

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ФЛОМІН ЮРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ

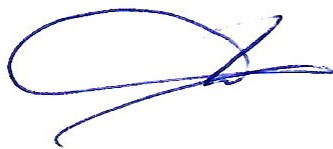
УДК 616.831-005-036.1-08-036.82:614.212-027.512

ДИСЕРТАЦІЯ
ДИНАМІКА ТА СТУПІНЬ ВІДНОВЛЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З
ЦЕРЕБРАЛЬНИМ ІНСУЛЬТОМ ПРИ ЛІКУВАННІ В ІНТЕГРОВАНОМУ
ІНСУЛЬТНОМУ БЛОЦІ У РІЗНІ ПЕРІОДИ ЗАХВОРЮВАННЯ

14.01.15 – нервові хвороби
22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.



Юрій ФЛОМІН

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Фломін Ю.В. Динаміка та ступінь відновлення пацієнтів з церебральним інсультом при лікуванні в інтегрованому інсультному блоці у різні періоди захворювання. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби. – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України. – Київ, 2023.

Мета: поліпшити неврологічне, функціональне та когнітивне відновлення пацієнтів з мозковим інсультом шляхом наукового обґрунтування ефективності комплексної стаціонарної допомоги в умовах інтегрованого інсультного блоку з урахуванням провісників незадовільних результатів лікування у різні періоди захворювання.

У дисертації розкриті особливості неврологічного, функціонального та когнітивного відновлення пацієнтів з мозковим інсультом (МІ), які у різні періоди захворювання (від найгострішого до віддаленого) перебували на стаціонарному лікуванні в Інсультному центрі (ІЦ) – спеціалізованому відділенні, яке функціонує відповідно до принципів інтегрованого інсультного блоку (ІБ).

МІ є неоднорідним захворюванням, і його наслідки у різних пацієнтів суттєво відрізняються. Відновлення після МІ є складним біологічним процесом, на темп та траєкторію якого мають вплив чимало чинників. Якісна медична допомога може зменшити тяжкість наслідків інсульту (смертність, обмеження життєдіяльності, витрати), але оптимальна організація стаціонарного лікування при МІ поки не визначена. Госпіталізація в ІБ, де лікування гострого МІ поєднується з ранньою вторинною профілактикою, кваліфікованим сестринським доглядом і інтенсивною міждисциплінарною реабілітацією відповідно до потреб пацієнта, асоціюється зі значним зменшенням ризику смерті або інвалідності. Проте більшість досліджень ІБ були проведені у країнах з високим рівнем доходів населення і відмінними від української системами охорони здоров'я, отже існує потреба підтвердити, що

функціонування ПБ в Україні є ефективним, а також дослідити особливості діяльності ПБ у вітчизняній медичній системі.

Нами було проведене ретроспективне обсерваційне дослідження пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в ІЦ, що є підрозділом багатoproфільної університетської лікарні – Медичного центру "Універсальна клініка «Оберіг»".

Критеріями включення до дослідження були клінічний діагноз МІ з інтрапаренхіматозним вогнищем, що підтверджений результатами нейровізуалізації, стаціонарне лікування в ІЦ у 2010 – 2018 рр. та достатній обсяг даних пацієнта у базі даних (госпітальний реєстр).

Критеріями виключення з дослідження були тривалість перебування в ІЦ менше 3 діб, субарахноїдальний крововилив, тяжкі супутні захворювання, що істотно впливали на тактику та результати лікування (зокрема пізні стадії злоякісних новоутворень з віддаленими метастазами, термінальна стадія ниркової недостатності, гострі та хронічні гематологічні захворювання, незрошені переломи кісток, контрактури, ампутації, кахексія, інфекційний ендокардит, сепсис), а також реваскуляризаційні втручання (системний тромболізис та/або механічна тромбектомія) при ішемічному МІ (ІМІ), хірургічне втручання з метою видалення внутрішньомозкової гематоми або декомпресійної гемікраніектомії або тривала штучна вентиляція легень, а також смерть пацієнта в ІЦ.

У кожного пацієнта було проведене відповідне обстеження, що включало огляд лікаря-невропатолога, фізичного терапевта, ерготерапевта та логопеда, нейровізуалізацію за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) голови або магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку, візуалізацію церебральних артерій з використанням МСКТ-ангіографії (МСКТА) або магнітно-резонансної ангіографії (МРА), а також дослідження серця, зокрема реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, трансторакальну ехокардіографію та тривалий моніторинг ЕКГ, а також набір лабораторних досліджень відповідно до галузевих стандартів. Визначений набір даних кожного

пацієнта був внесений в електронну базу даних. Ці показники включали вік та стать пацієнта, тип та підтип МІ, локалізацію ураження мозку, оцінку за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР) перед останнім МІ, судинні фактори ризику (СФР), такі як артеріальна гіпертензія (АГ), фібриляція передсердь (ФП), цукровий діабет (ЦД), гіперліпідемія, МІ в анамнезі, куріння, зловживання алкоголем, ожиріння. Після госпіталізації в ІЦ було проведене первинне, а перед випискою з ІЦ – прикінцеве оцінювання тяжкості неврологічного дефіциту, рухової сфери, порушень базової щоденної активності, обмежень життєдіяльності, а також когнітивних та афективних порушень з використанням набору сучасних інсультних шкал: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), індекс Бартел (ІБ), мШР, індекс мобільності Рівермід (Rivemead mobility index – RMI), Функціональна класифікація ходьби (ФКХ), шкала рівноваги Берга (ШРБ), Mini-mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) та Patient Health Questionnaire (PHQ-9). Міждисциплінарні реабілітаційні заходи здійснювались відповідно до спільно визначених цілей і характеризувались високим обсягом (пацієнти, які не мали протипоказань, отримували 2-3 години реабілітаційних сесій на день).

Статистичний аналіз результатів дослідження проводився з використанням пакету MedCalc 19.6.4 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium, 2021) та EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Якісні змінні були виражені через абсолютні числа та відсотки. У разі розподілу, що був відмінним від нормального, центральну тенденцію та дисперсію відображували за допомогою медіани та міжквартильного інтервалу (МКІ). Також був розрахований 95% довірчий інтервал (95% ДІ). Для аналізу впливу показників був використаний метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. Вплив оцінювали за відношенням шансів (ВШ) та його 95% ДІ. Нейромережевий аналіз Кохонена проводився в пакеті Statistica Neural Networks v.4.0 C (StatSoft Inc., 1996-1999 p.p.).

У вибірку дослідження були включені 852 пацієнти (медіана віку 66,7 років, МКІ 57,7 – 75,0 років), серед яких було 364 (42,7%) жінок і 488 (57,3%) чоловіків. Серед учасників дослідження було 163 (19,1%) пацієнтів з внутрішньомозковим крововиливом (ВМК) та 689 (80,9%) пацієнтів з ІМІ. Серед 689 пацієнтів з ІМІ, відповідно до розробленого алгоритму, 286 (41,5%) випадки були віднесені до атеросклеротичного (АТ), 303 (44,0%) – до кардіоемболічного (КЕ), 39 (5,6%) – до лакунарного (ЛА) і 61 (8,9%) – до іншого (ІН) підтипу. Частота ІН підтипу ІМІ у нашому дослідженні була суттєво нижчою, ніж частота криптогенних ІМІ в інших дослідженнях з використанням подібних причинних класифікацій ІМІ (від 10 до 40%). Серед 689 ІМІ у 283 (41,2%) випадках був діагностований інфаркт мозку у басейні правої внутрішньої сонної артерії (ВСА), у 264 (38,4%) – лівої ВСА, у 108 (15,7%) – у вертебробазилярному басейні, у 34 (4,7%) – у різних судинних басейнах.

Загальна оцінка за NIHSS після госпіталізації в учасників дослідження варіювала від 1 балу до 39 балів (медіана 11 балів, МКІ 6 – 18 балів). Більшість учасників дослідження (71%) на момент госпіталізації в ІЦ мали МІ помірної тяжкості (NIHSS=6-13 балів) або тяжкий МІ (NIHSS=14-20 балів). Загальна оцінка за ІБ після госпіталізації в ІЦ варіювала від 0 до 100 балів (медіана 35 балів, МКІ 5 – 75 балів), а за мШР – від 0-1 до 5 балів (медіана 4 бали, МКІ 3 – 5 балів). Відповідно до початкової оцінки за ФКХ, ходити без сторонньої допомоги після госпіталізації в ІЦ могли лише 133 (15,6%) учасники дослідження. У популяції дослідження були дуже поширені СФР: 721 (84,6%) пацієнт страждав на АГ, 248 (29,1%) – на ЦД, у 307 (36,%) була діагностована ФП, 268 (31,4%) осіб мали ожиріння, 139 (16,3%) пацієнтів зловживали алкоголем, 122 (14,3%) пацієнти були активними курцями, у 206 (24,2%) учасників були МІ в анамнезі. Більшість (57,2%) досліджених пацієнтів мала 2-3 СФР одночасно.

Аналіз часу від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ свідчив, що 168 (19,7%) пацієнтів були госпіталізовані у найгострішому (0-24 години), 165 (19,4%) – у гострому (1-7 діб), 288 (33,8%) – у ранньому підгострому (8-90 днів), 86 (10,1%)

– у пізньому підгострому (91-180 днів) і 146 (17,2%) пацієнтів – у віддаленому (пізніше 180 днів) періоді МІ. Медіана тривалості перебування учасників дослідження на стаціонарному лікуванні становила 23 дні (МКІ 11 – 40 днів). Встановлено зворотний зв'язок між часом від початку захворювання до госпіталізації в ПБ та ступенем неврологічного, функціонального та когнітивного відновлення на момент завершення лікування. Втім, незважаючи на гірші середні показники ступеня відновлення у 61,1% пацієнтів, які були госпіталізовані у підгострому та віддаленому періодах МІ, лікувальні заходи дозволили досягти незалежності від сторонньої допомоги (оцінка за мШР=0-2 бали) у 45,1% пацієнтів у порівнянні з 20,1% після госпіталізації в ІЦ. В результаті проведеного лікування у порівнянні з початковими статистично значуще ($p < 0,05$) зменшились медіани прикінцевих оцінок як за NIHSS, так і за мШР, що свідчить про ефективність впровадженої тактики лікувальних заходів у всіх періодах МІ.

Дослідження профілю СФР продемонструвало статистично значущі АТ підтипу ІМІ з більшою частотою АГ та куріння, чоловічою статтю та вищим рівнем систолічного артеріального тиску на момент госпіталізації. КЕ підтип ІМІ асоціювався з старшим віком, жіночою статтю та ФП. При ЛА підтипі ІМІ рівень загального холестерину (ЗХ) та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) були значно вищими, ніж при інших підтипах ІМІ. Стосовно низки чинників, таких як тривалість АГ чи ЦД, рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), частота ожиріння, ступінь контролю АГ та МІ у батьків, статистично значущих відмінностей в залежності від підтипу ІМІ не виявлено. Вивчення контролю СФР свідчило про його недостатність, зокрема менше третини (31,4%) пацієнтів постійно приймали антигіпертензивні засоби і більш ніж у половини (60,3%) учасників не був досягнутий контроль АГ, понад половина (60,4%) пацієнтів з КЕ підтипом ІМІ не приймали профілактичного лікування пероральними антикоагулянтами, майже чверть (24,7%) продовжували курити, а рекомендований у сучасних клінічних настановах цільовий рівень ХС ЛПНЩ $< 1,8$

ммоль/л був документований лише у невеликої частини (16,1%) пацієнтів з ІМІ, які були госпіталізовані в ІЦ у підгострому та віддаленому періодах МІ.

Вперше в Україні було проведене масштабне (N=524) дослідження рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) й аналіз його зв'язків з клініко-демографічними характеристиками пацієнтів, періодом і тяжкістю МІ та результатами лікування. Його результати свідчили, що визначення рівня HbA1c є простим та надійним способом оцінювання рівня глікемії у будь-якому періоді МІ, що дозволив встановити високу частоту порушень метаболізму глюкози (майже у 40% досліджених пацієнтів був діагностований ЦД і ще майже у 35% – предіабет), вперше виявити ЦД у 4% випадків і встановити недостатній контроль глікемії у підгострому та віддаленому періодах МІ (близько 30% пацієнтів мали рівень HbA1c, що перевищував 8,0%). Крім того, вищий початковий рівень HbA1c мав статистично значущий прямий зв'язок з тяжкістю обмежень повсякденної життєдіяльності перед випискою з ІЦ (оцінка за мШР).

Вперше у досить великій групі пацієнтів з МІ (N=360) у різні періоди захворювання був проведений аналіз розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), яку визначали за формулою СКД-ЕРІ після госпіталізації в ІЦ. Документована висока частота зниження рШКФ: у 32,2% пацієнтів виявлене легке, а у 22,8% пацієнтів – помірне чи тяжке зниження рШКФ, що відповідає 3-5 стадіям хронічної хвороби нирок (ХХН) й асоціюється з гіршим функціональним відновленням, зокрема з вищим ризиком недостатнього поліпшення базової щоденної активності (різниця між початковою та прикінцевою оцінками за ІБ у ≥ 50 балів або оцінка за ІБ перед випискою ≥ 85 балів).

Вперше у великій групі пацієнтів з МІ (N=502) з використанням прямих методів був визначений ліпідний профіль після госпіталізації в ІЦ та розрахований рівень ХС не-ЛПВЩ. Визначення ЗХ, ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ у пацієнтів у різні періоди МІ продемонструвало, що медіана цих показників була статистично значуще вищою у пацієнтів, які були госпіталізовані у найгострішому, гострому та

ранньому підгострому періодах МІ у порівнянні з тими, хто був госпіталізований пізніше; водночас була продемонстрована висока частота (83,9%) раніше не діагностованої та нескоригованої гіперліпідемії у підгострому та віддаленому періодах ІМІ та встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ЗХ та обмеженнями життєдіяльності (оцінка за мШП \geq 2 балів) перед випискою з ІЦ.

Згідно з результатами дослідження частоти неврологічних та соматичних ускладнень у пацієнтів з МІ у різні періоди захворювання, до госпіталізації в ІЦ ускладнення були документовані більш ніж у половини (56,3%) вибірки, понад третина (35,6%) пацієнтів мала соматичні ускладнення, і близько 10% осіб мали більше одного ускладнення. Частота нових неврологічних та соматичних ускладнень, які спостерігались у пацієнтів впродовж їх перебування в ІБ, була значно нижчою, ніж діагностованих на момент госпіталізації (20,6% у порівнянні з 9,3% та 35,6% у порівнянні з 19,1%, відповідно), що ілюструє переваги запровадженої в ІЦ тактики лікувальних заходів.

Оцінювання за MMSE та MoCA продемонстрували високу частоту постінсультних когнітивних порушень (ПКП) після госпіталізації в ІБ і статистично значуще зменшення їх частоти перед випискою з ІБ (48,2% у порівнянні з 60,2% згідно з MMSE та 81,2% у порівнянні з 89,2% відповідно до MoCA), що вказує на позитивний вплив лікувальних заходів в ІЦ на когнітивне відновлення у пацієнтів з МІ.

Результати дослідження постінсультних афективних порушень свідчили про їх високу частоту перед випискою з ІЦ: згідно з загальною оцінкою за HADS-D, виражену постінсультну депресію (ПД) мали 9,5% пацієнтів, а згідно з загальною оцінкою за HADS-A, виражений постінсультний тривожний розлад (ПТР) був виявлений у 8,0% пацієнтів, тоді як, відповідно до загальної оцінки за PHQ-9, помірна чи тяжка ПД мала місце у 22,5% пацієнтів.

При визначенні провісників збереження обмежень життєдіяльності (оцінка за мШП \geq 2 бали) на момент виписки з ІЦ був доведений вплив тяжкості МІ (вища

оцінка за NIHSS) та обмежень життєдіяльності (оцінка за мШП) після госпіталізації в ІЦ, а також часу від початку захворювання до госпіталізації (період МІ). Результати лікування МІ у чоловіків у цьому дослідженні, в цілому, були значно кращими, ніж у жінок. Аналіз чинників, що пов'язані з відновленням незалежної ходьби, свідчив про статистично значущий несприятливий вплив старшого віку пацієнта, вищої початкової оцінки за NIHSS, нижчої оцінки за ФКХ, а також госпіталізації в ІЦ у більш пізньому періоді МІ.

Дослідження зв'язків між обсягом реабілітаційної допомоги, періодом МІ та відновленням незалежності від сторонньої допомоги у осіб з тяжкими обмеженнями життєдіяльності (вихідна оцінка за мШП=4-5 балів) продемонструвало, що ризик залишитись залежним був значно нижчим у чоловіків у порівнянні з жінками і зростав пропорційно часу від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ (період МІ) та початковій оцінці за мШП. Водночас, імовірність відновлення незалежності від сторонньої допомоги зростала при збільшенні обсягу (часу) терапії.

У нашому дослідженні також була продемонстрована можливість та запропонований спосіб інтегрального оцінювання у багатовимірному просторі результатів лікування в ІЦ, що ґрунтується на сукупності оцінок функцій, щоденної активності та життєдіяльності пацієнта за допомогою набору надійних шкал та індексів (NIHSS, мШП, ІБ, ШРБ та ФКХ, а також MMSE, MoCA та HADS). Таке комплексне оцінювання дозволяє виявити усі основні наслідки МІ і розподілити пацієнтів за результатами лікування в ІЦ на чотири групи (кластера), від найкращого ступеня відновлення до найгіршого.

Ключові слова: мозковий інсульт, інтегрований інсультний блок, періоди інсульту, неврологічні, функціональні, когнітивні та афективні порушення, обмеження життєдіяльності, відновлення після мозкового інсульту, незалежність від сторонньої допомоги, відновлення ходьби, міждисциплінарна реабілітація, оціночні шкали, результати лікування інсульту, обсяг реабілітаційної допомоги, прогностична модель, інтегральне оцінювання.

ABSTRACT

Flomin Y.V. Dynamics and degree of recovery in patients with cerebral stroke during treatment in the integrated stroke unit in different phases of the disease. – Qualification scientific work, manuscript.

Dissertation for a doctoral scientific degree in Medicine: Specialty 14.01.15 – Neurology. – Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine. – Kyiv, 2023.

Aim: To improve the neurological, functional, and cognitive recovery of patients after a cerebral stroke through scientific justification of the effectiveness of comprehensive inpatient care at integrated stroke unit, taking into account predictors of unsatisfactory outcomes in different disease phases.

The dissertation reveals the features of neurological, functional, and cognitive recovery of patients with a cerebral stroke (CS), who in different phases of the disease (from hyperacute to chronic) were admitted to the Stroke Center – a hospital ward that operates in accordance with the principles of comprehensive stroke unit (CSU).

CS is a highly heterogeneous disease, and its outcomes vary significantly among patients. Recovery after CS is a complex biological process, the pace and trajectory of which are influenced by many factors. High-quality medical care can reduce the severity of the consequences of a stroke (mortality, disability, and costs), but the optimal model of inpatient stroke care has not yet been established. Admission to CSU, where acute treatment is combined with early secondary prevention, skilled nursing care, and intensive interdisciplinary rehabilitation based on the patient's needs, is associated with a significant reduction in death or disability. However, most studies of CSU were conducted in high-income countries with very different health care systems, so there is a need to show that CSU care is applicable and effective in Ukraine, as well as to study CSU operation.

We conducted a retrospective observational study of patients who were admitted to the Stroke Center, a division of a general university hospital (Medical Center "Universal Clinic "Oberig"). The study inclusion criteria were a clinical diagnosis of CS with an

intraparenchymal lesion, confirmed by neuroimaging, hospitalization the Stroke Center in 2010 - 2018, sufficient patient data in a database (hospital registry). Exclusion criteria were length of stay <3 days, subarachnoid hemorrhage, very severe comorbidities that significantly affected treatment strategy and outcomes (including late-stage malignancies with remote metastases, end-stage renal failure, hematological diseases, unfused bone fractures, contractures, amputations, cachexia, infectious endocarditis, and sepsis), as well as revascularization procedures (intravenous thrombolysis and/or mechanical thrombectomy) in ischemic CS (ICS), open surgery for intracerebral hemorrhage evacuation or hemicraniectomy, long-term ventilation or in-hospital death.

Each patient underwent an appropriate workup, including a Neurological examination, physical therapist, occupational therapist, and a speech therapist assessment, neuroimaging using head computed tomography (CT) or brain magnetic resonance imaging (MRI), visualization of cerebral arteries using CT angiography (CTA) or MRI angiography (MRA), as well as cardiac studies (e.g., 12-lead electrocardiogram [ECG], transthoracic echocardiography, long-term ECG monitoring) and a set of laboratory tests according to current standards. A pre-defined set of data for each case was entered by the attending physician in a specially created database. These data comprised patient's age and sex, CS type and subtype, localization of a lesion, and premorbid modified Rankin scale (mRS) score, in addition to evaluation of vascular risk factors, including hypertension, atrial fibrillation, diabetes, hyperlipidemia, history of CS, smoking, alcohol abuse, and obesity. Upon CSU admission, a baseline assessment was made, followed by final assessment before discharge of the severity of neurological deficits, motor functions, activities of daily living, disability as well as cognitive and affective impairments using a set of modern stroke scales: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Barthel index (BI), mRS, Rivermead mobility index, Functional ambulation classification (FAC), Berg balance scale, Mini-mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Patient Health Questionnaire (PHQ-9). Interdisciplinary high-volume rehabilitation was carried out in

accordance with jointly set goals (patients received 2-3 hours of rehabilitation sessions per day unless they had contraindications).

Statistical analysis of the results of the study was performed using the package MedCalc 19.6.4 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium, 2021) and EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Qualitative variables were expressed in absolute frequency and percentage. In the case of abnormal distribution, the central trend and variance were reflected using the median and interquartile range (IQR). A 95% confidence interval (95% CI) was also calculated. The method of construction and analysis of logistic regression models was used to analyze the impact of selected factors. The impact was assessed by the odds ratio (OR) and its 95% CI. Kohonen neural network analysis was performed in the package Statistica Neural Networks v.4.0 C (StatSoft Inc., 1996-1999).

The study enrolled 852 patients (median age 66.7 years, IQR 57.7–75.0 years). Among the study participants there were 364 (42.7%) females and 488 (57.3%) males. The study sample comprised 163 (19.1%) patients with intracerebral hemorrhage (ICH) and 689 (80.9%) patients with ICS. Among 689 patients with ICS, using our algorithm 286 (41.5%) cases were classified as atherosclerotic, 303 (44.0%) as cardioembolic, 39 (5.6%) as lacunar, and 61 (8.9%) as another subtype. In our study, the rate of other ICS subtype was notably lower than the rate of cryptogenic MI in other studies using similar causal etiological classifications (10 to 40%). Among 689 ICS cases, in 283 (41.2%) subjects a brain infarction was located in the distribution of the right internal carotid artery, in 264 (38.4%) – left internal carotid artery, in 108 (15.7%) – in the posterior circulation and in 34 (4.7%) – in multiple vascular territories.

The baseline total NIHSS score ranged from 1 to 39 (median 11, IQR 6–18). The majority of study participants 605 (71%) at admission had CS of moderate severity (NIHSS = 6-13) or severe CS (NIHSS = 14-20). The total BI score at admission ranged from 0 to 100 (median 35, IQR 5 – 75), and for mRS – from 1 to 5 (median 4, IQR 3–5). Initial FAC assessment showed that only 133 (15.6%) study participants were able to walk

without assistance upon admission. According to baseline FAC score, only 133 (15.6%) study participants could walk without assistance at admission. The enrolled patients had high prevalence of vascular risk factors: 721 (84.6%) patients suffered from hypertension, 248 (29.1%) had diabetes, 307 (36.0%) were diagnosed with atrial fibrillation, 268 (31.4%) were obese, 139 (16.3%) subjects abused alcohol, 122 (14.3%) patients were active smokers, and 206 (24.2%) participants had had a previous CS. The majority (57.2%) of the participants had 2 to 3 vascular risk factors.

The delay of the onset to the CSU admission analysis showed that 168 (19.7%) patients were hospitalized in the hyperacute (0-24 hours), 165 (19.4%) – in the acute (1-7 days), 288 (33.8%) – in the early subacute (8-90 days), 86 (10.1%) – in the late subacute (91-180 days) and 146 (17.2%) patients – in the chronic phase (after 180 days). The median length of stay for study participants was 23 days (IQR 11 – 40 days). Delay from stroke onset to CSU admission has an inverse relationship the degree of neurological, functional, and cognitive recovery at discharge. In 61.1% of participants who were admitted in the subacute and chronic phase, despite the lesser average degree of recovery compared with those who presented earlier, the CSU care made it possible to achieve independence (mRS=0-2) in 45.1% of patients compared with 20.1% at admission. After treatment, compared with the baseline, the medians of the final scores for both NIHSS and mRS decreased significantly ($p<0.05$), which points out to the effectiveness of the implemented strategies in all CS phases.

Study of vascular risk factors profile showed that atherosclerotic ICS subtype was significantly related with hypertension and smoking, male gender and higher level of systolic blood pressure at admission. Cardioembolic ICS subtype was associated with older age, female sex, and atrial fibrillation. In the LA ICS subtype, the level of total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were significantly higher than in other ICS subtypes. Regarding a number of factors, such as the duration of hypertension or diabetes, the level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), the frequency of obesity, the degree of hypertension control, and CS in parents, no statistically

significant differences were found by ICS subtype. The evaluation of vascular risk factors control indicated it had been insufficient, in particular, less than a third (31.4%) of patients were regularly taking antihypertensive drugs, and more than half (60.3%) of the participants did not achieve control of hypertension, more than half (60.4%) of patients with cardioembolic ICS subtype did not take oral anticoagulants, almost a quarter (24.7%) continued to smoke, and the recommended in modern clinical guidelines target LDL-C level of <1.8 mmol/L was documented only in a minority (16.1%) of patients who were admitted in the subacute and chronic CS phases.

For the first time in Ukraine, a large-scale (N=524) study of the level of glycosylated hemoglobin (HbA1c) and the analysis of its relationship with the clinical and demographic characteristics of patients, CS phase and severity, and the outcomes was conducted. It showed that HbA1c level is a simple and reliable way of assessing glycemia in any CS phase, which allowed to reveal a high frequency of carbohydrate metabolism disorders (almost 40% of the studied patients were diagnosed with diabetes and almost 35% with prediabetes), to make a diagnosis of *de novo* diabetes in 4% of cases and establish insufficient glycemic control in the subacute and chronic CS (about 30% of patients had an HbA1c level exceeding 8.0%). In addition, a higher initial HbA1c level had a significant direct relationship with the severity of disability (mRS score) at discharge.

For the first time, in a fairly large group of patients (N=360) in different CS phases, an analysis of estimated glomerular filtration rate (eGFR) calculated using CKD-EPI formula on admission was performed. A high frequency of decreased eGFR was documented: 32.2% of the patients had a mild, and 22.8% of patients had a moderate to severe decrease in eGFR, which corresponds to chronic kidney disease (CKD) stages 3 to 5 and is associated with worse functional recovery, particularly a higher risk of insufficient improvement in activities of daily living (final BI score increased ≥ 50 compared with baseline or BI score at discharge ≥ 85).

For the first time, in a fairly large group of CS patients (N=502), the lipid profile using direct methods was determined on admission and the level of non-HDL cholesterol

was calculated. TC, LDL-C, and non-HDL cholesterol assessment in different CS phases showed that their median values were significantly higher in patients who were admitted in hyperacute, acute, and early subacute phases in comparison with those who were hospitalized later; at the same time, a high frequency (83.9%) of previously undiagnosed and uncorrected hyperlipidemia in the subacute and chronic CS phases was found, and an inverse correlation between the TC level and disability (mRS ≥ 2) at discharge was established.

In our study, neurological and/or medical complications at admission were documented in more than half (56.3%) of the sample, more than a third (35.6%) of the patients had medical complications, and about 10% subjects had more than one complication. The rate of new neurological and medical complications observed in CSU in-patients was significantly lower than those diagnosed upon admission (20.6% compared with 9.3% and 35.6% compared with 19.1%, respectively), which illustrates the advantages of the CSU care.

Assessments using MMSE and MoCA showed a high frequency of post-stroke cognitive impairment (PSCI) on admission and a significant decrease in their rate at discharge (48.2% compared to 60.2% according to MMSE total score and 81.2% compared to 89.2% according to the MoCA total score), indicating a positive effect of CSU care on cognitive recovery in CS patients.

The study of post-stroke affective disorders at discharge showed a moderately high rate, i.e., according to HADS-D total score, post-stroke depression (PSD) was present in 9.5% of the patients, and according to HADS-A total score, post-stroke anxiety disorder was found in 8.0% of patients, whereas moderate or severe PSD was detected in 22.5% of the patients according to the PHQ-9 total score.

Stroke severity (higher baseline NIHSS total score), more severe disability (higher initial mRS score) and delay from CS onset to CSU admission were shown to be independent predictors of disability (mRS ≥ 2) at discharge. Overall, CS outcomes in men in this study were significantly better than in women.

In a study of predictors of dependence after ISU treatment for CS, the multivariable analysis showed that higher total baseline NIHSS and mRS scores as well as longer delay from CS onset to the Stroke Center admission were imprudently associated with mRS score ≥ 2 at discharge. In general, the outcomes in males in this study were significantly better than in women. Analysis of factors associated with the regaining the ability to walk unassisted showed a significant deleterious effect of the patient's older age and higher initial total NIHSS scores as well as lower baseline FAC score and longer period from CS onset to the CSU admission.

The assessment of the relationship between the dose (amount) of rehabilitation, CS phase and the restoration of independence in persons with baseline severe disability (initial mRS score 4-5) showed that the risk of remaining dependent was significantly lower in men compared to women and increased in proportion to the delay from CS onset to CSU admission (CS period) and the initial mRS score. At the same time, the probability of regaining independence increased with an increase in the amount (time of sessions) of therapy.

Moreover, our study demonstrated the possibility and proposed a method of integrated multidimensional CS outcome evaluation based on combined assessments of neurological deficits and functional status using a set of reliable scales and indices (NIHSS, mRS, BI, BBS, FAC, MMSE, MoCA, and HADS). This comprehensive assessment enabled us to break down the patients into four clusters according to the multidimensional outcome, from the best recovery to the worst.

Key words: stroke, integrated stroke unit, stroke phases, neurological, functional, cognitive and affective impairment, activities of daily living, disability, recovery of independence, independent ambulation, interdisciplinary rehabilitation, stroke outcomes, assessment scales, amount of rehabilitation, prognostic model, integrated multidimensional evaluation.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Публікації у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз

Scopus та Web of Science:

1. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Соколова Л.К., Таран Л.Ф., Соколова Л.І. Роль визначення глікованого гемоглобіну у пацієнтів з мозковим інсультом. Проблеми ендокринної патології. 2021; №1:66-74. DOI: 10.21856/j-PEP.2021.1.09 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті)*.
2. Flomin Y.V., Gurianov V.G., Guliaieva M.V., Kushnerenko O.L., Gavryliv I.R., Sokolova L.I. Predictors of independent walking recovery after stroke in patients admitted to an integrated stroke unit. World of Medicine and Biology. 2021; №4 (78):172-176. DOI: 10.26724/2079-8334-2021-4-78-172-176 (WoS) *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті)*.
3. Flomin Y., Hurianov V., Sokolova L. Admission Variables Associated with Independent Ambulation at Time of Discharge from a Comprehensive Stroke Unit. Wiad Lek. 2021; 74(8):1844-1849. PMID: 34537731 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті)*.

Публікації у фахових виданнях України:

4. Яворская В.А., Бондарь О.Б., Фломин Ю.В. Патогенетическая классификация острого ишемического инсульта. Український неврологічний журнал. 2008; №1(6):5-11 *(Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті)*.
5. Яворская В.А., Бондарь О.Б., Фломин Ю.В. Как в клинической практике отличить атеросклеротический и кардиоэмболический инсульт? Международный

медицинский журнал. 2008; 14(1):39-48 (*Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

6. Самосюк И.З., Фломин Ю.В., Самосюк Н.И., Гаврылив И.Р., Александренко В.А. Постинсультная когнитивная дисфункция: спектр нарушений и современные подходы к их выявлению и лечению. Міжнародний неврологічний журнал. 2012; №8(54):102-111 (*Особистий внесок здобувача: пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

7. Фломин Ю.В. Нарушения ходьбы после инсульта и при других неврологических заболеваниях: современный междисциплинарный подход к диагностике, лечению и реабилитации. Міжнародний неврологічний журнал. 2013; №5(59):121-132.

8. Фломин Ю.В., Гуляева М.В., Самосюк Н.И., та співавтор. Лечение инсульта в стационаре: ключевые факторы, определяющие исходы болезни. Міжнародний неврологічний журнал. 2014; №7(69):46-57 (*Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

9. Фломин Ю.В., Гаврылив И.Р., Гуляева М.В., Пионтовская Н.И. Профилактика и лечение спастичности у пациентов после инсульта: современный междисциплинарный подход и опыт одного центра. Український неврологічний журнал. 2014; №1(30): 89-96 (*Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

10. Матяш Ю.А., Фломин Ю.В. Тревожные расстройства у пациентов после инсульта: клиническое значение, выявление и современные подходы к фармакотерапии. Сімейна медицина. 2017; №3(71):120-125 (*Особистий внесок здобувача: планування огляду, редагування тексту статті*).

11. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Чинники ризику неповного функціонального відновлення у пацієнтів після інсульту, які перебували на лікуванні в інтегрованому інсультному блоці. Український неврологічний журнал. 2019; №1:31-39. DOI: 10.30978/UNJ2019-1-31 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).
12. Фломін Ю.В. Ризик неповного функціонального відновлення та стійких обмежень життєдіяльності у пацієнтів, котрі перебували на лікуванні в Інтегрованому інсультному блоці. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2019; № 1(27):21-31. DOI: 10.26683/2304-9359-2019-1(27)-21-31.
13. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Кушнеренко О.Л., Гаврилів І.Р., Гуляєва М.В., Піонтківська Н.І., Соколова Л.І. Предиктори потреби у сторонній допомозі у повсякденному житті серед пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в інтегрованому інсультному блоці. Міжнародний неврологічний журнал. 2019; №5 (107):95-104. DOI: 10.22141/2224-0713.5.107.2019.176707 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).
14. Фломін Ю.В. Прогностичні чинники відсутності значного поліпшення функціонального стану і збереження значної потреби у сторонній допомозі серед пацієнтів з церебральним інсультом, які перебували на лікуванні в Інтегрованому інсультному блоці. Український вісник психоневрології. 2019; 27(3):34-41. DOI: 10.36927/2079-0325-V27-is3-2019-5.
15. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Система інтегральної міждисциплінарної оцінки наслідків церебрального інсульту після лікування в інтегрованому інсультному блоці. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2019; № 2(28):50-58. DOI: 10.26683/2304-9359-2019-2(28)-50-58 (*Особистий внесок*

здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

16. Фломін Ю.В., Трепет Г.С., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Клініко-діагностичний алгоритм визначення підтипу ішемічного інсульту у пацієнтів інтегрованого інсультного блоку. Український неврологічний журнал. 2020; №1-2:20-27. DOI: 10.30978/UNJ2020-1-20 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

17. Фломін Ю.В., Трепет Г.С., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Профіль чинників ризику при основних підтипах ішемічного інсульту у пацієнтів, які перебували на лікуванні в інтегрованому інсультному блоці. Український неврологічний журнал. 2020; №3:7-14. DOI: 10.30978/UNJ2020-3-7 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

18. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Гуляєва М.В., Соколова Л.І. Вплив обсягу реабілітаційної допомоги та періоду захворювання на відновлення незалежності від сторонньої допомоги у пацієнтів з мозковим інсультом. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2020; № 2(32):35-46. DOI: 10.26683/2304-9359-2020-2(32)-35-46 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

19. Фломін Ю.В., Іванов Д.Д., Червонописька О.М., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Частота, ступінь та предиктори ренальної дисфункції у пацієнтів з мозковим інсультом. Нирки. Почка. Kidneys. 2020; 9(4):16-24. DOI: 10.22141/2307-1257.9.4.2020.218553 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

20. Фломін Ю.В., Червонописька О.М., Романов В.Ю., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Дослідження ліпопротеїнового профілю у пацієнтів з мозковим інсультом у різні періоди захворювання. Український медичний часопис. 2020; 6 (140), Т.2, XI/XII:40-44. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.140.196272 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).
21. Фломін Ю.В. Неврологічні та соматичні ускладнення у пацієнтів з мозковим інсультом до госпіталізації і протягом стаціонарного лікування в Інсультному центрі клініки «Оберіг». Українська інтервенційна нейрорадіологія та хірургія 2021; №1(35):14-25. DOI: 10.26683/2786-4855-2021-1(35)-14-25.
22. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Постінсультні когнітивні порушення: результати скринінгу з використанням MMSE і MoCA та предиктори їх збереження після лікування в Інсультному центрі. Український неврологічний журнал 2021; №3-4:31-41. DOI: 10.30978/UNJ2021-3-43 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).
23. Фломін Ю.В., Маляров С.О., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Оцінка та прогноз афективних розладів у пацієнтів після мозкового інсульту з використанням сучасних шкал. Український неврологічний журнал 2022; №1-2:24-33. DOI: 10.30978/UNJ2022-1-24 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).
24. Фломін Ю.В. Визначення підтипу ішемічного мозкового інсульту: уніфікований алгоритм та його використання в інтегрованому інсультному блоці. Українська Інтервенційна Нейрорадіологія та Хірургія 2022; № 3(41):29-37. DOI: 10.26683/2786-4855-2022-3(41)-29-37.

25. Фломін Ю.В. Частота когнітивних порушень у пацієнтів інтегрованого інсультного блоку у різних періодах інсульту. Міжнародний неврологічний журнал 2022; 18(8):8-14. DOI: 10.22141/2224-0713.18.8.2022.982.
26. Фломін Ю.В., Гетьман Т.В., Гуляєва М.В., Гаврилів І.Р., Цуркаленко О.С. Визначення етіології мозкового інсульту: від найчастіших до рідкісних причин. Українська Інтервенційна Нейрорадіологія та Хірургія 2022; 2(40):11-40. DOI: 10.26683/2786-4855-2022-2(40)-14-40 (*Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).
27. Фломін Ю.В. Неврологічне та функціональне відновлення після інсульту при лікуванні в інтегрованому інсультному блоці в Україні. Міжнародний неврологічний журнал 2023; 19(1):40-47. DOI: 10.22141/2224-0713.19.1.2023.994.
28. Flomin Y., Honchar A. Stroke-associated pneumonia risk estimation in patients admitted to a comprehensive stroke unit at different phases after stroke. Ukrainian scientific medical youth journal 2023; №1(136):84-93. DOI: 10.32345/USMYJ.1(136).2023.84-93 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

29. Фломін Ю.В. Роль інсультних шкал: інсультная шкала національних інститутів здоров'я США (NIHSS). Матеріали Другої науково-практичної конференції «Карпатські читання» (Ужгород, 25-28 червня 2008 р.): 15-16.
30. Фломін Ю.В. Проблеми лежачих хворих. Матеріали першого науково-освітнього форуму «Академія інсульту» (Київ, 5-6 листопада 2009 р.): 37.
31. Фломін Ю.В. Профілактика інсульту – більше, чем таблетки. Матеріали 2-го Національного конгресу «Інсульт та судинно-мозкові захворювання» (Київ, 3-5 листопада 2010 р.): 74-75.

32. Фломін Ю.В. Антитромботичні засоби для профілактики судинних подій після ішемічного інсульту. Матеріали 2-го Національного конгресу «Інсульт та судинно-мозкові захворювання» (Київ, 3-5 листопада 2010 р.): 72-74.
33. Фломин Ю.В. Нарушения ходьбы при неврологических заболеваниях: диагностика и современные лечебные подходы. Матеріали Другого міжнародного конгресу «Всеукраїнський форум нейрореабілітації та медико-соціальної експертизи» (Дніпропетровськ, 27-28 березня 2014 року): 37.
34. Flomin Y., Gulyaeva M., Gavryliv I., Piontkivska N., Sorochinska T. Comprehensive stroke unit experience in a developing country. *Int J Stroke* 2014 Oct; 9 (Suppl. 3): 294 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, підготовка першого варіанту тез, редагування тез*).
35. Maryna G., Flomin Y., Romanyshyn M., Piontkivska N., Piontkivskiy M. The results of early multidisciplinary rehabilitation of stroke patients in the specialized stroke center in Ukraine. *Eur Stroke J* 2017; 2(1S): 170 (Abstracts of the 3rd European Stroke Organisation Conference 2017, Abstract AS03-027). (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, підготовка першого варіанту тез, редагування тез*).
36. Flomin Y. Predictors of independent ambulation in stroke patients. 8th European Stroke Organisation Conference (ESOC), 4-6 May 2022, Lyon, France, E-Poster P0242/554.

Наукові праці в інших журналах:

37. Фломин Ю.В. Клинические шкалы в неврологии: использование инсультной шкалы Национальных институтов здоровья США для оценки тяжести инсульта и выбора лечебной тактики. *Нейрон ревю*. 2013; №1: 15-24.
38. Гуляєва М.В., Фломін Ю.В., Гуляєв Д.В. Інсультний центр клініки "Оберіг": 5 років ефективної боротьби з інсультом. Судинні захворювання головного мозку. 2015; №3-4: 54-56 (*Особистий внесок здобувача: підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ ТА УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	31
ВСТУП	34
РОЗДІЛ 1. ПОРУШЕННЯ ТА ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З МОЗКОВИМ ІНСУЛЬТОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	47
1.1. Механізми, терміни та ступінь відновлення порушень, що виникають внаслідок МІ	47
1.1.1. Визначення МІ	47
1.1.2. Типи та підтипи МІ	48
1.1.3. Наслідки МІ	53
1.1.4. Відновлення порушених функцій у різні періоди МІ	56
1.1.5. Відновне лікування та реабілітація при МІ	63
1.2. Фактори, що можуть мати вплив на відновлення пацієнтів після МІ	64
1.2.1. Тяжкість МІ та початкових рухових порушень	65
1.2.2. Вік та стать пацієнта	66
1.2.3. Організація стаціонарного лікування	67
1.2.4. Супутні захворювання та ускладнення	72
1.2.5. Когнітивні та афективні розлади	76
1.2.6. Час початку реабілітаційних заходів	77
1.2.7. Обсяг (доза) та види реабілітаційної допомоги	78
1.3. Оцінювання та прогнозування неврологічного та функціонального відновлення у пацієнтів з МІ	83
1.3.1. Кількісне оцінювання (вимірювання) наслідків МІ	83
1.3.2. Шкала інсульту Національних інститутів здоров'я	85
1.3.3. Модифікована шкала Ренкіна	87

1.3.4. Індекс Бартел	88
1.3.5. Функціональна класифікація ходьби	88
1.3.6. Сучасні шкали для виявлення та оцінювання тяжкості когнітивних порушень у пацієнтів з МІ	89
1.3.7. Сучасні шкали для виявлення та оцінювання тяжкості афективних порушень у пацієнтів з МІ	90
1.3.8. Прогнозування ступеня неврологічного, функціонального та когнітивного відновлення після МІ	93
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	96
2.1. Умови проведення дослідження	96
2.2. Критерії відбору пацієнтів та дизайн дослідження	97
2.3. Набір показників, що були зібрані та проаналізовані	102
2.4. Клініко-діагностичний алгоритм визначення підтипу ІМІ	108
2.5. Визначення періоду МІ та тактика лікувальних заходів в ІЦ	113
2.6. Статистичний аналіз	119
РОЗДІЛ 3. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСНИКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	122
РОЗДІЛ 4. ПРОФІЛЬ СУДИННИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНИМ МОЗКОВИМ ІНСУЛЬТОМ	143
РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ГЛІКОВАНОГО ГЕМОГЛОБІНУ, НИРКОВИХ ФУНКЦІЙ ТА ЛІПІДОГРАМИ У ПАЦІЄНТІВ З МОЗКОВИМ ІНСУЛЬТОМ	154
5.1. Дослідження рівня глікованого гемоглобіну у пацієнтів з МІ	154
5.1.1. Вибірка дослідження	154
5.1.2. Рівень глікованого гемоглобіну в залежності від типу та підтипу МІ	155
5.2. Дослідження ренальної дисфункції у пацієнтів з МІ	159

5.2.1. Вибірка дослідження	159
5.2.2. Дослідження рШКФ у пацієнтів з різними типами та підтипами МІ	160
5.2.3. Зв'язок між помірним чи тяжким зниженням рШКФ та клініко-демографічними характеристиками у пацієнтів з мозковим інсультом: результати однофакторного аналізу	162
5.2.4. Результати багатофакторного аналізу та побудова прогностичної моделі	163
5.3. Дослідження ліпідного профілю у пацієнтів з МІ	167
5.3.1. Вибірка дослідження	167
5.3.2. Показники ліпідограми в залежності від типу та підтипу МІ	167
5.3.3. Показники ліпідного профілю в залежності від періоду та тяжкості МІ, віку, статі та СФР пацієнта	169
РОЗДІЛ 6. ЧАСТОТА, ВИДИ ТА ПРОВІСНИКИ НЕВРОЛОГІЧНИХ І СОМАТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З МОЗКОВИМ ІНСУЛЬТОМ	177
6.1. Вибірка дослідження	177
6.2. Частота ускладнень, що були діагностовані на момент госпіталізації та впродовж стаціонарного лікування в ІЦ	178
6.3. Визначення незалежних провісників соматичних ускладнень під час перебування в ІЦ та побудова прогностичної моделі	180
6.4. Визначення провісників соматичних ускладнень, які мають найбільший вплив на результати лікування пацієнтів з МІ	184
6.4.1. Визначення провісників розвитку пневмонії протягом стаціонарного лікування в ІЦ	184

6.4.2. Визначення провісників розвитку ВТЕ під час стаціонарного лікування в ІЦ	187
РОЗДІЛ 7. ЧАСТОТА, ТЯЖКІСТЬ ТА ПРОВІСНИКИ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З МОЗКОВИМ ІНСУЛЬТОМ	195
7.1. Вибірка дослідження	195
7.2. Результати скринінгу щодо ПКП за допомогою шкал MMSE та MoCA	198
7.3. Одно- та багатофакторний аналіз і побудова моделі прогнозування ПКП, згідно з загальною оцінкою за MMSE перед випискою з ІЦ	202
7.4. Одно- та багатофакторний аналіз і побудова моделі прогнозування ПКП, згідно з загальною оцінкою за MoCA перед випискою з ІЦ	206
РОЗДІЛ 8. ЧАСТОТА, ТЯЖКІСТЬ ТА ПРОВІСНИКИ АФЕКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З МОЗКОВИМ ІНСУЛЬТОМ	215
8.1. Вибірка дослідження	215
8.2. Результати скринінгу щодо постінсультних афективних порушень за допомогою HADS та PHQ-9	218
8.3. Провісники афективних порушень перед випискою з ІЦ: результати однофакторного регресійного аналізу	220
8.4. Результати багатофакторного аналізу (визначення незалежних провісників афективних порушень) та побудова прогностичної моделі	222
РОЗДІЛ 9. ПРОВІСНИКИ ВІДНОВЛЕННЯ БАЗОВОЇ ПОВСЯКДЕННОЇ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ	229

9.1.1. Провісники неповного відновлення життєдіяльності, згідно з оцінками за мШР перед випискою з ІЦ	229
9.1.1.1. Тяжкість обмежень життєдіяльності перед випискою з ІЦ	229
9.1.1.2. Визначення провісників тяжких обмежень життєдіяльності за допомогою однофакторного аналізу	230
9.1.1.3 Визначення незалежних предикторів тяжких обмежень життєдіяльності за допомогою багатофакторного аналізу та побудова прогностичної моделі	232
9.1.2. Провісники недостатнього поліпшення життєдіяльності згідно з динамікою оцінок за мШР	235
9.1.2.1. Визначення ступеня поліпшення життєдіяльності	235
9.1.2.2. Визначення провісників недостатнього поліпшення життєдіяльності після МІ за допомогою однофакторного аналізу	235
9.1.2.3. Встановлення незалежних провісників недостатнього поліпшення життєдіяльності після МІ та побудова прогностичної моделі	238
9.2.1. Провісники значних порушень базової щоденної активності перед випискою з ІЦ, відповідно до прикінцевої оцінки за ІБ	241
9.2.1.1. Визначення точки відсікання для порушень базової щоденної активності за ІБ	243
9.2.1.2. Визначення факторів, що пов'язані зі збереженням значних порушень активності за ІБ (однофакторний аналіз)	243
9.2.1.3. Встановлення незалежних предикторів недосягнення мети лікування (багатофакторний аналіз) та побудова прогностичної моделі	246

9.2.2. Провісники недостатнього поліпшення базової щоденної активності, згідно з динамікою оцінок за ІБ	249
9.2.2.1. Визначення ступеня поліпшення базової щоденної активності за ІБ	249
9.2.2.2. Визначення факторів, що пов'язані з недостатнім поліпшенням базової щоденної активності (однофакторний аналіз)	250
9.2.2.3. Встановлення незалежних предикторів недостатнього поліпшення базової щоденної активності (багатофакторний аналіз) та побудова прогностичної моделі	253
РОЗДІЛ 10. ПРОГНОЗУВАННЯ ВІДНОВЛЕННЯ САМОСТІЙНОЇ ХОДЬБИ У РІЗНІ ПЕРІОДИ ПІСЛЯ МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ	262
10.1. Вибірка дослідження	262
10.2. Визначення факторів, що пов'язані з відсутністю відновлення самостійної ходьби (однофакторний аналіз)	264
10.3. Встановлення незалежних предикторів збереження залежності при ходьбі (багатофакторний аналіз) та побудова прогностичної моделі	268
РОЗДІЛ 11. ВПЛИВ ПЕРІОДУ МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ ТА ОБСЯГУ РЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ ДОПОМОГИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ВІДНОВЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКИМИ ОБМЕЖЕННЯМИ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ	273
11.1. Вибірка дослідження	273
11.2. Встановлення факторів, що пов'язані зі зниженням прикінцевої оцінки за мШР у пацієнтів з тяжкими обмеженнями життєдіяльності	275

11.3. Визначення незалежних предикторів поганого результату лікування (багатофакторний аналіз) та побудова прогностичної моделі	278
РОЗДІЛ 12. СИСТЕМА ІНТЕГРАЛЬНОГО ОЦІНЮВАННЯ НАСЛІДКІВ МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ У БАГАТОВИМІРНОМУ ПРОСТОРИ	286
12.1. Вибірка дослідження	286
12.2. Розробка системи інтегрального міждисциплінарного оцінювання наслідків мозкового інсульту	286
12.3. Порівняння характеристик пацієнтів, віднесених до різних кластерів	289
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	295
ВИСНОВКИ	315
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	322
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	324
ДОДАТКИ	369

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ ТА УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	–	артеріальна гіпертензія
АТ	–	атеросклеротичний підтип ішемічного мозкового інсульту
ВМК	–	внутрішньомозковий крововилив
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я (World Health Organization)
ВСА	–	внутрішня сонна артерія
ВТЕ	–	венозний тромбоемболізм
ВШ	–	відношення шансів
ДІ	–	довірчий інтервал
ЗХ	–	загальний холестерин
ІБ	–	індекс Бартел
ІБ	–	інтегрований інсультний блок
ІМІ	–	ішемічний мозковий інсульт
ІН	–	інший підтип ішемічного мозкового інсульту
ІЦ	–	інсультний центр
КЕ	–	кардіоемболічний підтип ішемічного мозкового інсульту
ЛА	–	лакунарний підтип ішемічного мозкового інсульту
ЛПВЩ	–	ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ	–	ліпопротеїни низької щільності
МКІ	–	міжквартильний інтервал (між 1-м та 3-м квартилями)
МКФ	–	Міжнародна класифікація функціонування
МІ	–	мозковий інсульт
МРА	–	магнітно-резонансна ангіографія
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
МСКТ	–	мультиспіральна комп'ютерна томографія
МСКТА	–	мультиспіральна комп'ютерна томографічна ангіографія

мШР	–	модифікована шкала Ренкіна
не-ЛПВЩ	–	не-ліпопротеїни високої щільності
ПД	–	постінсультна депресія
ПКП	–	постінсультні когнітивні порушення
ПТР	–	постінсультні тривожні розлади
рШКФ	–	розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
СМА	–	середня мозкова артерія
СРБ	–	С-реактивний білок
СФР	–	судинні фактори ризику
ТГВ	–	тромбоз глибоких вен
ТЕЛА	–	тромбоемболія легеневої артерії
ФКХ	–	функціональна класифікація ходьби
ФП	–	фібриляція передсердь
ХС	–	холестерин
ХХН	–	хронічна хвороба нирок
ЦД	–	цукровий діабет
ШРБ	–	шкала рівноваги Берга
ШОЕ	–	швидкість осідання еритроцитів
АНА/АSА	–	American Heart Association/American Stroke Association (Американська асоціація серця/Американська асоціація інсульту)
DALYs	–	Disability-adjusted life years lost (роки здорового життя, що були втрачені внаслідок передчасної смерті або набутих обмежень життєдіяльності)
HADS	–	Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпітальна шкала тривоги та депресії)

HADS-A	– Hospital Anxiety and Depression Scale, anxiety subscale (Госпітальна шкала тривоги та депресії, субшкала для тривоги)
HADS-D	– Hospital Anxiety and Depression Scale, depression subscale (Госпітальна шкала тривоги та депресії, субшкала для депресії)
HbA1c	– Hemoglobin A1c, glycated hemoglobin (глікований гемоглобін)
MMSE	– Mini-Mental State Examination (Міні-дослідження психічного стану)
MoCA	– Montreal Cognitive Assessment (Монреальський когнітивний тест)
NIHSS	– National Institutes of Health Stroke Scale (шкала інсульту Національних інститутів здоров'я)
PHQ-9	– Patient Health Questionnaire-9 (опитувальник про здоров'я пацієнта з 9 питань)
RMI	– Rivermead Mobility Index (індекс мобільності Рівермід)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Мозковий інсульт (МІ) є поширеним і нищівним захворюванням, яке призводить до тяжких медико-соціальних наслідків та великих економічних втрат і посідає провідне місце серед основних причин смерті та набутої інвалідності серед дорослих людей в усьому світі [13, 35, 76, 118, 127, 128, 200]. Якщо ситуація з профілактикою та лікуванням МІ суттєво не поліпшиться, тягар МІ протягом найближчих десятирічь буде зростати [10, 36, 179].

У сучасних класифікаціях виокремлюють два основних патофізіологічних типи МІ: ішемічний МІ (ІМІ) та геморагічний інсульт, що включає внутрішньомозковий крововилив (ВМК) та субарахноїдальний крововилив [37, 297]. Згідно з оцінками Глобального дослідження тягара хвороб (Global Burden of Disease study), у 2019 році було зареєстровано 12,2 млн. випадків МІ, 6,55 млн. смертей, пов'язаних з МІ, та 143 млн. років здорового життя (disability-adjusted life years lost – DALYs) було втрачено через МІ. Серед усіх МІ 7,63 млн. (62,4%) склали ІМІ, 3,41 млн. (27,9%) ВМК і 1,18 млн. (9,7%) – субарахноїдальні крововиливи. Захворюваність на МІ становила 158,0 на 100 тис. населення, а смертність від інсульту – 84,7 на 100 тис. населення. У 2019 році МІ обумовив 11,6% усіх смертей і 5,7% від загального числа DALYs, що робить його другою серед провідних причин смерті та третьою серед основних причин смерті або інвалідності на нашій планеті [143]. За останні 30 років (2019 рік у порівнянні з 1990 роком) стандартизовані за віком захворюваність на МІ та смертність від МІ зменшились на 17% та 36% відповідно, проте абсолютне число МІ збільшилось на 70%, число смертей від МІ зросло на 43%, а загальне число DALYs, що пов'язане з МІ, стало більше на 32% [127].

Результати досліджень Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) вказують на те, що МІ залишався другою за частотою причиною смерті у світі

впродовж усього періоду з 2000 року по 2019 рік. Крім того, число людей, які помирали внаслідок МІ, протягом останніх 20 років постійно зростало й у 2019 році сягнуло 6,2 млн. [330]. Разом з тим, за даними ВООЗ, у 2019 році МІ посідав третє місце серед провідних причин втрати років здорового життя населенням планети з показником у 139,4 млн. DALYs [231]. Економічні втрати від МІ останнім часом сягають майже 900 млрд дол. США на рік, що перевищує 1% світового валового внутрішнього продукту [127]. Якщо ситуація не зміниться на краще, згідно з прогнозами, вже на початку другої половини XXI сторіччя у світі щороку буде спостерігатися до 30 млн. МІ та до 12 млн. смертей внаслідок МІ, а число людей, які перенесли МІ, може сягнути 200 млн. [70].

У Європі МІ щороку трапляється більш ніж у 1 млн. осіб, з яких від 13% до 35% помирають впродовж 30-днів від початку захворювання. У тих пацієнтів з МІ, які вижили, тривало зберігається підвищений ризик нової госпіталізації, повторних МІ, деменції, депресії та інших розладів [59]. У європейських країнах МІ посідає друге місце серед найчастіших причин смерті та залишається головною причиною набутої стійкої інвалідності серед дорослих [41, 332]. У 32 країнах Європи у 2017 році було зареєстровано 400 тис. смертей від МІ, 9 млн. людей жили з наслідками інсульту, а економічні втрати від МІ сягали 60 млрд. євро [240]. У країнах Центральної та Східної Європи захворюваність на МІ є вищою, а середній вік пацієнтів, у яких трапляється перший МІ, значно меншим, ніж у країнах Західної Європи. Це призводить до зростання соціально-економічних втрат, створює серйозні виклики для систем охорони здоров'я і загрожує успішному розвитку цього регіону [74, 235].

Тягар МІ є непропорційно вищим у країнах з низьким та середнім рівнем доходів населення, на які припадає понад 80% від загального числа смертей від МІ та майже 90% DALYs. У 2019 році стандартизована за віком смертність від МІ у країнах з низьким рівнем доходів населення була у 3,6 разів вищою, ніж у країнах з високим рівнем доходів [143]. Крім того, у країнах з низьким рівнем доходів 77%

пацієнтів після інсульту мають помірні чи тяжкі обмеження функціональної спроможності, а у країнах з високим рівнем доходів – лише 38% [227, 271]. Відповідно, у таких країнах МІ є не тільки гострою медико-соціальною проблемою, але і серйозним викликом для систем охорони здоров'я, що обумовлює гостру потребу у підвищенні якості допомоги [9, 13, 190]. Щоб ефективно зменшити тягар МІ, необхідний цілісний та інтегрований підхід до впровадження організованої допомоги [272].

Станом на 2019 рік Україна належала до групи країн з дуже високим рівнем захворюваності на МІ та смертності від МІ [200]. Згідно з оцінками Глобального дослідження тягаря хвороб, у 2019 році в Україні трапилось 127,5 тис. МІ, 93,4 тис. людей померли від МІ і 1 млн. 857,5 тис. DALYs було втрачено через МІ. ІМІ обумовили 87,6 тис. (68,7%) усіх МІ і спричинили 72,1 тис. (77,2%) смертей, ВМК – 24,4 тис. (19,1%) МІ та 17,5 тис. (18,8%) смертей відповідно. Захворюваність на МІ в Україні становила 289,4 на 100 тис. населення, а смертність від МІ – 231,1 на 100 тис. населення, і ці показники значно перевищували як світові, так і центральноєвропейські [146]. Відповідно до даних Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України, у 2019 році в Україні зареєстровано 129 тис. МІ, зокрема 104 тис. (80,5%) ІМІ, 21,5 тис. (16,6%) геморагічних МІ та 3,7 тис. (2,9%) недиференційованих МІ. Госпітальна летальність при МІ у середньому становила 18,6%, зокрема при ІМІ – 14,5%, при геморагічних МІ – 38,2% і при недиференційованих МІ – 19,6% [34].

Протягом останніх трьох десятиліть спостерігається значний прогрес у розумінні факторів ризику та патофізіології МІ, але він здається повільним та недостатнім у порівнянні зі збільшенням тягаря серцево-судинних захворювань у сучасному світі [36, 161]. Існує нагальна потреба у тому, щоб визначити ключові елементи вздовж ланцюга допомоги при МІ, які можуть бути поліпшені з високою економічною ефективністю та максимальними перевагами [1, 35, 272, 294]. Попри значні зусилля, спрямовані на якомога ширше використання при МІ лікувальних

заходів з науково доведеною ефективністю, результативні реваскуляризаційні процедури, такі як внутрішньовенна тромболітична терапія та/або механічна тромбектомія, поки проводяться лише у незначної частки пацієнтів з ІМІ, а у пацієнтів з ВМК ефективні втручання з високим рівнем доказів ще не розроблені [292]. Водночас у значної частини пацієнтів з ІМІ, які отримали реваскуляризаційні втручання, залишаються стійкі неврологічні порушення [48]. Поліпшення лікування у гострому періоді МІ призвело, здебільшого, до зниження госпітальної летальності при МІ, але це далеко не завжди супроводжувалося задовільними терапевтичними та реабілітаційними стратегіями, які б сприяли хорошему функціональному відновленню пацієнтів [43]. Середня тривалість життя після МІ становить 6-7 років, і більшість пацієнтів, які перенесли МІ, протягом багатьох років живуть зі значними його наслідками [98]. Нові обмеження життєдіяльності виникають у 30-40% пацієнтів після ІМІ [355]. В цілому, до 70% пацієнтів після МІ потребують певної допомоги у повсякденному житті [255]. Цю допомогу зазвичай надають члени сім'ї, які часто не підготовлені та не зовсім придатні для виконання таких обов'язків, як безпосередній догляд (наприклад, купання, туалет, допомога при пересуванні, переміщення), прийом ліків, допомога у пересуванні та самообслуговуванні, корекція емоційного стану та поведінки постраждалих від МІ, а також регулярне спілкування з медичними працівниками [122].

МІ характеризуються раптовим порушенням неврологічних функцій внаслідок ураження ділянки головного мозку, обумовленого гострим порушення мозкового кровообігу [365]. Вплив МІ на життєдіяльність осіб, які вижили, великою мірою залежать від локалізації та тяжкості ураження головного мозку, отриманого лікування, ступеня відновлення порушених функцій, психологічних особливостей пацієнта, преморбідного стану його здоров'я та контекстних факторів середовища [5, 327]. Відновлення функцій мозку людини після вогнищового ураження, такого як при МІ, є серйозним викликом для сучасних неврологічних наук [120]. Слід

зазначити, що відновлення після МІ є складним біологічним процесом, на темп та траєкторію якого мають вплив чимало чинників [129].

Зважаючи на великі медико-соціальні проблеми та значний економічний тягар, що пов'язані з МІ, визначення оптимальної моделі медичної допомоги, яка збільшує шанси на якомога краще відновлення, збереження незалежності від сторонньої допомоги та високу якість життя, має велике значення для самих пацієнтів, осіб, які забезпечують догляд за ними, та громад [1, 5, 122]. Якісна медична допомога може зменшити тяжкість наслідків МІ (смертність, інвалідність, витрати), але оптимальна організація стаціонарної допомоги при МІ остаточно не визначена [323]. Існує чимало науково-обґрунтованих клінічних настанов, проте вони були створені на основі досліджень, проведених у країнах з високим рівнем доходів населення, і їх впровадження у країнах з обмеженими ресурсами може бути пов'язано з багатьма викликами [272]. У Плані дій щодо інсульту в Європі на 2018-2030 рр. наголошується, що реабілітація є важливим видом лікування, який сприяє поверненню людей з функціональними обмеженнями додому, реінтеграції у громаду, відновленню їх незалежності від сторонньої допомоги у повсякденному житті та участі у справах родини, освіті, роботі та соціальному житті [262]. Лікування в ПБ, де допомога при гострому МІ поєднується з ранньою комплексною вторинною профілактикою, кваліфікованим сестринським доглядом і наполегливою міждисциплінарною реабілітацією, асоціюється зі зменшенням летальності та інвалідності при інсульті, відтак ПБ можуть вважатися однією з найкращих моделей стаціонарного лікування пацієнтів з МІ [71, 80]. Водночас інші дослідники не виявили суттєвих переваг ПБ щодо поліпшення функціональних результатів лікування при МІ у порівнянні з іншими моделями стаціонарної допомоги [223]. Крім того, результати багатьох досліджень були неоднозначними або суперечливими, що зумовлює необхідність подальших досліджень у цій області. Крім того, як зазначили J. Jaskova та співавт., робіт на тему відновлення

пацієнтів після МІ з вивченням ролі моделей стаціонарної допомоги, що були проведені у країнах Центральної та Східної Європи, поки мало [184].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведене в рамках науково-дослідної роботи кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України «Визначення особливостей перебігу та наслідків інсульту у хворих різних вікових груп з урахуванням генетичних та інфекційних чинників і коморбідної патології» (№ держреєстрації 0118U003695).

Мета дослідження. Поліпшити неврологічне, функціональне та когнітивне відновлення пацієнтів з МІ шляхом наукового обґрунтування ефективності комплексної стаціонарної допомоги в умовах ПБ з урахуванням провісників незадовільних результатів лікування у різні періоди захворювання.

Завдання дослідження:

1. Надати загальну та клініко-неврологічну характеристику пацієнтів з МІ, зокрема визначити період МІ (найгостріший, гострий, ранній і пізній підгострий та віддалений) на момент госпіталізації в ПБ і динаміку тяжкості неврологічного дефіциту та обмежень життєдіяльності в залежності від періоду МІ.

2. Вивчити профіль та ступінь контролю судинних факторів ризику (СФР) в залежності від підтипу МІ, що визначений за допомогою запропонованого алгоритму.

3. Встановити значення дослідження рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), ниркових функцій (швидкість клубочкової фільтрації) та ліпідного профілю у пацієнтів з МІ у різні періоди захворювання щодо можливості їх використання як провісників недостатнього відновлення пацієнта та підґрунтя для оптимізації тактики лікувальних заходів.

4. Визначити частоту неврологічних і соматичних ускладнень та незалежні провісники розвитку останніх у різні періоди МІ протягом спостереження.

5. Оцінити за допомогою сучасних шкал когнітивні порушення у пацієнтів з МІ та визначити чинники, що пов'язані з їх динамікою при лікуванні в ПБ.

6. Виявити за допомогою сучасних шкал афективні порушення після лікування в ПБ та визначити їх незалежні провісники у пацієнтів з МІ.

7. Встановити провісники збереження обмежень життєдіяльності (оцінки за модифікованою шкалою Ренкіна [мШР] ≥ 2 бали) та залежності від сторонньої допомоги (оцінки за мШР ≥ 3 балів) на момент виписки з ПБ у пацієнтів, які знаходились на лікуванні в різні періоди захворювання, як підґрунтя для оцінки прогнозу та диференційованого підходу до реабілітаційних заходів.

8. Дослідити значення початку лікування в ПБ (в межах гострого, підгострого та віддаленого періодів) як одного з можливих предикторів неповного відновлення базової щоденної активності (загальна оцінка за індексом Бартел [ІБ] < 85 балів) та відсутності значного поліпшення базової щоденної активності (різниця між прикінцевою та початковою оцінками за ІБ у ≥ 50 балів або підсумкова оцінка за ІБ ≥ 85 балів) на момент виписки з ПБ.

9. Визначити неврологічні, функціональні та когнітивні чинники, які мають найбільший вплив на відновлення самостійної ходьби у різні періоди МІ.

10. Вивчити вплив періоду МІ та обсягу реабілітаційної допомоги на динаміку функціонального стану пацієнтів з тяжкими обмеженнями життєдіяльності (оцінка за мШР = 4-5 балів), а також їх роль як ймовірних незалежних предикторів незадовільного відновлення (прикінцева оцінка за мШР ≥ 3 бали).

11. Запропонувати спосіб інтегрального оцінювання у багатовимірному просторі ступеня відновлення пацієнтів з МІ з урахуванням неврологічних, функціональних, когнітивних та афективних порушень.

Об'єкт дослідження: клінічні прояви МІ у різні періоди захворювання.

Предмет дослідження: особливості відновлення неврологічних, когнітивних, афективних і функціональних порушень внаслідок ІМІ або ВМК у різні періоди МІ при стаціонарному лікуванні в умовах ІБ.

Методи дослідження:

1. Клініко-неврологічний (описання неврологічного статусу, оцінювання тяжкості неврологічних порушень внаслідок МІ за National institutes of Health Stroke Scale [NIHSS], порушень базової щоденної активності за ІБ, мобільності за Reavermead Mobility Index [RMI], рівноваги за шкалою рівноваги Берга [ШРБ], функції ходьби за функціональною класифікацією ходьби [ФКХ], обмежень повсякденної життєдіяльності за мШР).

2. Нейровізуалізаційний (магнітно-резонансна томографія [МРТ] головного мозку, мультиспіральна комп'ютерна томографія [МСКТ] голови, МРТ-ангіографія [МРА] екстра- та інтракраніальних артерій, МСКТ-ангіографія [МСКТА] церебральних судин).

3. Електрокардіографічний (реєстрація електрокардіограми [ЕКГ] у 12 відведеннях та/або холтерівський моніторинг ЕКГ) та ехокардіографічний (трансторакальна та трансезофагельна ехокардіографія).

4. Клініко-лабораторний (розгорнутий клінічний аналіз крові, коагулограма, визначення рівня електролітів, глюкози, С-реактивного білку [СРБ] та HbA1c, печінкових та ниркових проб, ліпідограми).

5. Оцінювання тяжкості постінсультних когнітивних порушень (з використанням Mini-Mental State Examination [MMSE] та Montreal Cognitive Assessment [MoCA]) та афективних порушень (за допомогою Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS] та Patient Health Questionnaire-9 [PHQ-9]).

6. Статистичний аналіз та математичне моделювання.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на вітчизняному матеріалі надано наукове обґрунтування ефективності сучасної моделі комплексної

стаціонарної допомоги пацієнтам з МІ в умовах ПБ і продемонстровано, що результати лікування в цьому ПБ є співставними з результатами лікування відповідного контингенту пацієнтів в умовах ПБ в країнах із середнім та високим рівнем доходів населення (за даними зарубіжної літератури, зменшення ризику смерті або значного обмеження повсякденної життєдіяльності на 50% та поліпшення функціональної спроможності на 72,5%).

Вперше надана комплексна характеристика пацієнтів, які перебували на лікуванні в ПБ, за тяжкістю неврологічних, когнітивних та афективних порушень, а також за їх функціональним станом з урахуванням періоду МІ. Встановлено зворотний зв'язок між терміном від початку захворювання до госпіталізації в ПБ та ступенем неврологічного, функціонального та когнітивного відновлення на момент завершення лікування. Показано, що частка пацієнтів, які були госпіталізовані в ПБ у підгострому та віддаленому періодах МІ є досить великою (61,1%), проте, незважаючи на гірші середні показники ступеня відновлення таких пацієнтів, лікувальні заходи в умовах ПБ дозволили досягти незалежності від сторонньої допомоги (оцінка за мШР=0-2 бали) у 45,1% пацієнтів у порівнянні з 20,1% після госпіталізації.

Уточнений та перевірений на практиці клініко-діагностичний алгоритм для визначення підтипу ІМІ за рахунок вдосконалення первинного обстеження дозволяє віднести до одного з основних підтипів 91,1% пацієнтів з ІМІ, що значно перевищує відповідні показники в інших дослідженнях з використанням класифікації TOAST (частка пацієнтів, які були віднесені до категорії «ІМІ невизначної етіології» в оригінальному дослідженні TOAST становила 40%) і створює передумови для оптимізації вторинної профілактики.

Вперше в Україні проведене масштабне дослідження (N=524) рівня HbA1c у різних періодах МІ і показано, що початковий рівень HbA1c має статистично значущий прямий зв'язок з тяжкістю обмежень повсякденної життєдіяльності після лікування (оцінка за мШР перед випискою з ПБ) незалежно від періоду МІ.

Вперше під час дослідження функції нирок у великій вибірці пацієнтів з МІ (N=360) у 23% учасників було встановлено помірну чи тяжку ренальну дисфункцію (рШКФ <60 мл/хв./1,73 м² за формулою СКD-EPI) та проаналізовані зв'язки кліренсу креатиніну з періодом МІ і низкою клініко-демографічних характеристик. Показано, що помірна чи тяжка ренальна дисфункція асоціюється з гіршим функціональним відновленням, зокрема з вищим ризиком недостатнього поліпшення базової щоденної активності.

Вперше у великій групі пацієнтів з МІ (N=502) при вивченні ліпідного профілю після госпіталізації в ПБ (з використанням прямих методів визначення рівня фракцій холестерину та обчисленням рівня холестерину, що не входить до складу ліпопротеїнів високої щільності [ХС не-ЛПВЩ]) продемонстрована висока частота (83,9%) раніше не діагностованої та нескоригованої гіперліпідемії (підвищений рівень загального холестерину [ЗХ] та холестерину ліпопротеїнів низької щільності [ХС ЛПНЩ]) у підгострому та віддаленому періоді ІМІ та встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ЗХ та значними обмеженнями життєдіяльності (оцінка за мШР \geq 2 балів) перед випискою з ПБ.

Вперше розроблені прогностичні моделі для оцінюванні ризику збереження залежності від сторонньої допомоги (оцінка за мШР \geq 3 бали) у пацієнтів з тяжкими обмеженнями повсякденної життєдіяльності та значною потребою у сторонній допомозі (оцінка за мШР=4-5 балів), які були госпіталізовані у підгострому або віддаленому періоді МІ. Показано, що серед незалежних провісників відсутності хорошого функціонального результату лікування були чинники, що піддаються модифікації (пізній початок лікування в ПБ та загальний час реабілітаційної допомоги). Зокрема при надходженні пацієнта до ПБ пізніше 7-ї доби ВШ несприятливого результату становило від 3,5 (95% ДІ 1,2–10,3, p=0,023) у разі госпіталізації у ранньому підгострому періоді до 16,6 (95% ДІ 4,3–64,3, p<0,001) у випадку госпіталізації у віддаленому періоді МІ. З іншого боку, при збільшенні

загального часу (دوزи) реабілітаційних сесій на кожні 100 хвилин ВШ несприятливого результату був 0,93 (95% ДІ 0,89–0,97, $p < 0,001$).

Вперше запропонований спосіб інтегрального оцінювання у багатовимірному просторі результатів лікування пацієнтів з МІ в ПБ, що ґрунтується на сукупності оцінок неврологічного дефіциту, рухових функцій, когнітивних й афективних порушень, базової щоденної активності та повсякденної життєдіяльності і створює підґрунтя для подальшої оптимізації тактики лікувальних заходів в ПБ.

Практичне значення одержаних результатів. Використання можливостей комплексної стаціонарної допомоги пацієнтам з МІ в умовах ПБ на підставі обґрунтування ефективності лікування у різні періоди МІ може збільшити частку пацієнтів, які госпіталізуються в ПБ, пришвидшити їх госпіталізацію, поліпшити відновлення та зменшити тяжкість наслідків МІ.

Застосування удосконаленого клініко-діагностичного алгоритму визначення підтипу ІМІ створює підґрунтя для призначення оптимальної вторинної профілактики з урахуванням найбільш імовірної етіології ІМІ.

Підтверджена можливість використання та інформативність певного набору клінічних шкал для комплексного оцінювання наслідків та прогнозування результатів лікування МІ.

Доведено, що дослідження рівня HbA1c може використовуватись як для первинної діагностики цукрового діабету (ЦД) і кращого контролю раніше діагностованого ЦД 2 типу у пацієнтів з МІ, так і для поліпшення функціонального відновлення після МІ.

Встановлено, що рівні С-реактивного білку (СРБ) або швидкість осідання еритроцитів вище верхньої межі норми після госпіталізації в ПБ асоціюється з ризиком недостатнього поліпшення базової щоденної активності (різниця між початковою та прикінцевою оцінками за ІБ у ≥ 50 балів або оцінка за ІБ перед випискою ≥ 85 балів) та меншою імовірністю самостійної ходьби у пацієнтів після

МІ і можуть використовуватись як додаткові провісники гіршого функціонального відновлення пацієнтів з МІ у широкій клінічній практиці.

Дослідження функції нирок з метою виявлення помірної чи тяжкої ренальної дисфункції у пацієнтів з МІ може сприяти оптимізації фармакотерапії та поліпшенню вторинної профілактики.

Визначені незалежні провісники потреби у сторонній допомозі у повсякденному житті та зокрема при ходьбі у пацієнтів після МІ, які можуть бути модифіковані шляхом оптимізації тактики лікувальних заходів, що сприятиме меншій тяжкості наслідків МІ.

Доведено позитивний вплив лікування в ПБ на неврологічне, функціональне та когнітивне відновлення не тільки у разі госпіталізації у найгострішому та гострому періоді МІ, але й у більш пізні терміни (ранній та пізній підгострий періоди), що досягається завдяки великому обсягу спрямованої на досягнення індивідуально визначених цілей міждисциплінарної реабілітаційної допомоги і дозволяє рекомендувати використання можливостей лікування в ПБ для зменшення тяжкості наслідків МІ у різні періоди захворювання.

Впровадження результатів дослідження у практику та навчальний процес. Результати дисертаційного дослідження були впроваджені у клінічну практику Інсультного центру Медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг» ТОВ «Капітал» та використовуються у навчальному процесі кафедри фізичної реабілітації та спортивної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з визначеної проблеми, сформульовано мету і задачі дослідження, визначені критерії відбору пацієнтів, обсяг та методи дослідження. Особисто проведено клінічне спостереження та обстеження пацієнтів,

призначались та аналізувались результати лабораторних та інструментальних досліджень, проведено первинну обробку результатів дослідження з подальшою статистичною обробкою отриманих даних. Проведений аналіз і узагальнення результатів дослідження, сформульовані всі положення та висновки дисертації. У роботі не використовувались ідеї та розробки співавторів публікацій.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 38 наукових праць, з яких 3 статті у виданнях, які індексуються у Scopus та/або Web of Science, 25 статей у фахових наукових виданнях, затверджених МОН України, 2 статті в інших журналах, 8 тез у матеріалах міжнародних і національних конгресів, конференцій, з'їздів.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації були представлені на Другій науково-практичній конференції «Карпатські читання» (Ужгород, 25-28 червня 2008 р.), Першому науково-освітньому форумі «Академія інсульту» (Київ, 5-6 листопада 2009 р.), 2-му Національному конгресі «Інсульт та судинно-мозкові захворювання» (Київ, 3-5 листопада 2010 р.), Другому міжнародному конгресі «Всеукраїнський форум нейрореабілітації та медико-соціальної експертизи» (Дніпропетровськ, 27-28 березня 2014 року); 9th World Stroke Congress (Istanbul, Turkey, 22-25 October 2014), 3rd European Stroke Organisation Conference (Prague, Czech Republic, 16-18 May 2017) та 8th European Stroke Organisation Conference (Lyon, France, 4-6 May 2022).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 385 сторінках і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів, десяти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота містить 56 таблиць й ілюстрована 47 рисунками. Список використаних джерел містить 368 найменувань (кирилицею – 37, латиницею – 331).

РОЗДІЛ 1

ПОРУШЕННЯ ТА ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З МОЗКОВИМ ІНСУЛЬТОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Механізми, терміни та ступінь відновлення порушень, що виникають внаслідок МІ

1.1.1. Визначення МІ

МІ як окремий патологічний стан вперше був описаний Гіппократом, який почав використовувати для позначення цього захворювання грецьке слово «*апоплексія*», що означає «удар, що звалив з ніг». Це поняття використовувалося до 1920-х років, коли на зміну йому прийшов термін «цереброваскулярна катастрофа». Важливою віхою у розумінні природи МІ були роботи швейцарського лікаря Йохана Якоба Вепфера (Johann Jakob Wepfer), який у XVII сторіччі описав зв'язок між апоплексією та крововиливом у мозок. Слово «інсульт» (“stroke”) було введено в обіг Вілліаном Коулом (Willian Cole) ще у 1689 році, проте значного поширення його використання набуло лише у другій половині XX ст. [97, 161].

Одна з перших спроб дати визначення поняттю «інсульт» у його сучасному розумінні була зроблена у 1970-х роках ВООЗ. Згідно з запропонованим ВООЗ визначенням, ознаками МІ є «швидкий розвиток клінічних проявів вогнищового (або глобального) порушення мозкових функцій, що зберігається більше 24 годин або призводить до смерті і не має інших явних причин, крім судинних чинників» [42]. Американська асоціація серця/Американська асоціація інсульту (American Heart Association/American Stroke Association – АНА/АСА) у 2013 році запропонувала нове визначення інсульту. У визначенні АНА/АСА наголошується, що поняття «інсульт» слід розглядати у широкому розумінні, зокрема він охоплює усі наступні стани: інфаркт центральної нервової системи, ішемічний інсульт,

«німий» інфаркт центральної нервової системи, ВМК, «німі» мозкові геморагії, субарахноїдальний крововилив, МІ, що спричинений субарахноїдальним крововиливом, а також МІ, що спричинений церебральним венозним тромбозом, та неуточнений МІ [297]. Європейські клінічні настанови не дають окремого визначення МІ, й, імовірно, спираються на визначення, запропоноване ВООЗ [161]. У Міжнародній класифікації хвороб 11-го перегляду цереброваскулярні захворювання були вперше представлені окремим блоком і віднесені до захворювань нервової системи. Згідно з визначеннями Міжнародній класифікації хвороб 11-го перегляду, ІМІ характеризується гострою вогнищевою неврологічною дисфункцією, спричиненою інфарктом в одній або кількох ділянках головного мозку або сітківки ока. При ІМІ тривалість порушень має бути більше 24 годин, а наявність гострого інфаркту у відповідній ділянці мозку має бути підтверджена результатами нейровізуалізації або в інший спосіб. Ознакою ВМК вважається гостра неврологічна дисфункція, що спричинена крововиливом у паренхімі або у шлуночках головного мозку [263, 312].

1.1.2. Типи та підтипи МІ

Два основних типи МІ – ІМІ та ВМК – мають різні патофізіологічні механізми й асоціюються з дещо різними траєкторіями відновлення у як гострому та підгострому, так і у віддаленому періодах [22, 37, 43]. Є повідомлення, що пацієнти з ВМК часто мають більш тяжкий неврологічний дефіцит на початку захворювання, але швидше і більшою мірою відновлюються у подальшому [63, 273]. Проте в інших дослідженнях суттєвих відмінностей у функціональному відновленні при ІМІ та ВМК не виявлено [196]. Є також повідомлення про те, що у пацієнтів з ІМІ відновлення відбувається швидше і спостерігається впродовж більш тривалого періоду, ніж в осіб з ВМК [306].

Більшість МІ викликані вогнищевою ішемією головного мозку, яка зазвичай обумовлена оклюзією церебральної артерії або її гілки. Якщо ішемія триває досить

довго, тканини у центрі зони ішемії отримують незворотні ушкодження і гинуть від некрозу, формуючи ядро інфаркту. На більшій відстані від ураженої судини деякі клітини можуть отримувати невелику кількість кисню та глюкози за рахунок колатеральних судин. Ці клітини гинуть не відразу, а можуть відновитися, якщо кровотік вчасно відновити (ішемічна напівтінь, або пенумбра). При рівні кровоплину нижче 50 мл/100 г на хвилину спостерігається пригнічення синтезу білка, при 35 мл/100 г на хвилину синтез білка повністю припиняється, а використання глюкози тимчасово збільшується, при 25 мл/100 г на хвилину використання глюкози різко падає і розпочинається анаеробний гліколіз, що призводить до ацидозу тканин через накопичення молочної кислоти. Електрична активність нейронів зникає при 16–18 мл/100 г на хвилину, а порушення гомеостазу іонів мембран – від 10 до 12 мл/100 г на хвилину. Цей рівень зазвичай знаменує собою поріг розвитку інфаркту мозку [166].

ІМІ являють собою гетерогенне захворювання з більш ніж 150 можливими етіологічними чинниками [22, 45, 46]. Щодо класифікації ІМІ за етіологією були запропоновані два основних підходи: фенотипічний та причинний [52, 289]. У фенотипічних класифікаціях документуються усі аномальні результати додаткових досліджень і встановлюється ступінь ймовірності для кожної з можливих етіологій ІМІ без визначення однієї, найбільш ймовірної, причини (наприклад, пацієнт з бляшкою іпсилатеральної ВСА, що викликає її стеноз понад 50%, і ФП, класифікується як «атеросклероз великої мозкової артерії плюс кардіогенна емболія»). Прикладами фенотипічних класифікацій етіології ІМІ є ASCO та ASCOD [45, 46]. Фенотипічні класифікації дозволяють вивчати взаємодію між етіологічними чинниками, відбирати пацієнтів у епідеміологічні чи генетичні дослідження та кодувати пацієнтів в адміністративних базах даних. Їх основна перевага полягає у тому, що вони допомагають зберегти якомога більше інформації. З іншого боку, їх головним недоліком є величезна кількість груп пацієнтів. Наприклад, фенотипічна класифікація ASCO виокремлює 625

етиологічних категорій пацієнтів з ІМІ, що обмежує її використання у клінічній практиці [22, 320].

На відміну від фенотипичних причинно-наслідкові (причинні) класифікації ІМІ дозволяють звести число етіологічних категорій до мінімального. У цих класифікаціях визначення причинного підтипу ІМІ є процесом прийняття рішення, який вимагає інтеграції багатьох аспектів, включаючи час доби та умови, коли виникли перші прояви ІМІ (відпочинок, активна діяльність, фізичне напруження тощо), перебіг захворювання у ранньому періоді (максимальний дефіцит на початку або хвилеподібна динаміка симптомів), СФР та результати діагностичних тестів. У подальшому лікар має, врахувавши ймовірність, ухвалити рішення на користь того чи іншого механізму ІМІ. Наприклад, у пацієнта з ФП та значним стенозом іпсилатеральної ВСА ІМІ може бути віднесений до категорії кардіогенної емболії, якщо є докази множинних гострих інфарктів мозку у різних судинних басейнах. І навпаки, ІМІ може вважатись пов'язаним з атеросклеротичною макроангіопатією, якщо стеноз є тяжким (наприклад, 95%) і водночас є різного віку інфаркти виключно в басейні цієї артерії. Найбільш відомими причинними класифікаціями ІМІ є TOAST і Причинна класифікація інсульту [39, 53].

Класифікація TOAST вважається стандартом для визначення підтипів ІМІ, з яким порівнюють інші класифікації [40]. Згідно з TOAST, виокремлюють 5 етіологічних підтипів ІМІ: 1) атеросклеротичне ураження великих церебральних артерій; 2) кардіогенна емболія; 3) хвороба дрібних судин мозку; 4) ІМІ іншої визначеної етіології; 5) ІМІ невстановленої етіології [39]. У класифікації TOAST етіологію ІМІ можна віднести до категорії атеросклерозу великих артерій, якщо у пацієнта є клінічні прояви та нейровізуалізаційні ознаки інфаркту мозку з ураженням кори головного мозку або одночасно глибоких та кіркових структур, стовбуру мозку чи мозочка. Для цієї етіології типовою є картина вираженого безсимптомного розповсюдженого атеросклерозу великих артерій або атеросклеротичного ураження певних судинних басейнів з клінічними проявами

(наприклад, ішемічна хвороба серця або захворювання периферичних артерій). Візуалізація церебральних судин зазвичай демонструє стеноз або оклюзію інтра- або екстракраніальних сегментів артерій з типовою для атеросклерозу локалізацією, такою як проксимальна частина ВСА [40].

Пацієнти з одним із традиційних лакунарних синдромів, таким як ізольований геміпарез або ізольована гемігіпестезія, зазвичай розглядаються як такі, що мають ІМІ внаслідок оклюзії дрібної мозкової артерії. Для таких пацієнтів властиві АГ та/або ЦД, що вважаються визнаними СФР для мікроангіопатії. Результати нейровізуалізації мають свідчити про невеликий (<1,5 см) інфаркт у глибоких відділах головного мозку (базальні ганглії, внутрішня капсула, таламус або стовбур мозку). Крім того, при візуалізації судин мають бути відсутні ознаки значного атеросклерозу у відповідних прецеребральних та церебральних артеріях. Останній критерій вважається важливим через високу ймовірність розвитку як мікроангіопатії так і макроангіопатії у пацієнтів з низкою СФР [40].

Неврологічні порушення у пацієнтів з інсультом, що обумовлений кардіогенною емболією, будуть подібними до тих, що виникають при ІМІ внаслідок атеросклерозу великих мозкових артерій. Дані анамнезу, фізичний огляд та результати додаткових досліджень будуть свідчити про наявність серцевих захворювань. Локалізація інфаркту головного мозку буде подібною до тих випадків, що спричинені артеріальним тромбозом або артеріо-артеріальною емболією на тлі атеросклерозу великих мозкових артерій. Разом з тим, у цієї категорії пацієнтів можуть бути виявлені ознаки гострих ішемічних уражень кількох судинних басейнів мозку, що вказує на КЕ механізм ІМІ. Візуалізація судин може продемонструвати оклюзію дистальних сегментів або гілок мозкових артерій. Ключовим критерієм для діагностики КЕ підтипу ІМІ є підтвердження наявності у серці джерела емболів, особливо з високим ризиком емболії судин мозку. Докази наявності такого джерела можуть бути отримані за допомогою ЕКГ) тривалого моніторингу ЕКГ, трансторакальної та/або транsezофагеальної ехокардіографії, а

також за допомогою інших тестів (наприклад, позитивний результат мікробіологічного дослідження крові у пацієнтів з інфекційним ендокардитом) [40].

Питома вага ІМІ з іншою визначеною причиною була відносно невеликою у більшості епідеміологічних досліджень МІ у літніх людей, але може бути більшою в окремих групах (наприклад, у пацієнтів молодого віку). До цієї категорії належать випадки, що обумовлені широким спектром неатеросклеротичних васкулопатій, зокрема розшаруванням стінки (диссекцією) мозкових артерії, вродженими або набутими тромбофіліями, злоякісними новоутвореннями та спадковими хворобами. Відповідно, ця категорія пацієнтів є дуже неоднорідною і може мати нетипові клінічні прояви, перебіг та результати лікування. Результати нейровізуалізації можуть свідчити про широкий спектр відхилень, а при дослідженні мозкових судин можуть бути виявлені різноманітні ознаки макросудинної патології (аневризми, мальформації тощо). Подекуди результати обстеження можуть вказувати на васкуліти, антифосфоліпідний синдром чи моногенетичні захворювання, такі як хвороба Фабрі [22, 40, 320].

Оскільки система TOAST використовується вже протягом майже трьох десятиліть, стало очевидним, що вона має важливі обмеження. Згідно з нею, пацієнтів з більш ніж однією можливою етіологією ІМІ відносять до окремої категорії (дві або більше причин). Хоча на початку цей підхід сприяв підвищенню точності розподілу пацієнтів до інших етіологічних категорій, удосконалення методів діагностики призвело до все частішого виявлення множинних конкуруючих причин і віднесення майже половини всіх пацієнтів з ІМІ у «некласифіковану» групу [52]. Причинна класифікація інсульту (Causative Classification System) була розроблена для подолання обмежень TOAST [53]. Основною метою було підвищення надійності розподілу і зменшення частки пацієнтів, у яких етіологія ІМІ залишається невизначеною. Завдяки більш досконалим методам візуалізації мозку та церебральних судин, таким як дифузійно-зважені зображення МРТ, МРА та МСКТА, а також кращим засобам для візуалізації

серця та тривалого моніторингу серцевого ритму, з'явилися додаткові можливості поглибленого обстеження пацієнта, що дають змогу точніше визначати найбільш імовірну причину ІМІ. У разі наявності кількох потенційних причин врахування усіх клінічних особливостей та результатів додаткових досліджень дає змогу відносити пацієнта до певного підтипу ІМІ на основі найбільш ймовірного механізму. Отже, у Причинній класифікації інсульту були оновлені критерії, які використовувалися у TOAST. Крім того, була запропонована стратифікація джерел кардіогенної емболії (групи високого та низького ризику) та переглянуті критерії лакунарних інфарктів (включене вогнище діаметром до 20 мм) [85, 289].

Слід зазначити, що за відсутності «золотого стандарту» визначити причинно-наслідковий зв'язок між етіологічним чинником та ІМІ подекуди буває складно. Відповідно, у клінічній практиці підтипи нефатального ІМІ зазвичай встановлюються шляхом обрання лікарем найбільш імовірного механізму МІ без верифікації причини за допомогою патоморфологічних досліджень. Втім при такому підході високий рівень впевненості при визначенні підтипу можливий лише за умови, що конкретна причина у даного пацієнта є єдиним потенційним механізмом ІМІ [15, 52].

Підтипи ІМІ відрізняються профілем СФР, результатами лікування, частотою повторних МІ та оптимальними стратегіями вторинної профілактики [10, 14, 22, 202, 335]. У деяких дослідженнях були продемонстровані асоціації між факторами ризику та певними підтипами ІМІ [50, 60, 159]. Проте висновки багатьох дослідників були суперечливими, що зумовлює необхідність подальших досліджень у цій сфері [50, 169, 181]. Крім того, результатів досліджень, що були проведені у країнах Центральної та Східної Європи, поки опубліковано мало [184].

1.1.3. Наслідки МІ

За даними ВООЗ, МІ є поширеним захворюванням, яке залишається другою за частотою причиною смерті та однією з провідних причин втрати років здорового

життя (DALYs) в усьому світі [231, 354]. Наслідки МІ у різних пацієнтів можуть сильно відрізнятись. У більшості випадків легких МІ повністю відсутні або наявні лише легкі обмеження повсякденної життєдіяльності, тоді як пацієнти, які постраждали від дуже тяжких інсультів, часто залишаються залежними від сторонньої допомоги навіть після тривалої реабілітації [328]. Обмеження життєдіяльності, що пов'язані з неврологічними порушеннями, спостерігаються майже у 2/3 пацієнтів з МІ, які вижили [114, 247, 268].

До 85% пацієнтів з МІ на початку захворювання мають геміпарез, і у 55 – 75% осіб, які вижили, зберігається руховий дефіцит, що асоціюється зі зниженням якості життя [302]. Обмежена мобільність має негативний вплив на якість життя та пов'язана з підвищеним ризиком падінь, тому самостійне пересування розглядається як одна з ключових цілей постінсультної реабілітації [92, 104, 353, 355]. Крім того, здатність ходити без сторонньої допомоги часто вважається найважливішою для пацієнтів метою лікування після МІ [7, 8, 116]. Після гострого МІ самостійно ходити за межами приміщень здатні менше 10% пацієнтів, однак після реабілітації у стаціонарі незалежності при ходьбі досягають до 60–80 % пацієнтів [67, 341]. Безпечна ходьба, особливо надворі, потребує не тільки хороших рухових навичок і достатньої витривалості, але і відповідних когнітивних можливостей [225, 283]. У двох третин пацієнтів з МІ функція верхніх кінцівок не відновлюється до рівня, необхідного для повсякденної життєдіяльності впродовж перших 6 місяців, коли рухове відновлення зазвичай досягає стадії плато [213].

Частота деменції у пацієнтів після МІ є набагато вищою, ніж у їх однолітків, які не перенесли МІ, а після тяжкого МІ частота розвитку деменції майже у 50 разів вища, ніж у загальній популяції [150, 278]. В цілому, близько 10% осіб страждають на деменцію ще до того, як у них трапився перший МІ, після першого МІ деменція розвивається ще у 10% пацієнтів, а після повторного МІ деменція спостерігається приблизно у третини пацієнтів [277]. Крім того, значна частина осіб у віці старше 65 років мають «німі» інфаркти мозку, які асоціюються з когнітивними

порушеннями та підвищеним ризиком деменції [54]. Деменція ж, у свою чергу, значно підвищує ризик нового МІ та інших судинних подій [154, 232]. Попри те, що саме когнітивні та поведінкові порушення після МІ можуть мати суттєвий негативний вплив на повсякденну життєдіяльність, соціальні зв'язки та тривалість життя пацієнтів після МІ, у клінічній практиці постінсультним когнітивним порушенням (ПКП) зазвичай приділяють менше уваги, ніж сенсомоторним чи мовним порушенням [21, 311, 313, 343]. Крім того, у більшості наукових досліджень ПКП у центрі уваги були тяжкі розлади, коли когнітивне зниження досягло рівня деменції, хоча такі стани становлять не більше третини усіх випадків [57]. Проте легкі ПКП не менш важливі, оскільки вони зустрічаються частіше деменції і асоціюється з потребою у сторонній допомозі та підвищеним ризиком нових судинних подій [38, 232]. Чимало аспектів ПКП потребують подальшого вивчення [57, 220, 343].

Афективні порушення, що спостерігаються у пацієнтів після МІ, зокрема ПІД та ПІТР, впливають як на тривалість, вартість і результати лікування пацієнтів з МІ, так і на якість їх життя [105, 156, 220]. ПІД є одним з найчастіших ускладнень і вагомими предиктором гірших результатів лікування МІ, зокрема поганого відновлення функціональної спроможності, безсоння, когнітивних порушень, соціальної ізоляції, повторного МІ та смерті [105]. Вважається, що ПІД вражає близько третини (від 13% до 53%) пацієнтів з МІ у будь-який певний проміжок часу [139, 309]. Автори систематичних оглядів та мета-аналізу досліджень прийшли до висновку, що розповсюдженість ПІД не має істотних відмінностей у будь-які періоди впродовж першого року після МІ і в залежності від умов, у яких перебувають пацієнти (лікарня, реабілітаційний центр чи громада). Механізми розвитку ПІД вивчені недостатньо, але більшість дослідників визнають, що патогенез ПІД є багатофакторним, включає біологічні та психо-соціальні чинники і може мати істотні особливості в залежності від особистості пацієнта та періоду захворювання [105, 252]. ПІТР вражають близько чверті пацієнтів впродовж

першого року після МІ, їх частота є найвищою протягом перших тижнів, потім дещо знижується і залишається стабільною у подальшому [204, 309]. ПТТР асоціюються з молодшим віком пацієнта та наявністю депресії чи тривожного розладу перед МІ, вони пов'язані з вищим рівнем залежності від сторонньої допомоги, нижчою якістю життя та меншою участю у соціальному житті [87]. У клінічних випробуваннях лікувальних втручань ПТТР, як правило, розглядали як однорідний феномен і здебільшого акцентували увагу на загальних підходах на кшталт релаксації чи терапії антидепресантами, не враховуючи особливостей лікувальної тактики при різних типах ПТТР, таких як фобічні, загальні (генералізовані) та панічні розлади [2, 87]. На сьогодні ми не маємо достатнього обсягу наукових даних, які б дозволили сформулювати рекомендації щодо ефективного та безпечного лікування ПТТР [203, 220]. Слід зазначити, що результати низки досліджень були суперечливими, розміри вибірок у багатьох з них були невеликими, а методологічна якість варіювала (від високої до низької). Крім того, з більшості досліджень були виключені пацієнти з транзиторними ішемічними атаками, тяжкими комунікативними розладами (афазія, порушення свідомості, делірій), тяжкою деменцією чи субарахноїдальними крововиливами, що ставить під сумнів можливість розповсюдження отриманих результатів на загальну популяцію пацієнтів з МІ. Отже, попри їх соціальне значення і велику кількість досліджень, які були присвячені афективним порушенням, багато аспектів взаємозв'язку між МІ, депресією та тривожними розладами досі залишаються недостатньо вивченими, а потреба в оптимальних підходах до їх діагностики та лікування залишається незадоволеною [105, 220, 331].

1.1.4. Відновлення порушених функцій у різні періоди МІ

Процеси, які відбуваються після МІ, можна умовно поділити на три стадії: гостре ушкодження (протягом перших годин або днів), відновлення (перші кілька тижнів або місяців) та віддалений, або хронічний, період, коли відновлення досягло

стадії плато [100]. В. Dobkin та S. Carmichael виділяють гострий (перші години та дні), підгострий (перші тижні та місяці) та хронічний (після перших 3 місяців, коли відновлення досягло плато) періоди МІ і наголошують на ролі спонтанного неврологічного відновлення впродовж перших 3-4 місяців [115]. Нещодавно також були запропоновані орієнтовні часові межі від початку захворювання, які виокремлюють основні періоди відновлення після МІ: перші 24 години – найгостріший період, 1-7 доба – гострий період, 8-90 днів – ранній підгострий період, 91-180 дні – пізній підгострий період та після 180 днів – віддалений (хронічний) період [62]. Такі ж часові межі згадуються й у публікації С.М. Stinear та співавт. [316]. Проте у нещодавньому дослідженні А. Dromerick та співавт. використовували інші часові межі: гострий період МІ – до 30 днів від початку захворювання, підгострий період МІ – від 1 до 3 місяців від початку захворювання [120].

У ранньому періоді МІ незалежно від розміру та локалізації ураження відбувається спонтанне неврологічне відновлення, що пов'язане з ендogenousними механізмами пластичності мозку. Спонтанне відновлення неврологічних функцій ґрунтується на репаративних процесах у центральній нервовій системі, таких як зменшення впливу набряку, продуктів крові та діашизу, відновлення збудливості нейронів та реактивності нейронних мереж в іпсилатеральній півкулі мозку [303]. У пацієнтів, які отримують реабілітаційну допомогу, спостерігається краще відновлення функцій у порівнянні з відсутністю такої допомоги [115, 247].

У більшості випадків зменшення неврологічного дефіциту здебільшого спостерігається протягом перших 3-6 місяців після МІ, оскільки протягом цього періоду у головному мозку відбуваються активні процеси нейронної пластичності та структурної реорганізації [61, 93, 303, 363]. Результати експериментів на тваринах продемонстрували, що після ішемічного ураження запускається каскад генетичних, молекулярних, клітинних та електрофізіологічних подій, які сприяють відновленню центральної нервової системи. Разом ці події стимулюють

кортикальну реорганізацію і регенерацію та забезпечують нервовий субстрат для спонтанного відновлення. Результати експериментів на гризунах свідчать, що ці події починаються протягом кількох годин після МІ, досягають піку на 7–14 днів і майже завершуються через 30 днів. Цей механізм, імовірно, здебільшого обумовлює феномен спонтанного відновлення неврологічних порушень [209]. У мишей протягом 1–3 днів після інсульту стимуляція кінцівок, контрлатеральних до вогнища МІ, викликає підвищення активності в іпсилатеральній корі, що вказує на реорганізацію сенсорних шляхів з залученням неушкодженої півкулі. Втім, через 1–2 тижні після інсульту підвищена активність знову виявляється в ушкодженій півкулі мозку, при цьому збережена перифокальна кора бере на себе функції ушкоджених ділянок мозку [183]. Низка досліджень з використанням функціональної МРТ та позитронно-емісійної томографії продемонстрували, що у людей спостерігається схожа послідовність подій як у руховій, так і в мовній сфері [260, 305]. В цілому, часова динаміка кортикальної перебудови у людей поки що менш зрозуміла, ніж у тварин, хоча дані функціональної МРТ свідчать, що вона подібна, і активність починає повертатися в ушкоджену півкулю приблизно через 2 тижні після МІ [99]. Разом з тим, важливо відзначити, що період спонтанного відновлення триває у людей довше, ніж у гризунів – щонайменше 3 місяці на відміну від 1 місяця, – і тому межі «вікна пластичності» у людини поки що не зовсім зрозумілі [303, 316]. Результати досліджень на тваринах продемонстрували, що ішемія викликає спраутинг нових дендритів та аксонів, головним чином, у перифокальній корі, але також і у віддалених ділянках мозку. Підвищення продукції фактору росту, що сприяє синаптогенезу, можна виявити вже через 3 дні після інсульту, а піку вона досягає через 7–14 днів [79]. МІ сприяє посиленню ангиогенезу у щурів, який активно розвивається протягом 10 днів після інсульту і призводить до розвитку колатеральних судин, зокрема у ділянках ішемічної напівтіні [350]. Нові судини також можуть служити «лісами» для міграції нервових стовбурових клітин з їх резервуарів у субвентрикулярних зонах до області інфаркту [205]. Крім

природних процесів, сприяти пластичності та поліпшити результати лікування може реабілітаційна допомога, яка, ймовірно, є найбільш ефективною у ранньому періоді МІ [61, 316].

Відновлення рухової сфери у пацієнтів з МІ здебільшого відбувається протягом перших тижнів і досягає плато через 3-6 місяців від початку захворювання [157, 224, 284]. Це відновлення ґрунтується на реорганізації збережених нейронних структур рухових центрів завдяки процесам, що відомі як нейропластичність [174]. Якщо відновлення рухових функцій зазвичай спостерігається протягом 1-3 місяців від початку захворювання, у разі мовних та когнітивних порушень відновлення може тривати до 1 року і більше. Нейробіологічні механізми, що лежать в основі відновлення порушених функцій, є складними і вивчені недостатньо [98, 207, 316].

