексом Бартел (ІБ) на 21 добу та через рік.
2. Нейровізуалізація.
3. Вимірювання АТ, ЕКГ, ЕхоКГ, ультразвукова доплерографія магістральних судин голови та шиї.
4. Статистичні методи обробки отриманих даних.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше у хворих з ішемічним інсультом на фоні АГ встановлено прямий достовірний зв'язок її ступеня і тривалості, середніх показників середніх САТ і діастолічного АТ (ДАТ), а також їх варіабельності з величиною неврологічного дефіциту, а ступеня АГ – також із розмірами вогнища ішемії, визначено достовірну кореляцію показників з наслідками гострого та відновного періодів мозкового інсульту. Вперше встановлено, що тяжкість інсульту в кінці гострого періоду та ступінь функціонального відновлення достовірно та найтісніше корелюють з варіабельністю САТ в період з 1-ї по 6-ту добу, визначеною шляхом добового моніторування.

Визначено, що середні значення SD САТ в перші шість діб достовірно більші у разі погіршення когнітивних функцій через рік, що спостерігається у 31,5 % хворих з середньої тяжкості та тяжким МП.

Вперше показано, що стан когнітивних функцій в гострому періоді інсульту на фоні первинної АГ впливає на функціональне відновлення як на 21 добу, так і через рік після перенесеного МП.

Вперше шляхом мультиваріантного бінарного логістичного регресійного аналізу розроблена математична модель прогнозу МФЗ у хворих з середньої тяжкості та тяжким ішемічним інсультом та супутньою АГ: в кінці гострого періоду, в яку увійшли: тривалість АГ, варіабельність САТ і ДАТ в перші три доби після інсульту, стать, бал за MMSE на 14 добу і вища освіта; та відновного періоду (через рік), яка враховує: товщину комплексу інтима-медіа (ТКІМ) в гострому періоді МП, досягнення цільових значень АТ протягом 6 місяців після МП, застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА II) у комбінації з антагоністами кальцію або як монотерапія; визначені незалежні предиктори МФЗ.

Практичне значення отриманих результатів. Питання добового моніторингу варіабельності САТ і ДАТ особливої уваги набуває в перші 6 діб гострого періоду середньої тяжкості та тяжкого МП поєднаного з АГ. Запобігання суттєвому коливанню цих показників та їх критичному збільшенню достовірно підвищує ймовірність досягнення МФЗ в гострому періоді інсульту.

Дослідження структури КП та їх динаміки протягом року після розвитку інсульту у хворих з АГ дозволяє обґрунтовано застосовувати інтенсифікований вплив на когнітивні функції пацієнтів вже протягом гострого періоду, особливо у

разі АГ 2-3 ступенів, виражених ознак церебрального атеросклеротичного процесу для досягнення сприятливого функціонального виходу.

Обґрунтовано важливість досягнення цільових значень АТ протягом 6 місяців після МП за певної переваги у застосуванні блокаторів рецепторів ангіотензину II у комбінації з антагоністами кальцію або в монотерапії у разі АГ 2 та 3 ступенів.

Слід диференційовано підходити до формування напрямків відновної терапії після МП у пацієнтів з різними характеристиками та перебігом АГ, використовуючи запропоновані незалежні чинники та модель прогнозу МФЗ для покращення функціонального відновлення.

Впровадження результатів дисертації в практику. Результати дослідження впроваджені в лікувально-діагностичну роботу I-го та II-го неврологічних відділень (акти впровадження від 20.11.2018 року) КМКЛ № 4, відділення цереброваскулярної патології ОКЛ (акти впровадження від 19.11.2018 року) і відділення неврології ОКЛ м. Києва (акти впровадження від 19.11.2018 року) та використовуються в науково-педагогічному процесі кафедри неврології НМУ імені О.О. Богомольця (акт впровадження від 20.11.2018 року).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею автора. Дисертантом під контролем керівника сформульовано мету і завдання роботи, визначено об'єм і методи дослідження. Автор самостійно проаналізовано літературні дані за темою дисертації, проведено набір пацієнтів та здійснено їх клініко-неврологічне обстеження із використанням неврологічних шкал. Автор створила анкети щодо різних характеристик АГ та контролю АТ під час дослідження. Дисертант самостійно забезпечила вимірювання АТ у хворих протягом перших шести днів інсульту, проаналізувала результати клініко-неврологічних, когнітивних та інструментальних методів дослідження. Автор власноруч створила базу даних, проаналізувала матеріал та провела статистичний аналіз отриманих результатів. Дисертант самостійно під контролем керівника написала усі розділи дисертації, узагальнила результати дослідження, оформила дисертацію та представила результати дослідження на наукових конференціях та в публікаціях різного рівня.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені: на XII З'їзді ВУЛТ (5-7 вересня 2013 року, м. Київ, Україна), на конгресі EFNS-ENS (31 травня – 3 червня 2014 року, м. Стамбул, Туреччина), на науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи» (25-26 вересня 2014 року, м. Київ, Україна), на XV Конгресі Світової Федерації Українських Товариств (СФУЛТ) (16-18 жовтня 2014 року, м. Чернівці, Україна), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування захворювань нервової системи» (24-25 вересня 2015 року, м. Київ, Україна), на науково-практичній конференції «Впровадження вітчизняних розробок у діагностиці та лікуванні захворювань нервової системи» (22-23 вересня 2016 року, м. Київ, Україна), на Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи клінічної неврології» (27-28 вересня 2018 року, м. Київ, Україна), на XIX Національному Конгресі кардіологів України (26-28 вересня 2018 року, м. Київ, Україна).

Публікації: за матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, серед них: 9 статей (із них 9 у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України для публікації результатів дисертаційних досліджень, 6 – у виданнях, що цитуються в міжнародних наукометричних базах даних, 9 (1 англomовні) – у матеріалах та збірниках тез вітчизняних та закордонних науково-практичних конференцій та конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 193 сторінках друкованого тексту (з них 168 сторінок основного тексту) та включає вступ, огляд літератури, розділи з описанням матеріалу та методів дослідження, 5 розділів з результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, перелік використаної літератури, який містить 183 джерела (50 кирилицею та 133 латиницею). Дисертація ілюстрована 57 рисунками та 57 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи. В дослідження залучено 150 пацієнтів: 74 (49,3 %) жінки та 76 (50,7 %) чоловіків, віком від 43 до 80 років (середній вік – $67,4 \pm 0,7$ років) з первинним ішемічним інсультом та наявністю есенціальної АГ в анамнезі. Обстеження хворих проведено на базі неврологічних відділень та відділення цереброваскулярної патології Олександрівської клінічної лікарні та Київської міської клінічної лікарні № 4.

Критерії залучення в дослідження: первинний МП, первинна АГ в анамнезі, можливість отримання інформації з медичної документації, інтерв'ю та електронного листування.

Діагноз МП встановлювали на основі даних клініко-неврологічного обстеження та нейровізуалізації головного мозку. Патогенетичний підтип МП визначали з врахуванням TOAST-критеріїв. Тяжкість неврологічного дефіциту визначали за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) на момент поступлення та на 21 добу. Функціональне відновлення за активністю в повсякденному житті оцінювали за індексом Бартел на 21 добу та через рік. Когнітивний статус визначали за шкалою MMSE (Mini Mental State Examination) на 14, 21 добу та через рік.

Діагноз «артеріальна гіпертензія», її ступінь та тривалість підтверджували за допомогою клінічного та інструментального обстеження згідно існуючих протоколів та даних медичної документації. Вимірювання АТ проводили за стандартною методикою стандартизованим механічним тонометром Gamma (модель 700K) на момент поступлення та кожні 4 години протягом 6 діб. Варіабельність САТ і ДАТ визначали шляхом розрахунку показника стандартного відхилення – standart deviation (SD). В кінці кожного місяця протягом півроку в телефонному режимі здійснювався збір даних щодо дотримання АГТ пацієнтами та вимірювань самостійно рівнів АТ. Відповідно до того чи досягали або не досягали пацієнти цільового рівня АТ (САТ < 135 мм рт. ст., ДАТ < 85 мм рт. ст.) після інсульту протягом 6 місяців, хворих поділяли на дві групи.

За допомогою ультразвукової доплерографії судин голови та шиї оцінювали ТКІМ, визначали наявність та характеристики атеросклеротичних бляшок, наявність та ступінь стенозу.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми статистичного аналізу IBM SPSS Statistics Base v.22. В роботі використано середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm SD$), медіану з міжквартильним розмахом – Me , кореляційний аналіз Спірмена та за Пірсоном, дисперсійний аналіз ANOVA, парний тест Ст'юдента, критерій хі-квадрат, парний критерій Вілкоксона, U-критерій Манна-Уїтні, бінарний логістичний регресійний аналіз, покроковий логістичний регресійний аналіз з використанням методу зворотнього виключення (backward), метод ROC-аналізу, оцінку AUC – площу під ROC – кривою, визначення відношення шансів.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед обстежених пацієнтів у майже половини виявлено АГ 2 ступеня – 72 (48,0 %), у 48 (32 %) визначалась АГ 3 ступеня, а в 20 % – АГ 1 ступеня. Тривалість АГ становила в середньому $12,3 \pm 0,6$ років (від 2 до 45 років). У більше половини пацієнтів (64,7 %) виникненню МП передувала АГ тривалістю понад 5 років. Між тривалістю АГ та її ступенем існував достовірний прямий зв'язок, $r=0,592$, $p=0,001$. При поступленні до стаціонару тяжкість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у пацієнтів в середньому становила $9,5 \pm 0,4$ балів (від 3 до 20 балів, медіана балу - 8,5). В структурі тяжкості інсульту достовірно переважав неврологічний дефіцит середньої тяжкості – 86 (57,3 %) осіб порівняно з легким – 26 (17,3 %) хворих та тяжким – 38 (25,4 %) осіб, $p<0,05$.