Результати доклінічних досліджень свідчать, що церебральні ішемічні події супроводжуються періодом спонтанного підвищення нейронної пластичності, протягом якого підвищується здатність до навчання [362]. Обмежений у часі період більш активної експресії генів і синтезу білків для підтримки росту нейронів і синаптогенезу, зміна балансу збудження-гальмування у бік підвищення збудження спостерігається при експериментальному інсульті протягом кількох днів як у в періінфарктній корі, так і іншій півкулі, що свідчить про поширені зміни в обох півкулях мозку [90, 91, 324, 361]. Ці зміни сприяють відновленню. У щурів, які потрапили у збагачене середовище протягом 5 днів після ІМІ, були документовані краще відновлення передньої кінцівки та посилене зростання дендритів, ніж у тих тварин, у яких терапія була відкладена до 30 днів [64]. Подібним чином у мавп початок навчання навикам впродовж кількох днів після від початку захворювання асоціювався зі збереженням кіркового представництва кінцівок, що вважається важливою передумовою відновленні рухів, тоді як відсутність навчання призводила до значного зменшення такого представництва [266]. У клінічних дослідженнях були отримані докази зв'язку між синаптичною пластичністю та вищою здібністю до моторного навчання [239].

Наразі немає прямих доказів існування певного періоду посиленої синаптичної пластичності на нейронному рівні при МІ у людини [174]. Разом з тим, дані окремих досліджень вказують на зменшення ефективності реабілітаційної допомоги з часом [284, 339]. Крім того, є повідомлення про те, що початок реабілітації у ранньому періоді МІ пов'язаний з кращими результатами лікування [175, 207]. Це можна вважати аргументом на користь існування періоду підвищеної пластичності у ранньому періоді інсульту, проте у цій ситуації важко відокремити вплив інших чинників, таких як тяжкість інсульту, соматичні ускладнення, тактика лікувальних заходів, умови лікування та обсяг реабілітаційних втручань [174].

В. Hordacre та співавт. нещодавно повідомили, що при півкульному МІ синаптична пластичність у протилежній гемісфері досягає піку через 2 тижні від початку захворювання і поступово зменшується протягом наступних тижнів і місяців. Водночас в ураженій півкулі подібних змін у нейропластичності з плином часу при МІ не виявлено. Результати цього дослідження вказують, що початок реабілітаційних заходів у ранньому періоді МІ може мати велике значення для поліпшення результатів лікування. Достатній обсяг реабілітаційних втручань протягом перших кількох тижнів після МІ може співпадати з періодом посиленої пластичності, що підвищить їх ефективність. Відповідно, затягування початку реабілітаційних практик або надто малий обсяг втручань, ймовірно, призведуть до гірших функціональних результатів лікування [174].

Протягом кількох днів після ураження головного мозку у щурів спостерігається тимчасове збільшення росту та розгалужень дендритів, що досягає максимуму через 2-3 тижні після ушкодження, після чого спостерігається певна еволюція новоутворених дендритних дерев, що залежить від діяльності. Доказів існування подібних явищ у людей поки бракує. Втім нещодавно А. Dromerick та співавт. у рандомізованому клінічному випробуванні II фази CPASS вперше отримали дані, що підтверджують існування у людини періоду, який є найбільш сприятливим для рухового відновлення після МІ. Автори дослідження випадковим

чином розподілили пацієнтів з МІ до основної чи контрольної групи. Учасники, що потрапили до основної групи додатково отримали 20 годин фізичної терапії, спрямованої на відновлення рухів, впродовж гострого (перші 30 днів від початку захворювання), підгострого (2-3 місяці від початку захворювання) або віддаленого (понад 6 місяців від початку захворювання) періоду інсульту. Пацієнти з контрольної групи отримували стандартну рухову реабілітацію. Функцію верхньої кінцівки у цьому дослідженні оцінювали за допомогою тесту дій руки (Action Arm Test) у різні проміжки часу, а основною кінцевою точкою була оцінка за допомогою цього тесту через 1 рік після МІ. Результати свідчили, що у порівнянні з контрольною групою рухові функції верхньої кінцівки через 1 рік значно поліпшились в експериментальній групі, яка отримала додаткові тренування у підгострому періоді МІ. Ступінь поліпшення функції верхньої кінцівки у цій підгрупі був достатнім для поліпшення функціональної спроможності у повсякденній життєдіяльності. Водночас у пацієнтів, які отримали додаткові практики у гострому періоді МІ, поліпшення було менш суттєвим, а у підгрупі, що перебувала у віддаленому (хронічному) періоді МІ, результати лікування не мали значущих відмінностей від контрольної групи. Ці результати свідчать про те, що втручання, спрямовані на рухове відновлення, імовірно, мають найбільшу ефективність протягом перших 2-3 місяців після інсульту. Крім того, результати, що були досягнуті у руховому відновленні протягом гострого та підгострого періодів МІ, зберігались станом на кінець першого року від початку захворювання [120]. Подальше вивчення механізмів, що лежать в основі цих час-залежних ефектів, може дозволити нам продовжити та покращити графік лікування з кінцевою метою досягнення повного одужання у пацієнтів.

У рандомізованому клінічному випробуванні III фази ICARE дві різні лікувальні стратегії (структурованого навчання, орієнтованого на завдання, та інтенсивного навчання з багатьма повтореннями) порівнювались зі звичайним режимом ерготерапії у контрольній групі. Результати ICARE свідчили про

відсутність значущих відмінностей між групами через 12 місяців після МІ [356]. Результати клінічного випробування 3-ї фази EXCITE свідчили про краще рухове відновлення верхньої кінцівки через 12 місяців у «групі раннього втручання», де учасники отримували рухову терапію, що стимулюється обмеженнями (constraint-induced movement therapy) у період від 3 до 9 місяців після МІ. Разом з тим, результати клінічного випробування EXCITE можуть бути обумовлені радше обсягом реабілітаційних втручань, ніж періодом їх застосування, оскільки подальші дослідження продемонстрували, що використання індукованої обмеженнями рухової терапії у пацієнтів з контрольної групи у період після 12 місяців від початку захворювання дозволило досягти такого ж поліпшення функції верхньої кінцівки, як і в експериментальній групі, яка отримувала таке лікування з 3-го до 9-го місяця після МІ [357]. Зважаючи на результати клінічних випробувань EXCITE та CPASS, можна припустити, що найбільш сприятливий для рухового відновлення період триває понад 3 місяці, але менше 6 місяців після МІ [120]. Низка досліджень та систематичний огляд підтвердили, що тяжкість рухових порушень протягом першого тижня МІ є вагомим предиктором функціональної спроможності у подальшому [315].

Багато дослідників дійшли висновку, що регрес початкового неврологічного дефіциту відбувається майже лінійно і відновлення можливе лише у певних межах (поліпшення рухових функцій, яке спостерігається протягом перших 3-6 місяців, становить близько 70% від початкового рівня). Це явище, що було описане у різних групах пацієнтів з кількома видами неврологічних порушень, отримало назву "пропорційного відновлення" [284, 315]. Разом з тим, хоча це правило дозволяє оцінювати прогноз у пацієнтів з легким МІ та МІ помірної тяжкості, у разі важкого неврологічного дефіциту траєкторія та кінцеві результати лікування можуть мати суттєві відмінності [48].

1.1.5. Відновне лікування та реабілітація

Відновне лікування є терапевтичною стратегією, відмінною від стратегій у найгострішому періоді МІ, таких як реваскуляризаційні втручання. Відновне лікування має іншу мету, часові межі та біологічні мішені: не врятувати клітини мозку від загибелі чи ушкодження, а поліпшити функцію ділянок мозку, що вижили, та результати лікування в цілому. Час має велике значення для відновного лікування, однак «вікно терапевтичних можливостей» тут вимірюється не годинами, а скоріше тижнями і місяцями [237]. Результати відновного лікування залежать від активної діяльності та досвіду пацієнта, а його стратегії не є універсальними. Насправді, єдиний підхід навряд чи однаковою мірою поліпшить результати лікування у всіх пацієнтів з МІ незалежно від віку, тяжкості неврологічного дефіциту та супутніх захворювань [237].

Запропоновано багато видів відновного лікування, які знаходяться на різних стадіях розробки. Багато терапевтичних стратегій поки продемонстрували багатообіцяючі результати у доклінічних дослідженнях, проте лише окремі втручання, зокрема інтенсивні реабілітаційні втручання на основі активних рухів або рухова терапія, індукована обмеженнями, вже готові або майже готові для широкого клінічного впровадження [98].

Реабілітація сприяє відновленню незалежності від сторонньої допомоги та участі у соціальному житті [262]. Термін «реабілітація» відноситься до лікування після МІ, яке охоплює втручання, покликані поліпшити відновлення порушених функцій. «Відновлення» відноситься до того, наскільки будова і функції тіла мають повернутися до свого стану перед МІ [62]. Реабілітаційні втручання на основі активних рухів у пацієнтів після МІ зазвичай включають фізичну терапію, ерготерапію та логопедичні практики, які проводяться у різних умовах (у стаціонарі, амбулаторно чи вдома) [98]. Крім того, при обговоренні відновлення рухової сфери важливо розрізняти справжнє відновлення та компенсацію. Під

справжнім відновленням мають на увазі біологічні процеси, що ведуть до відновлених після МІ таких самих рухів, що були до інсульту, або близьких до них (тобто зменшення рухових порушень), тоді як компенсація передбачає використання альтернативних рухів для досягнення власних цілей (тобто використання інших груп м'язів або суглобів) [363].

Для кращого відновлення рухового дефіциту та поліпшення якості життя використовуються низка підходів, проте загальноприйнятої моделі реабілітації після МІ поки не існує, і дослідження оптимальних терапевтичних втручань та оптимального періоду їх застосування тривають [93, 112, 164, 225, 316]. Стандартний підхід до лікування пацієнтів з МІ включає низку традиційних методів рухової реабілітації, невід'ємною частиною яких є аеробні вправи. Аеробні вправи сприяють покращенню функціональних можливостей та більшій впевненості у власних фізичних можливостях [363].

Отже протягом перших днів та тижнів після МІ, імовірно, відбувається певна еволюція стану мозку пацієнта, яка обумовлює вищу чи нижчу ефективність реабілітаційних втручань у різних періодах МІ, але ці явища потребують додаткових досліджень [98]. Попри значні успіхи в оцінюванні результатів лікування та зокрема реабілітаційних втручань у пацієнтів з МІ, значно менший прогрес був досягнутий в оцінюванні процесів, що призводять до поліпшення результатів лікування [340]. Основні фактори, від яких може залежати ефективність відновного лікування та реабілітаційних заходів, мають значення як для наукових досліджень, так і для клінічної практики [98, 237].

1.2. Фактори, що можуть мати вплив на відновлення пацієнтів після МІ

У більшості пацієнтів, які вижили після МІ, спостерігається поступове відновлення, і у проміжку від 3 місяців до 10 років після інсульту 40-60% досягають незалежності від сторонньої допомоги у повсякденному житті [123, 157]. Відновлення функцій нервової системи після МІ розпочинається спонтанно і триває

протягом кількох тижнів або місяців [100]. Відновлення після інсульту є складним, динамічним і багатофакторним процесом, в якому відіграють роль генетичні, патофізіологічні, соціально-демографічні та терапевтичні чинники. Встановлення факторів, які найбільшою мірою впливають на результати лікування, дозволяє клініцистам точніше оцінювати прогноз у конкретних випадках, обирати оптимальну тривалість лікування та тактику лікувальних заходів, а також краще підготуватися до виписки пацієнта зі стаціонару [163, 201, 275]. Відтак для розробки стратегій, спрямованих на поліпшення відновлення після МІ, необхідне глибоке розуміння основних детермінант та їх взаємозв'язків [43, 129].

Протягом останніх кількох десятиліть спостерігається зростання обсягу інформації щодо потенційних провісників та біомаркерів тяжкості порушень та ступеня відновлення після МІ [294]. Результати досліджень продемонстрували прогностичну цінність щодо відновлення рухових, когнітивних та/або мовних порушень та функціонального стану після інсульту низки показників, які включають особливості пацієнта та МІ (вік, стать, результати нейровізуалізації, початкова тяжкість порушень, супутні захворювання), кваліфікацію фахівців та організацію лікувального процесу у відділенні, тип та потужність лікарні, де пацієнт перебував у гострому періоді захворювання [13, 69, 86]. Однак навіть з урахуванням відомих провісників прогнозування залишається недосконалим і часто не в змозі повністю пояснити поширені індивідуальні особливості. Отже, неоднорідність патологічних змін та траєкторії відновлення при МІ підкреслює необхідність подальшого вивчення впливу інших змінних для більш точного прогнозування та розуміння індивідуальних відмінностей [294].

1.2.1. Тяжкість МІ та початкових рухових порушень

Незважаючи на те, що після МІ відбувається низка репаративних і регенеративних процесів, тяжкість початкового ураження мозку є ключовим детермінантом функціонального стану у віддаленому періоді, оскільки від нього

великою мірою залежать резерви мозку, тобто обсяг залишкового нейронного субстрату, який може брати участь у ремоделюванні та відновленні. Отже, більш тяжкі рухові порушення у гострому періоді МІ є провісником більш серйозного моторного дефіциту й у подальшому [258]. При МІ різної тяжкості найбільш виразне відновлення зазвичай відбувається протягом перших 30 днів. Втім, у пацієнтів з помірними та тяжкими початковими порушеннями відновлення триває впродовж 90 днів і більше. Було також показано, що прогностичну цінність мають початкові оцінки певних рухів. Зокрема R. Nijland та співавт. продемонстрували, що у пацієнтів, які можуть виконати відведення плеча та розгинання пальців у перші 72 години від початку захворювання, імовірність відновлення вправних рухів верхньої кінцівки через 6 місяців сягає 0,98, тоді як у учасників дослідження, які не могли здійснити цих рухів, лише 0,25 [261]. Результати Копенгагенського дослідження інсульту свідчили, що 95% пацієнтів із легким МІ досягли максимального відновлення протягом шести тижнів. У свою чергу, у 95% випадків МІ середньої тяжкості, тяжких МІ та дуже тяжких МІ максимальне відновлення спостерігалось протягом 10, 13 і 15 тижнів відповідно. Ознаки регресу неврологічного дефіциту з'являлись, в середньому, на два тижні раніше, ніж було документоване поліпшення функціональної спроможності [328].

1.2.2. Вік та стать пацієнта

Похилий вік зазвичай вважається предиктором гіршого результату лікування як після ІМІ, так і після ВМК, і близько половини літніх людей, які пережили МІ, мають певну потребу у сторонній допомозі [103, 197]. Проте результати досліджень довготривалого відновлення поставили під сумнів прогностичну цінність віку у пацієнтів після МІ [241]. Вік може мати значний вплив на ранні результати лікування інсульту, але його зв'язок з віддіаленими результатами менш виражений і може мати мінімальне клінічне значення з урахуванням поправок на інші фактори [110, 337].

Жінки рідше досягають повної функціональної незалежності та/або з більшою ймовірністю стануть інвалідами після інсульту, ніж чоловіки [141, 218]. Основні причини цих статевих відмінностей поки не до кінця зрозумілі, але жінки частіше страждають від симптомів депресії та втоми, що може опосередковано негативно вплинути на відновлення [126]. У одному з досліджень результати лікування інсульту виявилися кращими у молодих жінок порівняно з молодими чоловіками, що може свідчити про взаємодію статі та віку [337]. Однак це не підтверджено у інших дослідженнях, результати яких свідчили про нижчу якість життя жінок, які пережили інсульт, у порівнянні з чоловіками незалежно від віку [152].

1.2.3. Організація стаціонарного лікування

Якісна медична допомога у лікарні сприяє зменшенню тяжкості наслідків МІ (летальності, інвалідності, витрат), хоча оптимальна модель інсультної допомоги у лікарні залишається предметом дискусій [12, 71, 133, 323]. Пацієнти з МІ, які отримали добре організовану стаціонарну допомогу (лікування в інсультному блоці), мали вищу ймовірність залишитись живими та незалежними, а також проживати вдома через 1 рік, причому ці переваги не залежали від віку чи статі пацієнта, початкової тяжкості або типу МІ [228]. Інсультний блок (stroke unit) – це спеціалізований та чітко визначений територіально підрозділ або відділення лікарні, куди госпіталізуються пацієнти з МІ і де їм надається медична допомога силами мультидисциплінарної команди, члени якої мають спеціальні знання щодо функцій головного мозку, пройшли підготовку і мають навички з надання допомоги при інсульті з чітко визначеними індивідуальними завданнями, постійно співпрацюють з іншими фахівцями і лідерами з напрямку інсульту [262]. Основою мультидисциплінарної команди є лікарі (невропатологи, нейрохірурги, кардіологи, анестезіологи), медичні сестри, фізичні терапевти, ерготерапевти та логопеди / терапевти мови та мовлення. Команда проводить регулярні мультидисциплінарні зустрічі, під час яких обговорюються діагноз, результати їх первинного обстеження

та оцінювання, цілі лікування та тактика лікувальних заходів, динаміка стану пацієнта та планування наступних етапів [321]. Систематичний огляд 20 клінічних випробувань (N = 4127), у яких порівнювали результати лікування пацієнтів з МІ в інсультному блоці та у звичайній палаті продемонстрував (зокрема за участі спеціальної інсультної команди), що лікування в інсультному блоці асоціюється з статистично значущим зменшенням ризику поганого результату лікування (ВШ 0,77; 95% ДІ 0,69-0,87), смерті (ВШ 0,76; 95% ДІ 0,66-0,88) та смерті або інвалідності (ВШ 0,75; 95% ДІ 0,66-0,85) незалежно від віку і статі пацієнта, початкової тяжкості і типу МІ. Це означає, що на кожні 100 випадків у порівнянні з пацієнтами, які були госпіталізовані у звичайну палату, серед пацієнтів, які отримали допомогу в інсультному блоці буде на два більше таких, що вижили, і на шість більше таких, що залишились незалежними від сторонньої допомоги [228]. Відповідно до даних рандомізованого контрольованого клінічного випробування, у разі лікування пацієнтів з МІ в інсультному блоці у порівнянні з результатами лікування у звичайній палаті за участі спеціальної інсультної команди були нижче показники смертності впродовж 90 днів (3,9% у порівнянні з 11,9%) та впродовж 12 місяців (8,6% у порівнянні з 22,8%) і краще показники функціонального відновлення, зокрема нижчою була частота тяжких обмежень повсякденної життєдіяльності (мШР = 4-5 балів) через 3 місяці (17,2% у порівнянні з 26,5%) та через 12 місяців (14,6% у порівнянні з 33,6%) від початку захворювання, а також частота значних порушень базової щоденної активності (ІБ \leq 80 балів) через 90 днів (18,5% у порівнянні з 29,8%) та через 1 рік (13,2% у порівнянні з 31,5%). Отже результати цього дослідження свідчили, що госпіталізація в інсультний блок у ранньому періоді МІ має суттєві переваги над веденням пацієнтів у загальній медичній палаті, навіть за підтримки команди фахівців. Високий рівень смертності вказує на те, що незважаючи на поради спеціалістів, профілактика та лікування пов'язаних з МІ ускладнень та вторинна профілактика в останньому випадку можуть бути неоптимальними. Крім того, лікування у загальній палаті також було

пов'язане з вищим ризиком залежності від сторонньої допомоги серед тих пацієнтів, які вижили після МІ [193].

Поліпшення результатів лікування у пацієнтів, які були госпіталізовані в інсультний блок, у порівнянні з тими, хто перебував у звичайній палаті, пов'язане з відмінностями у тактиці лікувальних заходів. Зокрема в інсультному блоці у частіше оцінювали вітальні функції, частіше призначали кисень, жарознижуючі засоби, приділяли більше уваги профілактиці аспірації та адекватній нутритивній підтримці, що супроводжувались нижчою частотою соматичних ускладнень [9, 149]. Разом з тим, специфічні процеси, які забезпечують переваги у зменшенні ризику смерті або залежності від сторонньої допомоги у пацієнтів після МІ досі не зовсім зрозумілі [226, 229]. Більшість переваг лікування в інсультному блоці, ймовірно, можна пояснити прихильністю до рекомендацій клінічних настанов, що засновані на доказах, та найкращих практик, прагненням відновити фізіологічний гомеостаз, узгодженими зусиллями мультидисциплінарної команди, а також прогнозуванням, профілактикою та вчасним лікуванням неврологічних та соматичних ускладнень, таких як підвищений внутрішньочерепний тиск, пневмонія, тромбози глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), дегідратація, мальнутриція, падіння, пролежні тощо [18, 88, 149, 321].

У клінічних випробуваннях досліджувались три типи інсультних блоків: гострий інсультний блок (*acute stroke unit*), куди пацієнтів госпіталізують протягом перших 24-36 годин від початку захворювання і де допомога надається протягом перших 1-2 тижнів, реабілітаційний інсультний блок (*rehabilitation stroke unit*), куди пацієнтів госпіталізують через 1-2 тижні від початку захворювання і де вони отримують реабілітаційну допомогу від кількох тижнів до кількох місяців, та ІБ (*comprehensive stroke unit*), де поєднуються допомога у гострому періоді та реабілітація у подальших періодах МІ [80, 136, 321]. Непряме порівняння результатів лікування пацієнтів з МІ у цих трьох типах інсультних блоків продемонструвало, що, згідно з даними 14 рандомізованих контрольованих

клінічних випробувань ($N = 3\ 672$), саме ПБ має найбільші переваги у зниженні ризику смерті або тяжких обмежень життєдіяльності (ВШ 0,50; 95% ДІ 0,39-0,65) і є єдиним типом інсультних блоків, що асоціюється зі скороченням терміну стаціонарного лікування (в середньому, -14 днів, 95% ДІ -27 до -2 дні) [80, 136]. У Плані дій щодо інсульту в Європі на 2018-2030 рр. наводиться наступне визначення: ПБ – це спеціалізований підрозділ лікарні, де лікування гострих МІ поєднується з ранньою мобілізацією, міждисциплінарною реабілітацією та вторинною профілактикою, відповідно до потреб пацієнта [262]. Ранній початок та достатня інтенсивність міждисциплінарної реабілітації, імовірно, сприяють неврологічному, функціональному та когнітивному відновленню за рахунок використання потенціалу нейропластичності як здатності мозку до хімічних, структурних та функціональних змін під впливом діяльності та досвіду [12, 13, 133, 316].

Є повідомлення про те, що користь від лікування у різних типах інсультних блоків може відрізнятись. Зокрема, результати одного мета-аналізу вказали на те, що, на відміну від реабілітаційного, перебування у гострому інсультному блоці не було пов'язане зі зменшенням ризику смерті [136]. Результати лікування в ПБ, загальній палаті та вдома були порівняні лише в одному невеликому ($N = 459$) клінічному випробуванні, що проведене у Сполученому Королівстві наприкінці 1990-х рр. [192]. Його дані продемонстрували, що через 12 місяців після МІ частота смерті або перебування у закладі для тривалого догляду у пацієнтів, які отримали допомогу в ПБ була статистично значуще нижчою, ніж у пацієнтів, які перебували у загальній палаті (14% у порівнянні з 30%, $p < 0,001$), та пацієнтів, які лікувалися вдома (14% у порівнянні з 24%, $p = 0,03$), головним чином, за рахунок зменшення смертності. Більше того, частка пацієнтів, які через 1 рік після МІ були живі і не мали тяжких обмежень життєдіяльності серед пацієнтів, які були госпіталізовані до ПБ, також була статистично значуще вищою (85% у порівнянні з 66% та 71% відповідно, $p < 0,01$). Перебування в ПБ асоціюється зі зменшенням летальності та інвалідності, а також з кращими функціональними результатами лікування при МІ

у порівнянні з іншими типами інсультних блоків, отже ПБ може бути оптимальною моделлю стаціонарної допомоги при МІ [80].

Слід враховувати, що більшість клінічних випробувань інсультних блоків були проведені у країнах з високим рівнем доходів населення, тому виникає питання, чи такою ж корисною є ця модель допомоги у країнах з низьким і середнім рівнем доходів [229]. Щоб вирішити це питання, спочатку необхідно довести, що інсультні блоки в цих країнах також є ефективними. Далі слід дослідити функціонування інсультних блоків у країнах з низьким та середнім рівнем доходів населення і визначити ті компоненти, які є найбільш важливими і придатними для систем охорони здоров'я з обмеженими ресурсами. Зрештою, нам потрібно зрозуміти, як можна подолати бар'єри на шляху створення мережі інсультних блоків, яка принесе значну користь населенню [226]. Про результати лікування МІ в умовах ПБ в Україні відомо поки мало.

Ще одним важливим інструментом для підвищення якості стаціонарного лікування при МІ є клінічний маршрут пацієнта з МІ, який визначає підходи до лікування протягом певного періоду часу. Метою створення клінічного маршруту є підвищення якості допомоги, зниження ризиків, збільшення задоволеності пацієнтів та підвищення ефективності використання ресурсів. Клінічний маршрут чітко визначає мету та ключові елементи медичної допомоги на основі рекомендацій клінічних настанов, заснованих на доказах, найкращих практик та очікувань пацієнтів шляхом вдосконалення комунікації, координації та послідовності дій мультидисциплінарної команди, пацієнтів та їхніх родичів. Підвищення якості забезпечується шляхом стандартизації процесів, документування та аналізу варіацій і забезпечення необхідних ресурсів для поліпшення результатів [106]. Клінічний маршрут пацієнта можна визначити як детальний план лікувально-діагностичних заходів, який охоплює різні аспекти медичної допомоги і який розробляє та використовує мультидисциплінарна команда [44]. Клінічні маршрути допомагають клініцистам у прийнятті

оптимальних рішень. Результати клінічних випробувань продемонстрували, що клінічні маршрути пацієнтів є особливо ефективним засобом у разі поступового відновлення пацієнта і потреби у тісній взаємодії представників різних спеціальностей [44]. Разом з тим, доказова база для впровадження клінічних маршрутів пацієнтів з МІ у широку клінічну практику поки недостатня [321].

1.2.4. Супутні захворювання та ускладнення

Наявність супутніх захворювань пов'язана з гіршим функціональним станом як при госпіталізації, так і при виписці, а шанси на добре функціональне відновлення зменшуються пропорційно збільшенню кількості супутніх захворювань [111, 130, 145]. Індекс Чарльсона, що дозволяє оцінити кількість супутніх захворювань на момент виписки, негативно корелює з загальним результатом лікування МІ (оцінкою за мШР) [75]. Ретельне визначення ролі супутніх захворювань у пацієнтів з МІ є ключовим для точної оцінки прогностичної цінності інших факторів, що впливають на відновлення [43].

Одним з ключових чинників, що призводять до тяжких наслідків МІ, є різноманітні ускладнення, які часто виникають у пацієнтів з МІ і можуть істотно збільшувати тривалість та вартість лікування, уповільнювати реабілітацію, погіршувати результати і навіть загрожувати життю пацієнта [185, 212, 325]. Близько 20 років тому було продемонстровано, що саме ускладнення спричиняють від 25% до 50% смертей у пацієнтів з МІ [352]. Усі ускладнення у пацієнтів з МІ умовно поділяють на соматичні та неврологічні. Найбільш поширеними соматичними ускладненнями є підвищення температури тіла, респіраторні інфекції (пневмонія, ендобронхіт) та урологічні інфекції, водно-електролітні та метаболічні порушення (дегідратація, гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіперглікемія тощо), кардіальна патологія (гостра ішемія міокарду, аритмії, артеріальна гіпотензія, декомпенсація застійної серцевої недостатності), ТГВ та ТЕЛА, нетримання сечі та калу, пролежні, кровотечі, а також травми внаслідок падінь, скелетно-м'язові

больові синдроми, деформація кінцівок та контрактури [125, 182, 212, 325]. Неврологічні ускладнення, які безпосередньо пов'язані з патологічними процесами у нервовій системі, включають набряк та дислокацію мозку, підвищений внутрішньочерепний тиск, повторний інсульт, судомні напади, гострі психічні розлади (сплутаність свідомості, делірій), когнітивні порушення, афективні розлади (ПД, ПТР), епілептичні напади, нейропатичний біль, порушення сну тощо [55].

Супутні захворювання, зокрема АГ, ЦД, хронічна хвороба нирок (ХХН), захворювання серця, такі як ФП, збільшують ризик ускладнень у пацієнтів після МІ [212]. Наприклад, ФП, частота якої збільшується з віком і сягає 8-15% у людей старше 80 років, асоціюється з ІМІ, серцевою недостатністю, депресією, обмеженнями життєдіяльності, нижчою якістю життя, госпіталізаціями та у 1,5-3,5 рази вищим ризиком смерті [168]. Результати нещодавно проведеного в Ірландії дослідження вказують на те, що ФП можна вважати вагомим чинником розвитку немічності – стану, що пов'язаний з зниженням резервів організму, більшою вразливістю до стресорів і вищим ризиком хвороб та смерті [291]. Водночас належна увага до супутніх захворювань та ускладнень є важливою складовою якісної допомоги пацієнтам з МІ [325].

У світовій медичній літературі можна знайти чимало публікацій, присвячених ускладненням у пацієнтів з МІ, однак результати цих досліджень містять істотні розбіжності щодо частоти та видів таких ускладнень [149, 182, 212, 325]. Це можна пояснити різними розмірами вибірок (від менше 100 до понад 1000 пацієнтів), відмінними умовами та методологією збору даних (діагностичні критерії певних ускладнень, терміни від початку захворювання, тривалість спостереження, характеристики пацієнтів тощо) [185]. Наприклад, якщо дослідження проводилось у реабілітаційному центрі, то серед його учасників не було пацієнтів, які померли від ускладнень у гострому періоді МІ, а також пацієнтів, які мали незначний неврологічний дефіцит та були виписані додому [212]. Залишається предметом дискусій питання, чи мають деякі (наприклад, інфекційні) ускладнення незалежний

вплив на результати лікування інсульту або ж вони є лише маркером його тяжкості та супутньої імуносупресії [125]. Досліджень, які були проведені у країнах Центральної та Східної Європи і в яких вивчали частоту та види ускладнень у пацієнтів з МІ, а також вплив ускладнень на результати лікування МІ, поки мало [185]. Крім того, вплив соматичних ускладнень, таких як пневмонія, інфекції сечовивідних шляхів чи венозний тромбоемболізм (ВТЕ), на довгострокові результати лікування поки вивчений недостатньо [49, 212].

Патологія головного мозку має тісний зв'язок з патологією нирок, і у літературі можна знайти багато повідомлень про взаємозв'язок між порушенням функції нирок та серцево-судинними захворюваннями [158, 230]. ХХН є фактором ризику серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань [189, 230]. Більшість пацієнтів з ХХН помирають не від ХХН як такої, а від кардіоваскулярних ускладнень, зокрема третьою за частотою причиною смерті у них є МІ [151]. G. Tsagalis та співавт. продемонстрували, що у пацієнтів з гострим МІ порушення функції нирок на момент госпіталізації є провісником нових судинних подій та смерті [334]. Результати низки досліджень свідчать про те, що розрахункова ШКФ (рШКФ) <60 мл/хв./ $1,73$ м² є незалежним предиктором розвитку МІ та тяжчих його наслідків [83, 158]. Разом з тим, попри її клінічне значення, ХХН нечасто приділяють належну увагу у пацієнтів з гострими серцево-судинними та судинно-мозковими захворюваннями, і багато аспектів цієї проблеми залишаються недостатньо вивченими. Хоча визначення рівня креатиніну сироватки є відносно простим та доступним дослідженням, яке рутинно виконується при гострому МІ або гострому коронарному синдромі, у медичній документації не завжди можна знайти достатньо інформації щодо рШКФ пацієнта. Водночас, ренальна дисфункція може бути мати місце при незначному підвищенні рівня креатину і навіть при його нормальному рівні [279]. Z. Rozenbaum та співавт. дійшли висновку, що неявну ренальну дисфункцію (рШКФ <60 мл/хв./ $1,73$ м² при креатиніні у межах норми) можуть мати до 20% пацієнтів, які були госпіталізовані з гострим коронарним

синдромом. Це категорія пацієнтів підвищеного ризику, у яких ниркова недостатність негативно впливає на результати лікування і при цьому нерідко залишається нерозпізнаною [296]. Стратифікація ризику з метою виявлення пацієнтів з високим ризиком ускладнень та поганого результату лікування є важливим аспектом надання медичної допомоги, який дозволяє вносити відповідні зміни у тактику лікувальних заходів. Попри той факт, що наразі не існує специфічного лікування ренальної дисфункції з доведеною ефективністю, її виявлення має велике значення для лікування супутніх захворювань, організації спостереження та правильного добору лікарських засобів, багато з яких видаляються з організму через нирки [113].

Надійно встановлено, що гіперхолестеринемія є потужним фактором ризику ішемічної хвороби серця, а її корекція за допомогою ліків та немедикаментозних втручань дозволяє істотно знизити ризик оклюзивних коронарних захворювань [94]. Зв'язок між ліпідним профілем та МІ є значно складнішим, і низка його аспектів досі не зовсім зрозумілі [349]. Як свідчили результати мета-аналізу, вища концентрація холестерину (ХС) пов'язана з підвищеним ризиком атеросклеротичних та лакунарних ІМІ і водночас з меншою імовірністю ВМК [236]. У клінічній настанові з вторинної профілактики інсульту 2014 року було зазначено, що низький рівень ЗХ та ХС ЛПНЩ асоціюється з підвищеним ризиком ВМК [198]. Пізніше дослідники дійшли висновку, що лікування статинами перед ВМК та/або у ранньому періоді ВМК може поліпшити результати лікування [81, 84]. Крім традиційних підкласів ліпопротеїнів, таких як ЗХ, ХС ЛПНЩ та ХС ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), сучасні клінічні настанови рекомендують враховувати рівень не-ЛПВЩ холестерину (не-ЛПВЩ ХС), який не залежить від прийому їжі та рівня тригліцеридів, що робить його зручним для широкої клінічної практики [153]. Однак, попри потенційно важливу роль, не-ЛПВЩ ХС досі отримує недостатньо уваги у наукових дослідженнях та клінічній практиці. Крім того, у

міжнародній літературі можна знайти мало досліджень ліпідного профілю у пацієнтів з МІ, що були проведені у країнах Центральної та Східної Європи [184].

Існує великий обсяг даних, які свідчать, що значна гіперглікемія у ранньому періоді МІ асоціюється з несприятливим прогнозом [167, 366]. Проте деякі групи дослідників не виявили зв'язку між гіперглікемією та функціональною спроможністю у пацієнтів з ІМІ [347]. Насправді, гіперглікемія як прояв стресової реакції при гострому МІ не є сталим явищем, тому деякі дослідники наголошують на більш важливій прогностичній ролі хронічної гіперглікемії, про яку свідчить підвищений рівень глікованого гемоглобіну [234]. На відміну від вимірювання концентрації глюкози у крові натщесерце, на який може впливати багато чинників, дослідження рівня HbA1c дає уявлення про глікемію протягом попередніх 90-120 днів, що дозволяє діагностувати ЦД незалежно від наявності «стресової» гіперглікемії [102]. Відповідно, дослідження рівня HbA1c може використовуватись для виявлення ЦД або предіабету та поліпшення контролю глікемії у пацієнтів з МІ [178]. Проте роль визначення рівня HbA1c при МІ ще однозначно не визначена, і взаємозв'язок між рівнем HbA1c після госпіталізації, перебігом та результатами лікування різних підтипів МІ потребує подальших досліджень [82, 347].

1.2.5. Когнітивні та афективні розлади

Когнітивні функції, такі як мислення, судження, короткострокова пам'ять, увага та орієнтація відіграють важливу роль у відновленні функціональної спроможності пацієнтів після МІ. Значні когнітивні порушення пов'язані з гіршою повсякденною життєдіяльністю, нижчою функціональною спроможністю та вищим ризиком смерті протягом року після виписки з лікарні [328]. Разом з тим, автори одного з досліджень дійшли висновку, що когнітивні порушення у гострому періоді МІ не були незалежним предиктором функціонального статусу через 6 місяців [368]. Одним з чинників, які впливають на стан когнітивних функцій у пацієнтів з МІ є порушення системи згортання крові [3].

Депресія, що виявляється у перші три місяці після МІ, має несприятливий вплив як на функціональний стан, так і на відновлення як у короткостроковій, так і у довгостроковій перспективі. Однак наявність депресії не виключає можливості відновлення, і стан пацієнтів з депресивними розладами може значно поліпшитись. Неврологічні порушення та ППД взаємопов'язані, і тяжкість одного впливає на тяжкість іншого [2, 328].

1.2.6. Час початку реабілітаційних заходів

Кілька досліджень підтвердили зв'язок між раннім початком реабілітації та збільшенням функціональних можливостей у пацієнтів після МІ. Понад 20 років тому S. Raolucci та співавт. зазначили, що початок реабілітації у ранньому періоді МІ є «прогностичним фактором сприятливого функціонального результату лікування» [274]. Така точка зору підтверджується результатами подальших досліджень, що були проведені у Північній Америці [175, 301]. S. Horn та співавт. продемонстрували сильний зворотний зв'язок між часом від початку МІ до реабілітації та поліпшенням функціонального статусу пацієнта, навіть після внесення поправок на тяжкість МІ та складність випадку [175]. Автори наголосили, що «чим швидше пацієнт з інсультом, незалежно від його тяжкості, розпочне реабілітацію, тим краще буде результат лікування». Проте нещодавно результати дослідження A. Dromerick та співавт. суттєво вплинули на усталені погляди щодо рухового відновлення у пацієнтів після МІ. Ця група дослідників встановила, що у підгострому періоді МІ (2-3 місяці від початку захворювання) пацієнти демонстрували більш значне функціональне відновлення, ніж у гострому періоді (до 30 днів від початку захворювання) [120]. Отже, важливе питання – коли має місце максимальне відновлення у пацієнтів після МІ і який період є оптимальним для інтенсивної реабілітації – поки залишається без відповіді.

1.2.7. Обсяг (доза) та види реабілітаційної допомоги

Важливим невирішеним питанням є визначення оптимального обсягу (дозы) реабілітаційних втручань, який дозволяє досягти найкращих результатів лікування. Тривалість, інтенсивність та види реабілітаційної допомоги сильно варіюють, що ускладнює оцінку їх ефективності [98]. Понад 20 років тому у рандомізованому клінічному випробуванні було продемонстровано, що у пацієнтів з МІ додаткові 30 хвилин терапії на день протягом перших 2 тижнів від початку захворювання мають суттєві переваги [2017]. Пізніше, базуючись на даних експериментальних та клінічних досліджень, чимало дослідників дійшли висновку, що більший обсяг (вища доза) реабілітації асоціюється з клінічно значущим поліпшенням функціональної спроможності пацієнтів після МІ [95, 209, 238, 276]. Результати систематичного огляду досліджень також продемонстрували, що великий обсяг практик, пов'язаних з виконанням певних завдань, зменшує руховий дефіцит і поліпшує функціональну спроможність пацієнтів [282]. Отже почав формуватися консенсус, хоча і з деякими застереженнями, що більший обсяг (доза) реабілітаційних втручань поліпшує результати лікування осіб, які перенесли МІ. Проте автори нещодавно опублікованого кохранівського огляду, узагальнивши докази з низьким ступенем достовірності, прийшли до висновку, що збільшення часу реабілітації після МІ не призводить до значущого поліпшення базової щоденної активності чи функції верхньої та нижньої кінцівок, хоча й має невеликі переваги з точки зору зменшення рухових порушень [89]. Визначення оптимального обсягу та часу реабілітаційних втручань має велике значення для надання клінічної допомоги мільйонам людей на рік, які живуть з наслідками МІ, проте поки бракує відповідей на багато питань [221]. Отже досі не визначені оптимальні обсяги (дозы), терміни та види реабілітаційних втручань для різних категорій пацієнтів, особливо впродовж критично важливих для відновлення гострого та раннього підгострого періодів МІ [48, 89, 221, 316].

На відміну від лікарських засобів, для яких поняття дози є загально визнаним і зрозумілим (кількість діючої речовини засобу, яку необхідно прийняти для отримання бажаного ефекту, частота та тривалість його використання), вимірювання обсягу, або дози, нейрореабілітації є складним питанням. Література у галузі нейронаук та реабілітації підкреслює, що ключовим активним інгредієнтом нейрореабілітації є активні дії пацієнта, спрямовані на виконання специфічних завдань [215]. Повторне виконання складного руху може спричинити тривалі фізіологічні зміни в рухових нейронних мережах, а також зміни у моторному навчанні та рухових функціях. Загальним механізмом дії є посилення специфічних нейронних зв'язків та мереж, які неодноразово використовуються під час практик. Як було показано в експериментальних дослідженнях, послідовні практики протягом днів і тижнів сприяють поліпшенню функцій моторної системи через синаптогенез, проростання аксонів, ангиогенез і потенційно нейрогенез [267, 270]. Альтернативний підхід передбачає облік кількості хвилин активної практики [176]. Проте найпростішим та найнадійнішим способом визначення обсягу (дози) реабілітації є облік чистого часу реабілітаційних практик. Попри те, що загальний час практик не можна вважати ідеальною мірою дози реабілітації, адже він може не відображувати точної кількості чи інтенсивності рухів, це практично єдиний параметр, який послідовно документується у реабілітаційних дослідженнях [238].

Що розуміють під обсягом (дозою) втручань, коли йдеться про нейрореабілітацію? Для лікарських засобів доза описує кількість активних інгредієнтів, яка дає бажаний ефект, а також частоту та тривалість прийому певного засобу. Проблема дозування у випадку нейрореабілітації полягає у тому, що її основні компоненти: «активні інгредієнти», їх цілі та механізми дії, а також період їх напів виведення – залишаються незрозумілими [221].

Обсяг реабілітаційної допомоги можна кількісно оцінити, наприклад, як кількість повторів. Проте, зважаючи на різноманітність людських рухів, цей підхід не просто реалізувати на практиці. Крім того, при такому підході складно врахувати

зусилля для виконання певних рухів (наприклад, під вправ для зміцнення м'язів). Альтернативний підхід полягає у підрахунку «чистого часу» (кількості хвилин) активних рухів. Це може давати хороші результати у тому разі, коли втручання є тренуванням для виконання одного конкретного завдання і рівень його складності залишається незмінним. Разом з тим, якщо виконується більше одного завдання та/або алгоритми дій змінюються, то число хвилин активної терапії та кількість повторів втрачають цінність як спосіб кількісного визначення обсягу реабілітаційних втручань. Найпростішим і найпоширенішим підходом до кількісного визначення обсягу є загальний час реабілітаційних сесій (практик) [238]. Разом з тим, попри простоту та доступність цього показника, слід зазначити, що час, запланований на реабілітаційну сесію, не завжди відповідає фактичній тривалості практик, а час практик не можна вважати точним виміром хвилин активної терапії або кількості повторів. Отже, загальний час реабілітаційних сесій, імовірно, є лише приблизною оцінкою дози «активного інгредієнта», тому у цій області необхідні подальші дослідження [221].

Терміни та обсяг лікування відіграють важливу роль у відновленні рухів після МІ, проте взаємозв'язок між обсягом реабілітаційної терапії на відновленням рухової сфери є складним [225]. На сьогодні немає достатніх доказів того, що висока доза реабілітаційних втручань призводить до кращого відновлення рухової сфери [95]. Крім того, ефективність однакового обсягу реабілітаційних втручань у гострому, підгострому чи хронічному періоді МІ може суттєво відрізнятись. Результати клінічного випробування VECTORS свідчили, що висока доза рухової терапії, індукованої обмеженнями, у ранньому періоді МІ (перші 10 днів від початку захворювання) асоціювалась зі значно гіршою функцією верхньої кінцівки, ніж менш інтенсивне стандартне лікування [121]. Дані низки експериментальних досліджень вказують на те, що зони мозку, які оточують вогнище ураження, можуть бути вразливими у разі завеликих зусиль у ранньому періоді МІ [98]. У експериментах на гризунах було показано, що інтенсивна відновна терапія,

розпочата занадто рано після інсульту, може перешкоджати, а не сприяти відновленню. Наприклад, інтенсивне тренування ушкодженої кінцівки може збільшити об'єм ураження мозку, посилити ушкодження та погіршити функцію кінцівок [188]. Подібні результати були помічені в дослідженнях реабілітації людей після інсульту. У великому клінічному випробуванні AVERT (2104 пацієнтів) із застосуванням протоколу дуже ранньої мобілізації (протягом 24 годин від початку МІ) вища доза (інтенсивність) мобілізації була пов'язана зі зниженням шансів на хороший результат лікування через 3 місяці від початку захворювання [51].

Результати ще двох рандомізованих клінічних випробувань високої дози терапії у порівнянні зі звичайною її дозою у віддаленому періоді МІ свідчили про відсутність значущих відмінностей між дослідною та контрольною групами [222, 355]. Одним з можливих пояснень таких висновків є те, що обсяг реабілітаційних втручань, який використовувався у цих випробуваннях (близько 30 годин), був недостатнім для отримання бажаного результату лікування. Підтвердженням цього є протилежні результати досліджень, про які повідомили інші групи. Зокрема J. McCabe та співавт. продемонстрували, що дуже великий обсяг реабілітаційних втручань (близько 300 годин) дозволяє значно поліпшити функцію верхньої кінцівки у віддаленому періоді МІ [249]. У свою чергу, N. Ward та співавт. також продемонстрували, що висока доза терапії (90 годин практик) дозволяє суттєво поліпшити функцію верхньої кінцівки у віддаленому періоді після МІ (медіана – 18 місяців) [348]. Отже результати цих досліджень вказують на те, що значний обсяг реабілітаційних втручань (імовірно, не менше ніж 60-90 годин) може суттєво поліпшити функціональну спроможність пацієнтів навіть у хронічному періоді МІ [98]. Були також продемонстровані переваги інтенсивних логопедичних занять (22-30 годин практик протягом 3-4 тижнів) для поліпшення мовних функцій [72, 147]. Великий обсяг логопедичних практик (90 годин протягом 3 тижнів) асоціювався зі значним поліпшенням низки показників мовних функцій у віддаленому періоді після МІ [233].

Важливими також є види реабілітаційних втручань. Наприклад, результати дослідження Locomotor Experience Applied Post-Stroke (LEAPS) не підтвердили гіпотезу про те, що тренування на біговій доріжці з підтримкою ваги тіла (як у гострому, так і підгострому періоді МІ) мають переваги у порівнянні з домашньою реабілітацією. Дані цього дослідження також вказували на те, що група, яка почала лікування раніше, досягла плато відновлення швидше, ніж група, яка розпочала реабілітацію пізніше, хоча значущих відмінностей за кінцевою точкою між двома групами не було [124].

Отже, поки немає єдиної думки щодо оптимальної тактики нейрореабілітаційних втручань для досягнення якомога кращого відновлення у різних категорій пацієнтів після МІ. Більшість рандомізованих клінічних випробувань реабілітаційних втручань у пацієнтів після МІ продемонстрували обмежену ефективність щодо відновлення порушених функцій [120]. Цілком можливо, що найбільш ефективна доза реабілітаційних втручань змінюється в межах сприятливого періоду і що використання різних обсягів інтенсивного рухового тренування у різні періоди відновлення після МІ може додатково поліпшити результати лікування [120]. Як зазначено вище, згідно з результатами клінічного випробування AVERT, менший обсяг реабілітаційних втручань у найгострішому періоді МІ асоціюється з кращими результатами лікування [51]. У віддаленому (хронічному) періоді, навпаки, може бути корисною більша доза терапії, щоб з'ясувати, чи можливо використати залишкову пластичність, коли відновлення, здається, досягло рівня плато [224]. Був досліджений широкий спектр стратегій реабілітації для покращення відновлення, однак їх значущі переваги у порівнянні з традиційною міждисциплінарною терапією поки не доведені [225, 316].

1.3. Оцінювання та прогнозування неврологічного та функціонального відновлення у пацієнтів з МІ

Більше 20 років тому van der Putten та співавт. наголосили, що оцінювання результатів лікування неврологічних захворювань є центральним компонентом визначення терапевтичної ефективності і, таким чином, ширшого впровадження медичної допомоги, що ґрунтується на доказах [338]. В цьому контексті великого значення набуває визначення специфічних результатів лікування МІ, які піддаються кількісному оцінюванню (вимірюванню) [35, 299].

Щоб надійно визначати ефективність певних лікувальних втручань, необхідні стандартизовані засоби, що дозволяють кількісно оцінювати результати лікування і надавати змістовні відповіді на клінічні питання. У випадку гострих станів, які можуть мати різний перебіг і впливати на численні органи та системи організму людини, таких як інсульт, вибір методів оцінювання результату лікування стає складним завданням [160].

1.3.1. Кількісне оцінювання (вимірювання) наслідків МІ

Оцінювання результатів лікування МІ є одним з ключових компонентів встановлення його безпеки та ефективності і, таким чином, ширшого впровадження медичної допомоги, що ґрунтується на наукових свідченнях (доказової клінічної практики). У 1980 році ВООЗ запропонувала концепцію різних рівнів (вимірів) впливу захворювання, що отримала назву Міжнародна класифікація порушень, інвалідності та гандикапу і у подальшому перетворилась на Міжнародну класифікацію функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я (МКФ). Згідно з останніми рекомендаціями щодо використання МКФ, результати лікування можуть оцінюватись у трьох вимірах (доменах): структура/функції частини тіла (порушення), повсякденна активність (обмеження життєдіяльності) та участь (перешкоди для виконання соціальних ролей) [358].

Деякі показники організму, такі як зріст, температура або маса тіла, можуть бути безпосередньо виміряні, проте у медицині зустрічається багато явищ та станів, які можуть бути охарактеризовані лише побічно, за окремими проявами чи ознаками (наприклад, обмеження життєдіяльності, якість життя чи когнітивні функції). Для кількісної оцінки цих станів необхідні методи конвертації їх проявів у числові значення, які можуть бути прийняті за вимірювання [170].

З точки зору пацієнтів, найбільш несприятливими наслідками МІ є не неврологічні порушення як такі, а обмеження життєдіяльності та неспроможність виконувати колишню соціальну роль [107]. Серйозний недолік класичного неврологічного статусу полягає у тому, що його складові мають неоднакове значення для оцінки прогнозу та вибору тактики лікувальних заходів. Найбільш тісний зв'язок з віддаленими наслідками при МІ мають початковий рівень свідомості, сила м'язів кінцівок, парез погляду, звуження полів зору та мовні функції. Разом з тим, прогностична значущість сухожильних рефлексів, больової чутливості та когнітивних функцій на момент госпіталізації є значно нижчою [11, 195, 256]. У зв'язку з цим до сучасних оціночних шкал інсульту були включені переважно ті показники, які мають найбільшу прогностичну цінність [6, 244].

Сучасні концепції обмежень життєдіяльності наголошують на варіабельності та динамічності взаємозв'язків між патологічними змінами, порушеннями функцій тіла, активною діяльністю та участю у соціальних процесах [187]. У цьому контексті великого значення набуває визначення специфічних результатів лікування МІ, які піддаються кількісному оцінюванню (вимірюванню). Зважаючи на широкий спектр неврологічних порушень та функціональних обмежень, які спостерігаються у пацієнтів після інсульту, з метою оцінювання ступеня відновлення найчастіше використовують оціночні шкали – клініметричні інструменти, що використовуються кількісної оцінки клінічних явищ чи станів [6, 195]. Оціночні шкали дозволяють кількісно оцінювати (вимірювати) неврологічний дефіцит та його вплив на різні аспекти повсякденної життєдіяльності пацієнта, а

також відслідковувати зміни, які відбулися протягом певного проміжку часу, що особливо корисно під час реабілітації. Можливість описувати відновлення у пацієнтів після інсульту з використанням загальноприйнятих шкал поліпшує взаєморозуміння між представниками різних спеціальностей і дозволяє порівнювати результати лікування та ефективність різних моделей стаціонарної допомоги при інсульті [160]. До категорії шкал, які оцінюють на рівні структури/функціонування (порушень), відносять NIHSS, MMSE, HADS, PHQ-9, MMSE та MoCA. У свою чергу ІБ, ШРБ, ФКХ, мШР, РМІ та тест "Встати і піти" з обліком часу (timed 'Up-and-Go') використовуються для оцінювання рівня (домену) активності та повсякденної життєдіяльності. Відомо, що оцінки за шкалами повсякденної життєдіяльності мають тісніший зв'язок з рівнем незалежності від сторонньої допомоги, ніж окремі види неврологічного дефіциту [219].

Ще у 1994 році L. Kalra та A. Fowle наголосили, що численність різноманітність шкал ускладнюють змістовні порівняння і було б доцільно обрати комбінацію з невеликої кількості валідних оціночних інструментів, яка дозволить здійснювати інтегративне оцінювання відновлення [191]. Останнім часом були зроблені кілька спроб запропонувати певний набір оціночних інструментів, що є необхідним і достатнім при МІ, втім дотепер немає консенсусу, які саме засоби оцінювання і в які терміни слід використовувати у повсякденній клінічній практиці [78, 214, 299, 346].

1.3.2. Шкала інсульту Національних інститутів здоров'я

Шкала інсульту Національних інститутів здоров'я (NIHSS) є інструментом, який дозволяє кількісно оцінити ключові неврологічні порушення у пацієнтів з МІ [6, 73]. NIHSS розроблялася як шкала стандартизованої оцінки тяжкості МІ в багатоцентрових клінічних випробуваннях, але надалі шкала завоювала велику популярність у дослідників та клініцистів через високу надійність [243]. У середині 1990-х років NIHSS була сертифікована в США як офіційний інструмент для оцінки

тяжкості МІ у клінічній практиці та наукових дослідженнях [244]. NIHSS відповідає більшості критеріїв ідеальної шкали інсульту, і тепер вона стала міжнародним стандартом для оцінки тяжкості неврологічного дефіциту при МІ [195]. Шкала складається з 15 розділів, включаючи рівень свідомості, рух очних яблук, поля зору, функції м'язів, силу м'язів кінцівок, больову чутливість, координацію рухів кінцівок, мовлення, артикуляцію та сприйняття [243]. Незважаючи на те, що спочатку NIHSS була призначена для клінічних випробувань, згодом вона стала широко застосовуватись у повсякденній клінічній практиці при виборі тактики лікувальних заходів та плануванні виписки [307, 360].

Валідність NIHSS як інструменту для оцінки тяжкості МІ та прогнозу захворювання була багаторазово підтверджена результатами досліджень [243]. Оцінка за NIHSS є вагомим предиктором короткострокових та довгострокових результатів лікування МІ [307, 308]. Якщо початкова сума балів NIHSS ≤ 5 , ймовірність відмінного 90-денного результату лікування та виписки додому перевищує 80%, тоді як при початковій NIHSS = 6–13 балів, імовірно, буде потрібна тривала реабілітація в стаціонарі. Якщо ж при надходженні NIHSS ≥ 14 балів, висока ймовірність стійкої інвалідності, а при NIHSS ≥ 20 балів найімовірнішим наслідком є смерть або залежність від сторонньої допомоги [186, 307]. NIHSS ≤ 8 балів при інфаркті мозку в каротидному басейні та NIHSS ≤ 5 балів при ішемічному інсульті у вертебробазиллярному басейні дозволяють прогнозувати гарний 90-денний результат (оцінка за мШП ≤ 2 бали) з безпомилковістю понад 80% [304]. Результати недавнього аналізу даних більш ніж 33 тис. пацієнтів у США свідчили, що при гострому ішемічному інсульті існує пряма залежність між вихідною оцінкою за NIHSS та 30-денною летальністю. Так, за NIHSS = 0-7 балів летальність протягом 1 місяця від початку хвороби становила 4,2%, за NIHSS = 8–13 б. – 13,9%, при NIHSS = 14-21 б. – 31,6%, а за NIHSS ≥ 22 б. – 53,5% [138].

У різних дослідженнях використовували різні порогові рівні загальної оцінки за NIHSS як критерії для визначення легкого, помірної тяжкості, важкого та дуже

тяжкого МІ. Один з варіантів такої класифікації МІ за тяжкістю передбачає, що сума балів становить 0-4, 5-13, 14-20 та ≥ 21 відповідно [307].

1.3.3. Модифікована шкала Ренкіна

Впродовж багатьох років як у терапевтичних дослідженнях, так і у клінічній практиці успішно використовують інструменти, які дають цілісне уявлення про тяжкість обмежень життєдіяльності у пацієнтів після МІ, такі як мШР [108, 290]. Ця шкала була розроблена як інструмент, що дозволяє надійно оцінити загальну ступінь неповноправності та потребу у сторонній допомозі у пацієнтів після МІ [214, 285, 346]. Шкала є надійною, має підтвержену валідність і найчастіше серед усіх шкал використовується у клінічних випробуваннях методів лікування МІ [286]. У низці досліджень були продемонстровані переваги мШР у порівнянні з іншими функціональними шкалами, проте цей інструмент також має свої обмеження, особливо при використанні у пацієнтів з гострим МІ протягом такого короткого періоду, як від моменту госпіталізації до виписки з лікарні [119]. Попри те, що, в ідеалі, оцінювання за мШР слід виконувати після повернення пацієнта до звичайної для нього життєдіяльності, якщо це практично неможливо, у наукових дослідженнях та клінічній практиці нерідко проводять порівняння функціонування пацієнта до та після МІ на момент огляду [56, 195, 248].

Модифікована шкала Ренкіна – це порядкова шкала, згідно з якою тяжкість обмежень життєдіяльності (інвалідності) оцінюють по наростанню від 0 балів (повна відсутність будь-яких симптомів, що з'явилися внаслідок інсульту) до 5 балів (пацієнт прикутий до ліжка і потребує постійного догляду), тоді як 6 балів означають смерть пацієнта. У багатьох дослідженнях результат лікування інсульту в залежності від оцінки за мШР дихотомічно поділяли на добрий (мШР=0-2 бали) та поганий (мШР=3-6 балів), а в деяких клінічних випробуваннях також виокремлювали відмінний результат лікування (мШР=0-1 бал) [56, 108, 155, 329].

Разом з тим, було встановлено, що клінічне значення має зменшення оцінки за мШР на 1 або більше балів у порівнянні з початковою [119, 180, 351].

1.3.4. Індекс Бартел

ІБ є надійним засобом для оцінювання функціонального стану та базової щоденної активності у пацієнтів після МІ, зокрема тих, що потребують стаціонарної реабілітації [344, 351]. З часом ІБ став найбільш популярнішою шкалою для оцінювання щоденної активності у нейрореабілітації і другою за частотою використання у клінічних випробуваннях при МІ [248, 287]. У літературі можна знайти різні порогові значення ІБ, зокрема оцінки менш ніж 40 балів зазвичай розглядаються як свідчення повної залежності від сторонньої допомоги у повсякденному житті, а оцінки більш як 85 балів — як ознака незалежності або мінімальної потреби у сторонній допомозі, яку можна отримати у соціумі [118]. Проте дихотомічний поділ оцінок не завжди є придатним, адже однакова сума балів за оціночною шкалою може мати зовсім різне клінічне значення залежно від віку, тяжкості захворювання чи виду ураження. Для правильної інтерпретації результатів досліджень велике значення має різниця між оцінками через певний проміжок часу. Найменше поліпшення, яке пов'язане з відчутною перевагою для пацієнта, отримало назву мінімальна клінічно значуща різниця. Крім того, статистична значущість відмінностей залежить від розміру вибірки, тому навіть значущі відмінності між великими групами не завжди мають клінічне значення [250]. Мінімальна клінічно значуща різниця між оцінками для 100-бального варіанту ІБ у пацієнтів з МІ становить 10 балів [177].

1.3.5. Функціональна класифікація ходьби

Останнім часом для оцінки ходи широко використовується ФКХ, що була розроблена у Массачусетській загальній лікарні (Massachusetts General Hospital) і вперше описана М. Holden та співавт. у 1980-х роках. У ФКХ розрізняють 6

категорій або рівнів ходьби, від найгіршого, що оцінюється у 1 бал (не здатен ходити), до найліпшого, за який нараховується 6 балів (ходить незалежно по рівних та нерівних поверхнях) [172, 173]. Пізніше інші дослідники продемонстрували, що FAS є надійним інструментом і має хорошу чутливість та специфічність у пацієнтів з МІ [8, 253].

1.3.6. Сучасні шкали для виявлення та оцінювання тяжкості когнітивних порушень у пацієнтів з МІ

ПКП здебільшого стосуються таких доменів, як мова, виконавчі функції, пам'ять, увага та зорово-просторове сприйняття, але через неоднорідність клінічних фенотипів та механізмів судинних уражень головного мозку виявлення та оцінка цих порушень може виявитись непростим завданням [150, 311]. Використання «золотого стандарту» для виявлення когнітивних порушень (комплексного нейропсихологічного тестування) у пацієнтів після МІ далеко не завжди можливе, тому у клінічній практиці для скринінгу щодо ПКП найчастіше використовують швидкі та прості у використанні оціночні інструменти, такі як Міні-шкала для оцінки психічного статусу (MMSE) та Монреальський когнітивний тест (MoCA) [144, 208, 343].

Шкала MMSE була розроблена М. Folstein та співавт. у 1970-х рр. для кількісної оцінки когнітивних порушень та документування їх змін з часом [137]. Спочатку призначенням цього інструменту було виявлення деменції при психічних захворюваннях, однак пізніше його почали широко використовувати у різних категорій пацієнтів. MMSE є валідним інструментом для скринінгу щодо ПКП, особливо якщо вони досягають помірної тяжкості чи тяжкого ступеня [68]. Втім пізніше деякі дослідники поставили під сумнів придатність MMSE для скринінгу щодо ПКП, особливо при гострому МІ [319]. Традиційно ознакою когнітивних порушень вважається загальна оцінка менше 24 балів з 30 [364]. Проте є повідомлення, що при цій точці відсікання MMSE має недостатню чутливість [101].

О. Godefroy та співавт. наголошують, що у порівнянні з нейропсихологічним дослідженням оптимальну чутливість та специфічність скринінгу щодо ПКП за допомогою MMSE забезпечує точка відсікання менше 25 балів [148]. У Посібнику для клініцистів з реабілітації після інсульту (Stroke Rehabilitation Clinician Handbook) наголошується, що при використанні MMSE оцінка менше 25 балів з 30 свідчить про когнітивні порушення, які можуть бути помірно тяжкими (18-24 бали) чи тяжкими (0-17 балів) [326]. Основним недоліком MMSE вважається недостатня чутливість щодо легких когнітивних порушень, а також щодо порушень виконавчих функцій та типових для уражень правої півкулі зорово-просторових розладів [220].

Відповідно, МоСА був розроблений як скринінговий інструмент передусім для виявлення легких когнітивних порушень [259]. Якщо пацієнт набирає за МоСА менше 26 балів з 30 можливих, це вважається ознакою когнітивних порушень [171]. Y. Dong та співавт. дійшли висновку, що МоСА переважає MMSE у виявленні ПКП [117]. З іншого боку, деякі дослідники вважають, що МоСА поки недостатньо протестований при різних неврологічних захворюваннях, зокрема у пацієнтів з ПКП [148, 314]. В цілому, обидва інструменти можуть успішно використовуватись у пацієнтів з МІ для виявлення ПКП різної тяжкості, але їх результати не слід вважати взаємозамінними [101, 220, 326]. Можливості підвищення чутливості та специфічності інструментів для скринінгу щодо ПКП у різні періоди захворювання потребують подальших досліджень [5, 38, 293].

1.3.7. Сучасні шкали для виявлення та оцінювання тяжкості афективних порушень у пацієнтів з МІ

Діагностика афективних порушень у пацієнтів з МІ часто є непростим завданням. Деякі прояви МІ, такі як монотонність мовлення (апрозодія), абулія, апатія, емоційна лабільність, псевдобульбарні порушення (напади насильницького плачу), психо-моторна загальмованість чи постійне відчуття втоми, можуть

ускладнювати виявлення ПД, а тяжка афазія нерідко ставить під сумнів можливість оцінювання афективних порушень. Відповідно, для вчасного розпізнання та лікування ПД та ПТР необхідно мати високу настороженість і проводити регулярний скринінг, проте досі невідомо, які оціночні інструменти є найліпшими для їх оцінювання у пацієнтів з МІ. Є повідомлення, що Шкала депресії Центра епідеміологічних досліджень (Center of Epidemiological Studies-Depression Scale), Шкала оцінки депресії Гамільтона (Hamilton Depression Rating Scale), HADS та PHQ-9 є оптимальними засобами для скринінгу та оцінювання тяжкості ПД [2, 220, 331]. N. Meader та співавт. дійшли висновку, що при використанні у гострому періоді МІ найвищу чутливість мала Шкала оцінки депресії Гамільтона, а найвищу специфічність – загальна сума балів HADS, проте у підгострому та подальших періодах МІ найвищу позитивну прогностичну цінність мали Шкала депресії Центра епідеміологічних досліджень та HADS [251]. Автори наукової заяви АНА/ASA щодо ПД зазначають, що Шкала депресії Центра епідеміологічних досліджень, Шкала оцінки депресії Гамільтона та PHQ-9 мають достатню чутливість для виявлення ПД [331]. У канадських рекомендаціях щодо найкращих практик при МІ міститься рекомендація проводити скринінг щодо ПД та ПТР у всіх пацієнтів з МІ, які можуть бути оцінені, у різні періоди захворювання з використанням валідних оціночних інструментів, таких як Геріатрична шкала депресії (Geriatric Depression Scale), PHQ-9, HADS та Геріатрична анкета щодо тривожності (Geriatric Anxiety Inventory) [220].

PHQ-9 – це шкала для самооцінки депресії з дев'яти пунктів, за допомогою якої оцінюється вираженість 9 загальновизнаних проявів депресії [210]. Загальна оцінка варіює від 0 до 27 балів. Інтерпретація суми балів зазвичай відбувається наступним чином: 0-4 бали – симптоми депресії відсутні, 5-9 балів – легка, 10-14 балів – помірна, 15-19 балів – помірно тяжка і 20-27 балів – тяжка депресія [211]. У різних дослідженнях використовували різні точки відсікання для PHQ-9. Результати мета-аналізу досліджень, який провели L. Manea та співавт., свідчили,

що оптимальна точка відсікання PHQ-9 для діагностики важкого депресивного розладу лежить між 8 та 11 балами [246]. Проте найкращою точкою відсікання у пацієнтів з МІ слід вважати ≥ 10 балів [109]. N. Meader та співавт. підтвердили валідність PHQ-9 і зазначили, що при виявленні ПД інструмент має чутливість 86% і специфічність 79% [251]. Пізніше Т. Trotter та співавт. поставили під сумнів достатню чутливість та специфічність PHQ-9 у пацієнтів після МІ і наголосили на необхідності подальших досліджень [333]. Отже PHQ-9 є надійним засобом для скринінгу щодо депресії у неврологічних пацієнтів, проте необхідні подальші дослідження, щоб уточнити оптимальні точки відсікання та підтвердити її валідність у перекладі на різні мови [322].

HADS була спеціально розроблена для оцінювання депресивних та тривожних розладів у стаціонарних пацієнтів непсихіатричних відділень і не містить жодного питання про соматичні симптоми, щоб уникнути плутанини з соматичними захворюваннями. Шкала складається з двох субшкал – HADS-D для депресії та HADS-A для тривожних розладів, – кожна з яких складається з 7 питань. Пацієнт має оцінити вираженість симптомів протягом останніх 7 днів від 0 (відсутні) до 3 балів (максимальні порушення). Оцінка 8-10 балів у кожній з субшкал вважається граничною, а ≥ 11 балів – ознакою відповідного розладу. Для суми балів HADS (HADS-T + HADS-A) відповідні значення становлять 15-18 балів та ≥ 19 балів [367]. I. Bjelland та співавт. підтвердили валідність HADS у стаціонарних пацієнтів і дійшли висновку, що шкала має чутливість та специфічність близько 80% як для депресії, так і для тривожних розладів у разі використання рекомендованої точки відсікання ≥ 8 балів для обох субшкал [65]. Однак результати подальших досліджень у пацієнтів після МІ свідчили, що у них можуть бути більш придатними нижчі точки відсікання (4-7 балів HADS-A і 4-8 балів для HADS-D) [298]. Як PHQ-9, так і HADS вважаються придатними для використання у пацієнтів після МІ без важкої афазії [220, 336].

1.3.8. Прогнозування ступеня неврологічного, функціонального та когнітивного відновлення після МІ

Прогноз щодо відновлення рухових, чутливих, мовних та когнітивних порушень у пацієнтів після МІ дозволив би полегшити вибір ефективних індивідуальних стратегій лікування [275]. Раннє прогнозування результатів лікування має важливе значення з кількох міркувань. По-перше, для полегшення прийняття рішень щодо тактики лікувальних заходів у гострому періоді МІ. По-друге, для встановлення реалістичних та досяжних цілей реабілітації. По-третє, для належного планування виписки, включаючи передбачення потреби у спеціальному медичному обладнанні, модифікації будинку та підтримці з боку громади. Зрештою, прогноз може використовуватись у нерандомізованих дослідженнях для корекції варіабельності випадків і в контрольованих клінічних випробуваннях як один з критеріїв відбору [216, 264, 302].

З огляду на обмежену тривалість перебування у стаціонарі, знання про те, які характеристики пацієнта при надходженні дозволяють прогнозувати здатність ходити без сторонньої допомоги під час виписки, а також про фактори, що впливають на відновлення самостійної ходьби, були б корисними як для членів мультидисциплінарної команди, так і піклувальників та платників [66, 129, 283]. Зростає інтерес до використання демографічних, клінічних та неврологічних змінних для прогнозування функціональних результатів лікування після МІ [317]. Однак повідомлень про незалежні предиктори ступеня відновлення усього спектру порушених функцій та результатів лікування у пацієнтів після МІ поки мало [163].

Передбачити результати лікування у медицині важко. Особливо складним є прогнозування функціональних результатів лікування після МІ, враховуючи складну взаємодію між факторами, що пов'язані з МІ (наприклад, тяжкість і підтип інсульту), супутніми захворюваннями (наприклад, ЦД, ФП чи ХХН) та отриманим лікуванням [302]. Наприклад, точна оцінка прогнозу відновлення рухових функцій

у окремого пацієнта є складним завданням [315]. Результати деяких попередніх досліджень свідчать, що навіть досвідчені та кваліфіковані спеціалісти погано передбачають результати лікування МІ. Зокрема G. Ntaios та співавт. продемонстрували, що більше половини оцінок щодо прогнозу, які зробили фахівці з проблеми інсульту, виявилися неточними або помилковими [265]. Зважаючи на те, що складні і недостатньо вивчені когнітивні процеси, на яких ґрунтується оцінка прогнозу пацієнта, можуть зазнавати впливу упередженості та систематичних похибок, для прийняття важливих рішень рекомендовано використовувати прогностичні моделі, що розроблені на основі фактичних даних [140, 288]. Застосування прогностичних моделей для оцінювання імовірності тих чи інших функціональних результатів лікування у пацієнтів з МІ досі є обмеженим через недостатню кількість досліджень великих когорт пацієнтів та відсутність достатньої зовнішньої валідації розроблених моделей [58]. Хоча цінність такого прогнозування не викликає сумнівів, поки не розроблено жодної моделі, яка була б придатна для використання у широкій клінічній практиці в різних періодах захворювання [295].

Висновки до розділу 1:

1. Проведено пошук та аналіз публікацій про клінічні дослідження, що були присвячені проблемі наслідків МІ, які обумовлені інтрапаренхіматозними вогнищевими ураженнями головного мозку, а також вивченню чинників, що впливають на неврологічне, функціональне та когнітивне відновлення у пацієнтів з МІ та сучасним підходам до оцінювання та прогнозування динаміки та ступеня відновлення.
2. Попри значні досягнення у лікуванні ІМІ у найгострішому періоді, що можуть суттєво поліпшувати загальний результат лікування, у більшості пацієнтів, які вижили після МІ, відновлення порушень зазвичай буває неповним, і

залишаються серйозні наслідки (неврологічні, функціональні, когнітивні та афективні порушення, що негативно впливають на якість життя).

3. Відновне лікування та реабілітація сприяють поліпшенню функціональної спроможності, відновленню активності, незалежності від сторонньої допомоги та участі у соціальному житті.
4. На ступінь та швидкість неврологічного, функціонального та когнітивного відновлення пацієнта після МІ впливає низка чинників, зокрема початкова тяжкість МІ, вік та стать пацієнта, супутні захворювання та ускладнення, організація стаціонарного лікування, інтервал до початку реабілітаційних заходів та обсяг реабілітаційної допомоги.
5. Для впровадження найбільш ефективних терапевтичних стратегій необхідно проводити комплексне кількісне оцінювання наслідків та специфічних результатів лікування МІ.

Матеріали цього розділу представлені у 14 публікаціях [2, 5-9, 11-13, 22, 36, 37, 133, 247].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Умови проведення дослідження

Дослідження було проведене в ІЦ, що є стаціонарним відділенням багатoproфільної університетської лікарні – медичного центру «Універсальна клініка "Оберіг"». ІЦ був створений і функціонує відповідно до принципів ІБ. Допомогу пацієнтам ІЦ надає мультидисциплінарна команда фахівців, що складається з лікарів (невропатологи, анестезіологи, кардіологи, ендокринологи, нейрохірурги, психіатри, урологи, терапевти, ортопеди, хірурги), медичних сестер, фізичних терапевтів, ерготерапевтів, логопедів та психологів. Діагностичні та лікувальні заходи в ІЦ проводяться згідно галузевими стандартами в охороні здоров'я та рекомендаціями адаптованих вітчизняних та провідних закордонних клінічних настанов. Обов'язкові складові медичної допомоги пацієнтам ІЦ включають огляд лікаря-невропатолога, первинне оцінювання медичною сестрою (зокрема скринінг щодо порушень ковтання, ризик виникнення пролежнів та ризик падіння), первинне оцінювання фізичним терапевтом (рухова сфера та мобільність), первинне оцінювання ерготерапевтом (самообслуговування та ступінь залежності від сторонньої допомоги у повсякденному житті) та первинне оцінювання логопеда (тяжкість порушень функцій мови, ковтання та артикуляції).

У кожного пацієнта було проведене необхідне первинне обстеження, що включало нейровізуалізацію (МСКТ та/або МРТ), візуалізацію церебральних артерій (МСКТА або МРА екстракраніальних та інтракраніальних судин з контрастним підсиленням), дослідження серця (ЕКГ у 12 відведеннях, трансторакальна ехокардіографія, тривалий моніторинг серцевого ритму) та набір лабораторних досліджень (клінічний аналіз крові, рівень глюкози, глікованого гемоглобіну, СРБ, електролітів сировотки, печінкові та ниркові проби, коагулограма, ліпідограма, клінічний аналіз сечі), а також у разі потреби

церебральна катетерна ангіографія, трансезофагеальна ехокардіографія, клінічне та мікробіологічне дослідження цереброспинальної рідини, крові та сечі, лабораторні тести для виявлення системних захворювань сполучної тканини, інфекційних захворювань, вроджених та набутих тромбофілій та генетичних хвороб. Усі учасники дослідження були проконсультовані кардіологом та, у разі відповідних показань, іншими спеціалістами. На підставі анамнезу, неврологічного огляду та результатів додаткових досліджень згідно з даними літератури та власним клініко-діагностичним алгоритмом лікуючий лікар-невропатолог визначав підтип ІМІ та формував стратегію лікування та вторинної профілактики. Якщо стан пацієнта був стабільним, не пізніше 48 годин з моменту госпіталізації в ІЦ проводилось початкове оцінювання і розпочиналась міждисциплінарна реабілітація силами мультидисциплінарної реабілітаційної команди (фізичні терапевти, ерготерапевти та логопеди). Реабілітаційні заходи здійснювались відповідно до спільно визначених цілей і характеризувались достатній обсягом (як правило, не менше 30 хвилин кожного з видів практик, яких потребував пацієнт: фізична терапія, ерготерапія, механотерапія, логопедичні заняття). Пацієнти, які не мали протипоказань, зазвичай отримували 2-3 години реабілітаційних сесій у робочі дні та додатково 1 годину реабілітаційних сесій у суботу.

2.2. Критерії відбору пацієнтів та дизайн дослідження

Критеріями включення до дослідження були клінічний діагноз МІ, який був підтверджений результатами нейровізуалізації, госпіталізація в ІЦ у період з 10 лютого 2010 року до 30 вересня 2018 року, достатній обсяг даних пацієнта у базі даних.

Критеріями виключення з дослідження були тривалість госпіталізації в ІЦ менше 3 діб, субарахноїдальний крововилив внаслідок розриву аневризми або тяжкі супутні захворювання, що істотно впливали на тактику та результати лікування (зокрема пізні стадії злоякісних новоутворень з віддаленими метастазами,

термінальна ниркова недостатність, гострі та хронічні гематологічні захворювання, незрошені переломи кісток, контрактури, ампутації, кахексія, інфекційний ендокардит, сепсис), а також ревазуляризаційні втручання (системний тромболізис та/або механічна тромбектомія) при ІМІ, відкрите хірургічне втручання (наприклад, видалення ВМК або декомпресійна гемікраніектомія), тривала штучна вентиляція легень або смерть пацієнта в ІЦ.

За дизайном проведене дослідження було ретроспективним обсерваційним дослідженням, що складалось з десяти етапів.

I етап – це загальна характеристика всіх пацієнтів (n=852), які були включені до дослідження (розподіл пацієнтів за статтю, віковими групами, підтипами ІМІ відповідно до розробленого алгоритму, тяжкістю МІ згідно з загальними оцінками за NIHSS, частотою ураження судинних басейнів, основними видами неврологічного дефіциту, ступенем порушень базової щоденної активності за ІБ, тяжкістю обмежень життєдіяльності за мШР, профілем СФР, періодом МІ на момент госпіталізації та тривалістю стаціонарного лікування в ІЦ).

II етап був спрямований на аналіз профіля СФР (АГ, ЦД, ФП, гіперліпідемія, куріння, ожиріння, зловживання алкоголем, МІ в анамнезі, МІ у батьків) у пацієнтів з ІМІ (N=612), зокрема з урахуванням підтипів ІМІ та ступеня контролю СФР у різні періоди МІ.

III етап був присвячений дослідженню рівнів глікованого гемоглобіну (N=524), рШКФ (N=360) та ліпідного профілю (N=502) пацієнтів та аналізу їх зв'язку з віком, статтю, СФР, періодом та тяжкістю МІ, а також неврологічним та функціональним відновленням в ІЦ у різні періоди МІ.

IV етап передбачав визначення частоти основних неврологічних та соматичних ускладнень у учасників дослідження з різними підтипами МІ (N=539), а також встановлення незалежних провісників розвитку соматичних ускладнень і зокрема їх найтяжчих видів (пневмонії та ВТЕ) під час стаціонарного лікування в ІЦ у різні періоди МІ.

V етап охоплював визначення частоти та тяжкості ПКП після госпіталізації та перед випискою з ІЦ (N=399), згідно з загальними оцінками за MMSE та MoCA, а також аналіз зв'язків ПКП з підтипами ІМІ та періодом МІ, а також встановлення незалежних провісників збереження значущих ПКП на момент виписки з ІЦ.

VI етап був спрямований на визначення частоти та тяжкості афективних порушень (ПД та ПТР) у пацієнтів з МІ (N=200) на момент виписки з ІЦ, згідно з загальними оцінками за PHQ-9 та за субшкалами HADS (HADA-A та HADS-D), а також аналіз зв'язків постінсультних афективних порушень з віком та статтю пацієнтів, підтипами ІМІ, тяжкістю МІ (загальна оцінка за NIHSS), функціональним статусом (загальні оцінки за ІБ та мШР), тяжкістю ПКП (загальні оцінки за MMSE та MoCA) та періодом МІ. Крім того, були встановлені незалежні провісники збереження клінічно значущої ПД на момент виписки з ІЦ.

VII етап був присвячений аналізу впливу характеристик пацієнта на ризик збереження потреби у сторонній допомозі і встановленню незалежних провісників неповного відновлення базової щоденної активності, згідно з прикінцевою оцінкою за ІБ (N=677), і збереження обмежень життєдіяльності та потреби у сторонній допомозі, відповідно до підсумкової оцінки за мШР (N=764), у пацієнтів після МІ шляхом проведення однофакторного та багатфакторного аналізу, також визначенню незалежних провісників відсутності значного збільшення функціональної спроможності (зменшення оцінки з мШР на ≥ 2 бали та збільшення оцінки за ІБ на ≥ 50 балів у порівнянні з початковою) впродовж стаціонарного лікування в ІЦ.

VIII етап передбачав оцінювання впливу неврологічних, функціональних та когнітивних характеристик пацієнта на ризик відсутності відновлення ходьби без сторонньої допомоги і встановлення незалежних провісників відновлення самостійної ходьби (оцінка за ФКХ=5-6 балів) у пацієнтів з МІ у різні періоди захворювання (N=442).

IX етап був сконцентрований на оцінюванні впливу періоду захворювання та обсягу реабілітаційної допомоги (часу терапії) поза межами гострого періоду у пацієнтів з МІ (N=290), що спричинив тяжкі обмеження життєдіяльності (початкова оцінка за мШП =4-5 балів).

X етап мав на меті розробку системи інтегрального міждисциплінарного оцінювання наслідків МІ у багатовимірному просторі (N=852), яка може використовуватись для комплексного оцінювання результатів лікування МІ з урахуванням неврологічних, функціональних, когнітивних та афективних порушень.

Схему етапів дослідження наведено на рис 2.1.

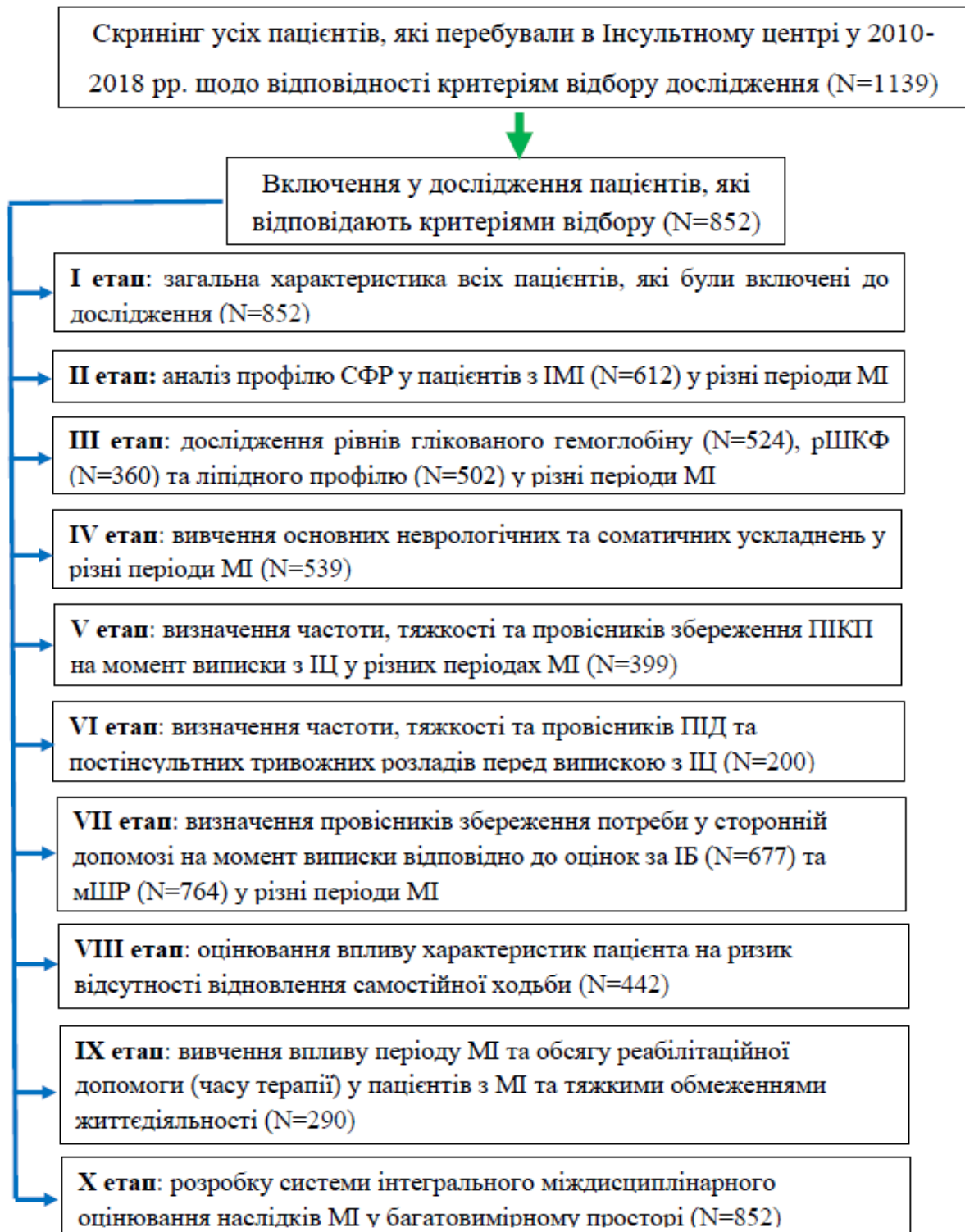


Рисунок 2.1. Схема етапів клінічного ретроспективного обсерваційного дослідження пацієнтів з МІ у різні періоди захворювання.

2.3. Набір показників, що були зібрані та проаналізовані

Певний набір даних кожного пацієнта був внесений його лікуючим лікарем у базу даних (госпітальний реєстр). Показники, які підлягали документуванню та внесенню у базу даних, включали вік та стать пацієнта, тип та підтип МІ, локалізацію інфаркту мозку, преморбідну оцінку за мШПР, СФР (АГ, ФП, ЦД, гіперліпідемія, МІ в анамнезі, куріння, зловживання алкоголем, ожиріння), а також окремі види неврологічних порушень на момент госпіталізації (пригнічення свідомості, правобічний геміпарез, лівобічний геміпарез, афазія, гомонімна геміанопсія, гемігіпестезія, дисфагія, атаксія).

Під час первинного оцінювання пацієнтів та під час прикінцевого оцінювання перед випискою використовувався набір сучасних інсультних шкал, що дозволяють кількісно оцінити тяжкість неврологічного дефіциту (NIHSS), порушень базової щоденної активності (ІБ), обмеження життєдіяльності та ступінь залежності від сторонньої допомоги (мШПР), мобільність (RMI), функцію ходьби (ФКХ), рівновагу (ШРБ), а також шкал, які дозволяють оцінити тяжкість когнітивних порушень (MMSE, MoCA) та афективних порушень (HADS, PHQ-9).

Для кількісного оцінювання тяжкості МІ ми використовували загальну оцінку за NIHSS. Згідно з цією оцінкою, за тяжкістю МІ умовно були поділені на легкі (NIHSS = 0-5 балів), помірної тяжкості (NIHSS = 6-13 балів), тяжкі (NIHSS = 14-20 балів) та дуже тяжкі (NIHSS >20 балів).

З метою кількісного оцінювання тяжкості обмежень повсякденної життєдіяльності ми використовували мШПР. Це порядкова шкала, згідно якої тяжкість обмежень життєдіяльності (інвалідності) оцінюють по наростанню від 0 балів (повна відсутність будь-яких симптомів, які з'явилися внаслідок МІ) до 5 балів (пацієнт прикутий до ліжка і потребує постійного догляду), тоді як 6 балів означають смерть пацієнта. У нашому дослідженні, як і у багатьох інших дослідженнях, результат лікування МІ в залежності від оцінки за мШПР

виокремлювали категорії обмежень життєдіяльності (мШР ≥ 2 бали), залежності від сторонньої допомоги (мШР ≥ 3 балів), сприятливого результату лікування (мШР = 0-3 бали) та тяжких обмежень життєдіяльності (мШР = 4-5 балів) [285]. Разом з тим, ми також брали до уваги, що клінічне значення має зменшення оцінки за мШР на 1 або більше балів у порівнянні з початковою [119, 180, 351]. У нашому дослідженні як міру функціонального відновлення ми використовували як підсумкову оцінку за мШР, так і різницю між початковою та прикінцевою оцінками за мШР.

З метою кількісного оцінювання ступеня порушень щоденної активності ми використовували ІБ. У нашому дослідженні загальна оцінки нижче 40 балів вважались ознакою тяжких порушень активності і повної залежності від сторонньої допомоги у повсякденному житті, тоді як оцінки ≥ 85 балів вважались ознакою повної незалежності або незначної потреби у сторонній допомозі [119, 160]. Проте дихотомічний поділ оцінок не завжди є придатним, адже однакова сума балів за оціночною шкалою може мати зовсім різне клінічне значення залежно від віку, тяжкості захворювання чи виду порушень. Зважаючи на те, що для правильної інтерпретації результатів досліджень часто має значення різниця між оцінками, зробленими через певний проміжок часу (наприклад, на початку та наприкінці лікування), у нашому дослідженні як характеристику функціонального відновлення ми використовували як підсумкову оцінку за ІБ, так і різницю між початковою та прикінцевою оцінками за ІБ.

Для оцінювання функції ходьби у пацієнтів з МІ ми використовували ФКХ, що розрізняє 6 категорій або рівнів ходьби, які оцінюються від 1 бала (пацієнт не здатен ходити) до 6 балів (пацієнт ходить без сторонньої допомоги по рівних та нерівних поверхнях) [172, 173].

Для виявлення та оцінювання тяжкості ППКП ми використовували MMSE (офіційний переклад українською мовою) та MoCA (версія 7.1 українською або російською мовою з урахуванням побажань та звичок пацієнта). Як правило, якщо при оцінюванні за допомогою MMSE пацієнт набирає менше 24 балів з 30

можливих, це вважають ознакою когнітивних порушень, які можуть бути помірно тяжкими (18-23 бали) чи тяжкими (0-17 балів) [300]. Проте при традиційній точці відсікання ≤ 23 бали MMSE має недостатню чутливість [101]. Отже у нашому дослідженні ми використовували MMSE і точку відсікання ≤ 24 балів, яка забезпечує оптимальну чутливість та специфічність скринінгу щодо ПКП у порівнянні з нейропсихологічним дослідженням [148]. Загальну оцінку за MMSE, що становила 0-24 бали, ми вважали ознакою позитивного скринінгу щодо ПКП, зокрема оцінка у 18-24 бали вважалась ознакою помірно тяжких ПКП, а оцінка у 0-17 балів – тяжких ПКП, тоді як загальна оцінка у 25-30 балів розглядали як негативний результат скринінгу щодо ПКП (ПКП відсутні). При використанні MoCA, якщо оцінка становила від 0 до 25 балів, ми вважали скринінг позитивним (ПКП наявні), а при сумі балів 26-30 – негативним (ПКП відсутні).

Для виявлення та оцінювання тяжкості ПД ми використовували PHQ-9, що є інструментом для самооцінки щодо депресії. PHQ-9 складається з дев'яти пунктів, що відповідають 9 загальновизнаним проявам депресії. Загальна оцінка варіює від 0 до 27 семи балів. Відповідно до рекомендацій авторів PHQ-9, ми використовували наступну інтерпретацію загальної оцінки (суми балів): 0-4 бали – симптоми депресії відсутні, 5-9 балів – легка, 10-14 балів – помірна, 15-19 балів – помірно тяжка і 20-27 балів – тяжка депресія [210]. У різних дослідженнях використовували різні точки відсікання для PHQ-9, проте ми використовували ≥ 10 балів, яка вважається найкращою у пацієнтів з МІ [109].

Крім того, для виявлення та оцінювання тяжкості афективних порушень ми використовували шкалу HADS, що була спеціально розроблена для оцінювання депресивних та тривожних розладів у стаціонарних пацієнтів непсихіатричних відділень і не містить жодного питання про соматичні симптоми, щоб уникнути плутанини з соматичними захворюваннями. Шкала складається з двох субшкал – HADS-D для депресії та HADS-A для тривожних розладів, – кожна з яких складається з 7 питань. Пацієнт мав оцінити вираженість симптомів протягом

останніх 7 днів від 0 (відсутні) до 3 балів (максимальні порушення). Загальну оцінку у 8-10 балів за кожною з субшкал ми вважали граничною, а ≥ 11 балів – ознакою відповідного розладу [367]. Для суми балів HADS (HADS-D + HADS-A) відповідні значення становлять 15-18 балів та ≥ 19 балів [336]. Результати інших досліджень підтвердили, що як PHQ-9, так і HADS є придатними для використання у пацієнтів після МІ без тяжкої афазії [220, 336]. Оцінювання щодо постінсультних афективних розладів проводили за допомогою офіційного перекладу PHQ-9 та HADS українською мовою, що доступні у медико-технологічних документах, затверджених наказами Міністерства охорони здоров'я України.

Крім того, до бази даних були внесені результати набору лабораторних досліджень після госпіталізації (число лейкоцитів у крові, швидкість осідання еритроцитів – ШОЕ, рівень креатиніну, СРБ, глікованого гемоглобіну (HbA1c), ЗХ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ). Лабораторні дослідження виконувались у сертифікованій лікарняній клініко-діагностичній лабораторії.

Рівень ЗХ у сироватці крові визначали прямим способом Cholesterol FS після ензиматичного гідролізу та окислення. Колориметричним індикатором був хінонеймін (quinoneimine), який утворювався з 4-амінопірину та фенолу під дією перекису водню з використанням каталітичної активності пероксидази (реакція Тріндера). Рівень ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ також вимірювалися прямими гомогенними методами без центрифугування LDL-C Select FS та HDL-c Direct FS відповідно. Усі дослідження були проведені за допомогою автоматичного лабораторного комплексу DiaSys ResponS[®] 920 (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Німеччина). Рівень не-ЛПВЩ ХС обчислювався як різниця між показниками ЗХ та ХС ЛПВЩ. Згідно з сучасними рекомендаціями, у нашому дослідженні рівень ЗХ $< 5,2$ ммоль/л вважався нормальним, від 5,2 до 6,2 ммоль/л – помірно підвищеним, а $\geq 6,2$ ммоль/л – високим. Для ХС ЛПНЩ нормальним рівнем вважали $< 2,6$ ммоль/л, помірно підвищеним – від 2,6 до 4,1 ммоль/л, високим – рівень $\geq 4,1$ ммоль/л, тоді як показник $\geq 4,9$ ммоль/л вважався дуже високим рівнем. Для ХС

ЛПВЩ рівень $<1,0$ ммоль/л для чоловіків та $<1,3$ ммоль/л для жінок вважався низьким, від 1,0 до 1,5 ммоль/л для чоловіків та від 1,3 до 1,5 ммоль/л для жінок – нормальним, а $\geq 1,55$ ммоль/л – високим [153]. Для не-ЛПВЩ підвищеним вважався рівень 3,4 – 4,8 ммоль/л, значно підвищеним – понад 4,8 ммоль/л [245].

СРБ у нашому дослідженні визначали кількісно латексним методом на аналізаторі DiaSys Responce[®] 920 (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Німеччина).

На відміну від концентрації глюкози у крові натщесерце, на яку може впливати багато чинників, дослідження рівня HbA1c дає уявлення про глікемію протягом попередніх 90-120 днів, що дозволяє діагностувати ЦД незалежно від наявності "стресової" гіперглікемії [102]. Дослідження HbA1c виконується однократно і незалежно від прийому їжі, що робить його зручним для використання у клінічній практиці [310]. Відповідно, дослідження рівня HbA1c може використовуватись для виявлення ЦД або предіабету та поліпшення контролю глікемії у пацієнтів з МІ, проте роль дослідження HbA1c при МІ ще однозначно не визначена [102, 347]. Рівень HbA1c у нашому дослідженні визначався шляхом аналізу у гемолізованій цільній крові на біохімічному автоматичному аналізаторі Cobas Integra 400 plus (Roche, Швейцарія) імунотурбідиметричним методом (сертифікований NGSP та стандартизований за методикою Diabetes Control and Complications Trial – DCCT). Діагноз ЦД або предіабету підтверджувався чи вперше встановлювався ендокринологом, згідно з сучасними діагностичними критеріями, а цільовим рівнем HbA1c у пацієнтів з ЦД вважали $<7,0\%$ [47].

Визначення швидкості клубочкової фільтрації проводили на основі рівня креатиніну сироватки за допомогою формули Співробітництва з епідеміології хронічної хвороби нирок (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – CKD-EPI), яка вважається найбільш точною [158]. Рівень креатиніну сироватці визначали за допомогою ензиматичного колориметричного тесту на автоматичному аналізаторі DiaSys Responce[®] 920 (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Німеччина). Згідно з сучасними настановами, на основі рШКФ ми виокремлювали 6 стадій

хронічної хвороби нирок: G1 – нормальна або висока рШКФ (>90 мл/хв./ $1,73$ м²), G2 – легке зниження рШКФ (60-89 мл/хв./ $1,73$ м²), G3a – між легким до помірним зниженням рШКФ (45-59 мл/хв./ $1,73$ м²), G3b – між помірним та тяжким зниженням рШКФ (30-44 мл/хв./ $1,73$ м²), G4 – тяжке зниження рШКФ (15-29 мл/хв./ $1,73$ м²), G5 – термінальна ниркова недостатність (<15 мл/хв./ $1,73$ м²) [199]. У нашому дослідженні усі пацієнти були поділені на 5 категорій в залежності від рШКФ: нормальна рШКФ (G1), легке зниження рШКФ (G2), помірне зниження рШКФ (G3a, G3b), тяжке зниження рШКФ (G4, G5).

Під ожирінням, відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, розуміли індекс маси тіла $\geq 30,0$ кг/м² [359].

При госпіталізації в ІЦ у всіх пацієнтів на основі медичної документації та анамнестичних відомостей реєстрували соматичні ускладнення (пневмонія, урологічна інфекція, сепсис, пролежні, ТГВ з клінічними проявами чи ТЕЛА, великі кровотечі, інфаркт міокарду, декомпенсація серцевої недостатності, клінічно значущі серцеві аритмії) та певні неврологічні ускладнення (повторний МІ, епілептичний напад та клінічно значущий набряк мозку), які виникли з моменту імовірного початку захворювання до госпіталізації в ІЦ. Зазначені соматичні чи неврологічні ускладнення також документувалися як нові ускладнення, якщо вони виникали впродовж стаціонарного лікування в ІЦ. Соматичні ускладнення діагностувались лікуючим лікарем на підставі клінічних проявів та результатів відповідних додаткових досліджень, іноді після консультації профільного спеціаліста (кардіолог, терапевт, уролог, хірург, лікар-ендоскопіст тощо). Пневмонії та уроінфекції позначалися як ускладнення, якщо вони потребували призначення антибактеріальних лікарських засобів. Серцеві аритмії позначались як клінічно значущі, якщо у разі їх виникнення призначалось лікування антиаритмічними засобами. Неврологічні ускладнення діагностувались нами відповідно до сучасних критеріїв. Набряк мозку документувався як клінічно

значущий у тих випадках, коли лікуючий лікар призначав з цього приводу спеціальну протинабрякову терапію.

2.4. Клініко-діагностичний алгоритм визначення підтипу ІМІ

На основі клініко-інструментальних даних за типом МІ усі пацієнти були поділені на дві групи: ІМІ та ВМК. Пацієнти з ІМІ відповідно до найбільш імовірної причини ішемічного ураження головного мозку за допомогою причинної класифікації ІМІ, подібної до TOAST, були розподілені на чотири основні етіопатогенетичні підтипи: АТ, КЕ, ЛА та ІН. До останнього підтипу були віднесені випадки, коли ІМІ був обумовлений більш рідкісною відомою причиною (наприклад, розшарування стінки ВСА або антифосфоліпідний синдром) або етіологія ІМІ залишилась невідомою. Вдосконалений алгоритм визначення підтипу ІМІ, що використовувався у нашому дослідженні, наведений на рис. 2.2.



Рисунок 2.2. Алгоритм визначення підтипу ІМІ, що використовувався у дослідженні.

Примітки. †Наявність захворювання або стану з високим ризиком кардіогенної емболії (ФП або тріпотіння передсердь, тромб у лівому передсерді або лівому шлуночку, механічний протез клапану серця, гострий інфаркт міокарду, інфаркт міокарду в анамнезі з фракцією викиду <30%, хронічна серцева недостатність з фракцією викиду <30%, дилатаційна кардіоміопатія, інфекційний або асептичний ендокардит). ‡Ознаки стенозу >50% у відповідній великій мозковій артерії. ‡Дослідження серця включали трансторакальну та/або трансезофагеальну ехокардіографію, реєстрацію ЕКГ та консультацію кардіолога, а також, за потреби, холтерівський моніторинг серцевого ритму впродовж 24-72 годин. ‡‡Дослідження крові включали клінічний (загальний) аналіз крові, рівень глюкози, Na^+ , K^+ , СРБ, глікогемоглобіну (HbA1c), загального білку та D-димеру, ниркові та печінкові проби, коагулограму, ліпидограму, а також, за потреби, спеціальні дослідження (скринінг на тромбофілії, системні захворювання

сполучної тканини, інфекційні захворювання). *МСКТ голови та/або мультипараметрична МРТ головного мозку. **МСКТА церебральних артерій з контрастним підсиленням, МРА екстра- та інтракраніальних артерій з контрастним підсиленням або дуплексне сканування церебральних судин. ***Вогнище інфаркту діаметром <20 мм, що топічно відповідає клінічним проявам і розташоване у басейні пенетруючих артерій базальних гангліїв або стовбуру мозку. †††Інші встановлені причини включають неатеросклеротичні васкулопатії (розшарування стінки мозкової артерії, фузіформні аневризми, доліхоектазії, васкуліти), вроджені чи набуті тромбофілії.

У разі відсутності достатніх підстав для віднесення пацієнта до одного з підтипів ІМІ за результатами первинного обстеження або наявності кількох конкуруючих потенційних причин ІМІ лікуючий лікар-невропатолог брав до уваги наступні додаткові критерії, що були сформульовані на основі літературних даних (табл. 2.1) [22, 40, 53, 77, 289].

Таблиця 2.1

Додаткові критерії для визначення підтипу ІМІ

Підтип МІ	Критерії
КЕ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ознаки системної (екстрацеребральної) емболії (нирки, селезінка, нижні кінцівки). 2. Наявність множинних інфарктів мозку, які протягом відносно короткого періоду з'явилися у різних судинних басейнах (правому та лівому каротидному або у каротидному та вертебробазиллярному басейні) за відсутності повної чи майже повної оклюзії всіх мозкових відповідних судин. 3. Наявність джерела емболів у серці з низьким або невідомим ризиком церебральної емболії*. 4. Раптова поява неврологічних порушень, що свідчать про ураження кори мозку, з максимальною тяжкістю проявів вже на початку, за відсутності ознак ураження відповідних мозкових артерій.

Продовження таблиці 2.1

АТ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ознаки нетяжкого (зменшення діаметру <50%) атеросклеротичного стенозу відповідної великої мозкової артерії, початок захворювання під час або після тривалого відпочинку, хвилеподібний перебіг симптомів, епізоди транзиторної монокулярної сліпоти (<i>amaurosis fugax</i>), ТІА або легкий ІМІ у басейні ураженої атеросклерозом артерії протягом останніх 3 місяців. 2. Ознаки нетяжкого (зменшення діаметра <50%) атеросклеротичного стенозу відповідної великої мозкової артерії з ознаками виразки бляшки або її тромбозу. 3. Ознаки нетяжкого (зменшення діаметра <50%) атеросклеротичного стенозу відповідної великої мозкової артерії та іпсилатеральних односторонніх інфарктів у зоні внутрішнього водорозділу або множинних інфарктів мозку різної давнини, що локалізовані виключно у басейні ураженої артерії. 4. Велика (>4 мм) бляшка дуги аорти або ознаки флотуючого тромбу дуги аорти.
ЛА	<ol style="list-style-type: none"> 1. Стереотипні лакунарні ТІА протягом останнього тижня. 2. Класичний лакунарний синдром за відсутності ознак гострого інфаркту головного мозку при СКТ**. 3. Ознаки множинних дрібних лакунарних інфарктів та/або ураження білої речовини головного мозку за відсутності ознак гострого інфаркту головного мозку при СКТ**.
ІН	<p>Специфічний патологічний процес або захворювання, які мають чіткий і тісний часовий або просторовий зв'язок з розвитком ІМІ (наприклад, ознаки аневризми або розшарування стінки відповідної мозкової артерії, тромбоз венозних синусів черепа, операція на серці чи мозковій артерії, менінгіт, вживання наркотичних засобів, травми або інші ушкодження у відповідній анатомічній ділянці).</p>
<p>Примітки. *Відкрите овальне вікно, аневризма міжпередсердної перетинки, кальцифікація мітрального клапану серця, аневризма лівого шлуночка без ознак тромбозу, тяжка атріовентрикулярна блокада. **СКТ вважається недостатньо чутливим дослідженням для виявлення дрібних інфарктів головного мозку.</p>	

У тих випадках, коли після обстеження причина ІМІ залишалась незрозумілою, особливо у пацієнтів віком молодше 50 років, проводили дослідження спинномозкової рідини, тривалий холтерівський моніторинг серцевого ритму, серологічні дослідження на вірус імунодефіциту людини, сифіліс, борреліоз, віруси вітряної віспи/оперізуючого лишая та гепатитів В і С, визначали рівень гомоцистеїну, антитіл до кардіоліпінів та анти-b2 глікопротеїну I (IgM та IgG), а також проводили скринінг на системні захворювання сполучної тканини, що включав визначення рівня антитіл до двуспіральної ДНК, антинуклеарних та антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл. При підозрі на інфекційний ендокардит проводили мікробіологічне дослідження крові та/або кризьстравохідне ехокардіографічне дослідження.

У пацієнтів з анамнезом гіперкоагуляційних розладів, у молодих пацієнтів з ІМІ невстановленої етіології, у випадку підозри щодо можливої гіперкоагуляції, яка може бути пов'язана з раком, а також при супутніх ТГВ або ТЕЛА, повторних епізодах кардіогенної емболії у пацієнтів з ФП, якщо міжнародне нормоване співвідношення знаходиться в терапевтичному діапазоні проводили скринінг на тромбофілії (визначення лейденської мутації G1691A V фактору, мутації G20210A гену протромбіну, рівня антитромбіну, протеїнів С та S). Для встановлення або виключення такої патології, як фіброзно-м'язова дисплазія, мішковидна аневризма, артеріо-венозна мальформація, церебральний венозний тромбоз, хвороба мойя-мойя, додатково проводили цифрову субтракційну церебральну ангіографію.

У учасників нашого дослідження лікуючий лікар разом з завідувачем ІЦ, зважаючи на наявну інформацію (клінічна картина, анамнез, результати неврологічного огляду та первинного обстеження, а також додаткові критерії, що наведені у табл. 2.1), ухвалювали рішення на користь найбільш імовірного механізму ІМІ. Наприклад, випадок, коли у пацієнта з ФП за допомогою МСКТА або МРА був виявлений тяжкий стеноз іпсилатеральної ВСА, міг бути віднесений до КЕ підтипу ІМІ, якщо результати нейровізуалізації свідчили про множинні гострі

інфаркти мозку у різних судинних басейнах головного мозку. І навпаки, ІМІ міг бути класифікований як АТ підтип, якщо, за даними МСКТА або МРА, стеноз іпсилатеральної ВСА був критичним (наприклад, 95-99%) і водночас були наявні інфаркти мозку різної давності виключно в басейні цієї артерії. Тільки у випадку відсутності підстав для віднесення ІМІ до КЕ, АТ або ЛА підтипу у поєднанні з надійним визначенням іншої причини ІМІ (наприклад, розшарування стінки ВСА) або невстановленою протягом періоду лікування в ІЦ етіологією ІМІ пацієнта відносили до ІН підтипу.

2.5. Визначення періоду МІ та тактика лікувальних заходів в ІЦ

Відповідно до принципів, що запропоновані J. Bernhardt та співавт., для визначення періоду МІ ми використовували наступні часові межі: 0-24 години з моменту появи перших ознак МІ – найгостріший період МІ, 1-7 діб після появи проявів МІ – гострий період МІ, 8-90 днів від початку захворювання – ранній підгострий період МІ, 91-180 днів від розрахункової дати розвитку МІ – пізній підгострий період, більше 180 днів від розрахункової дати розвитку МІ – віддалений період МІ [62]. На певних етапах дослідження для більш детальної та повної характеристики періоду у 30 днів, який традиційно вважався гострим періодом МІ, ранній підгострий період МІ додатково розбивали на дві частини: ранній підгострий період А (8-30 днів від початку захворювання) та ранній підгострий період В (31-90 днів від початку захворювання). Крім того, на окремих етапах дослідження ми додатково ділили періоди МІ на складові (наприклад, ранній підгострий період МІ міг бути розділений на проміжки 8-15, 16-30 та 31-60 та 60-90 днів від початку захворювання).

Як вже зазначалось, ІЦ функціонує відповідно до принципів ІБ. Лікування пацієнтів з МІ в ІЦ проводилось згідно з сучасними галузевими стандартами силами мультидисциплінарної команди фахівців, які були штатними співробітниками ІЦ (лікарі-невропатологи, медичні сестри, фізичні терапевти, ерготерапевти та

логопеди/терапевти мови та мовлення) з розподілом зон відповідальності за принципами, що викладені у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

**Принципи надання допомоги та організації лікувальних заходів
силами мультидисциплінарної команди в ІЦ**

Оцінювання та моніторинг	
Зона відповідальності лікарів	Збір даних анамнезу захворювання (час та умови, коли з'явився вогнищевий неврологічний дефіцит або коли пацієнта востаннє бачили без цих проявів, супутні симптоми, перебіг захворювання та ускладнення до моменту госпіталізації), анамнезу життя (СФР, включно з попередніми МІ, тривалістю та ступенем контролю АГ й ЦД, захворюваннями серця, зокрема ФП, курінням, зловживанням алкоголем) та сімейного анамнезу (МІ у батьків).
	Неврологічний огляд та оцінювання за основними інсультними шкалами (NIHSS, мШР, MMSE, MoCA, HADS, PHQ-9) після госпіталізації та перед випискою.
	<u>Первинне обстеження:</u> <ul style="list-style-type: none"> - нейровізуалізація (МСКТ або МРТ головного мозку); - візуалізація церебральних судин (МРА, МСКТА, дуплексне сканування або церебральна ангиографія); - дослідження серця (ехокардіографія, ЕКГ, холтеровський моніторинг, консультація кардіолога); - дослідження крові та сечі.
	Інтеграція інформації, визначення патофізіологічного типу та етіологічного підтипу МІ;
	Призначення додаткових досліджень та консультацій.
	Призначення, організація, забезпечення та контроль діагностичних та лікувальних заходів відповідно до потреб та стану пацієнта.
	Скринінг щодо порушень ковтання.
Зона відповідальності медичних сестер	Оцінювання потреби у догляді, стану шкіри та ротової порожнини, ризику пролежнів та падінь.
	Моніторинг вітальних функцій, рівня глюкози, насичення крові киснем, температури тіла, динаміки неврологічних порушень.
	Моніторинг самопочуття, балансу рідини, випорожнень, харчування та нічного сну.
	Здійснення догляду та виконання лікарських призначень.
	Виявлення нових порушень та можливих ускладнень.
	Вчасне інформування лікаря про зміни у стані пацієнта.

Продовження таблиці 2.2

Зона відповідальності фізичних терапевтів	Первинна консультація пацієнта відразу після стабілізації його стану* з оцінюванням за основними шкалами [‡] .
	Позиціонування у ліжку та безпечна рання мобілізація пацієнта (з моніторингом самопочуття, АТ, частоти пульсу та насичення крові киснем).
	Формулювання цілей реабілітаційної допомоги з точки зору рухових функцій.
	Проведення достатнього обсягу реабілітаційних втручань, спрямованих на досягнення визначених цілей.
	Підбір та використання допоміжних засобів (палиці, візки, ходунки, ролейтори тощо) та ортезів.
	Профілактика падінь.
	Повторне оцінювання пацієнта за основними шкалами і визначення ступеню досягнення встановлених цілей.
Зона відповідальності ерготерапевтів	Первинна консультація пацієнта відразу після стабілізації його стану* з оцінюванням за основними шкалами ^{‡‡} .
	Формулювання цілей реабілітаційної допомоги з точки зору ерготерапії.
	Проведення достатнього обсягу реабілітаційних втручань, спрямованих на досягнення визначених цілей;
	Повторне оцінювання пацієнта за основними шкалами і визначення ступеню досягнення встановлених цілей.
	Консультації з питань імовірної потреби у сторонній допомозі у повсякденному житті після виписки й адаптації житла з урахуванням потреб та можливостей пацієнта.
Зона відповідальності логопедів / терапевтів мови та мовлення	Первинна консультація пацієнта відразу після стабілізації його стану* з детальним оцінюванням функцій ковтання, мови [†] та мовлення ^{††} .
	Клінічне оцінювання функції ковтання у пацієнтів, які при первинному скринінгу мали ознаки дисфагії.
	Формулювання цілей реабілітаційної допомоги з точки зору логопедії (терапії мови та мовлення);
	Проведення достатнього обсягу реабілітаційних втручань, спрямованих на досягнення визначених цілей;
	Повторне оцінювання пацієнта за основними шкалами і визначення ступеню досягнення встановлених цілей.
	Консультації щодо особливостей харчування у пацієнтів з дисфагією безпечного ковтання, консистенції їжі та альтернативних способів комунікації.

Продовження таблиці 2.2

Зона відповідальності усієї мультидисциплінарної команди	Погодження цілей лікування щодо неврологічного, функціонального та когнітивного відновлення та тактики лікувальних заходів з пацієнтом і його родиною (проведення нейрореабілітаційного консилиуму).
	Регулярне (зазвичай щоденне) обговорення змін у стані пацієнта, які можуть мати суттєвий вплив на тактику лікувальних заходів, зокрема на інтенсивність та види реабілітаційної допомоги.
	Мультидисциплінарне обговорення прогресу пацієнта у напрямку досягнення визначених цілей (не рідше 1 разу на тиждень).
	Профілактика та лікування ускладнень.
	Корекція плану лікувальних заходів та визначених цілей відповідно до змін у стані пацієнта.
	Планування наступних етапів та підготовка до виписки.
	Правильна комунікація з пацієнтом, його родиною та іншими медичними працівниками.
	Навчання пацієнта та його родини, зокрема детальне пояснення рекомендацій при виписці.
<p>Примітки. *Стан пацієнта вважається стабільним, якщо протягом принаймні 24 годин у нього не було суттєвих та стійких відхилень вітальних функцій (АТ вище 180 або нижче 90 мм рт.ст., частоти серцевих скорочень більше 110 або нижче 50 за хв., частоти дихальних рухів більше 22 за хв., температури тіла вище 38,0°C), масивних кровотеч або сильного болю (більше 6 балів за 10-бальною шкалою). †До основних інструментів, за допомогою яких проводять оцінювання фізичні терапевти, належать ШРБ, РМІ, ФКХ, тест «Встати і піти» з обліком часу та тест 10-метрової ходьби з обліком часу. ††До основних інструментів, за допомогою яких проводять оцінювання ерготерапевти, належать ІБ, тест з викреслюванням зірочок та/або літер (star/letter cancellation test), тест з кілочками та 9 отворами (9-hole peg test), а також ступінь вираженості синдрому відштовхування (pushing syndrome) та апраксії, відновлення руки та ступеня відновлення кисті. †Оцінювання функції мови передбачає дослідження мовної продукції, розуміння мови, повторення, називання предметів, читання та письма. ††Логопед/терапевт мови та мовлення проводить напівкількісне оцінювання кожної з функцій (порушення тяжкі, помірні, легкі чи відсутні).</p>	

Отже, основними відмінностями лікування в ПБ було раннє та широке залучення мультидисциплінарної команди (первинні консультації усіх ключових членів команди впродовж перших 48 годин після госпіталізації в ПЦ), комплексне міждисциплінарне оцінювання неврологічних, функціональних, когнітивних та афективних порушень, визначення специфічних, досяжних, вимірюваних, важливих та узгоджених цілей щодо відновлення, мобільності, функції ходьби,

базової щоденної активності та повсякденної життєдіяльності, а також об'єднання зусиль команди для вирішення проблем пацієнта та досягнення спільно визначених цілей, зокрема поліпшення функціональної спроможності пацієнта та зменшення негативного впливу МІ на його життя. Це дозволило створити своєрідне мікросередовище (*матрицю відновлення*), коли усі дії міждисциплінарної команди синергічні, доповнюють одна одну і спрямовані на неврологічне, функціональне та когнітивне відновлення, причому як лікувальні, так і реабілітаційні заходи тривають майже постійно. Завдяки ранньому початку та достатній інтенсивності міждисциплінарна реабілітація сприяє реалізації потенціалу нейропластичності як здатності мозку до хімічних, структурних та функціональних змін під впливом діяльності та досвіду. Оскільки більшість пацієнтів, що були госпіталізовані в ІЦ, мали суттєві порушення функцій та обмеження життєдіяльності, тактика лікувальних заходів ґрунтувалась на моделі МКФ [358]. Особливістю такого підходу є його функціональне спрямування і відстороненість від патофізіологічних особливостей МІ, який викликав первинне ушкодження головного мозку і відповідні неврологічні, функціональні та когнітивні порушення. Модель МКФ, що була адаптована в ІЦ у ранньому підгострому та подальших періодах МІ показана на рис. 2.3.

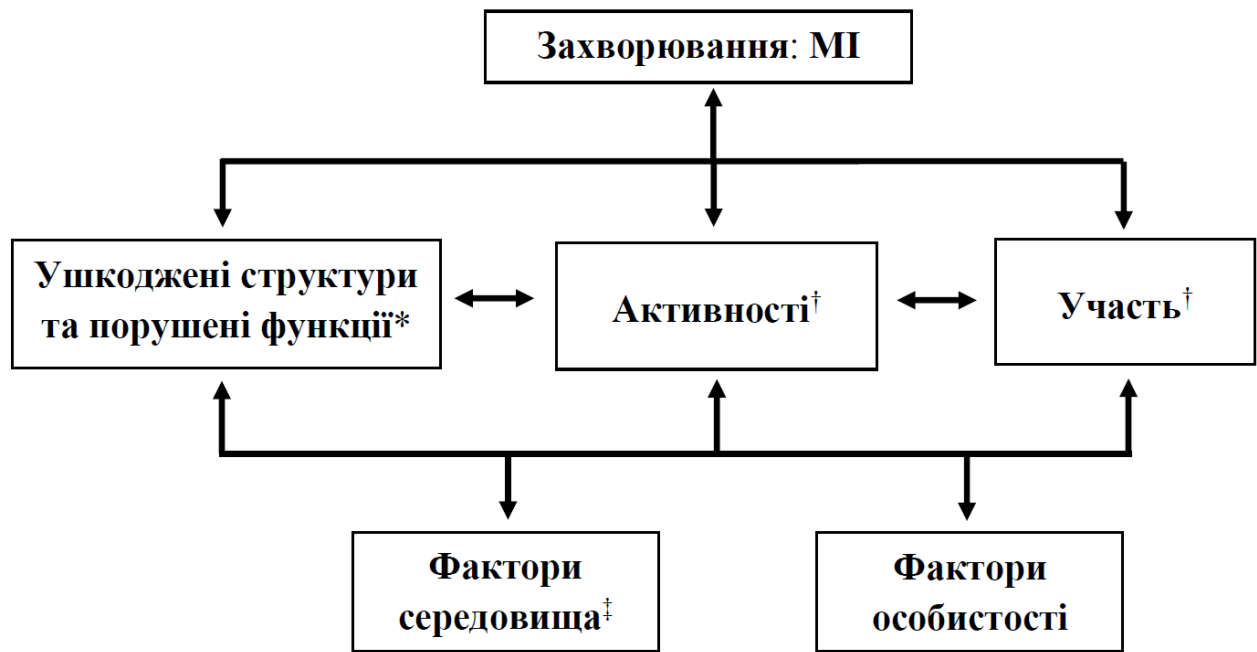


Рисунок 2.3. Використання моделі МКФ у пацієнтів з МІ.

Примітки. *У пацієнтів з МІ ушкодженою структурою був головний мозок, внаслідок чого виник спектр неврологічних (рухових, чутливих, мовних), функціональних, когнітивних та афективних порушень. †Обмеження активності та участі у пацієнтів з МІ включали певний рівень втрати спроможності до пересування, самообслуговування, спілкування, керування автомобілем, виконання ролі у сім'ї та громаді, а також професійних обов'язків та звичних занять (хобі, дозвілля). ‡Фактори середовища включали фізичні, соціальні та економічні чинники, зокрема умови проживання, підтримку з боку родини, соціальне забезпечення і доступність медичної та реабілітаційної допомоги.

Крім того, нами були розроблені і впроваджені клінічні маршрути пацієнтів з ІМІ та ВМК з урахуванням періоду захворювання. Приклади клінічних маршрутів пацієнтів з ІМІ та з ВМК, які були госпіталізовані у найгострішому та гострому періодах ІМІ та ВМК, наведені у Додатку В та Додатку Г відповідно. Пріоритетами у найгострішому періоді МІ вважались невідкладні діагностичні заходи для встановлення патофізіологічного типу МІ та лікувальні заходи, що спрямовані на

відновлення фізіологічного гомеостазу, включно з усуненням гіпокоагуляції у пацієнтів з ВМК. Пріоритетами у гострому періоді МІ були встановлення етіологічного підтипу ІМІ, стабілізація стану пацієнта, консультації фахівців з реабілітації, початок реабілітаційної допомоги (зокрема рання мобілізація) та комплексної вторинної профілактики. Якщо госпіталізація пацієнта в ІЦ припадала на ранній чи пізній підгострий або віддалений період МІ і стан пацієнта був стабільним, це дозволяло відразу проводити консультації фахівців з реабілітації і розпочинати комплексне оцінювання неврологічних, функціональних, когнітивних та афективних порушень і реабілітаційну допомогу, паралельно з якою проводилось необхідне обстеження пацієнта, визначення підтипу МІ, призначення комплексної вторинної профілактики і досягнення контролю над СФР, такими як АГ та ЦД, а також освітні заходи та консультації для відмови від куріння.

2.6. Статистичний аналіз

Статистичний аналіз результатів дослідження проводився з використанням пакетів MedCalc v. 19.1 (MedCalc Software Inc, Broekstraat, Belgium, 1993–2019) та EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [194]. Якісні змінні виражені через частоту та відсотки. Для обрання способу представлення кількісних показників проводилася перевірка їх розподілу на нормальність за критерієм Шапіро – Вілка (Shapiro – Wilk). Оскільки розподіл показників у нашому дослідженні не відповідав закону нормального розподілу, кількісні змінні були відображені за допомогою медіани та міжквартильного інтервалу (МКІ). Для порівняння кількісних показників у двох групах використовувався непараметричний критерій Манна – Вітні (Mann – Whitney), для порівняння більше ніж двох груп використовувався критерій Краскела – Волліса (Kruskal – Wallis) та критерій множинних порівнянь Данна (Dunn), а постеріорні множинні порівняння проводилися за методом Мараскуїло (Marascuilo). Для виявлення зв'язку між

кількісними показниками розраховувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (Spearman). Для порівняння якісних ознак використовувався критерій χ^2 -квадрат (chi-square). Для визначення значущості зміни показників у вибірках використовувався Т-критерій Вілкоксона (Wilcoxon) для пов'язаних вибірок. Поріг статистичної значущості для всіх етапів дослідження був встановлений на рівні $p=0,05$.

Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак на ризик певного (як правило, негативного) результату лікування у пацієнтів після МІ були використані методи побудови моделей логістичної регресії. На першому етапі визначено набір чинників, які потенційно могли мати вплив на певну кінцеву точку (наприклад, оцінка за мШР ≥ 3 балів), і проведений однофакторний аналіз цього набору чинників. Вплив кожного з факторів був кількісно оцінений за величиною ВШ та його 95% довірчого інтервалу (95% ДІ) [280]. На другому етапі аналізу для відбору мінімального набору незалежних провісників – змінних, що статистично значуще і незалежно пов'язані з ризиком певного несприятливого результату лікування («випадку»), – використано метод покрокового відкидання/додавання ознак. На основі незалежних провісників обраного результату лікування побудовані прогностичні моделі, якість яких характеризували показники чутливості (доля вірно прогнозованих «випадків») та специфічності (доля вірно прогнозованих «не випадків») [280]. Оптимальний поріг прийняття рішення для моделі визначався шляхом досягнення максимальної чутливості та специфічності за індексом Youden [4]. Адекватність моделей оцінювалася методом побудови та аналізу кривих операційних характеристик (ROC – Receiver Operating Characteristic curve analysis), при цьому розраховувалася площа під ROC-кривою (AUC – Area under the ROC curve) та її 95% ДІ. ROC-крива – це графік, що дозволяє оцінити якість бінарної класифікації. ROC-крива створюється шляхом відображення частоти справжніх позитивних результатів (true positive rate – TPR) у порівнянні з частотою (1 – специфічність). Чим більшою є площа під ROC-кривою, тим більш досконалою є

бінарна прогностична модель. Модель вважається адекватною при статистично значимій відмінності величини AUC від величини 0,5 [4].

Для визначення інтегральної оцінки стану та результатів лікування пацієнтів у багатовимірному просторі були використані методи кластерного аналізу. Кластерний аналіз – це задача розбиття певної вибірки об'єктів на підмножини, що називаються кластерами, таким чином, щоб кожен кластер складався з схожих об'єктів, а об'єкти, які віднесені до різних кластерів, суттєво відрізнялися. Кластеризація характеристик стану пацієнтів після лікування в ІЦ проводилася у 9-ти вимірному просторі ознак. Для вирішення задач кластеризації використовували метод самоорганізованих карт (SOM – self-organizing map) – нейронні мережі Кохонена [165, 206]. Нейронні мережі на відміну від лінійних моделей, що побудовані на лінійних залежностях, дозволяють описувати будь-які нелінійні залежності, які зустрічаються у природних об'єктах та системах. Мережа Кохонена навчається «без учителя», намагаючись усвідомити структуру вказаних даних. Мережа складається з вхідного і вихідного шару: вхідний шар складається з елементів (нейронів), кожен з яких відповідає одній ознаці, який характеризує об'єкт. Нейрони цього шару служать для перетворення вхідних даних до стандартного вигляду (зазвичай ці елементи перетворюють значення до відрізка від 0 до 1). Вихідний шар складений з радіальних (RBF – radial basis function) елементів (вихідний шар називають шаром топологічної карти), кількість нейронів вихідного шару дорівнює кількості кластерів, які буде розпізнавати мережу. Для визначення оптимальної кількості кластерів, на які можуть бути ефективно розділені дані, був використаний метод аналізу показника контраст-статистики [242] розділення. Нейромережевий аналіз проводився в пакеті Statistica Neural Networks v.4.0 C (StatSoft Inc., 1996-1999 p.p.).

Результати цього розділу представлені у 3 публікаціях [15, 22, 31].

РОЗДІЛ 3

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСНИКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У вибірку дослідження були включені 852 пацієнти, які відповідали критеріям відбору. Вік пацієнтів, які були включені у дослідження, варіював від 20 до 95 років (медіана 66,7 років, МКІ 57,7 – 75,0 років). На рис. 3.1 показаний розподіл учасників дослідження по вікових групах.

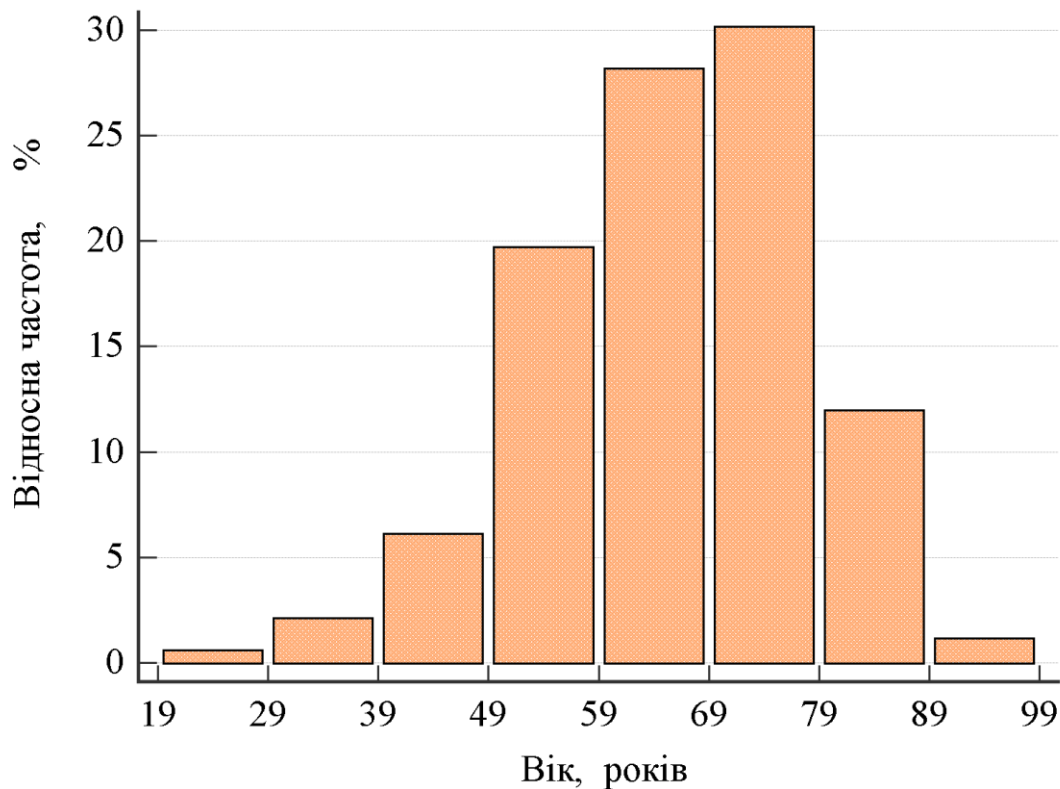


Рисунок 3.1. Розподіл учасників дослідження по вікових групах (18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89 і 90-99 років).

Як видно з рис. 3.1, серед учасників дослідження переважали особи віком 60-69 років (28% від загальної чисельності вибірки) і 70-79 років (30% від загальної чисельності вибірки), що є найбільш поширеним віком, коли трапляється МІ.

Серед учасників дослідження були 364 (42,7%) жінок і 488 (57,3%) чоловіків. Для жінок медіана віку становила 71,4 років (МКІ 62,1 – 77,9 років), тоді як для чоловіків – 63,9 років (МКІ 55,1 – 72,2 років). Відмінності за віком між чоловіками та жінками, які були включені до дослідження, виявилася статистично значущою ($p < 0,001$). На рис. 3.2 представлений розподіл учасників дослідження чоловічої та жіночої статі за віковими групами (18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, 80-89 і 90-99 років).

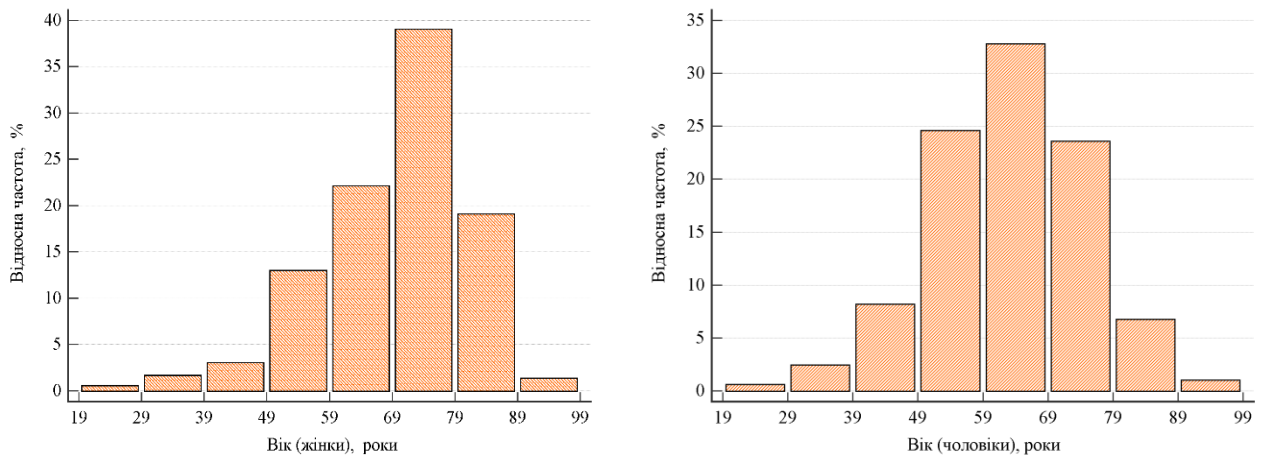


Рисунок 3.2. Розподіл за віковими групами серед жінок (А) та чоловіків (Б), які брали участь у дослідженні.

Як видно з рис. 3.2, серед жінок осіб у віці 70-79 років і 80-89 років було 39% і 19%, тоді як серед чоловіків 24% та 7% відповідно. Проте серед учасників дослідження чоловічої статі у порівнянні з учасниками жіночої статі було більше представників молодших вікових груп (50-59 років і 60-69 років): 25% і 33% у порівнянні з 13% та 22%, відповідно.

Серед учасників дослідження було 163 (19,1%) пацієнтів з ВМК і 689 (80,9%) пацієнтів з ІМІ, що відповідає частоті ІМІ та ВМК в Україні. Серед 689 пацієнтів з ІМІ, згідно з впровадженим алгоритмом (рис 3.3), 282 (40,9%) випадки були віднесені до АТ підтипу, 294 (42,7%) випадки – до КЕ підтипу, 52 (7,5%) випадок – до ЛА підтипу і 61 (8,9%) випадок – до ІН підтипу.

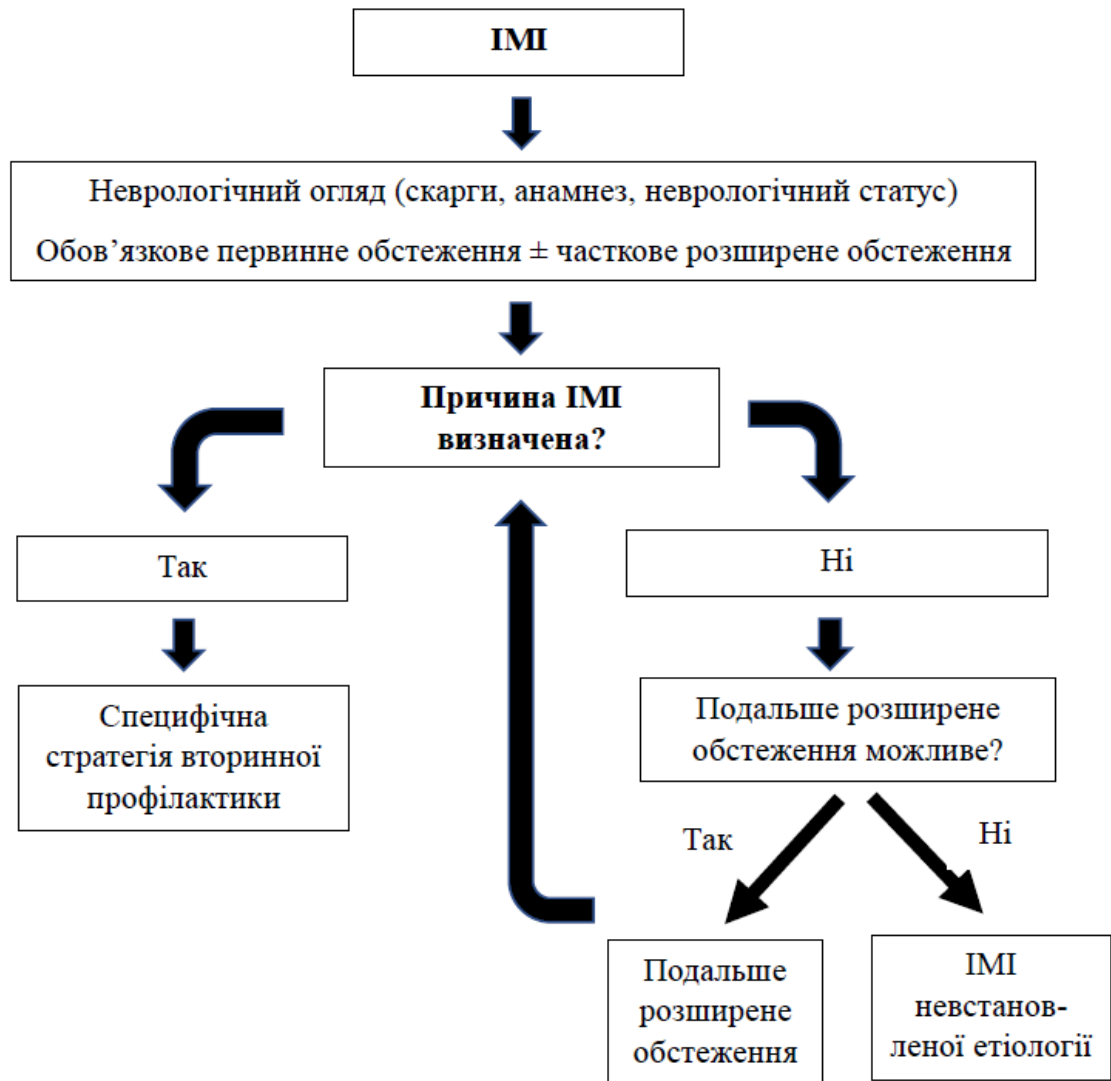


Рисунок 3.3. Клініко-діагностичний алгоритм визначення підтипу ІМІ.

Приблизний розподіл пацієнтів з ІМІ за підтипами показаний на рис. 3.4.

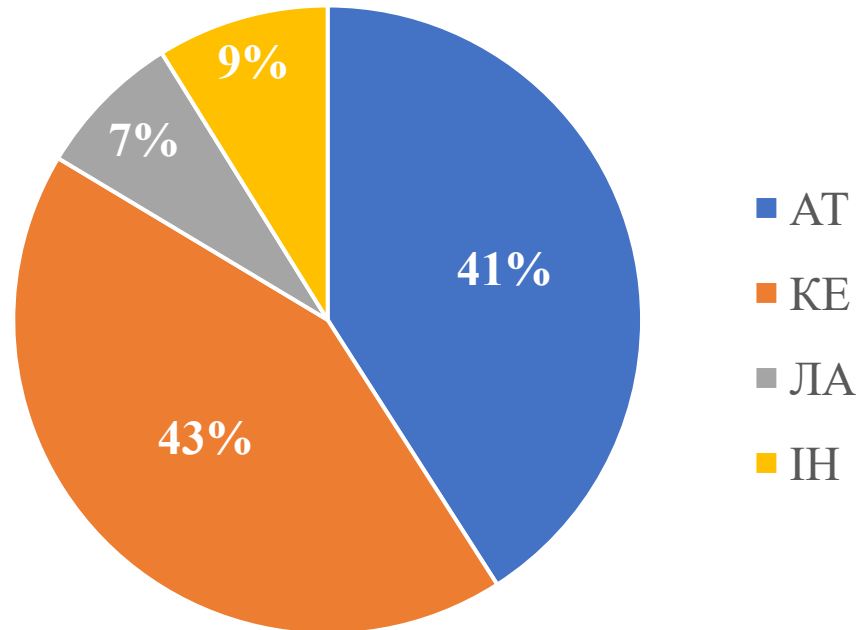


Рисунок 3.4. Частота основних підтипів серед пацієнтів з ІМІ.

Як видно з рис. 3.4, серед пацієнтів з ІМІ у вибірці дослідження переважали пацієнти з АТ та КЕ підтипами, які зазвичай асоціюються з більшою тяжкістю неврологічного дефіциту та більш вираженими обмеженнями функціональної спроможності у порівнянні з ЛА підтипом ІМІ. Отже впроваджений алгоритм дозволив визначити найбільш ймовірну причину ІМІ і віднести 628 (91,1%) пацієнтів до певної етіологічної категорії.

Загальна оцінка за NIHSS після госпіталізації, яка характеризує тяжкість МІ, у учасників дослідження варіювала від 1 балів до 39 балів (медіана 11 балів, МКІ 6 – 18 балів). Розподіл загальних оцінок за NIHSS після госпіталізації в ІЦ у учасників дослідження відображений на рис. 3.5.

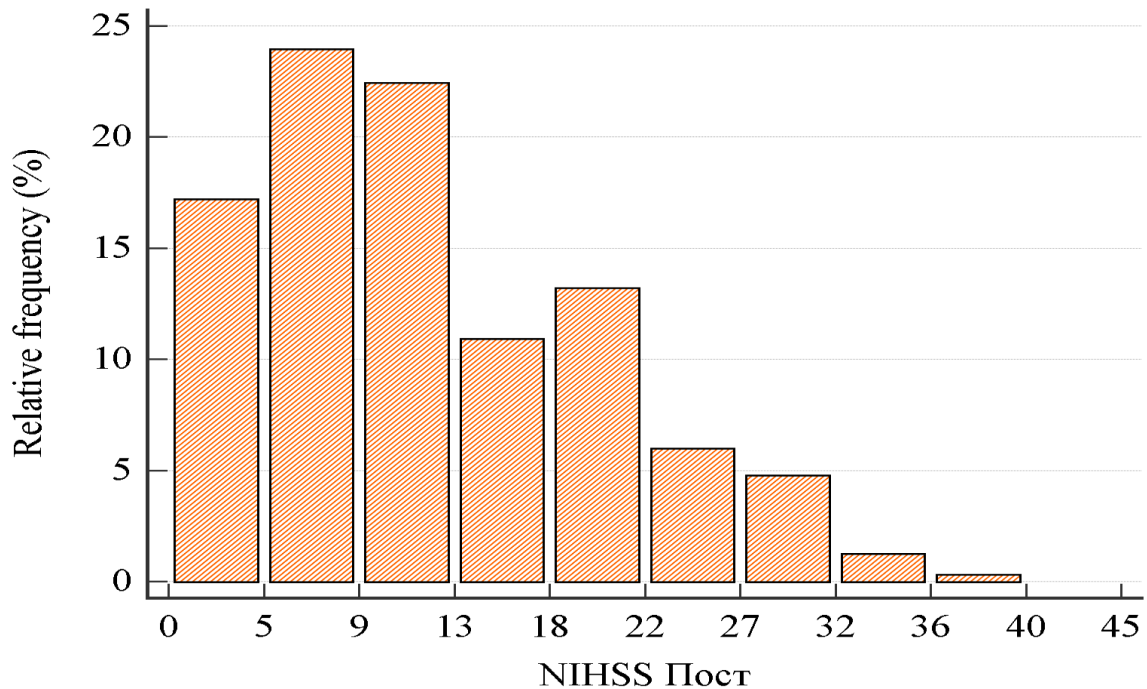


Рисунок 3.5. Розподіл загальних оцінок за NIHSS після госпіталізації в ІЦ у пацієнтів з МІ, які були включені до дослідження.

Серед учасників дослідження 605 (71%) після госпіталізації в ІЦ мали МІ помірної тяжкості (NIHSS=6-13 балів) або тяжкий МІ (NIHSS=14-20 балів), в той час як частка легких МІ (NIHSS=0-5 балів) та дуже тяжких МІ (NIHSS>20 балів) була значно меншою (17% та 12%, відповідно).

Розподіл за тяжкістю МІ відповідно до категорій, що використовувались, серед пацієнтів, у яких було проведено оцінювання за NIHSS як після госпіталізації, так і перед випискою з ІЦ (N=764) в залежності від типу та підтипу МІ наведений у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл пацієнтів за тяжкістю МІ після госпіталізації та перед випискою з ІЦ в залежності від типу та підтипу МІ

Бали	Після госпіталізації						Перед випискою							
	Усі ІМІ	АТ	КЕ	ЛА	ІН	ВМК	Усі МІ	Усі ІМІ	АТ	КЕ	ЛА	ІН	ВМК	Усі МІ
0-5	149 (19,5)	58 (7,6)	60 (21,2)	17 (2,2)	14 (1,8)	22 (2,9)	171 (22,4)	281 (36,8)	123 (16,1)	95 (12,4)	38 (5,0)	25 (3,3)	48 (6,3)	329 (43,1)
6-13	264 (34,6)	129 (16,9)	91 (11,9)	26 (3,4)	18 (2,4)	47 (6,1)	311 (40,7)	244 (31,9)	105 (13,7)	109 (13,8)	12 (1,6)	18 (1,7)	62 (8,1)	306 (40,0)
14-20	127 (16,6)	52 (6,8)	65 (8,5)	3 (0,4)	7 (0,9)	36 (4,7)	163 (21,3)	61 (8,0)	17 (1,7)	40 (5,2)	0 (0)	4 (0,5)	17 (1,7)	78 (10,2)
21+	92 (12,0)	22 (2,9)	68 (8,9)	0 (0)	2 (0,3)	27 (3,5)	119 (15,6)	39 (5,1)	14 (1,6)	24 (3,1)	0 (0)	1 (0,1)	12 (1,6)	51 (6,7)

Як видно з табл. 3.1, за період стаціонарного лікування в ІЦ у учасників дослідження приблизно вдвічі (з 22,4% до 43,1%) збільшилась частка осіб з неврологічним дефіцитом, який відповідає легкому МІ. Це спостерігалось як у пацієнтів з ІМІ (з 19,5% до 36,8%), так і у пацієнтів з ВМК (з 2,9% до 6,3%). Водночас більше ніж вдвічі (з 36,9% до 16,9%) зменшилась частка пацієнтів, у яких при оцінюванні перед випискою тяжкість неврологічного дефіциту відповідала тяжкому або дуже тяжкому МІ (NIHSS \geq 14 балів). Такий перерозподіл показників тяжкості МІ всередині вибірки був обмовлений тим, що суттєва частина пацієнтів, які після госпіталізації були віднесені до категорій тяжкий та дуже тяжкий МІ, в результаті проведеного лікування переходили у категорію МІ помірної тяжкості, а пацієнти з категорії МІ помірної тяжкості – у категорію легкий МІ.

Розподіл за тяжкістю МІ пацієнтів з ІМІ, ВМК та усіх пацієнтів з МІ, у яких вона була оцінена за допомогою NIHSS після госпіталізації та перед випискою (N=764), представлений на рис. 3.6, 3.7 та 3.8.

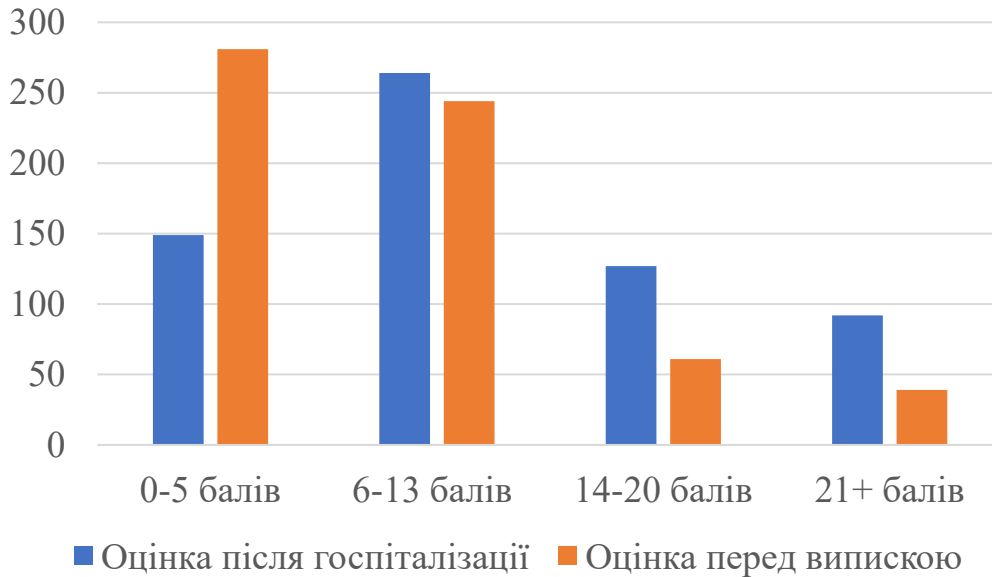


Рисунок 3.6. Розподіл ІМІ за тяжкістю після госпіталізації та перед випискою (згідно з загальною оцінкою за NIHSS).

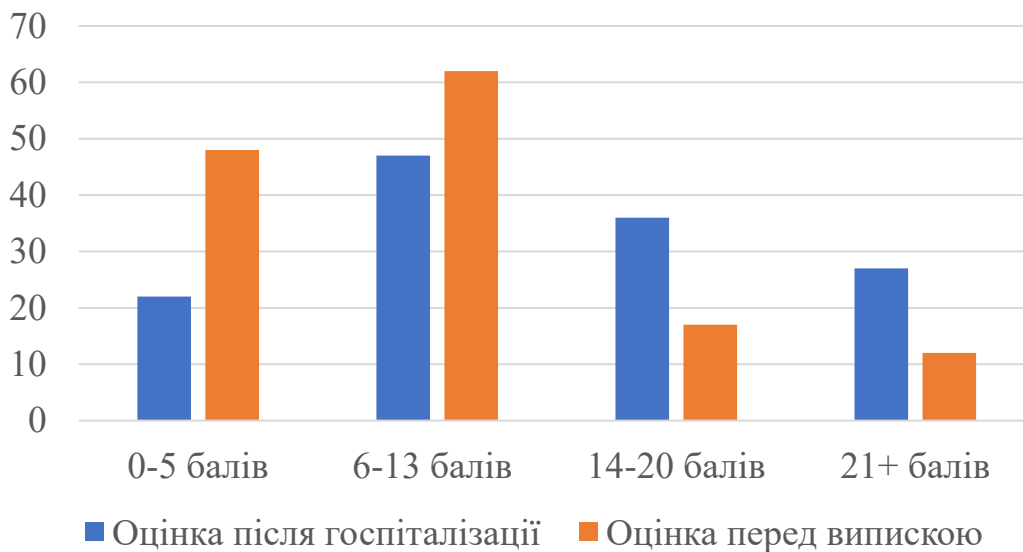


Рисунок 3.7. Розподіл ВМК за тяжкістю після госпіталізації та перед випискою (згідно з загальною оцінкою за NIHSS).

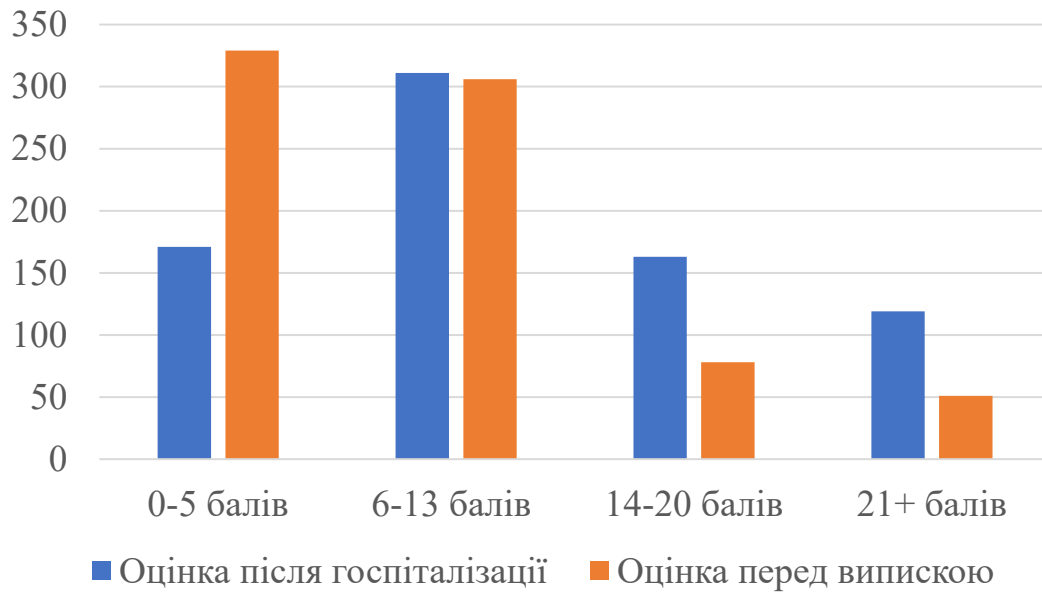


Рисунок 3.8. Розподіл усіх МІ за тяжкістю після госпіталізації та перед випискою (згідно з загальною оцінкою за NIHSS).

Крім того, були проаналізовані відмінності за медіанами та МКІ оцінок за NIHSS у пацієнтів (N=764) з ІМІ та ВМК в залежності від періоду МІ. Результати цього аналізу наведені у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Динаміка тяжкості неврологічного дефіциту за NIHSS в залежності від періоду МІ

Період МІ	ІМІ (N=632)			ВМК (N=132)		
	Початкова	Прикінцева	p	Початкова	Прикінцева	p
Найгостріший	9 (5–18)	5 (2–10)	<0,001	14 (8–19)	8 (3–14)	0,048
Гострий	10 (5–17)	5 (2–9)	<0,001	16 (8–20)	7 (5–9)	0,006
Ранній підгострий А	13 (6–20)	6 (3–13)	<0,001	14 (10–20)	8 (6–11)	<0,001

Продовження таблиці 3.2

Ранній підгострий В	10 (8–17)	7 (5–10)	<0,001	16 (10–20)	9 (7–17)	<0,001
Пізній підгострий	8 (5–17)	7 (5–12)	<0,001	10 (6–15)	5 (5–12)	0,219
Віддалений	9 (5–13)	8 (5–11)	<0,001	9 (5–11)	7 (5–10)	0,008
Усі	10 (6–17)	6 (3–11)	<0,001	13 (7–18)	8 (5–12)	<0,001
Примітки. Наведені медіани та МКІ загальної оцінки за NIHSS.						

Як видно з табл. 3.2, в результаті проведеного в ІЦ лікування тяжкість неврологічного дефіциту, відповідно до медіани оцінки за NIHSS, перед випискою у порівнянні з початковою статистично значуще ($p < 0,05$) зменшилась як у пацієнтів з ІМІ, так і у пацієнтів з ВМК, в усіх періодах МІ, крім пацієнтів з ВМК, які були госпіталізовані у пізньому підгострому періоді. Важливо зазначати, що у цієї невеликої ($N=6$) підгрупи пацієнтів медіана оцінки за NIHSS суттєво зменшилась (з 10 до 5 балів), проте через малу кількість пацієнтів відмінності виявились статистично незначущими.

Серед 689 пацієнтів з ІМІ у 283 (41,2%) випадках був діагностований інфаркт мозку у правому каротидному басейні (басейні правої передньої та/або середньої мозкової артерії), у 264 (38,4%) – інфаркт мозку у лівому каротидному басейні (басейні лівої передньої та/або середньої мозкової артерії), у 108 (15,7%) – інфаркт мозку у вертебробазиллярному басейні і у 34 (4,7%) – інфаркти мозку у різних судинних басейнах (клінічні та/або нейровізуалізаційні ознаки ураження обох каротидних або каротидного та вертебробазиллярного басейнів). На рис. 3.9 показані ураження судинних басейні мозку у учасників дослідження з ІМІ.

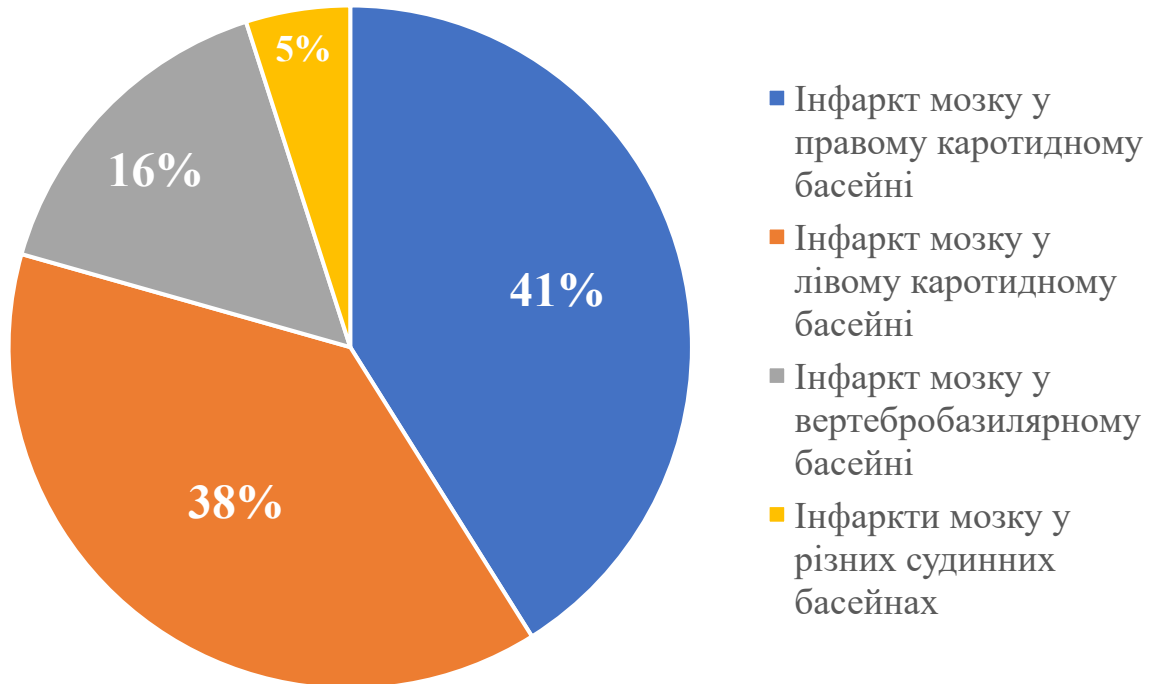


Рисунок 3.9. Частота інфарктів мозку у каротидних та вертебробазиллярному басейнах в учасників дослідження з ІМІ.

Як видно з рис. 3.9, серед пацієнтів з ІМІ переважали пацієнти з ІМІ в одному з каротидних басейнів (79,6% усіх випадків ІМІ). Пацієнти з ІМІ у басейні правої або лівої внутрішньої сонної артерії (як правило, відповідної середньої мозкової артерії) становили більшість і серед усіх пацієнтів, які були включені у дослідження (64,2% вибірки дослідження).

Частота основних видів неврологічного дефіциту у учасників дослідження наведена у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Частота окремих видів неврологічного дефіциту у учасників дослідження

Вид неврологічного дефіциту	Число пацієнтів	% пацієнтів
Правобічний геміпарез	448	52,6%
Лівобічний геміпарез	461	54,1%
Сенсо-моторна афазія	297	34,9%
Гомонімна геміанопсія	453	53,2%
Правобічна гемігіпестезія	397	46,6%
Лівобічна гемігіпестезія	408	47,9%
Дисфагія	423	49,6%
Атаксія	196	23,0%
Дизартрія	584	68,5%
Примітки. У частини учасників дослідження рухові порушення мали форму тетрапарезу, тому вони були одночасно віднесені до категорій правобічний та лівобічний геміпарез.		

Як видно з табл. 3.3, найчастішими видами неврологічного дефіциту у вибірці нашого дослідження були рухові порушення у вигляді геміпарезу різної тяжкості (від легкого до геміплегії) та сенсорні порушення у вигляді часткової чи повної гомонімна геміанопсія та гемігіпестезії, а також дизартрія та дисфагія різного ступеня тяжкості.

Загальна оцінка базової щоденної активності за ІБ в учасників дослідження після госпіталізації в ІЦ варіювала від 0 до 100 балів (медіана 35 балів, МКІ 5 – 75 балів). В результаті проведеного лікування серед 239 пацієнтів, які були госпіталізовані у межах найгострішого або гострого періоду МІ і у яких була підсумкова оцінка за ІБ, у 169 (70,7%) перед випискою з ІЦ оцінка за ІБ була 75-100 балів, що свідчить про відповідність ступеня відновлення базової щоденної

активності в ІЦ 90-денним результатом лікування в інсультних блоках країн з високим рівнем доходів з урахуванням початкової тяжкості МІ та тривалості стаціонарного лікування. Розподіл початкових загальних оцінок за ІБ у вибірці дослідження представлений на рис. 3.10.

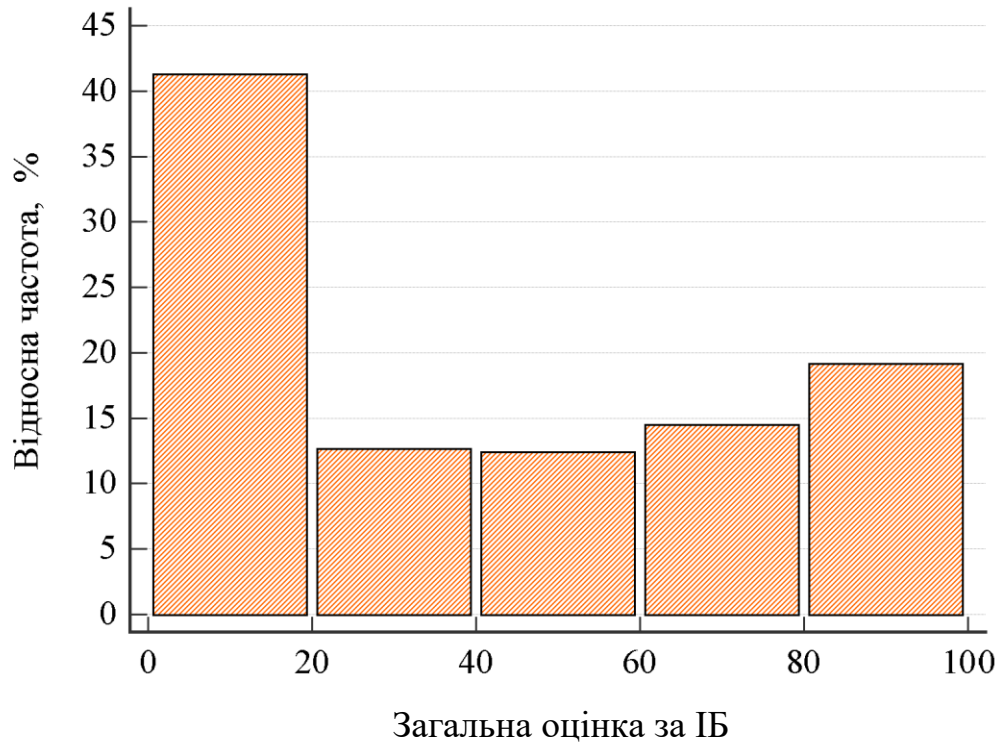


Рисунок 3.10. Розподіл загальних оцінок за ІБ після госпіталізації в ІЦ у вибірці дослідження.

Як видно з рис. 3.10, більшість (53%) учасників нашого дослідження після госпіталізації мали низьку функціональну спроможність і тяжкі порушення базової щоденної активності, про що свідчила загальна оцінка за ІБ від 0 до 40 балів. Водночас майже 20% учасників дослідження мали високий рівень базової щоденної активності (загальна оцінка за ІБ = 85-100 балів).

З точки зору здатності до самостійної ходьби, оцінки за ФКХ після госпіталізації в ІЦ варіювали від 1 до 6 балів, зокрема 371 (43,6%) учасник дослідження мав оцінку 1 бал, 216 (25,4%) учасників – 2 бали, 124 (14,6%) учасники – 3 бали, 37 (4,3%) учасників – 4 бали, 70 (8,2%) учасників – 5 балів і 63 (7,4%)

учасники – 6 балів. Отже ходити без сторонньої допомоги після госпіталізації в ІЦ могли лише 133 (15,6%) учасники дослідження.

З огляду на обмеження життєдіяльності та потребу у сторонній допомозі, оцінка за мШР у вибірці дослідження варіювала від 0-1 до 5 балів (медіана 4 бали, МКІ 3 – 5 балів). При оцінюванні за мШР після госпіталізації в ІЦ 68 (8,0%) пацієнтів мали оцінку 0-1 бал, 95 (11,1%) – оцінку 2 бали, 109 (12,8%) – оцінку 3 бали, 223 (26,2%) – 4 бали і 357 (41,9%) – оцінку 5 балів. Розподіл оцінок за мШР після госпіталізації в ІЦ представлений на рис. 3.11.

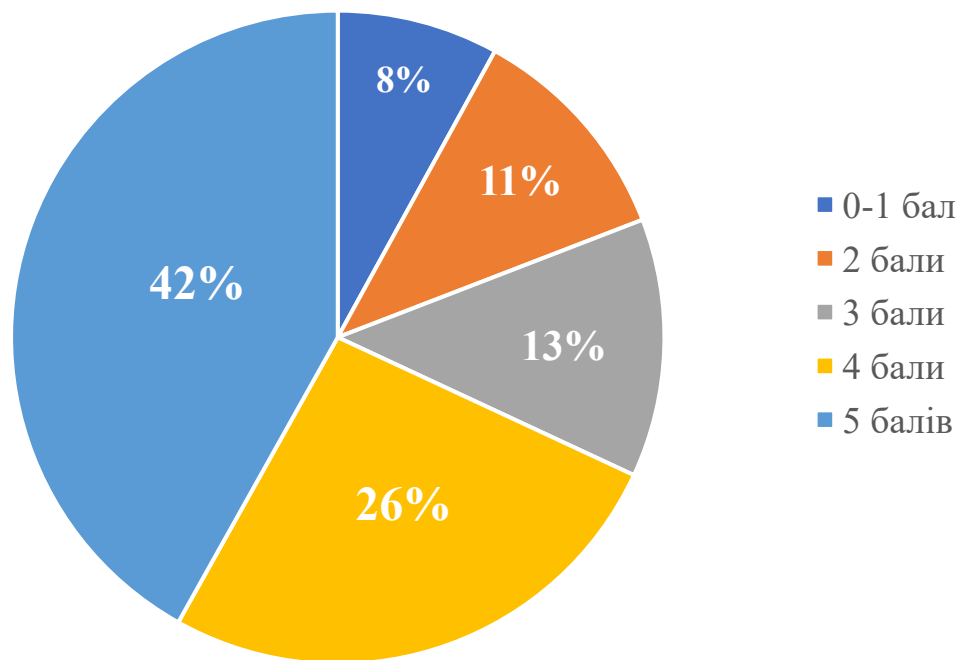


Рисунок 3.11. Розподіл оцінок від 0-1 до 5 балів за мШР у учасників дослідження після госпіталізації в ІЦ.

Як можна побачити на рис. 3.11, 689 (80,9%) учасників нашого дослідження на початку лікування в ІЦ були залежними від сторонньої допомоги (оцінка за мШР = 3-5 балів). Більше того, 580 (68,1%) пацієнтів при поступленні в ІЦ мали тяжкі обмеження життєдіяльності і велику потребу у сторонній допомозі у повсякденному житті (оцінка за мШР = 4-5 балів). В результаті проведеного лікування серед 258 пацієнтів, які були госпіталізовані у межах найгострішого або

гострого періоду МІ і у яких була підсумкова оцінка за мШР, у 184 (71,3%) перед випискою з ІЦ оцінка за мШР була 0-3 бали, що свідчить про відповідність ступеня відновлення життєдіяльності в ІЦ 90-денним результатам лікування в інсультних блоках країн з високим рівнем доходів з урахуванням початкової тяжкості МІ та тривалості стаціонарного лікування. Розподіл пацієнтів, у яких було проведене оцінювання за мШР як після госпіталізації, так і перед випискою з ІЦ (N=764), за тяжкістю обмежень життєдіяльності в залежності від типу та підтипу МІ наведений у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Розподіл пацієнтів за тяжкістю обмежень повсякденної життєдіяльності після госпіталізації та перед випискою в залежності від типу та підтипу МІ

Бали за мШР	Після госпіталізації							Перед випискою						
	Усі ІМІ	АТ	КЕ	ЛА	ІН	ВМК	Усі	Усі ІМІ	АТ	КЕ	ЛА	ІН	ВМК	Усі
0-1	46 (6,1)	13 (1,7)	17 (5,8)	9 (1,2)	8 (1,2)	17 (2,2)	63 (8,2)	125 (16,4)	41 (5,4)	47 (6,1)	24 (3,1)	13 (1,7)	22 (2,9)	147 (19,2)
2	80 (10,5)	27 (3,5)	28 (3,6)	14 (1,8)	11 (1,4)	11 (1,4)	91 (11,9)	160 (20,9)	69 (9,0)	55 (7,2)	14 (1,8)	22 (2,9)	38 (5,0)	198 (25,9)
3	82 (10,7)	36 (4,7)	30 (3,9)	5 (0,6)	11 (1,4)	19 (2,5)	101 (13,2)	142 (18,6)	77 (10,1)	49 (6,4)	5 (0,6)	11 (1,4)	39 (5,1)	181 (23,7)
4	159 (20,8)	76 (9,9)	61 (8,0)	12 (1,6)	10 (1,3)	29 (3,8)	188 (24,6)	112 (14,7)	41 (5,4)	67 (8,8)	3 (0,4)	1 (0,1)	31 (4,1)	143 (18,7)
5	238 (31,1)	102 (13,4)	121 (15,8)	7 (0,9)	8 (1,2)	83 (10,9)	321 (42,0)	67 (8,8)	26 (3,4)	39 (5,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	28 (3,8)	95 (12,4)

Як видно з табл. 3.4, , згідно з оцінками з мШР перед випискою у порівнянні з оцінками після госпіталізації, більш ніж вдвічі (з 20,1% до 45,1%) зросла частка пацієнтів, у яких ступінь відновлення повсякденної життєдіяльності досяг рівня незалежності від сторонньої допомоги (мШР=0-2 бали). Це стосувалось як пацієнтів з ІМІ (37,4% у порівнянні з 16,6%), так і пацієнтів з ВМК (7,9% у порівнянні з 3,6%). Серед учасників дослідження також більш ніж вдвічі зменшалась частка пацієнтів з тяжкими обмеженнями життєдіяльності (мШР = 4-5 балів): з 66,6% до 31,1% в цілому, з 51,9% до 23,5% у пацієнтів з ІМІ та з 14,7% до 7,9% у пацієнтів з ВМК.

Розподіл за тяжкістю обмежень життєдіяльності пацієнтів з ІМІ, ВМК та усіх пацієнтів з МІ, у яких вони були оцінені за допомогою мШР після госпіталізації та перед випискою (N=764), представлений на рис. 3.12, 3.13 та 3.14 відповідно.

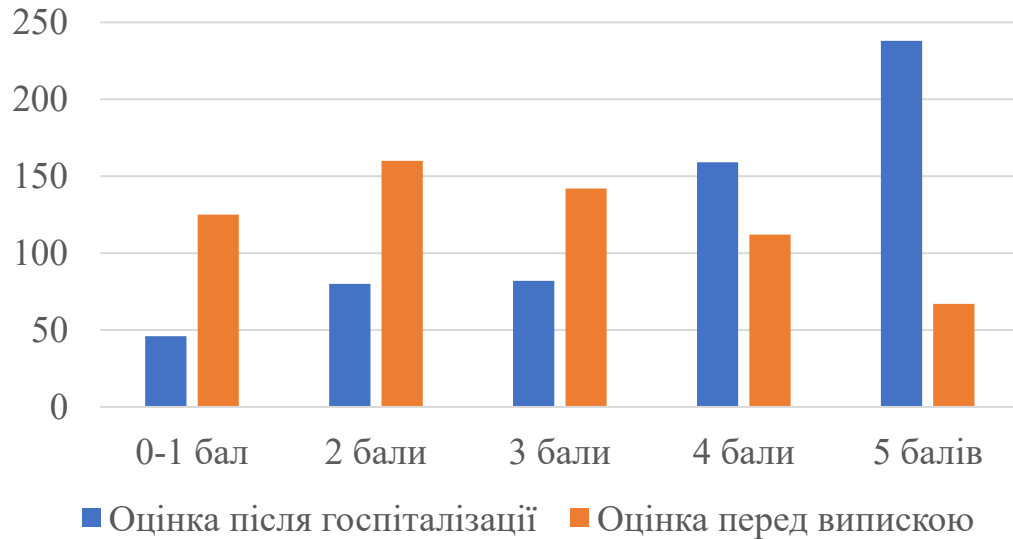


Рисунок 3.12. Розподіл пацієнтів з ІМІ за тяжкістю обмежень життєдіяльності після госпіталізації та перед випискою з ІЦ (відповідно до оцінки за мШР).

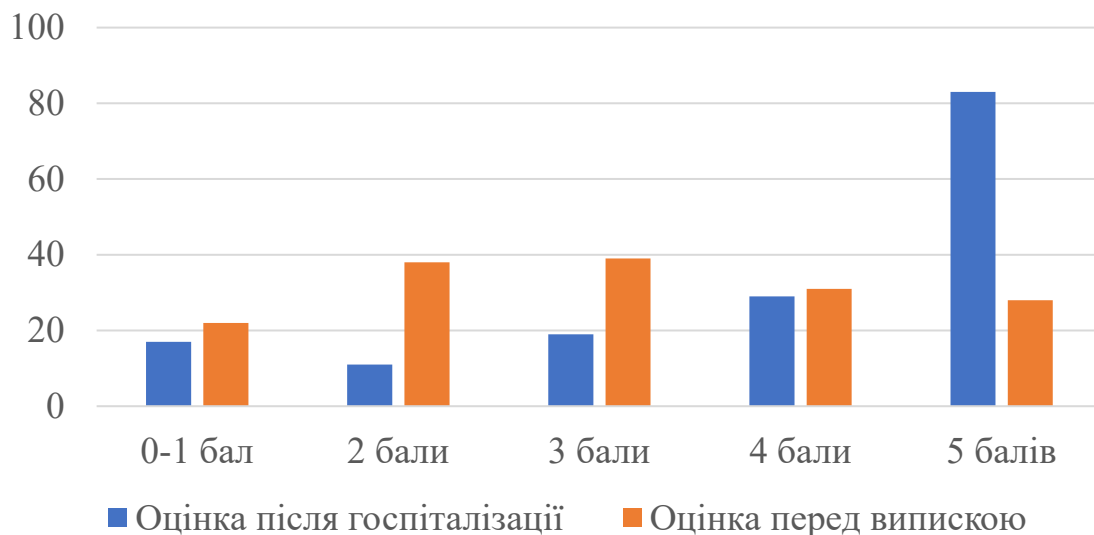


Рисунок 3.13. Розподіл пацієнтів з ВМК за тяжкістю обмежень життєдіяльності після госпіталізації та перед випискою з ІЦ (відповідно до оцінки за мШР).

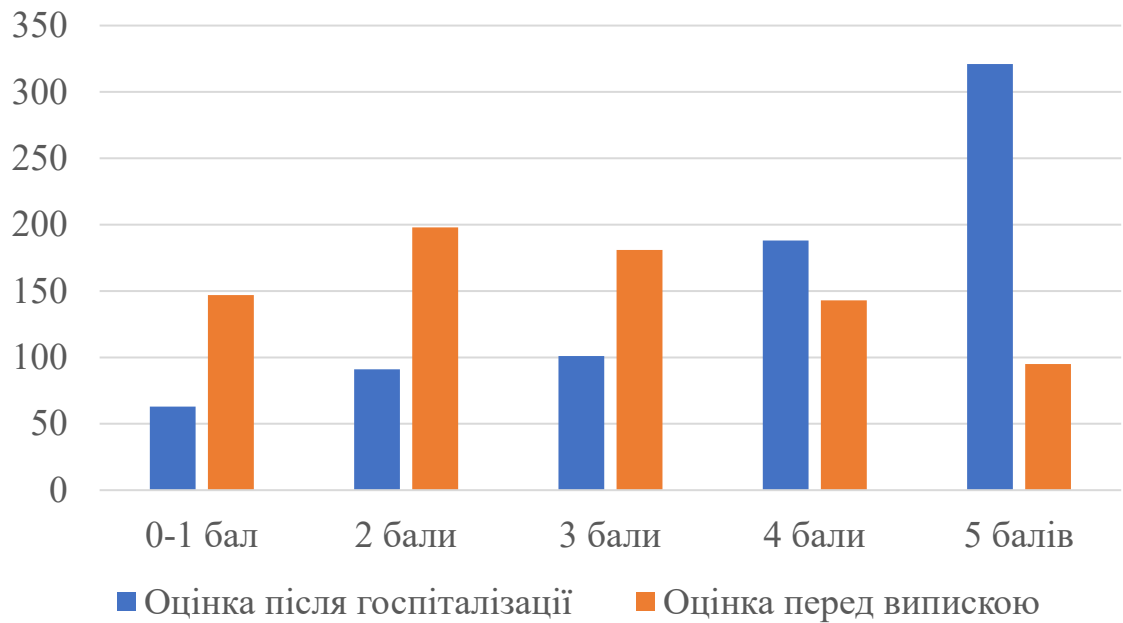


Рисунок 3.14. Розподіл усіх пацієнтів з МІ за тяжкістю обмежень життєдіяльності після госпіталізації та перед випискою з ІЦ (відповідно до оцінки за мШР).

Поряд з цим, були проаналізовані відмінності оцінок тяжкості обмежень повсякденної життєдіяльності за мШР в залежності від періоду МІ. Результати цього аналізу наведені у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Динаміка тяжкості обмежень повсякденної життєдіяльності за період лікування в ІЦ в залежності від періоду МІ

Період МІ	ІМІ (N=632)			ВМК (N=132)		
	Початкова	Прикінцева	p	Початкова	Прикінцева	p
Найгостріший	4 (3–5)	2 (1–4)	<0,001	5 (3–5)	2 (1–5)	0,002
Гострий	4 (2–5)	2 (1–4)	<0,001	5 (3–5)	2 (2–4)	0,020
Ранній підгострий А	4 (4–5)	3 (2–4)	<0,001	5 (4–5)	3 (2–4)	<0,001
Ранній підгострий В	4 (3–5)	3 (2–4)	<0,001	5 (4–5)	4 (3–5)	<0,001
Пізній підгострий	4 (3–5)	3 (2–4)	<0,001	4,5 (2,5–5)	4 (2–4,5)	0,156
Віддалений	4 (2–4)	3 (2–4)	<0,001	4 (3–4)	3 (2–3,5)	<0,001
Усі	4 (3–5)	3 (2–4)	<0,001	5 (4–5)	3 (2–4)	<0,001

Примітки. Наведені оцінки за мШР у вигляді медіана (МКІ). При аналізі відмінностей показника перед випискою у порівнянні з показником після госпіталізації в ІЦ використано непараметричний t-тест Вілкоксона для пов'язаних вибірок. p – рівень значущості відмінностей.

Як видно з табл. 3.5, в результаті проведеного в ІЦ лікування медіани оцінок тяжкості обмежень повсякденної життєдіяльності за мШР статистично значуще ($p < 0,05$) зменшились в усіх періодах МІ як у пацієнтів з ІМІ, так і у пацієнтів з ВМК, крім підгрупи пацієнтів з ВМК, які були госпіталізовані у пізньому підгострому періоді. Як і у випадку NIHSS, абсолютне значення медіани оцінки за мШР у цій підгрупі зменшилась (з 4,5 до 4 балів), проте невелика кількість пацієнтів не дозволила цим відмінностям досягти рівня статистичної значущості. Динаміка медіани оцінок за мШР у пацієнтів, які були госпіталізовані в ІЦ у пізньому підгострому та віддаленому періодах МІ, в цілому, виявилась значно меншою, ніж у пацієнтів, які були госпіталізовані у більш ранні терміни від початку захворювання.

Популяція дослідження характеризувалася високою поширеністю СФР. Зокрема 721 (84,6%) учасник дослідження страждав на АГ, у 248 (29,1%) включених

пацієнтів був встановлений діагноз ЦД, у 307 (36,%) пацієнтів була діагностована ФП, 268 (31,4%) осіб мали ожиріння, 139 (16,3%) пацієнтів зловживали алкоголем, 122 (14,3%) пацієнти були активними курцями, у 206 (24,2%) учасників були МІ в анамнезі. Більшість (57,2%) досліджених пацієнтів мала одночасно два-три СФР.

Оскільки час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ може суттєво впливати на результати лікування МІ, ми окремо проаналізували цей показник. Результати цього аналізу свідчили, що 168 (19,7%) пацієнтів були госпіталізовані протягом найгострішого періоду (0-24 години з моменту появи перших проявів МІ), 165 (19,4%) – протягом гострого періоду МІ (з 1-го по 7-й день захворювання), 288 (33,8%) – впродовж раннього підгострого періоду (з 8-го по 90-й день від розрахункової дати початку захворювання), 86 (10,1%) – протягом пізнього підгострого періоду (між 91-м та 180-м днем від розрахункової дати розвитку МІ) і 146 (17,2%) пацієнтів – у віддаленому періоді (понад 180 днів від розрахункової дати захворювання). В цілому, більшість (60,9%) учасників нашого дослідження були госпіталізовані до ІЦ впродовж перших 30 днів після МІ. Розподіл пацієнтів за періодами МІ в залежності від часу, що минув від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ, показаний на рис. 3.15.

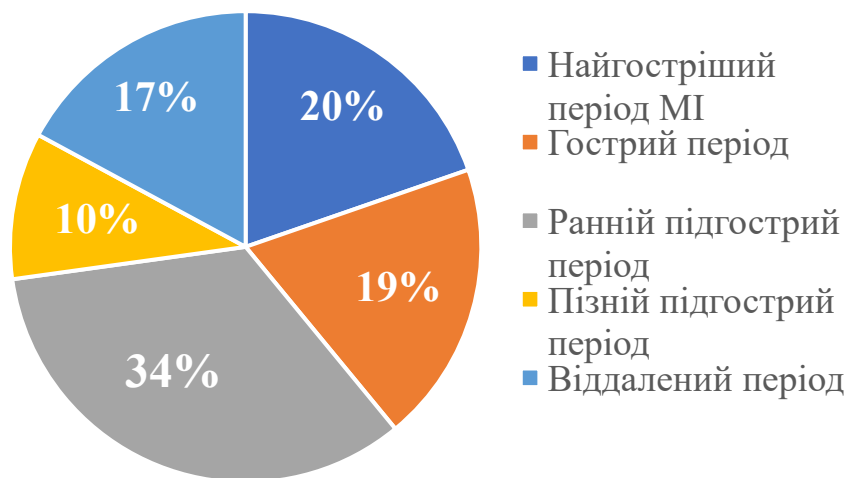


Рисунок 3.15. Розподіл учасників дослідження за періодами МІ на момент госпіталізації в ІЦ.

Окремо була проаналізована тривалість перебування учасників дослідження на стаціонарному лікуванні в ІЦ. Результати цього аналізу свідчили, що медіана цього показника становила 23 дні (МКІ 11 – 40 днів). Серед учасників дослідження 17,8% перебували менше 1 тижня, 19,2% – від 8 до 14 діб, 27,0% – від 15 до 30 днів, 21,0% – від 31 до 60 днів, 7,9% – від 61 до 90 днів і 7,0% – понад 90 днів (рис. 3.16).

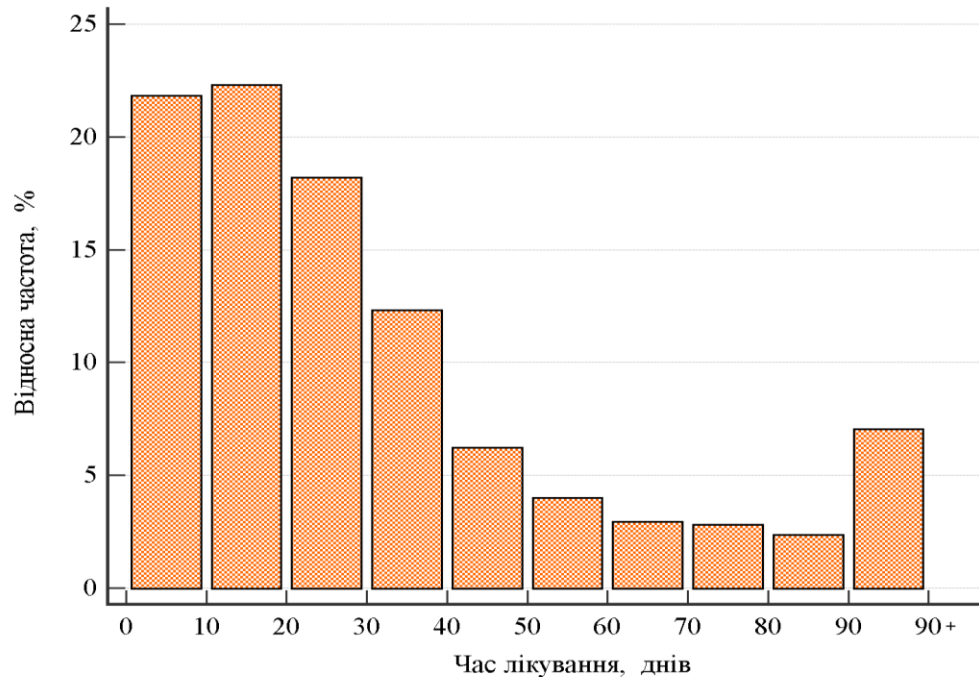


Рисунок 3.16. Тривалість стаціонарного лікування учасників дослідження в ІЦ.

Як видно з рис. 3.16, більшість (63%) учасників дослідження перебували на стаціонарному лікуванні менше 30 днів.

Висновки до розділу 3:

1. У дослідження були включені 852 пацієнти (42,7% жінок і 57,3% чоловіків), які відповідали критеріям відбору. У вибірці дослідження переважали люди похилого і старечого віку (медіана 66,7 років, МКІ 57,7 – 75,0 років, 58% пацієнтів були у віці від 60 до 79 років), причому жінки були значно старшими за чоловіків (медіана віку 71,4 років та 63,9 років відповідно, $p < 0,001$).

2. Співвідношення ВМК (19,1%) та ІМІ (80,9%) у учасників дослідження становило 1:4 і було подібним до відповідного співвідношення серед усіх госпіталізованих пацієнтів з гострим МІ в Україні. Серед пацієнтів з ІМІ, які були включені до дослідження, переважали пацієнти з АТ (40,9%) та КЕ (42,7%) підтипами ІМІ та пацієнти з ІМІ в одному з каротидних басейнів (79,6%). Частота ІН підтипу ІМІ у нашому дослідженні (8,9%) була суттєво нижчою, ніж криптогенних МІ в інших дослідженнях (25-40%).
3. Результати аналізу часу від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ свідчили, що 168 (19,7%) пацієнтів були госпіталізовані протягом найгострішого, 165 (19,4%) – протягом гострого, 288 (33,8%) – впродовж раннього підгострого, 86 (10,1%) – протягом пізнього підгострого і 146 (17,2%) – у віддаленому періоді МІ. В цілому, більшість (60,9%) учасників нашого дослідження були госпіталізовані до ІЦ впродовж перших 30 днів після МІ.
4. Серед окремих видів неврологічного дефіциту у учасників дослідження найчастіше зустрічались рухові (геміпарез, атаксія) та сенсорні порушення (геміанопсія, гемігіпестезія), а також псевдобульбарні порушення (дизартрія, дисфагія).
5. Згідно з загальними оцінками за NIHSS, більш ніж дві третини (71%) учасників дослідження після госпіталізації в ІЦ мали МІ помірної тяжкості (NIHSS = 6-13 балів) або тяжкий МІ (NIHSS = 14-20 балів), в той час як частки легких МІ (NIHSS = 0-5 балів) та дуже тяжких (NIHSS \geq 21 бал) МІ були суттєво меншими (17% та 12%, відповідно).
6. За період стаціонарного лікування серед учасників дослідження вдвічі (з 22,4% до 43,1%) збільшилась частка пацієнтів з неврологічним дефіцитом, який відповідає легкому МІ, і більш ніж вдвічі (з 36,9% до 16,9%) зменшилась частка осіб, у яких перед випискою тяжкість неврологічного дефіциту відповідала тяжкому або дуже тяжкому МІ.

7. Більше половини (53%) учасників дослідження після госпіталізації в ІЦ мали тяжкі порушення щоденної активності (загальна оцінка за ІБ = 0-40 балів), а ходити без сторонньої допомоги могли лише 133 (15,6%) пацієнти, що свідчить про тяжкі порушення базової щоденної активності у більшості учасників дослідження.
8. Після госпіталізації в ІЦ 580 (68,1%) пацієнтів мали помірно тяжкі чи тяжкі обмеження повсякденної життєдіяльності (оцінка за мШР = 4-5 балів). У 764 пацієнтів, які мали оцінки за мШР перед випискою, у порівнянні з оцінками після госпіталізації більш ніж вдвічі (з 20,1% до 45,1%) зросла частка пацієнтів, які були незалежні від сторонньої допомоги (мШР = 0-2 бали), а також більш ніж вдвічі (з 66,6% до 31,1%) зменшалась частка пацієнтів з тяжкими обмеженнями життєдіяльності (мШР = 4-5 балів).
9. Попри значну тяжкість МІ та пов'язаних з ним обмежень життєдіяльності на момент госпіталізації в ІЦ, в результаті проведеного лікування у порівнянні з початковими статистично значуще ($p < 0,05$) зменшились медіани прикінцевих оцінок як за NIHSS, так і за мШР, що свідчить про ефективність впровадженої тактики лікувальних заходів.
10. Вибірка дослідження характеризувалась високою поширеністю СФР, і більшість досліджених пацієнтів мала кілька СФР одночасно.
11. Більшість (61%) учасників дослідження були госпіталізовані в ІЦ впродовж 1 місяця від початку захворювання і перебували на стаціонарному лікуванні в ІЦ менше 30 днів (в середньому, близько 3,5 тижнів).

Результати досліджень даного розділу наведено у 2 публікаціях [16, 21].

РОЗДІЛ 4

ПРОФІЛЬ СУДИННИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНИМ МОЗКОВИМ ІНСУЛЬТОМ

В дослідження профілю СФР були включені 612 пацієнтів з ІМІ, які перебували на стаціонарному лікуванні в ІЦ у 2011-2018 рр. і щодо яких була уся необхідна інформація. У вибірці цього дослідження 367 (60,2%) пацієнтів мали вік 65 років або більше (медіана віку 68,1 років, МКІ 59,7 – 75,5 років). Серед учасників було 272 (44,4%) жінки і 340 (55,6%) чоловіків. Результати аналізу поширеності СФР свідчили, що 529 (86,5%) учасників дослідження страждали на АГ, 185 (30,3%) осіб мали діагноз ЦД 2 типу, у 227 (37,1%) пацієнтів була документована ФП, 162 (26,4%) пацієнти мали МІ в анамнезі, 24,7% учасників дослідження продовжували курити. У всіх пацієнтів протягом стаціонарного лікування був визначений підтип ІМІ, а також проаналізовані особливості СФР в залежності від підтипу ІМІ (вік, стать, наявність в анамнезі АГ, дисліпідемії, куріння, ЦД, надмірної маси тіла або ожиріння, сімейного анамнезу судинних захворювань, попереднього МІ або ФП).

Відповідно до впровадженого клініко-діагностичного алгоритму (рис 3.3), 254 (41,5%) учасники дослідження були віднесені до АТ, 270 (44,1%) пацієнтів – до КЕ, 35 (5,7%) пацієнтів – до ЛА та 53 (8,7%) пацієнтів – до ІН підтипу ІМІ. Пацієнти з АТ підтипом ІМІ значно частіше ($p < 0,001$), ніж пацієнти з рештою підтипів ІМІ, були активними курцями (52,9%) та мали чоловічу стать (64,2%). У пацієнтів з ЛА підтипом ІМІ частіше ($p < 0,001$) були виявлені підвищені середній рівень ХС ЛПНЩ; тоді як КЕ підтип ІМІ асоціювався з старшим віком, жіночою статтю, ФП, що спостерігалася із частотою 83,3% (відмінність є статистично значущою, $p < 0,001$). ІН підтип ІМІ значно частіше ($p < 0,001$) спостерігався у осіб чоловічої статі, які значно рідше ($p < 0,01$) мали в анамнезі АГ.

Основні характеристики включених у дослідження пацієнтів за віком, статтю, рівнем систолічного артеріального тиску та діастолічного артеріального тиску на момент госпіталізації в ІЦ, тривалості (стажу) АГ та ЦД, рівнем ЗХ, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ в залежності від визначеного підтипу ІМІ наведено у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Основні характеристики пацієнтів в залежності від підтипу ІМІ

Показник		АТ (n=254)	КЕ (n=270)	ЛА (n=35)	ІН (n=53)	Рівень значущості, p ^{††}
Стать	ж	91 (35,8) [#]	143 (53,0) [*]	16 (45,7)	22 (41,5)	0,001
	ч	163 (64,2)	127 (47,0)	19 (54,3)	31 (58,5)	
Вік, років		65,3 (58,5 – 4,3) ^{#§}	72,5 (64,5 – 78,4) ^{*&§}	64,5 (56,1 – 73,9) [#]	60,7 (48,7 – 67,8) ^{*#}	<0,001
САТ [†] , мм рт. ст.		150 (140–160) [#]	140 (130 – 160) [*]	150 (140 – 170)	150 (130 – 160)	0,001
ДАТ [†] , мм рт. ст.		90 (80 – 100)	80 (80 – 90)	90 (80 – 100)	90 (80 – 90)	0,24
Тривалість АГ, роки		10 (5 – 15)	10 (5 – 15)	10 (7 – 15)	10 (3,5 – 28,8)	0,86
Тривалість ЦД, роки		5 (3 – 10,5)	5 (2,75 – 15)	6,5 (5 – 12,5)	10 (8 – 10)	0,71
ЗХ, ммоль/л		4,9 (3,92 – 5,87)	4,63 (3,80 – 5,45) ^{&}	5,43 (4,71 – 6,84) [#]	5,1 (4,42 – 5,99)	0,004
ХС ЛПВЩ, ммоль/л		1,04 (0,88 – 1,28)	1,10 (0,89 – 1,36)	1,14 (0,94 – 1,29)	1,08 (0,94 – 1,34)	0,39
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		2,20 (1,30 – 3,54) ^{&}	2,36 (1,43 – 3,34) ^{&}	3,84 (2,31 – 4,76) ^{*#§}	1,58 (1,19 – 3,29) ^{&}	<0,001
Примітки. Для порівняння показників використовували критерій Краскела – Уолліса та методи множинних порівнянь Данна і Мараскуїло. Усі безперервні змінні наведені у вигляді медіани (МКІ). Стать наведена у вигляді абсолютного числа осіб та їх частки, N(%). *Статистично значуща (p<0,05) відмінність від АТ. #Статистично значуща (p<0,05) відмінність від КЕ. &Статистично значуща (p<0,05) відмінність від ЛА. §Статистично значуща (p<0,05) відмінність від ІН. †Артеріальний тиск вказано на момент госпіталізації в ІЦ. ††Позначених відмінностей між групами. ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.						

Як видно з табл. 4.1, пацієнти з КЕ підтипом ІМІ були статистично значуще (p<0,05) старшими за пацієнтів з рештою підтипів ІМІ. САТ у пацієнтів з АТ

підтипом ІМІ при госпіталізації в ЦД був вищим ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з КЕ підтипом ІМІ. Втім у учасників дослідження з різними підтипами ІМІ не виявлено статистично значущих відмінностей щодо рівня діастолічного артеріального тиску, стажу АГ чи тривалості ЦД. Медіана рівня ЗХ у пацієнтів з КЕ підтипом ІМІ була значуще ($p < 0,05$) меншою, ніж у пацієнтів з ЛА підтипом ІМІ. Більше того, медіана рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів з ЛА підтипом ІМІ була значуще ($p < 0,05$) вищою, ніж у пацієнтів з АТ, КЕ чи ІН підтипом ІМІ. Разом з тим, значущих відмінностей за медіанами рівня ХС ЛПВЩ між підгрупами у цьому дослідженні не було.

Крім наявності СФР, велике значення з точки зору ризику повторного МІ та інших судинних подій має ступінь їх контролю. Дані щодо розподілу та ступеня контролю СФР в залежності від етіологічного підтипу ІМІ наведено у табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Поширення та контроль СФР в залежності від етіологічного підтипу ІМІ

Показник		АТ	КЕ	ЛА	ІН	Рівень значущості, p^{\ddagger}
АГ	Немає	26 (10,7) ^s	32 (12,5) ^s	2 (5,9) ^s	19 (37,3) ^{*#&}	<0,001
	Є	217 (89,3)	225 (87,5)	32 (94,1)	32 (62,7)	
ЦД	Немає	151 (64)	186 (74,1)	22 (64,7)	36 (78,3)	0,057
	Є	85 (36)	65 (25,9)	12 (35,3)	10 (21,7)	
Стать	Ж	91 (35,8) [#]	142 (52,8) [*]	16 (45,7)	22 (41,5)	0,001
	Ч	163 (64,2)	127 (47,2)	19 (54,3)	31 (58,5)	
Ожиріння [†]	Немає	139 (64,7)	155 (67,4)	20 (57,1)	23 (60,5)	0,60
	Є	76 (35,3)	75 (32,6)	15 (42,9)	15 (39,5)	
ФП	Немає	253 (99,6) [#]	45 (16,7) ^{*s&}	35 (100) [#]	52 (98,1) [#]	<0,001
	Є	1 (0,4)	225 (83,3)	0 (0)	1 (1,9)	
Контроль САТ ^{††}	Немає	153 (60,2)	163 (60,4)	24 (68,6)	29 (54,7)	0,64
	Є	101 (39,8)	107 (39,6)	11 (31,4)	24 (45,3)	
Контроль ДАТ ^{†††}	Немає	167 (65,7)	159 (58,9)	24 (68,6)	31 (58,5)	0,32
	Є	87 (34,3)	111 (41,1)	11 (31,4)	22 (41,5)	
Лікування антикоагулянтами	Не було	192 (75,6) [#]	163 (60,4) ^{*&}	28 (80)	46 (86,8) [#]	<0,001
	Було	62 (24,4)	107 (39,6)	7 (20)	7 (13,2)	
МІ у батьків	Не було	99 (64,3)	101 (67,8)	20 (74,1)	18 (51,4)	0,23
	Був	55 (35,7)	48 (32,2)	7 (25,9)	17 (48,6)	
МІ в анамнезі	Не було	171 (74)	170 (69,4)	28 (82,4)	40 (87)	0,048
	Був	60 (26) ^{&s}	75 (30,6) ^{&s}	6 (17,6)	6 (13)	

Продовження таблиці 4.2

Лікування антигіпертензивними лікарськими засобами	Не було	37 (19,4) [#]	18 (10,4) ^{*\$&}	11 (34,4) [#]	8 (30,8) [#]	<0,001
	Епізодично	78 (40,8)	54 (31,2)	11 (34,4)	13 (50)	
	Постійно	76 (39,8)	101 (58,4)	10 (31,2)	5 (19,2)	
Куріння	Не кури/ла	93 (47,4)	160 (71,7)	23 (69,7)	21 (70,0)	<0,001
	Кури/ла раніше	62 (31,8)	50 (22,4)	3 (9,1)	4 (13,3)	
	Курить	41 (20,9) [#]	13 (5,8) [*]	7 (21,2)	5 (16,7)	

Примітки. Усі категоріальні змінні наведені у вигляді абсолютного числа та відсотків N (%).
^{*}Статистично значуща (p<0,05) відмінність від групи АТ. [#]Статистично значуща (p<0,05) відмінність від групи КЕ. [&]Статистично значуща (p<0,05) відмінність від групи ЛА.
^{\$}Статистично значуща (p<0,05) відмінність від групи ІН. [†]Індекс маси тіла $\geq 30,0$ кг/м². ^{††}САТ перед госпіталізацією в ІЦ зазвичай був менше 140 мм рт. ст. ^{†††}ДАТ перед госпіталізацією в ІЦ зазвичай менше 90 мм рт. ст. ^{*}Відмінностей між групами. ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

Виявлені відмінності пацієнтів з різними підтипами ІМІ за віком проілюстровані на рис. 4.1.

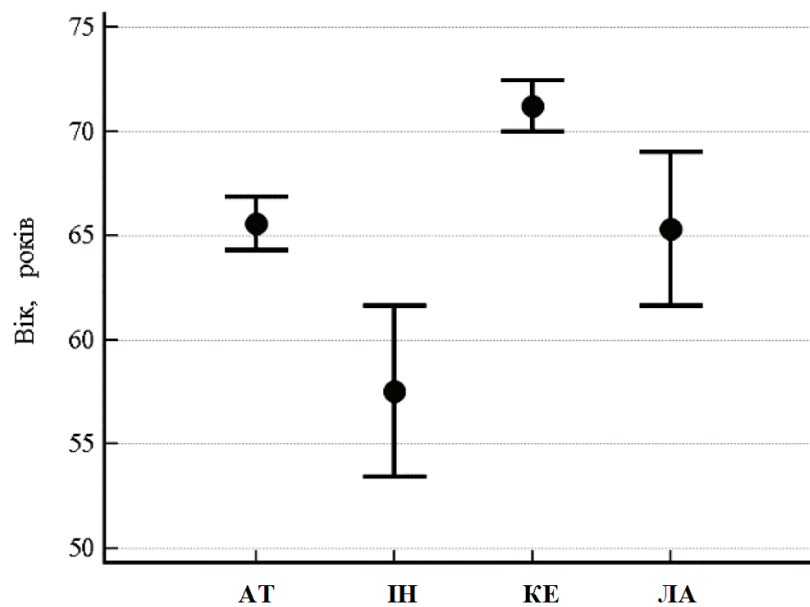


Рисунок 4.1. Відмінності за медіаною віку серед учасників дослідження з різними підтипами ІМІ. Наведені частота, стандартна похибка та 95% ДІ.

Як видно з рис. 4.1, медіана віку пацієнтів з KE підтипом ІМІ була статистично значуще більшою ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з рештою підтипів ІМІ. Статистично значущих відмінностей за віком між пацієнтами з АТ, ЛА та ІН підтипами ІМІ не виявлено.

Частота АГ при ІН підтипі ІМІ була статистично значуще ($p < 0,05$) нижчою, ніж при АТ, KE та ЛА підтипах ІМІ, проте між пацієнтами з АТ, KE та ЛА підтипами ІМІ значущих відмінностей у частоті АГ не виявлено (рис. 4.2).

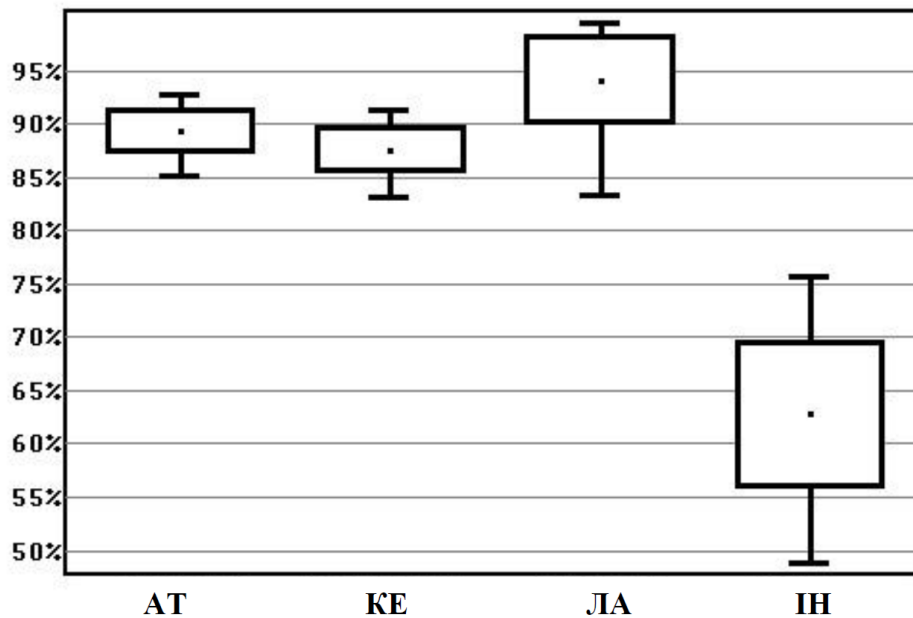


Рисунок 4.2. Частота АГ при різних підтипах ІМІ. Наведені частота, стандартна похибка та 95% ДІ.

У учасників дослідження виявлена тенденція до різної поширеності ЦД 2 типу, який дещо частіше зустрічався у пацієнтів АТ та ЛА підтипами ІМІ (рис. 4.3), проте ці відмінності не досягли рівня статистичної значущості ($p = 0,057$ за критерієм хі-квадрат).

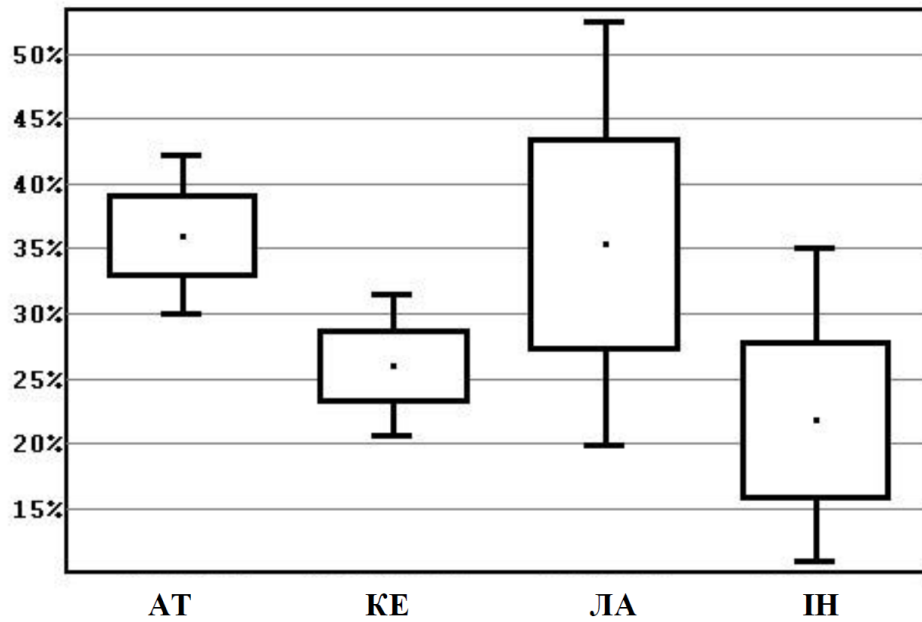


Рисунок 4.3. Частота ЦД при різних підтипах ІМІ. Наведені частота, стандартна похибка та 95% ДІ.

Серед пацієнтів з КЕ підтипом ІМІ особи жіночої статі зустрічалися значно ($p < 0,05$) частіше, ніж серед пацієнтів з атеросклеротичними ІМІ, тоді як при інших підтипах ІМІ статистично значущих відмінностей за статтю не виявлено (рис. 4.4).

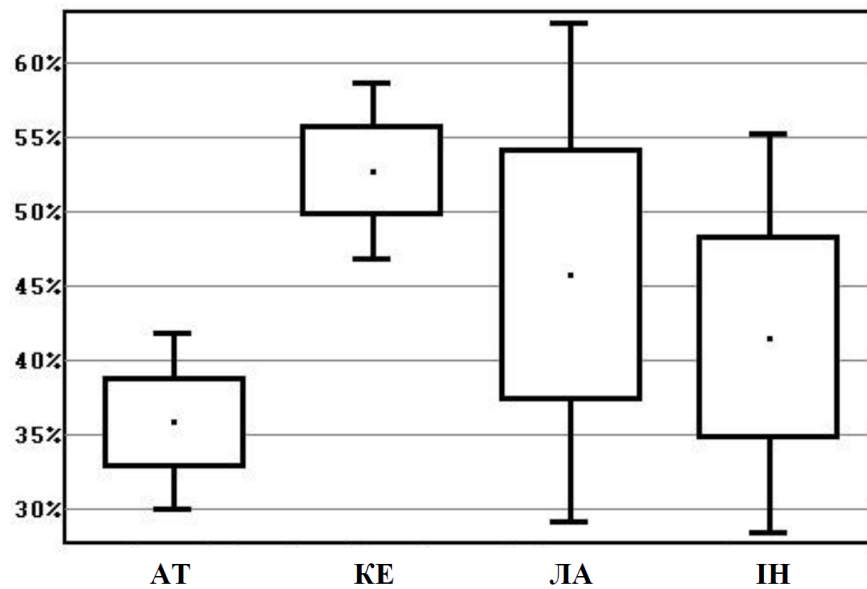


Рисунок 4.4. Частота жіночої статі при різних підтипах ІМІ. Наведені частота, стандартна похибка та 95% ДІ.

Серед пацієнтів з АТ підтипом ІМІ було статистично значуще ($p < 0,05$) вищою частота куріння. Разом з тим, за частотою ожиріння статистично значущих відмінностей ($p = 0,60$ за критерієм хі-квадрат) при різних підтипах ІМІ не виявлено (рис. 4.5).

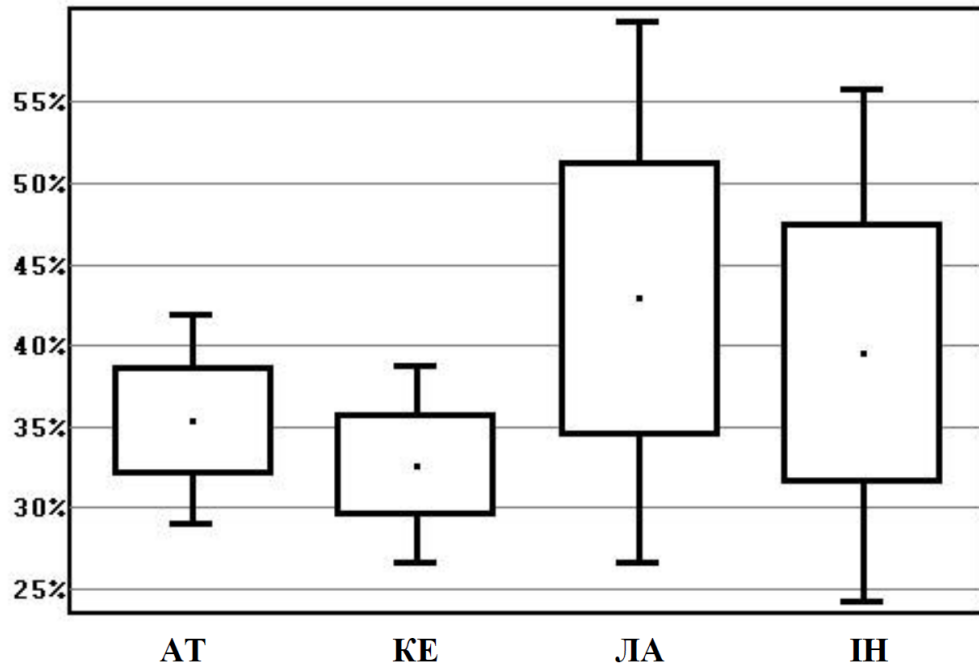


Рисунок 4.5. Частота ожиріння при різних підтипах ІМІ. Наведені частота, стандартна похибка та 95% ДІ.