У разі анамнезу АГ до 5 років питома вага легкого інсульту складала 36,7 % ($5,8 \pm 0,33$ балів за NIHSS) і була найбільшою порівняно з іншими категоріями тривалості АГ. У хворих з анамнезом АГ 6-10 років переважав інсульт середньої тяжкості – 47 (70,1 %) ($7,9 \pm 0,39$ балів за NIHSS), а у разі тривалості АГ понад 10 років виявлено більш виражений неврологічний дефіцит ($13,4 \pm 0,48$ балів за NIHSS).

Ступінь та тривалість АГ достовірно корелювали з величиною неврологічного дефіциту, $r=0,612$ та $r=0,610$, відповідно; $p=0,001$, а її ступінь – з розмірами вогнища ішемії, $r=0,272$, $p=0,001$.

При атеротромботичному (АТР) та кардіоемболічному (КЕ) підтипах найчастіше спостерігалась АГ тривалістю понад 5 та понад 10 років, відповідно; при лакунарному (ЛАК) підтипі пацієнти здебільшого хворіли на АГ менше 10 років до розвитку МП, $p=0,015$. Питома вага різних ступенів АГ достовірно відрізнялась залежно від патогенетичного підтипу у разі захворювання великих судин. При АТР підтипі у половини пацієнтів виявлено АГ 2 ступеня, у близько третини – 23 (31,1 %) – АГ 3 ступеня. У разі КЕ та ЛАК підтипів пропорція АГ 1, 2 та 3 ступенів достовірно не відрізнялась.

З усіх пацієнтів лише 12 (8,0 %) постійно дотримувались АГТ до інсульту, 106 (70,7 %) – лікувались періодично, а 32 (21,3 %) взагалі не приймали ліки. Не було виявлено достовірних відмінностей у структурі дотриманості АГТ у хворих з різною тяжкістю інсульту на час поступлення до стаціонару ($p=0,183$), водночас достовірно більшу частку у разі розвитку МП незалежно від його тяжкості становили хворі, що не лікувались або періодично використовували АГТ: 84,6 %,

93 % та 94,8 %, відповідно. Позиція хворих щодо дотримання лікування суттєво не залежала від тривалості анамнезу АГ. Не виявлено значущого зв'язку між локалізацією вогнища інсульту та комплаєнсом хворих ($p=0,610$).

На 21 добу неврологічний дефіцит в середньому становив $7,1 \pm 0,37$ балів. Легкі неврологічні розлади зберігались у 73 (48,7 %) хворих, помірні – у 60 (40 %), а у 17 (11,3 %) пацієнтів – тяжкі. Величина балу за NIHSS на 21 добу достовірно корелювала з тривалістю АГ, $r=0,538$, $p=0,001$ та її ступенем, $r=0,481$, $p=0,001$. У разі АГ до 5 років переважна кількість хворих (84,4 %) мала легкий неврологічний дефіцит, серед пацієнтів з АГ тривалістю 6-10 років 40 (59,1 %) мали легкі неврологічні розлади. Якщо анамнез АГ перевищував 10 років, легкий неврологічний дефект виявлявся лише у 7 (13,5 %) пацієнтів, рис. 1 (А).

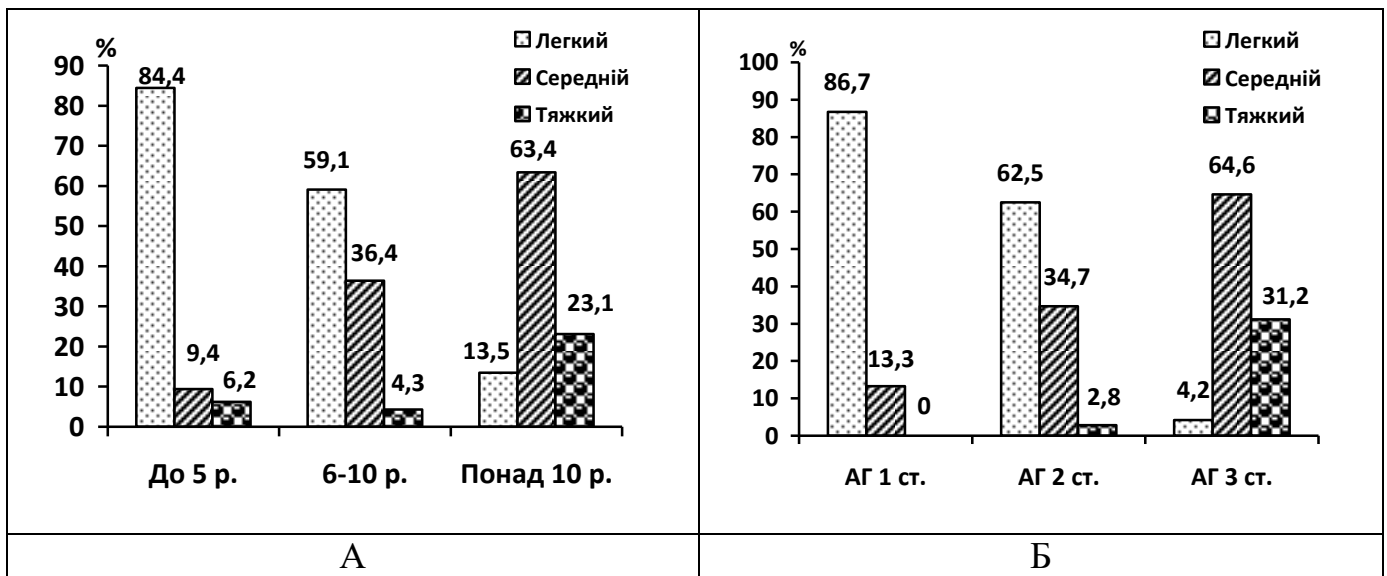


Рис. 1. Питома вага тяжкості неврологічного дефіциту на 21 добу МП за різної тривалості АГ (А); за різних ступенів АГ (Б)

У разі розвитку МП на фоні АГ 1 ступеня у 26 (86,7 %) виявлено легкий, а у 4 (13,3 %) хворих – середньої тяжкості неврологічний дефіцит. При АГ 2 ступеня зменшувалась частка хворих з легкими розладами (62,5 %). Натомість, у разі АГ 3 ступеня у 15 (31,2 %) хворих виявлено тяжкий інсульт, у 31 (64,6 %) пацієнтів – середньої тяжкості та лише у 2 (4,2 %) хворих – легкий МП, рис. 1 (Б).

На 21 добу середній бал за ІБ складав $65,8 \pm 1,9$ балів (від 0 до 95 балів). Зростання ступеня АГ асоціювалось з гіршими функціональними наслідками: $77,2 \pm 4,2$ балів у разі АГ 1 ступеня, $54,8 \pm 2,8$ балів у разі АГ 3 ступеня, $p=0,01$. У разі тривалості АГ менше 5 років до розвитку інсульту ІБ у середньому становив $86,3 \pm 1,79$ балів, що відповідає МФЗ; за наявності 6-10-річної АГ у хворих спостерігали середній бал за ІБ на рівні $76,6 \pm 1,71$ балів. Якщо на АГ пацієнт страждав понад 10 років, визначали гірше функціональне відновлення порівняно з пацієнтами з її меншою тривалістю ($49,06 \pm 2,34$ балів), $p=0,001$. Ступінь функціонального відновлення хворих достовірно корелював зі ступенем АГ ($r=-0,351$), її тривалістю ($r=-0,426$), що простежувалось і через рік ($r=-0,637$, $r=-0,646$); ступенем неврологічного дефіциту при поступленні: $r=-0,679$ та ще сильніше – на 21 добу: $r=-0,739$, $p=0,001$.

Хоча через 1 рік після МП переважали хворі з легкими функціональними розладами – 92 (71,1 %), близько третини пацієнтів залишались суттєво інвалідизованими: 28 (21,9 %) з помірним функціональним дефіцитом та 9 (7 %) зі значною функціональною залежністю від сторонніх в повсякденному житті.

У разі десятирічної чи більшої тривалості АГ навіть через рік після нетяжкого при поступленні МП у хворих залишались суттєві функціональні обмеження ($64,9 \pm 2,1$ балів), рис. 2.