Серед пацієнтів з КЕ підтипом ІМІ була дуже поширена ФП (83,3% випадків). Частота ФП при цьому підтипі ІМІ була значно ($p < 0,001$) вищою, ніж при будь-яких інших підтипах ІМІ.

За ступенем контролю систолічного артеріального тиску і діастолічного артеріального тиску статистично значущих відмінностей між підгрупами пацієнтів з різними підтипами ІМІ не виявлено ($p = 0,64$ і $p = 0,32$ за критерієм хі-квадрат, відповідно). Проте пацієнти ІН підтипом ІМІ статистично значуще ($p < 0,05$) рідше постійно приймали антигіпертензивні лікарські засоби, ніж пацієнти з КЕ, АТ та ЛА підтипами ІМІ (рис. 4.6).

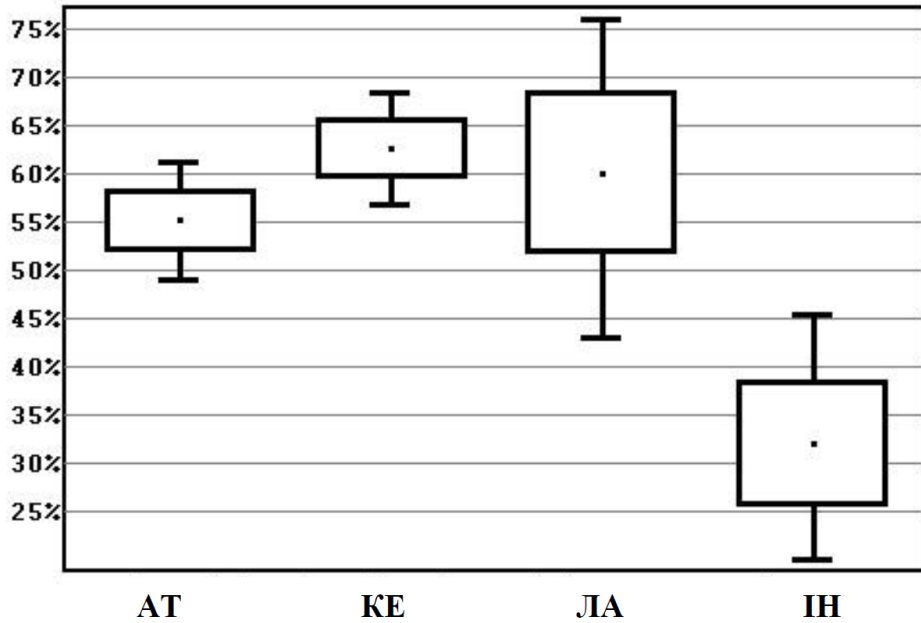


Рисунок 4.6. Постійний прийом антигіпертензивних лікарських засобів при різних підтипах ІМІ. Наведені частота, стандартна похибка та 95% ДІ.

За наявності МІ у батьків статистично значущих відмінностей ($p=0,23$ за критерієм хі-квадрат) в залежності від підтипу ІМІ не виявлено (рис. 4.7).

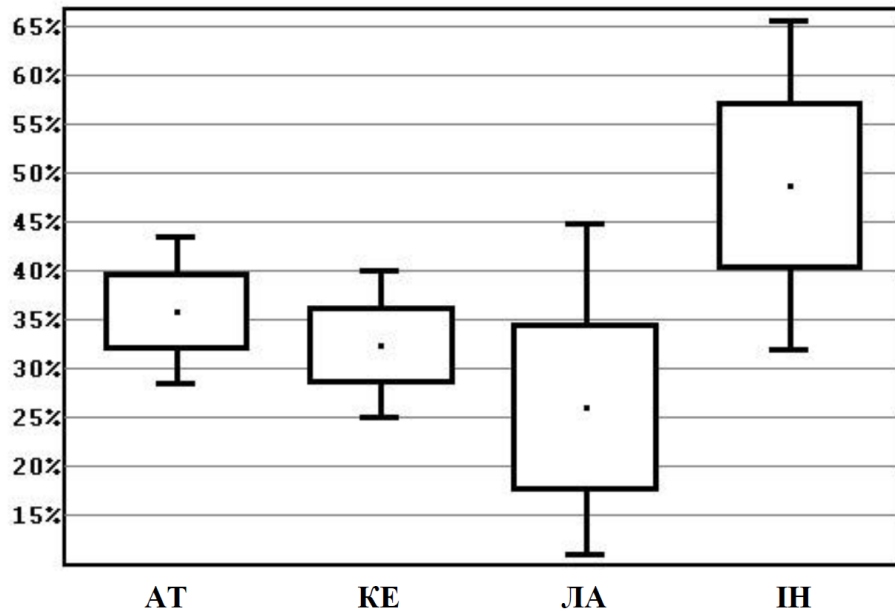


Рисунок 4.7. Частота МІ у батьків при різних підтипах ІМІ. Наведені частота, стандартна похибка та 95% ДІ.

МІ в анамнезі при KE та АГ підтипах ІМІ зустрічались значно частіше ($p=0,048$ за критерієм хі-квадрат), ніж при ЛА та ІН підтипах ІМІ (рис. 4.8), що може вказувати на вищий ризик повторних МІ при цих етіологічних підтипах.

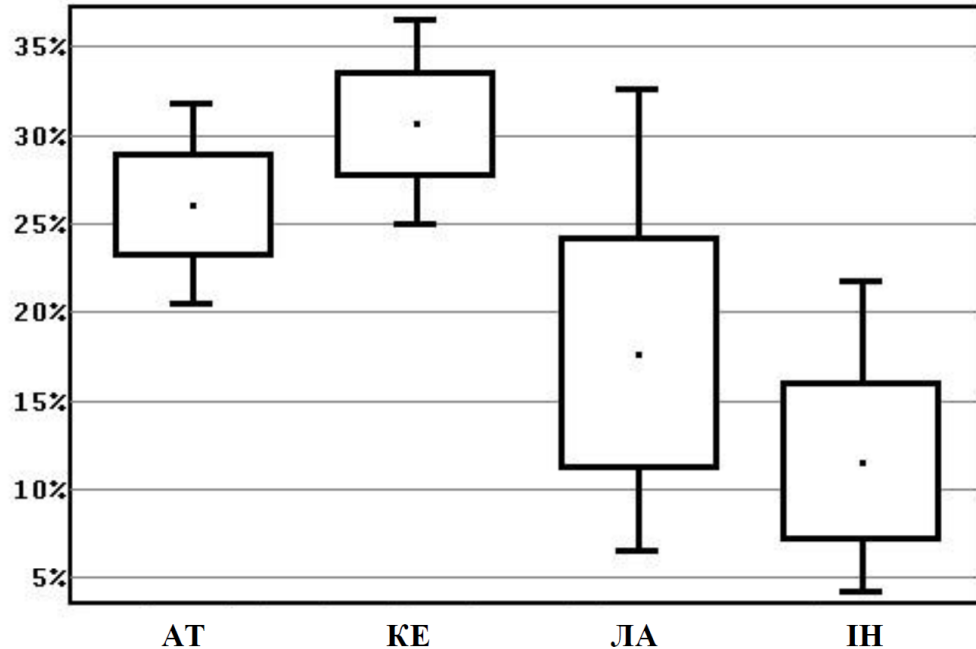


Рисунок 4.8. Частота МІ в анамнезі при різних підтипах ІМІ. Наведені частота, стандартна похибка та 95% ДІ.

Серед інших особливостей, що були виявлені під час аналізу даних вибірки, слід відзначити недостатній контроль АГ у більшості (60,3%) учасників дослідження незалежно від підтипу ІМІ і відсутність профілактичного лікування антикоагулянтами у більшій частині (60,4%) пацієнтів з KE підтипом ІМІ до госпіталізації в ІЦ. Результати аналізу даних також свідчили про непостійний прийом антигіпертензивних лікарських засобів більшістю учасників дослідження – 422 (69,1%) пацієнтів до госпіталізації в ІЦ не приймали антигіпертензивні засоби взагалі або приймали їх лише епізодично.

Отже ретроспективний аналіз даних вибірки пацієнтів з ІМІ, які перебували на стаціонарному лікуванні в ІЦ і були достатньо обстежені, щоб встановити найбільш імовірний етіологічний підтип ІМІ, дозволив виявити істотні особливості розподілу та контролю СФР. Зокрема у нашому дослідженні АГ підтип ІМІ асоціювався з

більшою частотою АГ та куріння, чоловічою статтю та вищим рівнем систолічного артеріального тиску на момент госпіталізації. Значущими відмінностями пацієнтів з КЕ підтипом ІМІ у порівнянні пацієнтами з рештою підтипів ІМІ були старший вік, превалювання осіб жіночої статі та дуже висока частота ФП. Для пацієнтів з ЛА підтипом ІМІ властивими виявилися вищий рівень ЗХ та ХС ЛПНЩ. Що стосується пацієнтів з ІН підтипом ІМІ, у них рідше були діагностовані АГ та ФП і, відповідно, вони рідше приймали медикаментозне профілактичне лікування, зокрема антигіпертензивні лікарські засоби. Стосовно низки чинників, таких як тривалість АГ чи ЦД, рівень ХС ЛПВЩ, частота ожиріння, ступінь контролю АГ та сімейний анамнез МІ, статистично значущих відмінностей в залежності від підтипу ІМІ у нашому дослідженні не виявлено.

Висновки до розділу 4:

1. Результати дослідження профілю СФР у 612 пацієнтів (медіана віку 68,1 років, 44,4% жінок) з різними підтипами ІМІ (41,5% АГ, 44,1% КЕ, 5,7% ЛА, 8,7% ІН), які були госпіталізовані в ІЦ у різні періоди МІ (від найгострішого до віддаленого), свідчать про високу частоту СФР при всіх підтипах ІМІ (86,5% страждали на АГ, у 30,3% діагностований ЦД 2 типу, у 37,1% документована ФП, 26,4% мали МІ в анамнезі, 24,7% курили), що підтверджує зв'язок між СФР та ризиком ІМІ.
2. Наші дані свідчать про недостатність заходів, що спрямовані на зменшення ризику МІ та інших судинних подій у пацієнтів з високим ризиком, зокрема лише майже третина (31,4%) пацієнтів постійно приймали антигіпертензивні засоби і більш ніж у половини (60,3%) учасників документований недостатній контроль АГ, понад половина (60,4%) пацієнтів з КЕ підтипом ІМІ не приймали профілактичного лікування пероральними антикоагулянтами і майже чверть (24,7%) пацієнтів продовжували курити.

3. Були виявлені статистично значущі ($p < 0,05$) відмінності у профілях СФР в залежності від підтипу ІМІ, зокрема АГ підтип ІМІ асоціювався з АГ, чоловічою статтю та курінням, КЕ підтип ІМІ – зі старшим віком, жіночою статтю та наявністю ФП, ЛА підтип ІМІ – з гіперліпідемією (рівні ЗХ та ХС ЛПНЩ), а ІН підтипи ІМІ – з меншою частотою АГ, ФП та гіперліпідемії, що вказує на необхідність пошуку інших факторів ризику ІМІ у цієї категорії пацієнтів.
4. Знахідки дослідження можуть сприяти підвищенню ефективності вторинної профілактики у пацієнтів з ІМІ та зменшенню тягаря МІ в Україні.

Результати досліджень цього розділу представлені у 3 публікаціях [15, 31, 32].

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ ГЛІКОВАНОГО ГЕМОГЛОБІНУ, НИРКОВИХ ФУНКЦІЙ ТА ЛІПІДОГРАМИ У ПАЦІЄНТІВ З МОЗКОВИМ ІНСУЛЬТОМ

5.1. Дослідження рівня глікованого гемоглобіну у пацієнтів з МІ

5.1.1. Вибірка дослідження

У вибірку дослідження були включені 524 пацієнти з МІ, у яких був визначений рівень глікованого гемоглобіну. Серед них було 297 (56,6%) чоловіків і 227 (43,4%) жінок. Вік пацієнтів варіював від 30,7 років до 95,7 років (медіана 67,3 року, МКІ 59,3 – 75,5 років). Загальна оцінка тяжкості МІ за NIHSS після госпіталізації в ІЦ варіювала від 1 до 39 балів (медіана 11 балів, МКІ 6 – 18 балів). Серед учасників дослідження 117 (22,3%) пацієнтів поступили у найгострішому періоді МІ, 120 (23,0%) пацієнтів – у гострому періоді МІ, 188 (35,9%) пацієнтів – у ранньому підгострому періоді, зокрема 121 (23,2%) пацієнт – з 8-го до 30-го дня і 67 (12,7%) пацієнтів з 31-го до 90-го дня від початку захворювання, ще 29 (5,5%) пацієнтів були госпіталізовані у пізньому підгострому періоді МІ і 70 (13,3%) пацієнтів – у віддаленому (хронічному) періоді МІ. Учасники дослідження характеризувались високим поширенням СФР: 453 (86,5%) з них страждали на АГ, у 215 (41,1%) була виявлена дисліпідемія, 129 (24,7%) курили, у 142 (27,1%) МІ був повторним. Крім того, у 175 (33,4%) пацієнтів діагноз ЦД 2 типу був встановлений до госпіталізації в ІЦ, тоді як у 22 (4,2%) осіб діагноз ЦД 2 типу був вперше встановлений під час лікування в ІЦ. Отже загалом частота ЦД 2 типу у нашій когорті становила 37,6%. Рівень глікогемоглобіну у вибірці дослідження в залежності від періоду МІ та наявності чи відсутності діагнозу ЦД (включно з встановленим *de novo*) наведені у табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Рівень глікованого гемоглобіну в залежності від періоду МІ та діагнозу ЦД

Період МІ	З діагнозом ЦД (N=197)	Без діагнозу ЦД (N=327)
Найгостріший	8,19 (6,50–9,60)	5,57 (5,27–5,91)
Гострий	7,62 (6,32–9,91)	5,60 (5,34–5,85)
Ранній підгострий А	7,23 (6,14–8,52)	5,63 (5,30–5,96)
Ранній підгострий В	7,05 (6,28–7,64)	5,42 (5,02–5,90)
Пізній підгострий	6,28 (5,57–7,10)	5,60 (5,39–5,92)
Віддалений	6,38 (5,68–7,40)	5,47 (5,08–5,78)
Усі	6,90 (6,08–8,34)	5,57 (5,26–5,86)

Примітки. Рівень глікованого гемоглобіну наведений у вигляді медіана (МКІ).

Як видно з табл. 5.1, у пацієнтів з ЦД показники глікованого гемоглобіну в усіх періодах МІ були значно ($p < 0,001$) вищими, ніж у осіб без діагнозу ЦД. Крім того, медіана рівня HbA1c у пацієнтів з ЦД, які були госпіталізовані у найгострішому, гострому та ранньому підгострому періодах МІ була вище, ніж у учасників, які поступили в ІЦ пізніше, що вказує на кращий контроль глікемії у пізньому підгострому та віддаленому періодах МІ.

5.1.2. Рівень глікованого гемоглобіну в залежності від типу та підтипу МІ

У 180 (34,4%) включених до дослідження пацієнтів без ЦД рівень HbA1c був від 5,71% до 6,49%, отже у них був діагностований предіабет. Серед 175 пацієнтів з ЦД в анамнезі у 89 (51%) рівень HbA1c після госпіталізації в ІЦ відповідав цільовому рівню ($< 7,0\%$), 36 (21%) учасників дослідження мали показники HbA1c від 7,0% до 8,0%, а у 50 (28%) пацієнтів – рівень HbA1c перевищував 8,0%, що свідчило про хронічну гіперглікемію і недостатній контроль ЦД. Рівень HbA1c вище 8,0% зокрема був виявлений у 13% пацієнтів, які були госпіталізовані у пізньому підгострому періоді, та у 6% пацієнтів, які поступили в ІЦ у віддаленому (хронічному) періоді МІ. Значущих асоціацій між рівнем HbA1c та наявністю АГ

або дисліпідемії у вибірці нашого дослідження не виявлено ($p=0,135$ та $p=0,100$ відповідно). Не було також зв'язку рівня HbA1c з віком пацієнтів (показник кореляції Спірмена не відрізняється від 0, $p=0,974$). У жінок медіана HbA1c становила 5,80% (МКІ 5,39% – 6,39%), у чоловіків – 5,76% (МКІ 5,40–6,33), і статистично значущі відмінності за цим показником в залежності від статі учасників дослідження були відсутні ($p=0,65$). Не було також значущих відмінностей за рівнем HbA1c у пацієнтів з першим у житті чи повторним МІ ($p=0,633$), а також в залежності від наявності чи відсутності ФП ($p=0,438$) чи куріння ($p=0,759$). Водночас в учасників дослідження був виявлений статистично значущий ($p<0,001$) зв'язок між рівнем HbA1c та ожирінням: у пацієнтів з ожирінням рівень HbA1c (медіана 5,98%, МКІ 5,5% – 6,98%) виявився вищим, ніж у пацієнтів без ожиріння (медіана 5,7%, МКІ 5,36% – 6,13%).

При визначенні типу та підтипу МІ у 81 (15,4%) пацієнта був діагностований ВМК, а у решти 443 (84,6%) – ІМІ. Серед пацієнтів ІМІ ЦД (включно з вперше виявленим) був діагностований у 181 (40,9%), а серед пацієнтів з ВМК – у 16 (19,8%), і ця різниця була статистично значущою ($p<0,001$). Пацієнти з ІМІ за етіологічним підтипом були розподілені наступним чином: 184 (41,5%) пацієнти віднесені до АТ, 204 (46,1%) пацієнти – до КЕ, 32 (7,2%) пацієнти – до ЛА і 23 (5,2%) пацієнти – до ІН підтипу ІМІ. Дані щодо рівня HbA1c у пацієнтів з різними типами МІ та етіологічними підтипами ІМІ наведено у табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Рівень глікованого гемоглобіну в залежності від типу та підтипу МІ

Тип та підтип МІ	N	Мінімум	1-й кuartиль	Медіана	3-й кuartиль	Максимум
ІМІ	443	3,53	5,47	5,84	6,48	12,97
АТ	184	4,20	5,54	5,91*	7,03	12,97
КЕ	204	3,53	5,45	5,81	6,28	12,23
ЛА	32	4,14	5,46	5,89	7,71	11,16
ІН	23	4,33	5,18	5,56	5,94	12,44
ВМК	81	2,78	5,13	5,50 [†]	5,92	9,99

Примітки. [†]Медіана HbA1c у пацієнтів з ВМК є значно нижчою, ніж у пацієнтів з ІМІ (p<0,001). *Медіана HbA1c при АТ підтипі ІМІ є значно вищою, ніж при ІН підтипі ІМІ (p<0,05).

Як видно з табл. 5.2, у пацієнтів з ВМК медіана HbA1c була статистично значуще (p<0,001) нижчою, ніж у пацієнтів з ІМІ (5,50% та 5,84% відповідно). Водночас медіана HbA1c при АТ підтипі ІМІ виявилася вищою, ніж при решті підтипів ІМІ, але рівня статистичної значущості (p<0,05) ці відмінності досягли лише при порівнянні з тими пацієнтами, які були віднесені до ІН підтипу ІМІ.

Показники HbA1c не мали статистично значущого зв'язку ані з початковою тяжкістю МІ, яку відображувала загальна оцінка за NIHSS після госпіталізації в ІЦ (p=0,68), ані з функціональним станом після лікування в ІЦ, яку відображувала загальна оцінка базової щоденної активності за ІБ (p=0,131). Також не виявлено зв'язку між рівнем HbA1c та періодом МІ, коли пацієнт був госпіталізований в ІЦ (p=0,58). Разом з тим, від початкового рівня глікогемоглобіну залежав загальний результат лікування пацієнтів: вищий початковий рівень HbA1c асоціювався з більш тяжкими обмеженнями повсякденної життєдіяльності і вищим рівнем залежності від сторонньої допомоги, який відображує оцінка за мШР перед випискою з ІЦ (p<0,001).

Отже, у цьому ретроспективному обсерваційному дослідженні пацієнтів з МІ, які перебували на стаціонарному лікуванні в ІЦ у різні періоди захворювання (від

найгострішого до віддаленого), був досліджений рівень HbA1c і проаналізований його зв'язок з віком та статтю пацієнтів, їх СФР, періодом та тяжкістю МІ, а також результатами його лікування в ЦД. Поширеність ЦД, включно в вперше виявленим під час лікування в ЦД, у нашій вибірці сягала майже 38%, і цей показник є вищим за частоту ЦД у більшості інших досліджень у пацієнтів з МІ. Крім того, більш ніж у третини наших пацієнтів без діагнозу ЦД був діагностований предіабет, що свідчить про дуже високу частоту порушень обміну глюкози у нашій вибірці пацієнтів з МІ. Якщо вищий рівень HbA1c у пацієнтів з ЦД у порівнянні з пацієнтами без ЦД виглядає цілком логічним, той факт, що у 28% учасників нашого дослідження рівень HbA1c був вище 8,0% переконливо свідчить про те, що контроль ЦД у них не можна вважати достатнім. Відповідно, майже у третині досліджених пацієнтів з МІ не були вжиті належні заходи, необхідні та достатні для ефективної профілактики МІ та інших ускладнень ЦД. На нашу думку, це підтверджує значення визначення глікованого гемоглобіну у пацієнтів з МІ та вказує на важливу роль ендокринолога як члена мультидисциплінарної команди, яка надає допомогу пацієнтам з МІ.

Наше дослідження підтвердило, що визначення рівня HbA1c є відносно простим, надійним і результативним способом як виявлення ЦД, так і оцінки рівня його контролю глікемії у пацієнтів з МІ незалежно від періоду захворювання, тяжкості неврологічного дефіциту та наявності ускладнень. Визначення рівня HbA1c дало можливість вперше діагностувати ЦД 2 типу більш ніж у 4% учасників дослідження і констатувати недостатній контроль захворювання у 49% наших пацієнтів з попередньо встановленим діагнозом ЦД ($HbA1c > 7,0\%$), що створило підстави для початку чи збільшення інтенсивності лікування ЦД, відповідно до рекомендацій ендокринолога. Більше того, періодичне визначення рівня HbA1c може сприяти підвищенню ефективності профілактики МІ за рахунок оптимізації контролю глікемії.

Причини вдвічі більшої частоти ЦД та значно вищого рівня HbA1c у пацієнтів з ІМІ у порівнянні з пацієнтами ВМК не до кінця зрозумілі. Пацієнти з ЦД мають особливу схильність до розвитку метаболічного синдрому та/або діабетичної нефропатії, і на момент розвитку МІ у багатьох пацієнтів з ЦД має місце не тільки АГ, але й значна дисліпідемія, що сприяють прогресуючому атеросклеротичному ураженню церебральних судин, яке має більш тісний зв'язок саме з ІМІ. Таке ж саме пояснення, імовірно, має дещо вищий рівень HbA1c, виявлений нами при АГ підтипі ІМІ у порівнянні з рештою його підтипів.

5.2. Дослідження ренальної дисфункції у пацієнтів з МІ

5.2.1. Вибірка дослідження

У вибірку дослідження ренальної дисфункції були включені 360 пацієнтів з МІ. Серед цих пацієнтів було 210 (58,3%) чоловіків та 150 (41,7% жінок). Вік пацієнтів був варіював від 28 до 95 років (медіана 66 років, МКІ 58–75 років). За типом МІ 301 (83,6%) пацієнт був віднесений до категорії ІМІ, а 59 (16,4%) пацієнтів – до ВМК. Загальна оцінка тяжкості МІ за NIHSS після госпіталізації в ІЦ варіювала від 0 до 39 балів (медіана 10 балів, МКІ 6–17 балів). Оцінка ступеня обмеження життєдіяльності після госпіталізації в ІЦ, згідно з оцінкою за мШР, становила від 1 до 5 балів (медіана 4,0 бали, МКІ 3,0–5,0 балів). В учасників дослідження була документована висока частота основних СФР: 296 (82,2%) з них страждали на АГ, у 103 (28,6%) пацієнтів раніше був встановлений діагноз ЦД 2 типу, у 131 (36,4%) була діагностована ФП, 110 (30,6%) осіб мали ожиріння, 53 (14,7%) учасників дослідження були активними курцями, 59 (16,4%) зловживали алкоголем, а у 84 (23,3%) осіб МІ був повторним. Серед учасників дослідження 75 (20,8%) пацієнтів поступили у найгострішому періоді МІ, 76 (21,1%) – у гострому періоді, 121 (33,6%) – у ранньому підгострому періоді, 34 (9,5%) – у пізньому підгострому періоді та 54 (15,0%) – у віддаленому (хронічному) періоді МІ.

Показники рШКФ у вибірці дослідження (N=360) в залежності від періоду МІ наведені у табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Показники рШКФ в залежності від періоду МІ

Період МІ	Показник рШКФ* (N=360)
Найгостріший	86,9 (71,9–93,3)
Гострий	86,45 (60,75–96,45)
Ранній підгострий 1	83,6 (57,7–96,775)
Ранній підгострий 2	100,6 (72,2–113,9)
Пізній підгострий	95,95 (90,45–101,2)
Віддалений	86,15 (55,7–96,2)
Усі	87,85 (62,5–98,45)
Примітки. Показники рШКФ у мл/хв./1,73м ² наведені у вигляді медіана (МКІ).	

Як видно з табл. 5.3, медіани рШКФ в усіх періодах МІ відповідали нормі або легкому ступеню зниження рШКФ.

5.2.2. Дослідження рШКФ у пацієнтів з різними типами та підтипами МІ.

У дослідженій популяції показники рШКФ коливались від 11,1 до 174,7 мл/хв./1,73 м² (медіана 87,8 мл/хв./1,73 м², МКІ 62,5–98,5 мл/хв./1,73 м². У 162 (45,0%) учасників дослідження рШКФ була у нормальних межах, у 116 (32,2%) спостерігалось легке зниження рШКФ, а у 82 (22,8%) – помірне чи тяжке рШКФ. Дані щодо частоти нормальних та знижених показників рШКФ в залежності від типу МІ та підтипів ІМІ наведені у табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Показники рШКФ у пацієнтів з різними підтипами МІ

Тип та підтип МІ	Число пацієнтів	Нормальна рШКФ (N, %)	Легке зниження рШКФ* (N, %)	Помірне чи тяжке зниження рШКФ [†] (N, %)
ІМІ	301	135 (44,8%)	98 (32,6%)	68 (22,6%)
АТ	121	63 (52,1%)	28 (23,1%)	30 (24,8%)
КЕ	136	50 (36,8%)	57 (41,9%)	29 (21,3%)
ЛА	24	9 (37,5%)	8 (33,3%)	7 (29,2%)
ІН	20	13 (65,0%)	5 (25,0%)	2 (10,0%)
ВМК	59	27 (45,8%)	18 (30,5%)	14 (23,7%)

Примітки. рШКФ була обчислена за формулою Співробітництва з епідеміології хронічної хвороби нирок (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – СКД-ЕРІ). *рШКФ від 89 до 60 мл/хв./1,73 м². †рШКФ <60 мл/хв./1,73 м².

Як видно з табл. 5.4, легке зниження рШКФ було виявлене у 98 (32,6%) пацієнтів з ІМІ і у 18 (30,5%) пацієнтів з ВМК, тоді як помірне чи тяжке зниження рШКФ мало місце у 68 (22,6%) пацієнтів з ІМІ і у 14 (23,7%) пацієнтів з ВМК. Ці відмінності у пацієнтів з різними типами МІ не були статистично значущими ($p > 0,05$). Серед пацієнтів з різними підтипами ІМІ легке зниження рШКФ частіше зустрічалось при КЕ підтипі – 57 (41,9%) пацієнтів, а найрідше – при АТ підтипі – 28 (23,1%) пацієнтів, і відмінності між пацієнтами з різними підтипами ІМІ виявились статистично значущими ($p = 0,02$ за критерієм хі-квадрат). В цілому, будь-який ступінь зниження рШКФ значно частіше ($p < 0,05$) спостерігався при КЕ підтипі ІМІ у порівнянні з АТ підтипом: 63,2% та 47,9% пацієнтів відповідно. Кількість випадків, що були віднесені до інших двох підтипів ІМІ, у нашому дослідженні була відносно малою, що не дало змоги робити якісь надійні висновки.

5.2.3. Зв'язок між помірним чи тяжким зниженням рШКФ та клініко-демографічними характеристиками у пацієнтів з МІ: результати однофакторного аналізу

Пошук зв'язку між помірним чи тяжким зниженням швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ < 60 мл/хв./1,73 м²) та набором характеристик пацієнтів з МІ, що включав вік, стать, наявність основних СФР, період МІ, початкову тяжкість неврологічного дефіциту (загальна оцінка за NIHSS), ступінь обмежень життєдіяльності (оцінка за мШР) після госпіталізації в ІЦ спочатку був проведений за допомогою однофакторного регресійного аналізу, результати якого наведені у табл. 5.5.

Таблиця 5.5

Зв'язок помірного чи тяжкого ступеня зниження рШКФ з клініко-демографічними характеристиками пацієнтів з МІ

Фактор		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p^{\ddagger}	ВШ (95% ДІ)
Вік		0,006±0,010	0,574	–
Стать	Жіноча	Референтний		
	Чоловіча	1,44±0,31	<0,001	4,2 (2,3–7,7)
ЦД	Ні	Референтний		
	Так	0,41±0,27	0,125	–
Ожиріння	Ні	Референтний		
	Так	0,14±0,27	0,596	–
АГ	Ні	Референтний		
	Так	1,02±0,42	0,016	2,8 (1,2–6,3)
МІ в анамнезі	Ні	Референтний		
	Так	0,08±0,29	0,797	–
ФП	Ні	Референтний		
	Так	0,27±0,27	0,317	–
Гіперліпідемія	Ні	Референтний		
	Так	0,64±0,37	0,086	–
Куріння	Ні	Референтний		
	Так	0,56±0,33	0,083	–

Продовження таблиці 5.5

Зловживання алкоголем	Ні	Референтний		
	Так	0,49±0,32	0,124	–
Час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ		0,0011±0,0018	0,550	–
Початкова оцінка за мШР		0,08±0,10	0,424	–
Початкова оцінка за NIHSS		0,011±0,016	0,512	–
Підтип МІ	ЛА	Референтний		
	АГ	-0,22±0,50	0,654	–
	ІН	-1,31±0,87	0,132	–
	ВМК	-0,28±0,54	0,606	–
	КЕ	-0,42±0,50	0,399	–
Примітки. рШКФ була обчислена за формулою Співробітництва з епідеміології хронічної хвороби нирок (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – CKD-EPI). †Відмінності коефіцієнту моделі від 0.				

Згідно з результатами однофакторного аналізу (табл. 5.5), лише два чинники мали статистично значущий зв'язок з помірним або тяжким зниженням рШКФ: чоловіча стать (ВШ 4,2; 95% ДІ 2,3–7,7; $P < 0,001$) та наявність АГ (ВШ 2,8; 95% ДІ 1,2–6,3; $P = 0,016$). Для решти факторних ознак статистично значущого зв'язку з помірним або тяжким зниженням рШКФ у нашій вибірці не виявлено.

5.2.4. Результати багатофакторного аналізу та побудова прогностичної моделі

З метою визначення провісників ризику наявності помірного чи тяжкого зниження рШКФ у пацієнтів з МІ на момент госпіталізації в ІЦ був використаний метод покрокового (stepwise) відкидання/додавання ознак (з порогом відкидання $p > 0,1$ та порогом додавання $p < 0,05$) у багатофакторній регресійній моделі. В результаті відбору було виділено три ознаки, які мали незалежний зв'язок з помірним чи тяжким зниженням рШКФ у пацієнтів з МІ (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Характеристики 3-факторної моделі для оцінювання ризику помірною чи тяжкого зниження рШКФ у пацієнтів з МІ

Фактор		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p відмінності коефіцієнту моделі від 0	Відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Вік		0,025±0,012	0,044	1,02 (1,00–1,05)
Стать	Жіноча	Референтний		
	Чоловіча	1,65±0,33	<0,001	5,2 (2,7–9,9)
АГ	Ні	Референтний		
	Так	1,00±0,44	0,022	2,7 (1,2–6,4)

Відповідно до результатів багатфакторного аналізу (табл. 5.6), незалежними предикторами помірною чи тяжкого зниження рШКФ у пацієнтів з МІ виявились наступні три чинники: вік пацієнта (ВШ 1,02; 95% ДІ 1,00 – 1,05, в середньому, на кожен додатковий рік, $P=0,044$), чоловіча стать (ВШ 5,2; 95% ДІ 2,7–9,9; $P<0,001$) та наявність АГ (ВШ 2,7; 95% ДІ 1,2–6,4; $P=0,022$). Якщо асоціація старшого віку та АГ з гіршими показниками рШКФ у пацієнтів з МІ з точки зору патогенезу ХХН пояснити легко, такий значний вплив чоловічої статі на рШКФ залишається не до кінця зрозумілим і потребує подальших досліджень. Зважаючи на те, що екскреція багатьох лікарських засобів відбувається за рахунок нирок, у пацієнтів чоловічої статі, літнього віку і з тривалим анамнезом АГ слід приділяти особливу увагу визначенню рШКФ як безпосередньо після госпіталізації, так і впродовж стаціонарного лікування з приводу МІ.

Прогностична модель, що була побудована на виділеному наборі з трьох провісників, виявилася адекватною (χ^2 -квадрат=36,6 при 3 степенях свободи, $p<0,001$). Крива операційних характеристик (ROC-крива) побудованої моделі показана на рис. 5.1.

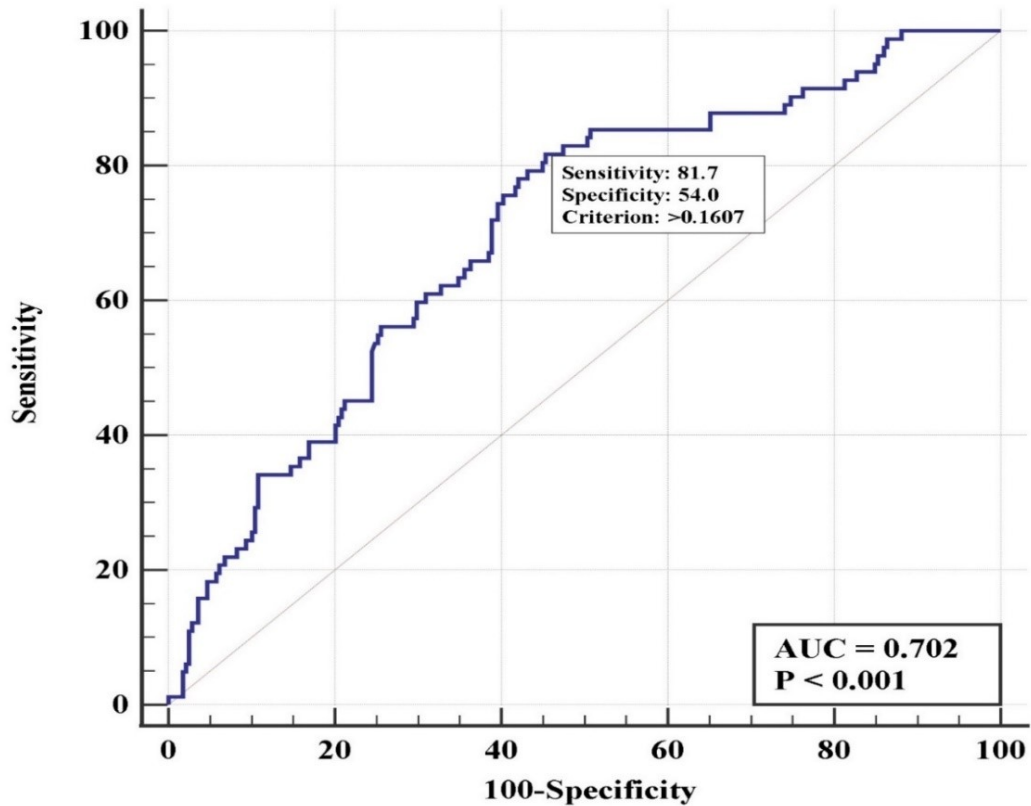


Рисунок 5.1. ROC-крива 3-факторної моделі оцінювання ризику помірного чи тяжкого зниження рШКФ у пацієнтів з МІ на момент госпіталізації в ІЦ.

Побудована модель мала добру чутливість (81,7%), але лише посередню специфічність (54,0%). Площа під кривою становила $AUC=0,70$ (95% ДІ 0,65–0,75), що свідчить про помірний ступінь вираженості зв'язку ризику зниження рШКФ з виокремленими факторними ознаками.

Отже у цьому ретроспективному обсерваційному дослідженні 360 пацієнтів з МІ різної тяжкості, які перебували на стаціонарному лікуванні в ІЦ у різні періоди захворювання (від найгострішого до віддаленого), була визначена рШКФ на момент госпіталізації. Крім того, були проаналізовані зв'язки між помірною чи тяжкою ренальною дисфункцією (рШКФ < 60 мл/хв./1,73 м²) та часом від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ, а також низкою клініко-демографічних характеристик пацієнтів. Наскільки нам відомо, це перше дослідження такого роду у пацієнтів з МІ, яке було проведене в Україні з використанням формули СКД-ЕРІ

для оцінки рШКФ. Важливим результатом цього дослідження є встановлення високої частоти зниження рШКФ у пацієнтів з МІ. Дійсно, у популяції дослідження нормальна швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ ≥ 90 мл/хв./1,73 м²), була документована менш ніж у половині випадків – у 162 (45,0%) з 360 пацієнтів. Водночас у 116 (32,2%) учасників дослідження було виявлене легке зниження, а у 82 (22,8%) пацієнтів – помірне чи тяжке зниження рШКФ, що відповідає 3-5 стадіям ХХН. Оскільки понад 40% учасників нашого дослідження були госпіталізовані в ІЦ у найгострішому чи гострому періоді МІ, у них могло мати місце гостре ураження нирок. Разом з тим, ми не виявили статистично значущого зв'язку між ступенем зниження рШКФ та періодом МІ.

Крім того, ми не виявили статистично значущих відмінностей у рШКФ в залежності від патофізіологічного типу МІ. Водночас асоціація ренальної дисфункції з КЕ підтипом ІМІ, що була встановлена у нашому дослідженні, не викликає здивування. Більшість пацієнтів з такими захворюваннями, як ФП чи ХХН, є літніми людьми зі значною кількістю супутніх захворювань та СФР, таких як АГ, ЦД та гіперліпідемія. Усі ці захворювання є хронічними і потенціують прогресування одне одного, збільшуючи загальний ризик нових судинних подій та смерті. Більше того, ФП і ХХН, ймовірно, можуть розглядатися як сурогатний маркер немічності або поганого загального стану здоров'я пацієнта.

Результати багатофакторного аналізу даних нашого дослідження свідчили, що незалежними провісниками нижчої рШКФ є старший вік пацієнта (ВШ 1,02; 95% ДІ 1,00 – 1,05, в середньому, на кожен додатковий рік, $P=0,044$), чоловіча стать (ВШ 5,2; 95% ДІ 2,7–9,9; $P<0,001$) та АГ (ВШ 2,7; 95% ДІ 1,2–6,4; $P=0,022$). Насправді, між ХХН та цереброваскулярними захворюваннями існує складний взаємозв'язок, пов'язаний з тим, що нирки та головний мозок мають багато спільного з точки зору судинної організації. Крім того, зважаючи на велику потребу у кровопостачанні і схожі механізми авторегуляції кровоплину, ці органи, ймовірно, є вразливими для схожих чинників, таких як вік та АГ. Поряд з традиційними чинниками, що

обумовлюють взаємозв'язок між ХХН та МІ, є низка додаткових чинників, які можуть сприяти судинним ураженням головного мозку, зокрема ендотеліальна дисфункція, кальцифікація судин, втрата еластину мембранами артеріол, хронічне запалення, порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єру, хронічна анемія, значні коливання артеріального тиску, порушення функції тромбоцитів та церебральні мікрогеморагії.

5.3. Дослідження ліпідного профілю у пацієнтів з МІ

5.3.1. Вибірка дослідження

У вибірку дослідження ліпідного профілю були включені 502 пацієнти з МІ. Серед них було 286 (56,9%) чоловіків та 216 (43,1% жінок). Вік пацієнтів варіював від 20 до 95 років (медіана 67,2 року, МКІ 59,3 – 75,5 років). Загальна оцінка за NIHSS після госпіталізації в ІЦ варіювала від 1 до 39 балів (медіана 11 балів, МКІ 6 – 18 балів). У вибірці дослідження була документована висока частота основних СФР: 84,8% учасників страждали на АГ, у 29,5% пацієнтів був встановлений діагноз ЦД, 13,4% досліджених були курцями, а у 25,2% осіб МІ був повторним. Серед учасників дослідження 104 (20,7%) пацієнти поступили у найгострішому періоді МІ, 118 (23,5%) – у гострому періоді, 169 (33,7%) – у ранньому підгострому періоді, 35 (7,0%) – у пізньому підгострому періоді та 76 (15,1%) – у віддаленому (хронічному) періоді МІ. В цілому, 343 (68,3%) учасники дослідження, серед яких були 291 пацієнт з ІМІ та 52 пацієнти з ВМК, поступили протягом перших 30 днів від початку захворювання, тоді як 159 (31,7%) пацієнтів з МІ, зокрема 137 осіб з ІМІ та 22 особи з ВМК, були госпіталізовані в ІЦ у більш пізні терміни.

5.3.2. Показники ліпідограми в залежності від типу та підтипу МІ

У пацієнтів з МІ були визначені рівні ЗХ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та холестерину, що не входив до складу ліпопротеїнів високої щільності (ХС не-

ЛПВЩ, який обчислюється як різниця між рівнем ЗХ і ХС ЛПВЩ). Отримані результати в залежності від типу МІ наведені у табл. 5.7.

Таблиця 5.7

Результати дослідження ліпідного профіля у пацієнтів з МІ

Рівень ХС та його фракцій	Тип МІ										Рівень значущості, p [†]
	ВМК					ІМІ					
	N	Min	Max	Me	МКІ	N	Min	Max	Me	МКІ	
ЗХ, ммоль/л	74	2,60	7,90	4,59	4,12-5,80	428	1,82	9,50	4,8	3,79-5,80	0,83
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	74	0,58	4,0	0,99	0,82-1,33	428	0,07	4,81	1,06	0,88-1,31	0,14
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	74	0,11	5,60	3,50	2,21-3,90	428	0,15	6,27	2,79	1,78-3,84	0,19
не-ЛПВЩ ХС, ммоль/л	74	1,58	7,04	3,69	2,82-4,58	428	1,07	8,31	3,60	2,71-4,64	0,53

Примітки. Me – медіана. Min – мінімальне значення. Max – максимальне значення.
[†]Відмінностей між показниками у пацієнтів з ІМІ та пацієнтів з ВМК.

Як видно з табл. 5.7, у пацієнтів з ІМІ та ВМК не було виявлено статистично значущих відмінностей за рівнем як ЗХ, так і основних його фракцій (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ХС не-ЛПВЩ).

Показники ліпідного профілю (рівень ЗХ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ХС не-ЛПВЩ) у пацієнтів з основними підтипами ІМІ наведено у табл. 5.8.

Таблиця 5.8

Показники ліпідного профіля в залежності від підтипу ІМІ

Під-тип ІМІ	Кількість пацієнтів	ЗХ, ммоль/л		ХС ЛПВЩ, ммоль/л		ХС ЛПНЩ, ммоль/л		не-ЛПВЩ ХС, ммоль/л	
		Me	МКІ	Me	МКІ	Me	МКІ	Me	МКІ
АТ	174	4,87	3,80 – 5,87	1,04	0,88 – 1,27	2,75	1,83 – 3,87	3,68	2,79 – 4,68
КЕ	196	4,57	3,74 – 5,50	1,10	0,87 – 1,38	2,72	1,69 – 3,46	3,39	2,57 – 4,31
ЛА	33	5,44	4,76 – 6,95	1,09	0,94 – 1,29	3,84	2,21 – 4,79	4,57	3,18 – 5,62
ІН	25	5,10	3,79 – 6,05	1,00	0,92 – 1,32	2,90	1,57 – 3,89	3,96	2,58 – 5,04
Рівень значущості, p [†]		0,008		0,456		0,026		0,005	
Примітки. Me – медіана. [†] Рівень значущості відмінностей між підтипами ІМІ.									

Як видно з табл. 5.8, у пацієнтів з різними підтипами ІМІ були виявлені статистично значущі відмінності як за концентрацією ЗХ, так і за рівнями його основних фракцій, крім ХС ЛПВЩ. Рівні ЗХ, ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ у пацієнтів з ЛА та ІН підтипами ІМІ були статистично значуще вищими ($p < 0,01$), ніж у пацієнтів з КЕ чи АТ підтипами ІМІ.

5.3.3. Показники ліпідного профілю в залежності від періоду та тяжкості МІ, віку, статі та СФР пацієнта

Показники ліпідного профілю в залежності від періоду МІ наведені у табл. 5.9.

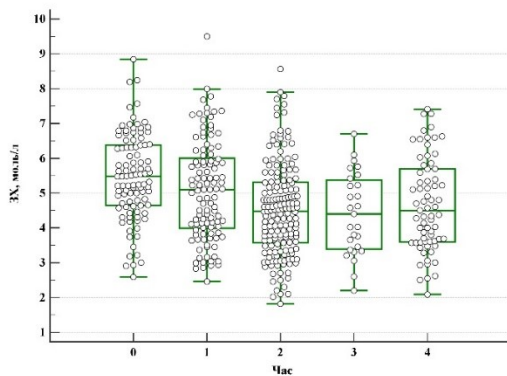
Показники ліпідного профілю в залежності від періоду МІ

Період МІ	ЗХ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПВЩ	ХС не-ЛПВЩ
Найгостріший	5,48 (4,64–6,38)	3,46 (2,45–4,25)	1,22 (1,01–1,52)	4,12 (3,17–4,98)
Гострий	5,10 (3,99–6,01)	2,99 (1,95–4,25)	1,11 (0,87–1,29)	3,89 (2,87–4,94)
Ранній підгострий А	4,48 (3,64–5,18)	2,44 (1,62–3,31)	0,94 (0,74–1,10)	3,55 (2,65–4,21)
Ранній підгострий В	4,51 (3,35–5,60)	2,39 (1,47–3,14)	0,91 (0,76–1,31)	3,49 (2,26–4,47)
Пізній підгострий	4,40 (3,39–5,37)	2,30 (1,76–3,21)	1,02 (0,88–1,16)	3,59 (2,42–4,29)
Віддалений	4,50 (3,60–5,69)	2,61 (1,82–3,84)	1,05 (0,93–1,30)	3,34 (2,54–4,44)
Усі	4,80 (3,82–5,80)	2,85 (1,83–3,84)	1,05 (0,88–1,31)	3,64 (2,74–4,63)

Примітки. Показники наведені у вигляді медіана (МКІ).

Аналіз рівня ЗХ, ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ у пацієнтів у різні періоди МІ продемонстрував, що медіана цих показників була статистично значуще ($p < 0,01$) вище у пацієнтів, які були госпіталізовані у найгострішому, гострому та ранньому підгострому періоді у порівнянні з тими, хто був госпіталізований пізніше (рис. 5.2). Водночас рівень ХС ЛПВЩ у різні періоди МІ суттєво не змінювався.

А



Б

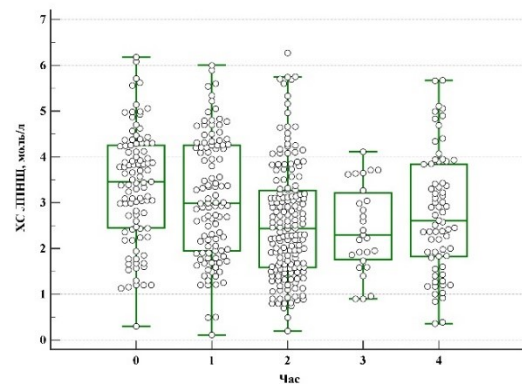


Рисунок 5.2. Зворотній зв'язок між рівнем ЗХ (А) і ХС ЛПНЩ (Б) та часом від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ, що поділений відповідно до періодів МІ. Примітка. Числами позначені періоди МІ: 0 – найгостріший; 1 – гострий; 2 – ранній підгострий; 3 – пізній підгострий; 4 – віддалений.

Крім того, у 98 (71,5%) з 137 пацієнтів з ІМІ, які були госпіталізовані в ІЦ пізніше 30-ї доби від початку захворювання і перед тим перебували на стаціонарному лікуванні в іншому закладі, початковий рівень ХС ЛПНЩ був помірно підвищеним (від 2,6 до 4,0 ммоль/л), а 17 (12,4%) пацієнтів мали високий чи дуже високий ХС ЛПНЩ ($\geq 4,1$ ммоль/л). Відповідні показники щодо не-ЛПВЩ свідчили, що його рівень на момент госпіталізації в ІЦ був помірно чи значно підвищений у 116 (84,7%) пацієнтів. Водночас 94 (68,6%) з цих 137 пацієнтів, що надійшли в ІЦ пізніше 30 днів від початку захворювання, мали низький рівень ХС ЛПВЩ. Ці дані свідчать про те, що у більшості учасників нашого дослідження, які поступили в ІЦ у підгострому та віддаленому періодах ІМІ, зберігались значна гіперхолестеринемія та дисліпідемія, яка не була усунута за рахунок відповідного медикаментозного лікування.

Аналіз зв'язку між показниками ліпідного профілю та початковою тяжкістю МІ (загальна оцінка за NIHSS після госпіталізації в ІЦ) продемонстрував слабкий (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $-0,11$), але статистично значущий ($p < 0,05$) зворотній зв'язок між цими показниками: чим тяжчим був неврологічний дефіцит у пацієнтів, тим нижчими були рівні ХС основних фракцій ліпопротеїнів. Причини цих знахідок не зовсім зрозумілі і потребують подальших досліджень.

Аналіз зв'язку між ліпідним профілем та віком пацієнта свідчив про наявність слабого (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $0,21$) статистично значущого ($p < 0,001$) прямого кореляційного зв'язку між віком та рівнем ХС ЛПВЩ, проте будь-яких інших значущих асоціацій показників ліпідограми з віком пацієнтів не виявлено. Кореляційний аналіз зв'язку між рівнем ЗХ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ХС не-ЛПВЩ та загальним результатом лікування пацієнта (оцінка за мШР перед випискою з ІЦ) продемонстрував наявність слабкої (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $-0,14$) статистично значущої ($p = 0,0062$) зворотної залежності результату лікування при ІМІ від початкового рівня ЗХ, тоді як зв'язок з рештою показників ліпідного профілю виявився статистично незначущим. У пацієнтів з ВМК загальний

результат лікування мав слабкий (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $-0,32$) статистично значущий ($p=0,006$) зворотній зв'язок з початковим рівнем ХС ЛПВЩ. Зважаючи на слабкість виявлених зв'язків, вони імовірно, не мають самостійного клінічного значення. Результати аналізу зв'язку між показниками ліпідного профілю, статтю та СФР у нашій вибірці наведено у табл. 5.10.

Таблиця 5.10

Показники ліпідного профілю у пацієнтів з МІ в залежності від статі та СФР

Фактор	Варіанти	ЗХ, ммоль/л		ХС ЛПВЩ, ммоль/л		ХС ЛПНЩ, ммоль/л		не-ЛПВЩ ХС, ммоль/л	
		Ме	МКІ	Ме,	МКІ	Ме,	МКІ	Ме,	МКІ
Стать	Чоловіча	4,59	3,69 – 5,56	0,97	0,82 – 1,18	2,66	1,68 – 3,62	3,59	2,56 – 4,56
	Жіноча	5,08*	4,11 – 5,92	1,20*	0,99 – 1,48	3,02*	2,14 – 4,04	3,82	2,89 – 4,76
АГ	Так	4,84	3,85 – 5,87	1,05	0,88 – 1,31	2,91	1,89 – 3,90	3,70	2,76 – 4,68
	Ні	4,57	3,78 – 5,40	1,12	0,89 – 1,46	2,79	1,78 – 3,38	3,39	2,47 – 4,33
ФП	Так	4,58**	3,70 – 5,57	1,10	0,88 – 1,40	2,73	1,68 – 3,59	3,43**	2,49 – 4,33
	Ні	4,88**	3,98 – 5,95	1,03	0,87 – 1,29	2,91	1,92 – 3,95	3,80**	2,82 – 4,76
Зловживання алкоголем	Так	4,68	3,82 – 5,45	1,04	0,86 – 1,26	2,65††	1,68 – 3,24	3,52	2,77 – 4,00
	Ні	4,89	3,85 – 5,90	1,05	0,88 – 1,32	3,00††	2,00 – 4,07	3,75	2,77 – 4,81
Куріння	Так	4,88	4,19 – 5,92	1,02	0,84 – 1,20	2,99	1,69 – 3,77	3,79	2,83 – 4,67
	Ні	4,71	3,83 – 5,80	1,05	0,88 – 1,33	2,90	1,94 – 3,87	3,64	2,70 – 4,64
ЦД	Так	4,53††	3,46 – 5,81	0,99††	0,85 – 1,15	2,30††	1,56 – 3,71	3,51††	2,5 – 4,59
	Ні	4,86††	4,04 – 5,81	1,11††	0,90 – 1,38	2,99††	2,50 – 3,91	3,70††	2,82 – 4,64
МІ в анамнезі	Так	4,49†	3,65 – 5,70	1,03	0,87 – 1,28	2,62	1,84 – 3,86	3,34	2,60 – 4,60
	Ні	4,83†	3,91 – 5,80	1,05	0,88 – 1,33	2,91	1,85 – 3,84	3,71	2,78 – 4,60
Ожиріння	Так	5,12‡	4,20 – 6,33	1,02	0,83 – 1,25	3,15‡	2,14 – 4,11	3,99‡	3,06 – 5,14
	Ні	4,60‡	3,70 – 5,67	1,07	0,90 – 1,33	2,69‡	1,85 – 3,80	3,49‡	2,54 – 4,42

Продовження таблиці 5.10

Примітки. *У жінок рівні ЗХ, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ були значно вищими, ніж у чоловіків ($p < 0,01$). **У пацієнтів з ФП рівні ЗХ та не-ЛПВЩ ХС були значно нижчими ($p < 0,01$), ніж у пацієнтів без ФП. †У пацієнтів з першим у житті МІ рівні ЗХ були значно нижчими у порівнянні з пацієнтами з повторним інсультом ($p < 0,05$). ††У пацієнтів, які зловживали алкоголем, рівень ХС ЛПНЩ був значно нижчим ($p < 0,01$), ніж у пацієнтів, які не зловживали алкоголем. ‡У пацієнтів з ожирінням рівні ЗХ, ХС ЛПНЩ та не-ЛПВЩ ХС були значно вищими ($p < 0,01$), ніж у пацієнтів без ожиріння. ‡‡У пацієнтів з ЦД рівні ЗХ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та не-ЛПВЩ ХС були значно вищими ($p < 0,01$) у порівнянні з пацієнтами без ЦД.

Як видно з табл. 5.11, у жінок з МІ рівні ЗХ, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ був статистично значуще ($p < 0,01$) вищим, ніж у чоловіків з МІ, але відмінності у рівні ХС не-ЛПВЩ були незначущими. У пацієнтів з ФП рівень ЗХ та ХС не-ЛПВЩ був статистично значуще ($p < 0,01$) нижчим, ніж у пацієнтів без ФП. У пацієнтів з першим у житті МІ рівень ЗХ був статистично значуще ($p < 0,05$) вищим, ніж у пацієнтів з повторним МІ. У пацієнтів, які зловживали алкоголем, рівень ХС ЛПНЩ був статистично значуще ($p < 0,01$) нижчим, ніж у пацієнтів без цього чинника. У пацієнтів з ожирінням рівень ЗХ, ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ був статистично значуще ($p < 0,01$) вищим, ніж у пацієнтів без ожиріння, а у пацієнтів без ЦД рівень ЗХ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ був статистично значуще ($p < 0,01$) вищим, ніж у пацієнтів з ЦД.

Отже у цьому дослідженні 502 пацієнтів з МІ різної тяжкості, які були госпіталізовані в ІЦ у різні періоди захворювання, був визначений ліпідний профіль при поступленні і проаналізовані зв'язки основних фракцій ліпопротеїнів з низкою клініко-демографічних характеристик. Наскільки нам відомо, це перше вітчизняне дослідження, яке було проведене на досить великій вибірці стаціонарних пацієнтів з МІ з використанням прямих методів визначення рівня фракцій ХС та розрахунком показників ХС не-ЛПВЩ. Основними знахідками цього дослідження є вищі рівні ЗХ, ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ у пацієнтів з ЛА та ІН підтипами ІМІ, висока частота підвищеного рівня ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ поряд з низьким рівнем ХС

ЛПВЩ у пацієнтів з ІМІ пізніше 30 днів від початку захворювання, а також вищі рівні ЗХ, ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ у жінок, осіб з ожирінням та пацієнтів без ФП, МІ в анамнезі чи ЦД. Крім того, отримані нами результати вказують на те, що в абсолютної більшості учасників нашого дослідження, які були госпіталізовані в ІЩ у пізньому підгострому та віддаленому періодах МІ, зберігались гіперхолестеринемія та дисліпідемія на момент госпіталізації. Отже, у дослідженій популяції пацієнтів з високим ризиком нових судинних подій були недостатньо використані можливості вторинної профілактики, які надає гіполіпідемічна терапія з досягненням цільових рівнів основних фракцій ліпопротеїнів, зокрема концентрації ХС ЛПНЩ <1,8 моль/л.

Висновки до розділу 5:

1. Дослідження рівня глікованого гемоглобіну у 524 пацієнтів з МІ (медіана віку 67,3 року, 43,4% жінок), які були госпіталізовані у різні періоди захворювання (22,3% у найгострішому, 23,0% у гострому, 35,9% у ранньому підгострому, 5,5% у пізньому підгострому і 13,3% у віддаленому періоді МІ) і мали високу частоту СФР (86,5% страждали на АГ, 37,6% на ЦД 2 типу, 41,1% мали дисліпідемію, 24,7% курили), продемонструвало, що у пацієнтів з ЦД рівень HbA1c в усі періоди МІ був значно вищим ($p < 0,001$), ніж у пацієнтів без ЦД.
2. Зважаючи на високу частоту порушень метаболізму глюкози (майже у 40% досліджених пацієнтів був діагноз ЦД і ще у майже 35% – предіабет, майже у 30% рівень HbA1c перевищував 8,0%), у пацієнтів з МІ необхідно докладати більше зусиль контролю глікемії у підгострому та віддаленому періодах, що є важливою складовою профілактики як повторного МІ, так і ускладнень ЦД.
3. Визначення рівня HbA1c є доступним і надійним способом як оцінювання ступеня контролю глікемії, так і виявлення ЦД 2 типу у пацієнтів з МІ у клінічній практиці.

4. Результати дослідження 360 пацієнтів (медіана віку 66 років, 41,7% жінок), які були госпіталізовані в ІЦ у різні періоди МІ (20,8% пацієнтів поступили у найгострішому, 21,1% у гострому, 33,6% – у ранньому підгострому, 9,5% – у пізньому підгострому та 15,0% – у віддаленому періоді МІ) і мали високу частоту основних СФР (82,2% страждали на АГ, у 28,6% був встановлений діагноз ЦД, у 36,4% виявлена ФП, 30,6% мали ожиріння, 14,7% були активними курцями, 16,4% зловживали алкоголем) продемонстрували, що понад половина (55%) досліджених пацієнтів на момент госпіталізації в ІЦ мали ознаки ренальної дисфункції (знижена рШКФ).
5. Майже у чверті (23%) учасників дослідження спостерігалось помірне чи тяжке зниження швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ<60 мл/хв./1,73 м²), що необхідно враховувати при виборі лікарських засобів.
6. Згідно з результатами однофакторного аналізу, статистично значущий зв'язок з помірним або тяжким зниженням рШКФ мали лише 2 чинники: чоловіча стать (ВШ 4,2; 95% ДІ 2,3–7,7; P<0,001) та АГ (ВШ 2,8; 95% ДІ 1,2–6,3; P=0,016).
7. Відповідно до результатів багатофакторного аналізу, незалежними провісниками помірного чи тяжкого зниження рШКФ у пацієнтів з МІ виявились наступні 3 чинники: вік пацієнта (ВШ 1,02; 95% ДІ 1,00 – 1,05, в середньому, на кожен додатковий рік, P=0,044), чоловіча стать (ВШ 5,2; 95% ДІ 2,7–9,9; P<0,001) та АГ (ВШ 2,7; 95% ДІ 1,2–6,4; P=0,022), що свідчить про потенційну можливість підвищення ефективності профілактики як МІ, так і ХХН за рахунок поліпшення контролю АГ.
8. У ході дослідження ліпідного профілю у 502 пацієнтів (медіана віку 67,2 року, 43,1% жінок), які були госпіталізовані в ІЦ у різних періодах МІ (20,7% пацієнтів поступили у найгострішому, 23,5% – у гострому, 33,7% – у ранньому підгострому, 7,0% – у пізньому підгострому і 15,1% – у віддаленому періоді МІ) і мали високу частоту СФР (84,8% страждали на АГ, у 29,5% був

встановлений діагноз ЦД, 13,4% були курцями, у 25,2% МІ був повторним) було встановлено, що рівень ЗХ та основних його фракцій не залежав від патофізіологічного типу МІ, проте рівні ЗХ, ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ у пацієнтів з ЛА та ІН були статистично значуще вищими ($p < 0,01$), ніж у пацієнтів з КЕ чи АТ підтипами ІМІ, а ЗХ, ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ у пацієнтів у різні періоди МІ продемонстрував, що медіана цих показників була статистично значуще ($p < 0,01$) вище у пацієнтів, які були госпіталізовані у найгострішому, гострому та ранньому підгострому періоді у порівнянні з тими, хто був госпіталізований в ІЩ пізніше.

9. Рекомендований у сучасних клінічних настановах цільовий рівень ХС ЛПНЩ був досягнутий лише у незначної частини (16,1%) пацієнтів з ІМІ, які були госпіталізовані в ІЩ у підгострому та віддаленому періодах МІ, зокрема у 71,5% таких пацієнтів початковий рівень ХС ЛПНЩ був помірно підвищеним (від 2,6 до 4,0 ммоль/л), а ще у 12,4% пацієнтів – високим чи дуже високим ($\geq 4,1$ ммоль/л). Це вказує на невикористані можливості гіполіпідемічної терапії у вторинній профілактиці кардіоваскулярних подій у популяції пацієнтів з високим ризиком судинних подій.
10. Необхідні подальші дослідження для з'ясування механізмів впливу гіперліпідемії та методів її корекції у гострому та підгострому періодах ІМІ на результати лікування та якість життя пацієнтів, а також для визначення оптимальних методів швидкого досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ у пацієнтів з ІМІ у клінічній практиці.

Результати досліджень цього розділу представлені у 3 публікаціях [26, 29, 33].

РОЗДІЛ 6

ЧАСТОТА ТА ПРОВІСНИКИ НЕВРОЛОГІЧНИХ І СОМАТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З МОЗКОВИМ ІНСУЛЬТОМ

6.1. Вибірка дослідження

У вибірку дослідження неврологічних та соматичних ускладнень були включені 539 пацієнтів, зокрема 309 (57,3%) чоловіків та 230 (42,7%) жінок. Вік пацієнтів варіював від 20,4 до 95,6 років (медіана 66,0 років, МКІ 57,9 – 75,1 років). У 438 (81,3%) пацієнтів був діагностований ІМІ, а у 101 (18,7%) – ВМК. Серед 438 пацієнтів з ІМІ 177 (40,4%) були віднесені до АТ, 200 (45,7%) до КЕ, 30 (6,9%) до ЛА та 32 (7,0%) до ІН за підтипів. Серед усіх учасників дослідження 109 (20,2%) поступили у найгострішому періоді, 113 (21,0%) – у гострому періоді, 199 (36,9%) – у ранньому підгострому, 36 (6,7%) – у пізньому підгострому та 82 (15,2%) – у віддаленому (хронічному) періоді МІ. В цілому, 345 (64,1%) учасників дослідження поступили для лікування в ІЦ протягом перших 30 днів від початку захворювання, тоді як 194 (35,9%) пацієнти з МІ були госпіталізовані у більш пізні терміни. Загальна оцінка тяжкості МІ за NIHSS після госпіталізації в ІЦ варіювала від 1 до 39 балів (медіана 11 балів, МКІ 6 – 18 балів). Оцінювання тяжкості МІ за допомогою NIHSS після госпіталізації в ІЦ свідчило, що 119 (22,1%) пацієнтів мали легкий МІ, 218 (40,5%) пацієнтів – МІ помірної тяжкості, 114 (21,2%) пацієнтів – тяжкий МІ, а 88 (16,3%) пацієнтів – дуже тяжкий МІ. Оцінювання тяжкості обмежень повсякденної життєдіяльності за мШР після госпіталізації в ІЦ продемонструвало, що 45 (8,3%) пацієнтів мали оцінку 0-1 бал, 58 (10,8%) – 2 бали, 65 (12,1%) – 3 бали, 136 (25,2%) – 4 бали і 235 (43,6%) – 5 балів. Учасники дослідження характеризувались великою частотою СФР: 454 (84,3%) з них страждали на АГ, у 159 (29,5%) пацієнтів був встановлений діагноз ЦД 2 типу, 76 (14,1%) учасників

дослідження були курцями, 187 (34,7%) мали ФП, а у 127 (23,6%) осіб МІ був повторним.

У всіх пацієнтів при госпіталізації в ІЦ на основі медичної документації та анамнестичних відомостей реєстрували соматичні ускладнення (пневмонія, урологічна інфекція, сепсис, пролежні, ТГВ з клінічними проявами чи ТЕЛА, серйозні кровотечі, інфаркт міокарду, декомпенсація хронічної серцевої недостатності, клінічно значущі серцеві аритмії) та певні неврологічні ускладнення (повторний інсульт, епілептичний напад та клінічно значущий набряк головного мозку), які виникли з моменту початку захворювання до госпіталізації в ІЦ. Зазначені соматичні чи неврологічні ускладнення також документувалися як нові ускладнення, якщо вони виникали впродовж стаціонарного лікування в ІЦ. Соматичні ускладнення діагностувались лікуючим лікарем на підставі клінічних проявів та результатів відповідних додаткових досліджень, іноді після консультації профільного спеціаліста (кардіолог, лікарі-інтерністи, уролог, хірург, лікар-ендоскопіст тощо). Пневмонії та уроінфекції документувалися як ускладнення, якщо вони потребували призначення антибактеріальних лікарських засобів. Серцеві аритмії позначались як ускладнення, якщо призначалось лікування антиаритмічними засобами.

6.2. Частота ускладнень, що були діагностовані на момент госпіталізації та впродовж стаціонарного лікування в ІЦ

У вибірці, що досліджувалася, була документована висока частота ускладнень, що були документовані на момент госпіталізації в ІЦ: в цілому, ускладнення були зареєстровані у 303 (56,2%) пацієнтів, зокрема у 111 (20,6%) пацієнтів виникли неврологічні ускладнення, у 192 (35,6%) – соматичні ускладнення. Частота зареєстрованих соматичних ускладнень у пацієнтів з МІ була значно ($p < 0,05$) вищою, ніж зареєстрованих неврологічних ускладнень.

Найчастішими видами неврологічних ускладнень, що виникли до госпіталізації в ІЦ, були клінічно значущий набряк головного мозку та повторний МІ, а у пацієнтів з ВМК, крім цього, також епілептичні напади. Серед соматичних ускладнень, зафіксованих на момент поступлення, найчастіше зустрічалися ВТЕ – ТГВ з клінічними проявами та/або ТЕЛА та уроінфекції.

Впродовж стаціонарного лікування в ІЦ ускладнення розвинулись у 153 (28,4%) пацієнтів, зокрема у 50 (9,3%) пацієнтів були документовані неврологічні ускладнення, і у 103 (19,1%) пацієнтів – соматичні ускладнення. Найчастішим видом соматичних ускладнень, які виникли протягом перебування в ІЦ, були уроінфекції. Частота соматичних та неврологічних ускладнень, що виникли до госпіталізації та впродовж стаціонарного лікування в ІЦ у пацієнтів з різними типами МІ та підтипами ІМІ, наведена у табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Частота неврологічних і соматичних ускладнень, що були діагностовані на момент госпіталізації в ІЦ та впродовж стаціонарного лікування

Тип та підтип МІ	Неврологічні ускладнення		Соматичні ускладнення	
	При госпіталізації, N (%)	Протягом перебування, N (%)	При госпіталізації, N (%)	Протягом перебування, N (%)
ІМІ	84 (19,2)	36 (8,2)	151 (34,5)	79 (18,0)
АТ	36 (20,3)	16 (9,0)	53 (29,9)	20 (11,3)
КЕ	43 (21,5)	19 (9,5)	91 (45,5)	56 (28,0)
ЛА	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	1 (3,3)
ІН	4 (12,5)	1 (3,1)	7 (21,9)	2 (6,2)
ВМК	27 (27,0)	14 (14,0)	41 (41,0)	24 (24,0)

Як видно з табл. 6.1, частота неврологічних та соматичних ускладнень, які розвинулись у пацієнтів з МІ впродовж їх перебування в ІЦ, була значно ($p < 0,001$)

нижчою, ніж частота ускладнень, виявлених на момент госпіталізації в ІЦ: 20,6% у порівнянні з 9,3% та 35,6% у порівнянні з 19,1% відповідно. Це вказує на переваги впровадженої в ІЦ тактики лікувальних заходів, коли профілактика, раннє виявлення та лікування ускладнень є зоною відповідальності усіх членів мультидисциплінарної команди.

6.3. Визначення незалежних провісників соматичних ускладнень під час перебування в ІЦ та побудова прогностичної моделі

З метою визначення провісників соматичних ускладнень, які виникли протягом стаціонарного лікування пацієнта в ІЦ, спочатку був проведений однофакторний аналіз впливу семи клінічних характеристик пацієнтів (тип та підтип МІ, вік та стать пацієнта, час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ, початкова тяжкість неврологічного дефіциту та обмежень життєдіяльності, а також наявність соматичних ускладнень, про які було відомо на момент госпіталізації пацієнта в ІЦ). Результати цього однофакторного аналізу наведені у табл. 6.2.

Таблиця 6.2

Результати однофакторного аналізу впливу семи клінічних показників на ризик соматичних ускладнень протягом стаціонарного лікування в ІЦ

Фактор		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p^\ddagger	ВШ (95% ДІ)
Вік		0,026 \pm 0,010	0,006	1,03 (1,01–1,05)
Стать	Жіноча	Референтний		
	Чоловіча	-0,05 \pm 0,22	0,816	–
Соматичні ускладнення до госпіталізації в ІЦ	Не було	Референтний		
	Були	1,81 \pm 0,24	<0,001	6,1 (3,8–9,8)
Початкова оцінка за мШР		1,33 \pm 0,20	<0,001	3,8 (2,5–5,6)
Початкова оцінка за NIHSS		0,16 \pm 0,02	<0,001	1,18 (1,14–1,22)
Підтип МІ	АТ	Референтний		
	ЛА	-1,31 \pm 1,04	0,211	–
	ІН	-0,65 \pm 0,77	0,399	–
	ВМК	0,91 \pm 0,33	0,007	2,5 (1,3–4,8)
	КЕ	1,12 \pm 0,28	<0,001	3,1 (1,7–5,3)
Час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ	0-24 години	Референтний		
	1-7 днів	0,17 \pm 0,33	0,600	–
	8-30 днів	0,12 \pm 0,33	0,723	–
	31+ днів	-0,23 \pm 0,31	0,467	–
Примітки. ‡ Відмінності коефіцієнту моделі від 0.				

Як видно з табл. 6.2, статистично значущий зв'язок з підвищеним ризиком виникнення соматичних ускладнень мали п'ять чинників: старший вік пацієнта (ВШ 1,03; 95% ДІ 1,01–1,05, в середньому на кожен додатковий рік, $p=0,006$), наявність соматичних ускладнень до госпіталізації в ІЦ (ВШ 6,1; 95% ДІ 3,8–9,8, $p<0,001$), вищий ступінь обмежень життєдіяльності на момент госпіталізації в ІЦ (ВШ 3,8; 95% ДІ 2,5–5,6, в середньому, на кожен додатковий бал оцінки за мШР, $p<0,001$), тяжкий неврологічний дефіцит на момент госпіталізації в ІЦ (ВШ 1,18; 95% ДІ 1,14–1,22, в середньому, на кожний додатковий бал загальної оцінки за

NIHSS, $p < 0,001$), тип МІ (для ВМК ВШ 2,5; 95% ДІ 1,3–4,8, $p = 0,007$) та КЕ підтип ІМІ (ВШ 3,1; 95% ДІ 1,7–5,3, $p < 0,001$). Для двох інших чинників статистично значущих зв'язків з ризиком соматичних ускладнень не виявлено.

Для виявлення серед цих семи чинників незалежних предикторів соматичних ускладнень під час лікування в ІЦ був проведений багатофакторний аналіз. Результати багатофакторного аналізу впливу набору показників (факторних ознак) на ризик соматичних ускладнень наведені у табл. 6.3.

Таблиця 6.3

Характеристики 4-факторної моделі прогнозування ризику соматичних ускладнень під час стаціонарного лікування в ІЦ

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p^\dagger	ВШ (95% ДІ)
КЕ		0,73±0,32	0,02	2,08 (1,11–3,92)
Соматичні ускладнення до госпіталізації в ІЦ	Не було	Референтний		
	Були	0,95±0,27	0,001	2,58 (1,51–4,42)
Початкова оцінка за NIHSS		0,10±0,02	<0,001	1,11 (1,06–1,16)
Початкова оцінка за мШР		0,47±0,21	0,02	1,62 (1,07–2,48)
Примітки. † Відмінності коефіцієнту моделі від 0.				

Відповідно до даних табл. 6.3, незалежними предикторами виникнення соматичних ускладнень у пацієнтів з МІ під час стаціонарного лікування в ІЦ були КЕ підтип ІМІ (ВШ 2,08; 95% ДІ 1,11-3,92, $p = 0,02$), наявність соматичних ускладнень, про які було відомо на момент госпіталізації пацієнта в ІЦ (ВШ 2,58; 95% ДІ 1,51-4,42, $p = 0,001$), вища початкова тяжкість неврологічного дефіциту (ВШ 1,11; 95% ДІ 1,06-1,16, в середньому, на кожен додатковий бал загальної оцінки за NIHSS після госпіталізації, $p < 0,001$) та обмежень повсякденної життєдіяльності (ВШ 1,62; 95% ДІ 1,07-2,48, в середньому, на кожний додатковий бал початкової

оцінки за мШР, $p=0,02$). На відміну від результатів однофакторного аналізу не було виявлено незалежного впливу віку пацієнта та типу МІ (ВМК).

Прогностична модель на основі логістичної регресії, що була побудована на виділеному наборі ознак, виявилася адекватною (хі-квадрат=147,6 при 7 степенях свободи, $p<0,001$), мала хорошу чутливість (86,4%) та задовільну специфічність (68,4%). На рис. 6.1 наведено криву операційних характеристик побудованої моделі.

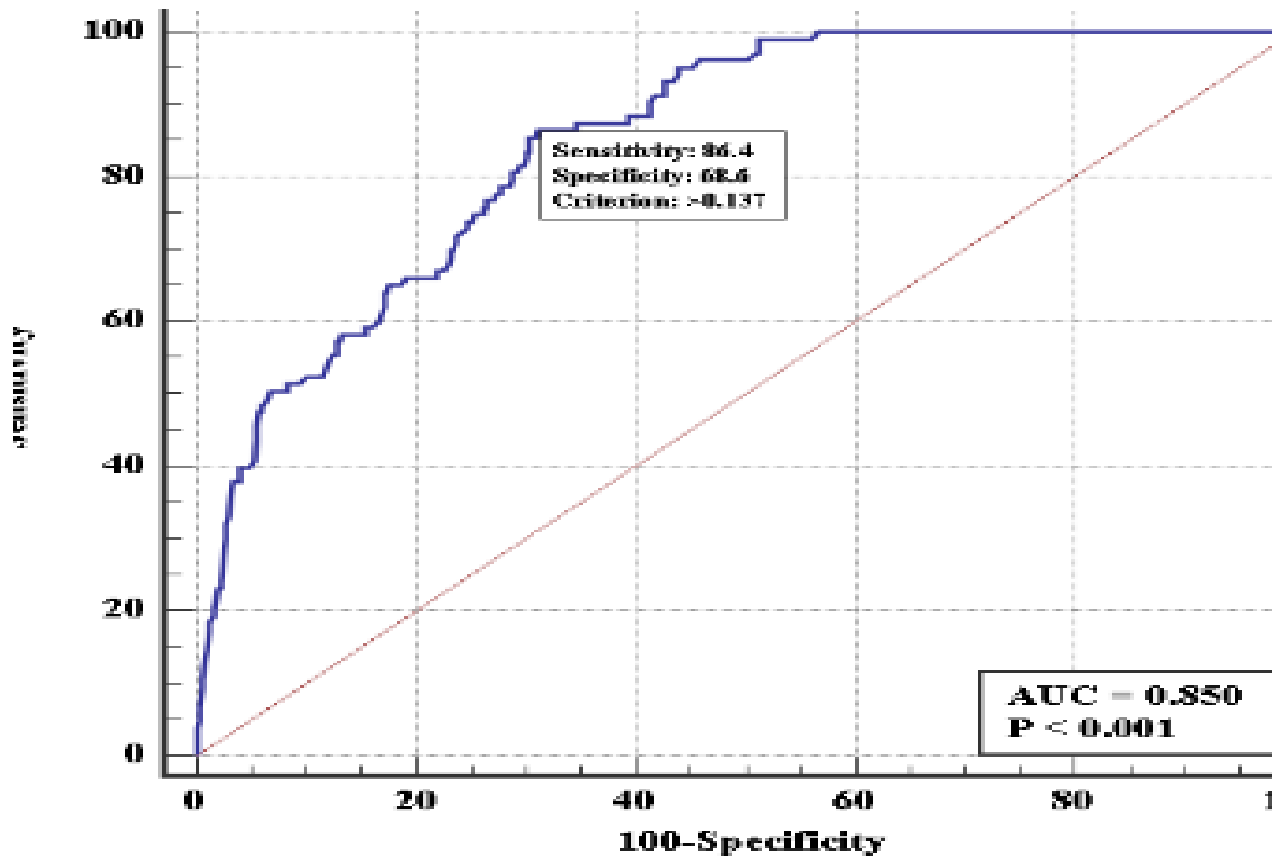


Рис. 6.1. ROC-крива 4-факторної логістичної моделі оцінювання ризику виникнення соматичних ускладнень у пацієнтів з МІ протягом їх стаціонарного лікування в ІЦ.

Площа під кривою операційних характеристик $AUC=0,85$ (95% ДІ 0,82 – 0,88), що є свідченням хорошої узгодженості моделі прогнозування, та сильного зв'язку

виокремленого набору факторних з ризиком виникнення нових соматичних ускладнень у період стаціонарного лікування в ІЦ.

6.4. Визначення провісників соматичних ускладнень, які мають найбільший вплив на результати лікування пацієнтів з МІ

Окремо були встановлені провісники пневмонії та ВТЕ як ускладнень, які можуть мати найбільш значний негативний вплив на загальні результати лікування пацієнтів з МІ. Частота нових випадків пневмонії або ВТЕ у період стаціонарного лікування в ІЦ у вибірці дослідження була статистично значущою ($p < 0,05$) нижчою, ніж до госпіталізації в ІЦ.

6.4.1 Визначення провісників розвитку пневмонії протягом стаціонарного лікування в ІЦ

Якщо до поступлення в ІЦ діагноз пневмонії був встановлений у 20 (3,7%) пацієнтів, то протягом перебування в ІЦ це ускладнення виникло лише у 7 (1,3%) пацієнтів. З метою визначення провісників пневмонії, яка розвинулась протягом стаціонарного лікування пацієнта в ІЦ, спочатку був проведений однофакторний аналіз впливу тих же семи клінічних характеристик пацієнтів (тип та підтип МІ, вік та стать пацієнта, час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ, початкова тяжкість неврологічного дефіциту та обмежень життєдіяльності, а також наявність соматичних ускладнень, про які було відомо на момент госпіталізації пацієнта в ІЦ). Результати цього однофакторного аналізу наведені у табл. 6.4.

Таблиця 6.4

Результати однофакторного аналізу впливу 7 клінічних показників на ризик розвитку пневмонії протягом стаціонарного лікування в ІЦ

Фактор		Значення коефіцієнт у моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p^{\ddagger}	ВШ (95% ДІ)
Вік		0,10±0,04	0,014	1,11 (1,02–1,20)
Стать	Жіноча	Референтний		
	Чоловіча	-0,01±0,77	0,992	–
Пневмонія до госпіталізації в ІЦ	Не було	Референтний		
	Були	2,43±0,87	<0,001	11,4 (2,1–63,0)
Початкова оцінка за мШР		1,53±0,94	0,103	–
Початкова оцінка за NIHSS		0,12±0,04	0,007	1,13 (1,03–1,23)
Підтип МІ	АТ	Референтний		
	ЛА	– 18,4±10000	0,999	–
	ІН	-18,4±9800	0,999	–
	ВМК	-0,12±1,23	0,920	–
	КЕ	0,58±0,87	0,506	–
Час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ	0-24 години	Референтний		
	1-7 днів	-1,68±1,10	0,127	–
	8-30 днів	-1,77±1,10	0,109	–
	31+ днів	-20,8±6600	0,999	–
Примітки. \ddagger Відмінності коефіцієнту моделі від 0.				

Як видно з табл. 6.4, статистично значущий зв'язок з підвищеним ризиком розвитку пневмонії мали три чинники: старший вік пацієнта (ВШ 1,11; 95% ДІ 1,02–1,20 в середньому на кожен додатковий рік, $p=0,014$), пневмонія до госпіталізації в ІЦ (ВШ 11,4; 95% ДІ 1,1–63,0, $p<0,001$) та більш тяжкий неврологічний дефіцит на момент госпіталізації в ІЦ (ВШ 1,13; 95% ДІ 1,03–1,23, в середньому, на кожний додатковий бал загальної оцінки за NIHSS, $p=0,007$). Для інших чотирьох чинників статистично значущих зв'язків з ризиком пневмонії не виявлено.

Для виявлення серед цих семи чинників незалежних провісників пневмонії під час лікування в ІЦ був проведений багатофакторний аналіз. Його результати наведені у табл. 6.5.

Таблиця 6.5

**Характеристики 2-факторної моделі прогнозування ризику пневмонії
протягом стаціонарного лікування**

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p^\dagger	ВШ (95% ДІ)
Вік		0,10±0,04	0,02	1,11 (1,02–1,21)
Пневмонія до госпіталізації в ІЦ	Не було	Референтний		
	Була	2,50±0,91	0,006	12,2 (2,0–72,4)
Примітки. † Відмінності коефіцієнту моделі від 0				

Як видно з табл. 6.5, незалежними предикторами розвитку пневмонії у пацієнтів з МІ, які знаходились на лікуванні в ІЦ, виявились лише два чинники: старший вік пацієнта (ВШ 1,11; 95% ДІ 1,02-1,21, в середньому, на кожен додатковий рік, $p=0,02$) та, головним чином, наявність пневмонії на момент госпіталізації пацієнта в ІЦ (ВШ 12,2; 95% ДІ 2,0-72,4, $p=0,006$). Отже, на відміну від однофакторного аналізу, результати багатофакторного аналізу не підтвердили вплив тяжчого неврологічного дефіциту на момент госпіталізації в ІЦ.

Прогностична модель, що була побудована для оцінювання ризику пневмонії, мала AUC=0,86 (95% ДІ 0,83 – 0,89), що свідчить про сильний зв'язок виділених чинників з ризиком розвитку пневмонії протягом стаціонарного лікування пацієнта в ІЦ (рис. 6.2).

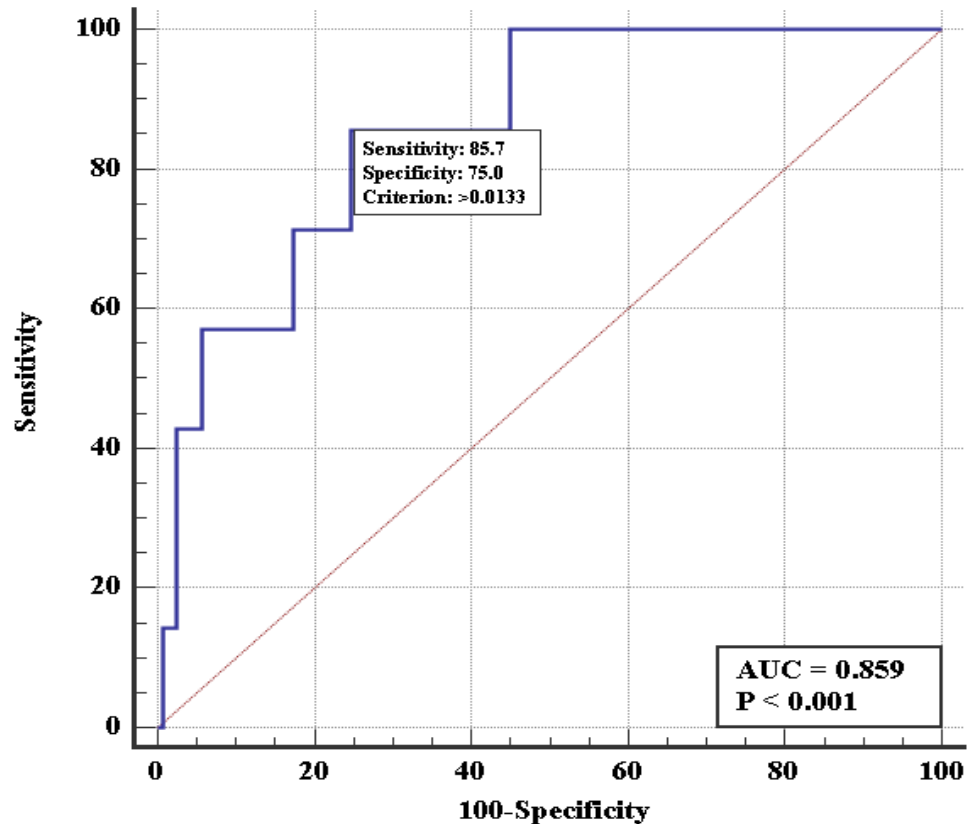


Рисунок 6.2. ROC-крива 2-факторної прогностичної моделі для оцінювання ризику пневмонії під час стаціонарного лікування в ІЦ.

Як видно з рис. 6.2, розроблена модель мала відмінну чутливість (85,7%) і хорошу специфічність (75,0%). Отже, у пацієнтів, які мають обидва провісники виникнення пневмонії – старший вік та діагноз пневмонії до госпіталізації, – можуть мати сенс ретельний моніторинг температури тіла та насичення крові киснем, а також рентгенографічне дослідження легень відразу після поступлення та у подальшому, якщо виникне підозра щодо пневмонії.

6.4.2 Визначення провісників розвитку ВТЕ під час стаціонарного лікування в ІЦ.

До госпіталізації в ІЦ ВТЕ (ТГВ та/або ТЕЛА) був діагностований у 79 (15,7%) пацієнтів, тоді як впродовж стаціонарного лікування в ІЦ – лише у 9 (1,7%)

пацієнтів. З метою визначення провісників ВТЕ, який виник впродовж стаціонарного лікування пацієнта в ІЦ, спочатку був проведений однофакторний аналіз впливу тих же семи клінічних характеристик пацієнтів (тип та підтип МІ, вік та стать пацієнта, час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ, початкова тяжкість неврологічного дефіциту та обмежень життєдіяльності, а також наявність соматичних ускладнень, про які було відомо на момент госпіталізації пацієнта в ІЦ). Результати цього однофакторного аналізу наведені у табл. 6.6.

Таблиця 6.6

Результати однофакторного аналізу впливу семи клінічних показників на ризик ВТЕ протягом стаціонарного лікування в ІЦ

Фактор		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p^{\ddagger}	ВШ (95% ДІ)
Вік		0,009 \pm 0,028	0,763	–
Стать	Жіноча	Референтний		
	Чоловіча	21,1 \pm 8800	0,998	–
ВТЕ до госпіталізації в ІЦ	Не було	Референтний		
	Був	2,53 \pm 0,72	<0,001	12,5 (3,1–51,0)
Початкова оцінка за мШР		1,16 \pm 0,64	0,070	–
Початкова оцінка за NIHSS		0,13 \pm 0,04	0,001	1,13 (1,05–1,23)
Підтип МІ	АТ	Референтний		
	ЛА	–18,5 \pm 8900	0,999	–
	ІН	–0,98 \pm 0,85	0,247	–
	ВМК	–0,53 \pm 1,16	0,645	–
	КЕ	0,40 \pm 0,74	0,591	–
Час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ	0-24 години	Референтний		
	1-7 днів	–0,98 \pm 0,85	0,247	–
	8-30 днів	–1,77 \pm 1,10	0,109	–
	31+ днів	–2,23 \pm 1,10	0,043	0,11 (0,01–0,93)
Примітки. ‡ Відмінності коефіцієнту моделі від 0.				
Примітки. ‡ Відмінності коефіцієнту моделі від 0.				

Як видно з табл. 6.6 статистично значущий зв'язок з підвищеним ризиком ВТЕ мали лише два чинники: ВТЕ до госпіталізації в ІЦ (ВШ 12,5; 95% ДІ 3,1–51,0, $p < 0,001$) та більш тяжкий неврологічний дефіцит на момент госпіталізації в ІЦ (ВШ 1,13; 95% ДІ 1,05–1,23, в середньому, на кожний додатковий бал загальної оцінки за NIHSS, $p = 0,007$). Для інших п'яти чинників статистично значущих зв'язків з ризиком ВТЕ не виявлено.

Для виявлення серед цих семи чинників незалежних провісників ВТЕ під час лікування в ІЦ був проведений багатофакторний аналіз, результати якого наведені у табл. 6.7.

Таблиця 6.7

**Характеристики 2-факторної моделі прогнозування ризику ВТЕ протягом
стаціонарного лікування в ІЦ**

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p^\dagger	ВШ (95% ДІ)
ВТЕ до госпіталізації	Не було		Референтний	
	Був	3,39±0,81	<0,001	29,7 (6,1–144,5)
Час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ	0-24 год.		Референтний	
	1-7 днів	-1,45±0,93	0,12	–
	8-30 днів	-3,14±1,20	0,009	0,04 (0,01–0,45)
	31+ днів	-3,07±1,17	0,009	0,09 (0,01–0,46)
Примітки. † Відмінностей коефіцієнту моделі від 0.				

Відповідно до результатів багатофакторного аналізу (табл. 6.7), головним незалежним предиктором ВТЕ у період перебування в ІЦ виявився епізод ВТЕ, який виник до госпіталізації в ІЦ (ВШ 29,7; 95% ДІ 6,1–144,5, $p < 0,001$). Ризик розвитку ВТЕ під час лікування в ІЦ у нашій вибірці мав зворотній зв'язок часом від початку захворювання до початку лікування в ІЦ: у разі госпіталізації у ранньому підгострому та подальших періодах МІ (ВШ 0,04; 95% ДІ 0,01–0,45 на кожен додатковий день з 8-го до 30-го та ВШ 0,09; 95% ДІ 0,01–0,46 на кожен день після

перших 30 днів від початку МІ, $p=0,009$). Цю знахідку можна пояснити тим, що, з одного боку, ризик ВТЕ поступово зменшується з часом, який минув після гострої події, з іншого боку, спеціальними профілактичними заходами та поступовим збільшенням мобільності пацієнта під час лікування в ІЦ.

На рис. 6.3 зображено криву операційних характеристик моделі для оцінювання ризику ВТЕ протягом перебування пацієнта в ІЦ.

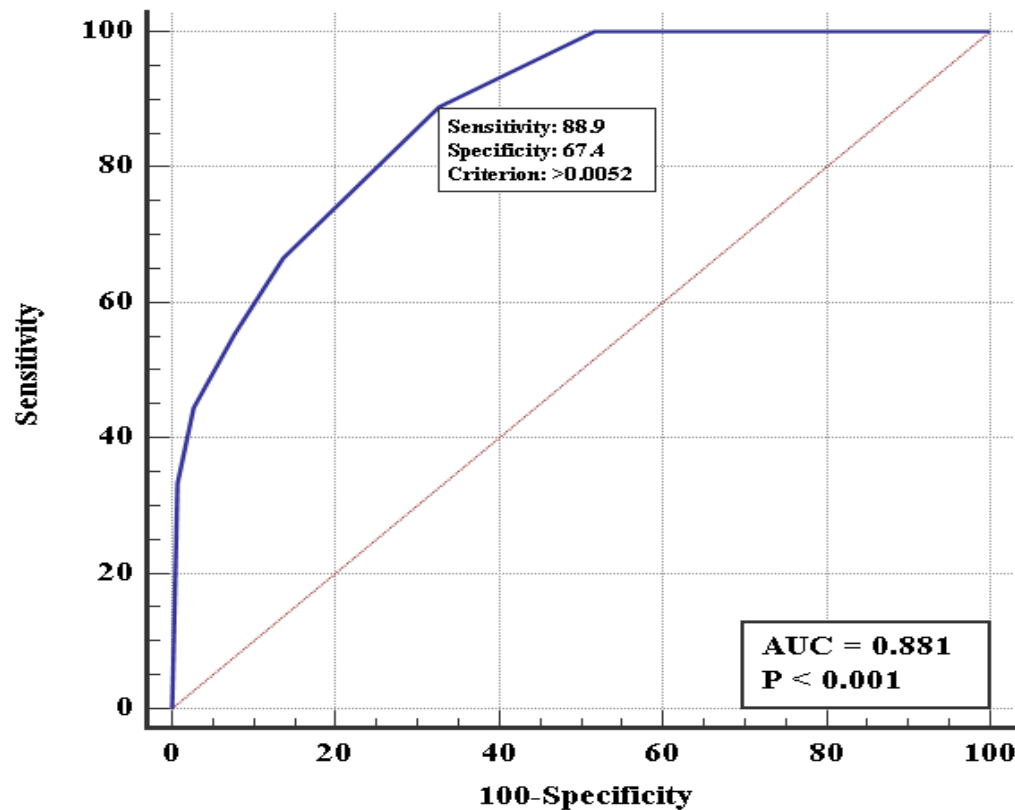


Рисунок 6.3. ROC-крива 2-факторної прогностичної моделі для оцінювання ризику ВТЕ протягом лікування в ІЦ.

Як видно з рис. 6.3, побудована модель мала $AUC=0,88$ (95% ДІ 0,85 – 0,91), що свідчить про сильний зв'язок відібраних чинників з ризиком розвитку ВТЕ під час стаціонарного лікування в ІЦ. Ця модель характеризувалась відмінною чутливістю (88,9%) та помірною специфічністю (67,4%). Зважаючи на високу чутливість моделі, у разі пізньої госпіталізації і особливо у разі наявності

інформації про симптоми ВТЕ в анамнезі слід розглянути проведення скринінгу щодо ВТЕ, який може включати визначення рівня D-димеру, ультразвукове дослідження судин нижніх кінцівок та/або МСКТ-ангіопульмонографію.

Отже у ході цього ретроспективного обсерваційного дослідження досить великої когорти пацієнтів з МІ, які були ретельно обстежені під час стаціонарного лікування у різні періоди захворювання, була встановлена частота неврологічних та соматичних ускладнень, а також визначені незалежні провісники соматичних ускладнень протягом перебування в ІЦ. В цілому, ускладнення до госпіталізації в ІЦ мали місце більш ніж у половини (56,2%) досліджених пацієнтів з МІ, зокрема у понад третини з них (35,6%) були діагностовані соматичні ускладнення, і близько 10% мали більше одного ускладнення. Така висока частота ускладнень вказує на важливість мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів з МІ, а також підкреслює необхідність приділяти належну увагу профілактиці, ранній діагностиці та лікуванню ускладнень від моменту госпіталізації і впродовж усього стаціонарного лікування пацієнтів з МІ.

Ми встановили, що вища частота нових соматичних ускладнень протягом стаціонарного лікування асоціюється з тяжчими МІ (більша сума балів за NIHSS) та більш значними обмеженнями життєдіяльності (вища оцінка за mSPR) при поступленні, а також довшим періодом між імовірним початком захворювання та госпіталізацією в ІЦ. Цікавою знахідкою у нашому дослідженні було те, що незалежним предиктором соматичних ускладнень впродовж стаціонарного лікування виявився КЕ підтип ІМІ, який має тісний зв'язок з ФП. Це підкреслює важливість як визначення підтипу МІ, так і тривалого моніторингу серцевого ритму як скринінгу щодо пароксизмальної форми ФП. Висока частота уроінфекцій у пацієнтів з МІ, яка була виявлена у нашому та інших дослідженнях, свідчить про необхідність приділяти більше уваги їх профілактиці, зокрема у разі наявності сечового катетера слід щоденно переглядати потребу у його подальшому використанні і намагатися видалити його якомога раніше.

У цьому дослідженні також було встановлено, що наявність таких ускладнень, як пневмонія чи ВТЕ до госпіталізації в ІЦ, є незалежним провісником розвитку нових ускладнень такого типу впродовж перебування в ІЦ. Неприятливий вплив пневмонії, яка розвинулася до госпіталізації в ІЦ, імовірно, обумовлений збереженням у пацієнта з МІ чинників ризику пневмонії, таких як дисфагія чи іммуносупресія. Аналогічно вищий ризик ВТЕ під час стаціонарного лікування може бути пов'язаний як збереженням попередніх чинників ризику цього грізного ускладнення, так впливом вже існуючих у венозній системі пацієнта тромботичних мас. У пацієнтів з МІ, зокрема у разі КЕ підтипу ІМІ, значної залежності від сторонньої допомоги, старшого віку та великої затримки з госпіталізацією до ІЦ, поряд з уважним фізичним оглядом може бути доцільним проведення на початку стаціонарного лікування більш ретельного обстеження, яке включає додаткові дослідження для виявлення соматичних ускладнень, такі як МСКТ органів грудної клітки з контрастним підсиленням та ультразвукове дослідження вен нижніх кінцівок.

Той факт, що частота як соматичних, так і неврологічних ускладнень, що розвинулися в ІЦ, була значно нижчою, ніж виявлених на момент госпіталізації, на нашу думку, свідчить про впроваджені в ІЦ тактики лікувальних заходів, коли профілактика, вчасне виявлення та лікування ускладнень є задачею усієї мультидисциплінарної команди. Відомо, ефективність інсультних блоків, поміж іншим, обумовлена більш успішною профілактикою, раннім виявленням та правильним лікуванням ускладнень, а ІЦ функціонує за принципами ІБ.

Висновки до розділу 6:

1. Результати дослідження 539 пацієнтів (медіана віку 66,0 років, 42,7%) з МІ (81,3% ІМІ, медіана NIHSS 11 балів), які були госпіталізовані в ІЦ у різні періоди захворювання (20,2% пацієнтів поступили у найгострішому, 21,0% – у гострому, 36,9% – у ранньому підгострому, 6,7% – у пізньому підгострому та

15,2% – у віддаленому періоді МІ) і мали високу частоту СФР (84,3% страждали на АГ, у 29,5% був встановлений діагноз ЦД, 14,1% були курцями, 34,7% мали ФП, у 23,6% МІ був повторним), продемонстрували високу частоту ускладнень: соматичні або неврологічні ускладнення мали місце у більшості (56,3%) пацієнтів, соматичні ускладнення були виявлені більш ніж у третини (35,6%) вибірки) і їх діагностували частіше, ніж неврологічні ($p < 0,05$), а у кожного десятого пацієнта було більше одного ускладнення.

2. Частота нових неврологічних та соматичних ускладнень, які розвинулися у пацієнтів з МІ впродовж їх перебування в ІЦ, була значно ($p < 0,001$) нижчою, ніж на момент госпіталізації (20,6% у порівнянні з 9,3% та 35,6% у порівнянні з 19,1% відповідно), що свідчить про переваги тактики профілактичних та лікувальних заходів в ІЦ.
3. Вищий ризик соматичних ускладнень впродовж стаціонарного лікування асоціюється з КЕ підтипом ІМІ (ВШ 2,08; 95% ДІ 1,11-3,92, $p = 0,02$), наявністю соматичних ускладнень, про які було відомо на момент госпіталізації пацієнта в ІЦ (ВШ 2,58; 95% ДІ 1,51-4,42, $p = 0,001$), більшою тяжкістю МІ (ВШ 1,11; 95% ДІ 1,06-1,16, в середньому, на кожен додатковий бал NIHSS після госпіталізації в ІЦ, $p < 0,001$) та обмежень повсякденної життєдіяльності (ВШ 1,62; 95% ДІ 1,07-2,48, в середньому, на кожний додатковий бал початкової оцінки за мШР, $p = 0,02$).
4. Наявність пневмонії чи ВТЕ на момент госпіталізації в ІЦ є провісником розвитку цих ускладнень і впродовж стаціонарного лікування, що вказує на доцільність ретельного обстеження пацієнтів з МІ з високим ризиком соматичних ускладнень відразу після госпіталізації, зокрема з метою виявлення ознак пневмонії або ВТЕ.
5. Підвищений ризик розвитку пневмонії асоціюється зі старшим віком пацієнта (ВШ 1,11; 95% ДІ 1,02-1,21, в середньому, на кожен додатковий рік, $p = 0,02$) та, головним чином, наявністю пневмонії на момент госпіталізації пацієнта в ІЦ

(ВШ 12,2; 95% ДІ 2,0-72,4, $p=0,006$), а підвищений ризик ВТЕ – з епізодом ВТЕ, який виник до госпіталізації в ІЦ (ВШ 29,7; 95% ДІ 6,1-144,5, $p<0,001$), та тривалістю періоду від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ (ВШ 0,04; 95% ДІ 0,01-0,45 на кожен додатковий день з 8-го до 30-го та ВШ 0,09; 95% ДІ 0,01-0,46 на кожен день після перших 30 днів від початку МІ).

6. Розроблені прогностичні моделі для оцінювання ризику соматичних ускладнень, пневмонії або ВТЕ підчас стаціонарного лікування мають достатню чутливість та специфічність і (у разі підтвердження їх валідності у незалежних дослідженнях) можуть сприяти зниженню тяжкості наслідків МІ та кращому неврологічному і функціональному відновленню пацієнтів з МІ.

Результати досліджень цього розділу представлені у 2 публікаціях [17, 131].

РОЗДІЛ 7

ЧАСТОТА, ТЯЖКІСТЬ ТА ПРОВІСНИКИ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З МОЗКОВИМ ІНСУЛЬТОМ

7.1. Вибірка дослідження

У вибірку дослідження були включені 399 пацієнтів, зокрема 242 (60,7%) чоловіка та 157 (39,3%) жінок. Медіана віку пацієнтів, які були включені у дослідження, становила 66,2 року (МКІ 58,5 – 76,3 років). Серед учасників дослідження у 331 (82,9%) пацієнта був діагностований ІМІ, а у 68 (17,1%) – ВМК. Серед пацієнтів з ІМІ 137 (41,4%) були віднесені до АТ підтипу ІМІ, 152 (46,0%) – до КЕ підтипу ІМІ, 21 (6,3%) – до ЛА підтипу ІМІ та 21 (6,3%) – до ІН підтипу ІМІ. Поміж 265 пацієнтів з ІМІ у каротидному басейні за стороною ураження 120 (45,3%) мали вогнище у басейні лівої і 145 (54,7%) – у басейні правої ВСА. Решта 66 (19,9%) пацієнтів з ІМІ мали вогнища у вертебробазиллярному басейні чи множинні ураження у кількох судинних басейнах головного мозку.

Загальна оцінка тяжкості МІ за NIHSS після госпіталізації варіювала від 0 до 39 балів (медіана – 11 балів, МКІ 6 – 18 балів). Загальна оцінка за мШР після госпіталізації варіювала від 0 до 5 балів (медіана – 4 бали, МКІ 3 – 5 балів), а за ІБ – від 0 до 100 балів (медіана 40 балів, МКІ 10-75 балів). Більшість (64,2%) досліджених пацієнтів були госпіталізовані в ІЦ протягом перших 30 днів від початку МІ, зокрема у найгострішому періоді (0-24 години від початку захворювання) були госпіталізовані 17 (18,3%) пацієнтів, у гострому періоді (1-7 днів від початку захворювання) – 87 (21,8%) пацієнтів, у ранньому підгострому періоді (8-90 днів від початку захворювання) – 154 (38,6%) пацієнтів, у пізньому підгострому періоді (91-180 днів від початку захворювання) – 26 (6,5%) пацієнтів, і у віддаленому періоді (понад 180 днів від початку захворювання) – 59 (14,8%) пацієнтів. Показники тяжкості МІ, згідно з загальною оцінкою за NIHSS, порушень

базової щоденної активності за ІБ та обмежень повсякденної життєдіяльності за мШР, а також оцінки тяжкості ПІКП за допомогою MMSE та MoCA в залежності від періоду МІ наведені у табл. 7.1.

Таблиця 7.1

Тяжкість неврологічного дефіциту, порушень базової щоденної активності, обмежень життєдіяльності та ПІКП в залежності від підтипу та періоду МІ

Показ-ник	Період МІ	Після госпіталізації (N=399)					Перед випискою (N=399)				
		АТ (N=137)	КЕ (N=152)	ЛА (N=21)	ІН (N=21)	ВМК (N=68)	АТ (N=137)	КЕ (N=152)	ЛА (N=21)	ІН (N=21)	ВМК (N=68)
NIHSS	Найго-стріший	10 (6–18)	11 (6–20)	9 (7–11)	9 (3–18)	13 (9–21)	5 (1–9)	4 (2–10)	4 (3–6)	6 (2–18)	8 (3–14)
	Гострий	11 (7–15)	13 (6–20)	7 (1–11)	4 (2–12)	18 (9–21)	5 (3–9)	8 (2–13)	3 (1–6)	2 (2–5)	6 (4–9)
	Ранній під-гострий А	10 (5–18)	15 (11–22)	6 (4–8)	8 (7–17)	17 (10–20)	4 (3–12)	10 (6–14)	4 (1–4)	3 (3–7)	9 (5–11)
	Ранній під-гострий В	10 (8–13)	13 (8–22)	–	8 (4–11)	18 (10–22)	7 (6–8)	8 (4–17)	–	6 (3–9)	8 (4–18)
	Пізній під-гострий	7 (5–17)	8 (7–12)	–	–	10 (7–31)	6 (5–11)	6 (6–7)	–	–	5 (5–19)
	Віддалений	9 (6–12)	10 (5–13)	5 (3–6)	12 (9–15)	9 (6–12)	8 (6–10)	10 (5–11)	4 (3–5)	11 (9–13)	7 (5–9)
ІБ	Найго-стріший	40 (15–75)	40 (0–77)	60 (25–65)	65 (30–85)	15 (0–27)	70 (50–95)	75 (45–100)	90 (72–92)	90 (45–95)	60 (15–90)
	Гострий	50 (20–75)	25 (0–75)	75 (30–90)	90 (10–100)	5 (0–45)	85 (65–100)	75 (40–100)	95 (75–100)	100 (80–100)	75 (35–90)
	Ранній під-гострий А	30 (5–55)	10 (0–60)	75 (40–95)	50 (25–70)	10 (0–20)	65 (40–90)	65 (25–90)	95 (85–100)	95 (80–100)	70 (30–80)
	Ранній під-гострий В	55 (30–80)	20 (0–55)	–	70 (35–85)	10 (0–50)	80 (65–95)	75 (2–90)	–	95 (90–95)	35 (20–85)
	Пізній під-гострий	70 (20–90)	65 (30–85)	–	–	10 (0–25)	80 (45–95)	75 (60–85)	–	–	55 (15–60)
	Віддалени й	70 (30–80)	60 (20–80)	100 (80–100)	85 (85–85)	50 (5–70)	75 (35–95)	65 (50–95)	100 (85–100)	85 (80–85)	60 (30–85)

Продовження таблиці 7.1

МШР	Найго-стріший	5 (4–5)	4 (3–5)	4 (4–5)	3 (2–4)	5 (4–5)	3 (1–4)	3 (1–4)	2 (2–3)	2 (1–4)	2 (2–5)
	Гострий	4 (3–5)	5 (3–5)	4 (1–5)	2 (1–5)	5 (4–5)	2 (2–3)	3 (1–4)	2 (1–4)	1 (0–2)	3 (2–3)
	Ранній під-гострий А	4 (4–5)	5 (4–5)	4 (1–4)	4 (4–4)	5 (5–5)	3 (3–4)	4 (2–4)	1 (0–2)	2 (2–3)	4 (3–4)
	Ранній під-гострий В	4 (3–5)	4 (3–5)	–	3 (2–3)	5 (4–5)	3 (2–3)	3 (2–5)	–	2 (1–2)	4 (2–5)
	Пізній під-гострий	4 (2–5)	3 (3–4)	–	–	5 (5–5)	3 (2–4)	3 (3–4)	–	–	4 (4–5)
	Віддалений	4 (2–5)	4 (2–4)	2 (1–3)	3 (3–3)	4 (4–5)	3 (2–4)	3 (2–4)	1 (1–3)	3 (3–3)	4 (3–4)
MMSE	Найго-стріший	18 (0–27)	21 (9–28)	27 (17–29)	12 (0–26)	3 (0–24)	27 (14–28)	25 (17–28)	29 (23–30)	12 (0–27)	22 (3–27)
	Гострий	24 (11–28)	19 (0–28)	29 (25–30)	27 (19–28)	15 (0–29)	27 (21–30)	24 (4–28)	29 (26–30)	28 (26–29)	29 (23–30)
	Ранній під-гострий А	24 (1–28)	9 (0–25)	28 (27–29)	26 (18–28)	6 (2–11)	27 (4–30)	19 (1–28)	29 (29–30)	29 (26–30)	15 (2–27)
	Ранній під-гострий В	24 (11–29)	14 (1–22)	–	14 (4–25)	4 (1–27)	27 (22–29)	19 (1–26)	–	18 (12–25)	5 (3–29)
	Пізній під-гострий	26 (15–28)	20 (9–27)	–	–	5 (0–18)	26 (22–28)	26 (18–29)	–	–	21 (3–24)
	Віддалений	21 (16–27)	22 (11–27)	27 (25–28)	20 (15–26)	14 (2–26)	22 (18–28)	26 (11–29)	28 (24–30)	20 (15–26)	17 (5–29)
MoCA	Найго-стріший	12 (0–24)	18 (3–25)	24 (12–27)	13 (2–26)	1 (0–22)	22 (6–26)	20 (10–25)	27 (19–28)	13 (0–27)	14 (1–24)
	Гострий	18 (9–23)	15 (0–25)	23 (21–26)	22 (12–27)	9 (0–27)	21 (13–26)	18 (2–26)	25 (22–28)	23 (23–27)	23 (17–29)
	Ранній під-гострий А	17 (0–21)	3 (0–18)	26 (21–29)	20 (14–23)	5 (0–10)	21 (5–25)	13 (0–25)	27 (22–30)	27 (23–30)	14 (4–26)
	Ранній під-гострий В	19 (5–24)	7 (0–19)	–	11 (2–23)	2 (0–18)	22 (16–25)	15 (0–20)	–	15 (8–23)	5 (0–25)
	Пізній під-гострий	19 (10–24)	17 (5–26)	–	–	4 (0–11)	22 (15–25)	21 (13–27)	–	–	21 (1–23)
	Віддалений	15 (10–23)	18 (9–24)	24 (20–26)	16 (13–19)	8 (0–22)	16 (9–25)	20 (9–25)	27 (20–28)	16 (13–19)	11 (3–22)
Примітки. Усі оцінки наведені у форматі медіана (МКІ).											

Медіани оцінок, наведених у табл 7.1, свідчать про те, що початкова тяжкість неврологічного дефіциту, функціональних та когнітивних порушень була вище у

пацієнтів, які були госпіталізовані в ІЦ у найгострішому, гострому та ранньому підгострому періодах МІ. Крім того, більш тяжкі МІ, найбільш виражені порушення базової щоденної активності та обмеження життєдіяльності, а також найбільш значні ПІКП після госпіталізації в ІЦ мали пацієнти з КЕ підтипом ІМІ та пацієнти з ВМК, що вказує на високий ступінь гострої мозкової дисфункції при цих типах МІ, яка супроводжується неврологічними, функціональними та когнітивними розладами. Разом з тим, перед випискою з ІЦ медіани оцінок тяжкості як неврологічного дефіциту та функціональної спроможності, так і ПІКП суттєво зменшились, що свідчить про позитивний вплив впровадженої тактики лікувальних заходів на неврологічне, функціональне та когнітивне відновлення пацієнтів з МІ. Найбільша позитивна динаміка показників спостерігалась у пацієнтів з ВМК, які були госпіталізовані у найгострішому та гострому періодах МІ.

7.2. Результати оцінювання ПІКП за допомогою шкал MMSE та MoCA

У вибірці дослідження оцінка за MMSE після госпіталізації до ІЦ варіювала від 0 до 30 балів (медіана – 20 балів, МКІ 2 – 27). Зокрема у 179 (44,9%) пацієнтів початкова оцінка за MMSE становила від 0 до 17 балів, що відповідає тяжким ПІКП, у 61 (15,3%) пацієнтів – від 18 до 24 балів (помірно тяжкі ПІКП), і лише у 159 (39,8%) пацієнтів результати вихідного скринінгу щодо ПІКП були негативними (оцінка за MMSE = 25-30 балів). Загальна оцінка за MoCA після госпіталізації варіювала від 0 до 30 балів (медіана – 15 балів, МКІ 1 – 24 балів). Зокрема 356 (89,2%) пацієнтів набрали від 0 до 25 балів, що свідчило про наявність ПІКП, і лише у 43 (10,8%) пацієнтів, які отримали 26-30 балів, при цьому скринінгу був зроблений висновок про відсутність ПІКП після госпіталізації в ІЦ.

Результати скринінгу перед випискою з ІЦ свідчили, що, згідно з оцінкою за MMSE, у 125 (31,4%) пацієнтів зберігались тяжкі ПІКП, у 67 (16,8%) – помірно тяжкі ПІКП, і у 207 (51,8%) осіб результати скринінгу виявилися негативними (ПІКП відсутні). Результати відповідного скринінгу за допомогою MoCA свідчили

про наявність ППКП у 324 (81,2%) пацієнтів, тоді як у 75 (18,8%) випадках результат був у межах норми (ППКП відсутні).

При використанні з метою скринінгу щодо ППКП шкали MMSE серед 179 пацієнтів, які після госпіталізації в ІЦ мали тяжкі ППКП, перед випискою з ІЦ у 35 (19,5%) осіб вони виявились помірно тяжкими, а у 22 (12,3%) прикінцева загальна оцінка взагалі була у межах норми. Разом з тим, у 122 (68,2%) результат скринінгу перед випискою знову свідчив про тяжкі ППКП. Водночас, поміж 61 пацієнта з помірно тяжкими ППКП після госпіталізації в ІЦ повторна оцінка перед випискою з ІЦ свідчила, що у 2 (3,3%) випадках були тяжкі ППКП, а у 30 (49,2%) випадках – помірно тяжкі ППКП, проте у 29 (47,5%) пацієнтів результат прикінцевого скринінгу свідчив про відсутність ППКП. У свою чергу, серед 159 пацієнтів з негативним результатом скринінгу (відсутність ППКП) після госпіталізації в ІЦ у 156 (98,1%) пацієнтів він виявився негативним і наприкінці стаціонарного лікування в ІЦ. Згідно з оцінками за MMSE, частота ППКП у пацієнтів з МІ після госпіталізації в ІЦ була статистично значуще вищою, ніж перед випискою ($p < 0,001$).

Коли скринінг проводився за допомогою MoCA, серед 356 пацієнтів, які мали ознаки ППКП після госпіталізації в ІЦ, у 317 (89,0%) осіб вони також були виявлені і перед випискою з ІЦ, однак у 39 (11,0%) пацієнтів прикінцева оцінка була у нормальних межах. З 43 пацієнтів, у яких початковий скринінг щодо ППКП виявився негативним (оцінка за MoCA 26-30 балів), у 36 (83,7%) негативним виявився і повторний скринінг перед випискою з ІЦ. Як і у випадку з MMSE, у разі використання MoCA частота ППКП після госпіталізації в ІЦ була статистично значуще вищою ($p < 0,001$), ніж перед випискою з ІЦ.

Порівняння результатів скринінгу щодо ППКП у пацієнтів з МІ за допомогою MMSE та MoCA свідчило, що серед 240 пацієнтів, які мали тяжкі чи помірно тяжкі ППКП, згідно з оцінкою за MMSE (0-24 бали), 239 (99,6%) мали ППКП відповідно до загальної оцінки за MoCA (0-25 балів). Разом з тим, серед 159 пацієнтів, у яких скринінг щодо ППКП після госпіталізації в ІЦ за допомогою MMSE був негативним

(початкова оцінка 25-30 балів), у 117 (73,6%) відповідний скринінг з використанням МоСА виявився позитивним (початкова оцінка 0-25 балів). Отже лише у 42 (10,5%) з 399 пацієнтів з МІ скринінг щодо ПКП виявився негативним, згідно з обома оцінками (як за MMSE, так і за МоСА).

У пацієнтів з ІМІ у басейні СМА результати скринінгу щодо ПКП після госпіталізації в ІЦ з використанням як MMSE, так і МоСА не мали істотної залежності від сторони ураження, що підтверджує можливість використання обох зазначених шкал при ІМІ у будь-якій з гемісфер головного мозку. Результати скринінгу пацієнтів з ІМІ у басейні середньої мозкової артерії відображені у табл. 7.2.

Таблиця 7.2

Результати оцінювання ПКП після госпіталізації в ІЦ у пацієнтів з ІМІ у басейні середньої мозкової артерії

Шкала	ІМІ у басейні правої СМА			ІМІ у басейні лівої СМА			Рівень значущості для відмінностей, p
	N	Медіана	МКІ	N	Медіана	МКІ	
MMSE	145	23	9 – 28	120	25	17 – 28	CH
MoSA	145	18	5 – 24	120	20	12 – 25	CH
Примітки. N – число пацієнтів, яким був проведений скринінг.							

На відміну від сторони ураження, результати скринінгу щодо ПКП після госпіталізації в ІЦ істотно залежали від типу та підтипу МІ (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Показники ППКП після госпіталізації та перед випискою з ІЦ в залежності від типу та підтипу МІ

Тип та підтип МІ	MMSE		MoCA	
	При госпіталізації	Перед випискою	При госпіталізації	Перед випискою
ІМІ	21 (6,25 – 28)* ‡	26 (14 – 29)‡	17 (3 – 24)†¶	21 (9 – 26)¶
АТ	23 (10 – 28)	26 (18 – 29)	18 (5 – 24)	21 (12 – 25)
КЕ	18 (0 – 26)	22 (7 – 28)	13 (0 – 23)	18 (4 – 25)
ЛА	28 (26 – 29)	29 (27 – 30)	24 (22 – 27)	27 (22 – 29)
ІН	25 (10 – 28)	26 (16 – 29)	19 (7 – 26)	23 (13 – 27)
ВМК	5 (0 – 25)*‡	22 (3 – 29)‡	3 (0 – 19)†§	15 (2 – 25)§

Примітки. Оцінки за MMSE та MoCA відображені у вигляді медіана (МКІ). *†Значущі ($p < 0,0001$) відмінності в оцінках за MMSE між ІМІ та ВМК. †Значущі ($p < 0,0001$) відмінності в оцінках за MoCA між ІМІ та ВМК. ‡Значущі ($p < 0,05$) відмінності у оцінках за MMSE та перед випискою у пацієнтів з ІМІ. ¶Значущі ($p < 0,05$) відмінності у оцінках за MoCA у пацієнтів з ІМІ. ‡Значущі ($p < 0,05$) відмінності у оцінках за MMSE у пацієнтів з ВМК. §Значущі ($p < 0,05$) відмінності у оцінках за MoCA при поступленні та перед випискою у пацієнтів з ВМК.

Як видно з табл. 7.3, оцінки як за MMSE, так і за MoCA при ВМК були статистично значуще ($p < 0,0001$) нижчими, ніж при ІМІ. Серед пацієнтів з ІМІ найнижчі оцінки за MMSE та MoCA при поступленні асоціювались з КЕ підтипом ІМІ, а найвищі – з ЛА підтипом ІМІ. Аналіз результатів скринінгу щодо ППКП перед випискою з ІЦ продемонстрував, що оцінки, в цілому, значуще ($p < 0,05$) підвищились, але зберіглась тенденція до залежності від типу та підтипу МІ: з ВМК та КЕ підтипом ІМІ асоціювались нижчі оцінки, тоді як з ЛА підтипом ІМІ – вищі оцінки за обома шкалами. Аналіз зв'язку між початковими та прикінцевими оцінками при скринінгу щодо ППКП свідчив про наявність сильного та статистично значущого зв'язку між оцінками як за MMSE ($r = 0,849$, $p < 0,01$), так і за MoCA ($r = 0,864$, $p < 0,01$). Водночас динаміка оцінок за обома шкалами при ВМК була значно ($p < 0,001$) більшою, ніж при ІМІ.

Результати аналізу зв'язку між результатами скринінгу щодо ПМКП після госпіталізації в ІЦ (з використанням MMSE та MoCA), віком пацієнтів та початковими оцінками тяжкості інсульту (за NIHSS) та ступеня обмежень життєдіяльності (за мШР) представлені у табл. 7.4.

Таблиця 7.4

Кореляції між ПМКП, віком пацієнта, тяжкістю МІ та ступенем обмежень життєдіяльності після госпіталізації в ІЦ

Шкала	Вік	NIHSS [†]	мШР
MMSE [†]	-0,203	-0,684	-0,556
MoCA [†]	-0,221	-0,672	-0,541

Примітки. Кореляційний зв'язок оцінювався за допомогою коефіцієнтів кореляції рангів Спірмена, усі виявлені зв'язки були статистично значущими ($p < 0,05$).
[†]загальна початкова оцінка за відповідною шкалою.

Відповідно до табл. 7.4, результати цього аналізу свідчили про наявність статистично значущого ($p < 0,05$), але дуже слабкого зворотного зв'язку між оцінками за MMSE і MoCA та віком пацієнта: чим старше був пацієнт, тим нижчою була у нього оцінка. Проте, зважаючи на силу цього зв'язку ($r < -0,3$), він, імовірно, не має клінічного значення. Зв'язку між статтю пацієнта та результатами скринінгу щодо ПМКП після госпіталізації в ІЦ не виявлено ($p > 0,05$). Водночас був виявлений зворотний зв'язок помірної сили між результатом скринінгу щодо ПМКП та початковою тяжкістю МІ за NIHSS та ступенем обмежень життєдіяльності за мШР.

7.3. Одно- та багатофакторний аналіз і побудова моделі прогнозування ПМКП, згідно з загальною оцінкою за MMSE перед випискою з ІЦ

З метою визначення провісників ПМКП, які, згідно з загальною оцінкою за MMSE, зберігалися на момент виписки пацієнта з ІЦ, спочатку був проведений однофакторний аналіз впливу на ризик ПМКП дев'яти початкових клінічних характеристик пацієнтів (підтип МІ, вік та стать пацієнта, час від початку

захворювання до госпіталізації в ІЦ, тяжкість неврологічного дефіциту, порушень базової щоденної активності та обмежень життєдіяльності, а також оцінки за MMSE та MoCA). Результати цього аналізу наведені у табл. 7.5.

Таблиця 7.5

Результати однофакторного аналізу впливу 9 початкових характеристик пацієнта на ризик ПІКП (MMSE \leq 24 бали) після лікування в ІЦ

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості $p \ddagger$	ВШ (95% ДІ)
Підтип МІ	КЕ	Референтний		
	АТ	-0,41 \pm 0,24	0,083	–
	ІН	-0,62 \pm 0,48	0,196	–
	ВМК	0,29 \pm 0,30	0,335	–
	ЛА	-1,92 \pm 0,64	0,003	0,15 (0,04–0,52)
Часу від початку МІ до госпіталізації в ІЦ	0-24 години	Референтний		
	1-7 днів	-0,30 \pm 0,32	0,352	–
	8-30 днів	0,28 \pm 0,31	0,376	–
	31-90 днів	0,33 \pm 0,35	0,349	–
	91-180 днів	0,35 \pm 0,46	0,450	–
	180+ днів	0,29 \pm 0,35	0,402	–
Стать	Ж	Референтний		
	Ч	-0,02 \pm 0,21	0,926	–
Вік, років		0,035 \pm 0,009	<0,001	1,04 (1,02–1,05)
Оцінка за NIHSS \ddagger		0,19 \pm 0,02	<0,001	1,20 (1,16–1,25)
Оцінка за ІБ \ddagger		-0,034 \pm 0,004	<0,001	0,97 (0,96–0,97)
Оцінка за мШП \ddagger		0,70 \pm 0,10	<0,001	2,01 (1,65–2,47)
Оцінка за МОСА \ddagger		-0,24 \pm 0,02	<0,001	0,79 (0,75–0,82)
Оцінка за MMSE \ddagger		-0,22 \pm 0,02	<0,001	0,80 (0,77–0,83)
Примітки. \ddagger Відмінності коефіцієнту моделі від 0. \ddagger Після госпіталізації в ІЦ.				

Як видно з табл. 7.5 статистично значущий зв'язок з підвищеним ризиком ПІКП (MMSE \leq 24 бали) перед випискою ІЦ мали сім чинників: ризик був нижчим при ЛА підтипі ІМІ (ВШ 0,15; 95% ДІ 0,04-0,52, $p=0,003$), меншій ступінь тяжкості порушень базової щоденної активності (ВШ 0,97; 95% ДІ 0,96-0,97, в середньому, на кожний додатковий бал загальної оцінки за ІБ, $p<0,001$) та когнітивних порушень відповідно до MMSE (ВШ 0,80; 95% ДІ 0,77-0,83, в середньому, на кожний

додатковий бал загальної оцінки за MMSE, $p < 0,001$) та MoCA (ВШ 0,79; 95% ДІ 0,75-0,82, в середньому, на кожний додатковий бал загальної оцінки за MoCA, $p < 0,001$) після госпіталізації в ІЦ, але він був вищим у разі старшого віку пацієнта (ВШ 1,04; 95% ДІ 1,02-1,05, в середньому, на кожний додатковий рік, $p < 0,001$), більш тяжкому неврологічному дефіциті (ВШ 1,20; 95% ДІ 1,16-1,25, в середньому, на кожний додатковий бал загальної оцінки за NIHSS, $p < 0,001$) та ступені обмежень повсякденної життєдіяльності (ВШ 2,01; 95% ДІ 1,65-2,47, в середньому, на кожний додатковий бал оцінки за mSP, $p < 0,001$). Для інших двох чинників статистично значущих зв'язків з ризиком ПМКП не виявлено. Для виявлення незалежних провісників збереження ПМКП на момент виписки з ІЦ був проведений багатofакторний аналіз, результати якого наведені у табл. 7.6.

Таблиця 7.6

Характеристики багатofакторної моделі прогнозування недосягнення нормальної оцінки за MMSE* перед випискою з ІЦ

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p відмінності коефіцієнту моделі від 0	ВШ (95% ДІ)
Підтип МІ	КЕ	Референтний		
	АТ	0,02±0,41	0,958	–
	ІН	0,32±0,85	0,710	–
	ВМК	-1,01±0,56	0,075	0,36 (0,12–1,11)
	ЛА	-0,04±0,80	0,965	–
Проміжок часу від початку МІ до госпіталізації в ІЦ	0-24 години	Референтний		
	1-7 днів	0,63±0,58	0,280	–
	8-30 днів	0,58±0,58	0,318	–
	31-90 днів	0,74±0,65	0,252	–
	91-180 днів	1,88±0,75	0,012	6,5 (1,5–28,6)
	180+ днів	1,94±0,60	0,001	7,0 (2,1–22,7)
Вік, років		0,033±0,017	0,057	1,03 (1,00–1,07)
MMSE		-0,24±0,02	<0,001	0,78 (0,75–0,82)
Примітки. *Загальна оцінка за MMSE = 25-30 балів.				

Як видно з табл. 7.6, незалежними провісниками збереження ПКП на момент виписки з ІЦ, згідно з загальною оцінкою за MMSE ≤ 24 бали, були лише два чинники: госпіталізація в ІЦ у пізньому підгострому (ВШ 6,5; 95% ДІ 1,5 – 28,6, $p=0,012$) або віддаленому (ВШ 7,0; 95% ДІ 2,1 – 22,7, $p=0,001$) періодах МІ та більш виражені початкові ПКП (ВШ 0,78; 95% ДІ 0,75 – 0,82, в середньому, при збільшенні загальної оцінки за MMSE на 1 бал, $p<0,001$). Крім того, несприятливий вплив на ризик збереження ПКП мав вік пацієнта (ВШ 1,03; 95% ДІ 1,00 – 1,07, в середньому на кожен додатковий рік), проте статистична значущість цього зв'язку мала граничне значення ($p=0,057$). Отже, при багатофакторному аналізі не був підтверджений зв'язок ПКП з ЛА підтипом МІ, тяжкістю МІ, ступенем порушень базової щоденної активності та повсякденної життєдіяльності, проте був продемонстрований несприятливий вплив пізньої госпіталізації в ІЦ.

Модель логістичної регресії, що була побудована на виділеному наборі ознак, виявилася адекватною (χ^2 -квадрат=315 при 11 степенях свободи, $p<0,001$). На рис. 7.1 наведено криву операційних характеристик цієї моделі.

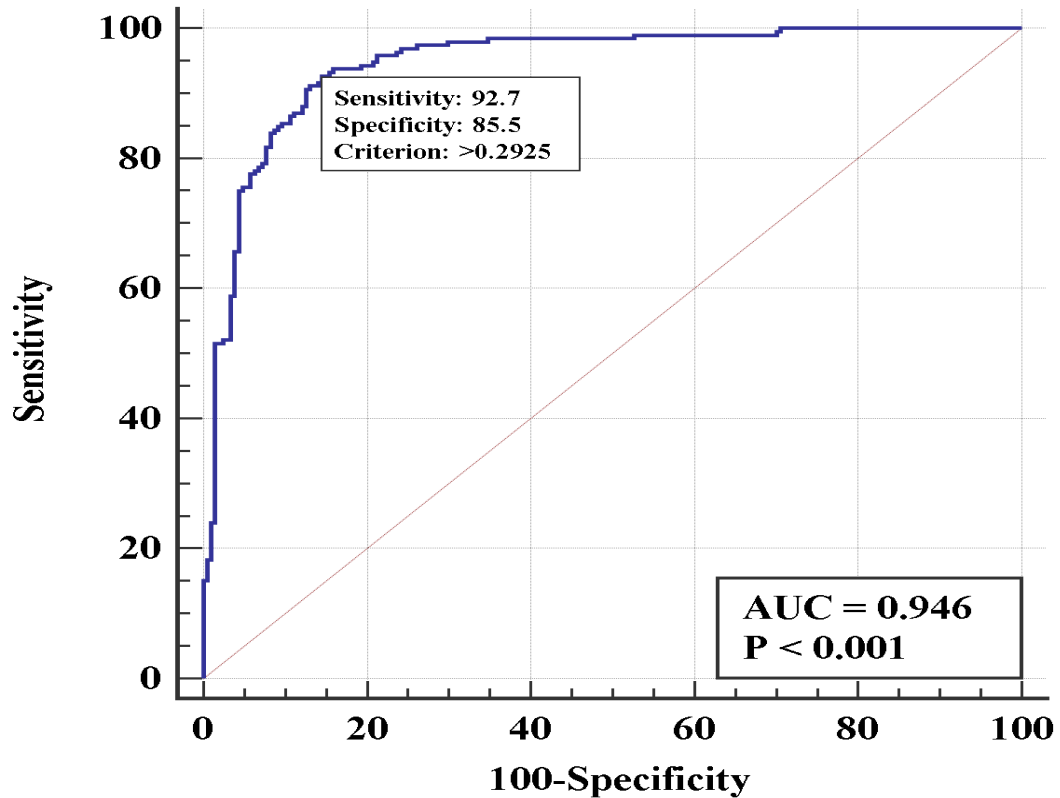


Рисунок 7.1. ROC-крива 2-факторної моделі прогнозування ризику позитивного результату скринінгу щодо ПКП з використанням MMSE перед випискою з ІЦ.

Як видно з рис. 7.1, чутливість моделі була відмінною (92,7%), а специфічність – доброю (85,5%), тоді як площа під кривою операційних характеристик становила $AUC=0,95$ (95% ДІ 0.92 – 0.97) при $p<0,001$, що є свідченням відмінної узгодженості моделі прогнозування та сильного зв'язку цього набору факторних ознак з залежною змінною.

7.4. Одно- та багатофакторний аналіз і побудова моделі прогнозування ПКП, згідно з загальною оцінкою за МоСА перед випискою з ІЦ

З метою визначення провісників ПКП, які, згідно з загальною оцінкою за МоСА, зберігалися на момент виписки пацієнта з ІЦ, спочатку був проведений однофакторний аналіз впливу на ризик ПКП дев'яти початкових клінічних

характеристик пацієнтів (підтип МІ, вік та стать пацієнта, час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ, тяжкість неврологічного дефіциту, порушень базової щоденної активності та обмежень життєдіяльності, а також оцінки за MMSE та MoCA). Результати цього аналізу наведені у табл. 7.7.

Таблиця 7.7

Результати однофакторного аналізу впливу 9 початкових характеристик пацієнта на ризик ПКТ (MoCA \leq 25 балів) після лікування в ІЦ

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості $p \ddagger$	ВШ (95% ДІ)
Підтип МІ	КЕ	Референтний		
	АТ	-0,06 \pm 0,28	0,842	–
	ІН	-0,96 \pm 0,48	0,047	0,38 (0,15–0,99)
	ВМК	0,02 \pm 0,35	0,959	–
	ЛА	-1,73 \pm 0,49	<0,001	0,17 (0,07–0,46)
Часу від початку МІ до госпіталізації в ІЦ	0-24 години	Референтний		
	1-7 днів	-0,18 \pm 0,35	0,615	–
	8-30 днів	0,02 \pm 0,35	0,964	–
	31-90 днів	0,48 \pm 0,43	0,262	–
	91-180 днів	0,02 \pm 0,51	0,963	–
	180+ днів	0,39 \pm 0,42	0,348	–
Стать	Ж	Референтний		
	Ч	-0,20 \pm 0,24	0,409	–
Вік, років		0,055 \pm 0,011	<0,001	1,06 (1,04–1,08)
Оцінка за NIHSS [†]		0,14 \pm 0,02	<0,001	1,16 (1,11–1,21)
Оцінка за ІБ [†]		-0,025 \pm 0,004	<0,001	0,97 (0,97–0,98)
Оцінка за мШР [†]		0,43 \pm 0,09	<0,001	1,54 (1,30–1,82)
Оцінка за MoCA [†]		-0,24 \pm 0,03	<0,001	0,79 (0,75–0,83)
Оцінка за MMSE [†]		-0,19 \pm 0,03	<0,001	0,82 (0,78–0,87)
Примітки. \ddagger Відмінності коефіцієнту моделі від 0. [†] Після госпіталізації в ІЦ.				

Як видно з табл. 7.7 статистично значущий зв'язок з підвищеним ризиком ПКТ (MoCA \leq 25 балів) перед випискою ІЦ мали сім чинників: підтип ІМІ – ризик був нижчим при ІН (ВШ 0,38; 95% ДІ 0,15-0,99, $p=0,047$) та ЛА підтипі ІМІ (ВШ 0,17; 95% ДІ 0,07-0,46, $p=<0,001$), меншій ступінь тяжкості порушень базової щоденної активності (ВШ 0,97; 95% ДІ 0,97-0,98, в середньому, на кожний додатковий бал загальної оцінки за ІБ, $p<0,001$) та когнітивних порушень

відповідно до MMSE (ВШ 0,82; 95% ДІ 0,78-0,87, в середньому, на кожний додатковий бал загальної оцінки за MMSE, $p < 0,001$) та MoCA (ВШ 0,79; 95% ДІ 0,75-0,83, в середньому, на кожний додатковий бал загальної оцінки за MoCA, $p < 0,001$) після госпіталізації в ІЦ, але він був вищим у разі старшого віку пацієнта (ВШ 1,06; 95% ДІ 1,04-1,08, в середньому, на кожний додатковий рік, $p < 0,001$), більш тяжкому неврологічному дефіциті (ВШ 1,16; 95% ДІ 1,11-1,21, в середньому, на кожний додатковий бал загальної оцінки за NIHSS, $p < 0,001$) та ступені обмежень повсякденної життєдіяльності (ВШ 1,54; 95% ДІ 1,30-1,82, в середньому, на кожний додатковий бал оцінки за мШР, $p < 0,001$). Для інших двох чинників (стать пацієнта та час від початку МІ до госпіталізації в ІЦ) статистично значущих зв'язків з ризиком ПІКП не виявлено.

Для виявлення серед цих 9 чинників незалежних провісників збереження ПІКП на момент виписки з ІЦ, згідно з підсумковою загальною оцінкою за MoCA, був проведений багатофакторний аналіз, результати якого наведені у табл. 7.8.

Таблиця 7.8

Характеристики багатофакторної моделі прогнозування недосягнення нормальної оцінки за MoCA* після лікування в ІЦ

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p^\dagger	ВШ (95% ДІ)
Підтип МІ	КЕ	Референтний		
	АТ	3,48 \pm 1,31	0,008	33,0 (2,5–424,0)
	ІН	-0,27 \pm 0,73	0,708	–
	ВМК	-0,78 \pm 0,64	0,225	–
	ЛА	-0,80 \pm 0,64	0,216	–
Вік, років		0,045 \pm 0,017	0,008	1,05 (1,01–1,08)
Оцінка за MoCA		-0,24 \pm 0,03	<0,001	0,79 (0,74 – 0,84)
Примітки. *Оцінка за MoCA 26-30 балів. † Відмінності коефіцієнту моделі від 0.				

Як видно з табл. 7.8, незалежними провісниками ПІКП перед випискою з ІЦ, відповідно до загальної оцінки за MoCA < 26 балів, були три чинники: АТ підтип

ІМІ (ВШ 33,0; 95% ДІ 2,5 – 424,0,7, $p=0,008$), старший вік пацієнта (ВШ 1,05; 95% ДІ 1,01 – 1,08, в середньому, на кожен додатковий рік, $p=0,008$) та більш тяжкі ПКП після госпіталізації в ІЦ (ВШ 0,79; 95% ДІ 0,74 – 0,84, в середньому, при збільшенні початкової оцінки за МоСА на 1 бал, $p<0,001$). Отже, відповідно до результатів багатofакторного аналізу, був підтверджений незалежний і статистично значущий вплив підтипу МІ (АТ на відміну від ІН та ЛА підтипів при однофакторному аналізі), віку пацієнта та початкової тяжкості ПКП за МоСА, проте не зберегли свого прогностичного значення тяжкість неврологічного дефіциту та ступінь порушень базової щоденної активності та обмежень повсякденної життєдіяльності, а також оцінка за MMSE.

На основі виділеного набору факторних ознак була побудована модель, що також виявилася адекватною ($\chi^2=210$ при 14 степенях свободи, $p<0,001$). На рис. 7.2 наведено криву операційних характеристик цієї моделі.

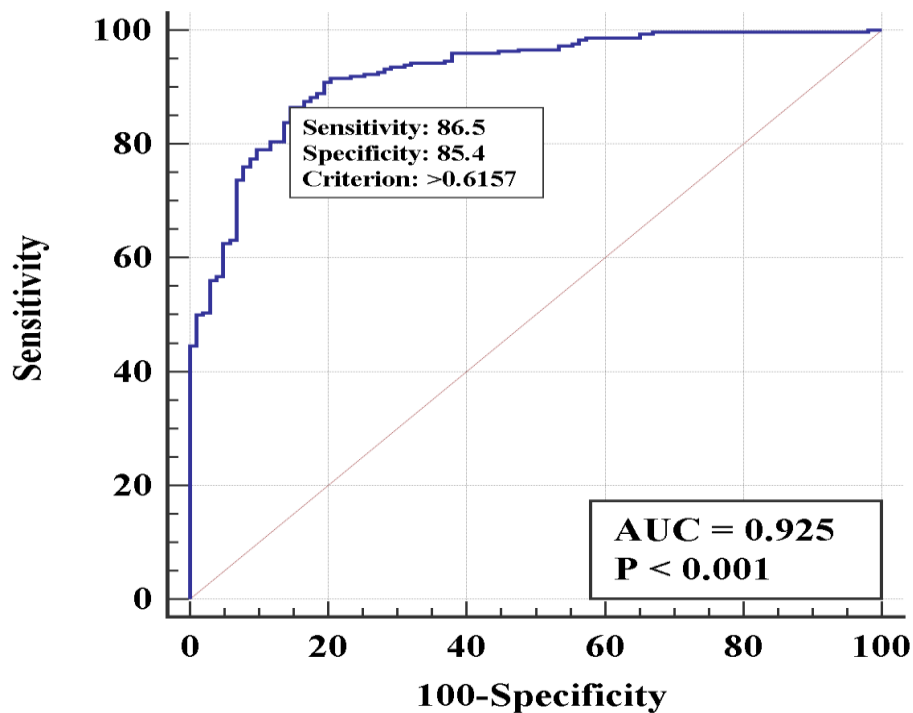


Рис. 7.2. ROC-крива 3-факторної моделі прогнозування ризику позитивного результату скринінгу щодо ПКП з використанням МоСА перед випискою з ІЦ.

Як видно з рис. 7.2, модель мала добру чутливість (86,5%) та специфічність (85,4%), а площа під кривою операційних характеристик $AUC=0,93$ (95% ДІ 0,89 – 0,95) при $p<0,001$ свідчить про відмінну узгодженість моделі прогнозування та сильний зв'язок цього набору факторних ознак з ризиком позитивного результату прикінцевого скринінгу щодо ПКП перед випискою з ІЦ (загальна оцінка за МоСА < 26 балів).

Отже у цьому ретроспективному обсерваційному дослідженні когорти пацієнтів з МІ, які перебували на стаціонарному лікуванні в ІЦ у різні періоди МІ, аналіз результатів скринінгу щодо ПКП свідчив про високу частоту ПКП як після госпіталізації, так і перед випискою (частота помірно тяжких чи тяжких ПКП згідно з MMSE становила 60,2% та 48,1%, а згідно з МоСА – 89,2% та 81,2% відповідно). Лише приблизно у 10% учасників нашого дослідження скринінг щодо ПКП виявився негативним, відповідно до оцінок за обома шкалами. Практично у всіх випадках, коли результати початкового скринінгу були негативними, вони залишались негативними і наприкінці стаціонарного лікування в ІЦ. Водночас у невеликої частини пацієнтів, які мали ознаки ПКП при поступленні, оцінка перед випискою була у нормальних межах: 12,1% за MMSE та 11,0% за МоСА. Майже у половини (47,5%) пацієнтів, які, згідно з оцінками за MMSE, на початку лікування в ІЦ мали ознаки помірно тяжких ПКП, результати прикінцевого скринінгу щодо ПКП виявилися негативними. Статистично значуще підвищення оцінок за обома шкалами може свідчити про позитивний вплив лікування в ІЦ на стан когнітивних функцій пацієнтів.

Той факт, що майже у $\frac{3}{4}$ пацієнтів з негативними результатами скринінгу щодо ПКП з використанням MMSE скринінг за допомогою МоСА був позитивним підтверджує вищу чутливість останньої шкали. Більше того, оскільки практично у всіх (99,6%) пацієнтів з позитивними результатами скринінгу щодо ПКП з використанням MMSE результати скринінгу за допомогою МоСА також виявилися позитивними, оцінювання з використанням більш чутливого інструменту (МоСА)

у тому разі, коли оцінка за допомогою менш чутливого інструменту (MMSE) свідчить про ПМКП, імовірно є недоцільним. З іншого боку, заслуговує на увагу можливість використання вищої точки відсікання для MMSE з метою скринінгу щодо ПМКП. Питання про оптимальні точки відсікання при використанні цих інструментів з метою скринінгу щодо ПМКП потребує подальших досліджень.

Наші дані свідчать про відсутність залежності результату скринінгу щодо ПМКП від сторони ураження у пацієнтів з ІМІ у басейні СМА і, відповідно, про можливість проведення такого скринінгу при ураженні будь-якого з басейнів СМА. Попри те, що ураження лівої півкулі головного мозку часто супроводжуються порушеннями мови, які утруднюють виконання тестів на когнітивні функції, ураження правої гемісфери також можуть спричинити значні когнітивні розлади, які негативно впливають на соціальне функціонування. Крім того, на загальну оцінку впливають як ПМКП, що спричинені вогнищевими ураженнями, так і загальні ПМКП, які можуть охоплювати пам'ять, увагу, виконавчі функції, гнозис, праксис та інші домени. Аналіз наших даних продемонстрував, що результати скринінгу щодо ПМКП були більш тяжкими при ВМК та КЕ підтипі ІМІ і менш тяжкими при ЛА підтипі ІМІ. Це можна частково пояснити більшим розміром вогнища інфаркту мозку, що зазвичай спостерігається при КЕ підтипі ІМІ у порівнянні з ЛА підтипом ІМІ, а також більш вираженими патологічними змінами у паренхімі головного мозку, властивими для пацієнтів з тяжкою АГ (головна причина ВМК) та ФП (провідна причина кардіогенної емболії як причини ІМІ). У цьому контексті виглядає досить логічним виявленням у наших пацієнтів зв'язок помірної сили між оцінками за MMSE і MoCA, з одного боку, та початковою тяжкістю МІ (зворотна залежність) і ступенем обмежень життєдіяльності (пряма залежність), з іншого боку.

Крім того, у учасників нашого дослідження незалежними провісниками збереження помірно тяжких чи тяжких ПМКП, згідно з оцінкою за MMSE перед випискою з ІЦ, були пізня госпіталізація в ІЦ та нижча сума балів при оцінці за цією

шкалою MMSE після госпіталізації в ІЦ. Однак у разі використання MoCA, крім початкової оцінки за цією шкалою, незалежні асоціації з ризиком збереження ПКП мали й інші чинники: АТ підтип ІМІ та вік пацієнта. Такі результати свідчать як про невзаємозамінність цих двох інструментів, так і про можливий різний вплив лікувальних та реабілітаційних заходів на профіль когнітивних функцій. Виявлення незалежних предикторів дає змогу інформувати пацієнтів та їх родичів щодо прогнозу, а також враховувати ступінь ПКП при виборі реабілітаційних втручань та підготовці пацієнта до виписки зі стаціонару.

Висновки до розділу 7:

1. Результати дослідження 399 пацієнтів з МІ (медіана віку 66,2 року, 39,3% жінок, 82,9% ІМІ та 17,1% ВМК), які були госпіталізовані в ІЦ у різні періоди захворювання (18,3% пацієнтів поступили у найгострішому, 21,8% – у гострому, 38,6% – у ранньому підгострому, 6,5% – у пізньому підгострому і 14,8% пацієнтів у віддаленому періоді МІ), продемонстрували, що при оцінюванні з використанням MMSE та MoCA була виявлена висока частота ПКП після госпіталізації в ІЦ (60,2% згідно з MMSE та 89,2% відповідно до MoCA). Зокрема у 179 (44,9%) пацієнтів початкова оцінка за MMSE становила від 0 до 17 балів, що відповідає тяжким ПКП, у 61 (15,3%) пацієнтів – від 18 до 24 балів (помірно тяжкі ПКП), і лише у 159 (39,8%) пацієнтів результати вихідного скринінгу щодо ПКП були негативними. За MoCA 356 (89,2%) пацієнтів набрали від 0 до 25 балів, що свідчило про наявність ПКП.
2. Результати повторного скринінгу перед випискою з ІЦ свідчили, що, згідно з оцінкою за MMSE, у 125 (31,4%) пацієнтів зберігались тяжкі ПКП, у 67 (16,8%) – помірно тяжкі ПКП, і у 207 (51,8%) осіб результати скринінгу виявилися негативними. Результати відповідного скринінгу за допомогою MoCA свідчили про наявність ПКП у 324 (81,2%) пацієнтів, тоді як у 75

(18,8%) випадках результат був у межах норми. Отже наші дані свідчили про статистично значуще ($p < 0,01$) зменшення частоти ПКП (48,2% у порівнянні з 60,2% згідно з MMSE та 81,2% у порівнянні з 89,2% відповідно до MoCA), що вказує на позитивний вплив тактики лікувальних заходів, впровадженої в ІЦ, на відновлення когнітивних функцій.

3. У всіх пацієнтів, які мали позитивний результат скринінгу щодо ПКП за допомогою MMSE (загальна оцінка 0-24 бали), результати скринінгу за допомогою MoCA також свідчили про наявність ПКП (загальна оцінка 0-25 балів), тому скринінг щодо ПКП з використанням MoCA доцільно проводити лише у тих пацієнтів, у кого не були виявлені ПКП при скринінгу з використанням MMSE.
4. Майже у $\frac{3}{4}$ (73,6%) пацієнтів з негативним результатом скринінгу щодо ПКП з застосуванням MMSE результати скринінгу щодо ПКП за допомогою MoCA були позитивними, що свідчить про вищу чутливість MoCA та доцільність її використання для додаткового скринінгу щодо ПКП у пацієнтів з нормальною загальною оцінкою за MMSE.
5. Обидві шкали (MMSE і MoCA) можуть успішно використовуватись для скринінгу щодо ПКП у пацієнтів з ураженнями басейнів як правої, так і лівої СМА.
6. ВМК асоціюється з статистично значуще ($p < 0,0001$) гіршими загальними оцінками як за MMSE, так і за MoCA, у порівнянні з ІМІ, однак у пацієнтів з ВМК спостерігається значно більша ($p < 0,001$) позитивна динаміка загальних оцінок за обома шкалами перед випискою з ІЦ у порівнянні з початковими, ніж у пацієнтів з ІМІ. Серед пацієнтів з ІМІ найнижчі оцінки за MMSE та MoCA після госпіталізації в ІЦ та перед випискою асоціювались з КЕ, а найвищі – з ЛА підтипом ІМІ.
7. Провісниками збереження ПКП після лікування в ІЦ, відповідно до MMSE, є лише пізня госпіталізація (у пізньому підгострому періоді ВШ 6,5; 95% ДІ

1,5 – 28,6, $p=0,012$, а у віддаленому періоді – ВШ 7,0; 95% ДІ 2,1 – 22,7, $p=0,001$) та більш виражені вихідні ПКП (ВШ 0,78; 95% ДІ 0,75 – 0,82, в середньому, при збільшенні початкової оцінки за MMSE на 1 бал). У разі використання для прикінцевої оцінки MoCA, провісниками збереження ПКП виявилися АТ підтип ІМІ (ВШ 33,0; 95% ДІ 2,5 – 424,0,7, $p=0,008$) та старший вік пацієнта (ВШ 1,05; 95% ДІ 1,01 – 1,08, в середньому, на кожен додатковий рік, $p=0,008$), а також нижча початкова оцінка за MoCA (ВШ 0,79; 95% ДІ 0,74 – 0,84, в середньому, при збільшенні початкової оцінки на 1 бал, $p<0,001$). Виявлені відмінності у провісниках свідчать про те, що оцінки за цими шкалами не можна вважати взаємозамінними, отже варто проводити оцінювання ПКП за допомогою як MMSE, так і MoCA.

8. У разі підтвердження валідності цих прогностичних моделей у незалежних дослідженнях їх використання може сприяти подальшій оптимізації тактики лікувальних заходів в ПБ та кращій підготовці пацієнтів до виписки з лікарні.

Результати досліджень цього розділу представлені у 2 публікаціях [21, 28].

РОЗДІЛ 8

ЧАСТОТА, ТЯЖКІСТЬ ТА ПРОВІСНИКИ АФЕКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З МІ

8.1. Вибірка дослідження

У вибірку дослідження були включені 200 пацієнтів, 92 (46,0%) жінки та 108 (54,0%) чоловіків. Медіана віку учасників дослідження склала 65,6 років (МКІ 58,2 – 75,1 років). У 172 (86%) пацієнтів був діагностований ІМІ, а у 28 (14%) – ВМК. Серед пацієнтів з ІМІ 58 (33,7%) були віднесені до АТ підтипу, 85 (49,4%) – до КЕ підтипу, 16 (9,3%) – до ЛА підтипу та 13 (7,6%) до ІН підтипу ІМІ. Загальна оцінка тяжкості МІ за NIHSS після госпіталізації варіювала від 1 до 29 балів (медіана – 11 балів, МКІ 7 – 16 балів). Оцінка за мШР при госпіталізації варіювала 1 до 5 балів (медіана – 4 бали, МКІ 3 – 5 балів), а за ІБ – від 0 до 100 балів (медіана 45 балів, МКІ 10 – 80 балів). Згідно з розподілом на періоди МІ, у найгострішому періоді були госпіталізовані 41 (20,5%) пацієнтів, у гострому періоді – 55 (27,5%) пацієнтів, у ранньому підгострому періоді – 68 (34,0%) пацієнтів, у пізньому підгострому – 13 (6,5%) пацієнтів, і у віддаленому періоді – 23 (11,5%) пацієнтів. Отже більшість учасників дослідження – 141 (70,5%) пацієнтів – були госпіталізований протягом перших 30 днів від розрахункової дати захворювання на МІ. Показники тяжкості неврологічного дефіциту, порушень активностей, обмежень життєдіяльності та оцінювання ПІКП після госпіталізації та перед випискою з ІЦ в залежності від періоду МІ у цій вибірці наведені у табл. 8.1.

Таблиця 8.1

Динаміка тяжкості неврологічного дефіциту, порушень базової щоденної активності, обмежень життєдіяльності та ПКП в залежності від періоду МІ

Показник	Період МІ	Після госпіталізації (N=200)					Перед випискою (N=200)				
		АТ (N=5 8)	КЕ (N=8 5)	ЛА (N=1 6)	ІН (N=1 3)	ВМК (N=2 8)	АТ (N=5 8)	КЕ (N=8 5)	ЛА (N=1 6)	ІН (N=1 3)	ВМК (N=2 8)
NIHSS	Найгостріший	7 (7–20)	11 (6–15)	8 (7–10)	4 (3–11)	13 (7–17)	5 (3–8)	4 (2–10)	4 (3–5)	3 (2–8)	6 (4–9)
	Гострий	10 (8–12)	13 (7–19)	9 (7–12)	7 (2–13)	15 (8–18)	5 (4–8)	8 (3–12)	4 (3–7)	3 (2–6)	6 (4–7)
	Ранній підгострий А	10 (5–17)	18 (13–23)	8 (6–8)	11 (5–18)	14 (10–19)	5 (3–11)	11 (7–14)	4 (4–4)	5 (3–8)	8 (5–11)
	Ранній підгострий В	11 (9–13)	12 (8–23)	–	11 (10–13)	12 (8–18)	7 (7–8)	10 (4–17)	–	9 (9–9)	5 (3–11)
	Пізній підгострий	7 (5–12)	7 (7–8)	–	–	8 (7–10)	5 (4–8)	6 (6–7)	–	–	5 (5–5)
	Віддалений	8 (6–12)	11 (5–14)	3 (2–5)	9 (9–9)	11 (9–13)	8 (6–9)	10 (4–11)	3 (2–4)	9 (9–9)	11 (9–13)
	Усі	10 (7–13)	12 (7–20)	7 (6–10)	9 (4–13)	12 (8–18)	6 (4–9)	8 (4–12)	4 (3–4)	5 (3–9)	6 (4–9)
ІБ	Найгостріший	15 (10–65)	45 (15–85)	65 (45–70)	75 (65–90)	15 (0–55)	75 (65–90)	100 (65–100)	95 (90–100)	90 (85–95)	80 (60–90)
	Гострий	60 (45–80)	35 (5–75)	60 (20–85)	85 (10–90)	15 (0–75)	95 (80–100)	75 (50–100)	95 (65–100)	100 (80–100)	90 (75–95)
	Ранній підгострий А	40 (15–60)	10 (0–25)	40 (35–65)	35 (25–50)	5 (0–10)	70 (65–90)	65 (35–95)	85 (85–95)	90 (80–100)	70 (60–75)
	Ранній підгострий В	55 (25–90)	30 (5–45)	–	75 (60–90)	25 (0–50)	95 (75–100)	80 (30–95)	–	90 (85–95)	70 (50–80)
	Пізній підгострий	70 (20–95)	75 (55–95)	–	–	60 (20–100)	90 (60–95)	85 (75–95)	–	–	80 (60–100)
	Віддалений	80 (65–90)	25 (15–80)	90 (85–100)	85 (85–85)	67 (60–75)	80 (75–95)	55 (30–90)	100 (100–100)	85 (85–85)	70 (60–85)
	Усі	50 (25–85)	25 (5–75)	65 (40–80)	75 (45–90)	15 (0–55)	85 (65–95)	75 (50–100)	95 (85–100)	90 (85–100)	75 (60–90)
mRS	Найгостріший	5 (3,5–5)	4 (3–5)	4 (4–4,5)	3 (2–4)	5 (5–5)	3 (2–3)	2 (1–3)	2 (1–2)	2 (1–3)	2 (2–3)
	Гострий	4 (3–4)	5 (3,5–5)	4 (4–5)	2 (1–5)	5 (3–5)	2 (1–3)	3 (2–4)	2 (2–4)	1 (1–2)	2 (2–3)
	Ранній підгострий А	4 (4–5)	5 (4–5)	4 (4–4)	4 (4–4)	5 (5–5)	3 (2–3)	3,5 (2–4)	2 (1–3)	2 (2–2)	3,5 (3–4)

		<i>Продовження таблиці 8.1</i>									
	Ранній підгострий В	4 (2,5–4,5)	4 (3–5)	–	3 (3–3)	4,5 (4–5)	2,5 (2–3)	3 (2–4)	–	2 (2–2)	3 (2,5–3,5)
	Пізній підгострий	4 (2–5)	3,5 (3–4)	–	–	3,5 (2–5)	2 (2–3)	3 (3–3)	–	–	3 (2–4)
	Віддалений	3 (2–4)	4 (2,5–4)	1,5 (1–2)	3 (3–3)	4 (4–4)	2 (2–3)	3 (2–4)	1 (1–1)	3 (3–3)	4 (4–4)
	Усі	4 (3–5)	4 (3–5)	4 (3,5–4)	3 (2–4)	5 (4–5)	2 (2–3)	3 (2–4)	2 (1–2)	2 (1–2,5)	3 (2–4)
MMSE	Найгостріший	13 (0–27)	16 (9–25)	29 (27–30)	25 (6–27)	19 (0–27)	26 (18–28)	26 (20–28)	29 (28–30)	25 (6–29)	24 (17–29)
	Гострий	23 (13–27)	25 (17–28)	26 (22–29)	23 (9–28)	20 (9–29)	26 (21–29)	26 (19–29)	28 (25–29)	28 (23–29)	29 (26–30)
	Ранній підгострий А	26 (11–28)	9 (0–22)	27 (26–28)	25 (21–30)	9 (0–11)	27 (19–29)	20 (8–28)	29 (29–30)	30 (30–30)	16 (15–28)
	Ранній підгострий В	14,5 (7–25)	17 (0–23)	–	4 (0–8)	13 (0–27)	22 (16–28)	19 (3–30)	–	12 (8–16)	28 (13–29)
	Пізній підгострий	27 (20–28)	27 (24–30)	–	–	19 (18–21)	26 (23–28)	29 (29–30)	–	–	24 (24–24)
	Віддалений	24 (20–26)	19 (15–26)	28 (27–29)	15 (15–15)	9 (7–12)	25 (22–28)	22 (15–27)	30 (30–30)	15 (15–15)	11 (8–15)
	Усі	24 (12–28)	18 (5–26)	27 (26–29)	20 (4–28)	12 (0–26)	26 (20–29)	25 (17–29)	29 (28–30)	28 (13–29)	24 (15–29)
MoCA	Найгостріший	12 (0–24)	14 (4–23)	26 (23–27)	26 (6–26)	9 (0–23)	24 (13–26)	22 (15–26)	27 (26–28)	26 (6–28)	22 (12–27)
	Гострий	17 (9–22)	19 (8–26)	22 (18–24)	17 (6–26)	15 (4–27)	21 (14–27)	22 (14–26)	24 (22–26)	24 (18–27)	26 (20–29)
	Ранній підгострий А	18 (8–22)	2 (0–15)	26 (23–28)	22 (16–28)	6 (0–7)	22 (14–24)	14 (3–25)	27 (24–29)	30 (30–30)	14 (10–20)
	Ранній підгострий В	7 (3–22)	9 (0–19)	–	2 (1–4)	7 (0–18)	14 (10–24)	15 (4–25)	–	8 (5–12)	22 (9–25)
	Пізній підгострий	24 (15–24)	26 (26–27)	–	–	12 (11–13)	22 (19–25)	27 (27–28)	–	–	21 (21–21)
	Віддалений	17 (13–23)	16 (11–23)	26 (25–27)	13 (13–13)	4 (1–8)	24 (15–25)	17 (13–24)	28 (28–29)	13 (13–13)	8 (7–10)
	Усі	17 (8–24)	14 (2–24)	25 (22–27)	14 (3–26)	8 (0–22)	21 (15–25)	19 (11–26)	27 (23–28)	24 (10–29)	20 (13–26)
Примітки. Загальні оцінки за NIHSS, ІБ, мШП, MMSE та MoCA наведені як медіана (МКІ).											

Як видно з табл. 8.1, найтяжча гостра мозкова дисфункція, що проявлялась більш вираженим неврологічним дефіцитом, функціональною неспроможністю та ППКП, у цій вибірці спостерігалась у пацієнтів з КЕ підтипом ІМІ та ВМК. Разом з тим, у значної частини таких пацієнтів в результаті лікування в ІЦ було документоване суттєве поліпшення показників перед випискою у порівнянні з відповідними показниками після госпіталізації, що вказує на сприятливий вплив впровадженої тактики лікувальних заходів на неврологічне, функціональне та когнітивне відновлення пацієнтів з МІ.

Крім того, у вибірці дослідження була документована висока частота СФР: 166 (83,0%) пацієнтів страждали на АГ, 62 (31,0%) пацієнти – на ЦД 2 типу, 36 (18,0%) осіб були активними курцями, 27 (13,5%) осіб зловживали алкоголем, 57 (28,5%) пацієнтів страждали на ожиріння і 84 (42,0%) пацієнти на ФП, тоді як у 50 (25,0%) осіб МІ був повторним.

8.2. Результати скринінгу щодо постінсультних афективних порушень за допомогою HADS та PHQ-9

Аналіз результатів скринінгу щодо постінсультних афективних порушень з використанням HADS продемонстрував, що загальна оцінка варіювала у широких межах. Зокрема сума балів за субшкалою для скринінгу щодо депресивних порушень (HADS-D) варіювала від 0 балів до 18 балів (медіана 4 бали, МКІ 2 – 7,5 балів), а за субшкалою для скринінгу щодо тривожних розладів (HADS-A) – від 0 до 15 балів (медіана 5 балів, МКІ 3 – 7 балів). Загальна оцінка за PHQ-9 варіювала від 0 балів до 21 бала (медіана 5, МКІ 3 – 9 балів). Серед досліджених пацієнтів 19 (9,5%) мали клінічно значущу ПІД і 16 (8,0%) мали клінічно значущі ПІТР згідно з оцінкою за допомогою субшкал HADS. Відповідно до загальної оцінки за HADS, ознаки клінічно вираженого афективного розладу на час виписки були виявлені у 22 (11,0%) пацієнтів. Результати відповідного оцінювання з використанням PHQ-9 свідчили про наявність клінічно вираженої ПІД у 45 (22,5%) пацієнтів.

Під час аналізу зв'язку оцінок за HADS та PHQ-9 з віком та статтю пацієнтів, типом та підтипом МІ у нашій вибірці не було виявлено статистично значущого зв'язку (для всіх $p > 0,1$). У табл. 8.2 наведено результати кореляційного аналізу між оцінками за PHQ-9, HADS та за іншими основними інсультними шкалами (MMSE, MoCA, NIHSS, мШР, ІБ) після госпіталізації та перед випискою з ІЦ.

Таблиця 8.2

Кореляції між загальними оцінками за PHQ-9 і HADS та загальними оцінками за іншими основними оціночними шкалами у пацієнтів з МІ

Шкала	Сила та напрямок зв'язку між оцінками за оціночними шкалами*												
	PHQ-9 [†]	HADS-A [†]	HADS-D [†]	HADS-S [†]	MMS-E [‡]	MMS-E [†]	MoCA-A [‡]	MoCA-A [†]	мШР-P [‡]	мШР-P [†]	NIHSS-S [†]	ІБ [‡]	ІБ [†]
PHQ-9 [†]	x	0,593	0,636	0,735	-0,301	-0,344	-0,337	-0,351	СН	0,18 2	0,210	-0,19 4	-0,29 2
HADS-A [†]	0,59 3	x	0,417	0,772	-0,207	-0,274	-0,207	-0,257	СН	0,13 8	0,148	-0,08 9	-0,15 0
HADS-D [†]	0,63 6	0,417	x	0,882	-0,304	-0,307	-0,358	-0,360	СН	0,14 2	0,203	-0,14 7	-0,25 6
HADS-S [†]	0,73 5	0,772	0,882	x	-0,322	-0,348	-0,358	-0,375	0,10 8	0,16 0	0,215	-0,14 6	-0,24 4

Примітки. *Згідно з коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена, $p < 0,05$. ‡Оцінки після госпіталізації в ІЦ. †Оцінки перед випискою з ІЦ. СН – статистично незначущі відмінності коефіцієнту кореляції від 0 ($p > 0,05$).

Як видно з табл. 8.2, у вибірці, що досліджувалася, був виявлений сильний ($r=0,735$) позитивний статистично значущий зв'язок між оцінками за PHQ-9 та HADS перед випискою з ІЦ, а також сильний зв'язок між ($r=0,7-0,8$) між загальною оцінкою за HADS та оцінками за її субшкалами HADS-A та HADS-D. Зв'язок помірної сили ($r=0,5-0,6$) був виявлений між оцінками за PHQ-9 та за субшкалами HADS. Решта виявлених кореляційних зв'язків були слабкими або дуже слабкими, тому ними, імовірно, можна знехтувати. Отже результати цього аналізу продемонстрували взаємозалежність оцінок за шкалами, які використовувались для

оцінювання афективних порушень у пацієнтів з МІ, проте не вказали на зв'язок цих оцінок з тяжкістю неврологічного дефіциту чи функціональною спроможністю.

8.3. Провісники афективних порушень перед випискою з ІЦ: результати однофакторного регресійного аналізу

Для визначення провісників наявності клінічно значущих афективних порушень у пацієнтів з МІ перед випискою з ІЦ на першому етапі були побудовані однофакторні моделі логістичної регресії для прогнозування ризику депресивних порушень (оцінка за HADS-D > 10 балів чи за PHQ-9 > 9 балів) або тривожних розладів (оцінка за HADS-A > 10 балів) за кожною із факторних ознак. Результати однофакторного аналізу наведені у табл. 8.3.

Таблиця 8.3

Ризик постінсультних афективних порушень, згідно з оцінками за HADS-D, PHQ-9 та HADS-A перед випискою з ІЦ

Факторна ознака	HADS-D > 10 балів			PHQ-9 > 9 балів			HADS-A > 10 балів			
	А	Б	В	А	Б	В	А	Б	В	
Вік	0,046± 0,021	0,03 5	1,05 (1,00– 1,09)	0,028±0,014	0,05 6	–	-0,024±0,020	0,24 0	–	
Стать	0,17±0, 49	0,72 1	–	0,38±0,34	0,26 4	–	0,17±0,52	0,73 8	–	
NIHSS‡	0,050± 0,035	0,15 5	–	0,053±0,025	0,03 4	1,05 (1,00– 1,11)	0,027±0,038	0,47 2	–	
МШР‡	0,28±0, 22	0,21 1	–	0,27±0,15	0,07 2	–	0,04±0,21	0,84 0	–	
ІБ‡	-0,020± 0,008	0,01 4	0,98 (0,96– 0,99)	-0,013±0,005	0,01 4	0,99 (0,98– 1,00)	-0,005±0,008	0,47 4	–	
MMSE‡	-0,064± 0,023	0,00 5	0,94 (0,90– 0,98)	-0,050±0,016	0,00 2	0,95 (0,92– 0,98)	-0,033±0,024	0,16 9	–	
MoCA‡	-0,081± 0,028	0,00 3	0,92 (0,87– 0,97)	-0,064±0,019	0,00 1	0,94 (0,90– 0,97)	-0,033±0,027	0,21 9	–	
Підтип МІ	КЕ	референтний			референтний			референтний		
	АТ	0,050± 0,035	0,15 5	–	-0,06±0,41	0,87 7	–	0,22±0,63	0,73 1	–

<i>Продовження таблиці 8.3</i>										
	ЛА	-0,064± 0,023	0,00 5	0,94 (0,90– 0,98)	-1,53±1,06	0,15 1	–	0,17±0,49	0,72 1	–
	ІН	0,28±0, 22	0,21 1	–	0,71±0,62	0,27 5	–	1,37±0,78	0,07 9	–
	ВМК	-0,020± 0,008	0,01 4	0,98 (0,96– 0,99)	-0,12±0,53	0,81 9	–	0,01±0,85	0,98 8	–
Час до госпіталізації в ІЦ*	0-24 год.	референтний			референтний			референтний		
	1-7 днів	-1,02±1, ,24	0,41 2	–	-0,64±0,53	0,22 6	–	-1,76±1,14	0,12 1	–
	8-30 днів	1,09±0, 85	0,19 5	–	0,23±0,49	0,63 8	–	0,35±0,69	0,60 7	–
	31-90 днів	1,69±0, 88	0,05 6	–	0,09±0,60	0,88 1	–	0,33±0,81	0,68 7	–
	91-180 днів	1,27±1, 06	0,23 1	–	-0,57±0,85	0,50 0	–	-0,26±1,17	0,82 3	–
	180+ днів	1,07±0, 95	0,26 0	–	-0,09±0,60	0,88 1	–	-0,87±1,15	0,45 1	–
АГ	1,37±1, 05	0,19 2	–	-0,17±0,42	0,70 0	–	0,28±0,78	0,71 9	–	
ЦД	-0,16±0, ,55	0,77 0	–	-0,08±0,55	0,83 7	–	0,02±0,56	0,96 8	–	
ФП	1,21±0, 52	0,01 9	3,35 (1,22– 9,23)	0,36±0,34	0,28 9	–	-0,20±0,54	0,70 4	–	
МІ в анамнезі	0,62±0, 51	0,22 1	–	0,14±0,39	0,71 0	–	-0,91±0,77	0,23 9	–	
Активне куріння	-0,60±0, ,77	0,44 0	–	-0,61±0,52	0,24 1	–	0,14±0,67	0,83 9	–	
Зловживання алкоголем	-0,09±0, ,79	0,91 0	–	-0,43±0,58	0,45 8	–	0,15±0,80	0,84 7	–	
Ожиріння	-1,31±0, ,76	0,08 7	–	0,30±0,36	0,41 6	–	-0,19±0,60	0,74 7	–	
Примітки. ‡ – оцінки при госпіталізації. * - час від появи перших ознак МІ до госпіталізації в ІЦ. А – Значення коефіцієнту моделі, b±m. Б – Рівень значущості відмінності коефіцієнту моделі р від 0. В – ВШ (95% ДІ). Наведені характеристики однофакторних моделей для прогнозування ризику збереження постінсультних афективних порушень.										

Згідно з результатами однофакторного аналізу (табл. 8.3), був встановлений статистично значущий прямий зв'язок ризику клінічно важливих проявів ПІД перед випискою з ІЦ (згідно з загальною оцінкою за HADS-D) з старшим віком пацієнта (ВШ 1,05; 95% ДІ 1,00–1,09, p=0,035) та з наявністю ФП (ВШ 3,35; 96% ДІ 1,22–

9,23, $p=0,019$), а також зворотний зв'язок з початковими загальними оцінками за ІБ (ВШ 0,98; 95% ДІ 0,96–0,99, $p=0,014$), MMSE (ВШ 0,94; 95% ДІ 0,90–0,98, $p=0,005$) і MoCA (ВШ 0,92; 95% ДІ 0,87–0,97, $p=0,003$), ЛА підтипом ІМІ (ВШ 0,94; 95% ДІ 0,90–0,98, $p=0,005$) та ВМК (ВШ 0,98; 95% ДІ 0,96–0,99, $p=0,014$). Для решти факторних ознак статистично значущого впливу на ризик постінсультних афективних порушень при однофакторному аналізі у нашій вибірці не виявлено. Разом з тим, був продемонстрований статистично значущий ($p<0,05$) прямий зв'язок ризику помірної чи тяжкої ПД перед випискою з ІЦ (відповідно до загальної оцінки за PHQ-9) з початковою оцінкою за NIHSS (ВШ 1,05; 95% ДІ 1,00–1,11, $p=0,034$), а також зворотний зв'язок з початковими оцінками за ІБ (ВШ 0,99; 95% ДІ 0,98–1,00, $p=0,014$), MMSE (ВШ 0,95; 95% ДІ 0,92–0,98, $p=0,002$) та MoCA (ВШ 0,94; 95% ДІ 0,90–0,97, $p=0,001$). Однак статистично значущого зв'язку з клінічно значимими проявами ПТР перед випискою з ІЦ для жодної з факторних ознак не встановлено. Отже, на відміну від наведеного вище кореляційного аналізу (табл. 8.2), відповідно до результатів однофакторного регресійного аналізу, основними чинниками, які збільшують ризик збереження ПД до виписки з ІЦ, були старший вік пацієнта, більш тяжкий неврологічний дефіцит, гірший функціональний стан та більш тяжкі когнітивні порушення після госпіталізації в ІЦ.

8.4. Результати багатофакторного аналізу (визначення незалежних провісників афективних порушень) та побудова прогностичної моделі

Для виявлення мінімального набору незалежних провісників вираженої ПД (згідно з оцінкою за HADS-D >10 балів) або помірної чи тяжкої постінсультної депресії (відповідно до оцінки за PHQ-9 >9 балів) був використаний метод покрокового відкидання/додавання факторних ознак (з порогом відкидання $p>0,3$ та порогом додавання $p<0,2$) у багатофакторній моделі регресії. Результати багатофакторного аналізу для виявлення провісників клінічно вираженої постінсультної депресії згідно з оцінкою за HADS-D наведені у табл. 8.4.

Таблиця 8.4

Коефіцієнти 4-факторної моделі для прогнозування ризику клінічно вираженої ПД у пацієнтів з МІ**

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p^\dagger	ВШ (95% ДІ)
Оцінка за MMSE‡		-0,075±0,027	0,006	0,93 (0,88–0,98)
АГ		2,14±1,22	0,057	8,5 (0,9–76,3)
Ожиріння		-1,47±0,82	0,072	0,23 (0,05–1,14)
Час від початку до госпіталізації в ПЦ*	0-24 год.	Референтний		
	1-7 днів	0,75±1,28	0,560	–
	8-30 днів	1,62±1,14	0,154	–
	31-90 днів	2,44±1,17	0,037	11,4 (1,2–113)
	91-180 днів	2,64±1,34	0,049	14,1 (1,0–196)
	180+ днів	1,86±1,22	0,127	–
Примітки. ‡Оцінка після госпіталізації в ПЦ. *Час від розрахункового часу початку захворювання до госпіталізації в ПЦ. **Згідно з оцінкою за HADS-D>10 балів. †Відмінності коефіцієнту моделі від 0.				

Як видно з табл. 8.4, незалежний зв'язок з клінічно значимою ПД (прикінцева оцінка за HADS-D>10 балів) мали чотири факторні ознаки. Зокрема ризик розвитку клінічно вираженої ПД мав статистично значущу зворотну залежність від тяжкості ПКП після госпіталізації, згідно з початковою оцінкою за MMSE (ВШ 0,93; 95% ДІ 0,88-0,98, в середньому, на кожен додатковий бал, $p=0,006$). Крім того, у вибірці дослідження був встановлений прямий зв'язок між ризиком ПД та АГ (ВШ 8,5; 95% ДІ 0,9-76,3; $p = 0,057$), а також зворотний зв'язок з наявністю ожиріння (ВШ 0,23; 95% ДІ 0,05-1,14; $p = 0,072$), хоча в обох цих випадках довірчі інтервали були широкими і зв'язок виявився статистично незначущим ($p > 0,05$). При вивченні ролі часу від початку МІ до госпіталізації в ПЦ також була встановлена тенденція до збільшення ризику ПД у разі надходження пацієнта пізніше 30 днів від початку

захворювання, проте результати багатфакторного аналізу за періодами МІ виявились неоднорідними. Слід зазначити, що результати однофакторного та багатфакторного аналізу щодо ПД (згідно з загальною оцінкою за HADS-D) свідчили про прогностичне значення різних чинників, тому у цій проблемі необхідні подальші дослідження.

Прогностична модель, що була побудована на виділеному наборі з чотирьох ознак, виявилась адекватною (χ^2 -квадрат=25,3 при 8 степенях свободи, $p=0,001$), мала відмінну чутливість (94,7%) та задовільну специфічність (73,3%) і могла прогнозувати наявність постінсультної депресії з хорошою точністю (AUC=0,847). Криву операційних характеристик побудованої моделі наведено на рис. 1.

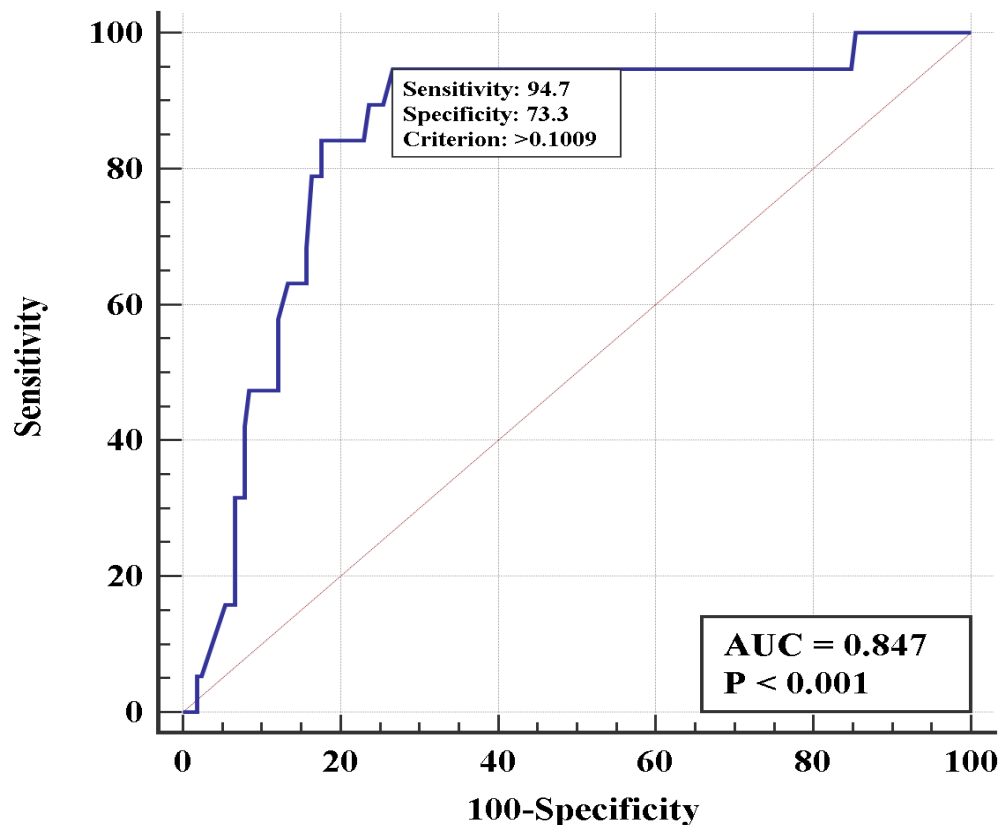


Рисунок 8.1. ROC-крива 4-факторної прогностичної моделі для оцінки ризику клінічно вираженої депресії (оцінка за HADS-D>10 балів) у пацієнтів з МІ.

Результати багатofакторного аналізу з метою виявлення провісників клінічно вираженої постінсультної депресії згідно з загальною оцінкою за PHQ-9 наведені у табл. 8.5.

Таблиця 8.5

Коефіцієнти 3-факторної моделі для прогнозування ризику помірної чи тяжкої ПД перед випискою з ІЦ*

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнту моделі від 0, p	ВШ (95% ДІ)
Вік		0,040±0,018	0,028	1,04 (1,00–1,08)
MoCA [‡]		-0,058±0,021	0,005	0,94 (0,91–0,98)
Підтип МІ	АТ	Референтний		
	ІН	1,50±0,76	0,048	4,5 (1,0–20)
	ВМК	-0,36±0,60	0,556	–
	КЕ	-0,35±0,47	0,452	–
	ЛА	-0,78±1,12	0,488	–
Примітки. [‡] – загальна оцінка після госпіталізації в ІЦ. *Згідно з оцінкою за PHQ-9 > 9 балів.				

Отже провісниками збереження помірної чи тяжкої ПД до виписки з ІЦ (відповідно до прикінцевої загальної оцінки за PHQ-9) у нашій вибірці виявились три чинники: вік пацієнта, більш виражені ППКП, згідно з оцінкою за МОСА після госпіталізації в ІЦ, та ІН підтип ІМІ (табл. 8.5). Зокрема ризик ПД зростав зі збільшенням віку пацієнта (ВШ 1,04; 95% ДІ 1,00-1,08, в середньому, на кожен додатковий рік, $p=0,028$) і у разі нижчої початкової оцінки за МоСА (ВШ 0,94; 95% ДІ 0,91-0,98, в середньому, при збільшенні оцінки на кожен додатковий бал, $p=0,005$). Зважаючи на невелику кількість пацієнтів, що були віднесені до іншого підтипу ІМІ (N=13), зв'язок між ПД та цим підтипом МІ потребує додаткового підтвердження у інших дослідженнях. Результати багатofакторного аналізу підтвердили прогностичне значення лише одного з чинників, що були визначені при

однофакторному аналізу, – більш виражених ПКП після госпіталізації, відповідно до початкової оцінки за MoCA (табл. 8.5), – в той час як решта незалежних предикторів були відмінними від тих, які були визначені при однофакторному аналізі (табл. 8.3). отже необхідні подальші дослідження цієї проблеми. Криву операційних характеристик цієї моделі наведено на рис. 8.2.

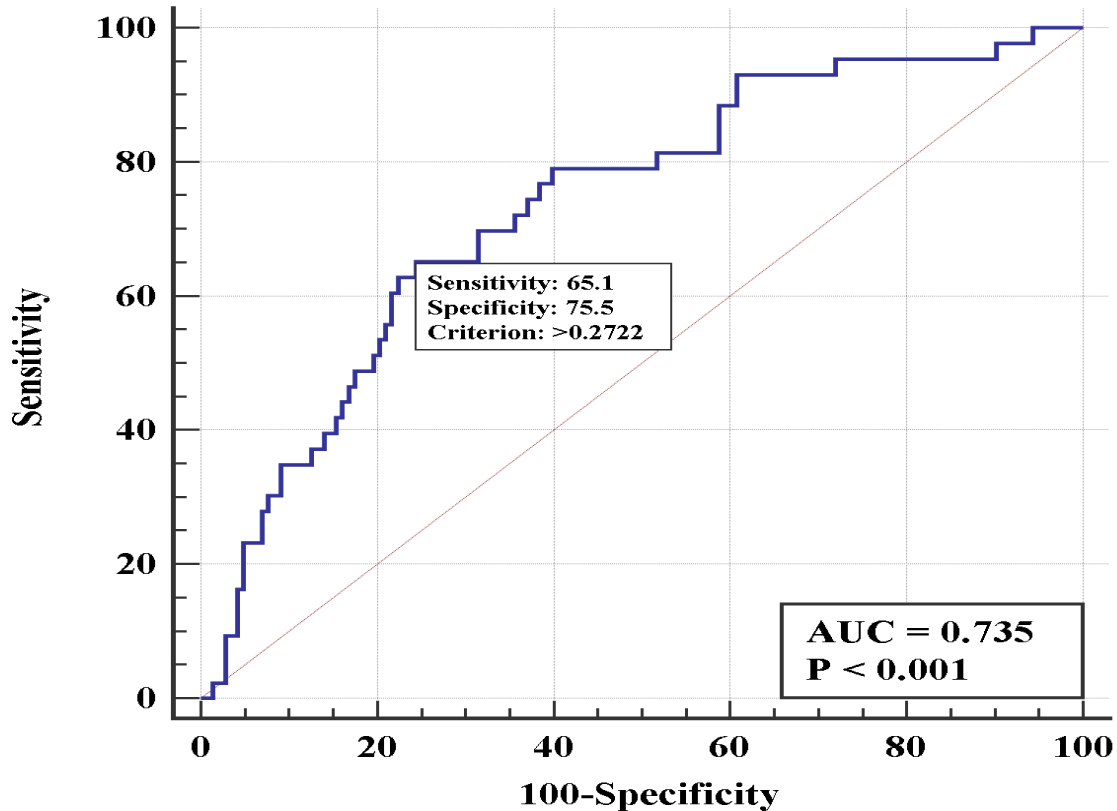


Рисунок 8.2. ROC-крива 3-факторної прогностичної моделі для оцінки ризику помірної чи тяжкої депресії (оцінка за PHQ-9 >9 балів) у пацієнтів з МІ.

Побудована на виділеному наборі ознак модель логістичної регресії виявилась адекватною (хі-квадрат=21,2 при 6 степенях свободи, $p=0,002$), але відрізнялась лише задовільною чутливістю (65,1%) та специфічністю (75,5%). Разом з тим, точність прогнозування ПД була хорошою (AUC=0,735).

Висновки до розділу 8:

1. Дані дослідження 200 пацієнтів з МІ (медіана віку 65,6 років, 46,0% жінок, 86% ІМІ), які мали високу частоту СФР (83,0% страждали на АГ, 31,0% мали ЦД 2 типу, 18,0% були активними курцями, 13,5% зловживали алкоголем, у 28,5% було ожиріння, у 42,0% була документована ФП, а у 25,0% осіб МІ був повторним) і були госпіталізовані в ІЦ у різні періоди захворювання (20,5% пацієнтів поступили у найгострішому, 27,5% – у гострому, 34,0% – у ранньому підгострому, 6,5% – у пізньому підгострому і 11,5% – у віддаленому періоді МІ) продемонстрували, що результати скринінгу щодо афективних порушень (загальні оцінки за HADS та PHQ-9) свідчили про високу частоту клінічно значимих афективних порушень перед випискою з ІЦ: згідно з загальною оцінкою за HADS-D, виражену ПІД мали 9,5% пацієнтів, а згідно з загальною оцінкою за HADS-A, виражений ПІТР був виявлений у 8,0% пацієнтів, тоді як, відповідно до загальної оцінки за PHQ-9, помірна чи тяжка ПІД мала місце у 22,5% пацієнтів.
2. Статистично значущих зв'язків між вираженістю афективних порушень (загальні оцінки за HADS та PHQ-9) та віком чи статтю пацієнтів, типом МІ чи підтипом ІМІ у нашій вибірці не виявлено.
3. Відповідно до результатів кореляційного аналізу, оцінки за шкалами HADS та PHQ-9 у пацієнтів з МІ мали статистично значущий ($p < 0,05$) сильний ($r = 0,735$) позитивний зв'язок між собою, але не з тяжкістю МІ (загальна оцінка за NIHSS), ПІКП (загальні оцінки за MMSE та MoCA) чи функціональної спроможності (оцінки за ІБ та мШР).
4. При однофакторному аналізі встановлено статистично значущий прямий зв'язок ризику клінічно важливих проявів ПІД перед випискою з ІЦ (згідно з загальною оцінкою за HADS-D) зі старшим віком пацієнта (ВШ 1,05; 95% ДІ 1,00–1,09, $p = 0,035$) та з наявністю ФП (ВШ 3,35; 96% ДІ 1,22–9,23, $p = 0,019$), а також зворотний зв'язок з початковими загальними оцінками за ІБ (ВШ 0,98;

- 95% ДІ 0,96–0,99, $p=0,014$), MMSE (ВШ 0,94; 95% ДІ 0,90–0,98, $p=0,005$) і MoCA (ВШ 0,92; 95% ДІ 0,87–0,97, $p=0,003$), ЛА підтипом ІМІ (ВШ 0,94; 95% ДІ 0,90–0,98, $p=0,005$) та ВМК (ВШ 0,98; 95% ДІ 0,96–0,99, $p=0,014$). Крім того, ризик помірної чи тяжкої ПД перед випискою з ІЦ (відповідно до загальної оцінки за PHQ-9) мав прямий зв'язок з початковою оцінкою за NIHSS (ВШ 1,05; 95% ДІ 1,00–1,11, $p=0,034$) і зворотний зв'язок з початковими оцінками за ІБ (ВШ 0,99; 95% ДІ 0,98–1,00, $p=0,014$), MMSE (ВШ 0,95; 95% ДІ 0,92–0,98, $p=0,002$) та MoCA (ВШ 0,94; 95% ДІ 0,90–0,97, $p=0,001$).
5. Єдиними незалежними провісниками ПД перед випискою з ІЦ (HADS-D>10 балів) є більш виражені ПКП після госпіталізації в ІЦ (ВШ 0,93; 95% ДІ 0,88–0,98, в середньому, на кожен додатковий бал за MMSE, $p=0,006$). У разі оцінювання за PHQ-9 незалежними провісниками ПД перед випискою з ІЦ були старший вік пацієнта (ВШ 1,04; 95% ДІ 1,00–1,08, в середньому, на кожен додатковий рік, $p=0,028$) та більш виражені ПКП після госпіталізації в ІЦ (ВШ 0,94; 95% ДІ 0,91–0,98? в середньому, при збільшенні оцінки за MoCA на кожен додатковий бал, $p=0,005$). Ці знахідки вказують на вищу схильність пацієнтів зі значними ПКП до розвитку постінсультних афективних розладів.
 6. Розроблені прогностичні моделі дозволяють з достатньою точністю оцінити ризик розвитку ПД, що може сприяти її вчасному виявленню та початку лікування у пацієнтів з підвищеним ризиком ПД.

Результати досліджень цього розділу представлені у 2 публікаціях [16, 30].

РОЗДІЛ 9

ПРОВІСНИКИ ВІДНОВЛЕННЯ БАЗОВОЇ ПОВСЯКДЕННОЇ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ

9.1.1. Провісники неповного відновлення життєдіяльності, згідно з оцінками за мШР перед випискою з ІЦ

До дослідження були включені 764 пацієнти, у яких був визначений ступінь обмежень повсякденної життєдіяльності та залежності від сторонньої допомоги за допомогою мШР на початку та наприкінці стаціонарного лікування в ІЦ. Серед цих пацієнтів було 319 (41,8%) жінок та 445 (58,2%) чоловіків. Вік пацієнтів варіював від 20,4 до 95,7 років (медіана 66,2 роки, МКІ 57,5 – 74,8 років). У 632 (82,7%) пацієнтів був діагностований ІМІ, у 132 (17,3%) осіб – ВМК. Загальна оцінка за NIHSS при поступленні варіювала від 1 до 39 балів (медіана 10 балів, МКІ 6-17 балів). При цьому для 134 (17,5%) пацієнтів час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ склав від 0 до 24 годин, для 145 (19,0%) – від 1 до 7 днів, для 58 (7,6%) – від 8 до 14 днів, для 112 (14,7%) – від 15 до 30 днів, для 79 (10,3%) – від 31 до 60 днів, для 99 (13,0%) – від 61 до 180 днів і для 137 (17,9%) – пізніше 180 днів. Відмінності за медіанами оцінок за NIHSS та за мШР у пацієнтів (N=764) з ІМІ та ВМК в залежності від періоду МІ, а також розподіл за тяжкістю обмежень повсякденної життєдіяльності серед пацієнтів, у яких було проведене оцінювання за мШР як після госпіталізації, так і перед випискою з ІЦ (N=764) в залежності від типу та підтипу МІ були представлені у табл. 3.2, 3.4 та 3.5.

9.1.1.1. Тяжкість обмежень життєдіяльності перед випискою з ІЦ

При аналізі ризику збереження значних обмежень життєдіяльності в якості результуючої ознаки розглядали оцінку пацієнта за мШР перед випискою: якщо перед випискою з ІЦ оцінка за мШР була 0 балів або 1 бал, мету вважали досягнутою (результуюча змінна моделі $Y=0$), а коли оцінка за мШР перед

випискою була від 2 балів до 5 балів, вважали, що мета не була досягнута (результуюча змінна моделі $Y=1$).

9.1.1.2. Визначення провісників тяжких обмежень життєдіяльності за допомогою однофакторного аналізу

На першому етапі аналізу було побудовано моделі логістичної регресії прогнозування ризику неповного функціонального відновлення за кожною із факторних ознак. Результати аналізу зв'язку між факторними ознаками та ризиком неповного функціонального відновлення ($mШР \geq 2$ бали на момент виписки з ІЦ) представлені у табл. 9.1.

Таблиця 9.1

Зв'язок між показниками пацієнтів з МІ та ризиком тяжких обмежень життєдіяльності на момент виписки з ІЦ[†]

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p^\dagger	ВШ (95% ДІ)
Тип інсульту	ІМІ	Референтний		
	ВМК	0,56±0,29	0,05	1,7 (1,0–3,1)
Підтипи ІМІ	ЛА	Референтний		
	АТ	1,29±0,39	0,001	3,6 (1,7–7,8)
	КЕ	1,15±0,38	0,003	3,1 (1,5–6,7)
	ІН	0,43±0,48	0,37	–
Вік		0,018±0,007	0,02	1,02 (1,00–1,03)
Стать	Чоловіча	Референтний		
	Жіноча	–0,24±0,19	0,19	–
Початкова загальна оцінка за NIHSS		0,28±0,03	<0,001	1,3 (1,2–1,4)
Час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ*	0-24 години	Референтний		
	1-7 днів	0,15±0,27	0,59	–
	8-14 днів	0,68±0,40	0,09	–
	15-30 днів	1,17±0,35	0,001	3,2 (1,6–6,4)
	31-90 днів	1,32±0,42	0,002	3,7 (1,6–8,5)
	91-180 днів	1,72±0,44	<0,001	5,6 (2,4–13,2)
	180+ днів	0,96±0,32	0,002	2,6 (1,4–4,8)

Продовження таблиці 9.1

Початкова оцінка за MMSE	-0,095±0,016	<0,001	0,91 (0,88–0,94)
Початкова оцінка за MoCA	-0,11±0,02	<0,001	0,89 (0,86–0,92)
Початкова оцінка за мШР	1,25±0,10	<0,001	3,5 (2,9–4,2)
Початкова оцінка за ІБ	-0,039±0,004	<0,001	0,96 (0,95–0,96)
Тривалість лікування в ІЦ	0,051±0,007	<0,001	1,05 (1,04–1,07)
Правобічний геміпарез	0,93±0,23	<0,001	2,5 (1,6–4,0)
Лівобічний геміпарез	0,67±0,21	0,001	2,0 (1,3–2,9)
Афазія	0,45±0,21	0,03	1,6 (1,0–2,4)
Геміанопсія	1,44±0,30	<0,001	4,2 (2,3–7,7)
Гемігіпестезія	1,04±0,23	<0,001	2,8 (1,8–4,4)
Дисфагії	2,58±0,59	<0,001	13,2 (4,1–42,1)
Пригнічення свідомості	1,96±0,47	<0,001	7,1 (2,8–18,0)
NIHSS: права рука**	0,67±0,11	<0,001	2,0 (1,6–2,4)
NIHSS: ліва рука**	0,65±0,11	<0,001	1,9 (1,6–2,3)
NIHSS: права нога**	0,84±0,12	<0,001	2,3 (1,8–2,9)
NIHSS: ліва нога**	0,76±0,11	<0,001	2,1 (1,7–2,7)
Вихідна оцінка за RMI	-0,23±0,02	<0,001	0,79 (0,76–0,83)
ІМІ у басейні лівої ВСА	0,15±0,21	0,48	–
ІМІ у басейні правої ВСА	0,38±0,21	0,07	1,46 (0,97–2,20)
АГ	0,05±0,25	0,86	–
ЦД	0,58±0,23	0,01	1,8 (1,1–2,8)
ФП	0,41±0,21	0,05	1,5 (1,0–2,3)
МІ у анамнезі	0,35±0,24	0,14	–
Куріння	-0,47±0,28	0,09	–
Зловживання алкоголем	-0,01±0,28	0,98	–
Ожиріння	-0,01±0,21	0,96	–
Початкове число лейкоцитів	0,032±0,027	0,23	–
Початкова ШОЕ	0,020±0,005	<0,001	1,02 (1,01–1,03)
Початковий креатинін	-0,001±0,003	0,60	–
Початковий рівень СРБ	0,030±0,009	0,001	1,03 (1,01–1,05)
Початковий рівень HbA1c	0,28±0,10	0,005	1,3 (1,1–1,6)
Примітки. Наведені результати однофакторного аналізу. *усі часові проміжки від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ порівнювались з надходженням протягом перших 24 годин з моменту появи перших проявів МІ. **Оцінка сили кінцівки у відповідному розділі шкали NIHSS. †Відмінностей коефіцієнту моделі від 0. ‡Прикінцева оцінка за мШР≥2 бали.			

Результати однофакторного аналізу (табл. 9.1) свідчать, що ризик неповного функціонального відновлення статистично значуще ($p<0,05$) збільшується при

ВМК у порівнянні з ІМІ, при АТ та КЕ підтипах ІМІ у порівнянні з ЛА підтипом ІМІ, при старшому віці пацієнта на момент лікування в ІЦ, більшому проміжку часу від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ, починаючи з 15-го дня від початку захворювання, вищій початковій оцінці за NIHSS (ВШ 1,3 на додатковий кожний бал) та мШР (ВШ 3,5 на додатковий кожний бал) та нижчій початковій оцінці за MMSE (ВШ 0,91 при зменшенні на кожен 1 бал), МоСА (ВШ 0,91 при зменшенні на кожен 1 бал), RMI (ВШ 0,79 при зменшенні на кожен 1 бал) та ІБ (ВШ 0,96 при зменшенні на кожен 1 бал). Крім того, неповне функціональне відновлення після МІ асоціюється з тяжкістю порушення свідомості (ВШ 7,1 на кожний 1 додатковий бал, нарахований у підрозділі 1a NIHSS), наявністю геміпарезу та його тяжкістю, присутністю у пацієнта гемігіпестезії, геміанопсії, афазії чи дисфагії (табл. 9.1). Цей ризик також збільшується при наявності в анамнезі ЦД (ВШ 1,8; 95% ДІ 1,1–2,8, $p=0,01$), при підвищенні ШОЕ (ВШ 1,02; 95% ДІ 1,01–1,03, на кожний 1 мм/год., $p<0,001$), рівня СРБ (ВШ 1,03; 95% ДІ 1,01–1,05 на кожний додатковий 1 мг/л, $p=0,001$) та глікованого гемоглобіну (ВШ 1,3; 95% ДІ 1,1–1,6 на кожний додатковий 1%, $p=0,005$).

9.1.1.3. Визначення незалежних предикторів тяжких обмежень життєдіяльності за допомогою багатofакторного аналізу та побудова прогностичної моделі

Для виявлення мінімального набору факторних ознак, що мають найсильніший зв'язок із ризиком поганого функціонального відновлення у пацієнтів після МІ був використаний метод покрокового відкидання/додавання факторних ознак (поріг відкидання факторної ознаки $p>0,1$ і поріг додавання – $p<0,05$).

В результаті відбору були обрані три незалежні факторні ознаки: загальна оцінка за NIHSS після госпіталізації, час від початку захворювання до поступлення в ІЦ та початкова оцінка за мШР. Результати багатofакторного аналізу наведені у табл. 9.2.

Таблиця 9.2

Характеристики 3-факторної моделі прогнозування ризику неповного функціонального відновлення перед випискою з ІЦ**

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p відмінності коефіцієнту моделі від 0	ВШ (95% ДІ)
Початкова загальна оцінка за NIHSS		0,090±0,037	0,01	1,1 (1,0–1,2)
Час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ*	0-24 години	Референтний		
	1-7 днів	0,83±0,43	0,05	2,3 (1,0–5,3)
	8-14 днів	1,13±0,62	0,07	3,1 (0,9–10,4)
	15-30 днів	1,27±0,56	0,02	3,6 (1,2–10,6)
	31-90 днів	1,21±0,59	0,04	3,4 (1,1–10,8)
	91-180 днів	2,49±0,61	<0,001	12,1 (3,7–39,8)
	180+ днів	2,29±0,49	<0,001	9,8 (3,8–25,5)
Початкова оцінка за мШР		1,18±0,15	<0,001	3,3 (2,4–4,4)
Примітки. *усі часові проміжки від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ порівнювались з надходженням протягом перших 24 годин з моменту появи симптомів МІ. **Прикінцева оцінка за мШР ≥ 2 бали.				

Результати багатофакторного аналізу (табл. 9.2) свідчать про незалежний прямий зв'язок між ризиком неповного функціонального відновлення пацієнтів після МІ (оцінка за мШР ≥ 2 бали перед випискою з ІЦ) та більш тяжким МІ (в середньому, ВШ=1,1 на кожен додатковий 1 бал загальної оцінки за NIHSS, при стандартизації за часом до госпіталізації в ІЦ та початковою оцінкою за мШР). Також виявлений прямий зв'язок ризику неповного функціонального відновлення із часом від початку захворювання до початку лікування в ІЦ. Так, у порівнянні з госпіталізацією протягом першої доби від початку МІ при шпиталізації вже у гострому періоді МІ асоціювалась з вищим ризиком (ВШ=2,3 при стандартизації за початковою оцінкою за NIHSS та за мШР), а у разі надходження пацієнта у

підготрому періоді МІ шанси повного відновлення (прикінцева мШП=0-1 бал) були ще меншими (ВШ=3,1-3,4 для ризику неповного відновлення при стандартизації за початковими оцінками за NIHSS та мШП). У разі більш пізнього початку лікування в ІЦ ризик неповного функціонального відновлення (мШП \geq 2 бали) зростав ще більше (ВШ=9,8-12,1 при стандартизації за початковими оцінками за NIHSS та мШП). Поряд з тим, був виявлений незалежний прямий зв'язок ($p < 0,001$) між ризиком неповного функціонального відновлення та збільшенням початкової оцінки за шкалою мШП на момент початку лікування (в середньому, ВШ=3,3 на кожен 1 бал зростання початкової оцінки за мШП при стандартизації за часом до поступлення в ІЦ та початковою оцінкою за NIHSS).

Модель, що була побудована за допомогою логістичної регресії на цих значущих факторних ознаках, виявилася адекватною (χ^2 -квадрат=270,3 при 8 ступенях свободи, $p < 0,001$). На рис. 9.1 наведено криву операційних характеристик багатфакторної моделі.

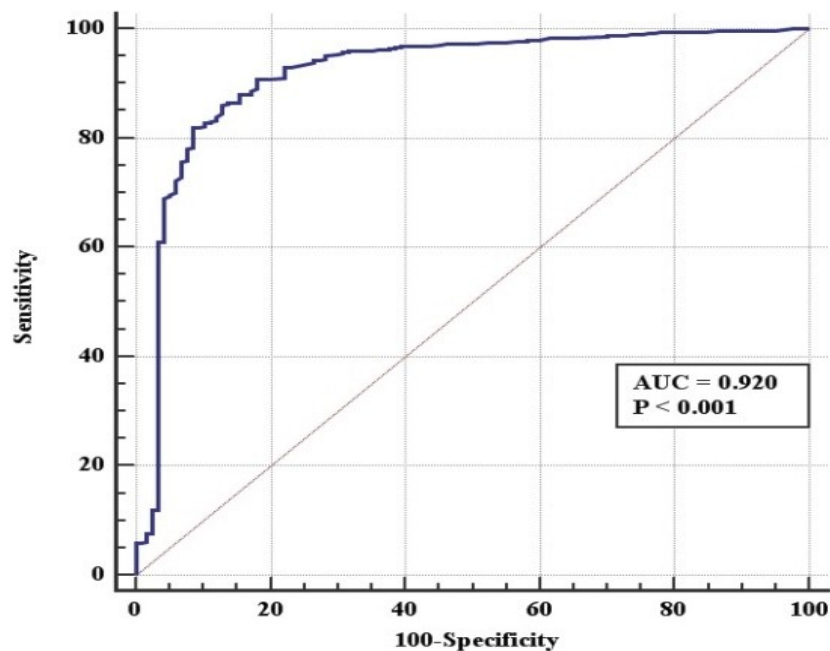


Рисунок 9.1. ROC-крива трифакторної логістичної моделі прогнозування ризику неповного функціонального відновлення на момент виписки з ІЦ (кінцева оцінка за мШП \geq 2 бали).

Площа під кривою операційних характеристик (Area under the curve – AUC) дорівнювала 0,92 (95% ДІ 0,89 – 0,94), що є свідченням відмінної якості моделі прогнозування та сильного зв'язку цього набору факторних ознак із ризиком неповного функціонального відновлення на момент виписки з ІЦ (кінцева оцінка за мШР \geq 2 бали). При виборі оптимального порогу ($Y_{crit} = 0,854$) чутливість моделі склала 82,0% (95% ДІ 78,1% – 85,4%), специфічність моделі – 91,5% (95% ДІ 84,8% – 95,8%).

9.1.2. Провісники недостатнього поліпшення життєдіяльності згідно з динамікою оцінок за мШР

9.1.2.1. Визначення ступеня поліпшення життєдіяльності

В якості результуючої ознаки при проведенні аналізу щодо ступеня поліпшення життєдіяльності пацієнта розглядали оцінку за мШР пацієнта перед випискою з ІЦ: якщо оцінка за мШР досягала 0 – 2 балів або початкова оцінка за мШР зменшувалась на 2 бали або більше, мета лікування для пацієнта вважався досягнутою (вихідна змінна моделі $Y=0$); у протилежному випадку – мета лікування для пацієнта вважалася не досягнутою (вихідна змінна моделі $Y=1$).

9.1.2.2. Визначення провісників недостатнього поліпшення життєдіяльності після МІ за допомогою однофакторного аналізу

На першому етапі аналізу було побудовано логістичні моделі регресії прогнозування ризику не досягнення бажаного ефекту лікування за шкалою мШР за кожною із 36 факторних ознак. В табл. 9.3 представлені результати проведеного однофакторного аналізу.

Таблиця 9.3

Зв'язок між початковими показниками пацієнтів з МІ та ризиком недостатнього поліпшення життєдіяльності на момент виписки з ІЦ†

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості†, p	ВШ (95% ДІ)
Тип МІ	ІМІ	Референтний		
	ВМК	0,30±0,19	0,12	–
Підтип ІМІ	ЛА	Референтний		
	АТ	1,44±0,44	0,002	3,8 (1,6–9,1)
	ІН	0,19±0,56	0,73	–
	КЕ	1,48±0,44	0,001	4,4 (1,8–10,4)
Вік пацієнта		0,026±0,006	<0,001	1,03 (1,01–1,04)
Стать	чоловіча	Референтний		
	жіноча	0,21±0,15	0,16	–
Початкова загальна оцінка за NIHSS		0,15±0,02	<0,001	1,2 (1,1–1,2)
Час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ*	0-24 години	0,02±0,26	0,93	–
	1-7 днів	0,14±0,34	0,67	–
	8-14 днів	0,76±0,27	0,005	2,1 (1,3–3,6)
	15-30 днів	0,87±0,30	0,004	2,4 (1,3–4,3)
	31-90 днів	0,82±0,28	0,003	2,3 (1,3–4,0)
	91-180 днів	0,86±0,26	0,001	2,4 (1,4–3,9)
	180+ днів	0,93±0,31	0,001	2,7 (1,5–4,9)
Початкова оцінка за MMSE		>180 днів	<0,001	0,93 (0,92–0,95)
Початкова оцінка за МОСА		-0,079±0,009	<0,001	0,92 (0,91–0,94)
Початкова оцінка за мШПР		0,91±0,08	<0,001	2,5 (2,1–2,9)
Початкова оцінка за ІБ		-0,025±0,003	<0,001	0,98 (0,97–0,98)
Тривалість лікування в ІЦ		0,009±0,002	<0,001	1,01 (1,00–1,01)
Геміпарез праворуч		0,73±0,16	<0,001	2,1 (1,5–2,8)
Геміпарез ліворуч		0,30±0,15	0,05	1,3 (1,0–1,8)
Наявність афазії		0,56±0,16	<0,001	1,7 (1,3–2,4)
Наявність геміанопсії		0,59±0,17	0,001	1,8 (1,3–2,5)
Наявність гемігіпестезії		0,54±0,15	<0,001	1,7 (1,3–2,3)
Наявність дисфагії		1,50±0,22	<0,001	4,5 (2,9–6,9)
Наявність порушення свідомості		0,99±0,23	<0,001	2,7 (1,7–4,2)
NIHSS: права рука**		0,44±0,06	<0,001	1,6 (1,4–1,8)
NIHSS: ліва рука**		0,37±0,06	<0,001	1,4 (1,3–1,6)
NIHSS: права нога**		0,42±0,06	<0,001	1,5 (1,4–1,7)
NIHSS: ліва нога**		0,40±0,06	<0,001	1,5 (1,3–1,7)
Початкова оцінка за RMI		-0,20±0,02	<0,001	0,82 (0,79–0,85)
ІМІ у басейні лівої СМА		-0,10±0,16	0,53	–
ІМІ у басейні правої СМА		0,10±0,16	0,54	–
АГ		0,27±0,21	0,19	–
ЦД		0,20±0,17	0,22	–
ФП		0,35±0,16	0,02	1,4 (1,0–1,9)

Продовження таблиці 9.3

МІ у анамнезі	0,25±0,18	0,16	–
Куріння	–0,53±0,25	0,03	0,6 (0,4–1,0)
Зловживання алкоголем	–0,09±0,23	0,69	–
Ожиріння	0,09±0,17	0,59	–
Початкове число лейкоцитів	–0,008±0,013	0,54	–
Початкова ШОЕ	0,010±0,003	0,001	1,01 (1,00–1,02)
Початковий креатинін	–0,003±0,002	0,21	–
Початковий рівень СРБ	0,012±0,004	0,001	1,01 (1,01–1,02)
Початковий рівень HbA1c	0,021±0,028	0,47	–
Примітки. Наведені результати однофакторного аналізу. *Усі часові проміжки з моменту захворювання до госпіталізації в ІЦ порівнювались з поступленням протягом перших 24 годин від початку захворювання. **Оцінка у відповідному підрозділі NIHSS (підрозділ 5 сила руки та підрозділ 6 сила ноги). †Кінцева оцінка за мШР не досягла 0-2 балів і не зменшилась на 2 бали або більше у порівнянні з початковою. ‡Відмінності коефіцієнту моделі від 0.			