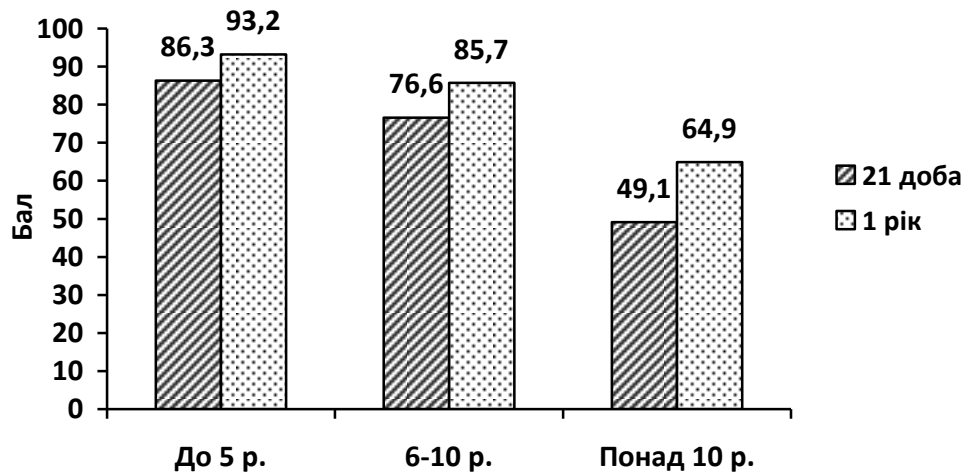


Рис. 2. Середні показники балу індексу Бартел в контрольні терміни дослідження залежно від тривалості АГ

Серед пацієнтів з помірним та тяжким функціональним дефіцитом 76,2 % складали хворі з понад 10-річним анамнезом АГ, серед пацієнтів з легким функціональним обмеженням частка тривалої «доінсультної гіпертензії» була незначною (5,7 %), хоча питома вага АГ з терміном 6-10 років в структурі складала більше половини (63,2 %). Виявлене гірше відновлення неврологічних функцій у хворих зі збільшенням тривалості АГ можна пов'язати з існуванням в цієї категорії хворих, старших за віком, значної соматичної обтяженості (більшого відсотку захворювань на цукровий діабет, фібриляцію передсердь, перенесений інфаркт міокарду в анамнезі), зниженої фізичної активності та наявністю КП.

Під час госпіталізації рівень САТ в середньому становив $163,17 \pm 2,04$ мм рт. ст., хоча за даними документації швидкої медичної допомоги аналогічний показник на момент першого вимірювання після розвитку МП був значно вищим ($p=0,001$) та становив $181,13 \pm 2,023$ мм рт. ст. Це, напевно, було відображенням застосування медикаментозних засобів на догоспітальному етапі. Достовірне зниження середнього рівня САТ відбувалось через 8 год, проте він був достовірно вищим ніж при поступленні: $177,8 \pm 2,4$ мм рт. ст. ($p=0,001$); спостерігалась тенденція до зниження середніх значень АТ протягом наступних 56 годин зі стабілізацією на рівнях, що передували розвитку інсульту. Середні значення ДАТ характеризувалися відсутністю достовірних коливань протягом перших 12 годин та меншим розмахом коливань. Водночас, протягом перших 6 днів найгострішого періоду МП зберігається великий діапазон індивідуальних добових коливань значень САТ та ДАТ: від 280 мм рт. ст. до 100 мм рт. ст. та від 100 мм рт. ст. до 60 мм рт. ст., відповідно.

Середні показники САТ достовірно відрізнялися в терміни 8, 12, 16 та 20 годин залежно від різної тяжкості неврологічного дефіциту МП. Через 24 та 28 годин зберігались достовірні відмінності лише між легким та тяжким МП за середніми значеннями САТ. Середні значення ДАТ виявились менш чутливими у відображенні відмінностей між різною тяжкістю неврологічного дефіциту і достовірно демонстрували різницю між трьома ступенями тільки через 8 та, частково, через 12 годин після МП.

Найбільше середнє значення SD визначено в першу добу – $18,7 \pm 0,7$ мм рт. ст. (від 0 мм рт. ст. до $53,2$ мм рт. ст.). Достовірно вищими були також середні показники SD САТ за перші три доби ($18,9 \pm 0,5$ мм рт. ст.) порівняно з показниками за 2-6 доби.

Хворі з інсультом різної тяжкості достовірно відрізнялись між собою за показниками добового SD САТ в першу добу ($p=0,010$). В цілому SD САТ було високо чутливим щодо асоціації з тяжкістю вихідного неврологічного дефіциту протягом 1-2 доби та за період 1-3 доби. Зі ступенем тяжкості МП на 21 добу достовірно корелювали середні величини середніх добових значень САТ: на 1 добу ($r=0,396$), протягом 1-3 доби ($r=0,303$) та протягом 1-6 доби ($r=0,239$).

Найбільш інформативним показником щодо відображення зв'язку між показниками варіабельності АТ протягом перших 6 днів після МП та регресом неврологічного дефіциту виявились SD САТ та SD ДАТ. Кореляційні коефіцієнти між SD САТ на 1 добу і 1-3 добу та балом за NIHSS на 21 добу становили $r=0,487$ та $r=0,725$, відповідно; SD ДАТ на 1-3 добу становив $r=0,550$, всі $p=0,001$, табл. 1.

Таблиця 1

Коефіцієнти кореляції між балом за NIHSS на 21 добу і показниками АТ та характеристиками АГ

Показник	г	р	Показник	г	р
СВСЗ САТ, 1 доба	0,396	0,001	SD САТ 1 доба	0,487	0,001
СВСЗ САТ, 1-3 доба	0,303	0,001	SD САТ, 2 доба	0,244	0,003
СВСЗ САТ, 1-6 доба	0,239	0,003	SD САТ, 3 доба	0,194	0,018
САТ max, 1 доба	0,383	0,001	SD САТ, 1-3 доба	0,725	0,001
САТ max, 2 доба	0,265	0,001	SD ДАТ 1 доба	0,330	0,001
СВСЗ ДАТ, 1 доба	0,337	0,001	SD ДАТ, 4 доба	0,172	0,035
СВСЗ ДАТ, 6 доба	0,182	0,026	SD ДАТ, 1-3 доба	0,550	0,001
СВСЗ ДАТ, 1-3 доба	0,162	0,048	SD ДАТ, 1-6 доба	0,474	0,001
ДАТ max, 1 доба	0,472	0,001	Тривалість АГ	0,538	0,001
ДАТ max, 6 доба	0,180	0,027			
Ступінь АГ	0,481	0,001			

Згідно однофакторного регресійного аналізу виявлено залежність між зниженням балу за NIHSS на 21 добу від SD САТ на 1-3 добу включно, $R^2=0,526$. Зокрема, можна прогнозувати більш ніж 50 % ймовірність зниження балу за NIHSS наполовину (від вихідного) при SD САТ на 1-3 добу менше $12,4$ мм рт. ст., рис. 3.

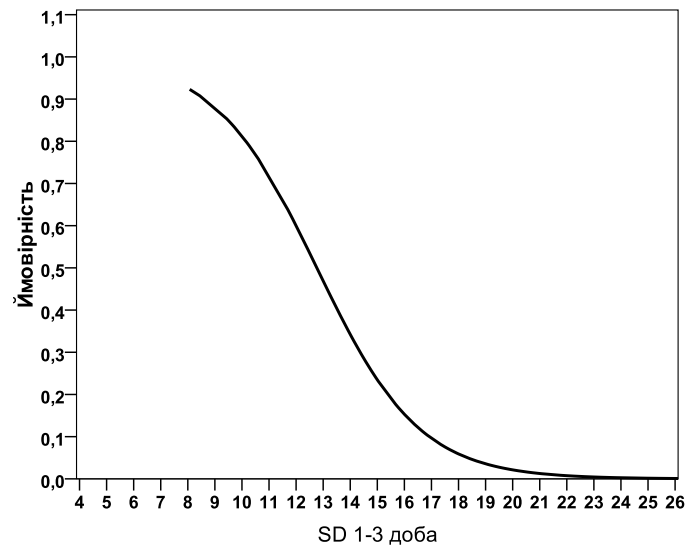


Рис. 3. Ймовірність зниження балу за NIHSS на 50 % (від вихідного) залежно від значення SD CAT на 1-3 добу

Таким чином добове моніторування АТ протягом перших 6 днів МП дозволило не тільки виявити відмінності між середніми показниками у разі різних за тяжкістю МП у динаміці, але й простежити індивідуальні коливання САТ та ДАТ в дуже відповідальний з точки зору максимальної вираженості церебральних розладів період та показати суттєву роль добової варіабельності, зокрема SD САТ в наслідках інсульту, визначивши найінформативніші для цього терміни.

Було проаналізовано зв'язок ступеня функціонального відновлення на 21 добу та показників АТ протягом перших 6 діб МП (табл. 2).