Під час однофакторного аналізу було виявлено статистично значущий ($p < 0,05$) зв'язок ризику недосягнення мети лікування за шкалою мШР з багатьма факторними ознаками (табл. 9.3). Ризик недосягнення мети лікування був вищим при АТ (ВШ 3,8, 95% ДІ 1,6 – 9,1, $p = 0,002$) та КЕ (ВШ 4,4, 95% ДІ 1,8 – 10,4, $p = 0,001$) підтипах ІМІ у порівнянні з ЛА підтипом ІМІ. Виявлено також зростання ризику недосягнення мети лікування при ВМК (ВШ 4,7; 95% ДІ 1,9 – 11,5, $p < 0,001$) у порівнянні з ЛА підтипом ІМІ. Ризик недосягнення бажаного результату лікування істотно збільшувався з віком пацієнта (ВШ 1,03; 95% ДІ 1,01-1,04 на кожен додатковий рік, $p < 0,001$). Також виявлений значущий зв'язок з проміжком часу від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ: у разі поступлення по завершенні гострого періоду МІ (ВШ 2,1-2,4; 95% ДІ 1,3 – 4,3, $p < 0,003$). Крім того, ризик недосягнення мети лікування збільшувався пропорційно загальній початковій тяжкості МІ (оцінка за NIHSS ВШ 1,2, 95% ДІ 1,1 – 1,2, $p < 0,001$), тяжкості ПІКП (оцінки за MMSE та МОСА), порушень активності (оцінка за ІБ), мобільності (оцінка за RMI) та ступеню обмежень життєдіяльності (оцінка за мШР), а також мав прямий зв'язок з тяжкістю порушень свідомості і наявністю певних

видів неврологічного дефіциту, зокрема геміпарезу, гемігіпестезії, геміанопсії, афазії чи дисфагії (табл. 9.3).

Поряд з цим був встановлений зв'язок між відсутністю бажаного ступеня функціонального відновлення та тривалістю лікування в ІЦ (ВШ=1,01; 95% ДІ 1,00 – 1,01, $p<0,001$) та наявністю деяких СФР, зокрема ФП (ВШ=1,4; 95% ДІ 1,0 – 1,9, $p=0,02$) і куріння (ВШ=0,6; 95% ДІ 0,4 – 1,0), а також підвищеною ШОЕ (ВШ=1,01; 95% ДІ 1,00 – 1,02, $p=0,001$) та підвищеним рівнем СРБ (ВШ=1,01; 95% ДІ 1,00 – 1,02, $p=0,001$) після госпіталізації в ІЦ. Зв'язок з тривалістю лікування в ІЦ, імовірно, обумовлений нижчим темпом функціонального відновлення у тих пацієнтів, у кого бажаний результат не був досягнутий, тоді як підвищені маркери запалення можуть свідчити про активність супутніх захворювань чи появу ускладнень. Для решти показників значущих відмінностей щодо ризику недосягнення зазначеної мети лікування не виявлено ($p>0,05$).

9.1.2.3. Встановлення незалежних провісників недостатнього поліпшення життєдіяльності після МІ та побудова прогностичної моделі

Для виявлення мінімального набору факторних ознак, що мають найсильніший зв'язок із ризиком недостатнього поліпшення життєдіяльності у пацієнтів після МІ був використаний метод покрокового додавання/відкидання факторних ознак. Результати багатфакторного аналізу представлені в табл. 9.4.

Таблиця 9.4

Коефіцієнти 4-факторної моделі прогнозування ризику недостатнього поліпшення життєдіяльності за мШР

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту моделі від 0, p	ВШ (95% ДІ)
Вік пацієнта		0,028±0,009	0,002	1,03 (1,01–1,05)
Початкова загальна оцінка за NIHSS		0,048±0,018	0,007	1,05 (1,01–1,08)
Час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ*	менше 24 годин	Референтний		
	1-7 днів	0,40±0,33	0,22	1,5 (0,8–2,9)
	8-14 днів	0,47±0,44	0,28	1,6 (0,7–3,8)
	15-30 днів	1,27±0,37	0,001	3,6 (1,7–7,3)
	31-90 днів	1,18±0,41	0,004	3,3 (1,5–7,3)
	91-180 днів	1,44±0,40	<0,001	4,2 (1,9–9,2)
	180+ днів	2,22±0,36	<0,001	9,2 (4,5–18,9)
Початкова оцінка за мШР		0,84±0,13	<0,001	2,3 (1,8–3,0)
Примітки. *усі часові проміжки від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ порівнювались з надходженням протягом перших 24 годин з моменту появи симптомів МІ.				

В результаті покрокового відкидання/додавання ознак при багатофакторному аналізі (табл. 9.4) як незалежні провісники недостатнього поліпшення життєдіяльності за мШР були виділені 4 факторні ознаки: вік пацієнта, тяжкість МІ (початкова загальна оцінка за NIHSS), час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ та тяжкість обмежень життєдіяльності на момент госпіталізації (початкова оцінка за мШР). Зокрема було виявлено, що ризик недосягнення бажаного ефекту лікування за шкалою мШР має незалежний прямий зв'язок із старшим віком (ВШ=1,03, 95% ДІ 1,01 – 1,05, в середньому, на кожен додатковий рік, $p=0,002$) при стандартизації за тяжкістю МІ (ВШ 1,05; 95% ДІ 1,01–1,08, в

середньому, на кожен додатковий бал початкової оцінки за NIHSS, $p=0,007$), вихідним ступенем обмежень життєдіяльності (ВШ 2,3; 95% ДІ 1,8–3,0, в середньому, на кожен додатковий бал початкової оцінки за мШР, $p<0,001$) та часом від визначеної дати початку захворювання до госпіталізації в ІЦ. Якщо пацієнт був шпиталізований між 15-м і 90-м днем від початку захворювання, ВШ дорівнював 3,3 – 3,6 (95% ДІ 1,5 – 9,2, $p<0,005$), але у випадку поступлення надходження у пізньому підгострому періоді ВШ дорівнював 4,2 (95% ДІ 1,9 – 9,2, $p<0,005$), а у віддаленому періоді ймовірність достатнього поліпшення життєдіяльності була значно меншою: ВШ=9,2 (95% ДІ 4,5 – 18,9, $p<0,001$). Ці знахідки наголошують на важливості починати лікування з використанням переваг ПБ якомога раніше від початку захворювання.

Логістична модель регресії, що була побудована на виділеному наборі ознак, виявилась адекватною (хі-квадрат=212,5 при 9 степенях свободи, $p<0,001$). Криву операційних характеристик побудованої моделі наведено на рис. 9.2.

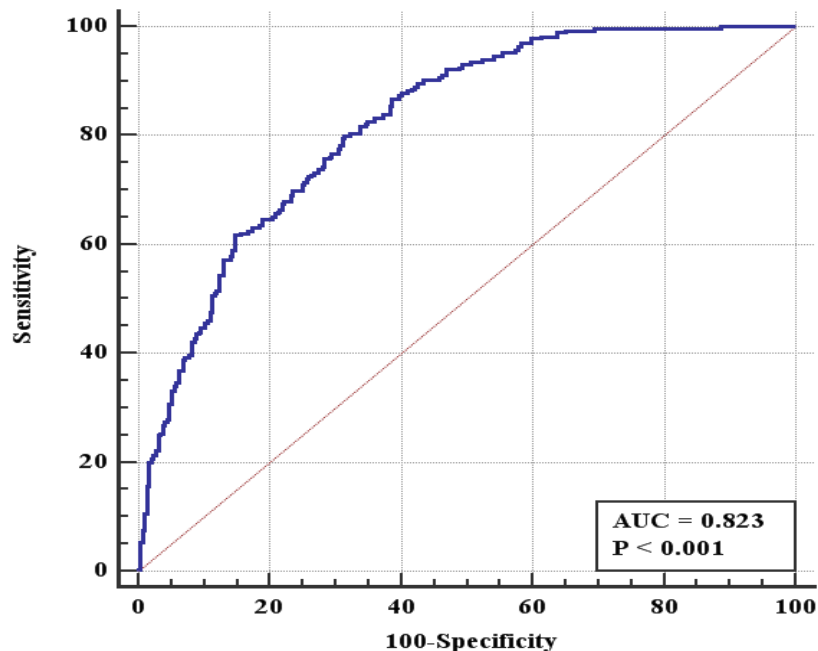


Рисунок 9.2. ROC-крива 4-факторної логістичної моделі прогнозування ризику не досягнення мети лікування (кінцева оцінка за мШР ≥ 2 бали і відсутність зменшення оцінки за мШР на ≥ 2 бали у порівнянні з початковою).

Площа під кривою операційних характеристик $AUC=0,82$ (95% ДІ 0,79 – 0,85), що є свідченням доброї узгодженості моделі прогнозування, та сильного зв'язку цього набору з 4 факторних ознак (вік пацієнта, початкова оцінка за NIHSS, час від початку захворювання до поступленні в ІЦ та початкова оцінка за мШР) з ризиком недостатнього поліпшення життєдіяльності за мШР.

9.2.1. Провісники значних порушень базової щоденної активності перед випискою з ІЦ, відповідно до прикінцевої оцінки за ІБ

До дослідження були включені 677 пацієнтів, у яких були визначені початковий та прикінцевий рівні спроможності до повсякденної активності за допомогою ІБ. Серед цих пацієнтів 273 (40,4%) склали жінки та 404 (59,6%) – чоловіки. Вік пацієнтів варіював від 20,4 до 95,7 років (медіана 65,9 роки, МКІ 57,7 – 74,9 років). У 547 (80,8%) пацієнтів було діагностовано ІМІ, у 130 (19,2%) осіб – ВМК. Загальна оцінка за NIHSS госпіталізації варіювала від 1 до 39 балів (медіана 10 балів, МКІ 6-17 балів). При цьому для 119 (17,6%) пацієнтів були госпіталізовані протягом найгострішого періоду, 131 (19,4%) – впродовж гострого періоду, 224 (33,0%) надійшли у ранньому підгострому періоді, зокрема 51 (7,5%) пацієнт у проміжку від 8 до 14 днів, інші 104 (15,3%) – від 15 до 30 днів, і ще 69 (10,2%) – від 31 до 90 днів, тоді як 87 (12,8%) осіб були госпіталізовані у пізньому підгострому періоді, а 116 (17,2%) – у віддаленому періоді МІ. Розподіл вибірки з тяжкістю неврологічного дефіциту, згідно з загальною оцінкою за NIHSS, та ступенем порушень базової щоденної активності, відповідно до загальної оцінки за ІБ, в залежності від підтипу та періоду МІ наведені у табл. 9.5.

Таблиця 9.5

Тяжкість неврологічного дефіциту і порушень базової щоденної активності в залежності від періоду та підтипу МІ

Показник	Період МІ	Після госпіталізації (N=677)					Перед випискою (N=677)				
		АТ (N=228)	КЕ (N=244)	ЛА (N=36)	ІН (N=39)	ВМК (N=130)	АТ (N=228)	КЕ (N=244)	ЛА (N=36)	ІН (N=39)	ВМК (N=130)
NIHSS	Найгостріший	8 (6–15)	11 (4–21)	10 (7–11)	7 (3–17)	11 (4–21)	4 (2–7)	6 (2–11)	4 (3–6)	7 (3–11)	6 (2–11)
	Гострий	10 (6–14)	16 (6–22)	4 (1–10)	5 (2–9)	16 (6–22)	5 (2–8)	8 (3–16)	3 (1–4)	2 (1–5)	8 (3–16)
	Ранній підгострий А	10 (5–17)	16 (11–23)	6,5 (5–8)	8 (7–17)	16 (11–22)	5 (3–12)	10 (5–14)	4 (2–4)	3 (3–7)	10 (5–14)
	Ранній підгострий В	10 (8–14)	13 (8–23)	–	7 (5–10)	13 (8–23)	7 (6–9)	9 (5–17)	–	5 (4–9)	9 (5–17)
	Пізній підгострий	7 (5–16)	9 (8–15)	–	20 (18–22)	9 (8–15)	6 (5–10)	7 (6–9)	–	18 (16–20)	7 (6–9)
	Віддалений	10 (5–12)	10 (5–13)	5 (4–8)	9,5 (7–12)	10 (5–13)	8 (5–10)	10 (5–11)	5 (3–6)	9 (6–11)	10 (5–11)
	Усі	9 (6–15)	13 (7–20)	7 (4–9)	8 (4–14)	13 (7–18)	6 (3–9)	8 (4–13)	4 (2–5)	5 (3–9)	8 (5–12)
ІБ	Найгостріший	27 (0–60)	30 (0–80)	45 (10–67)	30 (0–70)	30 (0–80)	65 (41–95)	77 (35–100)	90 (82–98)	80 (33–88)	77 (35–100)
	Гострий	50 (20–75)	30 (3–82)	80 (52–98)	65 (10–95)	30 (3–82)	90 (65–100)	80 (40–100)	95 (91–100)	95 (79–100)	80 (40–100)
	Ранній підгострий А	30 (5–65)	10 (0–60)	57 (35–95)	50 (25–76)	10 (0–60)	70 (38–90)	62,5 (25–92)	90 (85–100)	95 (76–99)	62,5 (25–92)
	Ранній підгострий В	32,5 (20–72)	32,5 (3–55)	–	85 (47–86)	32,5 (3–55)	70 (60–95)	80 (16–90)	–	95 (92–96)	80 (16–90)
	Пізній підгострий	70 (19–90)	75 (21–90)	–	50 (37–70)	75 (21–90)	85 (43–95)	75 (48–95)	–	65 (62–85)	75 (49–95)
	Віддалений	65 (32–82)	65 (22–80)	100 (60–100)	85 (75–86)	65 (22–80)	75 (50–93)	70 (49–95)	100 (67–100)	85 (82–90)	70 (49–95)
	Усі	40 (15–75)	25 (0–75)	70 (41–9)	60 (25–85)	12 (0–50)	75 (50–95)	75 (35–95)	95 (85–100)	85 (75–96)	62 (20–85)

Примітки. Оцінки за NIHSS та ІБ наведені у вигляді медіани (МКІ).

9.2.1.1. Визначення точки відсікання для порушень базової щоденної активності за ІБ

В якості результуючої ознаки при проведенні аналізу розглядали загальну оцінку за ІБ перед випискою з ІЦ: у разі оцінки ≥ 85 балів мета лікування для пацієнта вважалася досягнутою (вихідна змінна моделі $Y=0$); у решті випадків, коли оцінка була 80 балів або менше, мета лікування для пацієнта вважалася недосягнутою (вихідна змінна моделі $Y=1$).

9.2.1.2. Визначення факторів, що пов'язані зі збереженням значних порушень базової щоденної активності за ІБ (однофакторний аналіз)

Спочатку був проведений однофакторний аналіз з метою прогнозування ризику недосягнення мети лікування (згідно з прикінцевою оцінкою за ІБ ≤ 80 балів) за кожною із факторних ознак. Результати цього аналізу наведені у табл. 9.6.

Таблиця 9.6

Зв'язок між показниками пацієнтів з МІ та значними порушеннями базової щоденної активності**

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості $p^{\dagger\dagger}$	ВШ (95% ДІ)
Тип та підтип МІ	ЛА	Референтний		
	АТ	1,55 \pm 0,45	0,001	4,7 (2,0–11,2)
	КЕ	1,61 \pm 0,46	<0,001	5,0 (2,1–12,0)
	ІН	0,90 \pm 0,53	0,09	–
	ВМК	2,12 \pm 0,47	<0,001	8,3 (3,3–20,8)
Вік		0,038 \pm 0,007	<0,001	1,04 (1,03–1,05)
Стать	Чоловіча	Референтний		
	Жіноча	–0,26 \pm 0,16	0,10	–
Преморбідна мШР		0,56 \pm 0,11	<0,001	1,8 (1,4–2,2)
Гіперліпідемія		–0,25 \pm 0,21	0,24	–
Рівень ЗХ*		–0,058 \pm 0,046	0,21	–
ХС ЛПВЩ*		–0,001 \pm 0,001	0,42	–
ХС ЛПНЩ*		–0,003 \pm 0,003	0,45	–
ЦД		0,08 \pm 0,18	0,65	–

Продовження таблиці 9.6

ІБ*		-0,058±0,004	<0,001	0,94 (0,94–0,95)
Ожиріння		-0,29±0,18	0,10	–
Число лейкоцитів*		-0,003±0,013	0,83	–
ШОЕ*		0,019±0,004	<0,001	1,02 (1,01–1,03)
Рівень креатиніну*		-0,004±0,002	0,12	–
Рівень С-реактивного білку*		0,032±0,006	<0,001	1,03 (1,02–1,04)
Рівень HbA1c*		0,010±0,021	0,66	–
Час від початку до госпіталізації в ІЦ	0-24 години		Референтний	
	1-7 днів	-0,51±0,27	0,05	0,60 (0,36–1,01)
	8-14 днів	-0,19±0,35	0,59	–
	15-30 днів	0,74±0,29	0,01	2,1 (1,2–3,7)
	31-90 днів	0,57±0,33	0,08	–
	91-180 днів	0,18±0,30	0,55	–
	180+ днів	0,08±0,27	0,78	–
Оцінка за NIHSS*		0,26±0,02	<0,001	1,3 (1,2–1,4)
Оцінка за MMSE*		-0,10±0,01	<0,001	0,90 (0,89–0,92)
Оцінка за MoCA*		-0,12±0,01	<0,001	0,89 (0,87–0,91)
Оцінка за мШР*		1,56±0,12	<0,001	4,8 (3,8–6,1)
Правобічний геміпарез*		0,54±0,16	0,001	1,7 (1,2–2,4)
Лівобічний геміпарез*		0,55±0,16	0,001	1,7 (1,3–2,4)
Афазія*		0,42±0,17	0,01	1,5 (1,1–2,1)
Геміанопсія*		1,32±0,20	<0,001	3,7 (2,5–5,5)
Гемігіпестезія*		0,67±0,16	<0,001	2,0 (1,4–2,7)
Дисфагія*		1,84±0,27	<0,001	6,3 (3,7–10,6)
Порушення свідомості*		2,08±0,31	<0,001	8,0 (4,3–14,9)
Оцінка сили лівої ноги* [†]		0,73±0,08	<0,001	2,1 (1,8–2,4)
Оцінка сили лівої руки* [†]		0,59±0,07	<0,001	1,8 (1,6–2,1)
Оцінка сили правої ноги* [†]		0,73±0,08	<0,001	2,1 (1,8–2,4)
Оцінка сили правої руки* [†]		0,61±0,07	<0,001	1,9 (1,6–2,1)
Оцінка за RMI*		-0,39±0,03	<0,001	0,67 (0,64–0,72)
ІМІ у басейні лівої СМА		-0,08±0,17	0,63	–
ІМІ у басейні правої СМА		0,04±0,16	0,81	–
АГ		0,20±0,22	0,35	–
ФП		0,35±0,17	0,04	1,42 (1,02–1,98)
МІ в анамнезі		0,39±0,19	0,04	1,48 (1,02–2,14)
Куріння		-0,43±0,24	0,08	–
Зловживання алкоголем		-0,12±0,24	0,60	–
Примітки. Наведені результати однофакторного аналізу. *після госпіталізації в ІЦ. [†] згідно з оцінками у відповідних підрозділах NIHSS (підрозділ 5 – сила руки та підрозділ 6 – сила ноги). **згідно з прикінцевою оцінкою за ІБ <85 балів. ^{††} Відмінності коефіцієнту моделі від 0.				

Відповідно до результатів однофакторного аналізу, був виявлений статистично значущий зв'язок ризику недосягнення мети лікування, згідно з прикінцевою

оцінкою за ІБ <85 балів, з 27 факторними ознаками (табл. 9.6). Зокрема ризик недосягнення мети лікування був більшим при АТ (ВШ 4,7 95% ДІ 2,0-11,2, $p=0,001$) та КЕ (ВШ 5,0 95% ДІ 2,1-12,0, $p<0,001$) підтипах ІМІ та ВМК (ВШ 8,3 95% ДІ 3,3-20,8, $p<0,001$) у порівнянні з ЛА підтипом ІМІ. Імовірність збереження залежності від сторонньої допомоги після лікування в ІЦ асоціювалась зі старшим віком пацієнта (ВШ 1,04 95% ДІ 1,03-1,05, в середньому, на кожен додатковий рік, $p<0,001$). На відміну від віку стать пацієнта, а також сторона інфаркту мозку при ІМІ у басейні СМА не мали суттєвого впливу на ризик недосягнення мети лікування за ІБ. Серед СФР імовірність збереження значних порушень активності за ІБ значуще збільшували тільки ФП (ВШ 1,42 95% ДІ 1,02-1,98, $p=0,04$) та МІ в анамнезі (ВШ 1,48 95% ДІ 1,02-2,14, $p=0,04$), проте для АГ, ЦД, дисліпідемії, куріння, зловживання алкоголем й ожиріння статистично значущого впливу не виявлено. Значущий зв'язок з імовірністю збереження залежності від сторонньої допомоги мали оцінка за мШР до МІ (ВШ 1,8; 95% ДІ 1,4-2,2, в середньому, на кожний додатковий бал мШР, $p<0,001$) і особливо після госпіталізації в ІЦ (ВШ 4,8 95% ДІ 3,8-6,1, в середньому, на кожний додатковий бал мШР, $p<0,001$), а також початкові загальні оцінки за ІБ (ВШ 0,94 95% ДІ 0,94-0,95, в середньому, при зменшенні оцінки на кожний бал, $p<0,001$), NIHSS (ВШ 1,3 95% ДІ 1,2-1,4, в середньому, при збільшенні оцінки на кожний бал, $p<0,001$), MMSE (ВШ 0,9 95% ДІ 0,89-0,92, в середньому, при зменшенні оцінки на кожний бал, $p<0,001$) та MoCA (ВШ 0,89 95% ДІ 0,87-0,91, в середньому, при зменшенні оцінки на кожний бал, $p<0,001$). Наявність у пацієнта усіх видів неврологічного дефіциту, що аналізувалися, мала негативний вплив на імовірність доброго відновлення базової щоденної активності та незалежності від сторонньої допомоги. Особливо вагомий вплив мали порушення свідомості та функції ковтання: у разі пригнічення свідомості на момент ушпиталення ВШ 8,0 (95% ДІ 4,3-14,9, $p<0,001$), а у разі дисфагії – ВШ 6,3 (95% ДІ 3,7-10,6, $p<0,001$). Ризик збереження потреби у сторонній допомозі у повсякденному житті після лікування в ІЦ, згідно з оцінкою

за ІБ, значуще збільшувався при зростанні числа балів, що нараховані у відповідних розділах NIHSS (ВШ від 1,8 до 2,1, в середньому, на кожний додатковий бал, $p < 0,001$ для кожної з кінцівок). З лабораторних показників значущий прямий зв'язок з відсутністю бажаного ефекту лікування мали ШОЕ (ВШ 1,02 95% ДІ 1,01-1,03, в середньому, на кожний додатковий 1 мм/год., $p < 0,001$) та рівень СРБ (ВШ 1,03 95% ДІ 1,02-1,04, в середньому, на кожний 1 мг/л, $p < 0,001$), проте ані число лейкоцитів, ані рівні креатиніну чи глікованого гемоглобіну, ані рівень холестерину чи його фракцій значущого впливу не мали.

9.2.1.3. Встановлення незалежних предикторів недосягнення мети лікування (багатофакторний аналіз) та побудова прогностичної моделі

Задля визначення мінімального набору предикторів, що мають сильний та незалежний зв'язок із ризиком недосягнення ефекту лікування за ІБ, був використаний метод створення багатофакторної регресійної моделі шляхом покрокового (stepwise) відкидання/додавання ознак із порогом відкидання $p > 0,2$ та порогом додавання $p < 0,1$ з урахуванням всіх 40 факторних ознак. Результати багатофакторного аналізу представлені у табл. 9.7.

Таблиця 9.7

Ризик збереження значних порушень активності після лікування в ІЦ**

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p відмінності коефіцієнту моделі від 0	ВШ (95% ДІ)
Вік пацієнта	0,062 \pm 0,016	<0,001	1,06 (1,03–1,10)
Оцінка за ІБ*	-0,034 \pm 0,009	<0,001	0,97 (0,95–0,98)

Продовження таблиці 9.7

Час від початку МІ до госпіталізації в ІЦ	0-24 години	Референтний		
	1-7 днів	-0,27±0,52	0,60	–
8-14 днів	-0,67±0,67	0,32	–	
15-30 днів	0,58±0,56	0,30	–	
31-90 днів	0,79±0,65	0,23	–	
91-180 днів	1,26±0,63	0,04	3,5 (1,0–12,0)	
180+ днів	2,26±0,57	<0,001	9,6 (3,1–29,4)	
Оцінка за мШП*	0,51±0,27	0,05	1,7 (1,0–2,8)	
Оцінка сили лівої руки [†]	0,39±0,13	0,003	1,5 (1,1–1,9)	
Оцінка сили правої руки [†]	0,39±0,12	0,001	1,5 (1,2–1,9)	
Оцінка за RMI*	-0,14±0,07	0,03	0,87 (0,76–0,99)	
ІМІ у басейні правої СМА	0,58±0,33	0,08	1,8 (0,9–3,4)	
МІ в анамнезі	1,03±0,40	0,01	2,8 (1,3–6,2)	
Примітки. Наведені результати багатофакторного аналізу. *після госпіталізації в ІЦ. [†] Згідно з оцінками у відповідних підрозділах NIHSS (підрозділ 5 – сила рук і підрозділ 6 – сила ніг). **Відповідно до прикінцевої оцінки за ІБ <85 балів.				

У результаті багатофакторного аналізу як незалежні провісники значних порушень активності після лікування в ІЦ були виділені 8 факторних ознак: вік пацієнта, початкова оцінка за ІБ, мШП та RMI, час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ, сила руки, ІМІ у басейні правої СМА та МІ в анамнезі (табл. 9.7). Зокрема ризик недосягнення бажаного функціонального результату лікування, тобто прикінцева оцінка за ІБ <85 балів, збільшувався з віком пацієнта (ВШ 1,06; 95% ДІ 1,03-1,10, в середньому, на кожен додатковий рік, $p < 0,001$). Крім того, значущий вплив на ризик недосягнення мети лікування мали початкові оцінки за ІБ (ВШ 0,97 95% ДІ 0,95-0,98, в середньому, при зменшенні оцінки на кожний бал),

мШР (ВШ 1,7 95% ДІ 1,0-2,8, в середньому, при збільшенні оцінки на кожний бал) та RMI (ВШ 0,87 95% ДІ 0,76–0,99, $p=0,05$). Слід підкреслити, що для оцінок за ІБ та RMI зв'язок був зворотним, а для оцінок за мШР – прямим. Вагомий вплив на шанси зберегти залежність від сторонньої допомоги у повсякденному житті також мала початкова оцінка сили рук у відповідних розділах NIHSS (ВШ 1,5; 95% ДІ 1,1-1,9, в середньому, на кожний додатковий бал у відповідному підрозділі 5 – сила рук, $p=0,003$). Значно зменшувалася імовірність незалежності у тому разі, коли пацієнт був госпіталізований в ІЦ пізніше 90 днів (ВШ 3,5 95% ДІ 1,0–12,0, $p=0,04$), і особливо – пізніше 180 днів (ВШ 9,6 95% ДІ 3,1–29,4, $p<0,001$) від початку захворювання. Крім того, імовірність досягнення мети лікування суттєво зменшувалась у разі наявності МІ в анамнезі (ВШ 2,8 95% ДІ 1,3-6,2 $p=0,01$). Також несприятливий вплив на функціональний результат лікування мав інфаркт мозку у басейні правої СМА, хоча, на відміну від однофакторного аналізу, цього разу зв'язок не був статистично значущим.

Модель логістичної регресії, побудована на виділеному наборі ознак, виявилася адекватною (χ^2 -квадрат=404,5 при 14 степенях свободи, $p<0,001$). На рис. 9.3 наведено криву операційних характеристик моделі, що була побудована на основі 8 чинників, які мали незалежний вплив на ризик недосягнення мети лікування з точки зору відновлення базової щоденної активності в ІЦ.

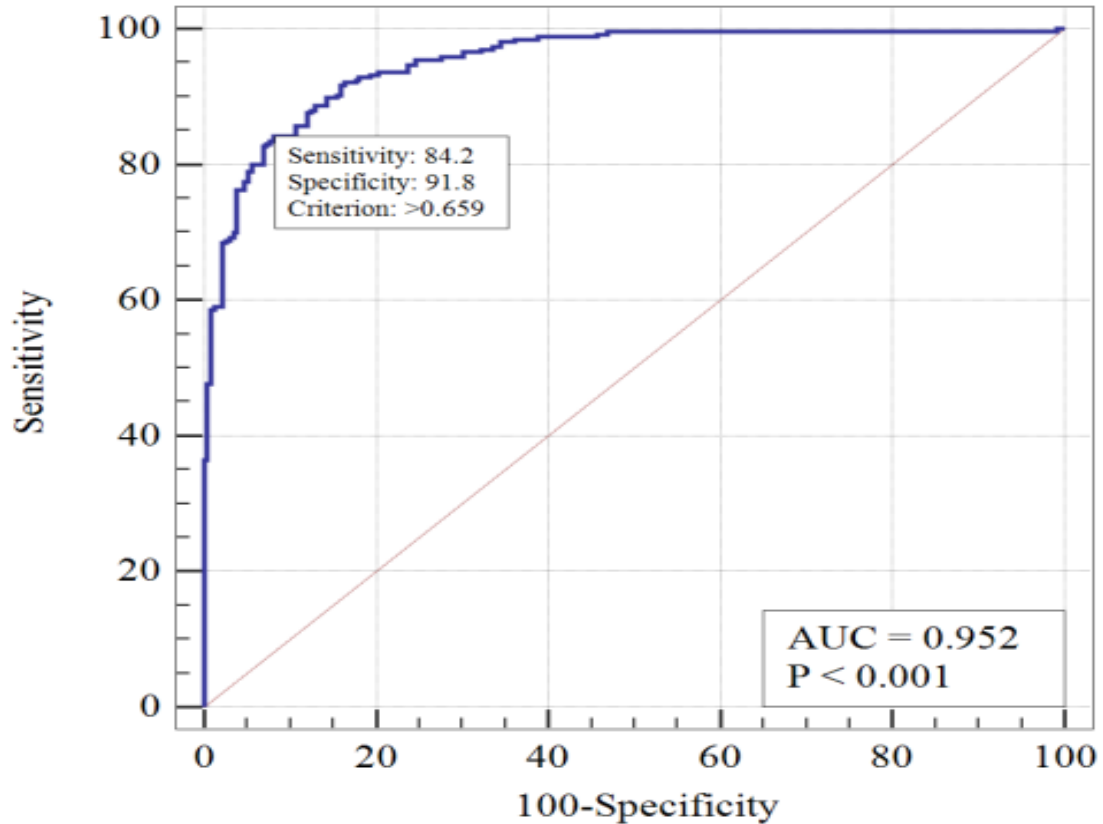


Рисунок 9.3. ROC-крива 8-факторної логістичної моделі прогнозування ризику недосягнення мети лікування (оцінка за ІБ <85 балів перед випискою з ІЦ).

Площа під кривою операційних характеристик $AUC=0,95$ (95% ДІ 0,93 – 0,97), що є свідченням відмінної узгодженості моделі прогнозування, та сильного зв'язку виділеного набору з 8 факторних ознак з ризиком збереження потреби у сторонній допомозі (оцінка за ІБ ≤ 80 балів) на момент виписки з ІЦ.

9.2.2. Провісники недостатнього поліпшення базової щоденної активності, згідно з динамікою оцінок за ІБ

9.2.2.1. Визначення ступеня поліпшення базової щоденної активності за ІБ

Як результуючу ознаку під час аналізу розглядали прикінцеву оцінку за ІБ: у разі значного поліпшення функціонального стану (різниця між початковою та

прикінцевою оцінками становила 50 балів та більше) або оцінки перед випискою 85 балів або більше мета лікування для пацієнта вважалась досягнутою (вихідна змінна моделі $Y = 0$); в іншому випадку мета лікування для пацієнта вважалась недосягнутою (вихідна змінна моделі $Y = 1$).

9.2.2.2 Визначення факторів, що пов'язані з недостатнім поліпшенням базової щоденної активності (однофакторний аналіз)

На першому етапі аналізу було побудовано моделі логістичної регресії прогнозування ризику недосягнення мети лікування згідно з оцінкою за ІБ за кожною з факторних ознак. Результати цього аналізу представлені у табл. 9.8.

Таблиця 9.8

Зв'язок між характеристиками пацієнтів та ризиком недостатнього поліпшення базової щоденної активності**

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості $p^{\dagger\dagger}$	ВШ (95% ДІ)
Тип та підтип МІ	ЛА	Референтний		
	АТ	2,06±0,74	0,005	7,9 (1,8–33,9)
	КЕ	2,26±0,74	0,002	9,6 (2,5–40,9)
	ІН	0,55±0,90	0,54	–
	ВМК	2,50±0,75	0,001	12,2 (2,8–53,4)
Вік		0,045±0,007	<0,001	1,05 (1,03–1,06)
Стать	Чоловіча	Референтний		
	Жіноча	–0,26±0,16	0,12	–
Преморбідна мШР		0,46±0,09	<0,001	1,6 (1,3–1,9)
Гіперліпідемія		–0,35±0,22	0,12	–
Рівень загального ЗХ*		–0,048±0,051	0,35	–
Рівень ХС ЛПВЩ*		–0,37±0,22	0,09	–
Рівень ХС ЛПНЩ*		–0,12±0,06	0,06	0,88 (0,78–1,00)
ЦД		0,14±0,19	0,46	–
Оцінка за ІБ*		–0,051±0,004	<0,001	0,95 (0,94–0,96)
Ожиріння		–0,08±0,19	0,66	–
Число лейкоцитів*		0,014±0,013	0,27	–
ШОЕ*		0,014±0,003	<0,001	1,01 (1,01–1,02)
Рівень креатиніну*		–0,009±0,003	0,006	0,99 (0,98–1,00)
Рівень СРБ*		0,023±0,004	<0,001	1,02 (1,02–1,03)
Рівень HbA1c*		0,011±0,021	0,59	–

Продовження таблиці 9.8

Час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ	0-24 години	Референтний		
	1-7 днів	-0,53±0,29	0,07	–
	8-14 днів	-0,43±0,39	0,27	–
	15-30 днів	0,30±0,29	0,29	–
	31-90 днів	-0,01±0,33	0,98	–
	91-180 днів	0,21±0,30	0,48	–
	180+ днів	0,19±0,28	0,51	–
Оцінка за NIHSS*	0,20±0,02	<0,001	1,22 (1,18–1,26)	
Оцінка за MMSE*	-0,097±0,009	<0,001	0,91 (0,89–0,92)	
Оцінка за MoCA*	-0,11±0,01	<0,001	0,89 (0,87–0,91)	
Оцінка за мШР*	1,59±0,14	<0,001	4,9 (3,7–6,5)	
Правобічний геміпарез*	0,47±0,17	0,005	1,6 (1,2–2,2)	
Лівобічний геміпарез*	0,67±0,17	<0,001	2,0 (1,4–2,7)	
Наявність афазії*	0,49±0,17	0,004	1,6 (1,2–2,3)	
Наявність геміанопсії*	0,98±0,18	<0,001	2,7 (1,9–3,8)	
Наявність гемігіпестезії*	0,50±0,17	0,003	1,6 (1,2–2,3)	
Наявність дисфагії*	1,75±0,24	<0,001	5,8 (3,6–9,3)	
Порушення свідомості ^{†*}	2,08±0,31	<0,001	8,0 (4,3–14,9)	
Оцінка сили лівої ноги ^{†*}	0,65±0,07	<0,001	1,9 (1,7–2,2)	
Оцінка сили лівої руки ^{†*}	0,51±0,06	<0,001	1,7 (1,5–1,9)	
Оцінка сили правої ноги ^{†*}	0,60±0,07	<0,001	1,8 (1,6–2,1)	
Оцінка сили правої руки ^{†*}	0,52±0,06	<0,001	1,7 (1,5–1,9)	
Оцінка за RMI*	-0,39±0,04	<0,001	0,67 (0,63–0,73)	
ІМІ у басейні лівої СМА	-0,11±0,18	0,53	–	
ІМІ у басейні правої СМА	0,03±0,17	0,85	–	
АГ	0,30±0,24	0,20	–	
ФП	0,47±0,17	0,007	1,6 (1,1–2,2)	
МІ в анамнезі	0,34±0,19	0,08	–	
Куріння	-0,12±0,26	0,64	–	
Зловживання алкоголем	0,02±0,25	0,95	–	

Примітки. Наведені результати однофакторного аналізу. *Після госпіталізації в ІЦ. [†]Згідно з оцінками у відповідних підрозділах NIHSS (5 – сила рук та 6 – сила ніг). **Різниця між прикінцевою та початковою оцінками за ІБ <50 балів. ^{††}Відмінності коефіцієнту моделі від 0.

Відповідно до результатів однофакторного аналізу, існує статистично значущий зв'язок ризику недосягнення мети лікування згідно з оцінкою за ІБ з 25 факторними ознаками (табл. 9.8). Зокрема ризик не досягти значного поліпшення активності був значно більшим при АГ (ВШ 7,9; 95% ДІ 1,8–33,9, $p=0,005$) та КЕ (ВШ 9,6; 95% ДІ 2,5–40,9, $p=0,002$) підтипах ІМІ і при ВМК (ВШ 12,2; 95% ДІ 2,8–53,4, $p<0,001$) у порівнянні з ЛА підтипом ІМІ. Імовірність недостатнього

поліпшення базової щоденної активності протягом лікування в ІЦ значуще збільшувалася з віком пацієнта (ВШ 1,05 95% ДІ 1,03–1,06, в середньому, з кожним додатковим роком, $p < 0,001$). Разом з тим стать пацієнта та бік ураження при ІМІ у басейні СМА суттєво на ризик не впливали. Серед СФР ймовірність відсутності бажаного функціонального результату лікування значуще збільшувала тільки ФП (ВШ 1,6; 95% ДІ 1,1–2,2, $p = 0,007$), тоді як МІ в анамнезі, АГ, ЦД, гіперліпідемія, куріння, зловживання алкоголем й ожиріння статистично значущого впливу не мали. Значущий зв'язок з імовірністю збереження недостатньої функціональної спроможності та залежності від сторонньої допомоги мали оцінка за мШР до інсульту (ВШ 1,6; 95% ДІ 1,3–1,9, в середньому, на кожний додатковий бал мШР, $p < 0,001$) і особливо після госпіталізації в ІЦ (ВШ 4,9; 95% ДІ 3,7–6,5, в середньому, на кожний додатковий бал мШР, $p < 0,001$), а також початкові загальні оцінки за ІБ (ВШ 0,95; 95% ДІ 0,94–0,96, в середньому, при зменшенні оцінки на кожний бал, $p < 0,001$), NIHSS (ВШ 1,22; 95% ДІ 1,18–1,26, в середньому, при збільшенні оцінки на кожний бал, $p < 0,001$), RMI (ВШ 0,67; 95% ДІ 0,63–0,73, $p < 0,001$), MMSE (ВШ 0,91; 95% ДІ 0,89–0,92, в середньому, при зменшенні оцінки на кожний бал, $p < 0,001$) та MoCA (ВШ 0,89; 95% ДІ 0,87–0,91, в середньому, при зменшенні оцінки на кожний бал, $p < 0,001$). Наявність у пацієнта усіх видів неврологічного дефіциту, що аналізувалися, мала негативний вплив на імовірність достатнього поліпшення щоденної базової активності, але особливо вагомий вплив мали порушення свідомості та функції ковтання: при зниженні рівня притомності на момент госпіталізації в ІЦ ВШ 8,0 (95% ДІ 4,3–14,9 $p < 0,001$), а у разі дисфагії – ВШ 5,8 (95% ДІ 3,6–9,3, $p < 0,001$). Ризик збереження потреби у сторонній допомозі у повсякденному житті після лікування в ІЦ значуще збільшувався при зростанні числа балів за силу м'язів кінцівок у відповідних розділах NIHSS (ВШ від 1,7 до 1,9, в середньому, на кожний додатковий бал, $p < 0,001$ для кожної з чотирьох кінцівок). З лабораторних показників значущий прямий зв'язок з відсутністю бажаного ефекту лікування мали ШОЕ (ВШ 1,01; 95% ДІ 1,01–1,02, в середньому, на кожний

додатковий 1 мм/год., $p < 0,001$), рівень СРБ (ВШ 1,02; 95% ДІ 1,02-1,03, в середньому, на кожний 1 мг/л, $p < 0,001$) та, меншою мірою, рівень креатиніну (ВШ 0,99; 95% ДІ 0,98–1,00, в середньому на кожний додатковий мкмоль/л, $p = 0,006$), проте ані число лейкоцитів, ані рівень глікованого гемоглобіну, холестерину чи його фракцій значущого впливу на ризик недосягнення мети лікування не мали.

9.2.2.3 Встановлення незалежних предикторів недостатнього поліпшення базової щоденної активності (багатофакторний аналіз) та побудова прогностичної моделі

Для виявлення мінімального набору провісників, що сильно пов'язані з ризиком недосягнення мети лікування відповідно до динаміки оцінок за ІБ, було проведене покрокове відкидання/додавання ознак (з порогом відкидання $p > 0,2$ та порогом додавання $p < 0,1$) у багатофакторній моделі регресії з урахуванням усіх факторних ознак. В результаті багатофакторного аналізу були виділені 7 незалежних факторних ознак: вік, початкова оцінка за ІБ, час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ, наявність дисфагії, початкова оцінка сили лівої руки за NIHSS, початкова оцінка сили правої руки за NIHSS, початкова оцінка за RMI та IMI у басейні правої СМА. Результати багатофакторного аналізу представлені у табл. 9.9.

Таблиця 9.9

Зв'язок між факторними ознаками та ризиком недостатнього поліпшення активності за ІБ**

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p	ВШ (95% ДІ)
Вік пацієнта		0,057±0,013	<0,001	1,06 (1,03–1,09)
Оцінка за ІБ*		-0,032±0,008	<0,001	0,97 (0,95–0,98)
Час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ	0-24 години	Референтний		
	1-7 днів	-0,45±0,47	0,33	–
	8-14 днів	-1,18±0,58	0,04	0,31 (0,10–0,96)
	15-30 днів	-0,18±0,46	0,70	–
	31-90 днів	-0,01±0,53	0,99	–
	91-180 днів	1,08±0,56	0,05	2,9 (1,0–8,8)
180+ днів		2,74±0,55	<0,001	15,6 (5,2–46,1)
Наявність дисфагії*		0,92±0,32	0,004	2,5 (1,3–4,7)
Оцінка сили лівої руки [†] *		0,34±0,11	0,003	1,4 (1,1–1,7)
Оцінка сили правої руки [†] *		0,35±0,09	<0,001	1,4 (1,2–1,7)
Оцінка за RMI*		-0,22±0,06	0,001	0,80 (0,71–0,91)
ІМІ у басейні ПСМА		0,60±0,30	0,05	1,8 (1,0–3,3)
Примітки. Наведені результати багатфакторного аналізу. *Після госпіталізації в ІЦ. †У відповідних підрозділах NIHSS (5 - сила рук та 6 – сила ніг). ††Відмінності коефіцієнту моделі від 0. **Різниця між прикінцевою та початковою оцінками за ІБ <50 балів.				

Відповідно до результатів багатфакторного аналізу, сильний та незалежний зв'язок з ризиком збереження потреби у сторонній допомозі на момент виписки з ІЦ, згідно з оцінкою за ІБ, мали 7 показників (табл. 9.9). Зокрема ризик недосягнення бажаного функціонального стану збільшувався з віком пацієнта (ВШ 1,06; 95% ДІ 1,03-1,09, в середньому, на кожен додатковий рік, $p < 0,001$). Статистично значущий та незалежний вплив на імовірність недосягнення бажаного результату лікування мали початкові оцінки за ІБ (ВШ 0,97; 95% ДІ 0,95-0,98, в середньому, при зменшенні оцінки на кожний бал, $p < 0,001$) та за RMI (ВШ 0,80;

95% ДІ 0,71–0,91, $p=0,001$). Вагомий вплив на шанси відновити незалежність від сторонньої допомоги у щоденних активностях також мали наявність дисфагії при госпіталізації в ІЦ (ВШ 2,5; 95% ДІ 1,3–4,7, $p=0,004$) та початкові оцінки сили рук у відповідному підрозділі NIHSS (ВШ 1,4; 95% ДІ 1,1–1,7, $p<0,004$). Значно зменшувалася імовірність незалежності у тому разі, коли пацієнт був госпіталізований в ІЦ після 90 днів (ВШ 2,9; 95% ДІ 1,0–8,8, $p=0,05$) і особливо – пізніше 180 днів (ВШ 15,6; 95% ДІ 5,2–46,1, $p<0,001$) від початку захворювання. Імовірність досягнення мети лікування також суттєво зменшувалась у МІ в анамнезі (ВШ 2,8 95% ДІ 1,3–6,2 $p<0,001$). Крім того, несприятливий вплив на ймовірність значного поліпшення функціонального стану і відсутності потреби у значній сторонній допомозі мав ІМІ у басейні правої СМА, хоча у цьому разі вплив був невеликим, а зв'язок не був статистично значущим (ВШ 1,8; 95% ДІ 1,0–3,3, $p=0,05$).

Прогностична модель, що за допомогою логістичної регресії була побудована на виділеному наборі з 7 ознак, виявилася адекватною (χ^2 -квдрат=325,5 при 13 степенях свободи, $p<0,001$). На рис. 9.4 наведено криву операційних характеристик побудованої моделі.

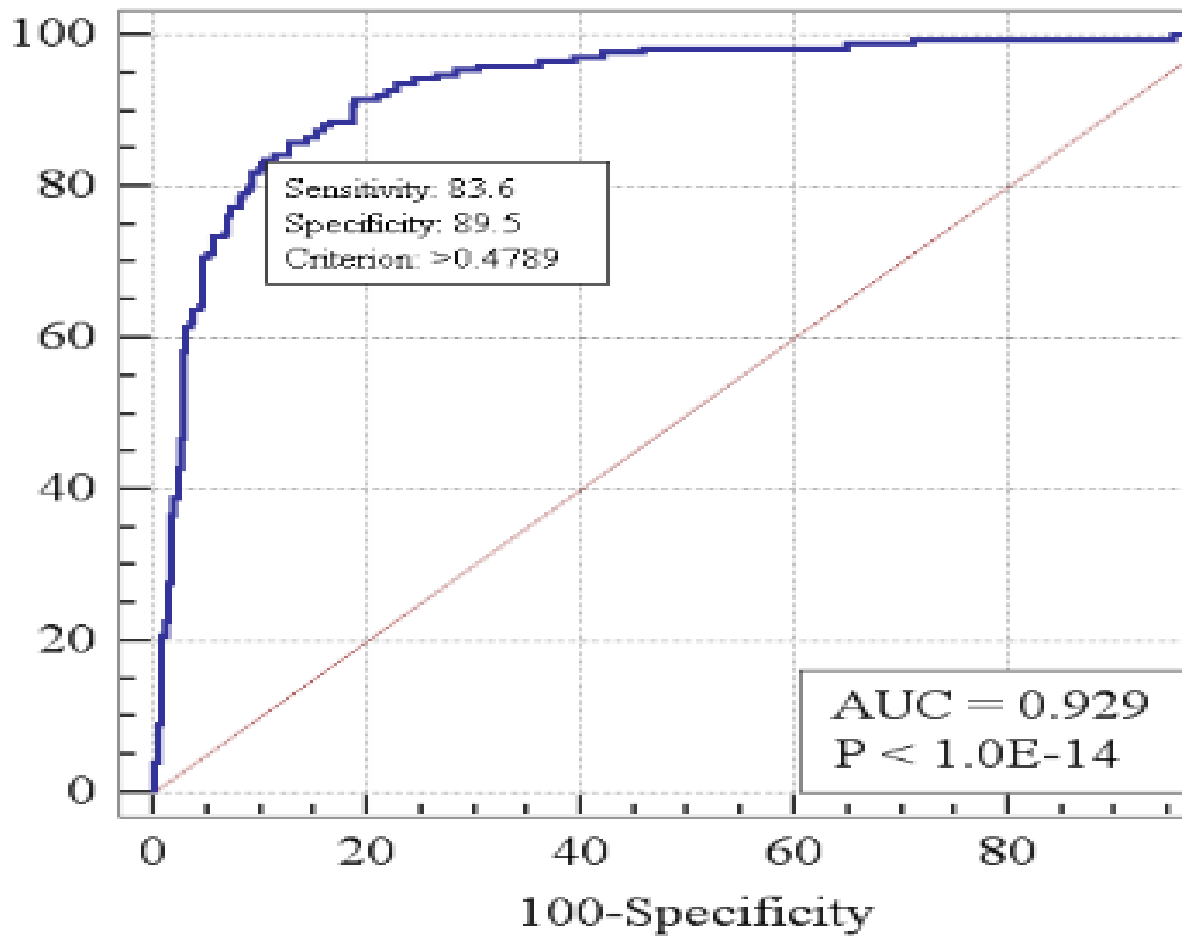


Рисунок 9.4. ROC-крива 7-факторної моделі прогнозування ризику недосягнення мети лікування (різниця між прикінцевою та початковою оцінками за ІБ <50 балів).

Площа під кривою операційних характеристик $AUC=0,93$ (95% ДІ 0,90 – 0,95), що є свідченням відмінної узгодженості моделі прогнозування та сильного зв'язку між виокремленим набором факторних ознак та ризиком недосягнення мети лікування відповідно до динаміки оцінок за ІБ. При виборі оптимального порогу чутливість моделі склала 83,6% (95% ДІ 77,3% – 88,7%), специфічність – 89,5% (95% ДІ 85,7% – 92,5%).

Висновки до розділу 9:

1. Результати аналізу даних щодо відновлення повсякденної життєдіяльності за мШР у 764 пацієнтів з МІ (медіана віку 66,2 роки, 41,8% жінок, 82,7% ІМІ та 17,3% ВМК), які були госпіталізовані в ІЦ у різні періоди захворювання (17,5% поступили у найгострішому, 19,0% – у гострому, 32,6% – у ранньому підгострому, 13,0% – у пізньому підгострому і 17,9% – у віддаленому періоді МІ), дозволили зробити наступні висновки:

1) при однофакторному аналізі ризик неповного функціонального відновлення зі збереженням суттєвих обмежень повсякденної життєдіяльності (мШР \geq 2 бали на момент виписки з ІЦ) мав статистично значущий прямий зв'язок з багатьма показниками, зокрема з типом МІ (ВМК), АТ та КЕ підтипами ІМІ, старшим віком пацієнта, довшим часом від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ, тяжкістю МІ (вища загальна оцінка за NIHSS), наявністю певних видів неврологічного дефіциту (порушення свідомості, геміпарез, гемігіпестезія, геміанопсія, дисфагія та афазія) та окремими лабораторними показниками (вищий рівень ШОЕ, СРБ та HbA1c) на момент госпіталізації в ІЦ, а також з початковою тяжкістю рухових (нижча загальна оцінка за RMI) і когнітивних (загальна оцінка за MMSE та MoCA) порушень, порушень базової щоденної активності (загальна оцінка за ІБ) та обмежень життєдіяльності (оцінка за мШР) після госпіталізації в ІЦ;

2) згідно з результатами багатофакторного аналізу, незалежний значущий вплив на ризик збереження тяжким обмежень життєдіяльності (мШР \geq 2 бали на момент виписки з ІЦ) мали три чинники: початкова тяжкість МІ (ВШ 1,1; 95% ДІ 1,0–1,2, в середньому, на кожний додатковий бал NIHSS після госпіталізації, $p=0,01$), період МІ (ВШ=3,1-3,4 при госпіталізації у межах раннього підгострого періоду, ВШ=12,1 при госпіталізації впродовж пізнього підгострого періоду та ВШ=9,8 у разі надходження пацієнта протягом віддаленого періоду, $p<0,05$) і початковий ступінь обмежень повсякденної

життєдіяльності (ВШ 3,3; 95% ДІ 2,4–4,4, в середньому, на кожен додатковий бал за мШР, $<0,001$);

3) в ході однофакторного аналізу щодо ризику недосягнення бажаного ступеня поліпшення життєдіяльності (зменшення оцінки за мШР на ≥ 2 бали або досягнення оцінки за мШР = 0-2 бали перед випискою з ІЦ) було встановлено, що такий ризик має значущі асоціації з багатьма чинниками: ВМК, АТ та КЕ підтипи ІМІ, старший вік пацієнта, тривалий період від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ, більша початкова тяжкість МІ (вища загальна оцінка за NIHSS), ПКП (нижчі загальні оцінки за MMSE та MoCA), обмежень мобільності (нижча загальна оцінка за RMI) та повсякденної життєдіяльності (нижча загальна оцінка за мШР), а також з наявністю та ступенем тяжкості окремих неврологічних порушень (порушення свідомості, геміпарез, гемігіпестезія, геміанопсія, дисфагія та афазія), деяких СФР (ФП, МІ в анамнезі) та ознаками запалення (вищий рівень ШОЕ та СРБ) на момент госпіталізації в ІЦ.

4) багатофакторний аналіз дозволив виявити 4 незалежних провісники відсутності бажаного поліпшення життєдіяльності (зменшення оцінки за мШР на ≥ 2 бали або досягнення оцінки за мШР = 0-2 бали перед випискою з ІЦ): старший вік пацієнта (ВШ=1,03, 95% ДІ 1,01 – 1,05, в середньому, на кожен додатковий рік, $p=0,002$), тяжкість МІ (ВШ=1,05 (95% ДІ 1,01 – 1,08, в середньому, на кожен додатковий бал початкової оцінки за NIHSS, $p=0,007$), період МІ (ВШ 3,3-3,6 при госпіталізації у ранньому підгострому періоді, ВШ=4,2 при поступленні у пізньому підгострому періоді і ВШ=9,2 у разі надходження у віддаленому періоді, $p<0,01$) і ступінь обмежень повсякденної життєдіяльності (ВШ 2,3; 95% ДІ 1,8–3,0, в середньому, на кожен додатковий бал початкової оцінка за мШР, $P<0,001$).

5) отже, узагальнюючи проведений аналіз даних, найбільш вагомий негативний вплив на відновлення повсякденної життєдіяльності у пацієнтів з

МІ мали вища початкова тяжкість неврологічного дефіциту та обмежень життєдіяльності, а також більш пізній період МІ при госпіталізації в ІЦ.

2. Результати аналізу даних щодо відновлення базової щоденної активності за ІБ у 677 пацієнтів з МІ (медіана віку 65,9 роки, 40,4% жінок, 80,8% ІМІ та 19,2% ВМК), які були госпіталізовані в ІЦ у різні періоди захворювання (17,6% поступили у найгострішому, 19,4% – у гострому, 33,0% – у ранньому підгострому, 12,8% – у пізньому підгострому і 17,2% – у віддаленому періоді МІ), дозволили зробити наступні висновки:

1) згідно з однофакторним аналізом, статистично значущий вплив на ризик неповного відновлення щоденної активності та залежності від сторонньої допомоги (загальна оцінка за ІБ <85 балів перед випискою з ІЦ) мали наступні чинники: тип МІ (ВМК), АТ та КЕ підтипи ІМІ, старший вік пацієнта, наявність ФП та МІ в анамнезі, вищі початкові оцінки за NIHSS та мШР, нижчі початкові оцінки за ІБ, RMI, MMSE, МОСА, а також певні види неврологічних порушень (особливо пригнічення свідомості та дисфагія), тяжкість парезів кінцівок (вищі оцінки у відповідних підрозділах NIHSS) та підвищений рівень ШОЕ та СРБ у крові.

2) відповідно до результатів багатофакторного аналізу, незалежними провісниками ризику неповного відновлення щоденної активності та залежності від сторонньої допомоги (загальна оцінка за ІБ <85 балів перед випискою з ІЦ) виявились 8 чинників: старший вік пацієнта (ВШ 1,06 95% ДІ 1,03-1,10, в середньому, на кожен додатковий рік, $p < 0,001$), МІ в анамнезі (ВШ 2,8 95% ДІ 1,3-6,2 $p = 0,01$), тяжчі початкові порушення щоденної активності (ВШ 0,97; 95% ДІ 0,95-0,98, в середньому, при зменшенні оцінки за ІБ на кожний бал, $p < 0,001$), тяжчі обмеження життєдіяльності (ВШ 1,7; 95% ДІ 1,0-2,8, в середньому, при збільшенні оцінки за мШР на кожний бал, $p = 0,049$) та порушення мобільності (ВШ 0,87 95% ДІ 0,76–0,99, в середньому,

при зменшенні оцінки за RMI на кожен бал, $p=0,049$), а також більш виражений парез правої та лівої верхніх кінцівок (ВШ 1,5; 95% ДІ 1,1–1,9, в середньому, при збільшенні оцінок у відповідних розділах NIHSS на кожен бал, $p<0,01$) та період МІ (ВШ 3,5; 1,0–12,0, $p=0,04$ у разі госпіталізації у пізньому підгострому періоді та ВШ 9,6; 95% ДІ 3,1–29,4, $p<0,001$ у випадку госпіталізації у віддаленому періоді);

3) результати однофакторного аналізу даних вибірки щодо недостатнього поліпшення базової щоденної активності за ІБ свідчили, що статистично значущий зв'язок з ризиком відсутності значного поліпшення щоденних активностей на момент виписки з ІЦ (різниця між прикінцевою та початковою оцінками за ІБ у ≥ 50 балів або підсумкова оцінка за ІБ ≥ 85 балів) мала ціла низка чинників: тип МІ (ВМК), АТ і КЕ підтипи ІМІ, старший вік пацієнта, наявність ФП, більша початкова тяжкість МІ (вища загальна оцінка за NIHSS), більший початковий ступінь порушень щоденної активності (нижча загальна оцінка за ІБ) та обмежень життєдіяльності (вища оцінка за мШР), більша тяжкість порушень рухових функцій (нижча оцінка за RMI) та когнітивних функцій (нижча загальна оцінка за MMSE та МОСА), а також наявність певних неврологічних порушень (особливо пригнічення свідомості та дисфагії), зменшення сили кінцівок (вища оцінка у відповідному підрозділі NIHSS) та підвищений рівень ШОЕ та СРБ у крові після госпіталізації в ІЦ.

4) при багатофакторному аналізі незалежними провісниками значного поліпшення щоденних активностей на момент виписки з ІЦ (різниця між прикінцевою та початковою оцінками за ІБ у ≥ 50 балів або підсумкова оцінка за ІБ ≥ 85 балів) виявились 7 чинників: старший вік пацієнта (ВШ 1,06; 95% ДІ 1,03–1,09, в середньому, на кожен додатковий рік, $p<0,001$), МІ в анамнезі (ВШ 2,8 95% ДІ 1,3–6,2 $p<0,001$), більш тяжкі порушення базової щоденної активності (ВШ 0,97; 95% ДІ 0,95–0,98, в середньому, при зменшенні оцінки за ІБ на кожний бал, $p<0,001$) та мобільності (ВШ 0,80; 95% ДІ 0,71–0,91, в

середньому, при зменшенні початкової оцінки за RMI на кожен бал, $p=0,001$), а також більш виражений парез верхніх (ВШ 1,4; 95% ДІ 1,1-1,7, в середньому, при збільшенні оцінок у відповідному підрозділі NIHSS на кожен бал, $p<0,004$) та період МІ (ВШ 2,9; 95% ДІ 1,0–8,8, $p=0,05$ при госпіталізації впродовж пізнього підгострого і ВШ 15,6; 95% ДІ 5,2–46,1, $p<0,001$ у разі госпіталізації у віддаленому періоді).

5) отже, якщо узагальнити результати проведеного аналізу даних щодо базової щоденної активності у вибірці дослідження, найбільший негативний вплив на ймовірність значного її відновлення мають старший вік пацієнта, початкова тяжкість неврологічного дефіциту, порушень щоденної активності та обмежень життєдіяльності, а також більш пізній період МІ на момент госпіталізації в ІЦ.

3. Результати проведеного аналізу даних та визначення чинників, які мають значний вплив на ризик збереження серйозних порушень щоденної активності та обмежень життєдіяльності, що обумовлюють потребу у сторонній допомозі у пацієнтів після МІ, вказують на те, що для максимального неврологічного, когнітивного та функціонального відновлення важливо якомога раніше розпочинати лікування в ІБ з сучасною тактикою лікувальних заходів і можливістю отримати достатній обсяг міждисциплінарної реабілітації.

4. На основі незалежних провісників були розроблені чотири прогностичні моделі для оцінювання ймовірності бажаного результату лікування (хорошого ступеня функціонального відновлення), які мали хороші або відмінні характеристики.

5. У разі підтвердження валідності розроблених моделей у незалежних дослідженнях їх використання дозволить точніше оцінювати прогноз пацієнтів і сприяти прийняттю оптимальних рішень щодо тривалості лікування та тактики лікувальних заходів.

Результати досліджень цього розділу наведено в 4 публікаціях [19, 20, 23, 25].

РОЗДІЛ 10

ПРОГНОЗУВАННЯ ВІДНОВЛЕННЯ САМОСТІЙНОЇ ХОДЬБИ У РІЗНІ ПЕРІОДИ ПІСЛЯ МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ

10.1. Вибірка дослідження

Учасниками дослідження стали 442 пацієнти з МІ, у яких було проведене оцінювання функції ходьби за допомогою ФКХ після госпіталізації в ІЦ та перед випискою з ІЦ. Серед учасників дослідження було 254 (57,5%) чоловіка та 188 (42,5%) жінок. Вік включених у вибірку дослідження варіював від 28 років до 96 років (медіана – 65,8 років, МКІ 57,5–75,1 років). У 69 (15,7%) пацієнтів, які були включені до цього дослідження, був діагностований ВМК, у 373 (84,3%) пацієнтів – ІМІ. Загальна оцінка за NIHSS при поступленні коливалась від 1 до 36 балів (медіана 10 балів, МКІ 5–16 балів). При цьому 92 (20,8%) пацієнти були госпіталізовані в ІЦ у найгострішому періоді МІ, 101 (22,9%) пацієнтів – у гострому періоді, 143 (32,4%) пацієнти – у ранньому підгострому періоді, зокрема 35 (8,2%) пацієнтів – з 8-го до 14-го дня, 60 (13,8%) пацієнтів – з 15-го до 30-го дня, 48 (10,9%) пацієнтів – з 31-го до 90-го дня від початку захворювання. Ще 34 (7,6%) пацієнти були госпіталізовані до ІЦ у пізньому підгострому періоді, а 72 (16,3%) пацієнти – у віддаленому періоді МІ. Розподіл пацієнтів за тяжкістю МІ (загальна оцінка за NIHSS), ступенем порушень активності (оцінка за ІБ), життєдіяльності (оцінка за мШР) та функції ходьби (оцінка за ФКХ) в залежності від періоду та підтипу МІ наведений у табл. 10.1.

Таблиця 10.1

Розподіл пацієнтів за тяжкістю неврологічного дефіциту (NIHSS), ступенем порушень базової щоденної активності (ІБ), обмежень життєдіяльності (мШР) та порушень функції ходьби (ФКХ) в залежності від періоду та підтипу МІ

Показник	Період МІ	Після госпіталізації (N=442)					Перед випискою (N=442)				
		АТ (N=151)	КЕ (N=156)	ЛА (N=37)	ІН (N=29)	ВМК (N=69)	АТ (N=151)	КЕ (N=156)	ЛА (N=37)	ІН (N=29)	ВМК (N=69)
NIHSS	Найгостріший	10 (6–18)	7 (4–14)	10 (7–11)	9 (3–18)	12 (10–18)	5 (2–10)	3 (2–9)	4 (3–6)	6 (2–18)	7 (2–10)
	Гострий	9 (5–13)	11 (5–20)	5 (0–9)	4 (2–12)	16 (7–21)	4 (2–8)	8 (2–14)	2 (0–5)	2 (2–5)	6 (4–9)
	Ранній підгострий А	8 (4–17)	16 (11–22)	7 (3–8)	12 (8–17)	15 (10–19)	4 (1–10)	11 (5–14)	4 (2–4)	5 (2–7)	8 (5–11)
	Ранній підгострий В	10 (8–14)	11 (8–19)	–	8 (4–11)	15 (7–20)	7 (6–9)	9 (4–16)	–	6 (3–9)	8 (3–15)
	Пізній підгострий	7 (4–13)	8 (7–13)	–	–	10 (7–10)	6 (4–8)	7 (6–12)	–	–	5 (5–10)
	Віддалений	8 (5–12)	10 (5–13)	5 (3–6)	12 (9–15)	9 (6–11)	8 (4–10)	10 (5–11)	4 (3–5)	11 (9–13)	7 (5–9)
	Усі	9 (6–14)	11 (6–19)	7 (4–9)	8 (3–14)	11 (7–18)	5 (3–9)	8 (3–12)	4 (1–5)	4 (2–9)	7 (5–10)
ІБ	Найгостріший	40 (11–65)	65 (10–90)	45 (10–65)	65 (30–85)	15 (0–30)	65 (35–95)	95 (65–100)	90 (80–100)	85 (40–95)	60 (15–90)
	Гострий	55 (20–75)	30 (5–75)	80 (60–95)	85 (10–100)	10 (0–90)	90 (75–100)	75 (45–100)	95 (80–100)	100 (80–100)	80 (35–90)
	Ранній підгострий А	40 (5–65)	10 (0–60)	55 (35–85)	45 (25–75)	10 (0–20)	75 (55–95)	60 (25–85)	90 (85–100)	85 (75–95)	70 (60–85)
	Ранній підгострий В	55 (20–80)	30 (5–60)	–	70 (35–85)	25 (0–60)	80 (65–100)	80 (5–90)	–	95 (90–95)	70 (25–90)
	Пізній підгострий	70 (25–95)	75 (55–95)	–	–	20 (0–45)	85 (55–95)	85 (75–95)	–	–	60 (35–70)
	Віддалений	70 (35–95)	65 (20–80)	100 (80–100)	85 (85–85)	55 (20–70)	75 (50–95)	70 (45–100)	100 (85–100)	80 (80–85)	60 (45–85)
	Усі	50 (20–80)	35 (5–80)	70 (40–90)	77 (25–85)	15 (0–55)	80 (60–95)	75 (45–100)	100 (85–100)	90 (80–100)	65 (35–90)
мШР	Найгостріший	4 (4–5)	4 (2–5)	4 (4–5)	3 (2–4)	5 (4–5)	3 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–2)	2 (1–4)	2 (1–5)
	Гострий	4 (3–4)	5 (3–5)	3 (2–4)	2 (1–5)	5 (2–5)	2 (1–3)	3 (1–4)	1 (0–3)	1 (1–2)	2 (2–3)
	Ранній підгострий А	4 (4–5)	5 (4–5)	4 (2–4)	4 (4–4)	5 (5–5)	3 (2–3)	4 (2–4)	1 (0–2)	2 (2–3)	4 (3–4)
	Ранній підгострий В	4 (3–5)	4 (3–5)	–	3 (2–3)	4 (4–5)	3 (2–3)	3 (2–5)	–	2 (1–2)	3 (2–5)
	Пізній підгострий	3 (2–4)	4 (3–5)	–	–	5 (5–5)	2 (2–3)	3 (3–4)	–	–	4 (4–5)
	Віддалений	3 (2–5)	4 (2–4)	2 (1–3)	3 (3–3)	4 (4–5)	3 (2–4)	3 (2–4)	1 (1–3)	3 (3–3)	4 (3–4)
	Усі	4 (3–5)	4 (3–5)	4 (2–4)	3 (2–4)	5 (4–5)	3 (2–3)	3 (2–4)	2 (1–2)	2 (1–3)	3 (2–4)

Продовження таблиці 10.1

ФКХ	Найгостріший	1 (1–2)	4 (1–5)	2 (1–5)	4 (2–5)	2 (1–5)	5 (3–6)	5 (3–6)	5 (4–6)	5 (3–5)	5 (2–6)
	Гострий	3 (1–5)	1 (1–3)	5 (3–6)	5 (2–6)	1 (1–4)	6 (4–6)	4 (2–6)	5 (5–6)	5 (5–6)	4 (3–5)
	Ранній підгострий А	1 (1–3)	1 (1–2)	3 (2–4)	1 (1–4)	1 (1–1)	4 (3–5)	4 (2–5)	5 (4–6)	5 (5–5)	3 (2–4)
	Ранній підгострий В	2 (1–5)	2 (1–4)	–	5 (3–6)	1 (1–2)	5 (3–6)	5 (1–5)	–	6 (5–6)	4 (1–5)
	Пізній підгострий	4 (2–6)	3 (2–5)	–	–	2 (1–6)	5 (4–6)	4 (2–5)	–	–	4 (2–4)
	Віддалений	5 (2–5)	3 (1–5)	5 (4–6)	6 (6–6)	2 (1–4)	5 (2–6)	4 (2–5)	6 (4–6)	5 (5–6)	5 (2–6)
	Усі	2 (1–5)	2 (1–5)	4 (3–5)	4 (1–6)	1 (1–3)	5 (3–6)	4 (2–6)	6 (5–6)	5 (5–6)	4 (2–5)
	Примітки. Оцінки за NIHSS, ІБ, мШР та ФКХ наведені у вигляді медіани (МКІ).										

Як видно з табл. 10.1, найтяжчий неврологічний дефіцит, порушення базової щоденної активності (включно з функцією ходьби) та обмеження життєдіяльності мали пацієнти з ВМК та АТ і КЕ підтипами ІМІ, які були госпіталізовані впродовж найгострішого, гострого та раннього підгострого періодів МІ. Разом з тим, у цих категорій пацієнтів документований найбільший ступінь неврологічного та функціонального відновлення, що свідчить про значні переваги впроваджені тактики лікувальних заходів у цих періодах МІ.

10.2. Визначення факторів, що пов'язані з відсутністю відновлення самостійної ходьби (однофакторний аналіз)

На першому етапі був проведений однофакторний регресійний аналіз за кожною з факторних ознак для прогнозування ризику відсутності бажаного результату лікування, під яким розуміли відновлення на момент виписки з ІЦ здатності ходити самостійно (ФКХ = 5–6 балів). Бажаний результат лікування не був досягнутий у 197 (44,6 %) учасників дослідження, які не могли ходити без сторонньої допомоги наприкінці лікування в ІЦ. Результати однофакторного аналізу представлені у табл. 10.2.

Таблиця 10.2

**Зв'язок набору показників з ризиком збереження залежності від сторонньої
допомоги при ходьбі на момент виписки з ІЦ**

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p^\dagger	ВШ (95 % ДІ)
Підтип МІ	ЛА	Референтний		
	АТ	1,23±0,52	0,02	3,4 (1,2–9,5)
	КЕ	1,63±0,52	0,002	5,1 (1,8–14,2)
	ІН	-0,67±0,89	0,45	–
	ВМК	1,97±0,56	<0,001	7,2 (2,4–21,3)
Вік пацієнта		0,049±0,009	<0,001	1,05 (1,03–1,07)
Стать	Чоловіча	Референтний		
	Жіноча	0,48±0,19	0,01	1,6 (1,1–2,4)
Час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ	0-24 години	Референтний		
	1-7 доба	-0,17±0,30	0,57	–
	8-14 днів	0,30±0,40	0,45	–
	15-30 днів	0,76±0,34	0,06	–
	31-90 днів	0,01±0,40	0,98	–
	91-180 днів	-0,15±0,38	0,70	–
180+ днів	0,09±0,32	0,78	–	
Преморбідна мШР		0,26±0,11	0,02	1,30 (1,04–1,61)
Оцінка за мШР*		1,62±0,16	<0,001	5,1 (3,7–7,0)
Оцінка за ІБ*		-0,049±0,004	<0,001	0,95 (0,94–0,96)
Оцінка за NIHSS*		0,23±0,02	<0,001	1,26 (1,20–1,31)
Оцінка за MMSE*		-0,08±0,01	<0,001	0,92 (0,90–0,94)
Оцінка за МОСА*		-0,097±0,012	<0,001	0,91 (0,89–0,93)
Порушення свідомості*		1,87±0,30	<0,001	6,5 (3,6–11,7)
Оцінка сили лівої ноги за NIHSS*		0,87±0,10	<0,001	2,4 (2,0–2,0)
Оцінка сили лівої руки за NIHSS*		0,61±0,08	<0,001	1,8 (1,6–2,2)
Оцінка сили правої ноги за NIHSS*		0,75±0,09	<0,001	2,1 (1,8–2,5)
Оцінка сили правої руки за NIHSS*		0,53±0,07	<0,001	1,7 (1,5–2,0)
Оцінка за RMI*		-0,43±0,04	<0,001	0,65 (0,60–0,70)
Оцінка за ФКХ*		-1,12±0,11	<0,001	0,33 (0,26–0,40)
ІМІ у басейні лівої СМА		0,10±0,21	0,64	–
ІМІ у басейні правої СМА		-0,01±0,20	0,97	–
АГ		0,48±0,28	0,09	–
ФП		0,58±0,20	0,005	1,8 (1,2–2,7)
МІ в анамнезі		0,48±0,24	0,84	–
ЦД		-0,04±0,21	0,87	–

Продовження таблиці 10.2

Ожиріння	0,04±0,20	0,85	–
Куріння	-0,26±0,28	0,35	–
Зловживання алкоголем	-0,14±0,28	0,63	–
Гіперліпідемія	-0,08±0,28	0,77	–
Рівень ЗХ*	-0,10±0,07	0,16	–
Рівень ХС ЛПВЩ*	-0,000±0,002	0,56	–
Рівень ХС ЛПНЩ*	-0,002±0,003	0,56	–
Число лейкоцитів*	0,064±0,032	0,04	1,07 (1,00–1,13)
ШОЕ*	0,016±0,004	<0,001	1,02 (1,01–1,03)
Рівень креатиніну*	-0,002±0,003	0,47	–
Рівень СРБ*	0,031±0,006	<0,001	1,03 (1,02–1,05)
Рівень HbA1c*	0,071±0,074	0,34	–
Примітки. Наведені характеристики однофакторних регресійних моделей для прогнозування ризику. *Після госпіталізації в ІЦ. †Відмінності коефіцієнту моделі від 0.			

Згідно з результатами однофакторного аналізу, статистично значущий зв'язок (значення $p < 0,05$) з ризиком залежності від сторонньої допомоги при ходьбі (ФКХ=1-4 бали) на момент виписки з ІЦ мали 20 факторних ознак (табл. 10.2). Зокрема ризик недосягнення бажаного результату лікування виявився значно вищим при АТ (ВШ 3,4; 95 % ДІ 1,2–9,5, $p=0,02$) та КЕ (ВШ 5,1; 95 % ДІ 1,8–14,2, $p=0,002$) підтипах ІМІ та при ВМК (ВШ 7,2; 95 % ДІ 2,4–21,3, $p < 0,001$) у порівнянні з ЛА підтипом ІМІ. Імовірність збереження залежності від сторонньої допомоги при ходьбі після лікування в ІЦ значно збільшувалася з віком пацієнта (ВШ 1,05; 95 % ДІ 1,03–1,07, в середньому, на кожний додатковий рік, $p < 0,001$). Вищим був ризик невідновлення незалежної ходьби у учасників дослідження жіночої статі (ВШ 1,6; 95 % ДІ 1,1–2,4, $p=0,01$) у порівнянні з чоловіками. На відміну від віку та статі період МІ (час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ) не мав значущого впливу на ризик недосягнення бажаного результату лікування. Серед СФР імовірність недосягнення бажаного результату лікування значуще збільшувала тільки ФП (ВШ 1,8; 95 % ДІ 1,2–2,7, $p=0,005$), тоді як МІ в анамнезі, АГ, ЦД, гіперліпідемія, куріння, зловживання алкоголем й ожиріння статистично значущого впливу не мали. Значущий зв'язок з імовірністю збереження залежності від сторонньої допомоги при ходьбі мали преморбідна мШР, тобто оцінка

життєдіяльності до МІ, з приводу якого пацієнт був госпіталізований в ІЦ (ВШ 1,30; 95 % ДІ 1,04–1,61, в середньому, на кожний додатковий бал за mRS, $p=0,02$), і особливо початкові оцінки за основними шкалами інсульту після шпиталізації: мШР (ВШ 5,1; 95 % ДІ 3,7–7,0, в середньому, на кожний додатковий бал за мШР, $p<0,001$), ІБ (ВШ 0,95; 95 % ДІ 0,94–0,96, в середньому, при зменшенні загальної оцінки на кожний бал, $p<0,001$), NIHSS (ВШ 1,26; 95 % ДІ 1,20–1,31, в середньому, при збільшенні загальної оцінки на кожний бал, $p<0,001$), RMI (ВШ 0,65; 95 % ДІ 0,60–0,70, в середньому, при зменшенні загальної оцінки на кожний бал, $p<0,001$), ФКХ (ВШ 0,33; 95% ДІ 0,26–0,40, в середньому, при зменшенні загальної оцінки на кожний бал, $p<0,001$), MMSE (ВШ 0,91; 95 % ДІ 0,89–0,93, в середньому, при зменшенні загальної оцінки на кожний бал, $p<0,001$) і МОСА (ВШ 0,91; 95 % ДІ 0,89–0,93, в середньому, при зменшенні загальної оцінки на кожний бал, $p<0,001$). Наявність у пацієнта порушення свідомості на момент госпіталізації в ІЦ мала значний негативний вплив на ризик залежності при ходьбі на момент виписки: у разі пригнічення свідомості ВШ 6,5 (95% ДІ 3,6–11,7, $p<0,001$). Ризик збереження потреби у сторонній допомозі під час ходьби після лікування в ІЦ значуще збільшувався при тяжчому парезі м'язів кінцівок, якому відповідала більша кількість балів у відповідних розділах шкали NIHSS (ВШ від 1,7 до 2,4, в середньому, на кожний додатковий бал у відповідному розділі шкали, $p<0,001$ для кожної з чотирьох кінцівок). З лабораторних показників значущий прямий зв'язок з відсутністю бажаного ефекту лікування мали тільки маркери запалення: ШОЕ (ВШ 1,02; 95 % ДІ 1,01–1,03, в середньому, на кожний додатковий 1 мм/год., $p<0,001$), рівень СРБ (ВШ 1,03; 95 % ДІ 1,02–1,05, в середньому, на кожний 1 мг/л, $p<0,001$) та, меншою мірою, число лейкоцитів (ВШ 1,07; 95 % ДІ 1,00–1,13, $p=0,04$), проте ані рівні креатиніну чи глікованого гемоглобіну, ані показники ліпидограми значущого впливу не мали.

10.3. Встановлення незалежних предикторів збереження залежності при ходьбі (багатофакторний аналіз) та побудова прогностичної моделі

З метою визначення незалежних провісників відсутності бажаного результату лікування (відновлення незалежної ходьби) у пацієнтів з МІ був проведений багатофакторний регресійний аналіз. В результаті покрокового відбору були виділені чотири факторні ознаки, які мають статистично значущий зв'язок зі збереженням потреби у сторонній допомозі під час ходьби перед випискою з ІЦ: тяжкість вихідних порушень функції ходьби (початкова оцінка за ФКХ), тяжкість МІ (початкова загальна оцінка за NIHSS), старший вік пацієнта та тривалість періоду від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ. Результати багатофакторного аналізу представлені у табл. 10.3.

Таблиця 10.3

Характеристики 4-факторної моделі для прогнозування ризику збереження залежності при ходьбі на момент виписки з ІЦ[†]

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p^{\ddagger}	ВШ (95 % ДІ)
Вік пацієнта		0,064±0,015	<0,001	1,07 (1,03–1,10)
Час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ	0-24 години	Референтний		
	1–7 днів	–0,55±0,51	0,29	–
	8–14 днів	–0,80±0,64	0,21	–
	15–30 днів	0,46±0,54	0,39	–
	31–90 днів	–0,15±0,60	0,81	–
	91–180 днів	–0,06±0,63	0,92	–
	180+ днів	1,75±0,56	0,002	5,7 (1,9–17,1)
Оцінка за NIHSS*		0,14±0,03	<0,001	1,15 (1,08–1,22)
Оцінка за ФКХ*		–0,92±0,13	<0,001	0,40 (0,31–0,52)
Примітки. *Після госпіталізації в ІЦ. [†] оцінка за ФКХ 1-4 бали перед випискою з ІЦ. [‡] Відмінності коефіцієнту моделі від 0				

На відміну від однофакторного аналізу, відповідно до результатів багатофакторного аналізу, незалежними предикторами збереження потреби у сторонній допомозі при ходьбі на момент виписки з ІЦ виявилися лише 4 чинники (табл. 10.3). Зокрема ризик недосягнення бажаного результату лікування щодо самостійної ходьби збільшувався з віком пацієнта (ВШ 1,07; 95 % ДІ 1,03–1,10, в середньому, на кожен додатковий рік, $p < 0,001$). Статистично значущий та незалежний вплив на ризик не досягти бажаного результату лікування мали початкові оцінки за NIHSS (ВШ 1,15; 95 % ДІ 1,08–1,22, в середньому, при збільшенні загальної оцінки на кожний 1 бал, $p < 0,001$) та за ФКХ (ВШ 0,40; 95% ДІ 0,31–0,52, в середньому, при зменшенні оцінки на кожний 1 бал, $p < 0,001$). Крім того, імовірність відновити незалежність при ходьбі значно зменшувалася у тих випадках, коли пацієнт був госпіталізований в ІЦ у віддаленому періоді МІ, тобто пізніше 180 днів від початку захворювання (ВШ 5,7; 95% ДІ 1,9–17,1, $p = 0,002$).

Прогностична модель, що була побудована на основі виділеного набору факторних ознак, виявилася адекватною (χ^2 -квадрат=267,1 при 9 степенях свободи, $p < 0,001$). На рис. 10.1 наведено криву операційних характеристик побудованої моделі.

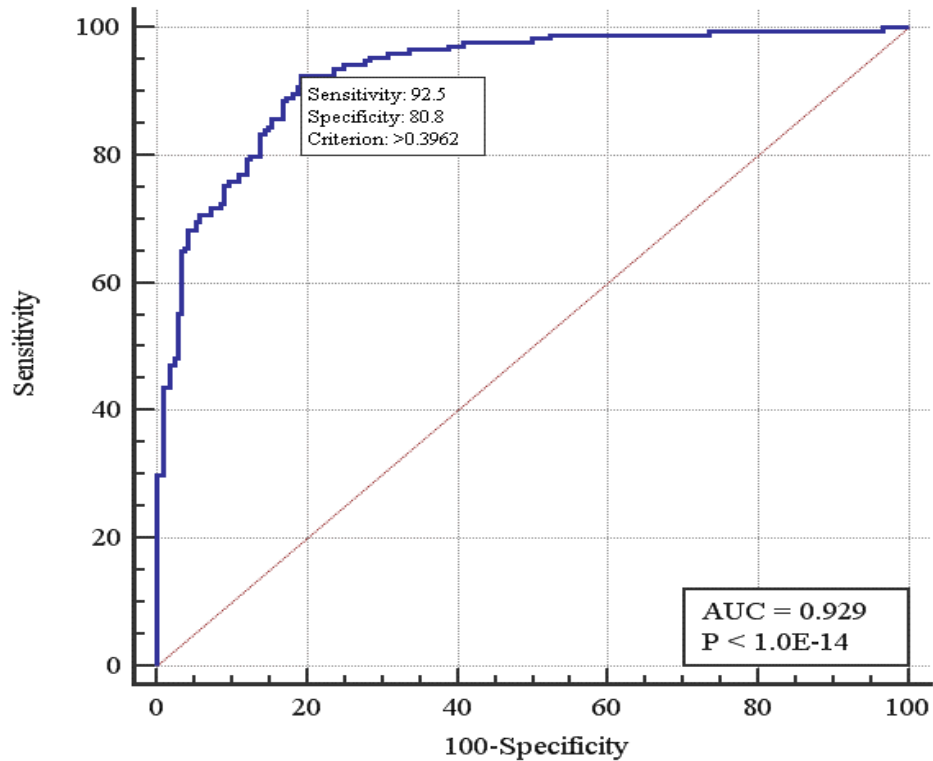


Рисунок 10.1. ROC–крива 4–факторної моделі прогнозування ризику збереження залежності при ходьбі після лікування в ІЦ (оцінка 1–4 бали за шкалою ФКХ перед випискою).

Площа під кривою операційних характеристик $AUC=0,93$ (95% ДІ 0,90 – 0,95) є свідченням відмінної узгодженості моделі прогнозування та сильного зв'язку визначеного набору факторних ознак з ризиком відсутності відновлення незалежної ходьби після лікування в ІЦ згідно з прикінцевою оцінкою за шкалою ФКХ.

Отже, у цьому дослідженні були зібрані та проаналізовані дані досить великої когорти пацієнтів різного віку, які у різні періоди захворювання (від найгострішого до віддаленого) перебували на стаціонарному лікуванні в ІЦ з МІ різного типу та тяжкості і отримали лікування, що включало достатній обсяг міждисциплінарної реабілітаційної допомоги. Це дозволило визначити чинники, що були пов'язані з відсутністю відновлення незалежної ходьби після стаціонарного лікування в ІЦ.

Результати однофакторного аналізу свідчили про статистично значущий зв'язок ризику недосягнення бажаного результату лікування з великою групою факторних ознак, зокрема з ВМК та АТ і КЕ підтипами ІМІ, старшим віком пацієнта, жіночою статтю, наявністю ФП, тяжкістю неврологічного дефіциту, рухових, когнітивних та функціональних порушень, а також підвищеним рівнем маркерів запалення (ШОЕ, СРБ та число лейкоцитів) у крові після госпіталізації в ІЦ. Разом з тим, при багатофакторному аналізі були виявлені лише чотири незалежних провісника потреби у сторонній допомозі під час ходьби після лікування в ІЦ: старший вік пацієнта, початкова тяжкість МІ та порушень функції ходьби та госпіталізація в ІЦ у віддаленому періоді МІ. І при однофакторному, і при багатофакторному аналізі своє прогностичне значення зберегли вік пацієнта і початкова тяжкість неврологічного дефіциту (загальна оцінка за NIHSS). З іншого боку, багатофакторний аналіз виявив незалежний негативний вплив на ймовірність відновлення самостійної ходьби початкової оцінки за шкалою ФКХ та дуже пізньої госпіталізації в ІЦ, коли від початку захворювання до початку лікування, що включало інтенсивну міждисциплінарну реабілітацію, минало більше 180 днів.

Висновки до розділу 10:

1. Результати дослідження 442 пацієнтів з МІ (медіана віку 65,8 років; 42,5% жінок, 84,3% ІМІ та 15,7% ВМК), які були госпіталізовані в ІЦ у різні періоди захворювання (20,8% пацієнтів поступили у найгострішому, 22,9% – у гострому, 32,4% – у ранньому підгострому, 7,6% – пізньому підгострому і 16,3% – у віддаленому періоді МІ) і у яких було проведено оцінювання функції ходьби за допомогою ФКХ після госпіталізації та перед випискою, були визначені фактори, які асоціювались зі збереженням потреби у сторонній допомозі при ходьбі на момент виписки з ІЦ.
2. Результати однофакторного аналізу вказали на статистично значущий ($p < 0,05$) зв'язок ризику залежності від сторонньої допомоги при ходьбі на момент виписки з

Щ з ВМК (ВШ 7,2; 95 % ДІ 2,4–21,3, $p < 0,001$), АТ (ВШ 3,4; 95 % ДІ 1,2–9,5, $p = 0,02$) та КЕ (ВШ 5,1; 95 % ДІ 1,8–14,2, $p = 0,002$) підтипами ІМІ, старшим віком пацієнта (ВШ 1,05 95 % ДІ 1,03–1,07, в середньому, на кожний додатковий рік, $p < 0,001$), жіночою статтю (ВШ 1,6; 95 % ДІ 1,1–2,4, $p = 0,01$), наявністю ФП (ВШ 1,8; 95 % ДІ 1,2–2,7, $p = 0,005$), більш тяжким МІ (ВШ 1,26; 95 % ДІ 1,20–1,31, в середньому, при збільшенні загальної оцінки за NIHSS на кожен бал, $p < 0,001$), більш вираженими порушеннями базової щоденної активності (ВШ 0,95; 95 % ДІ 0,94–0,96, в середньому, при зменшенні оцінки за ІБ на кожний бал, $p < 0,001$), функції ходьби (ВШ 0,33; 95% ДІ 0,26–0,40, в середньому, при зменшенні загальної оцінки за ФКХ на кожний бал, $p < 0,001$) та мобільності (ВШ 0,65; 95 % ДІ 0,60–0,70, в середньому, при зменшенні загальної оцінки за RMI на кожний бал, $p < 0,001$), а також тяжкими обмеженнями життєдіяльності (ВШ 5,1; 95 % ДІ 3,7–7,0, в середньому, на кожний додатковий бал за мШР, $p < 0,001$) та підвищеним рівнем маркерів запалення (ШОЕ, СРБ та число лейкоцитів) у крові після госпіталізації в Щ.

3. При багатофакторному аналізі були визначені 4 незалежний чинника, що мали статистично значущий ($p < 0,001$) зв'язок з неможливістю ходити самостійно на момент виписки з Щ: старший вік пацієнта (ВШ 1,07; 95 % ДІ 1,03–1,10, в середньому, на кожний додатковий рік, $p < 0,001$), вища початкова тяжкість МІ (ВШ 1,15; 95 % ДІ 1,08–1,22, в середньому, при збільшенні загальної оцінки на кожний 1 бал NIHSS, $p < 0,001$) і більш виражені початкові порушення функції ходьби (ВШ 0,40; 95 % ДІ 0,31–0,52, в середньому, при зменшенні початкової оцінки за ФКХ на кожний 1 бал, $p < 0,001$), а також госпіталізація у віддаленому періоді МІ (ВШ 5,7; 95 % ДІ 1,9–17,1, $p = 0,002$).

4. Якщо прогностичне значення цих провісників буде підтвержене у інших незалежних дослідженнях, це може сприяти, з одного боку, визначенню реалістичних цілей лікування, з іншого боку, прийняттю оптимальних рішень щодо тривалості лікування та підготовки до виписки.

Результати досліджень цього розділу наведені у 3 публікаціях [132, 134, 135].

РОЗДІЛ 11

ВПЛИВ ПЕРІОДУ МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ ТА ОБСЯГУ РЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ ДОПОМОГИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ВІДНОВЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКИМИ ОБМЕЖЕННЯМИ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ

11.1. Вибірка дослідження

Учасниками дослідження стали 290 пацієнтів з МІ та тяжкими обмеженнями повсякденної життєдіяльності (початкова оцінка з мШР=4-5 балів), які протягом 2010-2018 років були госпіталізовані в ІЦ у по завершенні гострого періоду захворювання (пізніше 7-ї доби від початку МІ) з метою стаціонарної реабілітації. Серед учасників дослідження було 112 (38,7%) жінок і 178 (61,3%) чоловіків. Вік пацієнтів варіював від 20,4 років до 91,2 років (медіана 64,9 року, МКІ 56,6 – 74,6 років). У 81 (28,0%) пацієнтів було діагностовано ВМК, у 209 (72,0%) – ІМІ. Загальна оцінка за NIHSS після госпіталізації в ІЦ становила від 6 до 36 балів (медіана 14 балів, МКІ 10 – 20 балів). При цьому 32 (11,0%) пацієнти були госпіталізовані в ІЦ з 8-го до 14-го дня від початку захворювання (Період 1), 76 (26,2%) пацієнтів – з 15-го до 30-го дня (Період 2), 55 (19,0%) пацієнтів – з 31-го до 60-го дня (Період 3), 25 (7,8%) пацієнтів – з 61-го до 90-го дня (Період 4), 34 (10,6%) пацієнти – з 91-го до 180 дня (Період 5) і 68 (23,4%) пацієнтів – пізніше 180 днів (Період 6). В цілому, 188 (64,8%) пацієнтів були госпіталізовані протягом раннього підгострого періоду МІ, тоді як 34 (11,8%) та 68 (23,4%) учасників дослідження були госпіталізовані в ІЦ у пізньому підгострому чи віддаленому періодах МІ відповідно. Розподіл учасників цього дослідження за тяжкістю МІ (загальна оцінка за NIHSS) та ступенем порушень щоденної активності (загальна оцінка за ІБ) в залежності від підтипу та періоду МІ наведено у табл. 11.1.

Таблиця 11.1

Розподіл пацієнтів з тяжкими обмеженнями життєдіяльності за тяжкістю МІ та ступенем порушень щоденної активності в залежності від підтипу та періоду МІ

Показник	Період МІ	Після госпіталізації					Перед випискою				
		АТ (N=87)	КЕ (N=104)	ЛА (N=5)	ІН (N=13)	ВМК (N=81)	АТ (N=87)	КЕ (N=104)	ЛА (N=5)	ІН (N=13)	ВМК (N=81)
NIHSS	Ранній підгострий А	15 (10–19)	20 (13–23)	8 (7–8)	8 (7–17)	17 (10–20)	8 (5–11)	12 (7–16)	4 (4–5)	3 (2–7)	9 (7–15)
	Ранній підгострий В	15 (7–20)	18 (12–24)	–	–	17 (15–21)	8 (3–15)	12 (8–20)	–	–	11 (8–18)
	Пізній підгострий	10 (7–10)	15 (10–16)	–	20 (18–22)	10 (10–31)	5 (5–10)	6 (6–12)	–	18 (16–20)	7 (5–19)
	Віддалений	9 (6–11)	11 (10–14)	6 (5–8)	–	9 (6–13)	7 (5–9)	11 (10–12)	6 (5–8)	–	7 (5–10)
	Усі	12 (8–17)	16 (11–22)	8 (6–8)	17 (8–18)	15 (10–20)	7 (5–13)	11 (8–15)	5 (4–6)	7 (3–14)	9 (7–15)
ІБ	Ранній підгострий А	10 (0–20)	10 (0–25)	35 (30–40)	35 (25–65)	5 (0–25)	70 (60–85)	45 (20–70)	85 (75–85)	85 (75–100)	70 (11–75)
	Ранній підгострий В	25 (0–60)	22 (0–35)	–	–	0 (0–12)	70 (25–90)	60 (20–80)	–	–	30 (0–70)
	Пізній підгострий	20 (0–45)	10 (0–45)	–	40 (30–45)	0 (0–20)	60 (35–70)	40 (15–65)	–	65 (55–75)	50 (10–60)
	Віддалений	55 (20–70)	35 (20–65)	60 (60–60)	–	40 (5–55)	60 (45–85)	55 (30–75)	65 (60–70)	–	60 (25–80)
	Усі	25 (10–50)	15 (0–35)	40 (35–60)	40 (25–55)	5 (0–30)	60 (35–80)	55 (20–75)	70 (65–85)	80 (65–95)	60 (10–75)

Примітки. Оцінки за NIHSS та ІБ наведені у вигляді медіана (МКІ).

Як видно з табл. 11.1, найтяжчий неврологічний дефіцит і найбільший ступінь порушень щоденної активності після госпіталізації в ІЦ мали учасники дослідження з ВМК, АТ та КЕ підтипами ІМІ, які були госпіталізовані у ранньому та пізньому підгострих періодах МІ. Разом з тим, у цих категорій пацієнтів у порівнянні з пацієнтами, які були госпіталізовані в ІЦ у віддаленому періоді, спостерігалась найбільша динаміка медіани оцінок як за NIHSS, так і за ІБ, що свідчить про можливість неврологічного та функціонального відновлення навіть у разі

початкових тяжких обмежень життєдіяльності, якщо пацієнт отримує лікування в ПБ, що включає великий обсяг міждисциплінарної реабілітації.

11.2. Встановлення факторів, що пов'язані зі зниженням прикінцевої оцінки за мШР у пацієнтів з тяжкими обмеженнями життєдіяльності

Згідно з результатами аналізу з використанням узагальнених лінійних моделей регресії, були виділені три ознаки, які мали статистично значущий зв'язок зі зниженням оцінки за мШР перед випискою з ІЦ: стать пацієнта, час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ та загальний час реабілітаційних сесій. Лінійна модель, побудована на виділених ознаках, виявилася адекватною, скоригований коефіцієнт детермінації моделі $R^2_{adj} = 0,24$ (значення F-критерію, $F=31,3$ при $p<0,001$). На рис. 11.1 наведено поле кореляції прогнозування зниження оцінки тяжкості обмежень життєдіяльності за шкалою мШР після лікування (Δ мШР) в залежності від значення, що було обчислене за допомогою розробленої моделі.

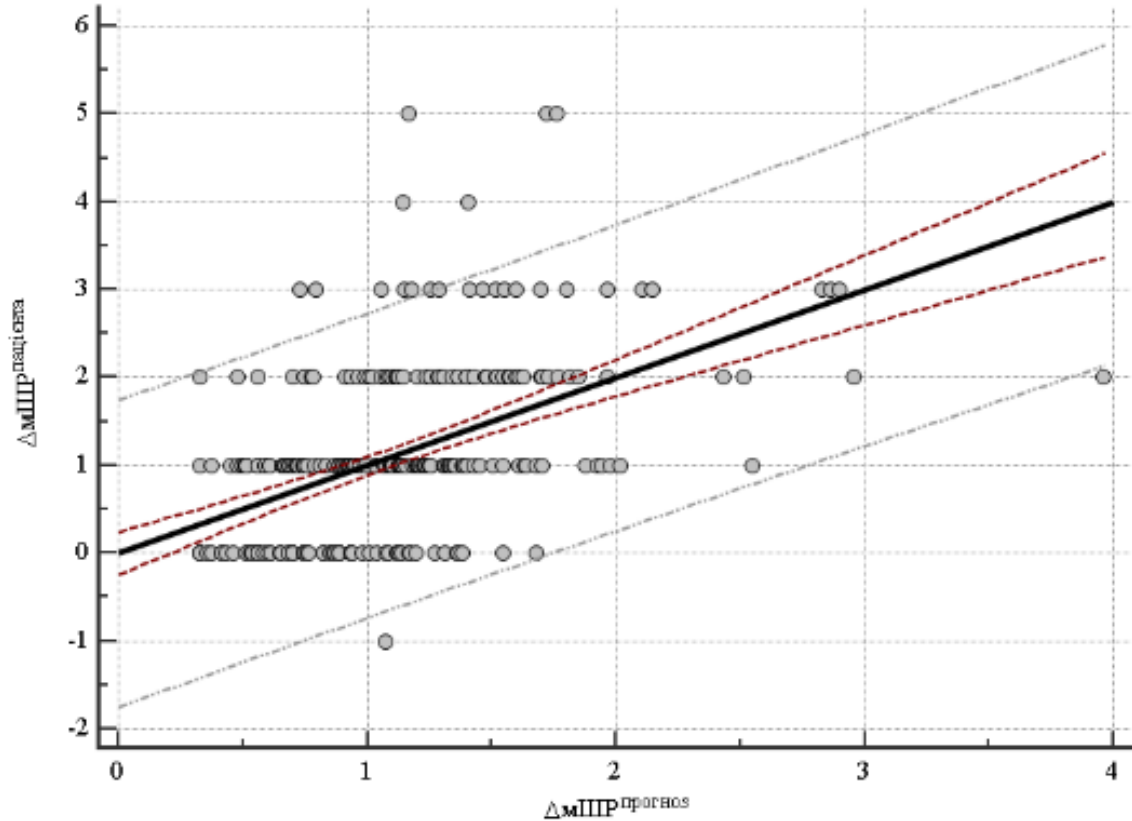


Рисунок 11.1. Поле кореляції для 3-факторної моделі в координатах $\Delta mPP_{\text{прогноз}}$ та $\Delta mPP_{\text{пацієнта}}$. Штриховою лінією наведено 95% довірчий інтервал лінії регресії, штрих-пунктирною лінією – 95% довірчий інтервал оцінки прогнозу за допомогою розробленої моделі.

Характеристики 3-факторної лінійної узагальненої моделі для прогнозування зниження оцінки за шкалою мПП після лікування в ІЦ наведені у табл. 11.2.

Характеристики 3-факторної узагальненої лінійної моделі для прогнозування зниження прикінцевої оцінки за мШР

Показник	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p^\dagger	Коефіцієнт кореляції, r
Стать пацієнта (чоловіча у порівнянні з жіночою)	0,24±0,11	0,028	0,13
Період інсульту (від 1 до 6)	-0,19±0,04	<0,001	-0,27
Час терапії (100 хвилин)	0,051±0,007	<0,001	0,40
Примітки. † Відмінностей коефіцієнту регресії від 0.			

Отже в результаті лінійного регресійного аналізу було встановлено, що у підгострому та віддаленому періодах МІ зниження оцінки за шкалою мШР після лікування в ІЦ у порівнянні з початковою оцінкою після госпіталізації (Δ мШР) статистично значуще ($p=0,028$) пов'язане зі статтю пацієнта: після внесення поправок на решту факторів у чоловіків Δ мШР виявилась на $0,24 \pm 0,11$ бали більшою, ніж у жінок. Крім того, різниця оцінок за мШР мала значущий ($p < 0,001$) зворотний зв'язок з часом, який минув від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ: після стандартизації за рештою факторів Δ мШР послідовно зменшувалась на $0,19 \pm 0,04$ балу з кожним наступним періодом МІ (від Періоду 1 до Періоду 6). Разом з тим, різниця між початковою та прикінцевою оцінками за мШР мала сильну та значущу ($p < 0,001$) асоціацію з обсягом реабілітаційної допомоги (загальним часом сесій): після стандартизації за рештою факторів Δ мШР зростала на $0,51 \pm 0,07$ балу на кожні додаткові 100 хвилин терапії.

11.3. Визначення незалежних предикторів поганого результату лікування (багатофакторний аналіз) та побудова прогностичної моделі

В результаті багатофакторного аналізу з побудовою моделі логістичної регресії було визначено 4 фактори, які зберегли незалежний і статистично значущий зв'язок з недосягненням хорошого функціонального результату лікування, під яким розуміли поліпшення життєдіяльності до рівня відновлення незалежності від сторонньої допомоги (мШР=0-2 перед випискою з ІЦ): стать пацієнта, період інсульту, початкова оцінка за мШР та час терапії. Характеристики розробленої прогностичної моделі представлені у табл. 11.3.

Таблиця 11.3

Характеристики 4-факторної моделі для оцінювання ризику відсутності хорошого функціонального результату лікування*

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p^\dagger	Відношення шансів, ВШ (95% ДІ)
Стать	Жіноча	Референтний		
	Чоловіча	$-1,13 \pm 0,39$	0,004	0,32 (0,15–0,69)
Період МІ	Період 1 (8-14 доба)	Референтний		
	Період 2 (15-30 доба)	$0,57 \pm 0,50$	0,260	–
	Період 3 (31-60 доба)	$1,25 \pm 0,55$	0,023	3,5 (1,2–10,3)
	Період 4 (61-90 доба)	$1,89 \pm 0,72$	0,009	6,6 (1,6–27,2)
	Період 5 (91-180 доба)	$2,56 \pm 0,98$	0,009	12,9 (1,9–88,8)
	Період 6 (180+ діб)	$2,82 \pm 0,69$	<0,001	16,6 (4,3–64,3)
Початкова оцінка за мШР		$1,58 \pm 0,37$	<0,001	4,9 (2,3–10,1)
Час терапії, на кожні 100 хв.		$-0,077 \pm 0,020$	<0,001	0,93 (0,89–0,97)
Примітки. *Про відсутність доброго функціонального результату лікування свідчила прикінцева оцінка за мШР ≥ 3 бали. † Відмінностей коефіцієнту моделі від 0.				

Отже, відповідно до результатів багатофакторного аналізу, провісниками відсутності хорошого функціонального результату лікування, під яким розуміли

значне поліпшення життєдіяльності пацієнта до рівня відновлення незалежності від сторонньої допомоги у повсякденному житті (мШР=0-2 бали на момент виписки з ІЦ) виявились чотири фактори (табл. 11.3). Зокрема ризик збереження потреби у сторонній допомозі на момент виписки з ІЦ був значно нижчим у чоловіків у порівнянні з жінками (ВШ 0,32; 95% ДІ 0,15–0,69, $p=0,004$). Крім того, ризик недосягнення хорошого функціонального результату впродовж періоду лікування в ІЦ статистично значуще ($p<0,05$) зростав пропорційно періоду МІ: у порівнянні з Періодом 1, який використовували як референтний, ВШ збільшувалось від 3,5 (95% ДІ 1,2–10,3, $p=0,023$) у разі надходження пацієнта у Періоді 2 до 16,6 (95% ДІ 4,3–64,3, $p<0,001$) у разі госпіталізації у Періоді 6 (табл. 11.3). Значущий вплив на ризик поганого результату лікування мала тяжкість обмежень життєдіяльності після госпіталізації в ІЦ (ВШ 4,9; 95% ДІ 2,3–10,1, у середньому, на кожний додатковий бал за мШР, $p<0,001$). Водночас, імовірність відновлення незалежності від сторонньої допомоги зростала при збільшенні обсягу (дози) реабілітаційної допомоги: для ризику недосягнення хорошого результату лікування ВШ 0,93 (95% ДІ 0,89–0,97, $p<0,001$) на кожні додаткові 100 хвилин терапії.