Таблиця 2

Коефіцієнти кореляції індексу Бартел на 21 добу з показниками АТ

Показник	г	р	Показник	г	р
СВСЗ САТ, 1 доба	-0,232	0,004	SD САТ 1 доба	-0,427	0,001
СВСЗ САТ, 2 доба	-0,072	0,379	SD САТ, 2 доба	-0,199	0,015
СВСЗ САТ, 1-3 доба	-0,147	0,072	SD САТ, 3 доба	-0,144	0,078
СВСЗ САТ, 1- 6 доба	-0,109	0,186	SD САТ, 1-3 доба	-0,551	0,001
САТ max, 1 доба	-0,289	0,001	SD САТ, 1-6 доба	-0,515	0,001
САТ max, 2 доба	-0,132	0,107	SD ДАТ, 1 доба	-0,233	0,004
СВСЗ ДАТ, 1 доба	-0,223	0,06	SD ДАТ, 2 доба	-0,108	0,190
СВСЗ ДАТ, 2 доба	-0,311	0,703	SD ДАТ, 1-3 доба	-0,486	0,001
ДАТ max, 1 доба	-0,349	0,001	SD ДАТ, 1-6 доба	-0,317	0,001
ДАТ max, 2 доба	-0,018	0,825			

Кореляційні коефіцієнти між ІБ та SD САТ на 1 добу, 1-3 добу, 1-6 добу та SD ДАТ в проміжок з 1-ї по 3 добу, з 3-ї по 6 добу становили: $r=-0,427$, $r=-0,551$, $r=-0,515$, $r=-0,486$ та $r=-0,317$, відповідно; всі $p=0,001$. Було виявлено, що ступінь функціонального дефекту хворих в гострому періоді інсульту на 21 добу залежить від варіабельності САТ на 1-3 добу, $R^2=0,304$.

За середнім балом за MMSE на 14 добу у пацієнтів наявні відмінності залежно від ступеня АГ: $26,4 \pm 0,5$ балів у разі АГ 1 ступеня, $24,7 \pm 0,6$ балів у разі АГ 2 ступеня та $20,1 \pm 0,7$ балів при АГ 3 ступеня. На 21 добу середній бал за MMSE становив: $27,2 \pm 0,6$ балів у разі АГ 1 ступеня, $24,3 \pm 0,6$ балів при 2 ступені та $20,7 \pm 0,8$ балів у разі АГ 3 ступеня, $p=0,01$ (без урахування тяжкості інсульту).

При порівнянні КС в групах хворих з різним ступенем тяжкості інсульту виявлено відмінності за середнім балом за MMSE залежно від ступеня АГ лише у хворих з МП середньої тяжкості. КП характеризувались на 21 добу наступним чином: $27,8 \pm 0,4$ балів; $25,6 \pm 0,5$ балів; $22,8 \pm 1,0$ балів, відповідно, у разі АГ 1, 2, 3 ступенів. Достовірно відрізнялись за показником за MMSE пацієнти з АГ 1 та АГ 3 ступенів ($p=0,001$), а також з АГ 2 та АГ 3 ступенів ($p=0,006$).

В кінці гострого періоду відсоток помірних КП зростав зі збільшенням ступеня АГ: 9,7 % у разі АГ 1 ступеня, 16,4 % у разі АГ 2 ступеня та 26,1 % у разі АГ 3 ступеня. У разі АГ 3 ступеня 37 % пацієнтів мали значні КП. Лише у хворих з МП помірної тяжкості визначено відмінності в структурі тяжкості КП залежно від ступеня АГ. На 21 добу визначено зв'язок між ступенем КП та ступенем ($r=0,582$, $p=0,001$) і тривалістю АГ ($r=0,592$, $p=0,001$). За середніми значеннями КП відрізнялись в порівняннях за тривалістю АГ хворих в групах до 5 років та понад 10 років тривалості АГ, а також при порівнянні групи «6-10 років» та «понад 10 років» ($p=0,001$). Також, лише у разі МП середньої тяжкості тривалість АГ накладала відбиток на структуру КП. Так, у разі нетривалої АГ (до 5 років) без КП було 14 (82,4 %) пацієнтів, при понад десятирічному анамнезі АГ таких пацієнтів було лише 4,3 %. При АГ понад 10 років у 4 (17,4 %) виявлено помірну деменцію (зниження когнітивних можливостей на рівні 11-19 балів за MMSE).

Через рік після інсульту в структурі тяжкості КП відмічались позитивні зміни порівняно з 21 добою: 31 хворий зі 127 (24,4 %) через рік перейшов в легшу категорію за MMSE. Водночас зниження балу за MMSE спостерігалось у 40 (31,5 %) пацієнтів. З погіршенням за MMSE через 1 рік асоціювались SD 1-3 доба, SD 3-6 доба, CAT 1 доба та тривалість АГ (табл. 3).

Таблиця 3

Середні значення показників АГ та ІБ у хворих у разі погіршення балу за MMSE через рік порівняно з пацієнтами без погіршення

Показник	Погіршення	N	M $\pm$ m	P
SD 1-3 доба	Є	40	$20,9 \pm 0,8$	0,001
	Немає	87	$17,1 \pm 0,6$	
SD 3-6 доба	Є	40	$10,1 \pm 0,5$	0,384
	Немає	87	$9,5 \pm 0,3$	
SD 1-6 доба	Є	40	$18,6 \pm 0,5$	0,001
	Немає	87	$15,7 \pm 0,5$	
CAT 1 доба	Є	40	$184,5 \pm 3,9$	0,032
	Немає	87	$174,1 \pm 2,6$	
Індекс Бартел, 21 доба	Є	40	$64,7 \pm 2,8$	0,075
	Немає	87	$71,8 \pm 2,3$	
Тривалість АГ	Є	40	$14,7 \pm 1,2$	0,000
	Немає	87	$9,7 \pm 0,6$	

При ізольованому аналізі хворих з різними ступенями АГ, достовірні відмінності отримано лише у хворих з АГ 2 ступеня з прогресуванням КП через 1 рік, у яких виявлено більші середні значення SD 1-3 доба, SD 1-6 доба та тривалості АГ ($p=0,001$).

У разі співставлення групи "без наявності КП та помірні КП" та групи "легка, помірна та тяжка деменція" виявлено достовірний негативний вплив двобічного стенозу внутрішньої сонної артерії (ВСА) на когнітивні функції, $p=0,007$. Зі збільшенням ступеня стенозу як в лівій, так і в правій ВСА корелює вираженість КП, щоправда достовірності дані набували лише у разі раніше зазначеного об'єднання груп, $p<0,05$. Нами не було отримано достовірної різниці в структурі КП залежно від типу атеросклеротичної бляшки, її поширеності, локалізації, форми її поверхні та наявності ускладнених бляшок, всі $p>0,05$.

Середнє значення ТКІМ ВСА становило 1,013. Величина ТКІМ корелювала зі ступенем і тривалістю АГ ($r=0,469$ та $r=0,512$; $p=0,01$). Середні значення ТКІМ статистично не відрізнялися при 1 та 2 ступенях АГ, при тривалості АГ до 5 років і 5-10 років, але були достовірно меншими порівняно зі значеннями при 3 ступені АГ та при її існуванні понад 10 років. Регресійний аналіз показав залежність балу за MMSE на 21 добу МП від значення ТКІМ ($R^2=0.314$).

Через 1 рік важчими є КП у разі двобічного ураження ВСА, $p=0,013$; зберігався достовірний зв'язок ступеня стенозу як в лівій, так і в правій ВСА з вираженістю КП, $p<0,05$. Не виявлено достовірної різниці в структурі КП залежно від типу атеросклеротичної бляшки, її поширеності, локалізації, форми її поверхні та наявності ускладнених бляшок у разі проведення аналізу через рік після розвитку МП, всі $p>0,05$.

Нами було розроблено математичні прогностичні моделі сприятливого функціонального відновлення пацієнтів на 21 добу та через 1 рік після МП, під час їх створення було виділено дві категорії функціональних наслідків за індексом Бартел: функціональне відновлення або мінімальну функціональну залежність у разі $ІБ \geq 75$ балів і відсутність функціонального відновлення – $ІБ < 75$ балів.

МФЗ за ІБ на 21 добу мали 77 (51,3 %) хворих, помірне обмеження в повсякденній діяльності – 39 (26,0 %), залежність від сторонньої допомоги – 34 (22,7 %). До аналізу брали лише пацієнтів з неврологічним дефіцитом середнього (86) та тяжкого (38) ступенів – 124 хворих, що були реальними "кандидатами" на функціональну залежність від сторонніх в побуті. За допомогою кореляційного аналізу зі 159 змінних було відібрано 19, які мали достовірний кореляційний зв'язок з балом за ІБ на 21 добу МП. Це бал за MMSE на 21 добу, тривалість АГ, ступінь АГ, середній CAT 1-3 доба, середній CAT 1-6 доба, SD CAT 1 доба, SD CAT 2 доба, SD CAT 1-3 доба, SD ДАТ 1-3 доба, SD CAT 3-6 доба, SD CAT 1- 6 доба, SD ДАТ 1-6 доба, величина ТКІМ, наявність атеросклеротичних бляшок у ВСА, стать, найбільший стеноз ВСА, розмір вогнища, вища освіта, вік.

З визначених шести незалежних факторів прогнозу МФЗ на 21 добу МП три належать до немодифікованих факторів – стать, тривалість АГ, освіта; тяжкість когнітивного дефіциту за MMSE належить до тих, що мало модифікуються, а два – до тих, що модифікуються – SD CAT на 1-3 добу, SD ДАТ на 1-3 добу.

Кожний з цих незалежних факторів у разі певних значень (рис. 4) підвищував шанс на функціональне відновлення з мінімальною залежністю на 21 добу після МП.

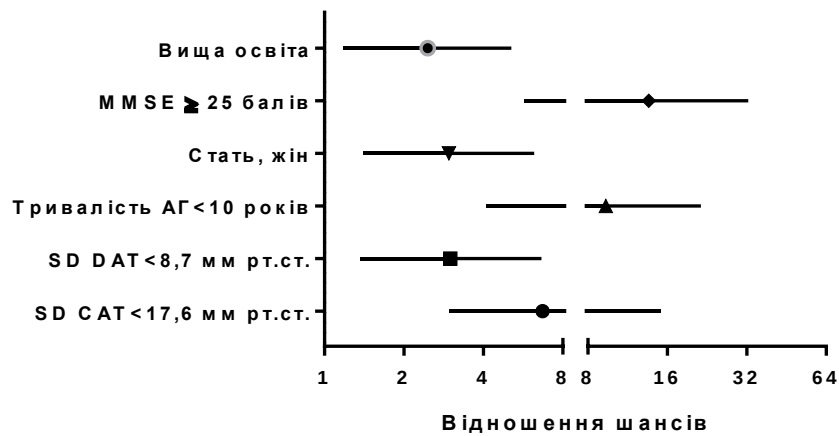


Рис. 4. Відношення шансів щодо функціонального відновлення на 21 добу МП за певними значеннями незалежних прогностичних факторів

Таким чином, згідно математичної моделі прогнозу МФЗ на 21 добу МП середньої тяжкості і тяжкого інсульту прогнозується з ймовірністю понад 50 % у хворих з наступними значеннями модифікованих чинників: SD CAT в перші три доби менше 17,6 мм рт. ст., SD ДАТ в перші три доби менше 8,7 мм рт. ст., балом за MMSE 25 і менше. Модель має високу чутливість – 93,9 %, специфічність – 86,5 %, діагностичну точність – 90,1 %.

Через рік до аналізу залучено лише 105 пацієнтів з неврологічним дефіцитом середнього (82) та тяжкого (23) ступенів. Зі 161 змінної було відібрано 18, які мали статистично значущий кореляційний зв'язок зі ступенем регресу функціонального дефіциту. Це величина ТКІМ, бал за ІБ на 21 добу, ступінь АГ, SD CAT на 1 добу, SD CAT на 2 добу, SD ДАТ на 2 добу, SD CAT 1-3 доба, SD CAT 1-6 доба, SD ДАТ 1-3 доба, SD ДАТ 1-6 доба, досягнення цільового АТ при АГТ, тривалість АГ, вид АГТ, наявність атеросклеротичної бляшки у ВСА, двобічний стеноз, розмір вогнища, стать та ступінь стенозу ВСА.

Незалежними прогностичними чинниками МФЗ (яка прогнозується з ймовірністю понад 50 %) визначено: тривалість АГ, ТКІМ, бал за MMSE, стать, прийом БРА II в комбінації з антагоністами кальцію або як монотерапія, досягнення цільового рівня АТ при АГТ. На відміну від прогностичної моделі функціональних наслідків на 21 добу після МП в модель річного прогнозу не увійшли показники варіабельності АТ, натомість значущими чинниками виступили: показник атеросклеротичного ураження ВСА ТКІМ, когнітивні функції та особливості АГТ. Модель також має високу чутливість – 95,3 %, специфічність – 88,9 %, діагностичну точність – 93,4 %. Кожен з цих незалежних факторів у разі певних значень (рис. 5) підвищував шанс на функціональне відновлення з мінімальною залежністю через рік після інсульту.

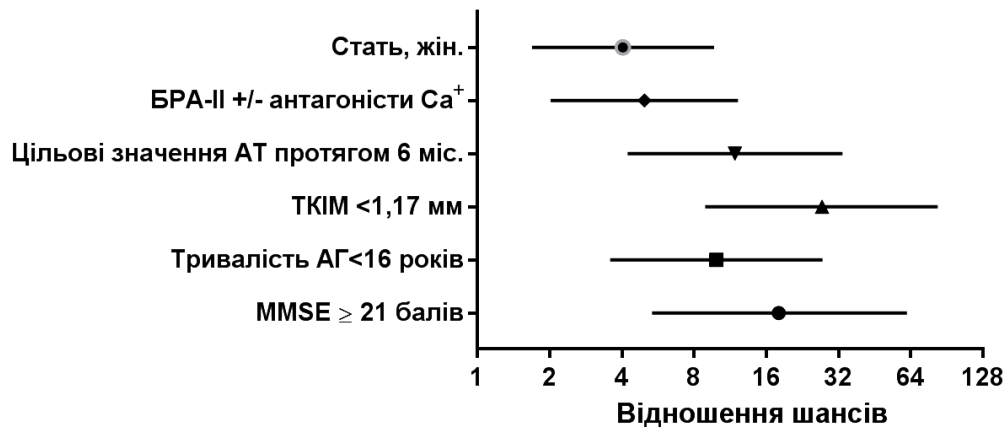


Рис. 5. Відношення шансів щодо функціонального відновлення через рік після МП за певними значеннями незалежних прогностичних факторів

МФЗ через рік після МП можна спрогнозувати у хворих з такими значеннями модифікованих чинників: ≥ 21 бал за MMSE, ТКІМ < 1,17 мм, досягнення цільових значень АТ, застосування БРА II у комбінації з антагоністами кальцію або як монотерапія.

Таким чином, напрямок дій для досягнення МФЗ в кінці гострого періоду середньої тяжкості та важкого інсульту поєднаного з АГ (рис 6.) має передбачати:

- зменшення варіабельності як САТ < 17,6 мм рт. ст., так і ДАТ < 8,7 мм рт. ст. в перші три-шість діб після інсульту;
- всіляко сприяти поліпшенню КС після МП, прагнучи досягнення понад 25 балів за MMSE до 14 доби, особливо наполегливо у разі АГ 2-3 ступенів та її тривалості понад 10 років, у чоловіків, використовуючи для цього рекомендації протоколів.

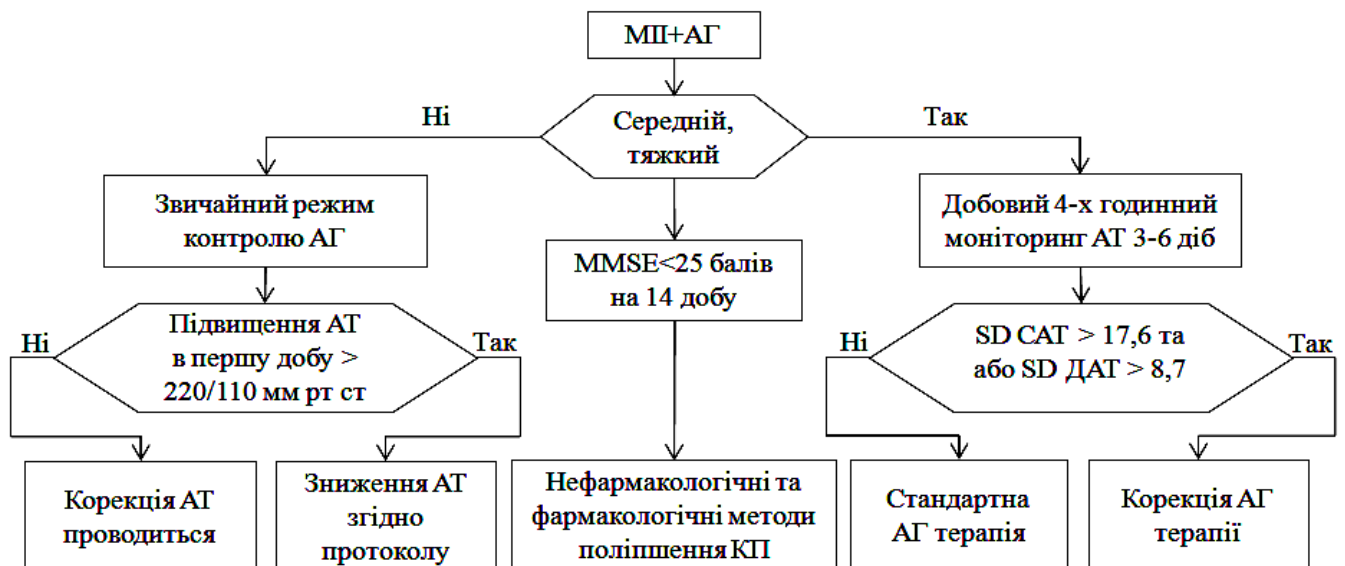


Рис. 6. Схема тактики для досягнення МФЗ в кінці гострого періоду середньої тяжкості і важкого МП та АГ

Для досягнення МФЗ через 1 рік після середньої тяжкості та важкого МП асоційованого з первинною АГ доцільно використовувати наступну схему-алгоритм (рис. 7).