Модель логістичної регресії, побудована на виділеному наборі ознак виявилася адекватною (χ^2 -квадрат=60,7 при 7 степенях свободи, $p<0,001$). На рис. 11.2 наведено криву операційних характеристик розробленої моделі.

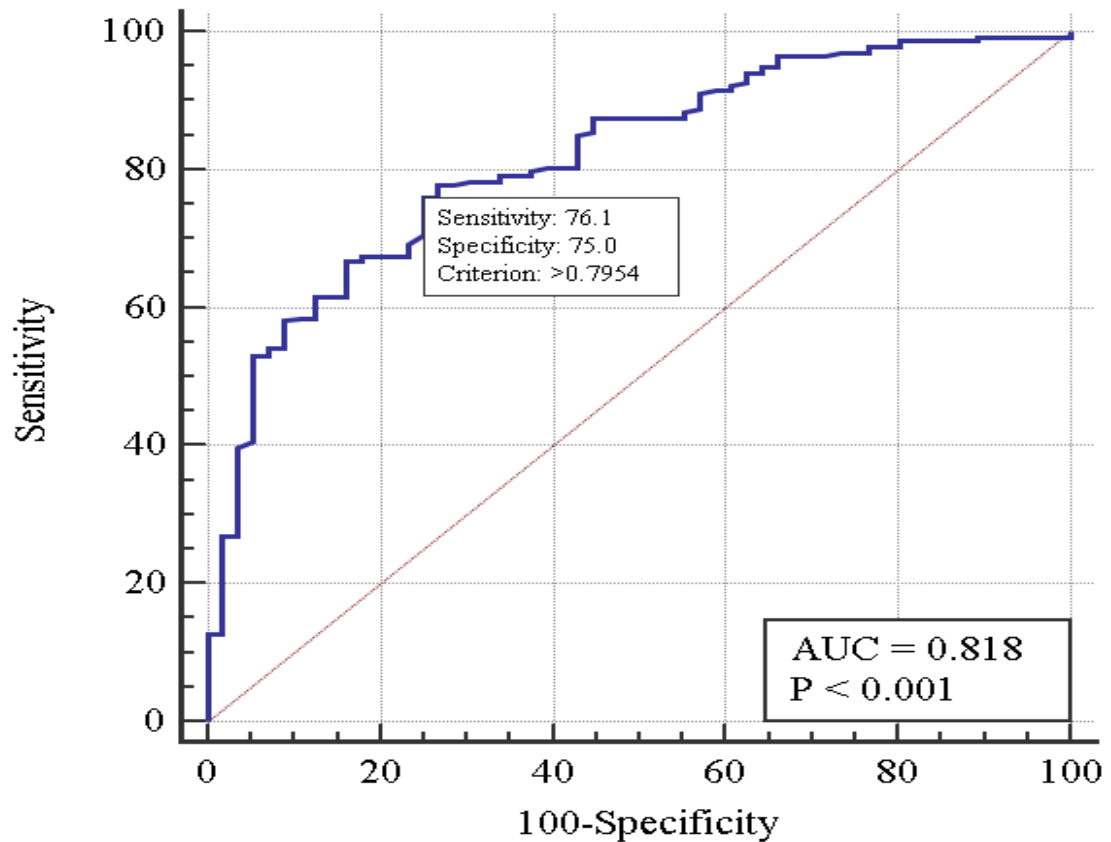


Рисунок 11.2. ROC-крива 4-факторної прогностичної моделі для оцінювання ризику недостиження хорошого результату лікування (про що свідчила оцінка за мШР ≥ 3 бали перед випискою з ІЦ).

Площа під кривою операційних характеристик $AUC=0,82$ (95% ДІ 0,77 – 0,86), що є свідченням доброї узгодженості моделі прогнозування та сильного зв'язку набору відібраних факторних ознак: стать пацієнта, період інсульту, початкова оцінка за мШР та загальний обсяг реабілітаційної допомоги – з ризиком задовільного чи поганого функціонального результату лікування (оцінка за мШР=3-5 балів перед випискою, що свідчить про залежність від сторонньої допомоги у повсякденному житті). При виборі оптимального співвідношення чутливість/специфічність чутливість та специфічність моделі виявилися добрими і склали 76,1% (95% ДІ 70,1% – 81,4%) та 75,0% (95% ДІ 61,6 – 85,6%) відповідно.

Отже, у цьому ретроспективному обсерваційному дослідженні були проаналізовані дані 290 пацієнтів різного віку, які перебували на стаціонарному лікуванні в ІЦ у підгострому або віддаленому періоді МІ, що призвів до тяжких обмежень життєдіяльності та значної потреби у сторонній допомозі. Статистичний аналіз набору показників даної вибірки пацієнтів дозволив визначити мінімальний набір з 4 чинників, які мали значущі асоціації з ризиком залежності від сторонньої допомоги на момент виписки з ІЦ, а також розробити прогностичну модель для оцінки імовірності досягнення хорошого результату лікування (відновлення незалежності від сторонньої допомоги, про що свідчила оцінка за мШР = 0-2 балів перед випискою з ІЦ). Згідно з результатами багатофакторного аналізу, результати лікування у чоловіків у нашому дослідженні виявились значно кращими, ніж у жінок. Крім того, незалежними провісниками хорошого відновлення життєдіяльності були більш ранній період МІ та невелика початкова тяжкість обмежень життєдіяльності (оцінка за мШР) після госпіталізації в ІЦ. Відмінністю нашого дослідження було включення пацієнтів, які були госпіталізовані в ІЦ по завершенні гострого періоду МІ (пізніше 7 доби від початку захворювання), а також використання 6 послідовних періодів МІ (від раннього підгострого до віддаленого). У випадку гострого МІ пацієнти, члени їх родини, колеги, інші лікарі та платники за послуги часто запитують у клініцистів, які надають допомогу при МІ, про імовірні наслідки захворювання та результати лікування. Відповідно, мета низки попередніх досліджень полягала у створенні простої та надійної прогностичної моделі для передбачення результатів лікування МІ. Проте валідність запропонованих моделей не була підтверджена у країнах Східної Європи. Це важливо, оскільки більшість цих досліджень була проведена в умовах розвинених систем охорони здоров'я країн з високим рівнем доходів населення, а їх учасниками ставали пацієнти у найгострішому та гострому періоді МІ, які були доправлені безпосередньо в спеціалізоване інсультне відділення, інсультний блок чи ІЦ, і у багатьох випадках отримали механічну тромбектомію та/або тромболітичну

терапію. Багато учасників нашого дослідження були переведені в ІЦ з інших лікарень, де вони, як правило, не перебували в спеціалізованих інсультних відділеннях і не отримали реваскуляризаційні лікувальні втручання, що могло істотно вплинути на їх прогноз. Розроблена нами прогностична модель має низку істотних переваг. По-перше, вона була розроблена на основі простих та надійних клінічних показників, таких як оцінки за мШП, ІБ та NIHSS. По-друге, вона доводить важливість достатнього обсягу (дозы) реабілітації. По-третє, вона демонструє зворотній зв'язок між тривалістю проміжку від початку захворювання (періодом МІ) та імовірністю відновлення незалежності від сторонньої допомоги після курсу стаціонарного лікування, яке включає активну міждисциплінарну реабілітацію. Зрештою, створена нами модель має добру чутливість та специфічність ($\geq 75\%$), що є важливою передумовою точної оцінки прогнозу. Описаний підхід може бути проілюстрований клінічним випадком пацієнта Ш., що описаний у табл. 11.4.

Таблиця 11.4

Клінічний випадок пацієнта Ш.

Пан Ш., 76 років, мешканець Києва, пенсіонер, був госпіталізований в ІЦ 21.06.2016 року. З анамнезу захворювання було відомо, що пацієнт був у своєму звичайному стані до того, як 02.06.2016 вдень після сну він не зміг підвестися з ліжка через те, що його перестали слухатись ліва нога і ліва рука. Була викликана ШМД, яка доправила пацієнта у одну з лікарень Києва з підозрою на гострий МІ. Пацієнт був госпіталізований у неврологічне відділення. Згідно з представленою випискою, на момент госпіталізації при неврологічному огляді були документовані дизартрія, зниження сили лівої руки та лівої ноги до 2 балів та зниження чутливості на лівій половині тіла. Результати МСКТ голови (02.06.2016) свідчили про дрібні хронічні судинні вогнища у білій речовині головного мозку, ознак внутрішньочерепного крововиливу чи свіжого інфаркту мозку не виявлено. Пацієнту був встановлений клінічний діагноз «Гостре порушення мозкового кровообігу за типом ішемії у басейні правої СМА з лівобічним геміпарезом та лівобічною гемігіпестезією». Пацієнту було призначене лікування, яке переважно складалось з внутрішньовенних інфузій нейропротекторів та антиоксидантів і ліжковому режимі (пацієнту забороняли навіть сідати у ліжку під час їжі). Протягом стаціонарного лікування у пацієнта був встановлений сечовий катетер і кілька разів спостерігались підйоми температури тіла до 38,0°C. На тлі проведеного лікування стан пацієнта суттєво не поліпшився, і, за рішенням родичів, він був переведений для подальшого лікування в

Щ. Після госпіталізації було проведено належне первинне обстеження і оцінювання пацієнта за основними шкалами. Результати оцінювання після госпіталізації в Щ були наступними: NIHSS = 8 балів, мШР = 4 бали, ІБ = 15 балів, RMI = 3 бали, тест «Встати й піти» з обліком часу – не виконує, ФКХ = 1 бал, ходьба на 10 м – не виконує, ШРБ = 4 бали, МоСА = 27 балів. Привертали увагу значна дегідратація, гіпокаліємія, гіпопротеїнемія, підвищений рівень СРБ, ШОЕ та D-димеру, гіперліпідемія і стійкі закрепи. Результати МРТ головного мозку та МРА екстра- та інтракраніальних артерій з контрастним підсиленням свідчили про невеликий (діаметр 16 мм) підгострий інфаркт в басейні перфоруючих артерій основи мосту та відсутність значних (>50%) стенозів хребтових та базилярної артерій. Результати дуплексного сканування судин нижніх кінцівок вказували на ТГВ лівого стегна. В результаті був встановлений наступний клінічний діагноз: «Ішемічний (лакунарний) інсульт у вертебробазилярному басейні з псевдобульбарним синдромом (дизартрія, дисфонія, дисфагія), помірним лівобічним геміпарезом та лівобічною гемігіпестезією. Артеріальна гіпертензія III ст., недостатньо контрольована. Гіпертрофія лівого шлуночка. СН I ст. Дисліпідемія. Проксимальний тромбоз глибоких вен лівої н/к». Після госпіталізації в Щ був видалений сечовий катетер і відновлений водно-електролітний баланс, зокрема за допомогою підбору оптимальної консистенції харчування, а також усунуті закрепи. На нейрореабілітаційному консилиумі були визначені цілі реабілітації, що пов'язані з поліпшенням мобільності, рівноваги, функції ходи, артикуляції, функції ковтання, базової щоденної активності та повсякденної життєдіяльності, відновленням незалежності від сторонньої допомоги. Протягом перебування в Щ протягом 30 днів було проведено лікування, що включало терапію пероральним антикоагулянтном апіксабаном, досягнення контролю АГ за допомогою комбінації антигіпертензивних засобів, активну корекцію дисліпідемії (аторвастатин 40 мг на добу) та достатній обсяг реабілітаційної допомоги (44 години фізичної терапії, 18 годин ерготерапії та 12 годин логопедичних сесій). Результати прикінцевого оцінювання були наступними: NIHSS = 4 бали, мШР = 2 бали, ІБ = 85 балів, RMI = 14 балів, тест «Встати й піти» з обліком часу – 12 с, ФКХ = 5 балів, ходьба на 10 м – 8 с, ШРБ = 51 бал, МоСА = 29 балів.

РЕЗЮМЕ. Пацієнт літнього віку був госпіталізований в Щ у ранньому підгострому періоді ЛА ІМІ з неврологічним дефіцитом, що відповідає МІ помірної тяжкості, але з важкими порушеннями мобільності, обмеженнями базової щоденної активності та повсякденної життєдіяльності, що могли бути обумовлені дегідратацією, ТГВ, наслідками катетер-асоційованих уроінфекцій та тривалою іммобілізацією. Попри тяжку функціональну неспроможність після госпіталізації в Щ в результаті проведеного лікування, що включало контроль СФР та інтенсивну міждисциплінарну реабілітацію, було досягнуте значне неврологічне та функціональне відновлення до рівня незалежності від сторонньої допомоги.

У подальших дослідженнях варто сконцентрувати зусилля на зовнішній валідації (в умовах інших закладів) розробленої прогностичної моделі для оцінювання імовірності відновлення незалежності від сторонньої допомоги на момент виписки з лікарні на основі початкових характеристик пацієнта та тестуванні її валідності у різних закладах охорони здоров'я та за різних умов

лікування. Зважаючи на отримані результати, може бути доцільним подальше вивчення та порівняння ефективності різних видів терапії у пацієнтів після МІ.

Висновки до розділу 11:

1. В ході дослідження 290 пацієнтів (медіана віку 64,9 років, 38,7% жінок, 72,0% ІМІ та 28,0% ВМК), які мали тяжкі обмеження життєдіяльності (оцінка за мШП=4-5 балів) і були госпіталізовані в ІЦ по завершенні гострого періоду МІ (64,0% пацієнтів поступили протягом раннього підгострого, 10,6% – пізнього підгострого і 23,4% – віддаленого періоду МІ) з метою стаціонарної реабілітації були визначені чинники, які впливали на імовірність функціонального відновлення до ступеня незалежності від сторонньої допомоги у повсякденному житті.
2. Результати лінійного регресійного аналізу свідчили, що ймовірність суттєвого поліпшення життєдіяльності (зниження ≥ 1 бал оцінки за мШП перед випискою з ІЦ у порівнянні з початковою оцінкою після госпіталізації – Δ мШП) була статистично значущою ($p < 0,05$) пов'язана зі статтю пацієнта (у чоловіків Δ мШП виявилась на $0,24 \pm 0,11$ бали більшою, ніж у жінок, $p = 0,028$), періодом МІ (Δ мШП послідовно зменшувалась на $0,19 \pm 0,04$ балу з кожним наступним періодом МІ від Періоду 1 до Періоду 6, $p < 0,001$) та обсягом реабілітаційної допомоги (Δ мШП зростала на $0,51 \pm 0,07$ балу на кожні додаткові 100 хвилин терапії, $p < 0,001$).
3. Багатофакторний аналіз основних показників цієї вибірки пацієнтів дозволив визначити мінімальний набір з 4 чинників, які виявились незалежними провісниками збереження потреби у сторонній допомозі (оцінка за мШП=3-5 балів) на момент виписки з ІЦ: чоловіча стать (ВШ 0,32; 95% ДІ 0,15–0,69, $p = 0,004$), період МІ (у порівнянні з референтним Періодом 1 ризик прогресивно збільшувалось від ВШ 3,5; 95% ДІ 1,2–10,3, $p = 0,023$, у разі госпіталізації

пацієнта у Періоді 2 до ВШ 16,6 (95% ДІ 4,3–64,3, $p < 0,001$) у разі госпіталізації у віддаленому Періоді 6), більш тяжкі початкові обмеження життєдіяльності (ВШ 4,9; 95% ДІ 2,3–10,1, у середньому, на кожний додатковий бал початкової оцінки за мШР, $p < 0,001$) та обсяг реабілітаційної допомоги (ВШ 0,93; 95% ДІ 0,89–0,97, на кожні додаткові 100 хвилин терапії).

4. Розроблена 4-факторна прогностична модель для оцінки імовірності досягнення хорошого результату лікування (відновлення незалежності від сторонньої допомоги, про що свідчила оцінка за мШР=0-2 балів перед випискою з ІЦ) виявилася адекватною (χ^2 -квадрат=60,7 при 7 степенях свободи, $p < 0,001$) і мала добрі чутливість (76,1%; 95% ДІ 70,1% – 81,4%) та специфічність (75,0%; 95% ДІ 61,6 – 85,6%).

Результати досліджень цього розділу представлені у 2 публікаціях [16, 27].

РОЗДІЛ 12

СИСТЕМА ІНТЕГРАЛЬНОГО ОЦІНЮВАННЯ НАСЛІДКІВ МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ У БАГАТОВИМІРНОМУ ПРОСТОРИ

12.1. Вибірка дослідження

До дослідження були включені 852 пацієнти з інтрапаренхіматозним МІ, які відповідали критеріям відбору. Серед учасників дослідження було 362 (42,5%) жінки та 490 (57,5%) чоловіків. Вік пацієнтів варіював від 20,4 до 95,7 років (медіана 66,7 років, МКІ 57,7 – 75,0 років). У 689 (80,9%) пацієнтів було діагностовано ІМІ, у 163 (19,1%) пацієнтів – ВМК. Більш детальна характеристика вибірки наведена у Розділі 3.

12.2. Розробка системи інтегрального міждисциплінарного оцінювання наслідків МІ

Для визначення інтегральної оцінки стану пацієнтів була проведена кластеризація характеристик пацієнтів після лікування в ІЦ у 9-ти вимірному просторі ознак. Для вирішення задач кластеризації використовували метод карт, що організуються самостійно (SOM – self-organizing map) – нейронні мережі Кохонена (Kohonen). Мережі Кохонена навчаються «без учителя», намагаючись проаналізувати структуру запропонованих даних у багатовимірному просторі і встановити нелінійні зв'язки. Мережа складається з вхідного і вихідного шару: вхідний шар складається з елементів (нейронів), кожен з яких відповідає одній ознаці, яка характеризує об'єкт. Нейрони цього шару забезпечують приведення вхідних даних до стандартного вигляду (зазвичай ці елементи перетворюють значення до відрізка від 0 до 1). Вихідний шар складений з радіальних (RBF – radial basis function) елементів (вихідний шар називають шаром топологічної карти). Кількість нейронів вихідного шару дорівнює кількості кластерів, які буде

розпізнавати мережа. Для визначення оптимальної кількості кластерів, на які можуть бути ефективно розділені дані, був використаний метод аналізу показника контраст-статистики розділення.

Для проведення кластерного аналізу у 9-вимірному просторі значення оціночних шкал та індексів після лікування в ІЦ послідовно були побудовані нейронні мережі Кохонена з кількістю нейронів у вихідному шарі від 2 до 36. Показники контраст-статистики для різної кількості кластерів, на які були розподілені дані, показані на рис. 12.1.

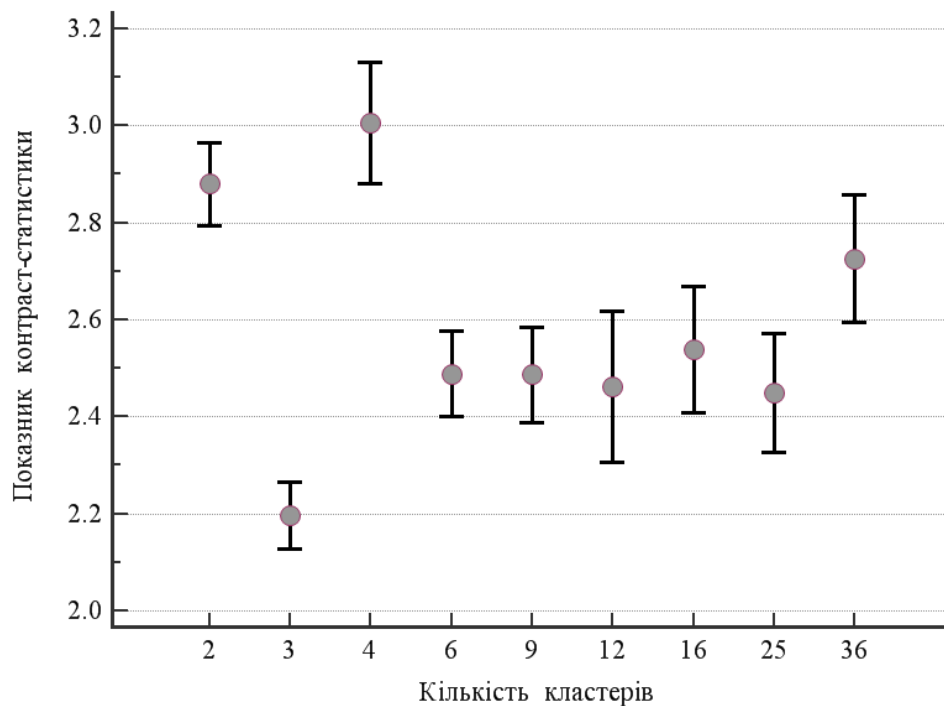


Рисунок 12.1. Значення показника контраст-статистики для кількості кластерів від 2 до 36 (наведене середнє значення та його 95% довірчий інтервал).

Отже, згідно з обраним методом визначення оптимального числа кластерів, необхідним і достатнім є розподіл даних у чотири якісно відмінні кластери, коли показник контраст-статистики досягає свого найвищого значення у нашій вибірці (3,0). Виявилось, що виокремлення більшого числа кластерів є недоцільним, оскільки по суті є поділом однорідних (близьких у 9-вимірному просторі) груп, про

що свідчить суттєве зменшення показника контраст-статистики у разі формування 6 чи більше кластерів (рис. 12.1).

Усіх пацієнтів, що були включені у дослідження, згідно з оцінками перед випискою з ІЦ на підставі сукупності обраних оцінок можна було віднести до одного з чотирьох виокремлених кластерів: К1 (N=366), К2 (N=93), К3 (N=104) або К4 (N=289). Тобто у кожного учасника дослідження, умовно кажучи, було до 9 координат у 9-вимірному просторі: оцінки за 9 відібраними шкалами (NIHSS, мШР, ІБ, ШРБ, ФКХ, MMSE, МоСА, HADS-D та HADS-A). Згідно з цими координатами (з урахуванням відстані кожної з координат до центру кластеру) нейронні мережі відносили випадок до одного з чотирьох кластерів. Жоден учасник нашого дослідження не був віднесений одночасно до двох кластерів, оскільки однакові відстані усіх координат до центрів двох різних кластерів практично неможливі. Ці кластери можуть виступати в якості інтегральної оцінки у багатовимірному просторі стану пацієнта з МІ та результатів лікування в ІЦ. Результати кластерного аналізу схематично зображені на рис. 12.2.

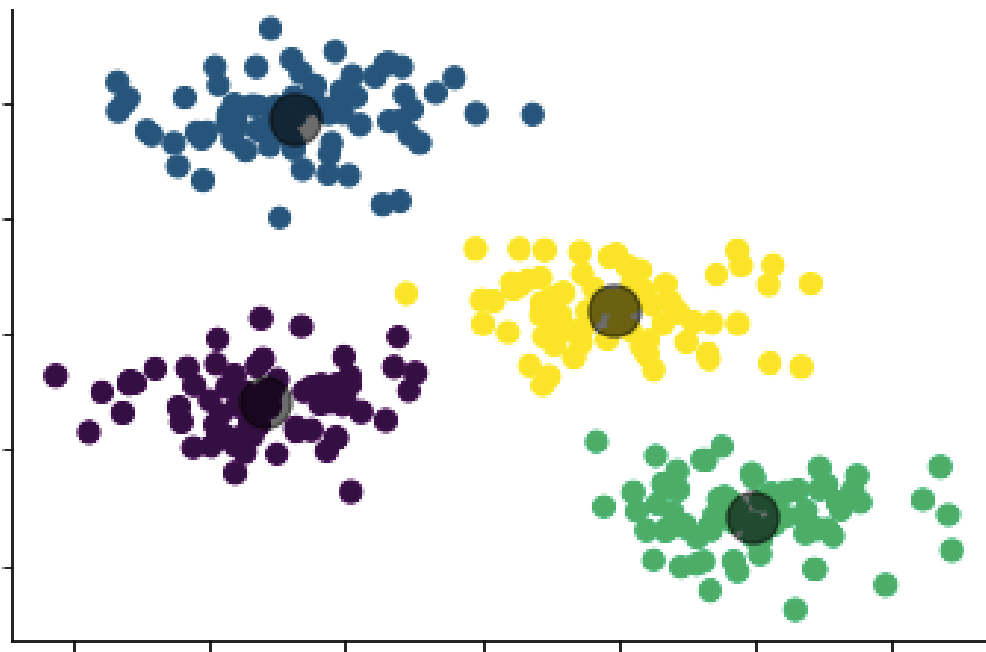


Рисунок 12.2. Схематичне зображення результатів кластерного аналізу з формуванням чотирьох кластерів.

12.3. Порівняння характеристик пацієнтів, віднесених до різних кластерів

Задля кращого розуміння сенсу кластерної інтегральної оцінки стану пацієнтів після лікування було проведено порівняння значення кожного з 11 обраних показників у всіх чотирьох кластерах. При проведенні аналізу можна виділити 3 групи показників, що характеризують кластери. До першої групи можна віднести такі показники, які мають значущі відмінності ($p < 0,001$ за критерієм Крускала-Уолліса) у чотирьох кластерах: оцінки за NIHSS, мШР, ІБ, ШРБ та ФКХ (рис. 12.3).

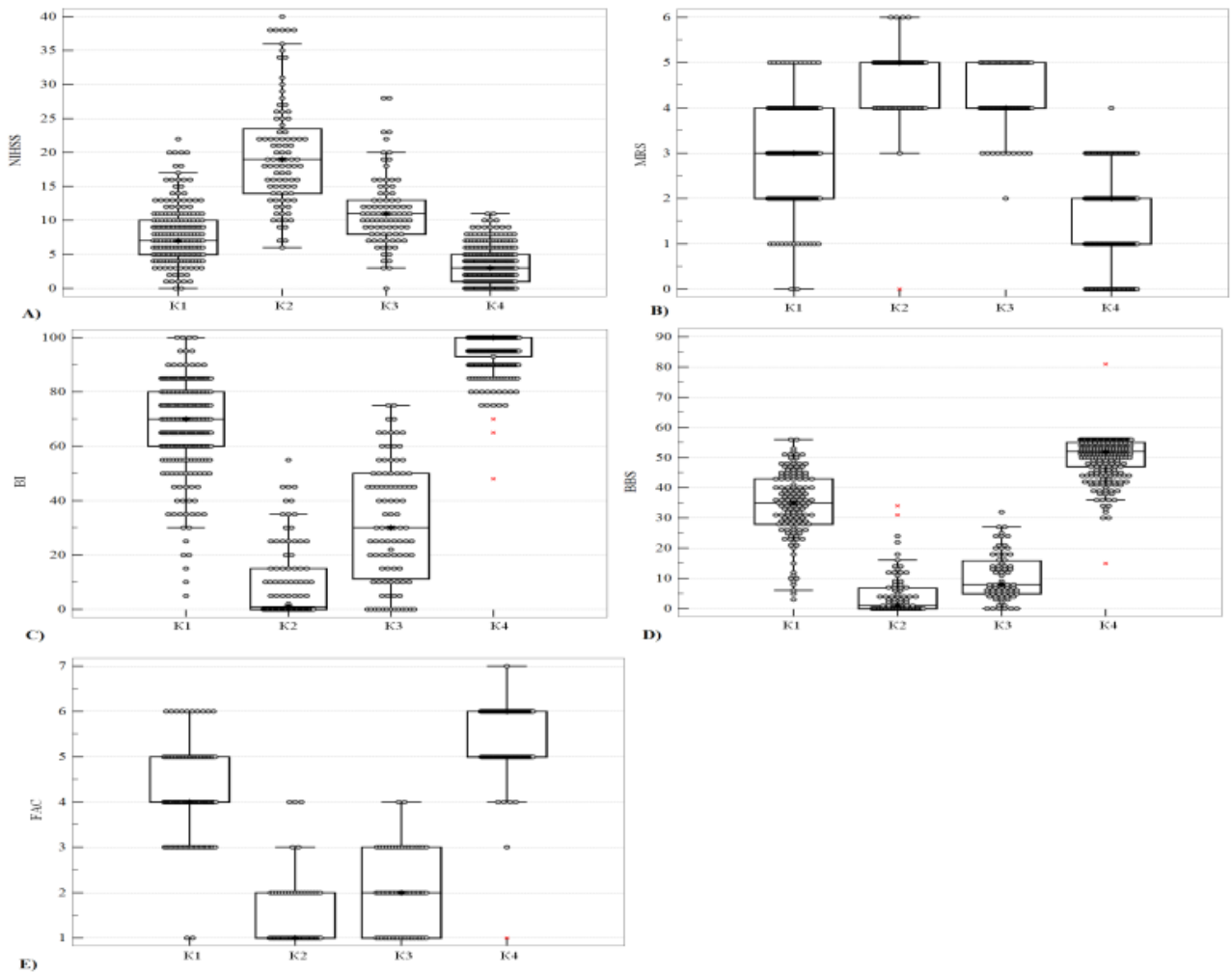


Рисунок 12.3. Оцінки за NIHSS (A), мШР (B), ІБ (C), ШРБ (D) та ФКХ (E) у чотирьох визначених кластерах.

Примітка. Наведені медіани, межі першого та третього кватилів, мінімальне та максимальне значення показника.

За цими показниками після лікування в ІЦ стан пацієнтів, які були віднесені до кластеру К4, був найкращим ($p < 0,05$ за критерієм Данна). Стан пацієнтів, які були розподілені до кластеру К1, був невеликою мірою, але статистично значуще ($p < 0,05$ за критерієм Данна) гіршим у порівнянні з кластером К4. У свою чергу, стан пацієнтів, які потрапили до кластерів К2 та К3, виявився набагато гіршим, ніж осіб з кластера К4, і ці відмінності також були статистично значущими.

До другої групи показників можна віднести оцінки за MMSE та MoCA. Ці показники також мають статистично значущі ($p < 0,001$ за критерієм Крускала-Уолліса) відмінності у чотирьох визначених кластерах, але при попарному порівнянні дають дещо відмінні характеристики кластерів (рис. 12.4).

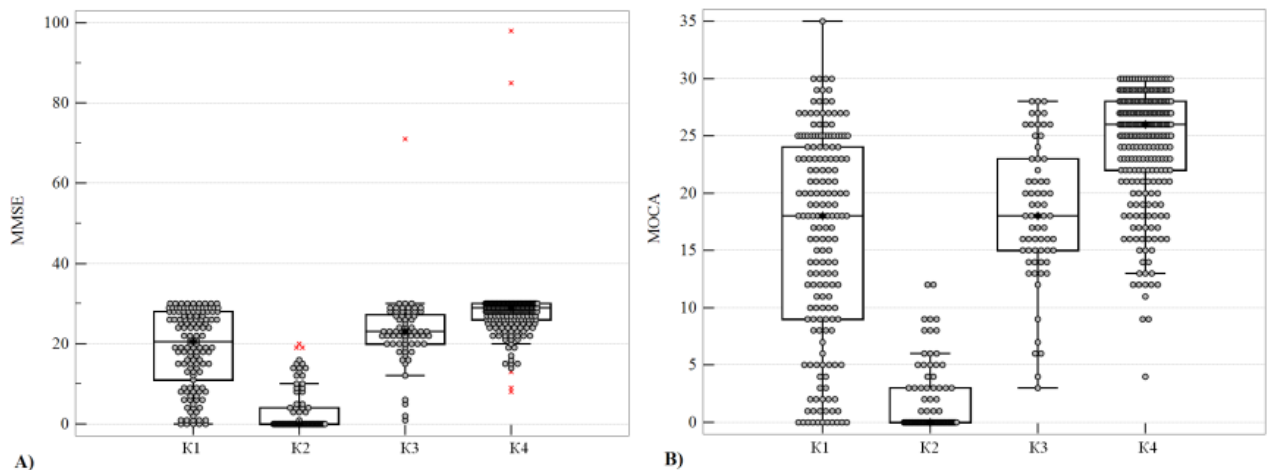


Рисунок 12.4. Значення показників MMSE (А) та МОСА (В) у чотирьох кластерах.

Примітка. Наведені медіани, межі першого та третього кватилів, мінімальне та максимальне значення показника.

За цими показниками найкращий стан після лікування в ІЦ, знову ж таки, мали пацієнти з кластера К4 ($p < 0,05$ за критерієм Данна), тоді як результати лікування пацієнтів, які були віднесені до кластерів К1 та К3 були суттєво гіршими, а пацієнтів, які потрапили до кластеру К2, – найгіршими у порівнянні з кластером К4. Усі виявлені відмінності були статистично значущими ($p < 0,05$ за критерієм Данна).

Зрештою до третьої групи показників можна віднести оцінки за субшкалами HADS для оцінювання проявів ПІД та ПІТР (HADS-D та HADS-A відповідно), які також мають статистично значущі ($p < 0,001$ за критерієм Крускала-Уолліса) відмінності у чотирьох кластерах. Проте попарне порівняння свідчило лише про те, що пацієнти, які були віднесені до кластера К4, мають значно кращі ($p < 0,05$ за критерієм Данна) оцінки стану після лікування в ІЦ, ніж пацієнти, які були віднесені до трьох інших кластерів (рис. 12.5).

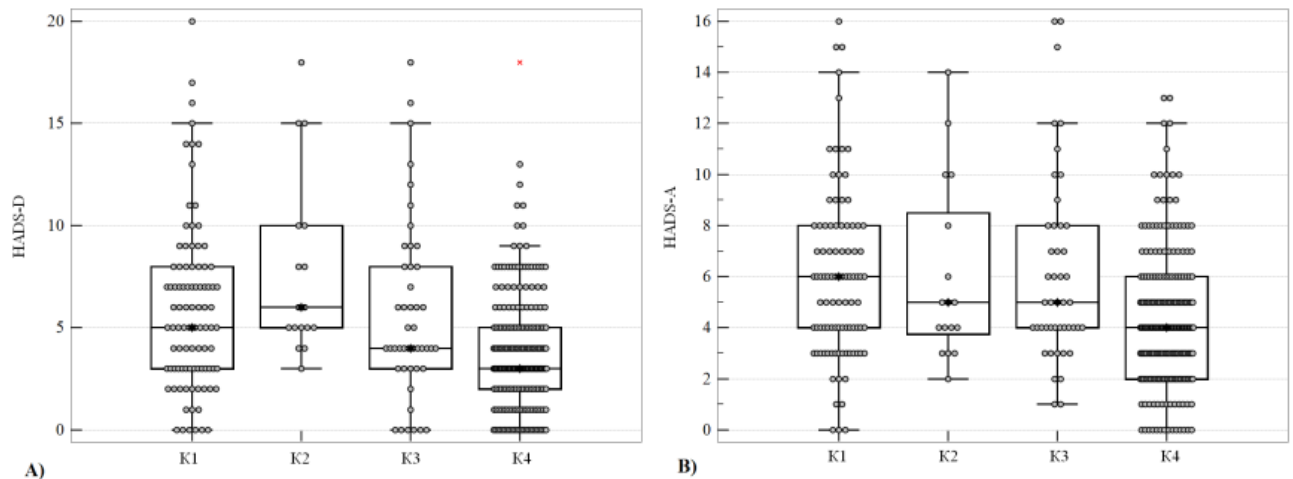


Рисунок 12.5. Значення показників HADS-D (А) та HADS-A (В) у чотирьох кластерах.

Примітка. Наведені медіани, межі першого та третього кватилів, мінімальне та максимальне значення показника.

Описаний підхід ілюструють два клінічні випадки пацієнта К., 67 років, та пацієнта М., 64 років, які були госпіталізовані в ІЦ у ранньому підгострому періоді ІМІ помірної тяжкості у басейні правої СМА, мали схожі оцінки за основними шкалами після госпіталізації в ІЦ і схожу тривалість перебування в ІЦ (26 днів та 29 днів відповідно). Обидва пацієнти отримали лікування, згідно з галузевими стандартами та клінічними маршрутами ІЦ, що включало первинне обстеження, призначення комплексної вторинної профілактики, досягнення контролю СФР (АГ, гіперліпідемії), профілактику та лікування ускладнень та інтенсивну

міждисциплінарну реабілітацію, але при цьому динаміка та ступінь неврологічного, функціонального та когнітивного відновлення у пацієнта К. та пацієнта М. суттєво відрізнялись (на відміну від пацієнта М. у пацієнта К. перед випискою з ІЦ документоване відновлення мобільності, рівноваги та самостійної ходьби, а також суттєве поліпшення щоденної базової активності та повсякденної життєдіяльності до рівня незалежності від сторонньої допомоги), тому, відповідно до оцінок перед випискою з ІЦ, за результатами лікування пацієнт К був віднесений до К4, а пацієнт М. – до К2 (табл. 12.1). Використання такого підходу дозволяє аналізувати особливості перебігу захворювання та тактики лікувальних заходів, визначаючи провісники потрапляння пацієнта у той чи інший кластер і модифіковані чинники ризику потрапляння у кластери К2 чи К3 з гіршими результатами лікування.

Таблиця 12.1

Інструмент	Пацієнт К.		Пацієнт М.	
	Після госпіталізації	Перед випискою	Після госпіталізації	Перед випискою
NIHSS	13	6	12	9
мШР	4	2	4	4
ІБ	25	85	20	40
ШРБ	8	46	10	28
ФКХ	1	5	1	3
MMSE	21	27	22	26
МОСА	15	24	16	23
HADS-D	-	4	-	5
HADS-A	-	2	-	9

Отже, у цьому дослідженні була продемонстрована можливість та запропонований спосіб інтегрального оцінювання результату лікування пацієнтів, який ґрунтується на сукупності дев'яти оцінок впливу МІ на структуру/функції, базову щоденну активність та повсякденну життєдіяльність. Нами було встановлено, що на підставі сукупності оцінок за допомогою відповідних засобів

(оціночних шкал та індексів) оптимальним є розподіл пацієнтів за результатами лікування в ІЦ на чотири групи і подальше збільшення числа груп не має суттєвих переваг. Узагальнюючи результати якісного аналізу показників, можна зазначити, що за інтегральною оцінкою пацієнти, які були віднесені до К4 мали найкращі результати лікування, пацієнти з К1 – хороші результати лікування, а пацієнти з кластерів К3 та К2 – погані та дуже погані результати лікування в ІЦ.

Попри зрозумілу потребу у системах інтегрованої оцінки стану пацієнтів після МІ, їх розробка та впровадження у наукові дослідження та клінічну практику досі перебуває на початковій стадії. Це зумовлено низкою чинників, зокрема технічною складністю збору даних, які мають надходити від представників різних професій (лікарі, фізичні терапевти, ерготерапевти, психологи) і труднощами їх аналізу та інтерпретації. Ці перешкоди у нашому дослідженні були подолані за рахунок тісної взаємодії між членами міждисциплінарної команди ІЦ та завдяки використанню електронних форм медичних документів і бази даних. Крім того, ми переконалися у необхідності мати обмежений набір шкал, який дає необхідну і достатню інформацію, щоб оцінювати ключові аспекти відновлення пацієнта у повсякденній роботі. Поєднання зусиль різних фахівців дозволило зібрати досить повний набір даних і використовувати його для спільних цілей.

Висновки до розділу 12:

1. Шляхом аналізу клінічних даних вибірки дослідження (N=852) на основі нейронних мереж Кохонена була побудована модель, що дозволяє інтегрально оцінити стан пацієнта з МІ після стаціонарного лікування у багатовимірному просторі і, відповідно до інтегральної оцінки, розподілити пацієнтів за результатами лікування на чотири групи (кластера).
2. Показниками, які мають найбільше значення для інтегральної характеристики стану пацієнта та результатів стаціонарного лікування в ІЦ, виявились NIHSS, мШР, ІБ, ШРБ та ФКХ, що дає підстави рекомендувати

саме ці оціночні шкали в якості основного набору інструментів для оцінювання стану (неврологічний дефіцит та функціональна спроможність) та ступеня відновлення у пацієнтів з МІ для використання наукових дослідженнях та широкій клінічній практиці.

3. Крім зазначеного вище основного набору інструментів, з метою комплексного оцінювання доцільно використовувати MMSE, MoCA (ПКП), HADS-D та HADS-A (постінсультні афективні порушення).
4. Необхідні подальші дослідження для визначення основних провісників потрапляння пацієнта у групи (кластери) з поганим станом та недостатнім відновленням, що може сприяти оптимізації лікувальних заходів та поліпшенню прогнозу пацієнтів після МІ.

Результати досліджень цього розділу представлені в 1 публікації [24].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

МІ є поширеним захворюванням, яке призводить до тяжких медико-соціальних наслідків та великих економічних втрат [13, 35, 127, 200]. Якщо ситуація з профілактикою та лікуванням МІ суттєво не поліпшиться, тягар МІ протягом найближчих десятиріч буде зростати [10, 36, 179]. МІ є другою причиною смерті та провідною причиною набуті інвалідності серед дорослих людей в усьому світі [76, 118, 128, 330]. У європейських країнах МІ також посідає друге місце серед найчастіших причин смерті та залишається головною причиною набуті стійкої інвалідності [41, 59, 332]. Тягар МІ є непропорційно вищим у країнах з низьким та середнім рівнем доходів населення [143]. У таких країнах МІ є не тільки гострою медико-соціальною проблемою, але і серйозним викликом для систем охорони здоров'я та загрозою для успішного економічного розвитку, що обумовлює гостру потребу у підвищенні якості допомоги [9, 190, 272]. Україна належить до групи країн з дуже високим рівнем захворюваності на МІ та смертності від МІ [13, 146, 200].

У сучасних класифікаціях виокремлюють два основних типи МІ: ІМІ та геморагічний МІ, що включає ВМК та субарахноїдальний крововилив [37, 297]. МІ є гетерогенним захворюванням, і наслідки МІ у різних пацієнтів можуть бути дуже відмінними. При легких МІ у більшості випадків вже через кілька тижнів повністю відсутні або наявні лише легкі обмеження повсякденної життєдіяльності, тоді як пацієнти, які постраждали від дуже тяжких МІ, часто залишаються залежними від сторонньої допомоги навіть після тривалої реабілітації. Вплив МІ на повсякденну життєдіяльність осіб, які вижили, великою мірою залежать від локалізації та тяжкості ураження головного мозку, отриманого лікування, ступеня відновлення порушених функцій, психологічних особливостей пацієнта, преморбідного стану його здоров'я та контекстних факторів середовища [5, 327]. Відновлення після інсульту є складним біологічним процесом, на темп та траєкторію якого мають

вплив чимало чинників [129]. У більшості випадків зменшення неврологічного дефіциту здебільшого спостерігається протягом перших 3-6 місяців після МІ, оскільки протягом цього періоду у головному мозку відбуваються активні процеси нейрональної пластичності та структурної реорганізації [61, 93, 303, 363].

Зважаючи на великі медико-соціальні виклики та значний економічний тягар, що пов'язані з МІ, визначення оптимальної моделі допомоги має велике значення як для самих пацієнтів, так і для осіб, які забезпечують догляд за ними, та громад [262]. Якісна медична допомога може зменшити тяжкість наслідків інсульту (летальність, інвалідність, витрати), але оптимальна організація інсультної допомоги у лікарні остаточно не визначена [323]. Госпіталізація в ПБ, де лікування гострого МІ поєднується з ранньою комплексною вторинною профілактикою, кваліфікованим сестринським доглядом і інтенсивною міждисциплінарною реабілітацією, асоціюється зі зменшенням летальності та інвалідності, відтак ПБ можуть вважатися однією з найкращих моделей організації стаціонарного лікування пацієнтів з МІ [71, 80]. Разом з тим, оскільки більшість досліджень лікування МІ в умовах ПБ були проведені в країнах з високим рівнем доходів населення і відмінними від української системами охорони здоров'я, результати багатьох досліджень були неоднозначними, а даних з країн Східної Європи поки мало, для успішного вирішення цієї проблеми в Україні необхідні подальші дослідження [184].

Дослідження було проведене в ІЦ, що є стаціонарним підрозділом багатопрофільної університетської лікарні – медичного центру "Універсальна клініка «Оберіг»". ІЦ був створений і функціонує відповідно до принципів ПБ. Допомогу пацієнтам ІЦ надає мультидисциплінарна команда фахівців, що складається з лікарів, медичних сестер, фізичних терапевтів, ерготерапевтів, логопедів та психологів. Діагностичні та лікувальні заходи в ІЦ проводяться згідно галузевими стандартами в сфері охорони здоров'я та рекомендаціями адаптованих вітчизняних та провідних закордонних клінічних настанов. Обов'язкові складові

медичної допомоги пацієнтам ІЦ включають огляд лікаря-невропатолога, первинне оцінювання медичною сестрою, фізичним терапевтом, ерготерапевтом та логопедом.

У кожного пацієнта було проведене відповідне первинне обстеження, що включало нейровізуалізацію (МСКТ та/або МРТ), візуалізацію церебральних артерій (МСКТА або МРА), реєстрацію ЕКГ у 12 відведеннях та, у разі потреби, тривалий моніторинг ЕКГ), трансторакальну ехокардіографію та набір лабораторних досліджень, а також, за необхідності, дослідження цереброспінальної рідини, трансезофагеальну ехокардіографію, церебральну катетерну ангиографію, лабораторні тести для виявлення системних захворювань сполучної тканини, інфекційних хвороб, вроджених та набутих тромбофілій та генетичних захворювань. Усі учасники дослідження були оглянуті кардіологом та, у разі відповідних показань, іншими фахівцями. На підставі анамнезу, неврологічного огляду та результатів додаткових досліджень згідно з даними літератури та запропонованим клініко-діагностичним алгоритмом був визначений етіологічний підтип ІМІ, сформована стратегія лікування та вторинної профілактики. Якщо стан пацієнта був стабільним, не пізніше 48 годин з моменту госпіталізації розпочиналась міждисциплінарна реабілітація за участі фізичних терапевтів, ерготерапевтів та логопедів. Реабілітаційні заходи здійснювались відповідно до спільно визначених цілей і характеризувались великим обсягом (як правило, не менше 30 хвилин на день кожного з видів сесій, яких потребував пацієнт). Пацієнти, які не мали протипоказань, отримували до 3 години реабілітаційних сесій 5 днів на тиждень.

Критеріями включення до дослідження були клінічний діагноз МІ з інтрапаренхіматозним ураженням, що був підтверджений результатами нейровізуалізації, госпіталізація в ІЦ у 2010 – 2018 рр., достатній обсяг даних пацієнта у базі даних (госпітальний реєстр).

Критеріями виключення з дослідження були тривалість перебування в ІЦ менше 3 діб, субарахноїдальний крововилив внаслідок розриву аневризми або тяжкі супутні захворювання, що істотно впливали на тактику та результати лікування (зокрема пізні стадії злоякісних новоутворень з віддаленими метастазами, термінальна стадія ниркової недостатності, гострі та хронічні гематологічні захворювання, незрошені переломи кісток, контрактури, ампутації, кахексія, інфекційний ендокардит, сепсис), а також реваскуляризаційні втручання (тромболітична терапія або механічна тромбектомія) у пацієнтів з ІМІ або потреба у відкритому хірургічному втручанні (видалення ВМК або декомпресійна краніотомія), тривала штучна вентиляція легень або смерть пацієнта в ІЦ.

Певний набір даних кожного пацієнта його лікуючий лікар вносив у спеціально створену базу даних. Ці показники включали вік та стать пацієнта, тип та підтип МІ, локалізацію інфаркту мозку, оцінку за мШР перед останнім МІ, СФР (АГ, ФП, ЦД, гіперліпідемія, МІ в анамнезі, куріння, зловживання алкоголем, ожиріння), а також окремі види неврологічних порушень на момент госпіталізації (пригнічення свідомості, правобічний геміпарез, лівобічний геміпарез, афазія, геміанопсія, гемігіпестезія, дисфагія, атаксія). Під час первинного оцінювання пацієнтів після госпіталізації в ІЦ та під час прикінцевого оцінювання перед випискою з ІЦ використовувався набір сучасних інсультних шкал, що дозволяють кількісно оцінити тяжкість неврологічного дефіциту (NIHSS), порушення базової щоденної активності (ІБ), обмеження життєдіяльності та ступінь залежності від сторонньої допомоги (мШР), мобільність (RMI), функцію ходьби (ФКХ), рівновагу (ШРБ), а також шкал, які дозволяють провести скринінг та оцінити тяжкість когнітивних порушень (MMSE, MoCA) та афективних порушень (HADS, PHQ-9). Крім того, до бази даних були внесені результати набору лабораторних досліджень після госпіталізації (число лейкоцитів у крові, ШОЕ, рівень креатиніну, СРБ, НbA1c, ЗХ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ).

На основі клініко-інструментальних та лабораторних даних усі пацієнти за патофізіологічним типом МІ були віднесені до ІМІ або до ВМК. Пацієнти з ІМІ відповідно до найбільш імовірної причини судинного ураження головного мозку за допомогою розробленого нами алгоритму були розподілені на чотири основні етіопатогенетичні підтипи: АТ, КЕ, ЛА та ІН (ІМІ іншої встановленої чи невстановленої етіології) [15, 22, 31].

Статистичний аналіз результатів дослідження проводився з використанням пакету MedCalc v. 19.6.4 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium, 2021) та EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). При проведенні аналізу даних якісні змінні були виражені через абсолютну частоту та відсотки. Оскільки розподіл кількісних показників виявився відмінним від нормального, центральну тенденцію та дисперсію відображували за допомогою медіани та МКІ (проміжок між першим та третім квантилями). В разі необхідності для оцінки також був розрахований 95% ДІ. Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак на ризик визначених кінцевих точок були використані метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. Вплив факторних ознак оцінено за величиною показника ВШ, для яких був розрахований 95% ДІ. Після проведення однофакторного аналізу визначеного набору чинників для відбору мінімального набору факторів, пов'язаних з ризиком «випадку», при побудові багатофакторних моделей прогнозування було використано метод покрокового відкидання/додавання ознак (Stepwise). Для визначення інтегральної оцінки стану пацієнтів були використані методи кластерного аналізу, при цьому кластеризація характеристик пацієнтів проводилася у 9-ти вимірному просторі ознак, а для вирішення задач кластеризації використовували нейронні мережі Кохонена. Нейромережевий аналіз проводився в пакеті Statistica Neural Networks v.4.0 C (StatSoft Inc., 1996-1999 p.p.).

У вибірку дослідження були включені 852 пацієнти віком від 20 до 95 років (медіана 66,7 років, МКІ 57,7 – 75,0 років). Серед учасників дослідження були 364

(42,7%) жінок і 488 (57,3%) чоловіків. Для жінок медіана віку становила 71,4 років (МКІ 62,1 – 77,9 років), тоді як для чоловіків вона була меншою – 63,9 років (МКІ 55,1 – 72,2 років), і ці відмінності виявилися статистично значущими ($p < 0,001$). Серед учасників дослідження було 163 (19,1%) пацієнтів з ВМК і 689 (80,9%) пацієнтів з ІМІ. Серед 689 пацієнтів з діагнозом ІМІ 286 (41,5%) випадки були віднесені до АТ, 303 (44,0%) – до КЕ, 39 (5,6%) – до ЛА і 61 (8,9%) – до ІН підтипу. Частота ІН підтипу ІМІ у нашому дослідженні була суттєво нижчою, ніж частота криптогенних ІМІ в інших дослідженнях з використанням подібних причинних класифікацій ІМІ (від 10 до 40%). Серед 689 ІМІ у 283 (41,2%) випадках був діагностований інфаркт мозку у басейні правої ВСА, у 264 (38,4%) – у басейні лівої ВСА, у 108 (15,7%) – у вертебробазилярному басейні і у 34 (4,7%) – у різних судинних басейнах (клінічні та/або нейровізуалізаційні ознаки ураження обох каротидних або каротидного та вертебробазилярного басейну).

Загальна оцінка за NIHSS після госпіталізації у учасників дослідження варіювала від 1 балів до 39 балів (медіана 11 балів, МКІ 6 – 18 балів). Більшість учасників дослідження 605 (71%) на момент госпіталізації в ІЦ мали МІ помірної тяжкості (NIHSS = 6-13 балів) або тяжкий МІ (NIHSS = 14-20 балів), в той час як частка легких МІ (NIHSS = 0-5 балів) та дуже тяжких МІ (NIHSS >20 балів) була значно меншою (17% та 12%, відповідно). Стосовно базової щоденної активності, загальна оцінка ІБ у учасників дослідження після госпіталізації варіювала від 0 до 100 балів (медіана 35 балів, МКІ 5 – 75 балів). Відповідно до ступеня обмежень повсякденної життєдіяльності, оцінка за мШР у вибірці дослідження варіювала від 0-1 до 5 балів (медіана 4 бали, МКІ 3 – 5 балів). При оцінюванні за мШР після госпіталізації в ІЦ 68 (8,0%) пацієнтів мали оцінку 0-1 бал, 95 (11,1%) – оцінку 2 бали, 109 (12,8%) – оцінку 3 бали, 223 (26,2%) – 4 бали і 357 (41,9%) – оцінку 5 балів. Оцінки за ФКХ після госпіталізації варіювали від 1 до 6 балів, зокрема 371 (43,6%) учасник дослідження мав оцінку 1 бал, 216 (25,4%) учасників – 2 бали, 124 (14,6%) учасники – 3 бали, 37 (4,3%) учасників – 4 бали, 70 (8,2%) учасників – 5

балів і 63 (7,4%) учасники – 6 балів. Отже ходити без сторонньої допомоги після госпіталізації в ІЦ могли лише 133 (15,6%) учасники дослідження.

Популяція дослідження характеризувалася високою поширеністю СФР. Зокрема 721 (84,6%) пацієнт страждав на АГ, у 248 (29,1%) учасників був встановлений діагноз ЦД, у 307 (36,%) пацієнтів була діагностована ФП, 268 (31,4%) осіб мали ожиріння, 139 (16,3%) пацієнтів зловживали алкоголем, 122 (14,3%) пацієнти були активними курцями, у 206 (24,2%) учасників були МІ в анамнезі. Більшість (57,2%) досліджених пацієнтів мала одночасно два-три СФР.

Результати аналізу час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ свідчили, що 168 (19,7%) пацієнтів були госпіталізовані протягом найгострішого періоду (0-24 години з моменту появи перших проявів МІ), 165 (19,4%) – протягом гострого періоду МІ (1-7 днів від появи симптомів МІ), 288 (33,8%) – впродовж раннього підгострого періоду (з 8 по 90 день від розрахункової дати захворювання), 86 (10,1%) – протягом пізнього підгострого періоду (91-180 днів від розрахункової дати захворювання) і 146 (17,2%) пацієнтів – у віддаленому періоді (понад 180 днів від розрахункової дати захворювання). В цілому, 60,9% учасників дослідження були госпіталізовані до ІЦ впродовж перших 30 днів після МІ, що традиційно вважається гострим періодом МІ. Окремо була проаналізована тривалість перебування учасників дослідження на стаціонарному лікуванні в ІЦ. Результати цього аналізу свідчили, що медіана цього показника становила 23 дні (МКІ 11 – 40 днів). Серед учасників дослідження 17,8% перебували менше 1 тижня, 19,2% – від 8 до 14 діб, 27,0% – від 15 до 30 днів, 21,0% – від 31 до 60 днів, 7,9% – від 61 до 90 днів і 7,0% – понад 90 днів. Встановлено зворотний зв'язок між часом від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ (періодом МІ) та ступенем неврологічного, функціонального та когнітивного відновлення на момент завершення лікування. Втім, незважаючи на гірші середні показники ступеня відновлення у 61,1% пацієнтів, які були госпіталізовані у підгострому та віддаленому періодах МІ, лікувальні заходи дозволили досягти незалежності від сторонньої допомоги (оцінка

за мШР=0-2 бали) у 45,1% пацієнтів у порівнянні з 20,1% після госпіталізації в ІЦ. В результаті проведеного лікування у порівнянні з початковими статистично значуще ($p < 0,05$) зменшились медіани прикінцевих оцінок як за NIHSS, так і за мШР, що свідчить про ефективність впровадженої тактики лікувальних заходів у всіх періодах МІ [16, 21].

Результати дослідження профілю СФР у пацієнтів з різними підтипами ІМІ свідчили, що АГ підтип ІМІ асоціювався з більшою частотою АГ і куріння, чоловічою статтю. КЕ підтип ІМІ асоціювався з старшим віком, жіночою статтю та ФП. При ЛА підтипі ІМІ рівень ЗХ та ХС ЛПНЩ були значно вищими, ніж при інших підтипах ІМІ. Стосовно низки чинників, таких як тривалість АГ чи ЦД, рівень ХС ЛПВЩ, частота ожиріння, ступінь контролю АГ та МІ у батьків, статистично значущих відмінностей в залежності від підтипу ІМІ не виявлено. Вивчення контролю СФР свідчило про його недостатність, зокрема менше третини (31,4%) пацієнтів постійно приймали антигіпертензивні засоби і більш ніж у половини (60,3%) учасників не був досягнутий контроль АГ, понад половина (60,4%) пацієнтів з КЕ підтипом ІМІ не приймали профілактичного лікування пероральними антикоагулянтами, майже чверть (24,7%) продовжували курити, а рекомендований у сучасних клінічних настановах цільовий рівень ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л був документований лише у невеликої частини (16,1%) пацієнтів з ІМІ, які були госпіталізовані в ІЦ у підгострому та віддаленому періодах МІ [15, 31, 32].

Вперше на вітчизняному матеріалі було проведене масштабне ($N=524$) дослідження рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) у різні періоди МІ і аналіз його зв'язків з клініко-демографічними характеристиками пацієнтів, тяжкістю МІ та результатами лікування. Його результати продемонстрували, що поширеність ЦД (включно в вперше виявленим під час лікування в ІЦ) у нашій вибірці сягала майже 40%. Крім того, більш ніж у третини учасників дослідження без діагнозу ЦД був діагностований предіабет (рівень HbA1c від 5,7% до 6,5%), що свідчить про дуже високу частоту дисглікемії. Якщо вищий рівень HbA1c у пацієнтів з ЦД у

порівнянні з пацієнтами без ЦД виглядає цілком логічним, той факт, що майже у 30% учасників нашого дослідження рівень HbA1c був вище 8,0% вказує на те, що контроль ЦД у них був недостатнім. На нашу думку, це вказує на важливу роль ендокринолога у допомозі пацієнтам з МІ. Наше дослідження підтвердило, що визначення рівня HbA1c є відносно простим, надійним і результативним способом як виявлення ЦД, так і оцінки рівня його контролю глікемії у пацієнтів з МІ незалежно від періоду захворювання, тяжкості неврологічного дефіциту та наявності ускладнень. Визначення рівня HbA1c дало можливість вперше встановити діагноз ЦД 2 типу більш ніж у 4% і констатувати недостатній контроль ЦД у 49% наших пацієнтів з попередньо встановленим діагнозом ЦД (HbA1c>7,0%). У досліджених пацієнтів з ІМІ у порівнянні з пацієнтами з ВМК частота ЦД виявилась вдвічі вищою, але причини цих відмінностей не до кінця зрозумілі. Пацієнти з ЦД мають особливу схильність до розвитку метаболічного синдрому та/або діабетичної нефропатії, і на момент розвитку МІ у багатьох пацієнтів з ЦД має місце не тільки АГ, але й значна дисліпідемія, що сприяє прогресуючому атеросклеротичному ураженню церебральних судин, які мають більш тісний зв'язок з ІМІ. Таке ж саме пояснення, імовірно, має дещо вищий рівень HbA1c, виявлений нами при АТ підтипі ІМІ у порівнянні з іншими його підтипами. Крім того, вищий початковий рівень HbA1c мав статистично значущий прямий зв'язок з тяжкістю обмежень повсякденної життєдіяльності перед випискою з ІЦ (оцінка за мШР) [26].

У досить великій групі (N=360) пацієнтів з МІ у різні періоди захворювання вперше був проведений аналіз показників рШКФ, яку визначали за формулою СКД-ЕРІ на момент госпіталізації, а також аналіз зв'язків між помірною чи тяжкою ренальною дисфункцією (рШКФ<60 мл/хв./1,73 м²) та часом від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ, а також низкою клініко-демографічних характеристик пацієнтів з МІ. Результати цього дослідження продемонстрували високу частоту зниження рШКФ у пацієнтів з МІ: у популяції дослідження

нормальна швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ ≥ 90 мл/хв./1,73 м²), була документована менш ніж у половині (45,0%) випадків. Водночас у 32,2% учасників дослідження було виявлене легке зниження, а у 22,8% пацієнтів – помірне чи тяжке зниження рШКФ, що відповідає 3-5 стадіям ХХН й асоціюється з гіршим функціональним відновленням, зокрема з вищим ризиком недостатнього поліпшення базової щоденної активності (різниця між початковою та прикінцевою оцінками за ІБ у ≥ 50 балів або оцінка за ІБ перед випискою ≥ 85 балів). Відсутність статистично значущого зв'язку між ступенем зниження рШКФ та періодом МІ дозволяє вважати гостре ураження нирок у наших пацієнтів малоімовірним. Ми не виявили статистично значущих відмінностей у рШКФ в залежності від типу МІ, однак у пацієнтів з ІМІ була виявлена асоціація ренальної дисфункції з КЕ його підтипом. Насправді, більшість пацієнтів з такими захворюваннями, як ФП чи ХХН, є літніми людьми зі значною кількістю супутніх захворювань та СФР, таких як АГ, ЦД та гіперліпідемія. Усі ці захворювання є хронічними і потенціюють прогресування одне одного, збільшуючи загальний ризик нових судинних подій та смерті. Більше того, ФП і ХХН, ймовірно, можуть розглядатися як сурогатний маркер немічності, поганого загального стану здоров'я і високого ризику судинних подій. Результати багатофакторного аналізу даних нашого дослідження свідчили, що незалежними провісниками нижчої рШКФ є старший вік пацієнта, чоловіча стать та наявність АГ. Між ХХН та цереброваскулярними захворюваннями існує складний взаємозв'язок, пов'язаний з тим, що нирки та головний мозок мають багато спільного з точки зору судинної організації. Крім того, зважаючи на велику потребу у кровопостачанні і схожі механізми авторегуляції кровоплину, ці органи, ймовірно, є вразливими для схожих чинників, таких як вік та АГ. Поряд з традиційними чинниками, що обумовлюють взаємозв'язок між ХХН та МІ, є низка додаткових чинників, які можуть сприяти судинним ураженням головного мозку, зокрема ендотеліальна дисфункція, кальцифікація судин, втрата еластину мембранами артеріол, хронічне запалення, порушення цілісності

гематоенцефалічного бар'єру, хронічна анемія, значні коливання артеріального тиску, порушення функції тромбоцитів та церебральні мікрогеморагії. Результати дослідження рШКФ свідчать про важливість визначення цього показника і врахування його при виборі лікарських засобів у пацієнтів з МІ [29].

Вперше у великої групи пацієнтів (N=502) з МІ були проведені визначення ліпідного профілю пацієнтів після госпіталізації в ІЦ з використанням прямих методів визначення рівня фракцій ХС та обчисленням рівня ХС не-ЛПВЩ. Аналіз зв'язків між рівнем основних фракцій ліпопротеїнів та низкою клініко-демографічних характеристик свідчив про вищі рівні ЗХ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ у пацієнтів з ЛА та іншим підтипами ІМІ, високу поширеність підвищеного рівня ХС ЛПНЩ та ХС-неЛПВЩ поряд з низьким рівнем ХС ЛПВЩ у пацієнтів з ІМІ пізніше 30 днів від початку захворювання, а також вищі рівні ЗХ, ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ у жінок та осіб з ожирінням, пацієнтів без ФП, МІ в анамнезі чи ЦД. Крім того, встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ЗХ та обмеженнями життєдіяльності (оцінка за мШР \geq 2 балів) перед випискою з ІЦ. Отримані нами результати вказують на те, що в абсолютної більшості (83,9%) учасників нашого дослідження на момент госпіталізації в ІЦ зберігались гіперхолестеринемія та дисліпідемія. Отже, у дослідженій популяції пацієнтів після МІ, які характеризуються високим ризиком нових судинних подій, були недостатньо використані можливості вторинної профілактики, які надає гіполіпідемічна терапія з досягненням цільових рівнів основних фракцій ліпопротеїнів, зокрема концентрації ХС ЛПНЩ $<1,8$ ммоль/л [33].

Результати дослідження частоти неврологічних та соматичних ускладнень у пацієнтів з МІ у різні періоди захворювання вказують на те, що до госпіталізації в ІЦ ускладнення були документовані більш ніж у половини вибірки, понад третина пацієнтів мала соматичні ускладнення, і близько 10% осіб мали більше одного ускладнення. Така висока частота ускладнень вказує на важливість багатопрофесійного підходу до надання допомоги пацієнтам з МІ, а також

підкреслює необхідність приділяти належну увагу профілактиці, ранній діагностиці та лікуванню ускладнень від моменту госпіталізації і впродовж усього періоду перебування у лікарні. Ми дійшли висновку, що вищий ризик нових ускладнень протягом стаціонарного лікування асоціюється з тяжчими МІ (більша сума балів за NIHSS) та більш значними обмеженнями життєдіяльності (вища оцінка за мШР) після шпиталізації, а також довшим періодом від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ. Незалежним предиктором соматичних ускладнень впродовж стаціонарного лікування у нашому дослідженні виявився КЕ підтип ІМІ, який має тісний зв'язок з ФП. Це підкреслює важливість як визначення підтипу ІМІ, так і тривалого моніторингу серцевого ритму з метою скринінгу щодо пароксизмальної форми ФП. Висока частота уроінфекцій у пацієнтів з МІ, яка була виявлена у нашому дослідженні, свідчить про необхідність приділяти більше уваги їх профілактиці, зокрема у разі наявності сечового катетера слід щоденно переглядати потребу у його подальшому використанні і намагатися видалити його якомога раніше. Поряд з цим, у нашому дослідженні також було встановлено, що наявність таких ускладнень, як пневмонія чи ВТЕ до госпіталізації в ІЦ, є незалежним провісником розвитку нових ускладнень такого ж типу впродовж перебування в ІЦ. Несприятлива прогностична роль пневмонії, яка розвинулася до госпіталізації в ІЦ, імовірно, обумовлена збереженням у пацієнта чинників ризику пневмонії, таких як дисфагія чи імуносупресія. Аналогічно вищий ризик ВТЕ під час стаціонарного лікування може бути пов'язаний як збереженням попередніх чинників ризику цього грізного ускладнення, так впливом вже існуючих у венозній системі пацієнта тромботичних мас. У пацієнтів з МІ, зокрема у разі КЕ підтипу ІМІ, значної залежності від сторонньої допомоги, старшого віку та великої затримки з госпіталізацією до ІЦ, поряд з уважним фізичним оглядом може бути доцільним проведення на початку стаціонарного лікування більш ретельного обстеження, яке включає додаткові дослідження для виявлення соматичних ускладнень, такі як МСКТ органів грудної клітки з контрастним підсиленням та ультразвукове

дослідження вен нижніх кінцівок. Частота нових неврологічних та соматичних ускладнень, які спостерігались у пацієнтів впродовж їх перебування в ПБ, була значно нижчою, ніж діагностованих на момент госпіталізації (20,6% у порівнянні з 9,3% та 35,6% у порівнянні з 19,1%, відповідно), що ілюструє переваги запровадженої в ІЦ тактики лікувальних заходів. В цілому, ефективність інсультних блоків, поміж іншим, обумовлена більш успішною профілактикою, раннім виявленням та правильним лікуванням ускладнень [17, 131].

Аналіз результатів скринінгу щодо ППКП свідчив про високу частоту ППКП як після госпіталізації, так і перед випискою з ІЦ (частота помірно тяжких чи тяжких ППКП, згідно з загальною оцінкою за MMSE, становила 60,2% та 48,1%, а згідно з загальною оцінкою за MoCA – 89,2% та 81,2% відповідно). Лише приблизно у 10% учасників нашого дослідження результати скринінгу виявились негативними за обома цими шкалами. Практично у всіх випадках, коли результати початкового скринінгу щодо ППКП були негативними, вони залишались негативними і наприкінці стаціонарного лікування в ІЦ, що свідчить про відсутність негативного впливу впровадженої тактики лікувальних заходів на когнітивні функції пацієнтів з МІ. Водночас у невеликої частини пацієнтів, які мали ознаки ППКП після госпіталізації, оцінки перед випискою з ІЦ були у нормальних межах (12,1% випадків при оцінюванні за MMSE та 11,0% випадків при оцінюванні за допомогою MoCA). Майже у половини (47,5%) пацієнтів, які, згідно з оцінками за MMSE, на початку лікування мали помірно тяжкі ППКП, результати прикінцевого скринінгу виявились негативними. Статистично значуще підвищення загальних оцінок за обома цими шкалами свідчить про позитивний вплив лікування в ІЦ на стан когнітивних функцій пацієнтів з МІ у різні періоди захворювання. Той факт, що майже у 75% пацієнтів з негативними результатами скринінгу щодо ППКП з використанням MMSE скринінг за допомогою MoCA виявився позитивним, підтверджує вищу чутливість останньої шкали у пацієнтів з МІ у різні періоди захворювання. Більше того, оскільки практично у всіх (99,6%) пацієнтів з ППКП

відповідно до MMSE результати скринінгу за допомогою MoCA також виявилися позитивними, проведення скринінгу з використанням більш чутливого інструменту (MoCA) у тих випадках, коли ППКП були виявлені за допомогою MMSE, імовірно, є недоцільним. Наші дані також свідчать про відсутність залежності результату скринінгу щодо ППКП від сторони ураження у пацієнтів з ІМІ у басейні СМА і, відповідно, підтверджують можливість проведення такого скринінгу при ураженні басейнів як правої, так і лівої СМА. Відомо, що ураження лівої (зазвичай домінантної) півкулі головного мозку часто супроводжуються порушеннями мови, які утруднюють виконання тестів на когнітивні функції. Разом з тим, ураження правої гемісфери можуть спричинити значні зорово-просторові когнітивні розлади, які негативно впливають на соціальне функціонування. Крім того, на загальну оцінку впливають як порушення, що спричинені вогнищевими ураженнями, так і загальні ППКП, що включають розлади пам'яті, уваги, виконавчих функцій, гнозису, праксису та інших функцій. Аналіз наших даних продемонстрував, що ППКП були більш тяжкими при ВМК та KE підтипі ІМІ і менш тяжкими при ЛА підтипі ІМІ. Це можна частково пояснити більшим розміром вогнища інфаркту мозку, що зазвичай спостерігається при KE підтипі ІМІ у порівнянні з ЛА підтипом, а також більш вираженими патологічними змінами у паренхімі головного мозку, властивими для пацієнтів з тяжкою АГ (головна причина ВМК) та ФП (провідна причина кардіогенної емболії як причини ІМІ). У цьому контексті виглядає досить логічним виявлений у наших пацієнтів зв'язок помірної сили між оцінками за MMSE і MoCA, з одного боку, та початковою тяжкістю МІ (зворотна залежність) і ступенем обмежень життєдіяльності (пряма залежність), з іншого боку. Незалежними провісниками збереження помірно тяжких чи тяжких ППКП, згідно з оцінкою за MMSE перед випискою з ІЦ, у учасників нашого дослідження були пізня госпіталізація в ІЦ та нижча сума балів за MMSE після госпіталізації. У разі використання MoCA, крім початкової оцінки за цією шкалою, незалежні асоціації з ризиком збереження ППКП мали й інші чинники: АТ підтип ІМІ та старший вік

пацієнта. Такі результати свідчать, що, з одного боку, ці два інструменти дозволяють виявити різні профілі ППКП і є невзаємозамінними, з іншого боку, що впроваджена в ІЦ тактика лікувальних та реабілітаційних заходів має позитивний вплив на профіль когнітивних функцій у пацієнтів з МІ. Виявлення незалежних предикторів дає змогу інформувати пацієнтів та їх родичів щодо прогнозу, а також враховувати ступінь ППКП при виборі реабілітаційних втручань та підготовці пацієнта до виписки зі стаціонару [21, 28].

У частині нашого дослідження, що була присвячена оцінюванню тяжкості та прогнозуванню афективних порушень у пацієнтів після МІ, згідно з результатами однофакторного аналізу, основними чинниками, які збільшують ризик ПД, є старший вік пацієнта, більш тяжкий неврологічний дефіцит, гірший функціональний стан та більш тяжкі ППКП після госпіталізації в ІЦ. Статистично значущого зв'язку з клінічно значущими проявами ПТР перед випискою з ІЦ для жодного з чинників не виявлено. Відповідно до багатфакторного аналізу, ризик ПД (згідно з HADS-D) мав прямий зв'язок з АГ (ВШ 8,5; 95% ДІ 0,9-76,3; $p=0,057$) і зворотний зв'язок з наявністю ожиріння (ВШ 0,23; 95% ДІ 0,05-1,14; $p=0,072$), хоча в обох цих випадках зв'язок не досяг рівня статистичної значущості (рівень $p > 0,05$). При аналізі впливу періоду МІ була виявлена тенденція до збільшення ризику ПД у разі госпіталізації пацієнта в ІЦ пізніше 30 днів від початку захворювання, проте результати багатфакторного аналізу щодо цього показника виявились неоднорідними. Основними провісниками помірної чи тяжкої ПД (відповідно до оцінок за PHQ-9) у нашій вибірці виявились 3 чинники: старший вік пацієнта (ВШ 1,04; 95% ДІ 1,00-1,08, в середньому, на кожен додатковий рік, $p=0,028$), більш тяжкі ППКП відповідно до оцінки за MoCA (ВШ 0,94; 95% ДІ 0,91-0,98, в середньому, при збільшенні оцінки на кожен додатковий бал, $p=0,005$). Слід зазначити, що як і у разі використання шкали HADS, так і при застосуванні PHQ-9, результати однофакторного та багатфакторного аналізу щодо провісників ПД

свідчили про прогностичне значення різних чинників, тому у цій проблемі необхідні подальші дослідження [16, 30].

У дослідженні незалежних провісників недосягнення мети лікування щодо відновлення незалежності від сторонньої допомоги після МІ (згідно з оцінкою за ІБ перед випискою з ІЦ) було продемонстровано, що сильний та незалежний зв'язок з ризиком збереження потреби у сторонній допомозі мали 7 показників: вік пацієнта (ВШ 1,06; 95% ДІ 1,03-1,09, в середньому, на кожен додатковий рік, $p < 0,001$), нижча початкова загальна оцінка за ІБ (ВШ 0,97; 95% ДІ 0,95-0,98, в середньому, при зменшенні оцінки на кожний бал, $p < 0,001$) та за RMI (ВШ 0,80; 95% ДІ 0,71–0,91, $p = 0,001$), наявність дисфагії (ВШ 2,5; 95% ДІ 1,3-4,7, $p = 0,004$), вища початкова оцінка сили рук у відповідному підрозділі NIHSS (ВШ 1,4; 95% ДІ 1,1-1,7, $p < 0,004$), МІ в анамнезі (ВШ 2,8 95% ДІ 1,3-6,2 $p < 0,001$) і більш пізня госпіталізація в ІЦ (після 60 днів від початку захворювання ВШ 2,9; 95% ДІ 1,0–8,8, $p = 0,05$; пізніше 180 днів – ВШ 15,6; 95% ДІ 5,2–46,1, $p < 0,001$) [19, 20, 23].

У разі використання мШР результати багатофакторного аналізу свідчили про незалежний прямий зв'язок ризику неповного функціонального відновлення пацієнтів (оцінка за мШР ≥ 2 бали перед випискою з ІЦ) зі збільшенням загальної оцінки за шкалою NIHSS після госпіталізації в ІЦ (в середньому, ВШ=1,1 на кожен 1 бал загальної оцінки за NIHSS) та більш тривалим періодом від початку захворювання до початку лікування в ІЦ. Поряд з тим, був виявлений незалежний прямий зв'язок ($p < 0,001$) між ризиком залежності від сторонньої допомоги та вищою початковою оцінкою за мШР (в середньому, ВШ=3,3 на кожен 1 бал зростання початкової оцінки шкали).

Аналіз даних досить великої групи пацієнтів (N=764) різного віку, які перебували на стаціонарному лікуванні в ІЦ у підгострому або віддаленому періоді МІ, що призвів до значних обмежень життєдіяльності та потреби у сторонній допомозі, дозволив визначити мінімальний набір чинників, які мали значущі асоціації з ризиком залежності від сторонньої допомоги на момент виписки з ІЦ, а

також розробити прогностичну модель для оцінки імовірності досягнення хорошого результату лікування (відновлення незалежності від сторонньої допомоги, про що свідчила оцінка за мШР=0-2 балів перед випискою). Згідно з результатами багатфакторного аналізу, результати лікування у чоловіків у нашому дослідженні виявились значно кращими, ніж у жінок. Крім того, незалежними предикторами хорошого відновлення функціональної спроможності були більш ранній період МІ та невелика початкова тяжкість обмежень життєдіяльності (оцінка за мШР) після госпіталізації в ІЦ. Розроблена нами прогностична модель має низку істотних переваг. По-перше, вона була розроблена на основі простих та надійних клінічних показників, таких як оцінки за мШР, ІБ та NIHSS. По-друге, вона доводить важливість достатнього обсягу (доз) реабілітації. По-третє, вона демонструє зворотній зв'язок між тривалістю проміжку від початку захворювання до початку реабілітації (періодом інсульту) та імовірністю відновлення незалежності від сторонньої допомоги після курсу стаціонарного лікування, яке включає активну міждисциплінарну реабілітацію. Зрештою, створена нами модель має хорошу чутливість та специфічність ($\geq 75\%$), що є важливою передумовою точної оцінки прогнозу [23, 25].

Результати однофакторного аналізу чинників, що пов'язані з відсутністю відновлення незалежної ходьби після лікування в ІЦ, свідчили про статистично значущий зв'язок ризику збереження потреби у сторонній допомозі при ходьбі з великою групою факторних ознак, зокрема з АТ та КЕ підтипами ІМІ, віком та статтю пацієнта, наявністю ФП, більш тяжкими неврологічним дефіцитом, руховими та когнітивними порушеннями, тяжкими обмеженнями життєдіяльності, а також з підвищеним рівнем маркерів запалення у крові після госпіталізації в ІЦ. Разом з тим, при багатфакторному аналізі були виявлені лише чотири незалежних провісника потреби у сторонній допомозі під час ходьби після лікування в ІЦ. Зокрема ризик недосягнення бажаного функціонального результату лікування щодо самостійної ходьби збільшувався з віком пацієнта (ВШ 1,07; 95 % ДІ 1,03–1,10, в

середньому, на кожен додатковий рік, $p < 0,001$). Статистично значущий та незалежний вплив на ризик не досягти бажаного результату лікування мали початкові оцінки за NIHSS (ВШ 1,15; 95 % ДІ 1,08–1,22, в середньому, при збільшенні загальної оцінки на кожний 1 бал, $p < 0,001$) та за ФКХ (ВШ 0,40; 95% ДІ 0,31–0,52, в середньому, при зменшенні оцінки на кожний 1 бал, $p < 0,001$). Крім того, ризик залежності при ходьбі значно зростав у тих випадках, коли пацієнт був госпіталізований в ІЦ у віддаленому періоді МІ (ВШ 5,7; 95% ДІ 1,9–17,1, $p = 0,002$). Як при однофакторному, так і при багатофакторному аналізі своє прогностичне значення зберегли вік пацієнта і початкова тяжкість неврологічного дефіциту, обумовленого МІ (загальна оцінка за NIHSS). З іншого боку, багатофакторний аналіз продемонстрував незалежний негативний вплив таких чинників, як нижча початкова оцінка за ФКХ та дуже пізній початок інтенсивної міждисциплінарної реабілітації, коли від МІ до шпиталізації в ІЦ минало понад 180 днів [132, 134, 135].

У дослідженні впливу обсягу реабілітаційної допомоги та періоду МІ на відновлення незалежності від сторонньої допомоги у пацієнтів з тяжкими обмеженнями повсякденної життєдіяльності (початкова оцінка за мШР=4-5 балів), в ході багатофакторного аналізу та побудови моделей логістичної регресії було визначено чотири провісники потреби у сторонній допомозі після виписки з ІЦ: ризик у пацієнтів чоловічої статі був нижчим у порівнянні з жінками (ВШ 0,32; 95% ДІ 0,15–0,69, $p = 0,004$), він зростав пропорційно часу від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ (від ВШ 3,5 у разі надходження пацієнта з 15-го до 30-го дня до ВШ 16,6 у випадку госпіталізації у віддаленому періоді МІ) та початковій тяжкості обмежень життєдіяльності (ВШ 4,9, 95% ДІ 2,3–10,1, у середньому, на кожний додатковий бал за мШР, $p = 0,01$). Водночас, імовірність відновлення незалежності від сторонньої допомоги зростала при збільшенні обсягу реабілітації: ВШ недосягнення хорошого результату лікування становило 0,93 (95% ДІ 0,89–0,97) на кожні додаткові 100 хвилин реабілітаційних сесій. Модель логістичної регресії,

побудована на виділеному наборі ознак, виявилася адекватною (χ^2 -квадрат=60,7 при 7 степенях свободи, $p < 0,001$) [16, 27].

Крім зазначеного вище, у нашому дослідженні була продемонстрована можливість та запропонований спосіб інтегрального оцінювання стану пацієнтів з МІ у багатовимірному просторі та ступеня їх відновлення після лікування в ІЦ, який ґрунтується на сукупності оцінок впливу МІ на неврологічні функції, рухову сферу, базову щоденну активність та повсякденну життєдіяльність пацієнта з використанням певного набору оціночних шкал та індексів. Встановлено, що на підставі сукупності оцінок оптимальним є розподіл пацієнтів за результатами лікування в ІЦ на чотири групи (кластери) і подальше збільшення числа груп не має суттєвих переваг. Узагальнюючи результати якісного аналізу показників, можна зазначити, що за інтегральною оцінкою пацієнти, які були віднесені до групи К4 мали найкращі результати лікування, пацієнти з групи К1 – хороші результати лікування, а пацієнти з груп К3 та К2 – погані та дуже погані результати лікування відповідно. Результати цього дослідження підтвердили інформативність використання у пацієнтів з МІ певного набору оціночних інструментів, що включає NIHSS, мШР, ІБ, ШРБ та ФКХ, а також MMSE, MoCA та HADS. Попри зрозумілу потребу у системах інтегрованої оцінки стану пацієнтів після МІ, їх розробка та впровадження у наукові дослідження та клінічну практику досі перебуває на початковій стадії. Це зумовлено кількома причинами, зокрема технічною складністю збору даних, які мають надходити від представників різних професій (лікарі, фізичні терапевти, ерготерапевти, психологи) і труднощами їх аналізу та інтерпретації. Ці перешкоди у нашому дослідженні були подолані за рахунок взаємодії між членами міждисциплінарної команди ІЦ та завдяки використанню електронних форм медичних документів і бази даних. Крім того, ми переконалися у необхідності мати обмежений набір шкал, який дає необхідну і достатню інформацію, щоб оцінювати ключові аспекти відновлення пацієнта у повсякденній

роботі. Поєднання зусиль різних фахівців дозволило зібрати досить повний набір даних і використовувати його для спільних цілей [24].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі проведено теоретичне узагальнення і надано нове вирішення важливої й актуальної проблеми клінічної неврології – поліпшення неврологічного, функціонального та когнітивного відновлення пацієнтів у різні періоди МІ, що ґрунтується на багатовимірному оцінюванні наслідків МІ (неврологічних, функціональних, когнітивних та афективних порушень) та оптимізації тактики лікувальних заходів при стаціонарному лікуванні (зокрема на зменшенні частки ІМІ невстановленої етіології, врахуванні періоду МІ й індивідуально визначених цілей в роботі мультидисциплінарної команди фахівців та визначенні відповідного обсягу інтенсивної реабілітації), що дозволило досягти у 71,3% пацієнтів, які були госпіталізовані в ПБ у гострому періоді МІ, сприятливих ранніх функціональних результатів лікування (мШП=0-3 бали), подібно до показників у гострих інсультних блоках країн з високим рівнем доходів, таким чином підтвердивши можливість організації та успішного функціонування у вітчизняній системі охорони здоров'я ПБ як сучасної моделі комплексної стаціонарної допомоги пацієнтам з МІ.

1. Пацієнти (N=852, медіана віку 66,7 років, 42,7% жінок) з МІ (19,1% ВМК та 80,9% ІМІ), які були госпіталізовані в ПБ протягом найгострішого (19,7%), гострого (19,4%) раннього підгострого (33,8%), пізнього підгострого (10,1%) або віддаленого (17,2%) періоду МІ, характеризуються високою частотою СФР (АГ у 84,6%, ЦД у 29,1%, ФП у 36,% виявлена, ожиріння у 31,4% мали, зловживання алкоголем у 16,3%, активне куріння у 14,3%, МІ в анамнезі у 24,2%), причому у 57,2% пацієнтів документовано два-три СФР одночасно, і значною тяжкістю неврологічного дефіциту: у 71,0% учасників МІ помірної тяжкості (NIHSS=6-13 балів) або тяжкі (NIHSS=14-20 балів) МІ, в той час як частка легких МІ (NIHSS=0-5 балів) є значно меншою (17%). У більшості (68,1%) пацієнтів після госпіталізації спостерігаються тяжкі обмеження повсякденної життєдіяльності (оцінка за мШП=4-5 балів). В результаті проведеного лікування статистично значуще ($p<0,05$)

зменшились медіани прикінцевих оцінок як за NIHSS, так і за мШР у всіх періодах МІ, що свідчить про ефективність тактики лікувальних заходів в ПБ. Встановлено зворотний зв'язок між часом від початку захворювання до госпіталізації в ПБ та ступенем неврологічного, функціонального та когнітивного відновлення на момент завершення лікування, втім, незважаючи на гірші середні показники ступеня відновлення 61,1% пацієнтів, які були госпіталізовані у підгострому та віддаленому періодах, лікувальні заходи в умовах ПБ дозволили досягти незалежності від сторонньої допомоги (оцінка за мШР=0-2 бали) у 45,1% пацієнтів у порівнянні з 20,1% після госпіталізації.

2. Частота етіологічних підтипів ІМІ, згідно з запропонованим алгоритмом, у вибірці становить 40,9% для АГ, 42,7% для КЕ, 7,5% для ЛА та 8,9% для ІН, причому ІН підтип ІМІ у нашому дослідженні встановлювався значно рідше, ніж криптогенний ІМІ в інших дослідженнях з подібними причинними класифікаціями (від 10 до 40%). Профіль СФР вказує на статистично значущі ($p < 0,001$) зв'язки АГ підтипу ІМІ з вищою частотою АГ, активного куріння та чоловічою статтю, КЕ підтипу ІМІ – зі старшим віком пацієнтів, жіночою статтю та наявністю ФП, а ЛА підтипу ІМІ – з гіперліпідемією ($ЗХ > 5,2$ ммоль/л та/або $ХС ЛПНЩ > 2,6$ ммоль/л). Водночас ІН підтип ІМІ у порівнянні з рештою підтипів асоціюється з меншою ($p < 0,05$) частотою АГ, ФП та гіперліпідемії, що вказує на необхідність пошуку інших модифікованих факторів ризику у цієї категорії пацієнтів. Аналіз ступеня контролю СФР свідчить, що він є недостатнім: менше третини (31,4%) пацієнтів постійно приймають антигіпертензивні засоби і більш ніж у половини (60,3%) учасників не досягнутий контроль АГ, понад половина (60,4%) пацієнтів з КЕ підтипом ІМІ не приймають профілактичного лікування пероральними антикоагулянтами, майже чверть (24,7%) продовжують курити, лише невелика частка (16,1%) пацієнтів з ІМІ, які були госпіталізовані у підгострому та віддаленому періодах МІ, мають цільовий рівень ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л.

3. Визначення рівня глікогемоглобіну (HbA1c) у будь-якому періоді МІ є простим та надійним способом оцінювання середнього рівня глікемії, що дозволяє встановити загальну частоту порушень метаболізму глюкози (майже у 40% досліджених пацієнтів встановлено діагноз ЦД і ще майже у 35% – предіабет), вперше діагностувати ЦД (діагностовано у 4% вибірки), виявити недостатній контроль глікемії у підгострому та віддаленому періодах МІ (близько 30% пацієнтів мали рівень HbA1c, що перевищував 8,0%), а також вжити заходи для поліпшення функціонального відновлення пацієнтів, оскільки вищий початковий рівень HbA1c має статистично значущий ($p < 0,001$) прямий зв'язок з тяжкістю обмежень повсякденної життєдіяльності (оцінка за мШР перед випискою). Більше половини (55%) пацієнтів з МІ незалежно від періоду МІ на момент госпіталізації мають ознаки ХХН (зниження рШКФ згідно з формулою СКД-ЕРІ), а майже у чверті (23%) спостерігається помірна чи тяжка ренальна дисфункція (рШКФ < 60 мл/хв./ $1,73$ м²), що асоціюється з гіршим функціональним відновленням, зокрема з вищим ризиком недостатнього поліпшення базової щоденної активності (за ІБ перед випискою). У разі госпіталізації в ІБ у найгострішому, гострому та ранньому підгострому періоді МІ рівні ЗХ, ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ є статистично значуще ($p < 0,01$) вищими, ніж при надходженні у більш пізньому періоді, а у підгострому та віддаленому періоді ІМІ спостерігається дуже висока частота (83,9%) раніше не діагностованої та нескоригованої гіперліпідемії що корелює зі значними обмеженнями життєдіяльності (оцінка за мШР ≥ 2 балів перед випискою).

4. У пацієнтів з МІ має місце висока частота ускладнень: соматичні або неврологічні ускладнення виявлені у більшості (56,3%) учасників дослідження, зокрема соматичні ускладнення спостерігались більш ніж у третини (35,6%) вибірки і їх діагностували частіше ($p < 0,05$), ніж неврологічні, а у кожного десятого пацієнта документовано більше одного ускладнення. Частота нових неврологічних та соматичних ускладнень впродовж перебування в ІБ є значно ($p < 0,001$) нижчою, ніж діагностованих на момент госпіталізації (20,6% у порівнянні з 9,3% та 35,6% у

порівнянні з 19,1%, відповідно), що свідчить про переваги запровадженої тактики лікувальних заходів щодо запобігання ускладненням. Вищий ризик соматичних ускладнень впродовж стаціонарного лікування асоціюється з КЕ підтипом ІМІ (ВШ 2,08; 95% ДІ 1,11-3,92, $p=0,02$), наявністю соматичних ускладнень до госпіталізації пацієнта в ПБ (ВШ 2,58; 95% ДІ 1,51-4,42, $p=0,001$), більшою тяжкістю МІ (ВШ 1,11; 95% ДІ 1,06-1,16, в середньому, на кожен додатковий бал загальної оцінки за NIHSS, $p<0,001$) та вищим ступенем обмежень повсякденної життєдіяльності (ВШ 1,62; 95% ДІ 1,07-2,48, в середньому, на кожний додатковий бал початкової оцінки за мШР, $p=0,02$).

5. У пацієнтів з МІ після госпіталізації спостерігається висока частота ПІКП (60,2% згідно з оцінкою за MMSE та 89,2% відповідно до MoCA), яка статистично значуще ($p<0,01$) зменшується в результаті лікування в ПБ (до 48,2% та 81,2% відповідно). Незалежними провісниками ПІКП на момент виписки, відповідно до оцінки за MMSE, є пізня госпіталізація (у пізньому підгострому періоді ВШ 6,5; 95% ДІ 1,5 – 28,6, $p=0,012$, а у віддаленому періоді МІ – ВШ 7,0; 95% ДІ 2,1 – 22,7, $p=0,001$) та більш виражені ПІКП на початку лікування в ПБ (ВШ 0,78; 95% ДІ 0,75 – 0,82, в середньому, при збільшенні початкової оцінки за MMSE на 1 бал); у разі використання для прикінцевої оцінки MoCA незалежними предикторами є АТ підтип ІМІ (ВШ 33,0; 95% ДІ 2,5 – 424,0,7, $p=0,008$), старший вік пацієнта (ВШ 1,05; 95% ДІ 1,01 – 1,08, в середньому, на кожен додатковий рік, $p=0,008$) та тяжчі початкові ПІКП (ВШ 0,79; 95% ДІ 0,74 – 0,84, в середньому, при збільшенні початкової загальної оцінки за MoCA на 1 бал, $p<0,001$).

6. У пацієнтів з МІ спостерігається висока частота клінічно значущих афективних порушень перед випискою: помірна чи тяжка ПІД наявна у 9,5% та у 22,5% пацієнтів (згідно з загальною оцінкою за HADS-D та за PHQ-9 відповідно), а виражений ПІТР має місце у 8,0% пацієнтів (згідно з загальною оцінкою за HADS-A). Незалежними провісниками ПІД перед випискою, відповідно до HADS-D >10 балів, є більш виражені ПІКП після госпіталізації (ВШ 0,93; 95% ДІ 0,88-0,98, в

середньому, на кожен додатковий бал за MMSE, $p=0,006$), а згідно з PHQ-9, – старший вік пацієнта (ВШ 1,04; 95% ДІ 1,00-1,08, в середньому, на кожен додатковий рік, $p=0,028$) та більш виражені ПКП після госпіталізації (ВШ 0,94; 95% ДІ 0,91–0,98, в середньому, при збільшенні загальної оцінки за MoCA на кожен бал, $p=0,005$), і ці знахідки вказують на вищу схильність пацієнтів зі значними ПКП до розвитку постінсультних афективних розладів.

7. Незалежними провісниками обмежень життєдіяльності після лікування в ПБ (мШР ≥ 2 бали на момент виписки) є три фактори: початкова тяжкість МІ (ВШ 1,1; 95% ДІ 1,0–1,2, в середньому, на кожний додатковий бал NIHSS після госпіталізації, $p=0,01$), період МІ (ВШ 3,1-3,4 при госпіталізації у межах раннього підгострого періоду, ВШ=12,1 при початку лікування в ПБ впродовж пізнього підгострого періоду та ВШ 9,8 у разі надходження пацієнта протягом віддаленого періоду МІ, $p<0,05$) і початковий ступінь обмежень повсякденної життєдіяльності (ВШ 3,3; 95% ДІ 2,4–4,4, в середньому, на кожен додатковий бал за мШР, $<0,001$), тоді як незалежними предикторами відсутності бажаного поліпшення повсякденної життєдіяльності (зменшення оцінки за мШР на ≥ 2 бали або досягнення оцінки за мШР = 0-2 бали перед випискою) є чотири чинники: старший вік пацієнта (ВШ=1,03, 95% ДІ 1,01 – 1,05, в середньому, на кожен додатковий рік, $p=0,002$), тяжкість МІ (ВШ=1,05 (95% ДІ 1,01 – 1,08, в середньому, на кожен додатковий бал початкової оцінки за NIHSS, $p=0,007$), період МІ (ВШ 3,3-3,6 при госпіталізації у ранньому підгострому періоді, ВШ=4,2 при поступленні у пізньому підгострому періоді і ВШ=9,2 у разі надходження у віддаленому періоді, $p<0,01$) і ступінь обмежень повсякденної життєдіяльності (ВШ 2,3; 95% ДІ 1,8–3,0, в середньому, на кожен додатковий бал початкової оцінки за мШР, $P<0,001$).

8. Незалежними провісниками ризику неповного відновлення базової щоденної активності після лікування в ПБ (загальна оцінка за ІБ <85 балів перед випискою) є вісім факторів: старший вік пацієнта (ВШ 1,06 95% ДІ 1,03-1,10, в середньому, на кожен додатковий рік, $p<0,001$), МІ в анамнезі (ВШ 2,8 95% ДІ 1,3-6,2 $p=0,01$),

тяжчі початкові порушення щоденної активності (ВШ 0,97; 95% ДІ 0,95-0,98, в середньому, при зменшенні оцінки за ІБ на кожний бал, $p < 0,001$), тяжчі обмеження життєдіяльності (ВШ 1,7; 95% ДІ 1,0-2,8, в середньому, при збільшенні оцінки за мШР на кожен бал, $p = 0,049$) та порушення мобільності (ВШ 0,87 95% ДІ 0,76–0,99, в середньому, при зменшенні оцінки за RMI на кожен бал, $p = 0,049$), а також більш виражений парез правої та лівої верхніх кінцівок (ВШ 1,5; 95% ДІ 1,1–1,9, в середньому, при збільшенні оцінок у відповідних розділах NIHSS на кожен бал, $p < 0,01$) та період МІ (ВШ 3,5; 1,0–12,0, $p = 0,04$ у разі госпіталізації у пізньому підгострому періоді та ВШ 9,6; 95% ДІ 3,1–29,4, $p < 0,001$ у випадку госпіталізації у віддаленому періоді), в той час як незалежними предикторами відсутності значного поліпшення базової щоденної активності на момент виписки з ІЦ (різниця між прикінцевою та початковою оцінками за ІБ у < 50 балів та підсумкова оцінка за ІБ < 85 балів) виявились сім чинників: старший вік пацієнта (ВШ 1,06; 95% ДІ 1,03-1,09, в середньому, на кожен додатковий рік, $p < 0,001$), МІ в анамнезі (ВШ 2,8 95% ДІ 1,3-6,2 $p < 0,001$), більш тяжкі порушення базової щоденної активності (ВШ 0,97; 95% ДІ 0,95-0,98, в середньому, при зменшенні оцінки за ІБ на кожний бал, $p < 0,001$) та мобільності (ВШ 0,80; 95% ДІ 0,71–0,91, в середньому, при зменшенні початкової оцінки за RMI на кожен бал, $p = 0,001$), а також більш виражений парез верхніх кінцівок (ВШ 1,4; 95% ДІ 1,1-1,7, в середньому, при збільшенні оцінки у відповідному підрозділі NIHSS на кожен бал, $p < 0,004$) та період МІ (ВШ 2,9; 95% ДІ 1,0–8,8, $p = 0,05$ при госпіталізації впродовж пізнього підгострого і ВШ 15,6; 95% ДІ 5,2–46,1, $p < 0,001$ у разі початку лікування в ІБ у віддаленому періоді).

9. Найбільший вплив на ризик збереження потреби у сторонній допомозі при ходьбі після лікування в ІБ (оцінка за ФКХ = 1-4 бали на момент виписки з ІБ) мають чотири чинники: старший вік пацієнта (ВШ 1,07; 95 % ДІ 1,03-1,10, в середньому, на кожен додатковий рік, $p < 0,001$), тяжчий початковий неврологічний дефіцит (ВШ 1,15; 95% ДІ 1,08-1,22, в середньому, при збільшенні загальної оцінки на кожний 1 бал NIHSS, $p < 0,001$), більш виражені початкові порушення функції

ходьби (ВШ 0,40; 95% ДІ 0,31–0,52, в середньому, при зменшенні початкової оцінки за ФКХ на кожний 1 бал, $p < 0,001$) та госпіталізація у віддаленому періоді МІ (ВШ 5,7; 95% ДІ 1,9–17,1, $p = 0,002$).

10. У пацієнтів з тяжкими обмеженнями життєдіяльності (початкова оцінка за мШР = 4-5 балів), які були госпіталізовані в ПБ у підгострому та віддаленому періодах МІ, незалежними провісниками потреби у сторонній допомозі (оцінка за мШР = 3-5 балів) на момент виписки є чотири чинники: чоловіча стать (ВШ 0,32; 95% ДІ 0,15–0,69, $p = 0,004$), період МІ (у порівнянні з референтним гострим періодом МІ у разі госпіталізації у ранньому підгострому періоді ВШ 3,5; 95% ДІ 1,2–10,3, $p = 0,023$, у разі госпіталізації у віддаленому періоді ВШ 16,6; 95% ДІ 4,3–64,3, $p < 0,001$), тяжчі початкові обмеження життєдіяльності (ВШ 4,9; 95% ДІ 2,3–10,1, у середньому, на кожний додатковий бал початкової оцінки за мШР, $p < 0,001$) та обсяг реабілітаційної допомоги (ВШ 0,93; 95% ДІ 0,89–0,97, на кожні додаткові 100 хвилин реабілітаційних сесій).

11. Запропонований спосіб інтегрального оцінювання у багатовимірному просторі ступеня відновлення пацієнтів з МІ з урахуванням тяжкості неврологічних, функціональних, когнітивних та афективних порушень, що оцінюється за допомогою дев'яти основних шкал та індексів (NIHSS, мШР, ІБ, ШРБ, ФКХ, MMSE, MoCA, HADS-D та HADS-A), дозволяє розподілити пацієнтів за результатами лікування на чотири групи (кластери), від найкращого ступеня відновлення до найгіршого, що створює передумови для подальшої оптимізації тактики лікувальних заходів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Збільшити число ПБ у закладах охорони здоров'я, які надають допомогу пацієнтам з МІ, і частку пацієнтів з МІ, які госпіталізуються в ПБ, зокрема у гострому та ранньому підгострому періоді МІ.
2. Проводити впродовж первинної госпіталізації обов'язкове первинне обстеження, що поряд з нейровізуалацією включає візуалізацію церебральних судин і серця, а також набір лабораторних тестів (зокрема СРБ, ліпідний профіль та HbA1c), і визначати підтип ІМІ з використанням запропонованого клініко-діагностичного алгоритму, щоб враховувати етіологію ІМІ при виборі вторинної профілактики.
3. Проводити комплексне оцінювання постінсультних неврологічних, когнітивних та афективних порушень, а також функціонального стану пацієнта після госпіталізації та перед випискою за допомогою набору з 9 шкал з підтверженою валідністю (NIHSS, ІБ, мШР, RMI, ФКХ, MMSE, MoCA, HADS, PHQ-9).
4. Визначати у всіх пацієнтів з МІ, які госпіталізуються у різних періодах захворювання, рівень HbA1c, рШКФ та ліпідний профіль і прагнути досягнення цільових показників HbA1c (<7,0%), ХС ЛПНЩ (<1,8 ммоль/л) та ХС не-ЛПВЩ (<2,5 ммоль/л) у пацієнтів після ІМІ, починаючи з раннього підгострого періоду.
5. Визначати рШКФ за формулою СКД-ЕРІ і враховувати ступінь ренальної дисфункції при виборі медикаментозних засобів у пацієнтів з МІ у всіх періодах захворювання, зокрема при рШКФ <60 мл/хв./1,73 м² надавати перевагу засобам з печінковою екскрецією, якщо немає протипоказань.
6. Застосовувати незалежні провісники обмежень базової щоденної активності та потреби у сторонній допомозі, а також предиктори залежності від сторонньої допомоги при ходьбі для інформування пацієнта та його родини щодо прогнозу, визначення тривалості стаціонарної реабілітації та підготовки до виписки з лікарні.

7. Використовувати у стабільних пацієнтів з МІ, які перебувають на стаціонарному лікуванні у будь-якому періоді МІ і мають обмеження повсякденної життєдіяльності, великий обсяг міждисциплінарної реабілітаційної допомоги, що надається відповідно до індивідуально визначених цілей.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гуляєва М.В., Фломін Ю.В., Гуляєв Д.В. Інсультний центр клініки "Оберіг": 5 років ефективної боротьби з інсультом. Судинні захворювання головного мозку. 2015; №3-4:54-56.
2. Матяш Ю.А., Фломін Ю.В. Тревожные расстройства у пациентов после инсульта: клиническое значение, выявление и современные подходы к фармакотерапии. Семейна медицина. 2017; №3(71):120-125.
3. Мельник В.С. Система згортання крові та динаміка когнітивного дефіциту в гострому періоді ішемічного інсульту. Архів психіатрії. 2015; №2(81):95-98.
4. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics) / В.Г. Гур'янов, Ю.Є. Лях, В.Д. Парій, О.В. Короткий, О.В. Чалий, К.О. Чалий, Я.В. Цехмістер: Навчальний посібник. К.: Вістка, 2018; 208 с.
5. Самосюк И.З., Фломін Ю.В., Самосюк Н.И., Гаврылив И.Р., Александренко В.А. Постинсультная когнитивная дисфункция: спектр нарушений и современные подходы к их выявлению и лечению. Міжнародний неврологічний журнал. 2012; №8(54):102-111.
6. Фломін Ю.В. Клинические шкалы в неврологии: использование инсультной шкалы Национальных институтов здоровья США для оценки тяжести инсульта и выбора лечебной тактики. Нейрон ревью. 2013; №1:15-24.
7. Фломін Ю.В. Нарушения ходьбы после инсульта и при других неврологических заболеваниях: современный междисциплинарный подход к диагностике, лечению и реабилитации. Міжнародний неврологічний журнал. 2013; №5(59):121-132.
8. Фломін Ю.В. Нарушения ходьбы при неврологических заболеваниях: диагностика и современные лечебные подходы. Матеріали Другого міжнародного конгресу «Всеукраїнський форум нейрореабілітації та медико-соціальної експертизи» (Дніпропетровськ, 27-28 березня 2014 року). – С.37.