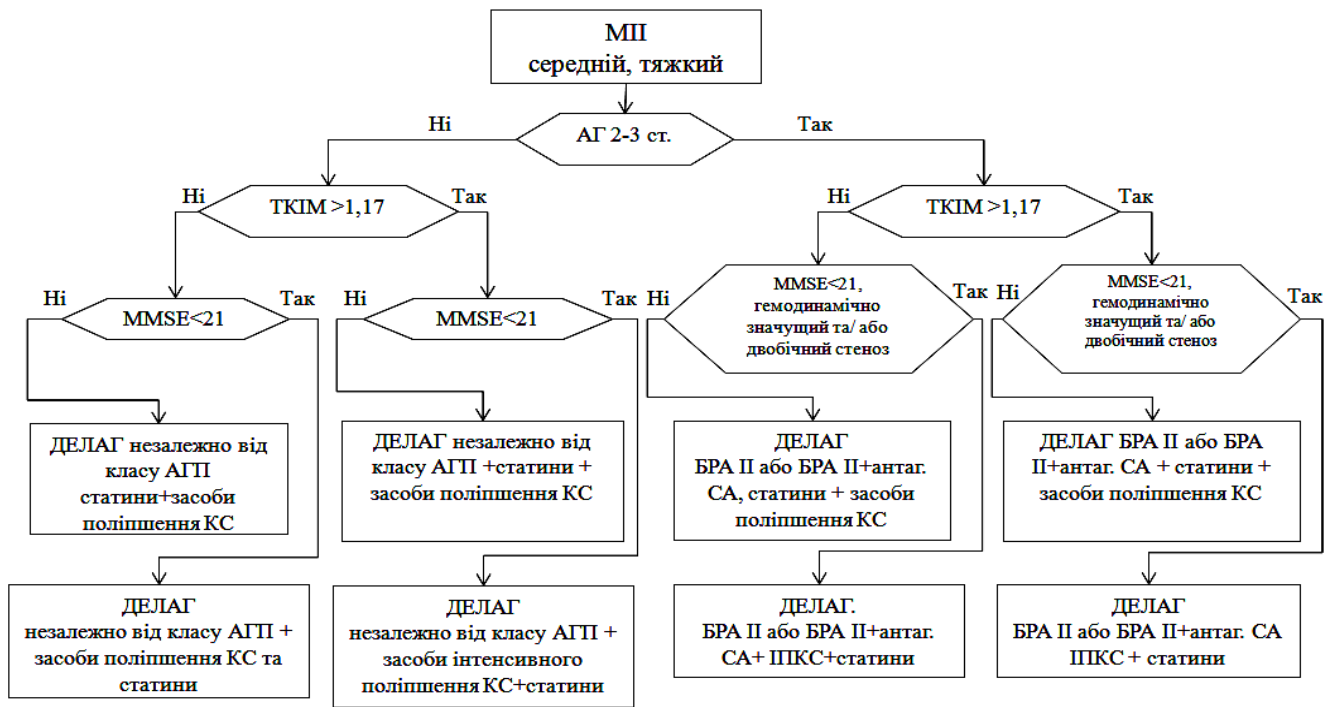


Рис. 7. Алгоритм досягнення МФЗ через 1 рік у разі середньої тяжкості і тяжкого МІІ поєднаного з АГ

Згідно представленої схеми – алгоритму обґрунтованими можна вважати:

- досягнення ефективності лікування АГ (ДЕЛАГ) шляхом досягнення цільового рівня АТ протягом перших 6 місяців після виписки, особливо препаратами БРА ІІ як монотерапія або разом з антагоністами кальцію у разі АГ 2-3 ступенів;
- поліпшення КС протягом гострого періоду МІІ (понад 21 бал за ММSE), причому АГ 3 ступеня є чинником, що ускладнює досягнення мети, так як і тривала АГ (понад 15 років).
- вимагає особливої уваги врахування додаткового обмежуючого впливу на відновлення вираженості атеросклеротичного процесу на момент розвитку МІІ (ТКІМ ВСА понад 1,17 мм, а також гемодинамічно значущий та/або двобічний стеноз). Тому гіпохолестеринова дієта, модифікація способу життя та прийом статинів мають особливо наполегливо застосовуватись у таких випадках після МІІ. Даній групі пацієнтів у разі ММSE менше 21 балу в програмі досягнення МФЗ через 1 рік доцільно рекомендувати інтенсивне поліпшення когнітивного статусу (ПКС), можливо з використанням антихолінестеразних препаратів чи мемантину.

ВИСНОВКИ

В дисертації надано вирішення актуального завдання удосконалення підходу до реабілітаційної терапії хворих на МІІ з супутньою первинною АГ шляхом визначення незалежних предикторів МФЗ в гострому та відновному періодах та розробки відповідної математичної моделі прогнозу з урахуванням відмінностей АГ, ролі когнітивного дефіциту, ефективності лікування АГ, варіантів

антигіпертензивної терапії (на підставі встановлення зв'язків параметрів АТ з провідними характеристиками МП) та, таким чином, обґрунтовано доцільність диференційованого підходу до відновної терапії.

1. У хворих з первинним ішемічним інсультом (медіана балу за NIHSS=8,5 балів) тривалість супутньої АГ становить в середньому $12,3 \pm 0,6$ років і частіше (48 %) має 2 ступінь, порівняно з 1 ступенем (20 %) та 3 ступенем (32 %), $p < 0,05$; її ступінь і тривалість достовірно корелюють з величиною неврологічного дефіциту ($r=0,612$ та $r=0,610$, відповідно), а її ступінь – з розмірами вогнища ішемії ($r=0,272$, $p=0,001$); недотриманість АГ відмічається у достовірно більшій частки хворих (92 %) незалежно від тяжкості інсульту.
2. По завершенні гострого періоду МП зберігається зв'язок тяжкості неврологічного дефіциту з тривалістю і ступенем АГ ($r=0,538$ та $r=0,481$, відповідно), а також виявляється зв'язок функціонального відновлення з даними характеристиками АГ ($r=-0,426$ та $r=-0,351$), який простежується і через рік ($r=-0,646$ та $r=-0,637$).
3. При моніторингу АТ через кожні 4 години протягом перших 6 днів МП виявлено достовірно більші значення середніх показників ДАТ, САТ та SD САТ зі збільшенням градації тяжкості МП, відповідно протягом 12, 28 та 24 годин (всі $p < 0,05$); встановлено значну варіабельність САТ, найбільше середнє значення SD САТ визначено в період з першої по третю добу – $18,9 \pm 0,5$ мм рт. ст. з коливанням індивідуальних показників від 0 мм рт. ст. до 53,2 мм рт. ст.; тяжкість неврологічного дефіциту на 21 добу достовірно найсильніше корелює з середньою величиною середніх добових значень САТ на першу добу ($r=0,396$) та протягом 1-3 доби ($r=0,303$), максимальним значенням САТ в першу добу ($r=0,383$) та на другу добу ($r=0,265$), максимальним значенням ДАТ ($r=0,472$) на 1 добу та з SD САТ за період 1-3 доби включно ($r=0,725$) та SD ДАТ за період 1-3 доби ($r=0,550$); тяжкість функціональних наслідків корелює з неврологічними наслідками гострого періоду ($r=-0,739$) і показниками SD САТ на 1-3 добу ($r=-0,551$) та на 1-6 добу ($r=-0,515$) та SD ДАТ в проміжок з 1 по 3 добу ($r=-0,486$).
4. Тяжкість післяінсультних когнітивних порушень на 21 добу пов'язана з тривалістю і ступенем АГ тільки у хворих з МП середньої тяжкості: $r=0,592$ та $r=0,582$, відповідно. Через рік після МП у 40 (31,5 %) хворих когнітивний стан погіршується; середні значення SD САТ на 1-3 добу, SD САТ на 1-6 добу після інсульту та тривалість АГ у них достовірно більші ніж без погіршення, всі $p < 0,01$.
5. Шляхом мультиваріантного бінарного логістичного регресійного аналізу розроблена математична модель прогнозу МФЗ середнього ступеня тяжкості і тяжкого МП з супутньою АГ в гострому та відновному – через 1 рік, періодах, відповідно: з чутливістю – 93,9 %, специфічністю – 86,5 %, діагностичною точністю – 90,1 % (змінні: тривалість АГ, варіабельність САТ і ДАТ в перші три доби після МП, стать, бал за MMSE на 14 добу); та з чутливістю – 95,3 %, специфічністю – 88,9 %, діагностичною точністю – 93,4 % (змінні: тривалість АГ, ТКІМ, бал за MMSE на 21 добу, стать, досягнення цільових значень АТ

протягом 6 місяців з моменту розвитку МП, застосування БРА II у комбінації з антагоністами кальцію або в монотерапії).

6. Визначення відмінностей незалежних предикторів МФЗ для хворих після МП з різними характеристиками АГ та в різні періоди після МП обґрунтовує доцільність диференційного підходу до досягнення МФЗ:

- в гострому періоді при варіабельності САТ та ДАТ протягом 1-6 доби більше 17,6 та 8,7 мм рт. ст., відповідно, балу за MMSE ≤ 25 на 14 добу рекомендована корекція САТ та ДАТ в перші три-шість діб та заходи, що впливають на зростання балу за MMSE вже протягом 14 діб після МП;
- досягнення цільових значень АТ протягом 6 місяців після МП, надаючи перевагу застосуванню БРА II у комбінації з антагоністами кальцію або в монотерапії, особливо у разі 2 та 3 ступеня АГ, наполегливе (у випадках ТКІМ ВСА понад 1,17 мм, особливо у разі гемодинамічно значущого та/або двобічного стенозу ВСА) дотримання протоколу щодо стабілізації атеросклеротичного процесу та інтенсивне поліпшення когнітивного статусу, можливо з використанням антихолінестеразних препаратів чи мемантину у разі балу за MMSE ≤ 21 в гострому періоді.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

У хворих з МП поєднаним з первинною АГ необхідне врахування окремих характеристик АГ, особливо варіабельності САТ і ДАТ протягом перших 6 діб після МП, використовуючи добове моніторування через кожні 4 години. Зменшення варіабельності САТ може привести до покращення наслідків інсульту як в гострому, так і у відновному періодах.