9. Фломин Ю.В. Нутритивная поддержка у пациентов с инсультом: современный междисциплинарный подход и клиническая практика Инсультного центра клиники «Обериг». Український неврологічний журнал. 2017; №1(42):7-16.
10. Фломин Ю.В. Профилактика инсульта – больше, чем таблетки. Матеріали 2-го Національного конгресу «Інсульт та судинно-мозкові захворювання» (Київ, 3-5 листопада 2010 р.). – С.74-75
11. Фломин Ю.В. Роль инсультных шкал: инсультная шкала национальных институтов здоровья США (NIHSS). Матеріали Другої науково-практичної конференції «Карпатські читання» (Ужгород, 25-28 червня 2008 р.). – С.15-16
12. Фломин Ю.В., Гаврылив И.Р., Гуляева М.В., Пионтковская Н.И. Профилактика и лечение спастичности у пациентов после инсульта: современный междисциплинарный подход и опыт одного центра. Український неврологічний журнал. 2014; №1(30):89-96.
13. Фломин Ю.В., Гуляева М.В., Самосюк Н.И., та співавт. Лечение инсульта в стационаре: ключевые факторы, определяющие исходы болезни. Міжнародний неврологічний журнал. 2014; №7(69):46-57.
14. Фломін Ю.В. Антитромботичні засоби для профілактики судинних подій після ішемічного інсульту. Матеріали 2-го Національного конгресу «Інсульт та судинно-мозкові захворювання» (Київ, 3-5 листопада 2010 р.) – С.72-74
15. Фломін Ю.В. Визначення підтипу ішемічного мозкового інсульту: уніфікований алгоритм та його використання в інтегрованому інсультному блоці. Українська Інтервенційна Нейрорадіологія та Хірургія 2022; № 3(41):29-37. DOI: 10.26683/2786-4855-2022-3(41)-29-37.
16. Фломін Ю.В. Неврологічне та функціональне відновлення після інсульту при лікуванні в інтегрованому інсультному блоці в Україні. Міжнародний неврологічний журнал 2023; 19(1):40-47. DOI: 10.22141/2224-0713.19.1.2023.994.
17. Фломін Ю.В. Неврологічні та соматичні ускладнення у пацієнтів з мозковим інсультом до госпіталізації і протягом стаціонарного лікування в Інсультному

центрі клініки «Оберіг». Українська інтервенційна нейрорадіологія та хірургія 2021; №1(35):14-25. DOI: 10.26683/2786-4855-2021-1(35)-14-25.

18. Фломін Ю.В. Проблеми лежачих хворих. Матеріали першого науково-освітнього форуму «Академія інсульту» (Київ, 5-6 листопада 2009 р.). – С.37.

19. Фломін Ю.В. Прогностичні чинники відсутності значного поліпшення функціонального стану і збереження значної потреби у сторонній допомозі серед пацієнтів з церебральним інсультом, які перебували на лікуванні в Інтегрованому інсультному блоці. Український вісник психоневрології. 2019; 27(3):34-41. DOI: 10.36927/2079-0325-V27-is3-2019-5.

20. Фломін Ю.В. Ризик неповного функціонального відновлення та стійких обмежень життєдіяльності у пацієнтів, котрі перебували на лікуванні в Інтегрованому інсультному блоці. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2019; № 1(27):21-31. DOI: 10.26683/2304-9359-2019-1(27)-21-31.

21. Фломін Ю.В. Частота когнітивних порушень у пацієнтів інтегрованого інсультного блоку у різних періодах інсульту. Міжнародний неврологічний журнал 2022; 18(8):8-14. DOI: 10.22141/2224-0713.18.8.2022.982.

22. Фломін Ю.В., Гетьман Т.В., Гуляєва М.В., Гаврилів І.Р., Цуркаленко О.С. Визначення етіології мозкового інсульту: від найчастіших до рідкісних причин. Українська Інтервенційна Нейрорадіологія та Хірургія 2022; 2(40):11-40. DOI: 10.26683/2786-4855-2022-2(40)-14-40.

23. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Кушнеренко О.Л., Гаврилів І.Р., Гуляєва М.В., Піонтківська Н.І., Соколова Л.І. Предиктори потреби у сторонній допомозі у повсякденному житті серед пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в інтегрованому інсультному блоці. Міжнародний неврологічний журнал. 2019; №5 (107):95-104. DOI: 10.22141/2224-0713.5.107.2019.176707.

24. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Система інтегральної міждисциплінарної оцінки наслідків церебрального інсульту після лікування в

інтегрованому інсультному блоці. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2019; № 2(28):50-58. DOI: 10.26683/2304-9359-2019-2(28)-50-58.

25. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Чинники ризику неповного функціонального відновлення у пацієнтів після інсульту, які перебували на лікуванні в інтегрованому інсультному блоці. Український неврологічний журнал. 2019; №1:31-39. DOI: 10.30978/UNJ2019-1-31.

26. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Соколова Л.К., Таран Л.Ф., Соколова Л.І. Роль визначення глікованого гемоглобіну у пацієнтів з мозковим інсультом. Проблеми ендокринної патології. 2021; №1:66-74. DOI: 10.21856/j-PEP.2021.1.09.

27. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Гуляєва М.В., Соколова Л.І. Вплив обсягу реабілітаційної допомоги та періоду захворювання на відновлення незалежності від сторонньої допомоги у пацієнтів з мозковим інсультом. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2020; № 2(32):35-46. DOI: 10.26683/2304-9359-2020-2(32)-35-46.

28. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Постінсультні когнітивні порушення: результати скринінгу з використанням MMSE і MoCA та предиктори їх збереження після лікування в Інсультному центрі. Український неврологічний журнал 2021; №3-4:31-41. DOI: 10.30978/UNJ2021-3-43.

29. Фломін Ю.В., Іванов Д.Д., Червонописька О.М., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Частота, ступінь та предиктори ренальної дисфункції у пацієнтів з мозковим інсультом. Нирки. Почкі. Kidneys. 2020; 9(4):16-24. DOI: 10.22141/2307-1257.9.4.2020.218553.

30. Фломін Ю.В., Малярів С.О., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Оцінка та прогноз афективних розладів у пацієнтів після мозкового інсульту з використанням сучасних шкал. Український неврологічний журнал 2022; №1-2:24-33. DOI: 10.30978/UNJ2022-1-24.

31. Фломін Ю.В., Трепет Г.С., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Клініко-діагностичний алгоритм визначення підтипу ішемічного інсульту у пацієнтів

інтегрованого інсультного блоку. Український неврологічний журнал. 2020; №1-2:20-27. DOI: 10.30978/UNJ2020-1-20.

32. Фломін Ю.В., Трепет Г.С., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Профіль чинників ризику при основних підтипах ішемічного інсульту у пацієнтів, які перебували на лікуванні в інтегрованому інсультному блоці. Український неврологічний журнал. 2020; №3:7-14. DOI: 10.30978/UNJ2020-3-7.

33. Фломін Ю.В., Червонописька О.М., Романов В.Ю., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Дослідження ліпопротеїнового профілю у пацієнтів з мозковим інсультом у різні періоди захворювання. Український медичний часопис. 2020; 6 (140), Т.2, XI/XII:40-44. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.140.196272.

34. Центр медичної статистики МОЗ України, 2020 (доступно онлайн за посиланням: <http://medstat.gov.ua/ukr/main.html>)

35. Черенько Т.М., Турчина Н.С., Рибалко С.Л., Старосила Д.Б. Ризик незадовільних функціональних наслідків інсульту у пацієнтів з клінічною маніфестною вірусною інфекцією. Сімейна медицина. 2020; №4(90):45-51.

36. Яворская В.А., Бондарь О.Б., Фломин Ю.В. Как в клинической практике отличить атеросклеротический и кардиоэмболический инсульт? Международный медицинский журнал. 2008; 14(1):39-48.

37. Яворская В.А., Бондарь О.Б., Фломин Ю.В. Патогенетическая классификация острого ишемического инсульта. Український неврологічний журнал. 2008; №1(6):5-11.

38. Aam S, Einstad MS, Munthe-Kaas R, Lydersen S, Ihle-Hansen H, Knapskog A-B, et al. Post-stroke Cognitive Impairment-Impact of Follow-Up Time and Stroke Subtype on Severity and Cognitive Profile: The Nor-COAST Study. Front Neurol. 2020 Jul 17; 11:699. doi: 10.3389/fneur.2020.00699.

39. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a

- multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan; 24(1):35-41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
40. Adams HP Jr, Biller J. Classification of subtypes of ischemic stroke: history of the trial of org 10172 in acute stroke treatment classification. *Stroke*. 2015 May; 46(5):e114-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007773.
41. Aguiar de Sousa D, von Martial R, Abilleira S, Gattringer T, Kobayashi A, Gallofre M, et al. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J* 2019 Mar; 4(1):13-28. doi: 10.1177/2396987318786023.
42. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ*. 1980; 58(1):113-30. PMID: 6966542.
43. Alawieh A, Zhao J, Feng W. Factors affecting post-stroke motor recovery: Implications on neurotherapy after brain injury. *Behav Brain Res*. 2018 Mar 15; 340:94-101. doi: 10.1016/j.bbr.2016.08.029.
44. Allen D, Gillen E, Rixson L. The Effectiveness of Integrated Care Pathways for Adults and Children in Health Care Settings: A Systematic Review. *JBI Libr Syst Rev*. 2009; 7(3):80-129. doi: 10.11124/01938924-200907030-00001.
45. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27(5):502-8. doi: 10.1159/000210433.
46. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013; 36(1):1-5. DOI: 10.1159/000352050.
47. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl. 1):S14–S31. doi: 10.2337/dc20-S002.

48. Anaya MA, Branscheidt M. Neurorehabilitation After Stroke. *Stroke*. 2019 Jul; 50(7):e180-e182. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023878.
49. Asgedom SW, Gidey K, Gidey K, Niriayo YL, Desta DM, Atey TM. Medical complications and mortality of hospitalized stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Aug; 29(8):104990. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104990.
50. Assarzagdegan F, Tabesh H, Shoghli A, Ghafoori Yadzi M, Tabesh H, Daneshpajooch P, Yaseri M. Relation of Stroke Risk Factors with Specific Stroke Subtypes and Territories. *Iran J Public Health*. 2015 Oct; 44(10):1387-94. PMID: 26576352.
51. AVERT Trial Collaboration group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jul 4; 386(9988):46-55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60690-0.
52. Ay H. Advances in the diagnosis of etiologic subtypes of ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010; 10(1):14-20. doi:10.1007/s11910-009-0074-x.
53. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007 Nov; 38(11):2979-84. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490896.
54. Azeem F, Durrani R, Zerna C, Smith EE. Silent brain infarctions and cognition decline: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2020 Feb; 267(2):502-512. doi: 10.1007/s00415-019-09534-3.
55. Balami JS, Chen RL, Grunwald IQ, Buchan AM. Neurological complications of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2011 Apr; 10(4):357-71. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70313-6.
56. Balu S. Differences in psychometric properties, cut-off scores, and outcomes between the Barthel Index and Modified Rankin Scale in pharmacotherapy-based stroke trials: systematic literature review. *Curr Med Res Opin*. 2009 Jun; 25(6):1329-41. doi: 10.1185/03007990902875877.

57. Barbay M, Taillia H, Nedelec-Ciceri C, Bompaire F, Bonnin C, Varvat J; GRECOG-VASC Study Group. Prevalence of Poststroke Neurocognitive Disorders Using National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network, VASCOG Criteria (Vascular Behavioral and Cognitive Disorders), and Optimized Criteria of Cognitive Deficit Stroke. 2018 May; 49(5):1141-1147. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018889.
58. Bates BE, Xie D, Kwong PL, Kurichi JE, Cowper Ripley D, Davenport C et al. Development and Validation of Prognostic Indices for Recovery of Physical Functioning Following Stroke: Part 1. *PMR*. 2015 Jul; 7(7):685-698. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.01.011.
59. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*. 2016 Dec; 45(12 Pt 2):e391-e398. doi: 10.1016/j.lpm.2016.10.003.
60. Bejot Y, Caillier M, Ben Salem D, Couvreur G, Rouaud O, Osseby GV, et al. Ischaemic stroke subtypes and associated risk factors: a French population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Dec; 79(12):1344-8. DOI: 10.1136/jnnp.2008.150318.
61. Belagaje SR. Stroke Rehabilitation. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017 Feb; 23 (1, Cerebrovascular Disease):238-253. doi: 10.1212/CON.0000000000000423.
62. Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, Ward NS, Wolf SL, Borschmann K et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *Int J Stroke*. 2017 Jul; 12(5):444-450. doi: 10.1177/1747493017711816.
63. Bhalla A, Wang Y, Rudd A, Wolfe CD. Differences in outcome and predictors between ischemic and intracerebral hemorrhage: the South London Stroke Register. *Stroke*. 2013 Aug; 44(8):2174-81. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001263.
64. Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D. Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci*. 2004 Feb 4; 24(5):1245-54. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3834-03.2004.

65. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002 Feb; 52(2):69-77. doi: 10.1016/s0022-3999(01)00296-3.
66. Bland MD, Sturmoski A, Whitson M, Connor LT, Fucetola R, Huskey T, et al. Prediction of discharge walking ability from initial assessment in a stroke inpatient rehabilitation facility population. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012 Aug; 93(8):1441-1447. doi: 10.1016/j.apmr.2012.02.029.
67. Blennerhassett JM, Levy CE, Mackintosh A, Yong A, McGinley JL. One-Quarter of People Leave Inpatient Stroke Rehabilitation with Physical Capacity for Community Ambulation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Dec; 27(12):3404-3410. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.08.004.
68. Bour A, Rasquin S, Boreas A, Limburg M, Verhey F. How predictive is the MMSE for cognitive performance after stroke? *J Neurol*. 2010 Apr; 257(4): 630–637. doi: 10.1007/s00415-009-5387-9.
69. Boyd LA, Hayward KS, Ward NS, Stinear CM, Rosso C, Fisher RJ, et al. Biomarkers of stroke recovery: Consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Int J Stroke*. 2017 Jul; 12(5):480-493. doi: 10.1177/1747493017714176.
70. Brainin M, Feigin VL, Norrving B, Martins SCO, Hankey GJ, Hachinski V; World Stroke Organization Board of Directors. Global Prevention of Stroke and Dementia: The WSO Declaration. *Lancet Neurol* 2020 Jun; 19(6):487-488. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30141-1.
71. Bray BD, Ayis S, Campbell J, Hoffman A, Roughton M, Tyrrell PJ, et al. Associations between the organisation of stroke services, process of care, and mortality in England: prospective cohort study. *BMJ* 2013 May 10; 346:f2827. doi: 10.1136/bmj.f2827.
72. Breitenstein C, Grewe T, Flöel A, Ziegler W, Springer L, Martus P, et al.; FCET2EC study group. Intensive speech and language therapy in patients with chronic

aphasia after stroke: a randomised, open-label, blinded-endpoint, controlled trial in a health-care setting. *Lancet*. 2017 Apr 15; 389(10078):1528-1538. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30067-3.

73. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989 Jul; 20(7):864-70. doi: 10.1161/01.str.20.7.864.

74. Budincevic H, Tiu C, Berezki D, Kőrvi J, Tsiskaridze A, Niederkorn K, et al.; CEES Working Group. Management of ischemic stroke in Central and Eastern Europe. *Int J Stroke*. 2015 Oct; 10 (Suppl A100): 125-7. DOI: 10.1111/ijvs.12575.

75. Bushnell CD, Lee J, Duncan PW, Newby LK, Goldstein LB. Impact of comorbidities on ischemic stroke outcomes in women. *Stroke*. 2008 Jul; 39(7):2138-40. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.509281.

76. Campbell BCV, Khatri P. *Stroke*. *Lancet*. 2020 Jul 11; 396(10244):129-142. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31179-X

77. Caplan's stroke: a clinical approach / edited by L.R. Caplan. – 5th edition. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2016. – P.55-77.

78. Carlozzi NE, Goodnight S, Casaletto KB, Goldsmith A, Heaton RK, Wong AWK, et al. Validation of the NIH Toolbox in individuals with neurologic disorders. *Arch Clin Neuropsychol*. 2017 Aug; 32(5): 555–573. DOI: 10.1093/arclin/acx020.

79. Carmichael ST. Cellular and molecular mechanisms of neural repair after stroke: making waves. *Ann Neurol*. 2006; 59(5):735–42. doi: 10.1002/ana.20845.

80. Chan DK, Cordato D, O'Rourke F, Chan DL, Pollack M, Middleton S, Levi C. Comprehensive stroke units: a review of comparative evidence and experience. *Int J Stroke*. 2013 Jun; 8(4):260-4. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00850.x.

81. Chang JJ, Katsanos AH, Khorchid Y, Dillard K, Kerro A, Burgess LG, et al. Higher low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with decreased mortality in patients with intracerebral hemorrhage. *Atherosclerosis*. 2018 Feb; 269:14-20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.008.

82. Chang JY, Kim WJ, Kwon JH, Lee JS, Kim BJ, Kim JT, et al. Association of Prestroke Glycemic Control with Vascular Events During 1-Year Follow-up. *Neurology*. 2021 Oct 26; 97(17):e1717-e1726. doi: 10.1212/WNL.0000000000012729.
83. Chelluboina B, Vemuganti R. Chronic kidney disease in the pathogenesis of acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019 Oct; 39(10):1893-1905. doi: 10.1177/0271678X19866733.
84. Chen CJ, Ding D, Ironside N, Buell TJ, Elder LJ, Warren A, et al. Statins for neuroprotection in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2019 Dec 10; 93(24):1056-1066. doi: 10.1212/WNL.0000000000008627.
85. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther*. 2012 Jun; 18(6):452-6. doi: 10.1111/j.1755-5949.2011.00292.x.
86. Cheng B, Forkert ND, Zavaglia M, Hilgetag CC, Golsari A, Siemonsen S, et al. Influence of stroke infarct location on functional outcome measured by the modified rankin scale. *Stroke*. 2014 Jun; 45(6):1695-702. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005152.
87. Chun HY, Whiteley WN, Dennis MS, Mead GE, Carson AJ. Anxiety After Stroke: The Importance of Subtyping. *Stroke*. 2018 Mar; 49(3):556-564. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020078.
88. Ciccone A, Celani MG, Chiaramonte R, Rossi C, Righetti E. Continuous versus intermittent physiological monitoring for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31; (5):CD008444. doi: 10.1002/14651858.CD008444.pub2.
89. Clark B, Whittall J, Kwakkel G, Mehrholz J, Ewings S, Burridge J. The effect of time spent in rehabilitation on activity limitation and impairment after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Oct 25; 10(10):CD012612. doi: 10.1002/14651858.CD012612.pub2.
90. Clarkson AN, Huang BS, Macisaac SE, Mody I, Carmichael ST. Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke. *Nature*. 2010 Nov 11; 468(7321):305-9. doi: 10.1038/nature09511.

91. Clarkson AN, Overman JJ, Zhong S, Mueller R, Lynch G, Carmichael ST. AMPA receptor-induced local brain-derived neurotrophic factor signaling mediates motor recovery after stroke. *J Neurosci*. 2011 Mar 9; 31(10):3766-75. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5780-10.2011.
92. Cohen JW, Ivanova TD, Brouwer B, et al. Do performance measures of strength, balance, and mobility predict quality of life and community reintegration after stroke? *Arch Phys Med Rehabil*. 2018 Apr; 99(4):713-719. DOI: 10.1016/j.apmr.2017.12.007.
93. Coleman ER, Moudgal R, Lang K, Hyacinth HI, Awosika OO, Kissela BM, Feng W. Early Rehabilitation after Stroke: A Narrative Review. *Curr Atheroscler Rep*. 2017 Nov 7; 19(12):59. doi: 10.1007/s11883-017-0686-6.
94. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016 Nov 19; 388(10059):2532-2561. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
95. Cooke EV, Mares K, Clark A, Tallis RC, Pomeroy VM. The effects of increased dose of exercise-based therapies to enhance motor recovery after stroke: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2010 Oct 13; 8:60. doi: 10.1186/1741-7015-8-60.
96. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017 Jun; 16(2):163-180. doi: 10.1002/wps.20420.
97. Coupland AP, Thapar A, Qureshi MI, Jenkins H, Davies AH. The definition of stroke. *J R Soc Med*. 2017; 110(1):9-12. doi:10.1177/0141076816680121.
98. Cramer SC. Recovery After Stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2020 Apr; 26(2):415-434. doi: 10.1212/CON.0000000000000838.
99. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol*. 2008; 63(3):272–87. doi: 10.1002/ana.21393.

100. Cramer SC. Treatments to Promote Neural Repair after Stroke. *J Stroke*. 2018 Jan; 20(1):57-70. doi: 10.5853/jos.2017.02796.
101. Cumming TB, Churilov L, Linden T, Bernhardt J. Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination are both valid cognitive tools in stroke. *Acta Neurol Scand*. 2013 Aug; 128(2):122-9. doi: 10.1111/ane.12084.
102. d'Emden MC, Shaw JE, Colman PG, Colagiuri S, Twigg SM, Jones GRD, et al., Australian Diabetes Society; Royal College of Pathologists of Australasia; Australasian Association of Clinical Biochemists. The role of HbA1c in the diagnosis of diabetes mellitus in Australia. *Med J Aust* 2012 Aug 20; 197(4):220-1. doi: 10.5694/mja12.10988.
103. D'Amore C, Paciaroni M, Silvestrelli G, Agnelli G, Santucci P, Lanari A, Alberti A, Venti M, Acciarresi M, Caso V. Severity of acute intracerebral haemorrhage, elderly age and atrial fibrillation: independent predictors of poor outcome at three months. *Eur J Intern Med*. 2013 Jun;24(4):310-3. doi: 10.1016/j.ejim.2012.12.007.
104. Danks KA, Pohlig RT, Roos M, Wright TR, Reisman DS. Relationship Between Walking Capacity, Biopsychosocial Factors, Self-efficacy, and Walking Activity in Persons Poststroke. *J Neurol Phys Ther*. 2016 Oct; 40(4):232-8. DOI: 10.1097/NPT.000000000000143.
105. Das J, Rajanikant GK. Post stroke depression: The sequelae of cerebral stroke. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Jul; 90:104-114. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.04.005.
106. De Bleser L, Depreitere R, Waele KD, Vanhaecht K, Vlayen J, Sermeus W. Defining pathways. *J Nurs Manag* 2006 Oct; 14(7):553-63. doi: 10.1111/j.1365-2934.2006.00702.x.
107. de Haan R, Horn J, Limburg M, van der Meulen J, Bossuyt P. A comparison of five stroke scales with measures of disability, handicap, and quality of life. *Stroke*. 1993 Aug; 24(8):1178-81. doi: 10.1161/01.str.24.8.1178.

108. de Hann R, Limburg M, Bossuyt P, van der Meulen J, Aaronson N. The clinical meaning of Rankin 'handicap' grade after stroke. *Stroke* 1995 Nov; 26(11):2027-30. doi: 10.1161/01.str.26.11.2027.
109. de Man-van Ginkel JM, Gooskens F, Schepers VP, Schuurmans MJ, Lindeman E, Hafsteinsdóttir TB. Screening for poststroke depression using the patient health questionnaire. *Nurs Res.* 2012 Sep-Oct; 61(5):333-41. doi: 10.1097/NNR.0b013e31825d9e9e.
110. Denti L, Agosti M, Franceschini M. Outcome predictors of rehabilitation for first stroke in the elderly. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2008 Mar; 44(1):3-11. PMID: 18385622.
111. Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, Lapergue B, Sirimarco G, Gonzalez-Valcarcel J, et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review. *Stroke.* 2013 Jul; 44(7):1915-23. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000813.
112. Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nat Rev Neurol.* 2011 Feb; 7(2):76-85. doi: 10.1038/nrneurol.2010.200.
113. Ding WY, Lip GYH. Does Renal Function Predict Short- And Medium-Term Mortality and Hospital Readmissions in Poststroke Patients? *Stroke.* 2018 Dec; 49(12):2812-2813. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023723.
114. do Carmo JF, Morelato RL, Pinto HP, de Oliveira ERA. Disability after stroke: a systematic review. *Fisioter Mov* 2015 Apr-June; 28(2):407-418. DOI: <http://dx.doi.org.10.1590/0103-5150.028.002.AR02>.
115. Dobkin BH, Carmichael ST. The Specific Requirements of Neural Repair Trials for Stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016 Jun; 30(5):470-8. doi: 10.1177/1545968315604400.
116. Dobkin BH. Clinical practice. Rehabilitation after stroke. *N Engl J Med.* 2005 Apr 21; 352(16):1677-84. DOI:10.1056/NEJMc043511.
117. Dong Y, Sharma VK, Chan BP, Venketasubramanian N, Teoh HL, Seet RC, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State

- Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *J Neurol Sci.* 2010 Dec 15; 299(1-2):15-8. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.051.
118. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat.* 2018 Nov 27; 2018:3238165. doi: 10.1155/2018/3238165.
119. Dromerick AW, Edwards DF, Diringner MN. Sensitivity to changes in disability after stroke: a comparison of four scales useful in clinical trials. *J Rehabil Res Dev.* 2003 Jan-Feb; 40(1):1-8. doi: 10.1682/jrrd.2003.01.0001.
120. Dromerick AW, Geed S, Barth J, Brady K, Giannetti ML, Mitchell A, et al. Critical Period After Stroke Study (CPASS): A phase II clinical trial testing an optimal time for motor recovery after stroke in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Sep 28; 118(39):e2026676118. doi: 10.1073/pnas.2026676118.
121. Dromerick AW, Lang CE, Birkenmeier RL, Wagner JM, Miller JP, Videen TO, et al. Very Early Constraint-Induced Movement during Stroke Rehabilitation (VECTORS): A single-center RCT. *Neurology.* 2009 Jul 21;73(3):195-201. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ab2b27.
122. Duncan PW, Bushnell CD, Rosamond WD, Jones Berkeley SB, Gesell SB, D'Agostino RB Jr, et al. The Comprehensive Post-Acute Stroke Services (COMPASS) study: design and methods for a cluster-randomized pragmatic trial. *BMC Neurol.* 2017 Jul 17; 17(1):133. doi: 10.1186/s12883-017-0907-1.
123. Duncan PW, Lai SM, Keighley J. Defining post-stroke recovery: implications for design and interpretation of drug trials. *Neuropharmacology.* 2000 Mar 3; 39(5):835-41. doi: 10.1016/s0028-3908(00)00003-4.
124. Duncan PW, Sullivan KJ, Behrman AL, Azen SP, Wu SS, Nadeau SE, Dobkin BH, Rose DK, Tilson JK, Cen S, Hayden SK; LEAPS Investigative Team. Body-weight-supported treadmill rehabilitation after stroke. *N Engl J Med.* 2011 May 26; 364(21):2026-36. doi: 10.1056/NEJMoa1010790.

125. Elkind MSV, Boehme AK, Smith CJ, Meisel A, Buckwalter MS. Infection as a Stroke Risk Factor and Determinant of Outcome After Stroke. *Stroke*. 2020 Oct; 51(10):3156-3168. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030429.
126. Eriksson M, Asplund K, Glader EL, Norrving B, Stegmayr B, Terént A, Asberg KH, Wester PO; Riks-Stroke Collaboration. Self-reported depression and use of antidepressants after stroke: a national survey. *Stroke*. 2004 Apr; 35(4):936-41. doi: 10.1161/01.STR.0000121643.86762.9a.
127. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022 Jan; 17(1):18-29. doi: 10.1177/17474930211065917.
128. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circ Res* 2017 Feb 3; 120(3):439-448. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413.
129. Feng W, Belagaje SR. Recent advances in stroke recovery and rehabilitation. *Semin Neurol* 2013 Nov; 33(5):498-506. doi: 10.1055/s-0033-1364215.
130. Ferriero G, Franchignoni F, Benevolo E, Ottonello M, Scocchi M, Xanthi M. The influence of comorbidities and complications on discharge function in stroke rehabilitation inpatients. *Eura Medicophys*. 2006 Jun; 42(2):91-6. PMID: 16767056.
131. Flomin Y, Honchar A. Stroke-associated pneumonia risk estimation in patients admitted to a comprehensive stroke unit at different phases after stroke. *Ukrainian scientific medical youth journal*. 2023; №1(136): 84-93. DOI: 10.32345/USMYJ.1(136).2023.84-93.
132. Flomin Y, Hurianov V, Sokolova L. Admission Variables Associated with Independent Ambulation at Time of Discharge from a Comprehensive Stroke Unit. *Wiad Lek*. 2021; 74(8):1844-1849. PMID: 34537731.
133. Flomin Y, Gulyaeva M, Gavryliv I, Piontkivska N, Sorochinska T. Comprehensive stroke unit experience in a developing country. *Int J Stroke* 2014 Oct; 9(Suppl. 3):294.

134. Flomin Y. Predictors of independent ambulation in stroke patients. 8th European Stroke Organisation Conference (ESOC), 4-6 May 2022, Lyon, France, E-Poster P0242/554.
135. Flomin YV, Gurianov VG, Guliaieva MV, Kushnerenko OL, Gavryliv IR, Sokolova LI. Predictors of independent walking recovery after stroke in patients admitted to an integrated stroke unit. *World of Medicine and Biology*. 2021; №4 (78):172-176 DOI: 10.26724/2079-8334-2021-4-78-172-176.
136. Foley N, Salter K, Teasell R. Specialized stroke services: a meta-analysis comparing three models of care. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 23(2-3):194-202. doi: 10.1159/000097641.
137. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Minimal state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 Nov; 12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
138. Fonarow GC, Saver JL, Smith EE, Broderick JP, Kleindorfer DO, Sacco RL, et al. Relationship of national institutes of health stroke scale to 30-day mortality in medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc*. 2012 Feb;1(1):42-50. doi: 10.1161/JAHA.111.000034.
139. Fournier LE, Beauchamp JES, Zhang X, Bonojo E, Love M, Cooksey G, et al. Assessment of the Progression of Poststroke Depression in Ischemic Stroke Patients Using the Patient Health Questionnaire-9. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Apr; 29(4):104561. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104561.
140. Gao MM, Wang J, Saposnik G. The Art and Science of Stroke Outcome Prognostication. *Stroke*. 2020 May; 51(5):1358-1360. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.028980.
141. Gargano JW, Reeves MJ; Paul Coverdell National Acute Stroke Registry Michigan Prototype Investigators. Sex differences in stroke recovery and stroke-specific quality of life: results from a statewide stroke registry. *Stroke*. 2007 Sep; 38(9):2541-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.485482.

142. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020 Oct 17; 396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
143. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2021; 20:795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
144. Ghafar MZAA, Miptah HN, O’Caoimh R. Cognitive screening instruments to identify vascular cognitive impairment: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019 Aug; 34(8):1114-1127. doi: 10.1002/gps.5136.
145. Giaquinto S. Comorbidity in post-stroke rehabilitation. *Eur J Neurol*. 2003 May; 10(3):235-8. DOI: 10.1046/j.1468-1331.2003.00563.x.
146. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019). Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington, 2020 (онлайн-доступ за посиланням: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>).
147. Godecke E, Armstrong E, Rai T, Ciccone N, Rose ML, Middleton S, et al.; VERSE Collaborative Group. A randomized control trial of intensive aphasia therapy after acute stroke: The Very Early Rehabilitation for SpEEch (VERSE) study. *Int J Stroke*. 2021 Jul; 16(5):556-572. doi: 10.1177/1747493020961926.
148. Godefroy O, Fickl A, Roussel M, Auribault C, Bugnicourt JM, Lamy C, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment Superior to the Mini-Mental State Examination to Detect Poststroke Cognitive Impairment? A Study with Neuropsychological Evaluation. *Stroke*. 2011 Jun; 42(6):1712–1716 DOI:10.1161/STROKEAHA.110.606277.
149. Govan L, Langhorne P, Weir CJ; Stroke Unit Trialists Collaboration. Does the prevention of complications explain the survival benefit of organized inpatient (stroke unit) care? Further analysis of a systematic review. *Stroke*. 2007 Sep; 38(9):2536-40. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.478842.

150. Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum* (Minneapolis, Minn). 2019 Feb; 25(1):147-164. doi: 10.1212/CON.0000000000000684.
151. Grams ME, Yang W, Rebholz CM, Wang X, Porter AC, Inker LA, et al.; CRIC Study Investigators. Risks of adverse events in advanced CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2017 Sep; 70(3):337-346. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.01.050.
152. Gray LJ, Sprigg N, Bath PM, Boysen G, De Deyn PP, Leys D, O'Neill D, Ringelstein EB; TAIST Investigators. Sex differences in quality of life in stroke survivors: data from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial (TAIST). *Stroke*. 2007 Nov; 38(11):2960-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.488304.
153. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Jun 18; 139(25):e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.
154. Hachinski V. The convergence of stroke and dementia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Dec; 76(12):849-852. doi: 10.1590/0004-282X20180148.
155. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al., for the second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998 Oct 17; 352(9136):1245-51. doi: 10.1016/s0140-6736(98)08020-9.
156. Hama S, Yoshimura K, Yanagawa A, Shimonaga K, Furui A, Soh Z, et al. Relationships between motor and cognitive functions and subsequent post-stroke mood disorders revealed by machine learning analysis. *Sci Rep*. 2020 Nov 11; 10(1):19571. doi: 10.1038/s41598-020-76429-z.

157. Hankey GJ, Spiesser J, Hakimi Z, Bego G, Carita P, Gabriel S. Rate, degree, and predictors of recovery from disability following ischemic stroke. *Neurology*. 2007 May 8; 68(19):1583-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000260967.77422.97.
158. Hanna RM, Ferrey A, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. Renal-Cerebral Pathophysiology: The Interplay Between Chronic Kidney Disease and Cerebrovascular Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Sep; 30(9):105461. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105461.
159. Hannon N, Sheehan O, Kelly L, Marnane M, Merwick A, Moore A, et al. Stroke associated with atrial fibrillation – incidence and early outcomes in the north Dublin population stroke study. *Cerebrovasc Dis*. 2010; 29(1):43-9. DOI: 10.1159/000255973.
160. Harrison JK, McArthur KS, Quinn TJ. Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations. *Clin Interv Aging*. 2013; 8:201-11. doi: 10.2147/CIA.S32405.
161. Harsha KJ. Imprecise eponyms in stroke medicine – A growing need for uniform terminologies/definitions across the globe. *Neurol India*. 2019 Mar-Apr; 67(2):364-369. doi: 10.4103/0028-3886.258048.
162. Harshfield EL, Pennells L, Schwartz JE, Willeit P, Kaptoge S, Bell S, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Association Between Depressive Symptoms and Incident Cardiovascular Diseases. *JAMA* 2020 Dec 15; 324(23):2396-2405. doi: 10.1001/jama.2020.23068.
163. Harvey RL. Predictors of functional outcome following stroke. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015; 26:583–598. doi: 10.1016/j.pmr.2015.07.002.
164. Hatem SM, Saussez G, Della Faille M, Prist V, Zhang X, Dispa D, Bleyenheuft Y. Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery. *Front Hum Neurosci*. 2016 Sep 13; 10:442. doi: 10.3389/fnhum.2016.00442.
165. Haykin S. *Neural Networks and Learning Machines*. 3rd ed. – NJ, USA: Pearson Education, 2009. – 936 p.

166. Heiss WD. The ischemic penumbra: correlates in imaging and implications for treatment of ischemic stroke. The Johann Jacob Wepfer award 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2011; 32(4):307-20. doi: 10.1159/000330462.
167. Hill MD. Stroke and Diabetes Mellitus. *Handb Clin Neurol.* 2014; 126:167-74. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00012-6.
168. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1; 42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
169. Hindy G, Engström G, Larsson SC, Traylor M, Markus HS, Melander O, Orholm Melander M; Stroke Genetics Network (SiGN). Role of Blood Lipids in the Development of Ischemic Stroke and its Subtypes. A Mendelian Randomization Study. *Stroke.* 2018 Apr; 49(4):820-827. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019653.
170. Hobart JC, Cano SJ, Zajicek JP, Thompson AJ. Rating scales as outcome measures for clinical trials in neurology: problems, solutions, and recommendations. *Lancet Neurol.* 2007 Dec; 6(12):1094-105. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70290-9.
171. Hobson J. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Occup Med (Lond).* 2015 Dec; 65(9):764-5. doi: 10.1093/occmed/kqv078.
172. Holden MK, Gill KM, Magliozzi MR, Nathan J, Piehl-Baker L. Clinical gait assessment in the neurologically impaired. Reliability and meaningfulness. *Phys Ther.* 1984 Jan; 64(1):35-40. DOI: 10.1093/ptj/64.1.35.
173. Holden MK, Gill KM, Magliozzi MR. Gait assessment for neurologically impaired patients. Standards for outcome assessment. *Phys Ther.* 1986 Oct; 66(10):1530-1539. DOI: 10.1093/ptj/66.10.1530.

174. Hordacre B, Austin D, Brown KE, Graetz L, Pareés I, De Trane S, et al. Evidence for a Window of Enhanced Plasticity in the Human Motor Cortex Following Ischemic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2021 Apr; 35(4):307-320. doi: 10.1177/1545968321992330.
175. Horn SD, DeJong G, Smout RJ, Gassaway J, James R, Conroy B. Stroke rehabilitation patients, practice, and outcomes: is earlier and more aggressive therapy better? *Arch Phys Med Rehabil*. 2005 Dec; 86(12 Suppl 2):S101-S114. doi: 10.1016/j.apmr.2005.09.016.
176. Host HH, Lang CE, Hildebrand MW, Zou D, Binder EF, Baum CM, et al. Patient active time during therapy sessions in postacute rehabilitation: Development and validation of a new measure. *Phys Occup Ther Geriatr*. 2014 Jun; 32(2):169-178. doi: 10.3109/02703181.2014.915282.
177. Hsieh YW, Wang CH, Wu SC, Chen PC, Sheu CF, Hsieh CL. Establishing the minimal clinically important difference of the Barthel Index in stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2007 May-Jun; 21(3):233-8. doi: 10.1177/1545968306294729.
178. Huisa BN, Roy G, Kawano J, Schrader R. Glycosylated hemoglobin for diagnosis of prediabetes in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013 Nov; 22(8):e564-7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.06.023.
179. Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol*. 2020; 20(8):306–318. doi:10.1136/practneurol-2020-002557.
180. Huybrechts KF, Caro JJ, Xenakis JJ, Vemmos KN. The prognostic value of the modified Rankin Scale score for long-term survival after first-ever stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26(4):381–387. doi: 10.1159/000151678.
181. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, Engedal K, Fure B. Risk factors for and incidence of subtypes of ischemic stroke. *Funct Neurol*. 2012 Jan-Mar; 27(1):35-40. PMID: 22687165.

182. Indredavik B, Rohweder G, Naalsund E, Lydersen S. Medical complications in a comprehensive stroke unit and an early supported discharge service. *Stroke* 2008 Feb; 39(2):414-20. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.489294.
183. Jablonka JA, Burnat K, Witte OW, Kossut M. Remapping of the somatosensory cortex after a photothrombotic stroke: dynamics of the compensatory reorganization. *Neuroscience*. 2010; 165(1):90–100. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.09.074.
184. Jackova J, Sedova P, Brown RD Jr, Zvolsky M, Volna M, Baluchova J, et al. Risk Factors in Ischemic Stroke Subtypes: A Community-Based Study in Brno, Czech Republic. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Feb; 29(2):104503. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104503.
185. Janus-Laszuk B, Mirowska-Guzel D, Sarzynska-Dlugosz I, Czlonkowska A. Effect of medical complications on the after-stroke rehabilitation outcome. *NeuroRehabilitation*. 2017; 40(2):223-232. doi: 10.3233/NRE-161407.
186. Jeng JS, Huang SJ, Tang SC, Yip PK. Predictors of survival and functional outcome in acute stroke patients admitted to the stroke intensive care unit. *J Neurol Sci*. 2008 Jul 15; 270(1-2):60-6. doi: 10.1016/j.jns.2008.01.015.
187. Jette AM. Toward a common language for function, disability, and health. *Phys Ther* 2006; 86(5):726–34. PMID: 16649895.
188. Jones TA, Allred RP, Adkins DL, Hsu JE, O'Bryant A, Maldonado MA. Remodeling the brain with behavioral experience after stroke. *Stroke*. 2009 Mar; 40(3 Suppl):S136-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.533653.
189. Kajitani N, Uchida HA, Suminoe I, Kakio Y, Kitagawa M, Sato H, Wada J. Chronic kidney disease is associated with carotid atherosclerosis and symptomatic ischaemic stroke. *J Int Med Res* 2018 Sep; 46(9):3873-3883. doi: 10.1177/0300060518781619.
190. Kalkonde YV, Alladi S, Kaul S, Hachinski V. Stroke Prevention Strategies in the Developing World. *Stroke*. 2018 Dec; 49(12):3092-3097. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.017384.

191. Kalra L, Fowle AJ. An integrated system for multidisciplinary assessments in stroke rehabilitation. *Stroke*. 1994 Nov; 25(11):2210-2214. DOI: 10.1161/01.str.25.11.2210.
192. Kalra L, Evans A, Perez I, Knapp M, Donaldson N, Swift CG. Alternative strategies for stroke care: a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 2000 Sep 9; 356(9233):894-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02679-9.
193. Kalra L, Evans A, Perez I, Knapp M, Swift C, Donaldson N. A randomised controlled comparison of alternative strategies in stroke care. *Health Technol Assess*. 2005 May; 9(18):iii-iv, 1-79. doi: 10.3310/hta9180.
194. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar; 48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
195. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006 Jul; 5(7):603-12. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70495-1.
196. Kelly PJ, Furie KL, Shafqat S, Rallis N, Chang Y, Stein J. Functional recovery following rehabilitation after hemorrhagic and ischemic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003 Jul; 84(7):968-72. doi: 10.1016/s0003-9993(03)00040-6.
197. Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003 May-Jun; 12(3):119-26. doi: 10.1016/S1052-3057(03)00042-9.
198. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul; 45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024.

199. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update. *Ann Intern Med.* 2018 Mar 20; 168(6):422-430. doi: 10.7326/M17-2640.
200. Kim J, Thayabaranathan T, Donnan GA, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, et al. Global Stroke Statistics 2019. *Int J Stroke.* 2020 Oct; 15(8):819-838. doi: 10.1177/1747493020909545.
201. Kim TJ, Lee JS, Oh M-S, Kim J-W, Yoon JS, Lim J-S, et al. Predicting Functional Outcome Based on Linked Data After Acute Ischemic Stroke: S-SMART Score. *Transl Stroke Res.* 2020 Apr 18. doi: 10.1007/s12975-020-00815-y.
202. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021 Jul; 52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375.
203. Knapp P, Campbell Burton CA, Holmes J, Murray J, Gillespie D, Lightbody CE, et al. Interventions for treating anxiety after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May; 5(5):CD008860. doi: 10.1002/14651858.CD008860.pub3.
204. Knapp P, Dunn-Roberts A, Sahib N, Cook L, Astin F, Kontou E, Thomas SA. Frequency of anxiety after stroke: An updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke.* 2020 Apr; 15(3):244-255. doi: 10.1177/1747493019896958.
205. Kojima T, Hirota Y, Ema M, Takahashi S, Miyoshi I, Okano H, et al. Subventricular zone-derived neural progenitor cells migrate along a blood vessel scaffold toward the post-stroke striatum. *Stem Cells.* 2010; 28:545–54. doi: 10.1002/stem.306.
206. Kohonen T. Self-organized formation of topologically correct feature maps. *Biol Cybern* 1982; 43(1):59-69. DOI: 10.1007/BF00337288.

207. Koroleva ES, Kazakov SD, Tolmachev IV, Loonen AJM, Ivanova SA, Alifirova VM. Clinical Evaluation of Different Treatment Strategies for Motor Recovery in Poststroke Rehabilitation during the first 90 Days. *J Clin Med*. 2021 Aug 21; 10(16):3718. doi: 10.3390/jcm10163718.
208. Kosgallana A, Cordato D, Chan DKY, Yong J. Use of cognitive screening tools to detect cognitive impairment after an ischaemic stroke: a systematic review. *SN Compr Clin Med* 2019; 1(4):255-262. DOI: 10.1007/s42399-018-0035-2.
209. Krakauer JW, Carmichael ST, Corbett D, Wittenberg GF. Getting neurorehabilitation right – what can we learn from animal models? *Neurorehabil Neural Repair*. 2012; 26(8):923–31. doi: 10.1177/1545968312440745.
210. Kroenke K, Spitzer R. The PHQ-9: a new depression diagnostic and severity measure. *Psychiatr Ann* 2002; 32(9):509-521. DOI: 10.3928/0048-5713-20020901-06.
211. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001 Sep;16(9):606-13. doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x.
212. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol*. 2010 Jan; 9(1):105-18. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70266-2.
213. Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, Prevo AJ. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke*. 2003 Sep; 34(9):2181-6. doi: 10.1161/01.STR.0000087172.16305.CD.
214. Kwakkel G, Lannin NA, Borschmann K, English C, Ali M, Churilov L, et al. Standardized measurement of sensorimotor recovery in stroke trials: Consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Int J Stroke*. 2017 Jul; 12(5):451-461. doi: 10.1177/1747493017711813.
215. Kwakkel G, Veerbeek JM, van Wegen EE, Wolf SL. Constraint-induced movement therapy after stroke. *Lancet Neurol*. 2015 Feb; 14(2):224-34. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70160-7.

216. Kwakkel G, Wagenaar RC, Kollen BJ, et al.: Predicting disability in stroke – a critical review of the literature. *Age Ageing*. 1996 Nov; 25(6):479-489. DOI:10.1093/ageing/25.6.479.
217. Kwakkel G, Wagenaar RC, Twisk JW, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-artery stroke: a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jul 17;354(9174):191-6. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09477-X.
218. Lai SM, Duncan PW, Dew P, Keighley J. Sex differences in stroke recovery. *Prev Chronic Dis*. 2005 Jul; 2(3):A13. PMID: 15963315.
219. Lai SM, Duncan PW. Stroke recovery profile and the Modified Rankin assessment. *Neuroepidemiology*. 2001 Feb; 20(1):26-30. doi: 10.1159/000054754.
220. Lanctôt KL, Lindsay MP, Smith EE, Sahlas DJ, Foley N, Gubitz G et al.; Management of Mood, Cognition and Fatigue Following Stroke Best Practice Writing Group, the Heart & Stroke Canadian Stroke Best Practices and Quality Advisory Committee; in collaboration with the Canadian Stroke Consortium. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue following Stroke, 6th edition, update 2019. *Int J Stroke*. 2020 Aug; 15(6):668-688. doi: 10.1177/1747493019847334.
221. Lang CE, Lohse KR, Birkenmeier RL. Dose and timing in neurorehabilitation: prescribing motor therapy after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2015 Dec; 28(6):549-55. doi: 10.1097/WCO.0000000000000256.
222. Lang CE, Strube MJ, Bland MD, Waddell KJ, Cherry-Allen KM, Nudo RJ, Dromerick AW, Birkenmeier RL. Dose response of task-specific upper limb training in people at least 6 months poststroke: A phase II, single-blind, randomized, controlled trial. *Ann Neurol*. 2016 Sep; 80(3):342-54. doi: 10.1002/ana.24734.
223. Lange MC, de Araujo TF, Ferreira LF, Ducci RD, Novak EM, Germiniani FM, Zetola VF. Comparing the Comprehensive Stroke Ward Versus Mixed Rehabilitation Ward – The Importance of the Team in the Acute Stroke Care in a Case-Control Study. *Neurohospitalist*. 2017 Apr; 7(2):78-82. doi: 10.1177/1941874416671647.

224. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. *Lancet*. 2011 May 14; 377(9778):1693-702. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60325-5.
225. Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009 Aug; 8(8):741-54. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70150-4.
226. Langhorne P, de Villiers L, Pandian JD. Applicability of stroke-unit care to low-income and middle-income countries. *Lancet Neurol*. 2012 Apr; 11(4):341-8. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70024-8.
227. Langhorne P, O'Donnell MJ, Chin SL, Zhang H, Xavier D, Avezum A, et al. Practice patterns and outcomes after stroke across countries at different economic levels (INTERSTROKE): an international observational study. *Lancet* 2018 May 19; 391(10134):2019-2027. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30802-X.
228. Langhorne P, Ramachandra S; Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 23; 4(4):CD000197. doi: 10.1002/14651858.CD000197.pub4.
229. Langhorne P. The Stroke unit story: Where have we been and where are we going? *Cerebrovasc Dis*. 2021; 50(6):636-643. doi: 10.1159/000518934.
230. Lau WL, Nunes ACF, Vasilevko V, Florioli D, Lertpanit L, Savoj J, et al. Chronic kidney disease increases cerebral microbleeds in mouse and man. *Transl Stroke Res* 2020 Feb; 11(1):122-134. doi: 10.1007/s12975-019-00698-8.
231. Leading causes of death and disability 2000-2019: A visual summary. WHO, 2020 (доступно онлайн за посиланням: <https://www.who.int/data/stories/leading-causes-of-death-and-disability-2000-2019-a-visual-summary>).
232. Lee M, Saver JL, Hong KS, Wu YL, Liu HC, Rao NM, et al. Cognitive impairment and risk of future stroke: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2014; 186:E536–E546. doi: 10.1503/cmaj.140147.
233. Leff AP, Nightingale S, Gooding B, Rutter J, Craven N, Peart M, et al. Clinical Effectiveness of the Queen Square Intensive Comprehensive Aphasia Service for Patients

- with Poststroke Aphasia. *Stroke*. 2021 Oct; 52(10):e594-e598. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033837.
234. Lei C, Wu B, Liu M, Chen Y. Association between hemoglobin A1C levels and clinical outcome in ischemic stroke patients with or without diabetes. *J Clin Neurosci* 2015 Mar; 22(3):498-503. doi: 10.1016/j.jocn.2014.08.030.
235. Lenti L, Brainin M, Titianova E, Morovic S, Demarin V, Kalvach P, et al. Stroke care in Central Eastern Europe: current problems and call for action. *Int J Stroke*. 2013 Jul; 8(5):365-71. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00845.x.
236. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al.; Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007 Dec 1;370(9602):1829-39. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4.
237. Lin DJ, Cramer SC. Principles of Neural Repair and Their Application to Stroke Recovery Trials. *Semin Neurol*. 2021 Apr; 41(2):157-166. doi: 10.1055/s-0041-1725140.
238. Lohse KR, Lang CE, Boyd LA. Is more better? Using metadata to explore dose-response relationships in stroke rehabilitation. *Stroke*. 2014 Jul; 45(7):2053-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004695.
239. López-Alonso V, Cheeran B, Fernández-del-Olmo M. Relationship Between Non-invasive Brain Stimulation-induced Plasticity and Capacity for Motor Learning. *Brain Stimul*. 2015 Nov-Dec; 8(6):1209-19. doi: 10.1016/j.brs.2015.07.042.
240. Luengo-Fernandez R, Violato M, Candio P, Leal J. Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *Eur Stroke J*. 2020 Mar; 5(1):17-25. doi: 10.1177/2396987319883160.
241. Luk JK, Cheung RT, Ho SL, Li L. Does age predict outcome in stroke rehabilitation? A study of 878 Chinese subjects. *Cerebrovasc Dis*. 2006; 21(4):229-34. doi: 10.1159/000091219.

242. Lyakh Y, Gurianov V, Gorshkov O, Vihovanets Y. Estimating the number of data clusters via the contrast statistic. *J Biomed Sci Eng* 2012 Feb; 5(2):95-99. doi: 10.4236/jbise.2012.52012.
243. Lyden P, Raman R, Liu L, Emr M, Warren M, Marler J. National Institutes of Health Stroke Scale certification is reliable across multiple venues. *Stroke*. 2009 Jul; 40(7):2507-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.532069.
244. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: A Cautionary Tale. *Stroke*. 2017 Feb; 48(2):513-519. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015434.
245. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1; 41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
246. Manea L, Gilbody S, McMillan D. Optimal cut-off score for diagnosing depression with the Patient Health Questionnaire (PHQ-9): a meta-analysis. *CMAJ*. 2012 Feb 21; 184(3):E191-6. doi: 10.1503/cmaj.110829.
247. Maryna G, Flomin Y, Romanyshyn M, Piontkivska N, Piontkivskiy M. The results of early multidisciplinary rehabilitation of stroke patients in the specialized stroke center in Ukraine. *Eur Stroke J* 2017; 2(1S):P.170 (Abstracts of the 3rd European Stroke Organisation Conference 2017, Abstract AS03-027).
248. McArthur K, Fan Y, Pei Z, Quinn T. Optimising outcome assessment to improve quality and efficiency of stroke trials. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014 Feb; 14(1):101-11. doi: 10.1586/14737167.2014.870479.
249. McCabe J, Monkiewicz M, Holcomb J, Pundik S, Daly JJ. Comparison of robotics, functional electrical stimulation, and motor learning methods for treatment of persistent upper extremity dysfunction after stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Jun; 96(6):981-90. doi: 10.1016/j.apmr.2014.10.022.

250. McGlothlin AE, Lewis RJ. Minimal clinically important difference: defining what really matters to patients. *JAMA*. 2014; 312(13): 1342-1343. DOI:10.1001/jama.2014.13128.
251. Meader N, Moe-Byrne T, Llewellyn A, Mitchell AJ. Screening for poststroke major depression: a meta-analysis of diagnostic validity studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Feb; 85(2):198-206. doi: 10.1136/jnnp-2012-304194.
252. Medeiros GC, Roy D, Kontos N, Beach SR. Post-stroke depression: A 2020 updated review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020 Sep-Oct; 66:70-80. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2020.06.011.
253. Mehrholz J, Wagner K, Rutte K, Meissner D, Pohl M. Predictive validity and responsiveness of the functional ambulation category in hemiparetic patients after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007 Oct; 88(10):1314-1319. DOI: 10.1016/j.apmr.2007.06.764.
254. Meschia JF. Diagnostic evaluation of stroke etiology. *Continuum (Minneapolis)*. 2023 Apr 1; 29(2):412-424. doi: 10.1212/CON.0000000000001206.
255. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al.; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26; 133(4):e38-360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
256. Muir KW, Weir CJ, Murray GD, Povey C, Lees KR. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke*. 1996 Oct; 27(10):1817-20. doi: 10.1161/01.str.27.10.1817.
257. Murat Sumer M, Erturk O. Ischemic stroke subtypes: risk factors, functional outcome and recurrence. *Neurol Sci*. 2002 Mar; 22(6):449-54. DOI:10.1007/s100720200004.
258. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Dec; 10(12):861-72. doi: 10.1038/nrn2735.

259. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005 Apr; 53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
260. Nelles G, Jentzen W, Bockisch A, Diener HC. Neural substrates of good and poor recovery after hemiplegic stroke: a serial PET study. *J Neurol*. 2011; 258(12):2168–75. doi: 10.1007/s00415-011-6085-y.
261. Nijland RH, van Wegen EE, Harmeling-van der Wel BC, Kwakkel G; EPOS Investigators. Presence of finger extension and shoulder abduction within 72 hours after stroke predicts functional recovery: early prediction of functional outcome after stroke: the EPOS cohort study. *Stroke*. 2010 Apr; 41(4):745-50. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.572065.
262. Norrving B, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, Cordonnier C, Guekht A, et al.; the Action Plan for Stroke in Europe Working Group. Action Plan for Stroke in Europe 2018–2030. *Eur Stroke J* 2018 Dec; 3(4):309-336. doi: 10.1177/2396987318808719.
263. Norrving B, Leys D, Brainin M, Davis S. Stroke Definition in the ICD-11 at the WHO. *World Neurology* 2013 Nov; 28(4):3 (11.02.2022 доступно онлайн за посиланням: <https://worldneurologyonline.com/article/stroke-definition-in-the-icd-11-at-the-who/>)
264. Ntaios G, Faouzi M, Ferrari J, Lang W, Vemmos K, Michel P. An integer-based score to predict functional outcome in acute ischemic stroke: the ASTRAL score. *Neurology*. 2012 Jun 12; 78(24):1916-22. doi: 10.1212/WNL.0b013e318259e221.
265. Ntaios G, Gioulekas F, Papavasileiou V, Strbian D, Michel P. ASTRAL, DRAGON and SEDAN scores predict stroke outcome more accurately than physicians. *Eur J Neurol*. 2016 Nov; 23(11):1651-1657. doi:10.1111/ene.13100.
266. Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science*. 1996 Jun 21;272(5269):1791-4. doi: 10.1126/science.272.5269.1791.

267. Nudo RJ. Recovery after brain injury: mechanisms and principles. *Front Hum Neurosci*. 2013 Dec 24; 7:887. doi: 10.3389/fnhum.2013.00887.
268. Olesen J, Leonardi M. The burden of brain diseases in Europe. *Eur J Neurol*. 2003 Sep; 10(5):471-7. doi: 10.1046/j.1468-1331.2003.00682.x.
269. O'Rourke S, MacHale S, Signorini D, Dennis M. Detecting psychiatric morbidity after stroke: comparison of the GHQ and the HAD Scale. *Stroke*. 1998 May; 29(5):980-5. doi: 10.1161/01.str.29.5.980.
270. Overman JJ, Carmichael ST. Plasticity in the injured brain: more than molecules matter. *Neuroscientist*. 2014 Feb; 20(1):15-28. doi: 10.1177/1073858413491146.
271. Pandian JD, Kalkonde Y, Sebastian IA, Felix C, Urimubenshi G, Bosch J. Stroke systems of care in low-income and middle-income countries: challenges and opportunities. *Lancet*. 2020 Oct 31; 396(10260):1443-1451. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31374-X.
272. Pandian JD, Sebastian IA. Integrated approach to stroke burden: are we doing enough? *Lancet Neurol* 2021; 20:774. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00287-8.
273. Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Bragoni M, Coiro P, De Angelis D, et al. Functional outcome of ischemic and hemorrhagic stroke patients after inpatient rehabilitation: a matched comparison. *Stroke*. 2003 Dec; 34(12):2861-5. doi: 10.1161/01.STR.0000102902.39759.D3.
274. Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, Bragoni M. Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: a matched comparison conducted in Italy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000 Jun; 81:695-700. doi:10.1016/s0003-9993(00)90095-9.
275. Park J, Lee SU, Jung SH. Prediction of post-stroke functional mobility from the initial assessment of cognitive function. *NeuroRehabilitation*. 2017; 41(1):169-177. doi:10.3233/NRE-171469.
276. Peiris CL, Taylor NF, Shields N. Extra physical therapy reduces patient length of stay and improves functional outcomes and quality of life in people with acute or subacute

- conditions: A systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011 Sep; 92(9):1490-500. doi: 10.1016/j.apmr.2011.04.005.
277. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009; 8:1006–1018. doi:10.1016/S1474-4422(09)70236-4.
278. Pendlebury ST, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *Lancet Neurol.* 2019 Mar; 18(3):248-258. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30442-3.
279. Pereg D, Rozenbaum Z, Vorobeichik D, Shlomo N, Gilad R, Bloch S, et al. Prevalence and Significance of Unrecognized Renal Dysfunction in Patients with Stroke. *Am J Med.* 2016 Oct; 129(10):1074-81. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.05.003.
280. Petrie A, Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*, 4th Edition. – NJ, USA: Wiley-Blackwell, 2020 – 208 p.
281. Pinto A, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Fernandez P, Licata G. Risk factors profile and clinical outcome of ischemic stroke patients admitted in a Department of Internal Medicine and classified by TOAST classification. *Int Angiol.* 2006 Sep; 25(3):261-7. PMID: 16878074.
282. Pollock A, Baer G, Campbell P, Choo PL, Forster A, Morris J, Pomeroy VM, Langhorne P. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 22; 2014(4):CD001920. doi: 10.1002/14651858.CD001920.pub3.
283. Pournajaf S, Goffredo M, Agosti M, Massucci M, Ferro S, Franceschini M; Italian Study Group on Implementation of Stroke Care (ISC Study). Community ambulation of stroke survivors at 6 months follow-up: an observational study on sociodemographic and sub-acute clinical indicators. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2019 Aug; 55(4):433-441. DOI: 10.23736/S1973-9087.18.05489-8.

284. Prabhakaran S, Zarah E, Riley C, Speizer A, Chong JY, Lazar RM, et al. Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008 Jan-Feb; 22(1):64-71. doi: 10.1177/1545968307305302.
285. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Functional outcome measures in contemporary stroke trials. *Int J Stroke*. 2009 Jun; 4(3):200 –205. doi: 10.1111/j.1747-4949.2009.00271.x.
286. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review. *Stroke*. 2009 Oct; 40(10):3393-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.557256.
287. Quinn TJ, Langhorne P, Stott DJ. Barthel index for stroke trials: development, properties, and application. *Stroke*. 2011 Apr; 42(4): 1146-51. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.598540.
288. Quinn TJ, Singh S, Lees KR, Bath PM, Myint PK; VISTA Collaborators. Validating and comparing stroke prognosis scales. *Neurology*. 2017 Sep 5; 89(10):997-1002. doi: 10.1212/WNL.0000000000004332.
289. Radu RA, Terecoasă EO, Băjenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin Neurol Neurosurg*. 2017 Aug; 159:93-106. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.05.019.
290. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957 May; 2(5):200-15. doi: 10.1177/003693305700200504.
291. Richard G, O'Halloran AM, Doody P, Harbison J, Kenny RA, Romero-Ortuno R. Atrial fibrillation and acceleration of frailty: findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing. *Age Ageing*. 2022 Feb 2; 51(2):afab273. doi: 10.1093/ageing/afab273.
292. Rinaldo L, Cloft HJ, Rangel Castilla L, Rabinstein AA, Brinjikji W. Utilization rates of tissue plasminogen activator and mechanical thrombectomy in patients with acute stroke and underlying malignancy. *J Neurointerv Surg*. 2019 Aug; 11(8):768-771. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014480.

293. Rodrigues JC, Becker N, Beckenkamp CL, Miná CS, de Salles JF, Bandeira DR. Psychometric properties of cognitive screening for patients with cerebrovascular diseases: a systematic review. *Dement Neuropsychol* 2019 Jan-Mar; 13(1):31-43. doi: 10.1590/1980-57642018dn13-010004.
294. Rosenich E, Hordacre B, Paquet C, Koblar SA, Hillier SL. Cognitive Reserve as an Emerging Concept in Stroke Recovery. *Neurorehabil Neural Repair*. 2020 Mar; 34(3):187-199. doi: 10.1177/1545968320907071.
295. Rosso C, Lamy JC. Prediction of motor recovery after stroke: being pragmatic or innovative? *Curr Opin Neurol*. 2020 Aug; 33(4):482-487. doi: 10.1097/WCO.0000000000000843.
296. Rozenbaum Z, Leader A, Neuman Y, Shlezinger M, Goldenberg I, Mosseri M, Pereg D. Prevalence and Significance of Unrecognized Renal Dysfunction in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Am J Med*. 2016 Feb; 129(2):187-94. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.08.017.
297. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul; 44(7):2064-89. doi: 10.1161/STR.0b013e318296aeca.
298. Sagen U, Vik TG, Moum T, Mørland T, Finset A, Dammen T. Screening for anxiety and depression after stroke: Comparison of the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale. *J Psychosom Res*. 2009 Oct; 67(4):325-332. doi: 10.1016/j.jpsychores.2009.03.007.

299. Salinas J, Sprinkhuizen SM, Ackerson T, Bernhardt J, Davie C, George MG, et al. An international standard set of patient-centered outcome measures after stroke. *Stroke*. 2016 Jan; 47(1):180-6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010898.
300. Salter K, Campbell N, Richardson M, Mehta S, Jutai J, Zettler L, et al. Outcome Measures in Stroke Rehabilitation. *Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation*, 2013 (доступно онлайн за посиланням: <http://www.ebrsr.com/evidence-review/20-outcome-measures-stroke-rehabilitation>).
301. Salter K, Jutai J, Hartley M, Foley N, Bhogal S, Bayona N, Teasell R. Impact of early vs delayed admission to rehabilitation on functional outcomes in persons with stroke. *J Rehabil Med*. 2006 Mar; 38(2):113-7. doi: 10.1080/16501970500314350.
302. Saposnik G, Raptis S, Kapral MK, Liu Y, Tu JV, Mamdani M, Austin PC; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network and the Stroke Outcome Research Canada Working Group. The iScore predicts poor functional outcomes early after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011 Dec; 42(12):3421-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.623116.
303. Savitz SI. Is There a Time-Sensitive Window in Patients with Stroke to Enhance Arm Recovery with Higher Intensity Motor Therapy? *Stroke*. 2022 May; 53(5):1823-1825. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.037402.
304. Sato S, Toyoda K, Uehara T, Toratani N, Yokota C, Moriwaki H, et al. Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology*. 2008 Jun 10; 70(24 Pt 2):2371-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000304346.14354.0b.
305. Saur D, Lange R, Baumgaertner A, Schraknepper V, Willmes K, Rijntjes M, et al. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain*. 2006; 129(Pt 6):1371–84. doi: 10.1093/brain/aw1090.
306. Schepers VP, Ketelaar M, Visser-Meily AJ, de Groot V, Twisk JW, Lindeman E. Functional recovery differs between ischaemic and haemorrhagic stroke patients. *J Rehabil Med*. 2008 Jun; 40(6):487-9. doi: 10.2340/16501977-0198.

307. Schlegel D, Kolb SJ, Luciano JM, Tovar JM, Cucchiara BL, Liebeskind DS, Kasner SE. Utility of the NIH Stroke Scale as a predictor of hospital disposition. *Stroke*. 2003 Jan; 34(1):134-7. doi: 10.1161/01.str.0000048217.44714.02.
308. Schlegel DJ, Tanne D, Demchuk AM, Levine SR, Kasner SE; Multicenter rt-PA Stroke Survey Group. Prediction of hospital disposition after thrombolysis for acute ischemic stroke using the National Institutes of Health Stroke Scale. *Arch Neurol*. 2004 Jul;61(7):1061-4. doi: 10.1001/archneur.61.7.1061.
309. Schöttke H, Giabbiconi CM. Post-stroke depression and post-stroke anxiety: prevalence and predictors. *Int Psychogeriatr*. 2015 Nov; 27(11):1805-12. doi: 10.1017/S1041610215000988.
310. Sequeira IR, Poppitt SD. HbA1c as a marker of prediabetes: A reliable screening tool or not? *Insights Nutr Metabol* 2017; 1(1):11-20 (11.02.2022 онлайн-доступ за посиланням: <https://www.alliedacademies.org/articles/hba1c-as-a-marker-of-prediabetes-a-reliable-screening-tool-or-not-7025.html>).
311. Sexton E, McLoughlin A, Williams DJ, Merriman NA, Donnelly N, Rohde D, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke. *Eur Stroke J*. 2019 Jun; 4(2):160–71. doi: 10.1177/2396987318825484.
312. Shakir R, Norrving B. Stroke is a brain disease. *J Neurol Sci*. 2017 Aug 15; 379:281-282. doi: 10.1016/j.jns.2017.05.036.
313. Shatzman S, Mahajan S, Sundararajan S. Often Overlooked but Critical: Poststroke Cognitive Impairment in Right Hemispheric Ischemic Stroke. *Stroke*. 2016 Sep; 47(9):e221-3. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014280.
314. Shi D, Chen X, Li Z. Diagnostic test accuracy of the Montreal Cognitive Assessment in the detection of post-stroke cognitive impairment under different stages and cutoffs: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2018 Apr; 39(4):705-716. doi: 10.1007/s10072-018-3254-0.

315. Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, Smith MC, Borges VM, Barber PA. Proportional Motor Recovery After Stroke: Implications for Trial Design. *Stroke*. 2017 Mar; 48(3):795-798. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016020.
316. Stinear CM, Lang CE, Zeiler S, Byblow WD. Advances and challenges in stroke rehabilitation. *Lancet Neurol*. 2020 Apr; 19(4):348-360. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30415-6.
317. Stinear CM, Smith M-C, Byblow WD. Prediction Tools for Stroke Rehabilitation. *Stroke*. 2019 Nov; 50(11):3314-3322. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025696.
318. Stinear CM. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers. *Lancet Neurol*. 2017 Oct; 16(10):826-836. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30283-1.
319. Stolwyk RJ, O'Neill MH, McKay AJ, Wong DK. Are cognitive screening tools sensitive and specific enough for use after stroke? A systematic literature review. *Stroke*. 2014 Oct; 45(10):3129-34. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004232.
320. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* / edited by J.C. Grotta, G.W. Albers, J.P. Broderick, S.E. Kasner, E.H. Lo, R.L. Sacco, L.K.S. Wong, A.L. Day – 7th edition. Philadelphia, USA: Elsevier, 2021. – P. 249-261.
321. *Stroke prevention and treatment: an evidence-based approach* / edited by J.L. Saver and G.J. Hankey – 2nd edition. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press, 2021. – P. 59-76.
322. Sun Y, Kong Z, Song Y, Liu J, Wang X. The validity and reliability of the PHQ-9 on screening of depression in neurology: a cross sectional study. *BMC Psychiatry*. 2022 Feb 9; 22(1):98. doi: 10.1186/s12888-021-03661-w.
323. Sun Y, Paulus D, Eyssen M, Maervoet J, Saka O. A systematic review and meta-analysis of acute stroke unit care: what's beyond the statistical significance? *BMC Med Res Methodol*. 2013 Oct 28; 13:132. DOI: 10.1186/1471-2288-13-132.
324. Takatsuru Y, Fukumoto D, Yoshitomo M, Nemoto T, Tsukada H, Nabekura J. Neuronal circuit remodeling in the contralateral cortical hemisphere during functional

- recovery from cerebral infarction. *J Neurosci.* 2009 Aug 12; 29(32):10081-6. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1638-09.2009.
325. Teasell R, Hussein N, Irthayarajah J, Saikaley M, Longval M, Viana R. Medical Complications Post Stroke. *Stroke Rehabilitation Clinician Handbook*, 2020 (доступно онлайн за посыланням: www.ebrsr.com/sites/default/files/EBRSR%20Handbook%20Chapter%206_Medical%20Complications.pdf).
326. Teasell R, Hussein N, Saikaley M, Iruthayarajah J, Longval M. Rehabilitation of Cognitive Impairment Post Stroke. *Stroke Rehabilitation Clinician Handbook*, 2020 (доступно онлайн за посыланням: http://www.ebrsr.com/sites/default/files/EBRSR%20Handbook%20Chapter%205_Rehab%20of%20Cognitive%20Impairment.pdf).
327. Teasell R, Hussein N. Clinical consequences of stroke. *Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation*, 2018 (онлайн-доступ за посыланням: <http://www.ebrsr.com/evidence-review/2-clinical-consequences-stroke>)
328. Teasell RW, Hussein N. Predictive Factors for Recovery. In *Stroke Recovery and Rehabilitation*, 2nd Edition / Edited by Stein J, Harvey R, Winstein C, Zorowitz RD, Wittenberg G. NY, USA: Demos Medical Publishing, 2015. – P. 664-678.
329. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995 Dec 14; 333(24):1581-7. doi: 10.1056/NEJM199512143332401.
330. The top 10 causes of death. WHO, 2020 (доступно онлайн за посыланням: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>).
331. Towfighi A, Ovbiagele B, El Hussein N, Hackett ML, Jorge RE, Kissela BM, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Poststroke Depression: a Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart

- Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017; 48:e30-e43. DOI: 10.1161/STR.000000000000113.
332. Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, Timmis A, Huculeci R, Torbica A, Gale CP, Achenbach S, Weidinger F, Vardas P. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol*. 2022 Feb; 19(2):133-143. doi:10.1038/s41569-021-00607-3.
333. Trotter TL, Denny DL, Evanson TA. Reliability and Validity of the Patient Health Questionnaire-9 as a Screening Tool for Poststroke Depression. *J Neurosci Nurs*. 2019 Jun; 51(3):147-152. doi: 10.1097/JNN.0000000000000442.
334. Tsagalis G, Akrivos T, Alevizaki M, Manios E, Stamatellopoulos K, Laggouranis A, Vemmos KN. Renal dysfunction in acute stroke: an independent predictor of long-term all combined vascular events and overall mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jan; 24(1):194-200. doi: 10.1093/ndt/gfn471.
335. Tsai CF, Anderson N, Thomas B, Sudlow CL. Risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Chinese vs. Caucasians: Systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2015 Jun; 10(4):485-93. DOI: 10.1111/ijvs.12508.
336. Turner A, Hambridge J, White J, Carter G, Clover K, Nelson L, Hackett M. Depression screening in stroke: a comparison of alternative measures with the structured diagnostic interview for the diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition (major depressive episode) as criterion standard. *Stroke*. 2012 Apr;43(4):1000-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.643296.
337. Umeano O, Phillips-Bute B, Hailey CE, Sun W, Gray MC, Roulhac-Wilson B, et al. Gender and age interact to affect early outcome after intracerebral hemorrhage. *PLoS One*. 2013 Nov 27; 8(11):e81664. doi: 10.1371/journal.pone.0081664.
338. van der Putten JJ, Hobart JC, Freeman JA, Thompson AJ. Measuring change in disability after inpatient rehabilitation: comparison of the responsiveness of the Barthel Index and the Functional Independence Measure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Apr; 66(4):480-4. DOI:10.1136/jnnp.66.4.480.

339. van Kordelaar J, van Wegen E, Kwakkel G. Impact of time on quality of motor control of the paretic upper limb after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Feb; 95(2):338-44. doi: 10.1016/j.apmr.2013.10.006.
340. van Stan JH, Whyte J, Duffy JR, Barkmeier-Kraemer JM, Doyle PB, Gherson S, Kelchner L. Rehabilitation Treatment Specification System: Methodology to Identify and Describe Unique Targets and Ingredients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021 Mar; 102(3):521-531. doi: 10.1016/j.apmr.2020.09.383.
341. Veerbeek JM, Van Wegen EE, Harmeling-Van der Wel BC, Kwakkel G; EPOS Investigators. Is accurate prediction of gait in nonambulatory stroke patients possible within 72 hours poststroke? The EPOS study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011 Mar-Apr; 25(3):268-74. DOI: 10.1177/1545968310384271.
342. Ver Hage A. The NIH stroke scale: a window into neurological status. *Nurse.com Nursing Spectrum (Greater Chicago)* [serial online]. 2011 September 12; 24(15): 44-49.
343. Verdelho A, Wardlaw J, Pavlovic A, Pantoni L, Godefroy O, Duering M, et al. Cognitive impairment in patients with cerebrovascular disease: A white paper from the links between stroke ESO Dementia Committee. *Eur Stroke J*. 2021 Mar; 6(1):5-17. doi: 10.1177/23969873211000258.
344. Wade DT, Hewer RL. Functional abilities after stroke: measurement, natural history, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 Feb; 50(2):177-82. doi: 10.1136/jnnp.50.2.177.
345. Waje-Andreassen U, Nabavi DG, Engelter ST, Dippel DW, Jenkinson D, Skoda O, et al. European Stroke Organisation certification of stroke units and stroke centres. *Eur Stroke J*. 2018 Sep; 3(3):220-226. doi: 10.1177/2396987318778971.
346. Walker MF, Hoffmann TC, Brady MC, Dean CM, Eng JJ, Farrin AJ, et al. Improving the Development, Monitoring and Reporting of Stroke Rehabilitation Research: Consensus-Based Core Recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017 Oct-Nov; 31(10-11):877-884. doi: 10.1177/1545968317732686.

347. Wang H, Cheng Y, Chen S, Li X, Zhu Z, Zhang W. Impact of Elevated Hemoglobin A1c Levels on Functional Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 Feb; 28(2): 470-476. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.026.
348. Ward NS, Brander F, Kelly K. Intensive upper limb neurorehabilitation in chronic stroke: outcomes from the Queen Square programme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019 May; 90(5):498-506. doi: 10.1136/jnnp-2018-319954.
349. Wechsler LR. Statins and Stroke – It's Complicated. *N Engl J Med.* 2020; 382(1):81-82. doi: 10.1056/NEJMe1914757.
350. Wei L, Erinjeri JP, Rovainen CM, Woolsey TA. Collateral growth and angiogenesis around cortical stroke. *Stroke.* 2001; 32(9):2179–84. doi: 10.1161/hs0901.094282.
351. Weimar C, Kurth T, Kraywinkel K, Wagner M, Busse O, Haberl RL, Diener H-C; German Stroke Data Bank Collaborators. Assessment of functioning and disability after ischemic stroke. *Stroke* 2002 Aug; 33(8):2053-9. doi: 10.1161/01.str.0000022808.21776.bf.
352. Weimar C, Roth MP, Zillessen G, Glahn J, Wimmer MLJ, Busse O, et al.; German Stroke Date Bank Collaborators. Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol.* 2002; 48(3):133-40. doi: 10.1159/000065512.
353. Wesselhoff S, Hanke TA, Evans CC. Community mobility after stroke: a systematic review. *Top Stroke Rehabil.* 2018 Apr; 25(3):224-238. DOI: 10.1080/10749357.2017.1419617.
354. WHO's Global Health Estimates. The top 10 causes of death (доступно онлайн за посиланням: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>)
355. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare

- Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016 Jun; 47(6):e98-e169. DOI: 10.1161/STR.0000000000000098.
356. Winstein CJ, Wolf SL, Dromerick AW, Lane CJ, Nelsen MA, Lewthwaite R, Cen SY, Azen SP; Interdisciplinary Comprehensive Arm Rehabilitation Evaluation (ICARE) Investigative Team. Effect of a Task-Oriented Rehabilitation Program on Upper Extremity Recovery Following Motor Stroke: The ICARE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Feb 9; 315(6):571-81. doi: 10.1001/jama.2016.0276.
357. Wolf SL, Thompson PA, Winstein CJ, Miller JP, Blanton SR, Nichols-Larsen DS, et al. The EXCITE stroke trial: comparing early and delayed constraint-induced movement therapy. *Stroke*. 2010 Oct; 41(10):2309-15. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.588723.
358. World Health Organization. How to use the ICF: A practical manual for using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Geneva: WHO, 2013 (доступно онлайн за посиланням: <https://www.who.int/classifications/drafticfpracticalmanual2.pdf?ua=1>).
359. World Health Organization. Obesity and overweight. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2020 (11.02.2022 онлайн-доступ за посиланням: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>).
360. Yamal JM, Grotta JC. National Institutes of Health Stroke Scale as an Outcome Measure for Acute Stroke Trials. *Stroke*. 2021 Jan; 52(1):142-143. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032994.
361. Zai L, Ferrari C, Subbaiah S, Havton LA, Coppola G, Strittmatter S, et al. Inosine alters gene expression and axonal projections in neurons contralateral to a cortical infarct and improves skilled use of the impaired limb. *J Neurosci*. 2009 Jun 24;29(25):8187-97. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0414-09.2009.
362. Zeiler SR, Hubbard R, Gibson EM, Zheng T, Ng K, O'Brien R, Krakauer JW. Paradoxical Motor Recovery from a First Stroke After Induction of a Second Stroke:

Reopening a Postischemic Sensitive Period. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016 Sep; 30(8):794-800. doi: 10.1177/1545968315624783.

363. Zeiler SR. Should We Care About Early Post-Stroke Rehabilitation? Not Yet, but Soon. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Feb 20; 19(3):13. doi: 10.1007/s11910-019-0927-x.

364. Zeltzer L. Mini-Mental State Examination (MMSE). *Stroke Engine*, 2020 (доступно онлайн за посиланням: <https://strokengine.ca/en/assessments/mini-mental-state-examination-mmse/>)

365. Zerna C, Thomalla G, Campbell BCV, Rha JH, Hill MD. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *Lancet*. 2018 Oct 6; 392(10154):1247-1256. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31874-9.

366. Zhao L, Wang L, Lu M, Hu W, Xiu S. Hyperglycemia is associated with poor in-hospital outcome in elderly patients with acute ischemic stroke. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Aug; 98(31):e16723. doi: 10.1097/MD.00000000000016723.

367. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983 Jun; 67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

368. Zinn S, Dudley TK, Bosworth HB, Hoenig HM, Duncan PW, Horner RD. The effect of poststroke cognitive impairment on rehabilitation process and functional outcome. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004 Jul; 85(7):1084-90. doi: 10.1016/j.apmr.2003.10.022.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Публікації у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз

Scopus та Web of Science:

1. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Соколова Л.К., Таран Л.Ф., Соколова Л.І. Роль визначення глікованого гемоглобіну у пацієнтів з мозковим інсультом. Проблеми ендокринної патології. 2021; №1:66-74. DOI: 10.21856/j-PEP.2021.1.09 (Scopus, Q4) (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).
2. Flomin Y.V., Gurianov V.G., Guliaieva M.V., Kushnerenko O.L., Gavryliv I.R., Sokolova L.I. Predictors of independent walking recovery after stroke in patients admitted to an integrated stroke unit. World of Medicine and Biology. 2021; №4 (78):172-176. DOI: 10.26724/2079-8334-2021-4-78-172-176 (WoS) (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).
3. Flomin Y., Hurianov V., Sokolova L. Admission Variables Associated with Independent Ambulation at Time of Discharge from a Comprehensive Stroke Unit. Wiad Lek. 2021; 74(8):1844-1849. PMID: 34537731 (Scopus, Q4) (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

Публікації у фахових виданнях України:

4. Яворская В.А., Бондарь О.Б., Фломин Ю.В. Патогенетическая классификация острого ишемического инсульта. Український неврологічний журнал. 2008; №1(6):5-11 (*Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук*

літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті).

5. Яворская В.А., Бондарь О.Б., Фломин Ю.В. Как в клинической практике отличить атеросклеротический и кардиоэмболический инсульт? Международный медицинский журнал. 2008; 14(1):39-48 (*Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

6. Самосюк И.З., Фломин Ю.В., Самосюк Н.И., Гаврылив И.Р., Александренко В.А. Постинсультная когнитивная дисфункция: спектр нарушений и современные подходы к их выявлению и лечению. Міжнародний неврологічний журнал. 2012; №8(54):102-111 (*Особистий внесок здобувача: пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

7. Фломин Ю.В. Нарушения ходьбы после инсульта и при других неврологических заболеваниях: современный междисциплинарный подход к диагностике, лечению и реабилитации. Міжнародний неврологічний журнал. 2013; №5(59):121-132.

8. Фломин Ю.В., Гуляева М.В., Самосюк Н.И., та співавт. Лечение инсульта в стационаре: ключевые факторы, определяющие исходы болезни. Міжнародний неврологічний журнал. 2014; №7(69):46-57 (*Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

9. Фломин Ю.В., Гаврылив И.Р., Гуляева М.В., Пионтковская Н.И. Профилактика и лечение спастичности у пациентов после инсульта: современный междисциплинарный подход и опыт одного центра. Український неврологічний журнал. 2014; №1(30): 89-96 (*Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

10. Матяш Ю.А., Фломин Ю.В. Тревожные расстройства у пациентов после инсульта: клиническое значение, выявление и современные подходы к фармакотерапии. *Сімейна медицина*. 2017; №3(71):120-125 (*Особистий внесок здобувача: планування огляду, редагування тексту статті*).
11. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Чинники ризику неповного функціонального відновлення у пацієнтів після інсульту, які перебували на лікуванні в інтегрованому інсультному блоці. *Український неврологічний журнал*. 2019; №1:31-39. DOI: 10.30978/UNJ2019-1-31 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).
12. Фломін Ю.В. Ризик неповного функціонального відновлення та стійких обмежень життєдіяльності у пацієнтів, котрі перебували на лікуванні в Інтегрованому інсультному блоці. *Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія*. 2019; № 1(27):21-31. DOI: 10.26683/2304-9359-2019-1(27)-21-31.
13. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Кушнеренко О.Л., Гаврилів І.Р., Гуляєва М.В., Піонтківська Н.І., Соколова Л.І. Предиктори потреби у сторонній допомозі у повсякденному житті серед пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в інтегрованому інсультному блоці. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2019; №5 (107):95-104. DOI: 10.22141/2224-0713.5.107.2019.176707 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).
14. Фломін Ю.В. Прогностичні чинники відсутності значного поліпшення функціонального стану і збереження значної потреби у сторонній допомозі серед пацієнтів з церебральним інсультом, які перебували на лікуванні в Інтегрованому інсультному блоці. *Український вісник психоневрології*. 2019; 27(3):34-41. DOI: 10.36927/2079-0325-V27-is3-2019-5.

15. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Система інтегральної міждисциплінарної оцінки наслідків церебрального інсульту після лікування в інтегрованому інсультному блоці. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2019; № 2(28):50-58. DOI: 10.26683/2304-9359-2019-2(28)-50-58 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).
16. Фломін Ю.В., Трепет Г.С., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Клініко-діагностичний алгоритм визначення підтипу ішемічного інсульту у пацієнтів інтегрованого інсультного блоку. Український неврологічний журнал. 2020; №1-2:20-27. DOI: 10.30978/UNJ2020-1-20 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).
17. Фломін Ю.В., Трепет Г.С., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Профіль чинників ризику при основних підтипах ішемічного інсульту у пацієнтів, які перебували на лікуванні в інтегрованому інсультному блоці. Український неврологічний журнал. 2020; №3:7-14. DOI: 10.30978/UNJ2020-3-7 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).
18. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Гуляєва М.В., Соколова Л.І. Вплив обсягу реабілітаційної допомоги та періоду захворювання на відновлення незалежності від сторонньої допомоги у пацієнтів з мозковим інсультом. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2020; № 2(32):35-46. DOI: 10.26683/2304-9359-2020-2(32)-35-46 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).
19. Фломін Ю.В., Іванов Д.Д., Червонописька О.М., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Частота, ступінь та предиктори ренальної дисфункції у пацієнтів з мозковим

інсультом. Нирки. Почки. Kidneys. 2020; 9(4):16-24. DOI: 10.22141/2307-1257.9.4.2020.218553 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

20. Фломін Ю.В., Червонописька О.М., Романов В.Ю., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Дослідження ліпопротеїнового профілю у пацієнтів з мозковим інсультом у різні періоди захворювання. Український медичний часопис. 2020; 6 (140), Т.2, XI/XII:40-44. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.140.196272 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

21. Фломін Ю.В. Неврологічні та соматичні ускладнення у пацієнтів з мозковим інсультом до госпіталізації і протягом стаціонарного лікування в Інсультному центрі клініки «Оберіг». Українська інтервенційна нейрорадіологія та хірургія 2021; №1(35):14-25. DOI: 10.26683/2786-4855-2021-1(35)-14-25.

22. Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Постінсультні когнітивні порушення: результати скринінгу з використанням MMSE і MoCA та предиктори їх збереження після лікування в Інсультному центрі. Український неврологічний журнал 2021; №3-4:31-41. DOI: 10.30978/UNJ2021-3-43 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

23. Фломін Ю.В., Маляров С.О., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Оцінка та прогноз афективних розладів у пацієнтів після мозкового інсульту з використанням сучасних шкал. Український неврологічний журнал 2022; №1-2:24-33. DOI: 10.30978/UNJ2022-1-24 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

24. Фломін Ю.В. Визначення підтипу ішемічного мозкового інсульту: уніфікований алгоритм та його використання в інтегрованому інсультному блоці. Українська Інтервенційна Нейрорадіологія та Хірургія 2022; № 3(41):29-37. DOI: 10.26683/2786-4855-2022-3(41)-29-37.
25. Фломін Ю.В. Частота когнітивних порушень у пацієнтів інтегрованого інсультного блоку у різних періодах інсульту. Міжнародний неврологічний журнал 2022; 18(8):8-14. DOI: 10.22141/2224-0713.18.8.2022.982.
26. Фломін Ю.В., Гетьман Т.В., Гуляєва М.В., Гаврилів І.Р., Цуркаленко О.С. Визначення етіології мозкового інсульту: від найчастіших до рідкісних причин. Українська Інтервенційна Нейрорадіологія та Хірургія 2022; 2(40):11-40. DOI: 10.26683/2786-4855-2022-2(40)-11-40 (*Особистий внесок здобувача: планування огляду, пошук літератури, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).
27. Фломін Ю.В. Неврологічне та функціональне відновлення після інсульту при лікуванні в інтегрованому інсультному блоці в Україні. Міжнародний неврологічний журнал 2023; 19(1):40-47. DOI: 10.22141/2224-0713.19.1.2023.994.
28. Flomin Y., Honchar A. Stroke-associated pneumonia risk estimation in patients admitted to a comprehensive stroke unit at different phases after stroke. Ukrainian scientific medical youth journal 2023; №1(136):84-93. DOI: 10.32345/USMYJ.1(136).2023.84-93 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, збір та обробка даних, підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

29. Фломін Ю.В. Роль інсультних шкал: інсультная шкала национальных институтов здоровья США (NIHSS). Матеріали Другої науково-практичної конференції «Карпатські читання» (Ужгород, 25-28 червня 2008 р.): 15-16.

30. Фломін Ю.В. Проблеми лежачих хворих. Матеріали першого науково-освітнього форуму «Академія інсульту» (Київ, 5-6 листопада 2009 р.): 37.
31. Фломін Ю.В. Профілактика інсульту – больше, чем таблетки. Матеріали 2-го Національного конгресу «Інсульт та судинно-мозкові захворювання» (Київ, 3-5 листопада 2010 р.): 74-75.
32. Фломін Ю.В. Антитромботичні засоби для профілактики судинних подій після ішемічного інсульту. Матеріали 2-го Національного конгресу «Інсульт та судинно-мозкові захворювання» (Київ, 3-5 листопада 2010 р.): 72-74.
33. Фломін Ю.В. Нарушения ходьбы при неврологических заболеваниях: диагностика и современные лечебные подходы. Матеріали Другого міжнародного конгресу «Всеукраїнський форум нейрореабілітації та медико-соціальної експертизи» (Дніпропетровськ, 27-28 березня 2014 року): 37.
34. Flomin Y., Gulyaeva M., Gavryliv I., Piontkivska N., Sorochinska T. Comprehensive stroke unit experience in a developing country. *Int J Stroke* 2014 Oct; 9 (Suppl. 3): 294 (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, підготовка першого варіанту тез, редагування тез*).
35. Maryna G., Flomin Y., Romanyshyn M., Piontkivska N., Piontkivskiy M. The results of early multidisciplinary rehabilitation of stroke patients in the specialized stroke center in Ukraine. *Eur Stroke J* 2017; 2(1S): 170 (Abstracts of the 3rd European Stroke Organisation Conference 2017, Abstract AS03-027). (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження, підготовка першого варіанту тез, редагування тез*).
36. Flomin Y. Predictors of independent ambulation in stroke patients. 8th European Stroke Organisation Conference (ESOC), 4-6 May 2022, Lyon, France, E-Poster P0242/554.

Наукові праці в інших журналах:

37. Фломин Ю.В. Клинические шкалы в неврологии: использование инсультной шкалы Национальных институтов здоровья США для оценки тяжести инсульта и выбора лечебной тактики. Нейрон ревю. 2013; №1: 15-24.
38. Гуляева М.В., Фломін Ю.В., Гуляев Д.В. Інсультний центр клініки "Оберіг": 5 років ефективної боротьби з інсультом. Судинні захворювання головного мозку. 2015; №3-4: 54-56 (*Особистий внесок здобувача: підготовка першого варіанту рукопису, редагування тексту статті*).

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Результати дисертації були представлені на Другій науково-практичній конференції «Карпатські читання» (Ужгород, 25-28 червня 2008 р.) – усна доповідь, Першому науково-освітньому форумі «Академія інсульту» (Київ, 5-6 листопада 2009 р.) – усна доповідь, 2-му Національному конгресі «Інсульт та судинно-мозкові захворювання» (Київ, 3-5 листопада 2010 р.) – дві усні доповіді, Другому міжнародному конгресі «Всеукраїнський форум нейрореабілітації та медико-соціальної експертизи» (Дніпропетровськ, 27-28 березня 2014 року) – усна доповідь; 9th World Stroke Congress (Istanbul, Turkey, 22-25 October 2014) – постерна доповідь, 3rd European Stroke Organisation Conference (Prague, Czech Republic, 16-18 May 2017) – постерна доповідь та 8th European Stroke Organisation Conference (Lyon, France, 4-6 May 2022) – постерна доповідь.

**КЛІНІЧНИЙ МАРШРУТ ПАЦІЄНТА З ІМІ, ЯКИЙ БУВ
ГОСПІТАЛІЗОВАНИЙ В ПІБ У НАЙГОСТРІШОМУ АБО ГОСТРОМУ
ПЕРІОДІ (БЕЗ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЙНИХ ВТРУЧАНЬ)**

ПІБ пацієнта _____ Вік _____ років

Стать ч /ж. Дата та час госпіталізації _____ год. _____ хв. « ____ » _____ 20__ р.

Дата та час початку захворювання _____ год. _____ хв. « ____ » _____ 20__ р.

Втручання	Дата	Час	Підпис
ЗАГАЛЬНІ ЗАХОДИ			
Розпочати моніторинг вітальних функцій та насичення крові киснем			
Ліжковий режим протягом перших 24 годин від початку захворювання, регулярна зміна положення у ліжку			
Підняти головний кінець ліжка на 30°			
Оцінити за NIHSS та запланувати повторну оцінку через 24 години			
Призначити повторну оцінку неврологічного дефіциту кожні 8 годин			
Сформувати план обстеження та лікування			
Підтримувати систолічний АТ <220 мм рт.ст. і діастолічний АТ <120 мм рт.ст.			
Провести скринінг на дисфагію і заповнити відповідну форму (нічого через рот до проведення скринінгу щодо дисфагії)			
У разі дисфагії встановити назогастральний зонд і призначити ентеральне харчування			
Якщо дисфагії немає, розпочати прийом їжі та рідини через рот (під наглядом!)			
Оцінити ризик пролежнів і ризик падіння, заповнити відповідні форми			

Продовження таблиці Додатку В

МЕДИКАМЕНТИ			
Призначити внутрішньовенну інфузію розчину кристалоїдів 50-100 мл на годину до початку ентерального харчування			
Призначити АСК 150-300 мг 1 раз на добу			
Призначити медикаментозну профілактику ТГВ та ТЕЛА (еноксапарин 0,4 мл п/ш 1 раз на добу)			
Продовжити або розпочати лікування статинами (аторвастатин 40-80 мг 1 раз на добу)			
У разі гіперглікемії призначити інсуліни короткої дії, щоб підтримувати глікемію 6-10 ммоль/л			
У разі температури тіла $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ призначити парацетамол 1 г в/в 2-4 рази на добу, щоб підтримувати нормотермію			
У разі АТ $>220/120$ мм рт.ст., урапідил в/в болус 5-10 мг або інфузія 5-10 мг/год.			
ДОСЛІДЖЕННЯ			
МСКТ голови + МСКТА або МРТ + МРА при госпіталізації			
Повторна МСКТ голови або МРТ головного мозку через 24-72 години			
ТТЕ			
ТЕЕ			
МСКТ ОГК (з контрастом/без контрасту)			
МСКТ іншої ділянки: _____			
Дуплексне сканування судин шії			
Дуплексне сканування вен ніг			
Холтерівський моніторинг ЕКГ (___ годин)			
ТТЕ + тест з бульбашками			
ЛАБОРАТОРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ			
Клінічний аналіз крові			
Рівень глюкози			

Продовження таблиці Додатку В

Рівень електролітів сироватки			
Коагулограма			
Рівень тропоніну			
Рівень D-димеру			
Ниркові проби			
Рівень СРБ			
Печінкові проби			
Ліпидограма			
Рівень ТТГ			
КОНСУЛЬТАЦІЇ			
Кардіолог			
Фізичний терапевт			
Ерготерапевт			
Логопед (терапевт мови та мовлення)			
Ендокринолог			
Уролог			
Лікар-_____			
Примітки. ОГК – органи грудної клітки. ТГВ – тромбоз глибоких вен. ТЕЕ – трансезофагеальна ехокардіографія. ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії. ТТГ – тиреотропний гормон. ТТЕ – трансторакальна ехокардіографія.			

**КЛІНІЧНИЙ МАРШРУТ ПАЦІЄНТА З ВМК, ЯКИЙ БУВ
ГОСПІТАЛІЗОВАНИЙ В ПБ У НАЙГОСТРІШОМУ АБО ГОСТРОМУ
ПЕРІОДІ ЗАХВОРЮВАННЯ (БЕЗ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ)**

ПІБ пацієнта _____ Вік _____ років

Стать ч / ж. Дата та час госпіталізації _____ год. _____ хв. «__» _____ 20__ р.

Дата та час початку захворювання _____ год. _____ хв. «__» _____ 20__ р.

Втручання	Дата	Час	Підпис
ЗАГАЛЬНІ ЗАХОДИ			
Розпочати моніторинг вітальних функцій та насичення крові киснем			
Ліжковий режим протягом перших 24 годин від початку захворювання, регулярна зміна положення у ліжку			
Підняти головний кінець ліжка на 30°			
Оцінити за NIHSS та ШКГ			
Сформувати план обстеження та лікування			
Визначити початковий рівень АТ, температури тіла та рівень глюкози, а також стан системи гемокоагуляції. У разі наявності розпочати корекцію гіпертензії до цільового рівня АТ 140 (130-150) мм рт. ст., гіпокоагуляції, гіпертермії та гіперглікемії.			
Провести скринінг на дисфагію і заповнити відповідну форму (нічого через рот до проведення скринінгу щодо дисфагії)			
У разі дисфагії встановити назогастральний зонд і призначити ентеральне харчування			
Якщо дисфагії немає, розпочати прийом їжі та рідини через рот (під наглядом!)			

Продовження таблиці Додатку Г

Оцінити ризик пролежнів і ризик падіння, заповнити відповідні форми			
МЕДИКАМЕНТИ			
Призначити внутрішньовенну інфузію розчину кристалоїдів 50-100 мл на годину до початку ентерального харчування			
У разі АТ >150 мм рт.ст., урапідил в/в болюс 5-10 мг або інфузія 5-10 мг/год.			
Призначити базові антигіпертензивні засоби, якщо пацієнт може приймати таблетки			
У разі гіпокоагуляції призначити засоби для її усунення [†]			
У разі підвищеного ВЧТ розглянути його медикаментозне лікування (гіпертонічний розчин NaCl, розчин маніту в/в), а також хірургічну декомпресію			
Призначити медикаментозну профілактику ТГВ та ТЕЛА (еноксапарин 0,4 мл п/ш 1 раз на добу) ПІСЛЯ ЗУПИНКИ КРОВОТЕЧІ*			
У разі гіперглікемії призначити моніторинг рівня глюкози та введення інсуліну короткої дії, щоб підтримувати глікемію 6-10 ммоль/л			
У разі температури тіла $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ призначити парацетамол 1 г в/в 2-4 рази на добу, щоб підтримувати нормотермію			
ДОСЛІДЖЕННЯ			
МСКТ голови + МСКТА або МРТ + МРА при госпіталізації			
Повторна МСКТ голови або МРТ головного мозку через 24-72 години			
МСКТ ОГК (з контрастом/без контрасту)			
МСКТ іншої ділянки: _____			
Дуплексне сканування вен ніг			

Продовження таблиці Додатку Г

ЛАБОРАТОРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ			
Клінічний аналіз крові			
Рівень глюкози			
Рівень електролітів сироватки			
Коагулограма			
Рівень тропоніну			
Рівень D-димеру			
Ниркові проби			
Рівень СРБ			
Печінкові проби			
Рівень ТТГ			
КОНСУЛЬТАЦІЇ			
Нейрохірург (<i>cito!</i>)			
Кардіолог			
Фізичний терапевт			
Ерготерапевт			
Логопед (терапевт мови та мовлення)			
Ендокринолог			
Уролог			
Лікар-_____			
<p>Примітки. †У разі лікування варфарином для усунення гіпокоагуляції (МНС\geq2,0) слід використовувати вітамін К та 4-факторний концентрат протромбінового комплексу, у разі лікування гепарином або гепаринами низької молекулярної маси – протаміну сульфат, у разі лікування дабігатраном – ідаруцизумаб, у разі лікування іншими прямими пероральними антикоагулянтами – 4-факторний концентрат протромбінового комплексу. *Доказами зупинки внутрішньочерепної кровотечі є відсутність ознак збільшення об'єму крові та нових крововиливів при повторній нейровізуалізації через 24 години. ОГК – органи грудної клітки. ТТГ – тиреотропний гормон. ШКГ – шкала коми Глазго.</p>			

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ У ПРАКТИКУ ТА НАВЧАЛЬНИЙ ПРОЦЕС



РОЗУМНА МЕДИЧНА ДОПОМОГА

Ліцензія МОЗ України Серія АГ № 599781 від 17 січня 2012 року

Вих. № 10-24 від «10» 05 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційного дослідження здобувача кафедри неврології

Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

Фломіна Юрія Володимировича на тему «Динаміка та ступінь відновлення пацієнтів з церебральним інсультом при лікуванні в інтегрованому інсультному блоці у різні періоди захворювання»

Даним актом засвідчується, що результати дисертаційного дослідження здобувача кафедри неврології НМУ ім. О.О. Богомольця Фломіна Ю.В. були впроваджені у роботу Інсультного центру Медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг».

Зокрема в діяльності Інсультного центру використовуються запропонована Ю.В. Фломіним схема обов'язкового первинного обстеження пацієнтів з церебральним інсультом, яка дозволяє у більшості випадків встановити найбільш імовірну етіологію ішемічного мозкового інсульту й обрати оптимальну стратегію вторинної профілактики. Разом з тим, у роботу Інсультного центру була впроваджена методика комплексного оцінювання неврологічних, функціональних та когнітивних наслідків інсульту за допомогою запропонованого Ю.В. Фломіним набору сучасних шкал. Крім того, при розробці та реалізації індивідуальних планів реабілітації пацієнтів після мозкового інсульту застосовуються визначені у дисертаційному дослідженні Ю.В. Фломіна незалежні провісники несприятливих результатів лікування.

В результаті впровадження результатів дисертаційного дослідження Ю.В. Фломіна в Інсультному центрі нашої клініки було досягнуто поліпшення відновлення пацієнтів після церебрального інсульту у різних періодах захворювання.

Медичний директор



[Handwritten signature]

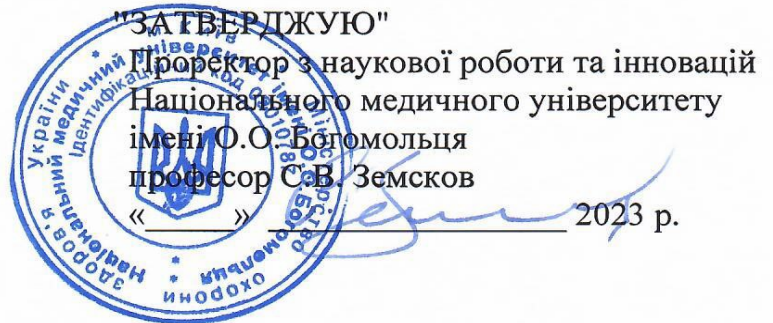
/проф. В.Д. Парій/

Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг»

ТОВ «КАПІТАЛ»
Юридична адреса: Україна, 01011, м. Київ, вул. Лескова, 9
Фактична адреса: Україна, 03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 3 «Б»
тел. +38 044 521 30 03
факс: +38 044 521 03 42
невідкладна медична допомога 30 03
e-mail: 5213003@oberig.ua
www.oberig.ua

Банківські реквізити (UAH):
Розрахунковий рахунок №26003442925200
ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005
Код ЗКПО 32381903

Kapital LLC
3V, Zoologichna Str., Kyiv, 03057, Ukraine
tel. +38 044 521 30 03
fax +38 044 521 03 42
ambulance 30 03
e-mail: 5213003@oberig.ua
www.oberig.ua



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ



**результатів дисертаційного дослідження здобувача кафедри неврології
 НМУ імені О.О. Богомольця Фломіна Юрія Володимировича на тему
 «Динаміка та ступінь відновлення у пацієнтів з церебральним інсультом
 при лікуванні в інтегрованому інсультному блоці у різні періоди
 захворювання» у навчальний процес кафедри фізичної реабілітації та
 спортивної медицини НМУ імені О.О. Богомольця**

1. **Назва пропозиції:** «Інтегральна міждисциплінарна оцінка наслідків церебрального інсульту після лікування в інтегрованому інсультному блоці».
 2. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали статті) Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І. Система інтегральної міждисциплінарної оцінки наслідків церебрального інсульту після лікування в інтегрованому інсультному блоці. *Ендovasкулярна нейрорентгенохірургія*. 2019; № 2(28):50-58.
 3. **Автори інновації:** Фломін Ю.В., Гур'янов В.Г., Соколова Л.І.
 4. **Установи-розробники:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
 5. **Назва навчального закладу, в якому впроваджено:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
- Назва структурного підрозділу:** кафедра фізичної реабілітації та спортивної медицини.
6. **Дисципліни, в яких викладено відповідну інформацію:** «Фізична терапія в нейрореабілітації» та «Клінічна практика з фізичної терапії в нейрореабілітації» (згідно з навчальною програмою).
 7. **Контингент студентів:** студенти 4-6 курсів спеціальності 227 «Терапія та реабілітація».
 8. **Пропозиції:** продовжити впровадження у навчальний процес кафедри.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фізичної реабілітації
 та спортивної медицини
 НМУ імені О.О. Богомольця
 д.мед.н., професор

 /О.Є. Дорофєєва/

«  »  _____ 2023 р.