Пацієнтам з первинним МП середньої тяжкості і тяжкого, особливо з АГ 2 та 3 ступенів, ускладненого стенозом ВСА доцільно активізувати вплив на когнітивні функції протягом гострого періоду для досягнення МФЗ через рік після інсульту.

Доцільно при забезпеченні цільових значень АТ (принципово протягом 6 місяців після МП), застосовувати БРА II у комбінації з антагоністами кальцію або в монотерапії у разі АГ 2 та 3 ступенів, а також наполегливі заходи щодо стабілізації церебрального атеросклеротичного процесу.

Необхідно визначати предиктори виходу МП, використовувати математичну модель прогнозу у пацієнтів з різними характеристиками АГ на 21 добу та через рік після МП, що допоможе спрогнозувати рівень функціонального відновлення та дозволить диференційовано сприяти досягненню МФЗ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Соколова Л.І., Черенько Т.М., Гелетюк Ю.Л. Зв'язок між клінічними характеристиками ішемічного інсульту і ступенем артеріальної гіпертензії у хворих з ішемічним інсультом // Український неврологічний журнал, №2, 2014, С. 25-29. *(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції і дизайну дослідження, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці статті до друку).*

2. Гелетюк Ю.Л., Черенько Т.М. Функціональне і неврологічне відновлення неврологічного дефіциту та характеристика якості життя у хворих з ішемічним інсультом на тлі артеріальної гіпертензії різних ступенів тяжкості. Актуальні проблеми сучасної медицини // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Т. 15, Вип. 3 (51), ч. 1, 2015 р. С. 72-76. *(Особистий внесок – автор брала участь у клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці статті до друку).*

3. Черенько Т.М., Гелетюк Ю.Л., Трепет Л.М. Когнітивні порушення, їх динаміка та структура у гострому і відновному періодах інсульту залежно від тяжкості і тривалості артеріальної гіпертензії // Медична наука України. 2017. № 3-4. С. 22-27. *(Особистий внесок – автор брала участь у аналізі літературних даних, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці статті до друку).*

4. Черенько Т.М., Гелетюк Ю.Л., Трепет Л.М. Вплив артеріальної гіпертензії різної тривалості на неврологічні та функціональні наслідки ішемічного інсульту // Медична наука України. 2017. № 1-2. С. 41-48. *(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції і дизайну дослідження, клінічному обстеженні хворих, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці висновків).*

5. Гелетюк Ю.Л. Черенько Т.М. Функціональне відновлення хворих з гострим ішемічним інсультом та його залежність від варіабельності артеріального тиску // Український науково-медичний молодіжний журнал. 2018. № 1 (105). С. 11-16. *(Особистий внесок – автор брала участь у аналізі літературних даних, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці статті до друку).*

6. Черенько Т.М., Гелетюк Ю.Л. Роль показників добового моніторування артеріального тиску та його варіабельності у прогнозуванні наслідків гострого ішемічного інсульту // Український неврологічний журнал. 2018. № 1. С. 13-20. *(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції і дизайну дослідження, клінічному обстеженні хворих, аналізі матеріалу, написанні тексту та підготовці статті до друку).*

7. Черенько Т.М., Гелетюк Ю.Л. Характеристика гострого ішемічного інсульту залежно від структури тяжкості та тривалості артеріальної гіпертензії // Сімейна медицина. 2018. № 1 (75). С. 81-85. *(Особистий внесок – автор брала участь у розробці концепції і дизайну дослідження, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці статті до друку).*

8. Черенько Т.М., Гелетюк Ю.Л. Прогностична модель мінімального обмеження в повсякденному житті у хворих з первинною артеріальною гіпертензією в гострий період ішемічного інсульту // Український неврологічний журнал. 2018. № 2. С. 99-105. *(Особистий внесок – автор брала участь у аналізі літературних даних, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, написанні тексту та підготовці висновків).*

9. Черенько Т.М., Гелетюк Ю.Л. Прогнозування функціональних наслідків мозкового ішемічного інсульту через рік після його виникнення // Серце і судини. 2018. № 3. С. 28-35. DOI: <https://doi.org/10.30978/HV2018-3-28>. *(Особистий внесок –*

автор брала участь у розробці концепції і дизайну дослідження, клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці статті до друку).

10. Гелетюк Ю.Л., Черенько Т.М. Прогностичне значення варіабельності артеріального тиску щодо відновлення неврологічних функцій в гострому періоді ішемічного інсульту // 36. матеріалів XIX Нац. Конгр. кардіологів України. 2018. С.58-59. *(Особистий внесок – автор брала участь у клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці тез до друку).*

11. Heletyuk Y.L., Cherenko T.M. Severity and duration of hypertension and the outcome of ischemic stroke // European Journal of Neurology. EFNS-ENS 2014. 2014. Vol. 21, Suppl. 1, May 2014, p. 650. *(Особистий внесок – автор брала участь у клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці висновків).*

12. Черенько Т.М., Гелетюк Ю.Л. Клінічні характеристики ішемічного інсульту та ступінь артеріальної гіпертензії // Матеріали наук.-практ. конф. з участю міжнар. спеціалістів, присвяченої дню науки «Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки і практики». 2014. С. 207. *(Особистий внесок – автор брала участь у клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці тез до друку).*

13. Черенько Т.М., Гелетюк Ю.Л. Особливості відновлення неврологічних функцій у хворих з ішемічним інсультом залежно від ступеня і тривалості артеріальної гіпертензії // Український неврологічний журнал. Матеріали наук.-практ. конф. «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань нервової системи». 2014. №3-4. С. 121. *(Особистий внесок – автор брала участь у клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці тез до друку).*

14. Гелетюк Ю.Л., Черенько Т.М. Тяжкість ішемічного інсульту та функціональне відновлення в гострому та ранньому відновному періоді залежно від ступеня артеріальної гіпертензії // Матеріали XV Конгресу Світової Федерації Українських Товариств (СФУЛТ). 2014. С. 210. *(Особистий внесок – автор брала участь у клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці тез до друку).*

15. Гелетюк Ю.Л., Черенько Т.М. Структура хворих з первинним ішемічним інсультом залежно від анамнестичних характеристик артеріальної гіпертензії // Український неврологічний журнал. Матеріали Наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування захворювань нервової системи». 2015. №3. С. 68. *(Особистий внесок – автор брала участь у клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці тез до друку).*

16. Черенько Т.М., Гелетюк Ю.Л. Клініко-неврологічні співставлення атеротромботичного та кардіоемболічного інсульту залежно від ступеня артеріальної гіпертензії // Международный неврологический журнал. Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. «Актуальні аспекти в клінічній неврології». 2015. № 4(74). С. 139. *(Особистий внесок – автор брала участь у клінічному обстеженні*

хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці тез до друку).

17. Черенько Т.М., Гелетюк Ю.Л. Когнітивні функції у хворих з різними анамнестичними характеристиками артеріальної гіпертензії в гострому періоді ішемічного інсульту // Український неврологічний журнал. Матеріали наук.-практ. конф. «Впровадження вітчизняних розробок у діагностиці та лікуванні захворювань нервової системи». 2016. №3. С. 76. *(Особистий внесок – автор брала участь у клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, статистичному опрацюванні даних, написанні тексту та підготовці тез до друку).*

18. Черенько Т.М., Гелетюк Ю.Л. Когнітивні функції у хворих з ішемічним інсультом на тлі артеріальної гіпертензії залежно від ураженого судинного басейну // Матеріали Шостого науково-освітнього форуму «Академія інсульту», 2016 р. С. 29. *(Особистий внесок – автор брала участь у клінічному обстеженні хворих, обробці матеріалу, написанні тексту та підготовці тез до друку).*

АНОТАЦІЯ

Гелетюк Ю.Л. Функціональні наслідки ішемічного інсульту у хворих з артеріальною гіпертензією, їх прогнозування та обґрунтування диференційованих напрямків відновної терапії. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 «Нервові хвороби». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Київ, 2019.

Встановлено прямий достовірний зв'язок ступеня і тривалості АГ, середніх показників середніх САТ і ДАТ, а також їх варіабельності з величиною неврологічного дефіциту, визначено їх достовірну кореляцію з наслідками гострого та відновного періодів ішемічного інсульту у хворих з МП асоційованим з первинною АГ. Встановлено достовірний кореляційний зв'язок ступеня АГ із розмірами вогнища ішемії. Виявлено, що тяжкість МП на 21 добу та ступінь функціонального відновлення достовірно корелюють з варіабельністю САТ в період з 1-ї по 6-ту добу.

Встановлено, що вираженість когнітивних розладів на 21 добу МП пов'язана зі ступенем і тривалістю АГ, а також з варіабельністю САТ в найгострішому періоді інсульту середнього ступеня тяжкості, двобічним стенозом та збільшенням ТКІМ понад 1,17 мм. Кореляційні зв'язки між даними показниками зберігаються і через рік. Показано, що стан когнітивних функцій в гострому періоді впливає на функціональне відновлення на 21 добу і через рік після перенесеного МП. Виявлено, що через рік після МП у 31,5 % пацієнтів, у яких спостерігали зниження балу за MMSE, середні значення SD, визначені на 1-6 добу, рівень САТ у 1-шу добу є достовірно більшими, ніж у разі відсутності погіршення когнітивних функцій.

Розроблена математична модель визначила незалежними предикторами МФЗ (яке прогнозується з ймовірністю понад 50 %) в гострому періоді середнього ступеня тяжкості і тяжкого МП: варіабельність САТ в перші три доби менше 17,6 мм рт. ст., варіабельність ДАТ в перші три доби менше 8,7 мм рт. ст., бал за

MMSE ≥ 25 на 14 добу, що вказує на доцільність зменшення варіабельності САТ і ДАТ в перші 3-6 діб та заходи щодо поліпшення КС протягом 2 тижнів після МІІ та через 1 рік після середнього ступеня тяжкості і тяжкого МІІ: бал за MMSE ≥ 21 , ТКІМ $< 1,17$ мм, досягнення цільових значень АГ протягом 6 місяців після МІІ, застосування БРА II у комбінації з антагоністами кальцію або в монотерапії, що вказує на необхідність досягнення цільового АГ в ранньому відновному періоді, особливо препаратами БРА II та антагоністами кальцію у разі АГ 2 та 3 ступенів, стабілізацію атеросклеротичного процесу, зокрема за допомогою статинів, та інтенсивне поліпшення КС.

Ключові слова: ішемічний інсульт, артеріальна гіпертензія, варіабельність артеріального тиску, індекс Бартел, прогностична модель, функціональні наслідки, когнітивні порушення.

АННОТАЦІЯ

Гелетюк Ю.Л. Функциональные последствия ишемического инсульта у больных с артериальной гипертензией, их прогнозирование и обоснование дифференцированных направлений восстановительной терапии. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 «Нервные болезни». – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца. Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика. Киев, 2019.

Установлена прямая достоверная связь степени и длительности АГ, средних показателей средних САД и ДАД, а также их вариабельности с величиной неврологического дефицита, определено их достоверную корреляцию с последствиями острого и восстановительного периодов ишемического инсульта у больных с МІІІ ассоциированным с первичной АГ. Установлена достоверная корреляционная связь степени АГ с размерами очага ишемии. Выявлено, что тяжесть МІІІ на 21 сутки и степень функционального восстановления достоверно коррелируют с вариабельностью САД в период с 1-х по 6-е сутки.

Установлено, что выраженность когнитивных расстройств на 21 сутки МІІІ связана со степенью и длительностью АГ, а также вариабельностью САД в остром периоде инсульта средней степени тяжести, двусторонним стенозом и увеличением ТКІМ более 1,17 мм. Корреляционные связи между данными показателями сохраняются и через год. Показано, что состояние когнитивных функций в остром периоде влияет на функциональное восстановление на 21 день и через год после перенесенного МІІІ. Выявлено, что через год после МІІІ в 31,5 % пациентов, у которых наблюдали снижение балла по MMSE, средние значения SD определены на 1-6 сутки, уровень САД в 1-е сутки являются достоверно выше, чем при отсутствии ухудшения когнитивных функций.

Разработана математическая модель определила независимыми предикторами минимального функционального ограничения (которое прогнозируется с вероятностью более 50 %) в остром периоде средней степени тяжести и тяжелого МІІІ: вариабельность САД в первые трое суток меньше 17,6 мм рт. ст.; вариабельность ДАД в первые трое суток меньше 8,7 мм рт. ст.; балл за MMSE ≥ 25

на 14 сутки, что указывает на целесообразность уменьшения вариабельности САД и ДАД в первые 3-6 суток и меры по улучшению КС в течение 2 недель после МИИ, а также и через 1 год после средней степени тяжести и тяжелого МИИ: балл по MMSE ≥ 21 , ТКМ $< 1,17$ мм, достижения целевых значений АД в течение 6 месяцев, применение БРА II в комбинации с антагонистами кальция или в монотерапии, что указывает на необходимость достижения целевого уровня АД в раннем восстановительном периоде, особенно препаратами БРА II и антагонистами кальция при АГ 2 и 3 степени, стабилизацию атеросклеротического процесса, в частности с помощью статинов и интенсивное улучшение КС.

Ключевые слова: ишемический инсульт, артериальная гипертензия, вариабельность артериального давления, индекс Бартел, прогностическая модель, функциональные последствия, когнитивные нарушения.

ANNOTATION

Heletyuk Yu. Functional outcomes of ischemic stroke in patients with arterial hypertension, their prognosis and the reasoning for the differential directions of recovery therapy. – Manuscript.

The dissertation for obtaining a scientific degree of the candidate of medical sciences in specialty 14.01.15 «Neural diseases». – Bogomolets National Medical University. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education. Kyiv, 2019.

The severity of the neurological deficit assessed by the NIHSS at admission was 9.5 ± 0.35 points; 57.4 % of the patients had a moderate neurological deficit. The mean duration of hypertension in patients was 12.3 ± 0.64 years. Almost half of the patients had stage 2 hypertension - 72 (48,0 %), about one third - 48 (32 %) of the patients had stage 3 hypertension, and 30 (20 %) - stage 1 hypertension.

A direct significant correlation was established between the stage of the hypertension, its duration, the mean values of the mean SBP and DBP, their variability, and the severity of the neurological deficit; they significantly correlated with the outcomes of acute and recovery periods of ischemic stroke in patients with stroke associated with primary hypertension.

A significant correlation was established between the stage of hypertension and the size of ischemia. It was found that stroke severity on the 21st day and the degree of functional recovery significantly correlate with the variability of SBP in the period from the 1st to the 6th day.

It was observed that the severity of cognitive impairment on the 21st day of stroke is related to the stage and the duration of hypertension, the variability of SBP in the hyperacute period of stroke cases of severe and moderate ischemic stroke, bilateral stenosis, and the increase of IMT of more than 1.17 mm. The correlation between these indicators remains one year later. It was demonstrated that the state of cognitive functions in the acute period affects the functional recovery at the 21st day and one year after the ischemic stroke. Further, those 31.5 % of patients that had a decrease in MMSE score one year after stroke showed significantly higher mean values of SD determined during 1-6 days and the SBP level at 1st day than those patients without the deterioration of the cognitive function.

The developed mathematical model (sensitivity – 93,9 %, specificity – 86,5 %, and diagnostic accuracy – 90,1 %) defined the following independent predictors of minimal functional restriction (which is predicted with a probability of more than 50 %) in the acute period of moderate and severe ischemic stroke: the variability of SBP in the first three days is less than 17.6 mm Hg, the variability of DBP in the first three days is less than 8.7 mm Hg, and the score for MMSE ≥ 25 at 14 day. These findings indicate the feasibility of reducing the variability of SBP and DBP in the first 3-6 days and of taking measures to improve the cognitive status within 2 weeks after stroke.

The developed mathematical model (sensitivity – 95,3 %, specificity – 88,9 %, diagnostic accuracy – 93,4 %) defined the following independent predictors of minimal functional restriction (which is predicted with a probability of more than 50 %) 1 year after the moderate and severe ischemic stroke: the score for MMSE ≥ 21 , IMT < 1.17 mm, achievement of target values for blood pressure during the first 6 months after stroke, and the use of ARBs II in combination with calcium antagonists or in monotherapy. These findings indicate the need to achieve target blood pressure in the early recovery period (especially with ARBs II and calcium antagonists in case of stages 2 and 3 hypertension), to stabilize of atherosclerotic process (particularly with the use of statins), and to intensively improve the cognitive status.

Keywords: ischemic stroke, arterial hypertension, blood pressure variability, Barthel index, prognostic model, functional outcome, cognitive impairment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АГТ	– антигіпертензивна терапія
АТ	– артеріальний тиск
АТР	– атеротромботичний підтип
БРА II	– блокатори рецепторів ангіотензину II
ВСА	– внутрішня сонна артерія
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДЕЛАГ	– досягнення ефективності лікування АГ протягом 6 міс.
ЕКГ	– електрокардіографія
ІБ	– індекс Бартел
ІПКС	– інтенсивне поліпшення когнітивного статусу
КЕ	– кардіоемболічний підтип
КП	– когнітивні порушення
КС	– когнітивний статус
ЛАК	– лакунарний підтип
МІІ	– мозковий ішемічний інсульт
МФЗ	– мінімальна функціональна залежність
САТ	– систолічний артеріальний тиск
ТКІМ	– товщина комплексу інтима-медіа
MMSE	– Mini-mental State Examination
NIHSS	– National Institutes of Health Stroke Scale
SD	– standart deviation

Підписано до друку 14.03.2019 р. Формат 60х90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 130. Зам. 15.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua